

【类器官专栏】

类器官在药物筛选及安全性评价中的应用进展

汪 祺¹, 邵子轩², 文海若^{2*}

1. 中国食品药品检定研究院 中药民族药检定所, 北京 100020

2. 中国食品药品检定研究院 安全评价研究所, 北京 100176

摘要: 系统综述类器官技术在药物筛选、安全性评价及药动学研究中的最新应用, 并探讨技术标准化与临床转化面临的挑战。通过文献研究和案例分析, 从药物筛选、安全性评价及药动学研究等方面, 分别阐述不同类器官模型的应用场景, 同时分析类器官的表征标准化体系建立的重要意义。类器官在药物筛选中优势明显, 肿瘤类器官已成为抗肿瘤药物筛选的首选模型, 在结直肠癌、肝癌和肺癌等药物筛选中发挥显著优势。在安全性评价方面, 肝脏、心脏、肾脏和大脑等类器官可有效模拟药物导致的毒性。药动学研究中, 肠道、肝脏类器官可以助力研究药物代谢机制。但类器官培养易受多种因素影响, 存在培养成本高、技术要求高、标准化体系尚不完善等问题, 且其与体内真实器官仍有差异。类器官技术虽有局限, 但已展现出高效性和准确性, 为药物研发提供有力支持, 随着技术的不断进步, 其有望推动药物研发的高质量发展。

关键词: 类器官技术; 药物筛选; 安全性评价; 药动学; 标准化建设; 临床应用

中图分类号: R965.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)08-2065-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.08.001

Advances of organoids applied in drug screening and safety evaluation

WANG Qi¹, SHAO Zixuan², WEN Hairuo²

1. Institute of Traditional Chinese Medicine and National Medicine Control, National Institute for Food and Drug Control, Beijing 100020, China

2. Institute of Safety Evaluation, National Institute for Food and Drug Control, Beijing 100176, China

Abstract: To systematically review the latest applications of organoid technology in drug screening, safety evaluation and pharmacokinetic studies, and discuss challenges in technical standardization and clinical translation. Through literature research and case analysis, the application scenarios of different organ models were explained from the aspects of drug screening, safety evaluation and pharmacokinetic studies, and the importance of establishing a standardized system for organoid characterization was analyzed. Organoids demonstrate distinct advantages in drug screening. Tumor organoids have become the preferred model for anti-cancer drug screening, exhibiting remarkable utility in drug screening such as colorectal cancer, liver cancer and lung cancer. In safety evaluation, organoids of the liver, heart, kidney and brain can effectively simulate the toxicity caused by drugs. In pharmacokinetic studies, intestinal and liver organoids can help study drug metabolism mechanisms. However, organoid culture is susceptible to various factors, and there are problems such as high cultivation costs, high technical requirements, and incomplete standardization system, and it is still different from the real organs in the body. Despite current limitations, organoid technology has proven to be a highly efficient and accurate tool for drug development. With the continuous advancement of technology, it is expected to promote the high-quality development of drug research and development.

Key words: organoid technology; drug screening; safety evaluation; pharmacokinetic studies; standardized construction; clinical application

收稿日期: 2025-05-30

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2022YFC2409702)

作者简介: 汪 祺 (1982—), 女, 博士, 研究员, 研究方向为中药质量及安全性评价。E-mail: wangqi@nifdc.org.cn

*通信作者: 文海若, 女, 博士, 研究员, 研究方向为药理毒理学。E-mail: wenhairuo@nifdc.org.cn

伴随先进治疗产品的不断涌现和创新药物研究评价方式的飞速发展,传统的药物有效性和安全性评价模式正在面临挑战。以类器官为代表的非临床研究替代方法发展迅速,在药物筛选、疾病建模、药效评价、药动学研究及毒性预测等领域崭露头角,或将在不久的将来取代整体动物评价模式,并成为未来药物研发新范式^[1]。类器官指利用成体干细胞或多能干细胞三维(3D)培养而形成的具有一定空间结构的组织类似物,从而在结构和功能上模拟真实组织器官^[2]。2009年,Sato等^[3]首次在体外培养出具有自我更新能力并保持肠道腺窝绒毛状结构的小鼠肠道类器官,从而拉开类器官技术研究的帷幕。经过10余年的技术攻关,当前已有成功构建的类器官包括小肠、胃、结肠、肺、膀胱、大脑、肝脏、胰腺、肾脏、卵巢、食道、心脏等,包括肿瘤和正常组织来源的类器官^[4]。根据细胞来源的不同,类器官又可分为成体干细胞(ASC)和多能干细胞(PSC)来源的类器官,而PSC又分为胚胎干细胞(ESC)和诱导多能干细胞(iPSC)。尽管基于ASC的类器官技术无法用于构建正常中枢神经系统模型,但PSC衍生的类器官却可以较好地模拟脑肿瘤的发生发展过程。源于ASC的类器官可更为一致地再现原始组织表型,并可构建恶性肿瘤类器

官,但分化潜能有限,且含有干细胞的器官样本获得不易。而源于ESC/iPSC的类器官的构建方案往往较为复杂,但其异质性使其与生理状态更为接近,并有潜力构建成任意类型的组织生成类器官,可研究人类不同发育阶段的疾病,并可通过现有iPSC资源库获取。来源于患者的成体干细胞类器官(PDO)常见于肿瘤建模与靶向治疗药物筛选,是最常见的类器官之一,在早期药物开发过程中的药效学研究中具有重要价值^[5]。PDO可以取自肿瘤发展过程中的任何阶段,且体外培养和扩增技术较为成熟。研究人员可通过获取少量穿刺活检得到的肝癌、胰腺癌和结肠癌等肿瘤组织,在体外培养构建类器官模型用于药效学筛选。Gao等^[6]报道了用前列腺癌患者的循环肿瘤细胞构建前列腺癌类器官模型。大量研究已证实肿瘤类器官与患者肿瘤的病理组织学特征、分子特征、药物敏感性、遗传稳定性等保持较高的一致性,可在体外长期培养并稳定传代,当前已成程为指导临床个性化用药的体外模型^[7]。

类器官来源主要包括正常/肿瘤组织的成体干细胞或自体细胞编辑后得到的人iPSC。后者更为常见,根据其不同细胞分类,可进一步分化为脑/神经上皮类器官、肾类器官、血管类器官、肺类器官、肝类器官、肠类器官和心脏类器官等(图1)。

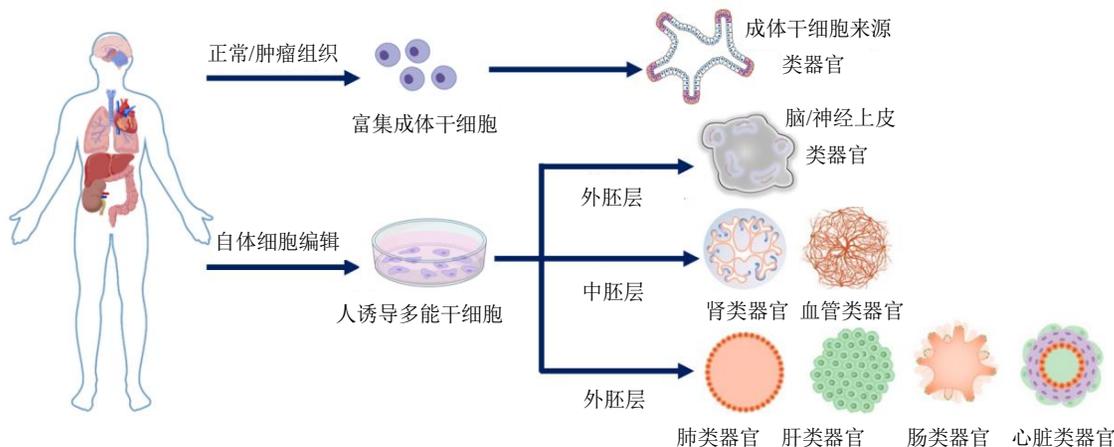


图 1 类器官的来源及种类

Fig. 1 Sources and types of organoids

基因编辑技术也可用于诱导正常组织构建各类疾病类器官模型^[4],肿瘤患者来源的组织的遗传背景较为复杂,后者则可在一致的遗传背景下实现就特定基因对肿瘤发病机制的影响进行评估。该类器官的靶点明确,应用于药物筛选时具有明显优

势。干细胞基因敲入技术的引入实现了类器官可视化。Sato等^[3]对干细胞标记物富含亮氨酸重复序列的G蛋白偶联受体5(LGR5)进行谱系示踪,并发现LGR5表达呈阳性的细胞肿瘤发生过程中具有肿瘤干细胞自我更新和分化的特性。

当前类器官在基因编辑、组学研究、疾病模型、胚胎发育研究、系统发育研究、精准医疗、再生医学、毒理学研究、药物发现、宿主-病原体互作等领域均有广泛应用。国内外已构建多种应用于疾病模拟和机制研究、药物筛选、药物反应预测、毒性研究、生物标志物研究、诊断和个体化治疗的类器官系统，相关研究数据可用于临床治疗方法和治疗剂量的选择。本文就不同类器官模型在药物筛选、安全性评价和药理学研究中的应用进展进行综述，并探讨类器官技术标准化进程，以及类器官的发展前景与挑战。

1 类器官在新药研发中的应用

1.1 药物筛选

与传统二维(2D)细胞培养和动物评价模型相比，类器官的基因组特征、细胞组成和功能特征更接近人体细胞，在类器官模型中得到的药物对药效学靶点的反应性数据对人体数据外推更有参考价值。肿瘤类器官在抗肿瘤药物研发中具有的人源化、高通量、低成本及建模周期短等优势，已成为抗肿瘤药物筛选的首选模型。为降低新药开发的失败率，包括罗氏、礼来、恒瑞医药、药明康德等在内的诸多国内外企业，已陆续以类器官作为“患者替身”开展“准临床试验”。

结直肠癌(CRC)是最常见的恶性肿瘤之一，其增殖与无翅基因整合位点(WNT)和受体酪氨酸激酶(RTK)信号通路的异常激活密切相关。Herpers等^[8]首次使用来自癌症患者的类器官库对500多个双特异性抗体进行筛选后发现可同时靶向WNT和RTK的双特异性抗体派森妥单抗(MCLA-158)，并验证了该抗体可有效抑制鼠类肉瘤病毒癌基因(KRAS)突变型CRC的生长及转移，为后续开发相关靶点药物提供依据。Clever团队利用19个CRC类器官模型筛选83种药物(包括已上市靶向药、一线化疗药和处于临床试验阶段的药物)，研究药物敏感性与患者来源的肿瘤类器官分子特征之间的联系，并测试临床试验药物的有效突变靶点^[9](如WNT加工和分泌的抑制剂IWP-2对环指蛋白43突变型CRC的疗效)，从而为患者提供个性化的治疗方案。

肝癌目前缺乏能够真实再现原发肿瘤病理生理学的体外模型。Broutier等^[10]开发了一种培养系统用于长期、稳定培养源自原代人类健康肝细胞的肝类器官组织。该系统可应用于3种最常见的原发性肝癌(PLC)亚型(即肝细胞癌、胆管癌和混合

型肝细胞胆管癌)肿瘤的原代肝癌类器官培养，并较长期地保留肝组织功能和遗传稳定性。PLC衍生的类器官培养物保留了原始肿瘤的肿瘤形成潜力、组织学特征和转移特性。研究人员进一步基于PLC类器官模型探索了胞外信号调节激酶(ERK)抑制剂SCH772984治疗原发性肝癌的潜力，表明其在个性化医疗方法开发中的优良前景。

肺癌的异质化程度很高，现有的体外肺癌模型难以再现肺癌的多样性及成功预测药物的疗效。有研究使用最常见的肺腺癌组织构建了PDO模型，并进行药物筛选和生物标志物的鉴定^[11]。这一方式可保留肿瘤的原始特性(如遗传异质性和复杂的微环境因素等)，有助于开发针对具体癌症亚型的个性化治疗方案。PDO模型可在临床研究启动之前，对药物的疗效进行预测，从而优化治疗方案并减少临床试验失败的风险。此外，PDO模型的应用也有助于探索肿瘤抗药性作用机制研究。Wang等^[12]开展了基于肺癌类器官模型的靶向治疗和化疗的敏感性试验，以预测临床肿瘤疗效，研究人员将来自临床方案与类器官药物敏感性测试(LCO-DST)结果相同的36例患者的54例类器官分为4组：奥希替尼组、化疗组、双靶向治疗组和其他靶向治疗组，实验结果显示，类器官药敏结果和临床疗效的一致性分别为86.7%、83.3%、100%、70.6%，总体准确率高达83.3%(45/54)。

在肿瘤发生和进展过程中，一些基因的转录抑制，如与抗原处理和呈递相关的基因、免疫检查点基因、趋化因子和其他免疫相关基因，降低了肿瘤细胞与肿瘤浸润淋巴细胞的相互作用，从而使肿瘤细胞逃脱免疫攻击。调控表观遗传的药物，如DNA甲基转移酶和组蛋白去乙酰化酶抑制剂，被认为具有通过重编程肿瘤细胞基因转录，从而逆转免疫抑制的功能。但目前用于肿瘤免疫药物高通量筛选的有效器官模型仍然匮乏，限制了相关研究的进展。Zhou等^[13]建立了一种基于小鼠或癌症患者来源的乳腺肿瘤类器官联合肿瘤特异性T细胞功能相互作用的高通量筛选方法，通过将一定直径的肿瘤类器官在无基质培养基中给予药物治疗48h，然后与鸡卵白蛋白(OVA)特异性CD8⁺T细胞共同培养，通过检测T细胞的活性以及肿瘤细胞的死亡情况等指标，筛选出能够促进抗原呈递和增强T细胞介导的细胞毒性的表观遗传抑制剂。

PSC来源的类器官疾病模型也是有力的药物筛

选工具。Tran 等^[14]应用人 PSC 分化的肾脏类器官经基因编辑后可构建为肾囊肿模型，并使用活体成像对 247 种蛋白激酶进行筛选，最终得到了 9 种可抑制囊肿生长但不影响类器官整体生长的化合物。Pellegrini 等^[15]报道了可分泌类似脑脊液的大脑脉络丛上皮细胞类器官，该模型具有与体内的血脑屏障相似的高选择性，可用于中枢神经系统药物的预测和筛选。

应用类器官模型不仅可以筛选新药，还可以用于探究不同突变类型细胞的药物敏感性差异。北京大学汤富酬团队利用 CRC 类器官建立了创新药物筛选和药效评价平台，以实现“老药

新用”的目的^[16]。这一平台利用基于人类肿瘤类器官对已批准的药物疗效再评价和筛选，从而识别出潜在药物。该团队已在 335 种美国食品药品监督管理局（FDA）批准的适应证非 CRC 的上市药物中成功筛选得到 34 种潜在靶向 CRC 的候选药物。

1.2 安全性评价

人 PSC 衍生得到的类器官可模拟药物产生的毒性，是较为理想的复杂多细胞器官模型。目前，已有肝脏、心脏和肾脏等多种正常组织类器官应用于药物安全性评价。不同来源类器官在药物安全性评价中的应用与特点见表 1。

表 1 不同来源类器官在药物安全性评价中的应用与特点

Table 1 Application and characteristics of organoids from different sources in drug safety evaluation

类型	主要药物毒性评估类型	关键优势	主要局限
肝脏	急性肝损伤、脂肪变性、胆汁淤积、纤维化、免疫反应	高代谢酶活性、多细胞组成，可模拟人特异性代谢与毒性机制，预测灵敏度和特异性较高	缺乏胆道网络、库普弗细胞功能不完善
心脏	心律失常、心功能抑制、心肌细胞死亡	可记录电生理活动（如场电位、搏动频率/幅度），具有多种细胞（心肌细胞、成纤维细胞、内皮细胞），更贴近体内的药物暴露动力学	成熟度、均一性较低，缺乏机械负载
肾脏	肾小球损伤、肾小管损伤	包含多种肾单位结构，反应敏感度高	缺乏完整血管连接和肾单位结构整合
大脑/神经	神经元毒性、神经发育毒性、髓鞘损伤	具有复杂的细胞组成（神经元/胶质细胞），能形成功能性神经网络，可模拟血脑屏障特性	发育成熟度的挑战、批次差异大、无功能性血脑屏障
肺	呼吸道上皮细胞损伤、炎症反应、纤维化	可模拟气液界面（如近气道类器官）、黏液分泌和纤毛功能	复杂结构（如肺泡）构建较难、血管化缺乏
肠道	上皮屏障损伤、炎症反应、肠道上皮细胞死亡	具有良好的肠上皮屏障功能和多种上皮细胞类型，可形成黏液层，可用于菌群共培养	缺乏血管和免疫细胞、蠕动模拟困难
睾丸类器官 (OTs)	生殖细胞毒性	可模拟精子发生阶段结构	高度复杂、成熟度低、周期长
多类器官芯片	多器官毒性、药物代谢和毒性评价、器官相互作用	模拟跨器官药代/药效联系，可预测远端代谢物毒性	系统复杂、标准化困难、成本高

1.2.1 肝脏毒性评价 肝脏类器官在药物毒性风险评估中应用最为广泛。中国科学院丁秋蓉研究团队成功使用人 PSC 构建肝脏类器官，并验证其可模拟多种表型的药物性肝损伤，如脂肪变性、纤维化和免疫反应等^[17]。该模型经乙酰氨基酚、氟尿苷、甲氨蝶呤等致肝损伤阳性化合物处理后，肝脏类器官的表型变化与临床药物安全性研究结果一致。该课题组利用人肝星状细胞建立了抗纤维化药物的高通量筛选系统，并筛选得到 SD208 和伊马替尼 2 种抗肝纤维化效果较好的化合物^[17]。Leite 等^[18]同样使用人多能干细胞构建的用于评价药源性肝损

伤的类器官模型，并使用促肝纤维化药物丙烯醇和甲氨蝶呤对其评价效果进行验证。Shinozawa 等^[19]开发了一种基于肝脏类器官的毒性筛选系统，对 238 种上市药物（包括 32 种阴性对照和 206 种已报道的引起药物性肝损伤的药物）进行了评价，结果显示该方法在预测肝毒性方面具有很高的准确性和可靠性。Ouchi 等^[20]开发了由类肝细胞、类星状细胞和类库普弗细胞等组成的肝脏类器官，这些类器官在转录组水平上与体内肝脏组织高度相似，在游离脂肪酸（FFA）处理下，能够诱导脂质沉积，逐渐表现出代谢相关脂肪性肝病（非酒精性脂肪性肝

炎, NASH) 的关键特征, 包括脂肪变性、炎症反应及纤维化等病理变化。

1.2.2 肾脏毒性评价 肾小球外部包裹着高度特化的足细胞, 通过肾小球基底膜与血管内皮细胞相互作用。当前已建立将人 iPSC 细胞定向分化为肾原代细胞及包含多种肾细胞的类器官的方法, Musah 等^[21]通过改进分化方法, 在 26 d 内将 iPSC 细胞定向分化为成熟人类肾细胞的效率提高至 90% 以上。Hale 等^[22]研究显示, 肾脏微类器官和肾小球类器官培养 96 h 后, 类器官衍生的肾小球仍保留标志物表达, 且足细胞标记物 NEPHRIN 和 PODOCIN 蛋白可较为灵敏地反映阳性药物阿霉素的毒性作用, 该模型可模拟人类足细胞疾病, 并用于筛选足细胞毒性。

1.2.3 神经毒性评价 中枢神经系统是人体最复杂、毒性效应最敏感的系统之一。现有的神经毒性研究模型主要有原代神经细胞培养和实验动物模型, 存在模型复杂度低或遗传背景、细胞类型与人类中枢神经系统存在巨大差异的缺点。人大脑类器官模型具有 10 余种神经细胞类型、能够自我组装形成特征性脑室区 and 大脑皮质的复杂结构, 能够模拟胚胎发育过程中人大脑的结构和电生理特性, 成为神经毒性评价潜在的理想模型, 在毒理学领域应用逐渐广泛。近年来, 国内外基于人大脑类器官模型, 结合单细胞测序、免疫荧光、流式细胞术技术已开展了甲基苯丙胺、尼古丁、酒精和丙戊酸等多种化合物的神经毒性研究^[23], 表明人大脑类器官在药物神经毒性评价中的独特优势。

1.2.4 心脏毒性评价 心脏类器官作为新一代体外模型, 很大程度上保留了人类心脏的生物学特性和功能, 并可进行高通量检测, 以上特点使得心脏类器官适宜作为药物安全性评价工具^[24]。目前心脏类器官已较为广泛地应用于心脏疾病机制研究、药物开发与筛选、心脏毒性评价等领域。在 3D 培养系统中, 药物或小分子的扩散动力学更能代表药物摄取和扩散的体内屏障^[25]。由 iPSC 来源的心肌细胞、原代内皮细胞和成纤维细胞组成的微心脏组织在经超过 10 μmol 舒尼替尼处理后表现出细胞毒性, 而在 2D 培养体系中较低浓度的药物则会因药物生物利用度和摄取率更高而产生严重毒性^[26]。可见, 复杂的体外心脏模型系统适合于高通量平台, 通过迭代方法可测量数百个参数。Mills 等^[27]开发了一种高通量生物工程人心脏类器官系统, 对 105 种

具有促进再生潜力的小分子进行功能筛选, 发现此系统和传统的 2D 分析方法之间存在很大的差异, 并且功能分析揭示了许多筛选得到的化合物的毒性作用, 并鉴定了 2 种对心脏功能没有有害影响的促增殖小分子。2023 年 5 月, 恒瑞医药开发的拟用于治疗肥厚型心肌病以及心肌肥厚导致的心力衰竭的 HRS-1893 片获批开展临床试验。这是国内第 1 个使用基于心脏类器官研究数据获批开展临床研究的新药, 标志着心脏类器官模型在药物研发中的应用获得了监管机构的认可。随着生物工程和组织工程技术的进步, 心脏类器官模型的复杂性和功能性不断提高, 能够更好地模拟人类心脏的生理和病理状态。

1.2.5 生殖毒性评价 当前环境暴露和药物的潜在生殖毒性评价方法主要基于动物实验数据, 研究周期长且对人体生殖毒性风险预测效果欠佳。TOs 是近年来发展的体外 3D 培养体系, 可通过水凝胶、细胞外基质、微流控等技术模拟睾丸组织的复杂结构与生理功能, 从而可研究精子发生动态和间质细胞激素分泌过程。Pendergraft 等^[28]构建人体 TOs, 并比较其对 4 种具有生殖毒性化合物白消安、顺铂、多柔比星和依托泊苷的评估效果。未分化 (培养 2 d) 和已分化 (培养 23 d) 的 TOs 分别暴露于不同浓度的受试物中 48 h 后测定半数抑制浓度 (IC_{50}) 值。在所有药物处理条件下的类器官, 无论是未分化还是已分化存活率都呈现出剂量相关性下降, 证实其作为睾丸毒性筛选工具的应用潜力。

1.2.6 多类器官毒性评价 iPSC 衍生的多类器官芯片系统可以反映人类特定器官功能, 有效重现多器官水平上的药物代谢和反应的复杂过程。近年来, 复杂的多类器官芯片系统也取得重大的进展。Yu 等^[29]将基于 Caco-2 和 HT29-MTX-E12 细胞系构建的肠类器官和基于 HepG2、HUVEC-T1 和经诱导的 THP-1 以及人肝星状细胞构建的 3D 肝脏球体串联在二联器官芯片上, 开发了一种可重复的肠-肝脏的二联器官芯片, 研究拟合了毒代动力学参数, 成功模拟了对乙酰氨基酚 (APAP) 过量后的肝脏毒性过程。该研究探讨了药物代谢产物对远端器官的毒性传导的作用, 从而拓展多器官互作机制探索的可行性。Soltantabar 等^[30]构建的肝脏和心脏类器官共培养芯片中, 2 种组织均可保持较好的活力和人类器官特异性功能: 肝脏类器官中白蛋白、尿素合成功能较好, 且 CYP450 酶呈高表达; 心脏类器官可在一定节律下跳动。除心脏-肝脏类器官芯片外, 也有关于使

用人类器官模型（如大脑、视网膜、心脏、肝脏、肾脏、肺和肠道类器官模型）评价不同组织/器官在暴露于药物化合物、重金属、持久性有机污染物、纳米材料 and 环境空气污染物后的发育毒性和致畸性的研究报道^[31]。

1.3 药动学研究

1.3.1 肠道药物代谢 肠道类器官模型在药物代谢，以及肠道和微生物、免疫系统的相互作用研究中具有重要价值。Kwon 等^[32]由人 PSC 诱导得到了一种功能性人类小肠上皮细胞（hIECs）模型，用于预测口服药物在人体中的吸收。该模型具有肠道分子特征、细胞类型多样性，且肠转运蛋白和代谢酶（如 CYP3A4）呈高活性，比传统的 Caco-2 细胞 2D 培养模型更适合预测由 CYP3A4 代谢并在肠道中吸收的化合物，药动学数据与临床吸收代谢表现一致性更高。Onozato 等^[33]将人 iPS 细胞诱导分化为中肠后再接种在 EZSPHERE 培养板并利用小分子化合物进行后续分化，所形成类器官中包含肠上皮细胞、肠干细胞、杯状细胞、肠内分泌细胞、潘氏细胞、平滑肌细胞和成纤维细胞，以及微绒毛和紧密连接结构，具备外排转运活性和 CYP3A4 代谢功能。药物在临床中测得的 IC₅₀ 与最大血浆浓度（C_{max}）之比可作为安全系数，用于预测药物对肠道的毒性。Kourula 等^[34]指出在伊立替康临床前评估中，与毒物相关的 C_{max} 值在大鼠体内比在犬体内高出 17 倍，其大鼠和犬肠道类器官毒性评估得到的 IC₅₀ 分别为（4.8±1.0）、（15.4±5.0）μmol·L⁻¹，且体内研究验证了大鼠和犬的消化道损伤，提示基于类器官的模型可正确捕捉相关敏感种属。以上类器官为口服药物的药动学评估提供有效手段。

1.3.2 肝脏药物代谢 尽管肝细胞体外评价模型在药动学中应用广泛，但由于传统模型中 CYP450 酶的表达和活性不足，对药物代谢研究价值有限。Ueyama-Toba 等^[35]由原代人肝细胞衍生的类器官中分离得到肝细胞 Org-HEPs，后者的 CYP1A2、CYP2C8、CYP2E1 和 CYP3A4 的代谢活性与原代人肝细胞衍生的类器官相当，明显高于未经培养的原代人肝细胞。Ryu 等^[36]分化诱导人 PSC 构建具有高药物代谢能力的肝类器官，该模型由多种细胞组成，并展示了细胞极性、肝胆结构和显著的 CYP450 活性。Ryu 等^[36]使用该模型评价单萜类天然产物薄荷醇的肝脏代谢机制，显示薄荷醇可抑制 CYP2A6 和 CYP2B6，但激活 CYP3A4。Skottvoll 等^[37]专门

开发了一种用于研究肝脏类器官药物代谢特性的新技术——基于直接电膜提取的质谱分析（dEME-MS），该技术可能成为类器官自动化药物代谢检测一个有价值的工具。

2 类器官的表征标准化体系建立

尽管类器官技术已从模拟简单的细胞结构发展到重现器官复杂的生理功能，应用场景也得到丰富拓展。但如何评价和验证类器官模型的可靠性、科学性和适用性，推动其在新药评价中的应用，是目前国内外监管机构面临的监管科学难题和挑战。

类器官的质量也受到多种因素的影响，如细胞来源、培养条件、传代次数等。类器官构建标准化涉及组织采集、3D 细胞培养、传代、冷冻保存、复苏、废弃处理以及分子特征分析和质量控制等环节，确保类器官产品的质量与稳定性^[38]。有研究表明，短期传代类器官基因突变漂移率低，而长期传代可显著增加基因突变漂移率^[39]。基因组学方法如全基因组测序、全外显子测序、RNA-seq 和 scRNA-seq 等技术可用于分子分析，核型分析和短串联重复序列检测用于鉴定类器官系^[39-40]。评估类器官质量的方法包括形态学观察、多种染色技术和 ATP 含量检测等。因类器官的培养方法和鉴定标准尚未统一，不同实验室之间的培养结果存在差异，这为药物筛选的结果带来了不确定性，这极大程度上限制了研究的可重复性和可比性。如何保证类器官的质量和稳定性，是类器官在药物筛选中应用的关键问题。

同时，类器官的培养效率和稳定性有待进一步提高，特别是对于一些难以培养的组织来源的类器官（如心脏类器官等）^[41]。从实验成本角度看，类器官的培养需要使用特殊的培养基、生长因子和基质等昂贵的试剂，限制其大范围及大规模应用。此外，类器官的培养过程较为复杂，需要专业的技术和设备，对研究人员的要求较高，也在一定程度上阻碍了类器官技术的推广。

因缺乏适宜的动物模型，双特异性抗体 MCLA-158 的临床前研究数据完全基于类器官模型获得，其研究数据获 FDA 受理并批准临床研究，是目前基于类器官数据获批的领先药物。2022 年 9 月美国参议院通过了《FDA 现代化法案 2.0》，鼓励药企采用动物替代模型如类器官模型开展非临床研究。2025 年美国 FDA 在《减少临床前安全性研究中动物试验路线图》中计划逐步淘汰单克隆抗体疗法等药物研发中的传统动物实验，推动类器官、器官芯

片、人工智能 (AI) 模型等新方法学的应用。而标准化体系是替代技术转化落地的重要基石。当前需对类器官的质量控制参数进行规范统一, 以推进国际监管机构建立非动物实验数据库, 实现数据互认。为推动类器官技术的标准化和规范化, 近年来中国学术组织已积极制定一系列类器官构建标准 (表 2),

对多种类器官模型的构建的伦理、来源、培养技术和特性等均提出规范化要求。此外, iPSC 在类器官构建中的应用也得到了相关标准的发布支持。指南和专家共识, 如《肿瘤精准治疗临床应用专家共识》和《肿瘤类器官诊疗平台质量控制标准中国专家共识》为类器官平台的药敏试验提供了指导和建议^[42]。

表 2 我国类器官技术领域相关已发布的团体标准

Table 2 Group standards related to organoid technology in China that have been released

类器官类别	标准名称	发布单位	标准编号	时间
肠道类器官	胃肠道上皮组织类器官构建与保存指南	中国医药生物技术协会	T/CMBA 017-2022	2022-03
	人肠道类器官	中国细胞生物学学会	T/CSCB 0005-2022	2022-09
肝胆类器官	人肝祖细胞类器官构建、质量控制与保藏操作指南	中国研究型医院学会	T/CRHA 017-2023	2023-07
	人胆系上皮组织类器官构建、质量控制与保藏操作指南	中国研究型医院学会	T/CRHA 019-2023	2023-07
	基于人源肝脏类器官的药物肝脏毒性评价技术	中国研究型医院学会	T/CRHA 052-2024	2024-05
肿瘤类器官	人结肠类器官	中国细胞生物学学会	T/CSCB 0006-2022	2022-09
	人正常乳腺及乳腺癌类器官制备、冻存、复苏和鉴定操作指南	中国医药生物技术协会	T/CMBA 020-2023	2023-02
	人源肺癌类器官培养技术规范	上海市遗传学会/上海市计量测试学会	T-SHSYCXH 12-2022	2022-09
	脑肿瘤类器官模型构建技术规范	上海都市型工业协会	T/SHDSGY 167-2023	2023-06
	人肝胆肿瘤细胞类器官构建、质量控制与保藏操作指南	中国研究型医院学会	T/CRHA 018-2023	2023-07
	人肝内胆管癌类器官培养与鉴定	青岛市医养健康产业促进会	T/QMHIPA 001-2024	2024-03

3 类器官技术的前景与挑战

当前类器官构建技术已取得里程碑式的进展, 为药物研发提供更精确、更高效的工具, 还有望大幅缩短药物研发周期并降低成本。近年来使用类器官/器官芯片研究数据获批临床研究的药物如表 3 所示。2022 年美国 FDA 宣布取消新药临床前进行动物实验的强

制要求, 并推荐了以类器官技术为代表的非动物的检测手段。2025 年 4 月 10 日, 美国 FDA 进一步宣布计划逐步淘汰传统动物实验, 转而采用实验室培养的类器官和器官芯片技术评价药物安全性。

在药物筛选方面, 虽然类器官可提供更接近人体生理环境的模型, 但目前类器官与药物相互作用

表 3 应用类器官模型研究数据获批临床研究的代表性案例

Table 3 Representative cases of clinical research approvals based on data from organoid model applications

时间	研发企业	药物名称	药物类型	适应症	类器官类型
2022-02	Cantex Pharmaceuticals, Inc.	Azeliragon	小分子化药	重症 COVID-19	人肺肺泡芯片
2022-08	赛诺菲 (Sanofi)	NCT04658472	人源化单抗	自身免疫性脱髓鞘神经疾病	神经器官芯片
2023-05	江苏恒瑞医药股份有限公司	HRS-1893 片	小分子化药	肥厚型心肌病以及心肌肥厚导致的心力衰竭	心脏器官芯片
2023-06	北京艺妙神州医药科技有限公司	IM83 CAR-T 细胞注射液	细胞基因治疗药物	晚期肝癌	肿瘤芯片
2023-07	齐鲁制药有限公司	QLF3108	双特异性抗体	晚期实体瘤	肿瘤类器官芯片

的机制研究尚不够深入,难以全面、准确地预测药物在人体内的复杂反应过程。此外,类器官模型在高通量药物筛选的应用中,诸如实现类器官的大规模自动化培养和检测等,还面临一些技术挑战。类器官在药物筛选中的应用还面临着伦理和法律方面的挑战。类器官的来源主要是人体组织,涉及到患者的隐私和知情同意等问题^[43]。如何在保证患者权益的前提下,合理地获取和使用人体组织用于类器官的培养,是需要解决的伦理问题。目前,关于类器官在药物筛选中的应用还缺乏相关的法律法规和监管标准,这也给类器官技术的发展和带来了一定的风险^[44]。

值得注意的是,类器官与体内真实器官仍然存在一定的差异,这可能会影响药物筛选的准确性。虽然类器官能够模拟体内器官的部分结构和功能,但它并不能完全等同于真实器官,在细胞组成、微环境等方面还存在一定的差距。如,类器官在长期培养过程中可能会发生遗传变异和表型改变,这也会影响药物筛选的结果。此外,类器官缺乏血管系统,这可能会影响药物的运输和分布,导致药物在类器官中的作用效果与在体内真实器官中的作用效果存在差异。目前有许多学者尝试构建血管化的人脑、肝、肾、肠、心脏等类器官^[45]。微流控技术的应用推进了血管化类器官的构建,但已有的血管化类器官中的血管尺寸和密度与体内的血管结构相差较大,试验体系的稳定性和长期性尚有待改进。此外,新型 3D 生物打印技术和基于 AI 的自动化装置则有助于构建体外循环系统,并实现循环和代谢系统的智能化、可视化调控。

尽管如此,类器官模型已为研究者提供了更为接近体内环境的研究平台,还在药物筛选和安全性评价中展现出了一定高效性和准确性。通过结合人 PSC 诱导分化、3D 细胞培养和器官芯片技术等,研究者们可模拟更为复杂的人体器官功能,从而更好地预测药物在真实体内环境中的反应。相信随着技术的进步和完善,类器官在药物研发中的前景会越来越广阔,为个性化治疗的深入推进提供有力的支撑。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 崔巍,雷颖,康克清,等.类器官在肿瘤研究中的应用进展[J].临床与实验病理学杂志,2024,40(12):1311-1315.

Cui W, Lei Y, Kang K Q, et al. Application progress of organ-like in tumor research [J]. Chin J Clin Exp Pathol, 2024, 40(12): 1311-1315.

[2] Zhao Z X, Chen X Y, Dowbaj A M, et al. Organoids [J]. Nat Rev Meth Primers, 2022, 2: 94.

[3] Sato T, Vries R G, Snippert H J, et al. Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures *in vitro* without a mesenchymal niche [J]. Nature, 2009, 459(7244): 262-265.

[4] Yang J F, Yang Y P, Xu P K, et al. Organoid technologies in antitumor drug screening: Past development, present applications, and future prospects [J]. Int J Surg, 2025.

[5] Yang R C, Wang S Z, Li Z C, et al. Patient-derived organoid co-culture systems as next-generation models for bladder cancer stem cell research [J]. Cancer Lett, 2025, 625: 217793.

[6] Gao D, Vela I, Sboner A, et al. Organoid cultures derived from patients with advanced prostate cancer [J]. Cell, 2014, 159(1): 176-187.

[7] Jurj A, Pasca S, Braicu C, et al. Focus on organoids: Cooperation and interconnection with extracellular vesicles - Is this the future of *in vitro* modeling? [J]. Semin Cancer Biol, 2022, 86: 367-381.

[8] Herpers B, Eppink B, James M I, et al. Functional patient-derived organoid screenings identify MCLA-158 as a therapeutic EGFR × LGR5 bispecific antibody with efficacy in epithelial tumors [J]. Nat Cancer, 2022, 3(4): 418-436.

[9] van de Wetering M, Francies H E, Francis J M, et al. Prospective derivation of a living organoid biobank of colorectal cancer patients [J]. Cell, 2015, 161(4): 933-945.

[10] Broutier L, Mastrogianni G, Versteegen M M, et al. Human primary liver cancer-derived organoid cultures for disease modeling and drug screening [J]. Nat Med, 2017, 23(12): 1424-1435.

[11] Liu Y, Lankadasari M, Rosiene J, et al. Modeling lung adenocarcinoma metastases using patient-derived organoids [J]. Cell Rep Med, 2024, 5(10): 101777.

[12] Wang H M, Zhang C Y, Peng K C, et al. Using patient-derived organoids to predict locally advanced or metastatic lung cancer tumor response: A real-world study [J]. Cell Rep Med, 2023, 4(2): 100911.

[13] Zhou Z L, Van der Jeught K, Fang Y Z, et al. An organoid-based screen for epigenetic inhibitors that stimulate antigen presentation and potentiate T-cell-mediated cytotoxicity [J]. Nat Biomed Eng, 2021, 5(11): 1320-1335.

[14] Tran T, Song C J, Nguyen T, et al. A scalable organoid model of human autosomal dominant polycystic kidney

- disease for disease mechanism and drug discovery [J]. *Cell Stem Cell*, 2022, 29(7): 1083-1101.
- [15] Pellegrini L, Bonfio C, Chadwick J, et al. Human CNS barrier-forming organoids with cerebrospinal fluid production [J]. *Science*, 2020, 369(6500): eaaz5626.
- [16] Mao Y N, Wang W, Yang J W, et al. Drug repurposing screening and mechanism analysis based on human colorectal cancer organoids [J]. *Protein Cell*, 2024, 15(4): 285-304.
- [17] Wu X S, Jiang D C, Yang Y, et al. Modeling drug-induced liver injury and screening for anti-hepatofibrotic compounds using human PSC-derived organoids [J]. *Cell Regen*, 2023, 12(1): 6.
- [18] Leite S B, Roosens T, El Taghdouini A, et al. Novel human hepatic organoid model enables testing of drug-induced liver fibrosis *in vitro* [J]. *Biomaterials*, 2016, 78: 1-10.
- [19] Shinozawa T, Kimura M, Cai Y Q, et al. High-fidelity drug-induced liver injury screen using human pluripotent stem cell-derived organoids [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(3): 831-846.
- [20] Ouchi R E, Togo S, Kimura M, et al. Modeling steatohepatitis in humans with pluripotent stem cell-derived organoids [J]. *Cell Metab*, 2019, 30(2): 374-384.e6.
- [21] Musah S, Dimitrakakis N, Camacho D M, et al. Directed differentiation of human induced pluripotent stem cells into mature kidney podocytes and establishment of a Glomerulus Chip [J]. *Nat Protoc*, 2018, 13(7): 1662-1685.
- [22] Hale L J, Howden S E, Phipson B, et al. 3D organoid-derived human glomeruli for personalised podocyte disease modelling and drug screening [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 5167.
- [23] Qian X Y, Song H J, Ming G L. Brain organoids: Advances, applications and challenges [J]. *Development*, 2019, 146(8): dev166074.
- [24] Laskary A R, Hudson J E, Porrello E R. Designing multicellular cardiac tissue engineering technologies for clinical translation [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2025, 171: 103612.
- [25] Achilli T M, McCalla S, Meyer J, et al. Multilayer spheroids to quantify drug uptake and diffusion in 3D [J]. *Mol Pharm*, 2014, 11(7): 2071-2081.
- [26] Archer C R, Sargeant R, Basak J, et al. Characterization and validation of a human 3D cardiac microtissue for the assessment of changes in cardiac pathology [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 10160.
- [27] Mills R J, Parker B L, Quaife-Ryan G A, et al. Drug screening in human PSC-cardiac organoids identifies proliferative compounds acting via the mevalonate pathway [J]. *Cell Stem Cell*, 2019, 24(6): 895-907.
- [28] Pendergraft S S, Sadri-Ardekani H, Atala A, et al. Three-dimensional testicular organoid: A novel tool for the study of human spermatogenesis and gonadotoxicity *in vitro* [J]. *Biol Reprod*, 2017, 96(3): 720-732.
- [29] Yu Y, Sun B Y, Ye X, et al. Hepatotoxic assessment in a microphysiological system: Simulation of the drug absorption and toxic process after an overdosed acetaminophen on intestinal-liver-on-chip [J]. *Food Chem Toxicol*, 2024, 193: 115016.
- [30] Soltantabar P, Calubaquib E L, Mostafavi E, et al. Heart/liver-on-a-chip as a model for the evaluation of cardiotoxicity induced by chemotherapies [J]. *Organs-on-a-Chip*, 2021, 3: 100008.
- [31] Hu C Y, Yang S, Zhang T Y, et al. Organoids and organoids-on-a-chip as the new testing strategies for environmental toxicology-applications & advantages [J]. *Environ Int*, 2024, 184: 108415.
- [32] Kwon O, Jung K B, Lee K R, et al. The development of a functional human small intestinal epithelium model for drug absorption [J]. *Sci Adv*, 2021, 7(23): eabh1586.
- [33] Onozato D, Yamashita M, Nakanishi A, et al. Generation of intestinal organoids suitable for pharmacokinetic studies from human induced pluripotent stem cells [J]. *Drug Metab Dispos*, 2018, 46(11): 1572-1580.
- [34] Kourula S, Derksen M, Jardi F, et al. Intestinal organoids as an *in vitro* platform to characterize disposition, metabolism, and safety profile of small molecules [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2023, 188: 106481.
- [35] Ueyama-Toba Y, Tong Y R, Mizuguchi H. Application of human liver organoids for pharmaceutical research [J]. *Yakugaku Zasshi*, 2025, 145(3): 189-194.
- [36] Ryu J H, Yu J, Jeon J S, et al. Heterotropic activation of cytochrome P450 3A4 by perillyl alcohol [J]. *Pharmaceutics*, 2024, 16(12): 1581.
- [37] Skottvoll F S, Aizenshtadt A, Hansen F A, et al. Direct electromembrane extraction-based mass spectrometry: A tool for studying drug metabolism properties of liver organoids [J]. *Anal Sens*, 2022, 2(2): e202100051.
- [38] Yang R X, Qi Y, Zhang X Y, et al. Living biobank: Standardization of organoid construction and challenges [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2024, 137(24): 3050-3060.
- [39] Yan H H N, Siu H C, Ho S L, et al. Organoid cultures of early-onset colorectal cancers reveal distinct and rare genetic profiles [J]. *Gut*, 2020, 69(12): 2165-2179.
- [40] Yang R X, Qi Y, Kwan W, et al. Paired organoids from primary gastric cancer and lymphatic metastasis are useful

for personalized medicine [J]. J Transl Med, 2024, 22(1): 754.

[41] Thomas D, Choi S, Alamana C, et al. Cellular and engineered organoids for cardiovascular models [J]. Circ Res, 2022, 130(12): 1780-1802.

[42] Xiang D X, He A N, Zhou R, et al. Building consensus on the application of organoid-based drug sensitivity testing in cancer precision medicine and drug development [J]. Theranostics, 2024, 14(8): 3300-3316.

[43] 罗会宇, 马永慧. 人脑类器官研究和应用的伦理与治理 [J]. 科学学研究, 2025, 43(6): 1302-1310.

Luo H Y, Ma Y H. Ethical issues and governance strategies in human brain organoids research and applications [J]. Stud Sci Sci, 2025, 43(6): 1302-1310.

[44] 程玮璐, 王泽华, 张译丹, 等. 类器官技术在医疗领域的应用和监管挑战 [J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(1): 202-210.

Cheng W L, Wang Z H, Zhang Y D, et al. Application and regulatory challenges of organoid technology in medical field [J]. Chin J Tissue Eng Res, 2025, 29(1): 202-210.

[45] 孙珂, 王婷, 李静颐, 等. 血管化类器官的构建思路与技术挑战 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(2): 126-133.

Sun K, Wang T, Li J Y, et al. Ideas and technical challenges of vascularized organoid construction [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(2): 126-133.

[责任编辑 刘东博]



• 公益广告 •

