

类器官芯片在实体瘤研究中的应用进展

钟林珂, 冯 唐*

四川大学华西医院生物治疗科 四川成都

【摘要】实体瘤是由肿瘤细胞、基质细胞、免疫成分、血管网络及细胞外基质共同参与的动态体系。如何在体外模型中更真实地重建这一复杂过程,是实体瘤基础研究、药物筛选和个体化治疗评估面临的重要问题。类器官,是一种能够保留患者来源肿瘤的部分组织结构、遗传特征和异质性的 3D 培养体系,为实体瘤研究提供了较传统二维培养更接近体内状态的模型。然而,单纯类器官体系仍难以充分模拟体内持续流动的营养交换、力学刺激、血管灌注以及免疫细胞参与的微环境调控过程,这也限制了其在肿瘤发生发展、侵袭转移和治疗反应研究中的解释力。微流控芯片技术为类器官模型提供了更加可控和动态的培养环境。类器官芯片通过整合微尺度流体控制、多细胞共培养、组织界面构建和实时检测等功能,使研究者能够在更接近生理状态条件下观察肿瘤细胞与微环境之间的相互作用。近年来,该技术已逐渐应用于肺癌、肝癌、结直肠癌、乳腺癌及胰腺癌等多种实体瘤研究,在疾病建模、药物敏感性检测、转移过程模拟和个体化治疗预测方面显示出较大潜力。本文围绕类器官芯片的构建基础、关键技术和实体瘤研究应用进行综述,并进一步分析其在模型稳定性、血管化与免疫系统整合、检测标准化及临床转化方面仍需解决的问题。

【关键词】类器官芯片; 实体瘤; 三维建模; 微流控技术; 肿瘤微环境; 个体化医疗

【基金项目】国家自然科学基金 (No. 32401087)

【收稿日期】2026 年 5 月 15 日 **【出刊日期】**2026 年 6 月 27 日 **【DOI】**10.12208/j.jmbr.20260001

Advances in the application of organoid-on-chip technology in solid tumor research

Linke Zhong, Tang Feng*

Department of Biotherapy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan

【Abstract】 Solid tumors are evolving tissue ecosystems shaped by tumor cells, stromal components, immune cells, vascular structures, extracellular matrix, and physical cues. This biological complexity has exposed the limitations of conventional in vitro models and has created a growing need for experimental systems that can better capture the dynamic nature of tumor development and therapeutic response. Organoids have substantially improved tumor modeling because they preserve, at least in part, the architecture, genetic features, and heterogeneity of patient-derived tissues. Nevertheless, organoids cultured under conventional static conditions remain incomplete representations of the in vivo tumor microenvironment. In particular, they often lack controlled fluid flow, vascular perfusion, immune participation, mechanical stimulation, and spatially organized tissue interfaces, all of which are essential for understanding tumor progression, invasion, metastasis, and drug resistance. The integration of organoids with microfluidic chip technology offers a practical way to address some of these limitations. Organoid-on-chip platforms allow precise regulation of fluid transport, multicellular co-culture, biochemical gradients, tissue-tissue interfaces, and real-time monitoring within a miniaturized and controllable system. These features make them especially valuable for investigating tumor-microenvironment interactions, evaluating drug sensitivity, modeling metastatic processes, and supporting patient-specific therapeutic assessment. In recent years, organoid-on-chip systems have been applied to a range of solid tumors, including lung, liver, colorectal, breast, and pancreatic cancers,

*通讯作者: 冯唐

where they have provided more physiologically relevant platforms for both mechanistic studies and translational research. In this review, we discuss the design principles, technical components, and major applications of organoid-on-chip platforms in solid tumor research. We also examine key barriers that continue to restrict their broader use, including reproducibility, long-term culture stability, vascular and immune integration, readout standardization, scalability, and clinical validation. Rather than considering organoid-on-chip systems as a simple extension of conventional organoid culture, we argue that they represent an important step toward dynamic reconstruction of tumor biology in vitro and may become a useful bridge between experimental cancer models and individualized treatment decision-making.

【Keywords】 Organoid-on-chip; Solid tumor; 3D modeling; Microfluidics; Tumor microenvironment; Personalized medicine

实体瘤是最常见的恶性肿瘤类型之一, 其发生与发展过程受多因素、多步骤及复杂肿瘤微环境的共同调控。传统二维细胞培养模型由于缺乏三维结构及细胞与微环境之间的复杂相互作用, 难以准确反映体内肿瘤的异质性、演化过程及治疗反应特征。尽管动物模型在一定程度上能够模拟肿瘤的复杂生物学行为, 但其在伦理限制、实验成本、研究周期以及人源异质性等方面仍存在不足, 尤其在个体化研究和高通量筛选中应用受限。因此, 构建兼具体内相关性与体外可操作性的实体瘤模型, 已成为肿瘤基础与转化研究中的重要问题。

类器官(organoid)作为近年来发展的三维体外模型, 来源于干细胞或组织来源的上皮细胞, 在适宜的三维培养条件下可形成具有一定结构和功能特征的自组织体系, 并在一定程度上保留原始组织的空间结构、生物学特性及遗传背景。与传统二维细胞系相比, 类器官在反映肿瘤异质性、维持关键基因特征及个体差异方面具有优势, 已被广泛应用于肿瘤发生机制研究、药物筛选及治疗反应评估。然而, 现有类器官体系在血管成分、免疫细胞参与及力学微环境等方面仍存在不足, 限制了其对体内肿瘤微环境的全面模拟。

微流控芯片(microfluidic chip)技术的发展为改善上述问题提供了新的技术路径。该技术通过在微尺度通道中对液体流动、物质交换及细胞分布进行精确调控, 使构建具有一定生理相关性的体外模型成为可能。基于此, 类器官与器官芯片技术的结合形成了类器官芯片(organoid-on-chip)系统。该系统能够在动态条件下实现多细胞共培养及微环境调控, 在一定程度上增强对肿瘤—微环境相互作用及相关生物学过程的模拟能力。

近年来, 随着工程技术与生物医学研究的交叉发展, 类器官芯片在多种实体瘤研究中逐步得到应用。本文围绕类器官芯片的构建基础及其在实体瘤研究中的应用进展进行综述, 并对其存在的主要问题及未来发展方向进行讨论, 以期对相关研究提供参考。

1 类器官芯片的构建基础与技术演进

1.1 类器官模型的构建与特点

肿瘤类器官通常通过将消化分离后的肿瘤组织与基质胶混合, 构建三维培养体系, 并在含有 R-spondin1、Wnt3a、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)及转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)等因子的培养基中维持生长^[1]。在此基础上, 类器官模型可来源于患者手术切除组织或活检样本形成患者来源类器官(patient-derived organoids, PDOs), 或来源于成体干细胞及多能干细胞的体外培养体系。已有研究表明, PDOs在一定程度上可用于预测患者治疗反应^[2], 例如基于结直肠癌原发灶及转移灶构建的类器官模型可用于体外药物敏感性评估^[3]。此外, 来源于Lgr5⁺肠道干细胞的类器官可重建隐窝-绒毛结构, 为肿瘤及相关疾病研究提供重要模型基础^[4]。而针对HPV相关肿瘤的类器官模型亦可保留关键致癌基因特征^[5]。

在培养体系方面, 传统方法主要依赖Matrigel模拟细胞外基质环境, 而近年来基于明胶类材料的三维培养体系(gelatinous biomaterial-based organoid, GBO)逐渐发展, 在结构支持及可调控性方面表现出一定优势^[6]。总体而言, 类器官模型在保留肿瘤组织异质性及基因特征方面具有优势, 并已应用于药物筛选等研究^[7]。Zhu及同事收集了64个肝胆肿瘤患者组织, 通过多细胞共培养, 观察到这些肿瘤类器

官对 265 种代谢和表观遗传学相关化学物质以及 36 种抗癌药物的不同反应, 显示类器官对肿瘤微环境的模拟能力^[8]。然而, 现有类器官体系仍存在血管结构缺乏、免疫及基质成分逐渐丢失等问题, 从而限制其对肿瘤微环境及治疗反应的准确模拟^[9,10]。此外, 其在多器官相互作用及组织成熟度仍与体内存在差异^[11]。

1.2 器官芯片的起源与发展

微流控芯片技术通过在微尺度通道中精确控制流体灌注、物质交换及力学参数, 实现对细胞微环境的动态调控, 从而为构建具有一定生理相关性的体外模型提供技术支持^[12,13]。在此基础上, 芯片平台可集成电化学传感器等检测模块, 实现对类器官阻抗变化及药物反应的实时监测^[14]。同时, 基于微流控的循环肿瘤细胞 (circulating tumor cells, CTCs) 分选技术可提高细胞捕获效率 (由早期的不到 20% 提升至 74%), 且所提取的 CTCs 支持后续类器官构建及功能分析^[15]。材料方面, 天然基质如胶原及明胶可用于模拟细胞外基质环境, 而聚二甲基硅氧烷 (polydimethylsiloxane, PDMS) 等合成材料因其良好的物理特性被广泛用于芯片构建^[16,17]。

微流控芯片可通过调控血流灌注、剪切力及化学梯度等参数, 对肿瘤微环境关键特征进行模拟。例如, Paek 等将微流控三维 (3D) 细胞培养与血管生成自组装原理相结合, 在体外构建了可灌注的 3D 微血管床, 可实现原代人血管内皮细胞与成纤维细胞的共培养, 从而完成 3D 血管网络的全新形成、吻合及可控灌注; 重现血管化人体组织中器官特异的细胞异质性与结构组织, 方便后期研究药物递送及肿瘤结构变化^[18]。杜宇等人构建了复现肝血窦和狄氏间隙结构、整合了 4 种肝系细胞的肝血窦芯片; 在天然基质材料中构建了三维管状的胆管芯片, 并结合胆管类器官, 发展了人源血管化胆管类器官芯片, 可在体外高度还原肝脏生理微环境^[19]。在肿瘤类器官研究中, 传感器集成技术的应用正逐渐成为监测微环境、药物响应和细胞动态的重要工具。蒋得明团队^[20]提出了一种用于检测细胞活性氧水平的电化学细胞传感器的设计方法, 实现了对细胞活性氧的快速检测, 能够用于抗肺癌药物筛选与相关的基础研究, 并且提出可通过结合多个类器官模型和多个传感器芯片实现对患者的药物应答的可靠预测, 有望指导肺癌患者的个体化治疗。随着肿瘤类器官的逐

步发展, 动态监控功能主要通过微流控芯片、传感器集成和实时成像技术实现, 可用于动态监测药物反应, 实现高通量药物筛选。Schuster 等人^[21]将微流控芯片与电传感器相耦合, 建立了一种实时药效评价的集成微流控芯片, 该芯片通过检测凝胶和类器官总体的阻抗, 能够快速、精确地反映肿瘤在化疗药物作用后的阻抗值变化, 进而判断肿瘤细胞对不同药物的反应。德国微系统技术研究所 (IMTEK) 的 Weltin 等人^[22]构建出的器官芯片系统集成电化学微传感器, 可实时监测 3D 肿瘤球的氧气消耗、乳酸生成及药物代谢影响, 可适用于三阴性乳腺癌的耐药性研究。其研究结果强调了将微传感器整合到癌症研究和药物开发的器官芯片系统在个性化医疗方面的潜力。

1.3 类器官芯片的构建策略与系统整合

在类器官芯片系统中, 类器官的植入方式是影响模型稳定性及功能表达的重要因素, 常见策略包括静置植入、支架辅助植入及悬浮培养等。静置植入适用于对剪切力敏感的一类器官, 通过控制基质固化及培养条件维持稳定微环境; 支架辅助策略通过引入天然或合成材料模拟细胞外基质结构, 以支持类器官的空间组织及功能维持, 例如利用水凝胶微支架可较好地再现体内组织结构特征^[23]。悬浮培养则可减少基质对细胞行为的干扰, 适用于高通量筛选及动态培养体系, 如基于水凝胶微孔结构的培养系统可用于特定类器官模型构建^[24]。

随着类器官与微流控技术的进一步整合, 多种集成化平台逐渐发展, 通过结合微流控通道、传感器模块及多细胞共培养体系, 实现对复杂微环境的综合调控。这类系统在药物筛选、毒性评估及疾病建模等方面已得到应用, 并为多器官耦合研究提供了新的实验手段。总体来看, 类器官芯片通过整合三维细胞模型与动态微环境调控技术, 在一定程度上弥补了传统体外模型的不足, 为肿瘤研究提供了更加接近体内条件的实验平台。

2 类器官芯片在实体瘤研究中的关键应用

2.1 肿瘤微环境与组织结构的重建

类器官芯片在实体瘤研究中的重要应用之一在于对肿瘤组织结构及微环境的多维重建。相较于传统二维或简单三维模型, 类器官可在一定程度上保留肿瘤的基因多样性与表型异质性。研究表明, 通过优化培养体系中关键因子组合, 可维持类器官干性

及遗传稳定性。Jacob 等人^[25]研究表明患者来源的肿瘤类器官能更准确地保持了体内肿瘤的基因多样性和表型异质性, 从而为预测体内药物敏感性和研究癌症进展提供了可靠的临床前检测方法。同时对于类器官芯片中对细胞外基质 (ECM) 成分的调控也是体外模拟肿瘤微环境的重要因素。Sato 等人^[26]探究发现在 3D Matrigel 中通过包括关键因子如 R-spondin-1、EGF、头蛋白、烟酰胺、前列腺素 E2 (一种 Alk 抑制剂) 和 p38 抑制剂可长期扩增鼠和人肠类器官。在这种培养条件下, 类器官中的干细胞保留了自我更新的能力, 并且遗传稳定, 有利于进行肠类实体瘤的用药研究和个性化治疗^[27]。

除结构重建外, 类器官芯片还可通过引入力学刺激及化学梯度进一步模拟肿瘤微环境, 如模拟剪切力、流体应力等对肿瘤类器官的共培养体系的发展有进一步的支撑基础。中南大学陈翔教授、陈泽宇教授与西安电子科技大学费春龙教授团队^[28]研究发现一种利用聚焦声涡旋 (声学虚拟 3D 支架) 实现无基质胶的肿瘤类器官培养, 并通过超声波等力学刺激促进细胞自组织形成类器官。该技术不仅模拟了肿瘤微环境的力学特性, 还显著增强钙离子流入和细胞黏附行为, 从而加速肿瘤类器官的形成, 肿瘤类器官免疫细胞研究提供了一种有效的方法, 推动了癌症研究和免疫疗法的发展。除此之外, 塞浦路斯大学 Constantina Neophytou 团队^[29]提出可以通过“机械疗法 (如酮替芬) 联合超声通透 (微泡振荡)”策略, 通过降低肿瘤硬度和增强血管通透性, 改善肿瘤微环境的力学屏障, 从而提升药物递送效率和免疫细胞浸润。此方法可同时运用于肿瘤类器官中, 在体外实现对肿瘤类器官力学微环境的进一步模拟和高通量药物筛选等临床前研究。在传统基质胶类器官培养体系中, 由于缺乏生物机械力 (如肠道蠕动、心脏收缩、呼吸运动等), 可能会对细胞和组织的正常生长造成不利的影响。为了克服这一挑战, Fang 等^[30]开发了一种创新的微流控平台。该平台由微孔阵列和一个平行的压力通道构成, 在 PDMS 膜上培养结肠癌类器官之后, 通过调节微孔周围的气道内部气压, 引起微孔周期性形变, 从而对孔内结肠癌类器官施加周期性收缩与舒张力, 模拟肠道蠕动的效果。模拟肠道蠕动的机械刺激可能增强了结肠癌类器官的分化潜力和增殖能力。再者, 胰腺导管腺癌 (PDAC) 以其纤维化和僵硬的细胞外基质为特征。

Bauer 等人^[31]通过工程化基质模拟胰腺癌的纤维化微环境, 揭示了基质硬度通过机械信号转导通路 (如 YAP/TAZ) 诱导患者来源类器官对化疗药物的抵抗, 以此提出了靶向硬度敏感通路的治疗策略。

同时, 通过调控氧气梯度及组织极性参数, 可进一步模拟肿瘤低氧环境及其相关生物学行为^[32,33]。在应用层面, 类器官芯片不仅可用于模拟肿瘤微环境, 还可支持病理结构重建及药物筛选研究。例如, 小细胞肺癌类器官芯片模型可在体外重现肿瘤的组织特征及免疫分型, 并用于药物筛选^[34]。通过 Transwell 集成芯片系统, 可评估肿瘤细胞迁移及侵袭潜能^[35]。开发了一种用于精确评估肿瘤转移潜能的模拟肿瘤转移的 Transwell 集成类器官芯片平台, 以模拟肿瘤细胞向周围组织的迁移, 从而评估肿瘤在水平方向上的转移情况, 有助于进行初步药物筛选和开发个性化的癌症疗法。

2.2 肿瘤侵袭转移与动态过程模拟

类器官芯片通过整合微流控、基质调控及多细胞共培养技术, 为肿瘤侵袭与转移过程的研究提供了动态模型。在转移过程中, 基底膜 (basement membrane, BM) 和肿瘤间质是关键结构, 其中基底膜的破坏被认为是肿瘤侵袭的早期事件。王俊院士课题组和刘鹏研究员课题组等团队成员^[36]研究采用全新的集成超疏水微孔阵列芯片 (InSMAR-chip), 模拟肿瘤细胞突破基底膜的过程, 为临床预测患者特异性药物反应提供一种有效、可靠的技术手段。肿瘤间质包括成纤维细胞、免疫细胞、ECM 等, 是影响肿瘤转移效率的关键因素。在实体瘤类器官芯片中, 可通过相关成纤维细胞、免疫细胞共培养系统和微流控技术模拟间充液流动等来模拟肿瘤间质, 从而模拟肿瘤细胞的转移通道。与肿瘤相关的成纤维细胞 (cancer-associated fibroblast, CAF) 通过细胞-细胞接触、可溶性因子、细胞外囊泡和代谢产物介导在肿瘤-间质串扰中起主要作用^[37]。在结直肠癌 (CRC) 的类器官研究中, Luo 等人^[19]通过开发了 CRC-PDO-CAF 模型用于药物测试, 证明 CAF 维持了结直肠癌肿瘤类器官的增殖, 并恢复了在单独培养的结直肠癌类器官中不存在却存在于真实肿瘤环境中的独特信号通路。癌症类器官共培养模型的主要应用是癌症类器官与免疫细胞的共培养^[38], 包括淋巴细胞、巨噬细胞、NK 细胞等。有研究表明为获得肿瘤反应性 T 细胞, 加入外周血淋巴细胞并肺癌类器官共培

养, 为可产生用于过继性 T 细胞转移的患者特异性 T 细胞^[39]。由于保持肿瘤异质性和完整再现重建肿瘤微环境 (TME), 间质结构或基底膜和癌症类器官共培养在个性化医疗、药物测试和高通量筛选等方面中均具有显著优势。

同时, 肿瘤类器官模型通过整合动态监控技术, 实时追踪肿瘤细胞的迁移和浸润行为, 为研究肿瘤转移机制提供了重要工具。例如, 类器官芯片技术模拟肿瘤细胞在狭窄空间 (如血管或 ECM) 中的迁移, 研究机械应力诱导的侵袭行为。Zain 等人^[40]通过建立受限迁移模型, 揭示了反复 CM 应激可诱导三阴性乳腺癌 (TNBC) 形成混合上皮-间质转化表型, 显著增强克隆形成能力并提升顺铂耐药性, 该发现在癌症治疗领域中解决转移性肿瘤的耐药性中具有重要意义。除此之外, Li 团队^[41]创新性地开发基于全息声镊的类器官-球体在线组装平台 (OSOAP), 构建了精准可靠的肝癌转移模型。通过具有肝胆双重功能的类器官模型, 结合声场参数优化确保生物安全性, 成功模拟单灶/多灶肝癌转移过程。该研究突破传统组装方法的选择性差、毒性大等局限, 通过非侵入式声辐射力实现精准操控, 既能模拟早期 (单灶) 和晚期 (多灶) 肝癌转移差异, 又可研究不同肝病微环境对癌症进展的影响。这些肿瘤类器官模型通过整合微流控、声学操控、动态灌注和力学模拟等技术, 实现了对肿瘤细胞迁移和浸润行为的实时监测。这些进展为肿瘤转移机制研究和抗转移药物开发提供了重要工具。

目前, 已有多种肿瘤类器官模型成功整合血管或淋巴管结构, 以模拟肿瘤细胞的远程转移过程。这些模型通过 TME 中的关键间质成分, 为研究血行转移和淋巴转移提供了重要平台。北京协和医院胸外科李单青团队与中山大学孙逸仙纪念医院陈长昊团队^[42]发表了关于非小细胞肺癌淋巴转移机制的研究进展, 研究通过运用肺癌类器官模型, 通过高通量测序锚定了与非小细胞肺癌淋巴转移显著正相关的环状 RNA, 证实 circTLCD4-RWDD3 在淋巴转移性非小细胞肺癌来源的细胞外囊泡中显著富集, 可作为未来非小细胞肺癌的潜在治疗靶点。另外, 小型血管环境生物反应器 (sVEB) 代表了微流控和器官芯片技术领域的重大进展, 能够模拟血管和肿瘤生物学中关键特征的动态环境^[43]。通过体外实验和计算流体模拟验证, sVEB 支持血管网络形成、动态细胞培

养及肿瘤-免疫相互作用, 可运用于癌症类器官模型中证明肿瘤细胞可沿血管迁移, 并在特定器官 (如肺、肝) 形成转移灶。除此之外, 淋巴瘤类器官模型从滤泡性淋巴瘤 (FL) 患者活检组织中构建, 保留原发肿瘤的免疫微环境, 包括淋巴管和 T 细胞来模拟淋巴瘤细胞的远程转移。美国加利福尼亚大学 Lisa E. Wagar 和斯坦福大学 Ash A. Alizadeh 团队^[44]根据此技术, 利用原发性滤泡性淋巴瘤肿瘤活检组织开发了一种患者来源的淋巴瘤类器官芯片模型, 研究淋巴瘤细胞如何通过淋巴系统扩散, 并评估双特异性抗体 (如 CD3: CD19) 对淋巴转移的抑制作用。这些类器官芯片模型通过整合血管或淋巴管结构, 模拟了肿瘤细胞的远程转移过程, 包括血行转移和淋巴转移。这些进展为开发抗转移疗法提供了重要工具。

2.3 药物响应与免疫治疗评估

基于患者来源的类器官芯片 (patient-derived tumor organoid-on-a-chip, PDTO-chip) 为药物筛选及个体化治疗提供了重要工具。该类模型在一定程度上保留原始肿瘤的组织学及分子特征^[45]。可用于体外评估药物反应。例如, Li 等人^[46]建立了一种有效的患者来源三维培养系统, 用于从临床肾细胞癌样本中生成肾癌组织细胞, 可进行体外药物筛选, 并为评估嵌合抗原受体 T 细胞的疗效提供了工具。复旦大学生物医学研究院刘妍君和陈飞合作团队^[47]利用 iPSC 来源内皮细胞创新性地开发了一种新型血管化患者来源肿瘤类器官 (PDTO) 芯片, 以探索肿瘤血管化过程中肿瘤和 TME 之间的相互作用, 并构建分层脉管系统, 模拟肿瘤血管侵袭和血行转移。肿瘤类器官芯片可用于测试多种药物 (如化疗药、靶向药、免疫治疗药) 的组合效果, 通过高通量筛选平台评估协同、相加或拮抗作用。例如, Yan 等人^[48]设计了一种具有对数连续稀释功能的微流控芯片, 可产生递进的对数药物浓度梯度, 实现对两种药物共 36 种不同浓度组合条件的高通量药物筛选, 芯片以正交方向叠加的两个稀释层实现梯度的正交组合, 从而为联合用药方案的筛选提供高通量平台。Yakavets 等将机器学习、自动化以及肿瘤球体或患者来源类器官的大阵列微流控芯片 (这些类器官在模拟组织的三维水凝胶中形成) 进行整合, 显著加快了有效多药给药方案的发现进程^[49]。Li 及同事^[50]开发了一种基于脱细胞肠基质水凝胶的结直肠癌器官芯片平台,

用于模拟肿瘤免疫微环境。该平台实现了药物毒性分析及 NK 细胞杀伤效应的双重功能评估, 并支持实时追踪免疫细胞动态过程。经优化的 5%GelMA-dECM 支架具有适于 3D 类器官培养的孔径分布(50–150 μm)和力学性能, 支持结直肠癌类器官的长时程培养, 为个性化精准治疗与药物组合协同效应的研究提供了优化的仿生平台。

在免疫治疗研究中, 肿瘤类器官能够保留原始肿瘤的遗传和表型特征, 但传统浸没基质胶培养缺乏免疫成分, 类器官芯片通过引入免疫细胞共培养体系, 可用于模拟肿瘤免疫微环境。例如, Yao 等研究人员^[51]发现通过将小鼠肿瘤类器官芯片与细胞毒性 T 淋巴细胞 (CTLs) 和用癌症类器官条件培养基脉冲处理的骨髓来源树突状细胞 (DCs) 共培养, 发现其中能够产生肿瘤反应性 T 细胞, 成功在内添加免疫细胞以模拟免疫肿瘤微环境。不仅可在肿瘤类器官中与 T 细胞进行共培养, 还可以在其引入 NK 细胞来补充内环境中所需的免疫成分, Irina 等研究人员^[52]利用外周血单核细胞中的 NK 细胞构建个性化肺肿瘤芯片, 并将其用于评估患者对抗 PD-1 治疗的反应, 可用于个体化治疗评估。肿瘤类器官芯片通过结合免疫细胞为免疫治疗研究提供了高度仿生的平台, 尤其在个性化医疗和联合疗法优化方面潜力巨大。未来可通过 AI 辅助设计、多器官芯片联动等技术进一步推动临床转化。

另结合血管化模型, 可进一步观察免疫细胞浸润及肿瘤细胞逃逸过程。例如, 刘妍君、陈飞等研究人员^[47]研究出一种新型血管化患者来源的肿瘤类器官芯片, 该芯片具有肿瘤特异性微血管系统, 可准确地重建了肿瘤血管周围生态位的复杂性, 可通过此观察肿瘤细胞通过 Notch 通路向血管迁移的行为, 并找到免疫细胞迁移途径, 在体外做到肿瘤-免疫可视化为探索肿瘤血管动力学和抗血管药物疗效提供了一个多功能平台。同时, 实体瘤芯片所构成的免疫治疗研究平台可对免疫细胞的杀伤性为进行相应评估, 以实现肺癌免疫治疗响应预测。常凌乾团队^[53]成功研发一款名为 NICHE 的新型纳米医疗芯片, 该芯片通过纳米电穿孔技术将荧光探针递送至循环肿瘤细胞 (CTCs), 结合光镊和微流控技术实现单细胞水平的免疫行为分析, 该芯片可以快速检测肺癌 CTCs 内 PD-L1 基因表达和肿瘤细胞响应免疫细胞的行为表型, 观察 CTCs 与 T 细胞的共培养行为如

增殖、杀伤效率等。

同时实体瘤类器官所构建的免疫治疗平台因其可高度模拟肿瘤微环境、重现微环境中血管化等特点, 可用于 CAR-T 细胞疗法的疗效评估与优化。CAR-T 在实体瘤中的疗效受限, 部分原因是肿瘤微环境中的免疫抑制特性。江鹏、祝海川等人^[54]研究发现, 转录因子 ETV7 是驱动 CD8⁺T 细胞耗竭的关键内在因素, 所以如果能靶向抑制 ETV7, 则可显著增强 CAR-T 细胞在实体瘤中的抗肿瘤活性。此项研究结果用于类器官芯片可模拟 ETV7 调控的 T 细胞耗竭过程, 并测试新型 CAR-T 改造策略的疗效。同时, 肿瘤类器官芯片可对 CAR-T 细胞疗法进行靶点筛选和后续验证。Shaïda 等人^[55]总结发现, 靶向 CEA、GUCY2C、LGR5 等抗原的 CAR-T 细胞在临床试验中表现出一定疗效, 但受限於肿瘤异质性和微环境免疫抑制等因素限制其有效性, 固可运用类器官芯片可体外再现肿瘤微环境等特点, 高通量筛选最佳靶点组合, 并测试相关 CAR-T 的特异性和有效性。

3 类器官芯片的优势与当前局限

近年来, 实体瘤类器官作为癌症研究领域的重要突破, 为模拟肿瘤微环境、实现高通量药物筛选、探索个性化治疗方案等领域均提供了可靠的平台。然而, 尽管其在药物筛选、肿瘤转移机制研究等中展现出巨大的潜力, 该技术仍面临多重挑战与技术瓶颈。

首先, 类器官技术作为体外模拟模型、药物筛选等的重要工具, 近年来取得了显著进展。然而, 标准化不足和来源异质性问题严重限制了其可重复性和临床应用。Yang 等人^[56]研究发现实体瘤类器官模型在培养流程中缺乏统一规范。例如, 不同实验室在组织采集、培养基配方等方面存在差异, 导致类器官的可重复性低。这样会导致胃肠道类器官的消化时间与肝脏类器官差异显著, 若未严格优化, 可能影响细胞活性和功能。在例如, Li 等人^[57]发现细胞外基质 (ECM) 依赖动物源性材料, 其成分复杂且批次间差异大。若标准化不足会影响不同类器官芯片实验一致性和类器官芯片的普遍性。类器官来源异质性同样是类器官技术所面临的重要挑战。首先肿瘤组织的取样会存在差异, Zhou 等人^[58]研究发现肿瘤细胞的空间异质性导致不同取样部位的类器官可能呈现不同的遗传和表型特征, 影响药物敏感性测试的准确性。其次, 手术或活检前的患者治疗可能改变肿瘤

细胞的生物学特性, 若选用此类型的肿瘤细胞进行类器官芯片构建, 可能会进一步增加类器官的异质性。

除此之外, 肿瘤类器官的建立中所运用的化学基质、芯片材料等均会对模拟肿瘤细胞产生影响。芯片材料的物理化学性质、生物相容性及结构设计可直接影响类器官的生长、功能和药物反应预测的准确性。对于基质材料来说, Matrigel 因其富含层粘连蛋白和胶原蛋白, 能支持类器官的三维生长被广泛用于肿瘤类器官芯片技术中, 但甚至在同一个实验中物质批次间差异和动物源性成分均限制了实验可重复性^[59]; 对于芯片构建方式来说, 芯片表面的结构(如微孔、沟槽)可引导细胞定向排列, 影响类器官的极性形成, 从而降低肿瘤类器官芯片对于微环境的模拟, 影响后续实验。

实体瘤类器官芯片技术因其在模拟肿瘤微环境, 从而可用于药物筛选和个性化医疗等领域中。然而, 对肿瘤类器官芯片的实时动态监测和高通量平台开发仍面临许多技术瓶颈, 限制了其向临床转化和大规模应用。由于技术问题, 目前动态监测的时空分辨率仍存在限制, 限制存在于光学成像的穿透深度不足、微环境中存在干扰、无法多参数同步检测等。梁乃新团队等研究人员^[60]发现, 肿瘤类器官的代谢、力学等信号的合成需集成多种传感器, 但目前技术无法构建一统平台能同时实现高精度、高灵敏度的多模态检测。在类器官平台开发中, 类器官培养的标准化与可重复性是实现高通量的一大重要因素。Wojciech 等人^[61]研究发现, 不同患者的肿瘤组织在芯片上的生长速率、形态差异显著, 这影响高通量筛选的一致性。如何在即满足个体化的基础上保证肿瘤类器官芯片的一致性建立高通量平台的一大难点。在未来仍需跨学科多方协作, 推动类器官芯片技术向临床标准化、自动化方向发展, 最终实现肿瘤精准和个性化医疗的规模化和普遍化应用。

4 讨论

随着类器官与微流控技术的持续发展, 类器官芯片正逐步向更高层次的生理模拟能力演进。其中, 血管化及多器官系统整合被认为是当前的重要发展方向。未来研究有望在微流控框架下构建更加复杂的血管网络结构, 不仅包括毛细血管, 还可进一步模拟动脉-静脉分级体系, 并通过引入内皮细胞及平滑肌细胞等多种细胞类型, 实现对血流动力学及血管

功能的更精细调控。同时, 多器官芯片系统的发展为体外模拟药物吸收、分布、代谢及排泄过程提供了可能, 有助于提高体外模型对体内药代动力学过程的预测能力。此外, 人工智能技术的引入正在改变类器官芯片的数据获取与分析方式, 从高通量成像到三维结构重建, 相关算法在提升数据处理效率的同时, 也有助于挖掘复杂微环境中的潜在生物学信息。

尽管类器官芯片在肿瘤微环境模拟、药物筛选及个体化治疗研究中已显示出一定应用价值, 其向临床转化仍需进一步完善。当前仍存在标准化体系不足、实验可重复性有限以及监管与伦理框架尚不完善等问题, 这些因素在一定程度上限制了其大规模应用。未来发展需要在生物学、工程学及临床研究等多学科协同基础上, 推动培养体系标准化、材料体系优化及检测技术集成, 从而逐步提高模型的稳定性与可推广性。总体来看, 类器官芯片有望作为连接基础研究与临床应用的重要中间平台, 在实体瘤研究及精准医学中发挥更为明确的作用。

参考文献

- [1] Li, M. and J.C. Izpisua Belmonte, Organoids - Preclinical Models of Human Disease. *N Engl J Med*, 2019. 380(6): p. 569-579.
- [2] Wensink, G.E., et al., Patient-derived organoids as a predictive biomarker for treatment response in cancer patients. *NPJ Precis Oncol*, 2021. 5(1): p. 30.
- [3] Thng, D.K.H., et al., A functional personalised oncology approach against metastatic colorectal cancer in matched patient derived organoids. *NPJ Precis Oncol*, 2024. 8(1): p. 52.
- [4] Yang, R. and Y. Yu, Patient-derived organoids in translational oncology and drug screening. *Cancer Lett*, 2023. 562: p. 216180.
- [5] Lohmussaar, K., et al., Patient-derived organoids model cervical tissue dynamics and viral oncogenesis in cervical cancer. *Cell Stem Cell*, 2021. 28(8): p. 1380-1396 e6.
- [6] Kjar, A., et al., Biofunctionalized gelatin hydrogels support development and maturation of iPSC-derived cortical organoids. *Cell Rep*, 2024. 43(11): p. 114874.
- [7] Poletti, M., et al., Organoid-based Models to Study the Role

- of Host-microbiota Interactions in IBD. *J Crohns Colitis*, 2021. 15(7): p. 1222-1235.
- [8] Zhu, Y., et al., Integrated characterization of hepatobiliary tumor organoids provides a potential landscape of pharmacogenomic interactions. *Cell Rep Med*, 2024. 5(2): p. 101375.
- [9] Dao, V., et al., Immune organoids: from tumor modeling to precision oncology. *Trends Cancer*, 2022. 8(10): p. 870-880.
- [10] Voabil, P., et al., An ex vivo tumor fragment platform to dissect response to PD-1 blockade in cancer. *Nat Med*, 2021. 27(7): p. 1250-1261.
- [11] 屈晶晶, et al., 肿瘤类器官在癌症治疗中的协同应用、当前挑战和未来前景. *癌症*, 2024. 43(10): p. 445-469.
- [12] Yin, J., et al., Pancreatic islet organoids-on-a-chip: how far have we gone? *J Nanobiotechnology*, 2022. 20(1): p. 308.
- [13] Duzagac, F., et al., Microfluidic Organoids-on-a-Chip: Quantum Leap in Cancer Research. *Cancers (Basel)*, 2021. 13(4).
- [14] Liang, R., et al., DNA methylation in lung cancer patients: Opening a "window of life" under precision medicine. *Biomed Pharmacother*, 2021. 144: p. 112202.
- [15] Zhang, Z., et al., Expansion of CTCs from early stage lung cancer patients using a microfluidic co-culture model. *Oncotarget*, 2014. 5(23): p. 12383-97.
- [16] 夏梦琳, 基于微流控-类器官技术构建猪源小肠类器官芯片模型. 2024.
- [17] Zhu, Z., et al., Tissue/Organ Adaptable Bioelectronic Silk-Based Implants. *Adv Mater*, 2024. 36(38): p. e2405892.
- [18] Paek, J., et al., Microphysiological Engineering of Self-Assembled and Perfusable Microvascular Beds for the Production of Vascularized Three-Dimensional Human Microtissues. *ACS Nano*, 2019. 13(7): p. 7627-7643.
- [19] 杜宇, et al., 基于(类)器官芯片研究肝脏疾病的力学调控机制. *医用生物力学*, 2024. 39(S1): p. 285.
- [20] 蒋得明, 细胞与类器官传感器在抗肺癌药物评价和个体化治疗中的应用研究. 2021.
- [21] Schuster, B., et al., Automated microfluidic platform for dynamic and combinatorial drug screening of tumor organoids. *Nat Commun*, 2020. 11(1): p. 5271.
- [22] Dornhof, J., et al., Microfluidic organ-on-chip system for multi-analyte monitoring of metabolites in 3D cell cultures. *Lab Chip*, 2022. 22(2): p. 225-239.
- [23] Nikolaev, M., et al., Homeostatic mini-intestines through scaffold-guided organoid morphogenesis. *Nature*, 2020. 585(7826): p. 574-578.
- [24] Eiken, M.K., et al., Nascent matrix deposition supports alveolar organoid formation from aggregates in synthetic hydrogels. *Stem Cell Reports*, 2025. 20(1): p. 102376.
- [25] Jacob, F., et al., A Patient-Derived Glioblastoma Organoid Model and Biobank Recapitulates Inter- and Intra-tumoral Heterogeneity. *Cell*, 2020. 180(1): p. 188-204 e22.
- [26] Sato, T., et al., Long-term expansion of epithelial organoids from human colon, adenoma, adenocarcinoma, and Barrett's epithelium. *Gastroenterology*, 2011. 141(5): p. 1762-72.
- [27] Shakeri, A., et al., Engineering Organ-on-a-Chip Systems for Vascular Diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2023. 43(12): p. 2241-2255.
- [28] Shan, H., et al., Acoustic virtual 3D scaffold for direct-interacting tumor organoid-immune cell coculture systems. *Sci Adv*, 2024. 10(47): p. eadr4831.
- [29] Neophytou, C., T. Stylianopoulos, and F. Mpekris, The synergistic potential of mechanotherapy and sonopermeation to enhance cancer treatment effectiveness. *NPJ Biol Phys Mech*, 2025. 2(1): p. 13.
- [30] Fang, G., et al., Enabling peristalsis of human colon tumor organoids on microfluidic chips. *Biofabrication*, 2021. 14(1).
- [31] LeSavage, B.L., et al., Engineered matrices reveal stiffness-mediated chemoresistance in patient-derived pancreatic cancer organoids. *Nat Mater*, 2024. 23(8): p. 1138-1149.
- [32] Worsdorfer, P. and S. Ergun, The Impact of Oxygen Availability and Multilineage Communication on Organoid Maturation. *Antioxid Redox Signal*, 2021. 35(3): p. 217-233.
- [33] Jiang, C., et al., Collagen signaling and matrix stiffness regulate multipotency in glandular epithelial stem cells in mice. *Nat Commun*, 2024. 15(1): p. 10482.
- [34] Sen, C., et al., Development of a small cell lung cancer

- organoid model to study cellular interactions and survival after chemotherapy. *Front Pharmacol*, 2023. 14: p. 1211026.
- [35] Chen, M., et al., Mimicking Tumor Metastasis Using a Transwell-Integrated Organoids-On-a-Chip Platform. *Small*, 2024. 20(27): p. e2308525.
- [36] Hu, Y., et al., Lung cancer organoids analyzed on microwell arrays predict drug responses of patients within a week. *Nat Commun*, 2021. 12(1): p. 2581.
- [37] Liu, Yunhe et al. Molecular phenotypes and spatial archetypes: A new framework for cancer-associated fibroblasts. *Cancer cell*, 2026. 44(7):1346-1367.
- [38] Chakrabarti, J., et al., Mouse-Derived Gastric Organoid and Immune Cell Co-culture for the Study of the Tumor Microenvironment. *Methods Mol Biol*, 2018. 1817: p. 157-168.
- [39] Dijkstra, K.K., et al., Generation of Tumor-Reactive T Cells by Co-culture of Peripheral Blood Lymphocytes and Tumor Organoids. *Cell*, 2018. 174(6): p. 1586-1598 e12.
- [40] Nofal, Z., et al., Recurring cycles of deprivation of serum and migration in confined spaces augments ganglioside SSEA-4 expression, boosting clonogenicity and cisplatin resistance in TNBC cell line. *Sci Rep*, 2025. 15(1): p. 16738.
- [41] Li, J., et al., Construction of a metastasis model for liver cancer spheroids to hepatobiliary organoids facilitated by holographic acoustic tweezers. *Cell Reports Physical Science*, 2025. 6(6).
- [42] Diao, X., et al., SUMOylation-triggered ALIX activation modulates extracellular vesicles circTLCD4-RWDD3 to promote lymphatic metastasis of non-small cell lung cancer. *Signal Transduct Target Ther*, 2023. 8(1): p. 426.
- [43] Maiullari, F., et al., Modeling breast cancer dynamics through modulable small Vessel Environment Bioreactor (sVEB). *Biomaterials*, 2025. 323: p. 123441.
- [44] Kastenschmidt, J.M., et al., A human lymphoma organoid model for evaluating and targeting the follicular lymphoma tumor immune microenvironment. *Cell Stem Cell*, 2024. 31(3): p. 410-420 e4.
- [45] Pasch, C.A., et al., Patient-Derived Cancer Organoid Cultures to Predict Sensitivity to Chemotherapy and Radiation. *Clin Cancer Res*, 2019. 25(17): p. 5376-5387.
- [46] Li, Z., et al., Patient-derived renal cell carcinoma organoids for personalized cancer therapy. *Clin Transl Med*, 2022. 12(7): p. e970.
- [47] Du, Y., et al., Personalized Vascularized Tumor Organoid-on-a-Chip for Tumor Metastasis and Therapeutic Targeting Assessment. *Adv Mater*, 2025. 37(6): p. e2412815.
- [48] Yan, X., et al., A high-throughput and logarithm- serial-dilution microfluidic chip for combinational drug screening on tumor organoids. *ACS Pharmacol Transl Sci*, 2024. 7(12), 4135-4143.
- [49] Yakavets, I., et al., Machine learning-assisted exploration of multidrug-drug administration regimens for organoid arrays. *Sci Adv*, 2025. 11(31): eadt1851.
- [50] Li, Y., et al., Multiplexed tumor-mimetic dECM-chip platform for colorectal cancer: Interrogating pharmacological synergy and NK cell immunosurveillance dynamics. *Talanta*, 2026. 298(Part B), 129012.
- [51] Yao, N., et al., Patient-derived tumor organoids for cancer immunotherapy: culture techniques and clinical application. *Invest New Drugs*, 2025. 43(2): p. 394-404.
- [52] Veith, I., et al., Assessing personalized responses to anti-PD-1 treatment using patient-derived lung tumor-on-chip. *Cell Rep Med*, 2024. 5(5): p. 101549.
- [53] Yin, D., et al., A battery-free nanofluidic intracellular delivery patch for internal organs. *Nature*, 2025.
- [54] Cheng, J., et al., ETV7 limits the antiviral and antitumor efficacy of CD8(+) T cells by diverting their fate toward exhaustion. *Nat Cancer*, 2025. 6(2): p. 338-356.
- [55] Ouladan, S. and E. Orouji, Chimeric Antigen Receptor-T Cells in Colorectal Cancer: Pioneering New Avenues in Solid Tumor Immunotherapy. *J Clin Oncol*, 2025. 43(8): p. 994-1005.
- [56] Yang, R., et al., Living biobank: Standardization of organoid construction and challenges. *Chin Med J (Engl)*, 2024. 137(24): p. 3050-3060.
- [57] Li, K., et al., Reproducible extracellular matrices for tumor organoid culture: challenges and opportunities. *J Transl Med*,

2025. 23(1): p. 497.
- [58] Zhou, C., et al., Standardization of organoid culture in cancer research. *Cancer Med*, 2023. 12(13): p. 14375-14386.
- [59] Kim, J.S., et al., Establishing 3D organoid models from patient-derived conditionally reprogrammed cells to bridge preclinical and clinical insights in pancreatic cancer. *Mol Cancer*, 2025. 24(1): p. 162.
- [60] Gao, M., et al., Quantitatively Evaluating Interactions between Patient-Derived Organoids and Autologous Immune Cells by Microfluidic Chip. *Anal Chem*, 2024. 96(32): p. 13061-13069.
- [61] Senkowski, W., et al., A platform for efficient establishment and drug-response profiling of high-grade serous ovarian cancer organoids. *Dev Cell*, 2023. 58(12): p. 1106-1121 e7.
- 版权声明:** ©2026 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS