



类器官芯片的构建及其在生物医学领域中的应用*

刘瑞霞^{1,2,4,5)**} 张璟^{3)**} 李晓¹⁾ 柳毅³⁾ 黄龙^{3)***} 侯宏卫^{1)***}⁽¹⁾ 北京生命科技研究院, 北京 102200; ⁽²⁾ 国家烟草质量监督检验中心, 烟草生物学效应重点实验室, 郑州 450001;⁽³⁾ 湖北中烟工业有限责任公司新型烟草制品工程中心, 武汉 430040; ⁽⁴⁾ 中国科学技术大学, 合肥 230026;⁽⁵⁾ 中国科学院合肥物质科学研究院, 合肥 230031)

摘要 类器官作为干细胞衍生的体外三维自组织微型器官, 已被证实能够重现体内器官的关键结构和功能特征。器官芯片是一种基于微流控技术的体外微生理系统, 能够通过控制流体流动、物理生化因子梯度、细胞与细胞或细胞与细胞外基质间相互作用等更加精准地模拟器官微环境。类器官芯片融合了类器官的自组织能力与器官芯片的微环境精准调控优势, 通过动态模拟生理微环境精准控制干细胞分化和组织形态发生, 显著提升类器官结构及功能仿生性, 并可对类器官的生长和行为进行多尺度动态监测。目前, 已经发展出能够模拟机体多种靶器官的功能性类器官芯片, 建立了串联多类器官芯片系统, 实现了体外多器官相互作用和系统稳态的模拟。该技术为发育生物学、疾病建模、药物发现、精准医疗和毒理学研究提供了全新的平台。本文将系统探讨类器官芯片的发展历程、构建原理、技术方法及其在生物医学多领域的应用潜力, 并就其当前面临的挑战与未来发展方向进行展望, 旨在为类器官芯片的进一步发展和应用提供参考。

关键词 类器官芯片, 类器官, 器官芯片, 疾病建模, 药物开发, 精准医疗, 生物医学应用

中图分类号 Q2, Q81, R318

DOI: 10.3724/j.pibb.2025.0348

CSTR: 32369.14.pibb.20250348

长期以来, 对人体器官发育和疾病机制的理解主要依赖于传统的细胞模型和动物模型。然而, 由于物种差异以及器官结构和功能的复杂性, 这些模型所提供的信息有限。作为一种新兴技术, 类器官被定义为干细胞来源的能够模拟器官结构和功能的三维 (three-dimensional, 3D) 组织模型。目前, 类器官已被广泛用于生物医学的多个领域^[1]。然而, 类器官的构建很大程度上依赖于培养体系中干细胞的自组织过程, 缺乏精确可控的近生理微环境。作为一种基于微流控技术的体外微生理系统 (microphysiological systems, MPS), 器官芯片则能实现对培养微环境的精确控制, 包括流体流动、物理生化因子梯度、细胞与细胞以及细胞与细胞外基质之间的相互作用。随着技术的进步, 类器官芯片 (organoid-on-a-chip) 技术应运而生, 它结合了类器官和器官芯片 (organ-on-a-chip) 的优势, 能够在可控微环境中指导干细胞分化和器官发育, 克服了传统 3D 培养系统静态培养的局限性。此外, 多类器官芯片的发展提出了精准模拟人类生理系统的可能性。本文总结了类器官芯片的构建原理和策

略, 及其在生物医学领域的具体应用, 并讨论了现存技术挑战和未来发展趋势。

1 类器官芯片的构建

类器官芯片融合了类器官的自组织能力与器官芯片在微环境精准调控方面的优势, 通过在芯片上整合干细胞或预分化类器官, 克服了传统类器官微环境控制不足的局限, 显著提升了其结构成熟度与功能仿生性。借助微流控系统、3D 仿生微环境、细胞精准排布及原位传感监测等协同策略, 该技术能够精准模拟器官的生理与病理过程, 为生物医学研究提供了全新的平台。

* 北京生命科技研究院青年人才项目 (2024100CC0110), 国家烟草质量监督检验中心青年人才托举工程项目 (552024CR0010), 中国烟草总公司基础研究项目 (110202403001), 湖北中烟工业有限责任公司科技项目 (2023JCXX3GC2A002) 和湖南中烟工业有限责任公司科技项目 (KY2026JC0023) 资助。

** 并列第一作者。

*** 通讯联系人。

侯宏卫 Tel: 0371-67672727, E-mail: qsfctc@163.com

黄龙 Tel: 027-83371061, E-mail: huanglong@hbtobacco.cn

收稿日期: 2025-07-22, 接受日期: 2026-01-08

1.1 类器官芯片的发展历程

类器官芯片技术的发展源于类器官与器官芯片两项前沿技术的交叉融合。基于3D培养技术的发展,2009年,Sato等^[2]利用小鼠肠道Lgr5⁺成体干细胞(adult stem cells, ASCs)在体外自组装形成具有肠隐窝-绒毛状结构的肠道组织类似物,首次提出“类器官”的概念。ASCs可来源于任何年龄的个体组织,无需胚胎发育指导,具有培养周期短、可稳定扩增等优势。因此,它被广泛应用于多种上皮组织类器官的构建中。然而,该类器官仅能模拟来源器官的上皮结构,缺乏神经、血管和基质组分。2011年,McCracken等^[3]通过精准时序调控生长因子模拟胚胎肠道发育,成功诱导人多能干细胞(human pluripotent stem cells, hPSCs)分化为含多种功能细胞的肠道类器官。hPSCs包括人胚胎干细胞(human embryonic stem cells, hESCs)与人诱导多能干细胞(human induced pluripotent stem cells, hiPSCs)。由hPSCs衍生的类器官具有更高的复杂性,可模拟器官发育过程,是研究器官发生的理想模型。其中,hiPSCs来源于自体细胞,有效避免了伦理争议,已成为疾病机制研究与临床转化应用中的关键工具。

器官芯片的发展则依托于微流控技术的兴起。早期研究尝试利用微流控系统实现肝细胞的长期培养和代谢功能模拟^[4-5]。2010年,Huh等^[6]开发首个功能性器官芯片——肺芯片,在微流控装置中重构了肺泡-毛细血管界面,成功模拟呼吸运动与气体交换过程,以及病原体诱导的肺部炎症反应。作为MPS,器官芯片能够精确调控物理、生化及机械微环境,再现组织界面,血管灌注和免疫反应等复杂生理过程^[7]。随后,多器官串联芯片系统,如肝-皮肤芯片^[8]和肠-肝-皮肤-肾芯片^[9]等相继开发,通过流体互联模拟器官间相互作用。近年来,更发展出可集成多达10种人体器官芯片的自动化灌注系统^[10],推动“芯片上的人体”(human-on-a-chip)概念的形成。此类模型多采用细胞系、原代细胞或活检组织构建,具备良好的细胞类型兼容性。

类器官芯片整合了类器官和器官芯片的双重优势,以干细胞或预分化的类器官为细胞来源,兼具类器官的3D自组织能力与器官芯片的微环境调控能力。该技术不仅保留了类器官的高仿生特性,同时有效克服了传统类器官培养中常见的中心坏死、血管化缺失、稳定性差等问题,显著提升了类器官

的结构完整性与功能可靠性。

1.2 类器官芯片的构建策略

类器官芯片作为一种整合型生物工程平台,其构建策略聚焦于精准模拟体内器官的复杂微环境与生理功能。核心策略包括:构建可控的微流控系统以模拟生理灌注与物质交换;设计仿生3D微环境以提供结构支持与生化力学信号;精确调控细胞空间排布以实现组织架构与细胞间相互作用;以及集成原位传感与实时监测系统以动态追踪细胞行为与功能变化(图1)。上述策略协同作用,为高度模拟人体器官的生理与病理过程提供了系统性技术支撑。

1.2.1 微流控系统

类器官芯片本质上是一种微流控细胞培养装置。其核心在于通过集成微管道与微阀结构,在微尺度下实现对流体的精确控制。该类芯片通常具有微米级腔室或通道结构,主要采用模塑法、光刻法、微接触压印法、激光刻蚀法、3D打印等微加工技术制备。常用芯片材料包括聚二甲基硅氧烷(polydimethylsiloxane, PDMS)、玻璃、硅和有机玻璃等,其中PDMS因其具有良好的化学惰性、生物相容性、光学透明度及低成本等优势,成为大多数器官芯片的首选材料^[11]。然而,PDMS对疏水性小分子的吸附问题也限制了其在部分药物筛选研究中的应用,因此表面改性聚合物等替代材料也逐渐受到关注。

微流控通道在类器官芯片中承担多重关键功能。如代谢支持:动态流体能够及时输送营养物质和氧气,并清除代谢废物,有助于在长期培养中维持细胞活力^[12];生物力学模拟:通过调整流速或通道尺寸模拟生理剪切应力,增强类器官的生理相关性^[13];梯度场构建:灵活的通道网络设计可形成稳定的物理和化学梯度,微流控中的层流特性则有助于梯度维持^[14],进而支持对细胞增殖、分化、迁移及炎症反应等多种行为的观察与分析;器官互联:通过互联微流路实现多腔室代谢物与信号分子交换,模拟器官间的相互作用^[15]。

然而,当前微流控类器官芯片仍面临关键挑战。在流体控制方面,如何维持长期稳定的低流速灌注、实现更精准的剪切力模拟与可重现的梯度生成,是提高类器官培养可靠性与重复性的关键。同时,构建功能化的多器官微流路互联体系,仍需在流体匹配、信号传递效率及系统可控性等方面进一步优化。未来研究需着重于开发更高精度、更高通

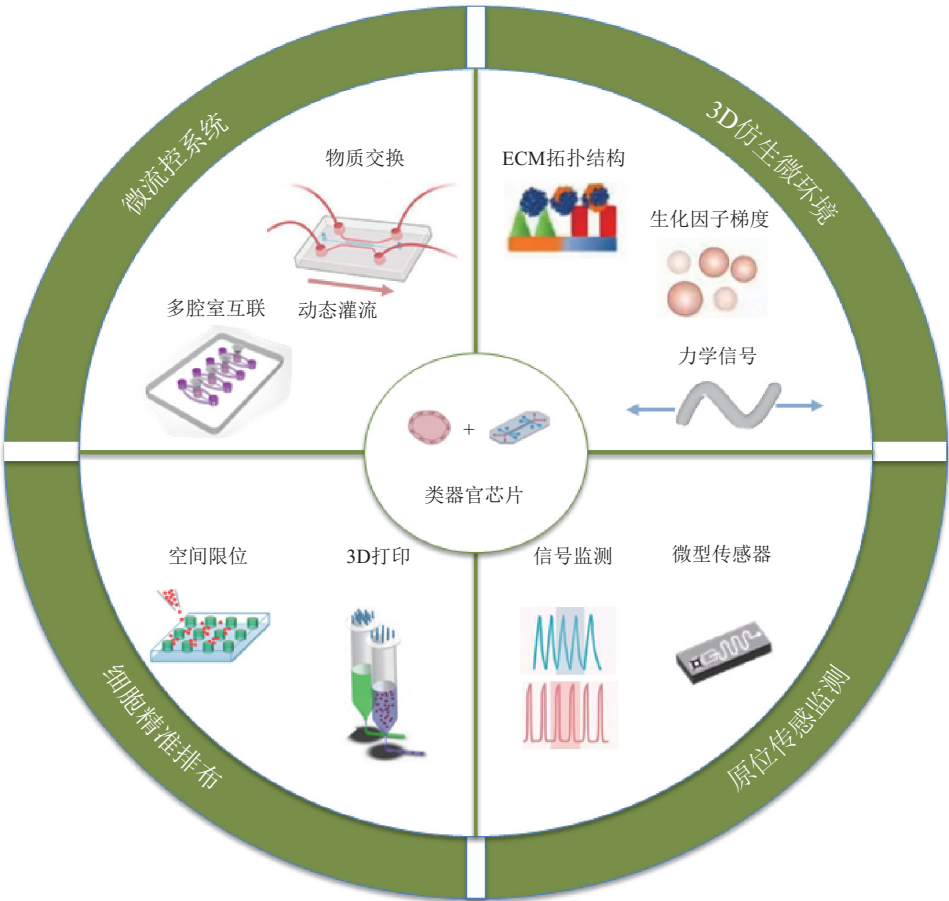


Fig. 1 Construction strategies of organoid-on-a-chip
图1 类器官芯片的构建策略

类器官芯片构建的核心策略主要包括以下几方面。微流控系统构建：通过灵活的通道设计实现物质交换、动态灌流以及腔室互联等功能；3D仿生微环境模拟：综合运用拓扑结构编程、生化信号梯度构建与物理力场施加等方式，复现体内复杂的细胞外基质与微环境信号；细胞精准排布调控：利用空间限位和3D打印等技术实现对多种细胞类型在3D空间中的初始定位与有序组装；原位传感监测：通过集成微型传感器支持对类器官功能与微环境的动态定量监测。ECM：细胞外基质（extracellular matrix）。

量的微流控操控策略，并推动相关芯片设计与操作流程的标准化，以充分发挥其应用潜力。

1.2.2 3D微环境

类器官的功能成熟高度依赖于对其3D细胞外基质（extracellular matrix, ECM）微环境的精准模拟与构建。这一过程的核心挑战在于如何同步复现ECM的复杂拓扑结构、动态生化梯度及关键生物力学信号。

在结构构建方面，技术正从单一材料向多工艺融合方向发展。传统Matrigel等天然水凝胶虽能提供基础生物黏附，但其拓扑结构与力学性能的可控性较差。静电纺丝技术能制备仿生纳米纤维，但多局限于二维平面。3D打印技术（如熔融沉积）为定制化宏观支架提供了可能，但其分辨率常不足以

模拟精细的ECM拓扑^[16]。当前趋势是通过技术融合（如“3D jet writing”）实现纳米纤维的3D有序组装，显著提升了复杂仿生结构（如骨组织工程支架）的制造能力^[17]。更高精度的光固化生物制造技术（如基于甲基丙烯酰化明胶的数字光处理技术）则能实现微米级分辨率的动态成形，可在芯片内原位构建血管网络或肠隐窝等复杂结构，为类器官提供更精准的物理支撑与空间引导^[18-19]。

生化微环境的构建关键在于形态发生素梯度的精确生成与维持。这主要依赖于微流控技术，通过模拟体内的灌注与扩散过程，在时空维度上控制信号分子的分布。例如，Demers等^[20]开发了一种基于Fick扩散原理的微流控平台，能稳定生成关键形态发生素梯度，成功模拟了神经管发育的特定生

化环境,从而引导出高度仿生的组织模式。然而,如何实现多种信号梯度的长期、稳定共现与动态变化,仍是当前技术面临的主要挑战。

力学微环境的模拟已超越单一的流体剪切力,扩展到多种物理力场。通过机械拉伸可模拟心脏搏动^[21]或肠道蠕动^[22];电场刺激可用于引导神经组织的定向分化与电生理功能成熟^[23];磁驱动等非接触式技术则为深部组织提供了可控的力学刺激方式。这些策略显著提升了心肌、肠道及神经等类器官的结构和功能成熟度。未来,如何将这些力学刺激与生化、结构因素进行时序性与空间性的整合编程,以更全面地模拟发育或病理过程中的动态微环境,是提升类器官仿真度的关键方向。

1.2.3 细胞排布

在类器官芯片中,尽管类器官具备自组织能力,其形成过程仍依赖于对细胞空间排布的精确引导。具体涉及对初始细胞(如PSCs或预分化类器官)的接种定位、血管等支持组件的整合,以及不同类器官间的功能性耦联。除微流控动态诱导自组装、ECM材料图案化等技术外,基于微加工的空间限位与3D生物打印是两类关键的空间操控策略,二者在技术原理与应用优势上具有明显区别。

基于微加工的空间限位策略,是实现细胞有序排布的基础性技术路径。该策略通过在芯片表面构建微柱、微墙或微腔室等物理结构,约束细胞迁移路径,从而引导其形成预设的线性、环形或阵列化结构。例如,Fan等^[24]开发的精密六边形紧密堆积腔阵列芯片,可引导hiPSCs分化为形态与功能均一的肝胆类器官。微阱阵列则利用尺寸匹配结合重力或流体操控,实现对单个PSC或预分化类器官的捕获和独立培养,有效避免细胞团簇融合,并为标准化培养与高通量筛选提供了可靠平台^[25]。该策略的优势在于结构可控性强、工艺成熟且易于集成,但在构建具有复杂3D拓扑和多细胞协同的组织结构方面仍存在局限。

3D生物打印则通过逐层精准沉积装载PSCs或预分化类器官的生物墨水,实现更为灵活、定制化的复杂3D结构构建。例如,Maggiotto等^[26]使用含角质形成细胞/成纤维细胞的生物墨水逐层打印出表皮-真皮多层结构,并辅以装载内皮细胞的牺牲材料打印血管通道,成功构建了血管化皮肤芯片。Skardal等^[27]通过挤出式打印方式,将肝脏与心脏类器官精确定位于芯片的不同模块,并借助灌

注系统实现二者的功能性耦联。该技术的核心优势在于其高度的结构自由度与多材料整合能力,能够更好地模拟体内组织的复杂构架;然而,其在打印分辨率、细胞存活率以及生物墨水性能等方面仍面临挑战。

综上,在类器官芯片构建中,可根据目标器官的结构复杂度与功能需求,灵活选择或组合上述策略,以构建更接近生理状态的体外模型。

1.2.4 传感与实时监测

在类器官芯片中实现传感与实时监测,是推动其从静态培养迈向动态、量化分析的关键。然而,类器官作为尺寸更大、结构更致密的3D细胞团,使得传统适用于单层细胞的传感方案难以直接应用。因此,现有技术路径主要围绕对微环境参数的间接监控与对类器官功能的直接测量两方面展开适配与优化。

对葡萄糖和溶解氧等代谢物浓度的持续监测,是评估类器官活力与代谢活动的常用手段。此类传感器,如酶促光学葡萄糖传感器和氧传感器^[28],可相对便捷地集成于芯片的灌注通道中,实现长期、无损的监测。然而,此类环境参数反映的是群体平均效应,难以解析类器官内部的空间异质性或不同细胞类型的特异性代谢活动。

直接测量类器官自身的生理功能则需要对传感界面进行专门设计,其挑战主要在于与3D结构的兼容性。测量跨上皮/内皮电阻(trans-epithelial/endothelial electrical resistance, TEER)是评价屏障完整性的金标准。针对3D类器官的解决方案包括开发可贴近类器官表面的环形微电极,或将其培养于预制的多孔膜结构中以适配传统电极,但这可能引入非生理界面。同样,在记录脑、心脏等电活性类器官时,需采用3D构型的微电极阵列以缩短信号捕获距离,提升信噪比。多功能集成设计,如将TEER测量电极与记录神经元活动的多电极阵列协同集成,为全面评估类器官功能提供了有力工具^[29]。

在形态观测与高通量分析方面,适配性技术也在不断发展。利用双极电极阵列产生可控旋转场,可使类器官进行3D旋转,实现多角度、高分辨率成像^[30]。集成化微流控芯片可实现类器官的自动标记、捕获、刺激及其分泌物分析,为高通量分子表型筛选提供了框架^[31]。

当前传感技术仍面临集成性、多参数同步性与

长期稳定性的挑战。传感器件的引入可能干扰微流场或局部的生化微环境;同时监测结构、电生理、代谢及分泌等多维参数的技术仍不成熟。未来方向在于开发更微型化、生物相容性更好的柔性传感器,实现与类器官的共培养与无缝集成;同时,结合人工智能进行多源监测数据的融合分析,将有望实现对类器官发育、功能与病理反应的深度解读与动态预测,最终提升类器官芯片在疾病建模与药物研发中的预测价值。

1.3 类器官芯片的分类

根据结构复杂性与系统整合度,类器官芯片主要分为单类器官芯片与多类器官芯片两类。前者聚焦于构建高度仿生的单一器官单元,并支持其血管化、免疫化和神经调控等复杂功能的开发;后者则通过整合多个功能单元,模拟器官间的相互作用。二者共同形成了从单元仿生到系统模拟的技术路径,推动体外模型向人体生理真实性迈进。

1.3.1 单类器官芯片

单类器官芯片旨在微流控环境中构建并研究单一器官的功能单元,其核心目标在于实现对目标器官结构和功能的高度仿生,从而深入揭示其在生理或病理状态下的变化机制。目前,肠道、大脑、肺、肾脏、肝脏、心脏、眼和胰岛等多种功能性单类器官芯片已被成功开发^[32]。相较于传统静态培养,芯片平台通过提供可控的微环境显著提升了类器官的成熟度与仿生性,并有效促进了血管化、免疫化及神经调控等复杂功能的实现。

在血管化研究方面,Quintard等^[33]开发了一种通用的血管化类器官芯片平台,该平台在单一芯片内不仅能诱导生成内皮网络,还可与共培养的多种3D组织(如间充质球、胰岛球等)内部固有的血管结构建立有效的功能连接与灌注通道,从而为这些组织模型提供稳定的血液灌注支持(图2a)。血管化的实现为模拟体内免疫细胞募集和浸润过程提供了重要的生理基础。Rajasekar等^[34]设计了一种基于IFlowPlate微流控平台的血管化结肠类器官芯片,重现了循环单核细胞在血管网络中募集,向巨噬细胞分化,以及响应肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)刺激跨越内皮屏障浸润结肠类器官的完整过程(图2b),由此建立了具有先天免疫功能的结肠炎症模型。在模拟器官的神经支配与控制方面,Osaki等^[35]通过在微流控装置

中隔室化共培养hPSCs衍生的骨骼肌纤维束和运动神经球体,构建了包含神经-肌肉接头的运动单元生理模型,并观察到了运动神经元电活动触发的肌肉收缩(图2c)。当替换使用肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)患者iPSCs衍生的运动神经元时,该模型能够有效重现ALS相关的运动神经元退化和神经肌肉传递障碍特征,为阐明ALS发病机制及筛选潜在治疗药物提供了有力工具。

这些研究表明,单类器官芯片技术通过精确调控微环境并整合血管、神经或免疫系统等关键组分,显著提升了体外器官模型的复杂性和生理相关性,为深入研究器官特异性生理功能、病理机制以及药物反应提供了更接近体内真实状态的研究平台。

1.3.2 多类器官芯片

多类器官芯片通过集成微流控分隔腔室与互联流体网络,构建仿生多类器官MPS,旨在模拟生理相关微环境中类器官间的功能耦合、代谢相互作用及系统稳态(图3)。该类模型尤其适用于研究多器官协同作用、复杂系统性疾病、药物的药代动力学(pharmacokinetics, PK)和药效学(pharmacodynamics, PD)特征以及多器官毒性。

研究表明,多类器官芯片在模拟器官相互作用与系统级响应方面具有显著优势。Jin等^[36]建立了肝脏-肠道-胃类器官串联芯片模型,将类器官分别培养于独立腔室,并通过简易的摇床系统产生流体流动,实现腔室间动态物质交换(图3a)。该模型成功模拟了体内由肝脏和胃肠道相互作用调节的胆汁酸稳态,验证了器官间的生理性串扰,并为代谢性肝病和相关药物筛选提供了平台。

当前技术正向模块化与高集成度方向发展。Ronaldson-Bouchard等^[37]开发了一种心脏-肝脏-骨骼-皮肤多类器官芯片,其核心是模块化培养腔室和共享微血管流路设计:各培养室的类器官通过选择性渗透内皮屏障与中央血管通道隔开,既维持了组织特异性微环境,又高效实现了器官间通讯(图3b),成功地模拟了阿霉素在人体中的PK/PD特征以及其特异性心脏毒性。该芯片的模块化架构支持自由配置器官类型与连接顺序。Skardal等^[27]构建的肝脏-心脏-肺多类器官芯片平台进一步拓展了模块化理念。该系统中,各器官单元为相对独立的芯

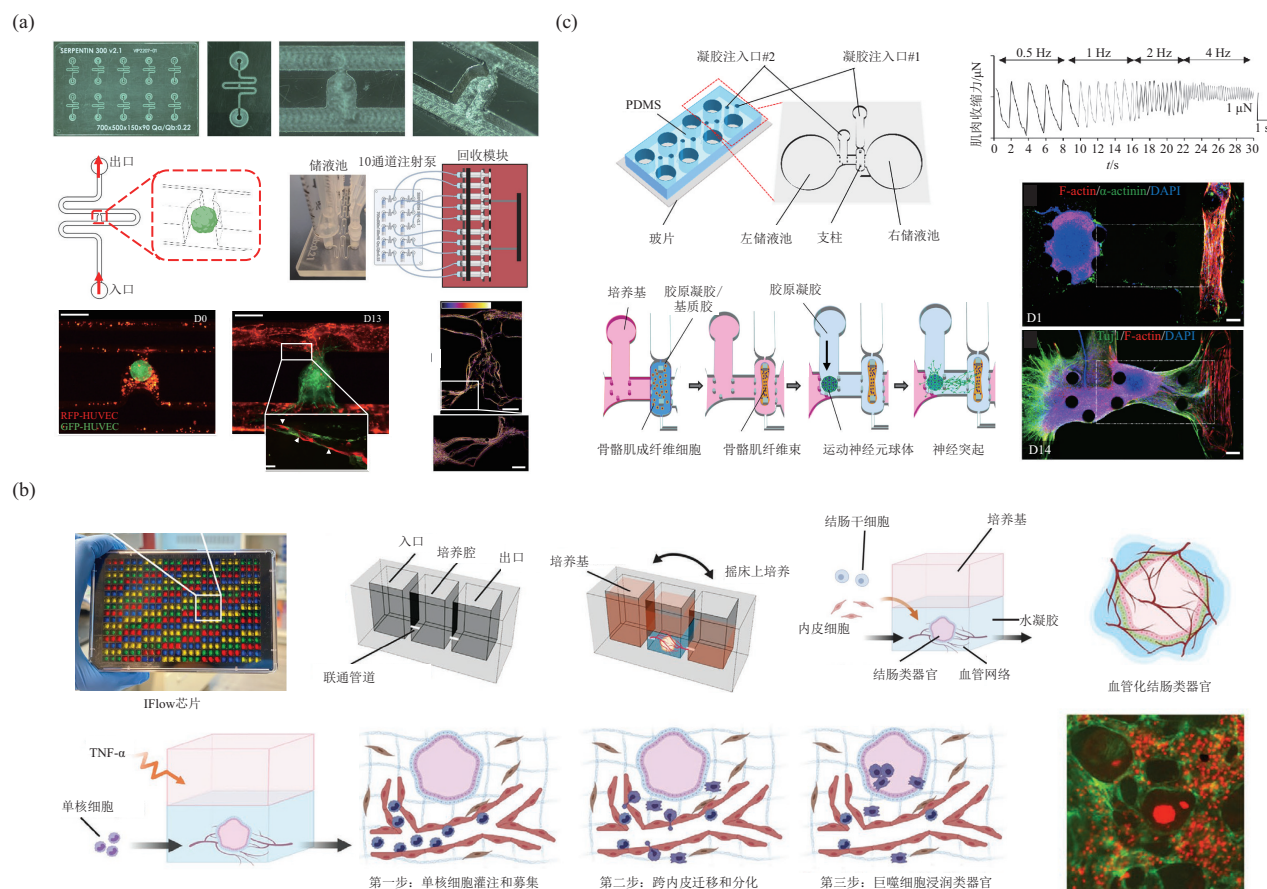


Fig. 2 Examples of vascularized, immunized and neuralized single-organoid-on-a-chip

图2 血管化、免疫化和神经化单类器官芯片的实例

(a) 血管化类器官芯片平台：图示芯片实物图，包含10个微通道，每个微通道中央U型区域为陷阱点（上）；单个微通道的流体灌注方向和其中陷阱点捕获类器官的三维示意图，以及同时控制10个微通道的并行装置示意图（中）；通过免疫荧光染色验证HUVEC内皮网络与间充质球内部血管之间的结构性吻合，以及通过microbeads灌注验证的功能性吻合（下）。图片经版权许可改编自文献 [33]；(b) 免疫化结肠类器官芯片：图示IFlow芯片的实物图，每个单元的设计示意图，培养方式（包括细胞接种和动态培养方式），以及生成的血管化结肠类器官的示意图（上）；TNF- α 刺激下循环单核细胞灌注募集、迁移分化、浸润类器官的完整过程，以及免疫细胞血管化结肠类器官的免疫荧光验证图（下）。图片经版权许可改编自文献 [34]。(c) 神经-肌肉接头运动单元芯片：图示芯片设计以及骨骼肌纤维束和运动神经球体共培养形成神经突起的过程（左）；运动神经元电活动触发的肌肉收缩，以及共培养初始状态和神经突起形成的代表性免疫荧光图片（右）。该图片经过版权许可改编自文献 [35]。PDMS：聚二甲基硅氧烷（polydimethylsiloxane）；TNF- α ：肿瘤坏死因子 α （tumor necrosis factor- α ）。

片：肝脏与心脏单元通过3D生物打印的类器官构建，肺单元则由多层细胞在多孔膜上组装形成，最终通过封闭循环灌注系统实现互联（图3c）。研究利用该平台发现，博来霉素诱导肺上皮产生的白介素（interleukin, IL）-1 β 可经循环系统传递，进而触发心脏炎性损伤，揭示了炎症因子介导的跨器官毒性传递机制。该模块化设计同样支持“即插即用”式的平台重构，展现了高度的灵活性。

这些研究表明，多类器官芯片通过精确模拟器官间的物理分隔、物质交换与信号传递，系统再现了多器官相互作用的复杂生理过程，显著提高了体外模型对系统生理与病理状态的模拟真实度。该技术为深入探究复杂疾病机制、评估药物全身性效应及跨器官毒性提供了强大且接近体内真实情况的综合性研究平台。

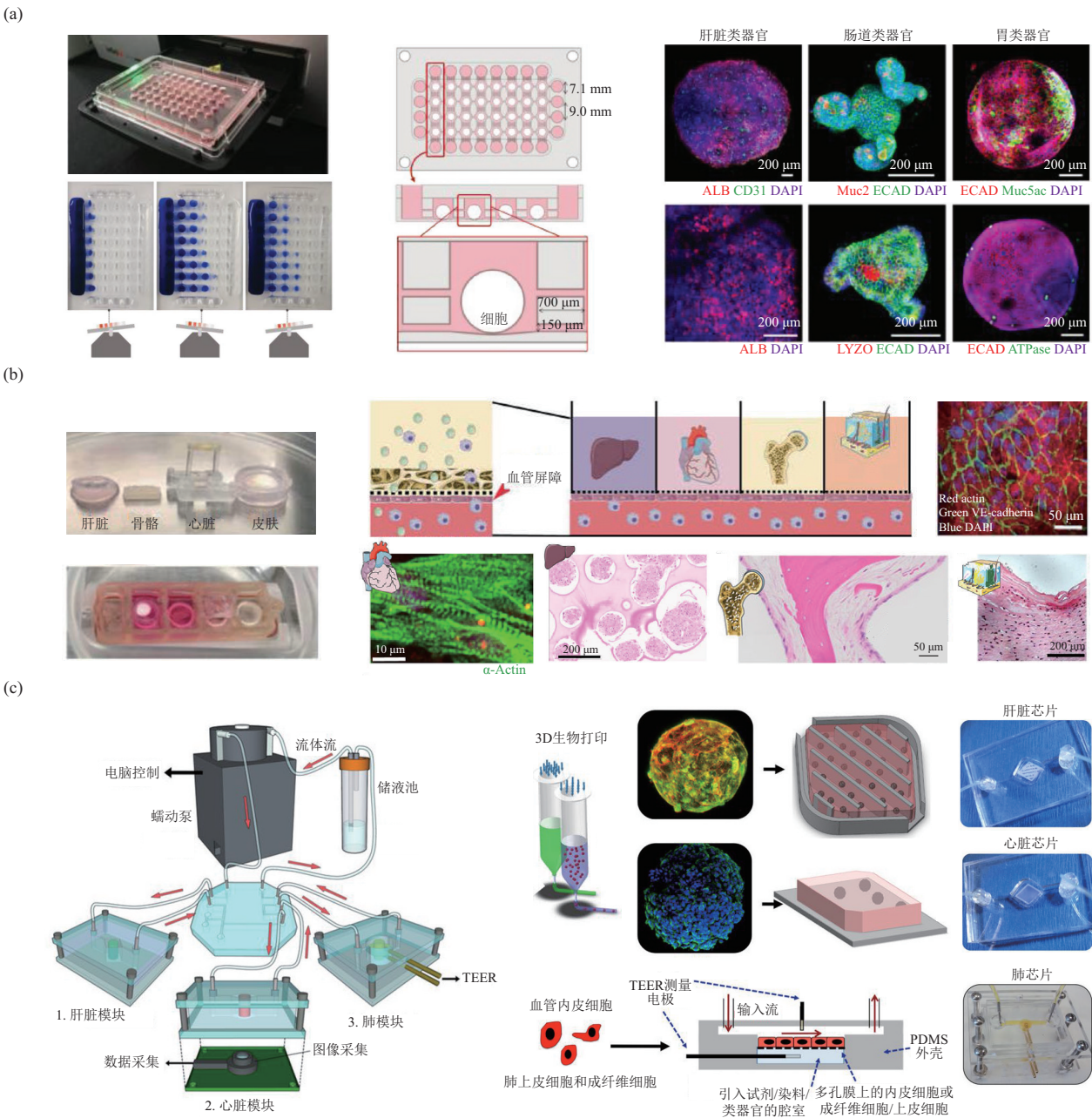


Fig. 3 Examples of multi-organoid-on-a-chip
图3 多类器官芯片的实例

(a) 肝脏-肠道-胃多类器官芯片模型：图示芯片的实物模型以及在摇床系统上通过流体流动产生的物质浓度梯度（左）；分隔室设计的俯视和截面示意图（中）；共培养的肝脏、肠道和胃类器官通过免疫荧光染色进行的表型鉴定（右）。该图片经过版权许可改编自文献 [36]。

(b) 心脏-肝脏-骨骼-皮肤多类器官芯片模型：图示芯片整体以及可拆卸的模块化培养腔室的实物图（左）；培养于分隔室的类器官共享微血管流路的芯片设计示意图，选择性内皮屏障及特定类器官的免疫荧光和HE染色鉴定（右）。该图片经过版权许可改编自文献 [37]。

(c) 肝脏-心脏-肺多类器官芯片系统：图示独立器官模块通过流体互联的装置设计（左）；以及各器官模块的具体构建策略，肝脏和心脏芯片通过3D打印构建，肺芯片通过细胞在多孔膜上的组装构建（右）。该图片经过版权许可改编自文献 [27]。

ALB: 白蛋白 (albumin); CD31: 血小板内皮细胞黏附分子 (cluster of differentiation 31); DAPI: 4',6-二脒基-2-苯基吲哚 (4',6-diamidino-2-phenylindole); Muc2: 黏蛋白2 (mucin 2); ECAD: E-钙黏蛋白 (E-cadherin); Muc5ac: 黏蛋白5AC (mucin 5AC); LYZO: 溶菌酶 (lysozyme); ATPase: 腺苷三磷酸酶 (adenosine triphosphatase); VEGF: 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor); VE-cadherin: 血管内皮黏钙蛋白 (vascular endothelial cadherin); TEER: 跨上皮/跨内皮电阻 (transepithelial/transendothelial electrical resistance); PDMS: 聚二甲基硅氧烷 (polydimethylsiloxane)。

2 类器官芯片的应用

类器官芯片作为一种高效、精确、可控的体外实验平台,能够提供更接近体内真实器官状态的研究模型。

近年来,在体外利用自组装和工程化的类器官芯片模型在生物医学领域取得了重大进展。本节将综述类器官芯片在以下几个领域的最新应用进展(图4)。

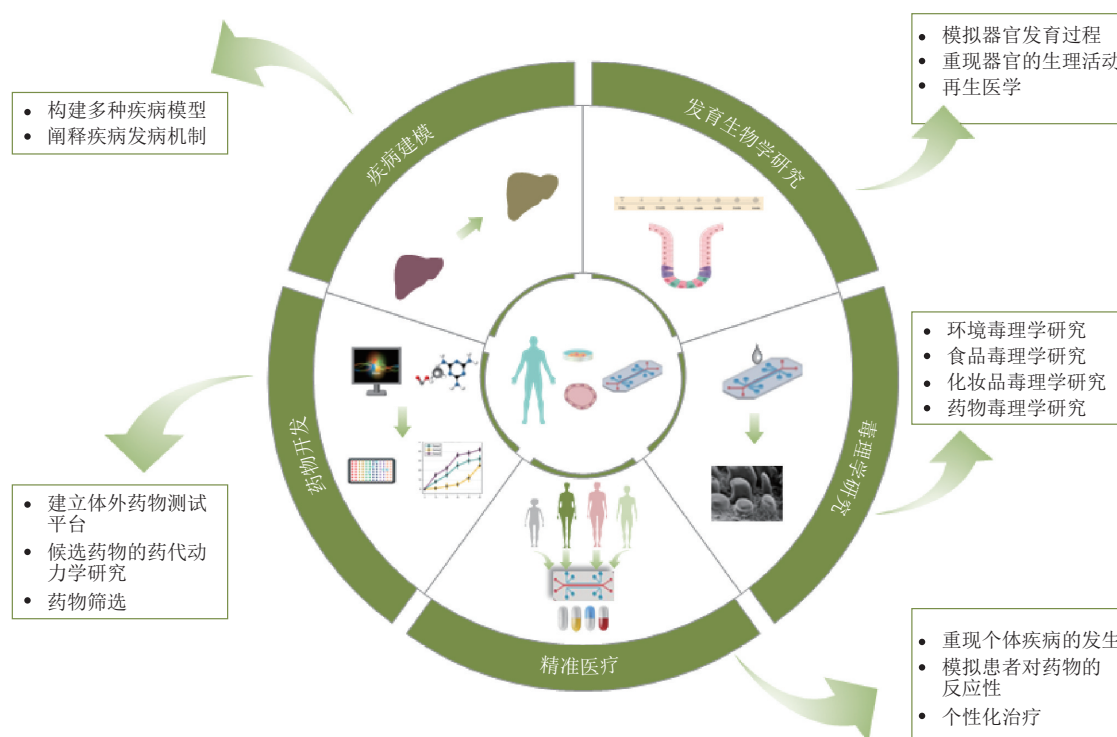


Fig. 4 Applications of organoid-on-a-chip

图4 类器官芯片的应用

类器官芯片广泛应用于发育生物学研究、疾病建模、药物开发、精准医疗以及毒理学研究领域,方框中的内容显示每个领域中的具体应用方向。

2.1 发育生物学研究

发育生物学的核心挑战在于如何在体外再现胚胎发育的动态过程,特别是解析多种物理与生化信号在时空上协同调控细胞命运与组织形态的机制。类器官芯片通过构建可控微环境,实现了对流体剪切、空间约束、氧梯度等关键发育参数的高精度模拟与独立调控,从而为解析上述机制提供了独特优势。

在组织形态构建方面,微流控系统中水凝胶支架的空间约束成功引导肠道类器官形成具有隐窝-绒毛状结构的迷你肠道^[38],揭示了空间限制在细胞极化和形态发生中的关键作用。流体剪切应力可通过调节细胞行为增强类器官的生理相关性。在灌注式芯片中培养的肾类器官表现出更成熟的血管网络和功能表型,凸显了机械刺激在器官成熟过程中

的重要作用^[39]。此外,生化因子、氧梯度、电信号与光学刺激等因素共同构成了调控发育的微环境网络^[40-42]。

类器官芯片进一步推动了复杂生理系统的体外重构。集成微生物共培养、流体灌注与机械应变的肠道芯片提供了宿主-微生物互作研究平台,系统揭示了微生物与免疫细胞在机械运动调控下对肠道屏障的协同影响^[43]。在神经发育领域,微流控控制的低氧环境引导脑类器官形成特征性皮层结构,证实了生理性低氧微环境对发育早期神经分化及皮层结构自组织的重要作用^[44]。近期发展的脑类器官-血管床芯片,通过组学分析鉴定出血管生成关键通路,为构建具有功能性血脑屏障的脑模型奠定了基础^[45]。该类模型在神经发育毒性评估中展现出独特价值,已用于揭示尼古丁、镉等外源化合物

干扰神经发育的分子途径^[46-49]。

在再生医学领域, 类器官芯片展现出显著的转化潜力。hiPSCs 来源的眼部类器官模拟了眼睛的发育过程, 其分化成的角膜上皮细胞在动物模型中成功实现了角膜损伤修复。最新研发的仿生角膜芯片为角膜修复提供了兼具生物学功能与工程学特征的创新平台^[50]。此外, 基于多层灌注芯片培养的具备葡萄糖响应性胰岛素分泌功能的胰岛类器官, 为糖尿病细胞治疗提供了新策略^[51]。

2.2 疾病建模

类器官芯片通过精确调控组织微环境与多尺度生物信号, 为构建具有高生理相关性的疾病模型提供了全新范式。该技术不仅实现了对单一组织病理过程的动态解析, 更在多器官相互作用与系统生物学层面推动了对复杂疾病机制的深入理解。

在神经退行性疾病研究中, 最新开发的中脑类器官芯片将均质化构建与长期电生理监测相结合, 在模拟帕金森病病理过程中, 成功捕捉到中脑环路功能退化与病理性 β 振荡信号的特异性关联, 为解析神经网络层面的功能障碍提供了关键窗口^[41]。

在炎症性疾病研究方面, 类器官芯片特别是多类器官芯片展现出独特价值。整合无标记光学传感的滑膜类器官芯片实现了炎症诱导组织结构动态变化的实时监测, 为关节炎研究提供了新模型^[52]。而肠-肝-免疫串联芯片系统则从宿主-微生物相互作用角度, 揭示了短链脂肪酸在溃疡性结肠炎中既可能加剧炎症又可维持组织稳态的双重作用, 深化了对免疫代谢网络平衡机制的认识^[53]。

在感染性疾病建模中, 胃类器官芯片成功实现了幽门螺杆菌的长期定植, 并发现 pit 细胞在感染过程中呈现独特的应答特征, 揭示了胃上皮细胞异质性在宿主-病原体相互作用中的关键角色^[54]。胎盘屏障模型则证实血管微环境通过增强先天免疫应答显著提升抗病毒防御能力, 为理解母胎界面的免疫防御机制提供了新视角^[55]。

代谢疾病研究通过多器官整合策略取得了重要进展。基于肝脏类器官芯片的模型成功模拟了非酒精性脂肪肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 的典型病理进程^[56], 而肠-肝串联模型进一步揭示了铜离子胁迫通过内质网应激驱动代谢紊乱的新机制^[57]。针对 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM), 肝脏-胰岛共培养系统在体外证实了肝细胞胰岛素抵抗与 β 细胞功能衰退之间的分子关联, 为理解代谢疾病的系统性病理进程提供了

实验依据^[58]。

在肿瘤研究领域, 类器官芯片的应用正得益于肿瘤类器官生物库的发展而不断深化。通过精确重构肿瘤免疫微环境, 类器官芯片已成为探究免疫检查点抑制剂应答机制的关键平台^[59]。该技术能够模拟肿瘤血管生成^[60]、转移^[61]及耐药^[62]等关键病理过程, 为系统揭示肿瘤生物学特性及开发新型治疗策略提供了系统研究工具。

2.3 药物开发

药物临床前开发的瓶颈主要源于传统模型在再现人体复杂生理环境及药物应答方面的局限性。类器官芯片通过构建具有关键生理结构与功能的体外系统, 为提升药物药效评价、药代动力学预测及安全性评估的临床相关性提供了革新性工具。

在药效评价方面, 类器官芯片实现了从单一靶点筛选向系统药理学研究的跨越。例如, 重现 NAFLD 病理特征的肝类器官芯片, 不仅可敏感识别已知抗脂肪变性药物的疗效, 更为探究药物在代谢层面的作用机制提供了功能化平台^[63]。同样, 模拟肝脏-胰岛轴调控功能的串联芯片, 能够解析药物对糖代谢平衡的系统性影响, 为 T2DM 治疗策略的开发提供了生理相关的评价体系^[64]。

在药代动力学研究中, 类器官芯片显著提升了体外模型对药物吸收、分布、代谢和排泄过程的模拟能力。针对首过代谢这一关键环节, 整合肠、肝以及靶器官的类器官芯片系统成功模拟了多西他赛等药物经肠道和肝脏代谢后生物活性下降的过程, 为早期评估药物口服生物利用度提供了可靠方法^[65]。在中枢神经系统药物研发中, 血脑屏障-肝脏耦合芯片准确区分了阿替洛尔与普萘洛尔的跨屏障转运与代谢差异, 其预测结果与体内数据高度一致^[66]。进一步构建的多器官芯片平台已成功建立口服与静脉给药的体外药代动力学模型, 对尼古丁与顺铂等药物的关键参数预测与临床观测值高度吻合^[67]。

在药物筛选领域, 类器官芯片与生物库资源的结合实现了高通量与高内涵的统一。基于超疏水微孔阵列的肺癌类器官芯片可在一周内完成药物敏感性检测, 其结果与患者来源异种移植模型及临床疗效高度相关^[25]。随着肠道、肝脏等多组织芯片平台的整合及人工智能分析技术的引入, 类器官芯片正推动药物筛选向标准化、系统化和智能化方向发展^[68-70]。

全球首个完全基于类器官芯片临床前数据获批

进入临床试验 (NCT04658472) 的新药, 标志着该技术已逐步由基础研究走向临床转化。随着标准化与验证体系的完善, 类器官芯片有望重塑药物开发流程, 为精准医疗提供更具预测价值的临床前研究平台。

2.4 精准医疗

类器官芯片通过整合患者特异性细胞与可控微环境, 为精准医疗提供了从群体治疗向个体化治疗转变的全新平台。该技术构建的患者特异性模型不仅能够保留个体的遗传背景与病理特征, 更能动态解析药物在特定遗传背景下的作用机制, 从而在临床干预前实现对治疗方案的个性化评估与优化。

在肿瘤精准治疗领域, 患者来源的肿瘤类器官模型已成为重要的临床前评估工具, 其药敏测试结果与临床疗效高度相关^[71-72]。为进一步提升预测准确性, 研究者开发了可重构肿瘤微环境的类器官芯片。Lai 等^[73] 构建的胰腺导管腺癌芯片模型证实, 肿瘤微环境中的基质屏障可显著限制经血管灌注化疗药物的疗效。后续研究表明, 联合使用肿瘤微环境调节剂可有效增强化疗效果^[74], 这一发现强调了将肿瘤微环境纳入药效评估体系的重要性。在免疫治疗方面, Maulana 等^[75] 开发的血管化乳腺癌芯片实现了嵌合抗原受体 T 细胞免疫治疗 (chimeric antigen receptor T cell immuno-therapy, CAR-T) 细胞的灌注与浸润, 为个体化评估细胞免疫疗法提供了可靠平台。Kroll 等^[76] 构建的免疫浸润肾类器官芯片模型, 则揭示了 T 细胞双特异性抗体在不同患者间存在的差异性肾组织毒性, 为临床安全性评估提供了关键见解。

在其他重大疾病领域, 类器官芯片同样展现出个性化应用潜力。Vatine 等^[77] 分别利用健康人与亨廷顿病患者来源的 hiPSCs 构建血脑屏障芯片, 发现患者模型呈现特异性的转运体缺失与屏障功能损伤, 且存在显著个体差异, 为神经疾病的个性化用药预测提供了新方法。此外, 基于成人肾组织或尿液细胞构建的肾小管类器官芯片, 已成功应用于感染性肾病、恶性肿瘤及囊性纤维化等疾病的个性化建模, 推动了肾脏疾病精准医疗的发展^[78]。

综上所述, 类器官芯片通过构建高度仿生的患者特异性模型, 在肿瘤、神经及肾脏疾病等多个领域为精准医疗提供了关键技术支撑。其核心优势在于能够整合个体遗传背景、病理特征与药物反应的多维度信息, 为理解疾病异质性、预测临床疗效及规避治疗风险提供了前所未有的体外研究平台。尽

管在标准化与临床验证方面仍需深入探索, 该技术无疑正成为连接基础研究与个性化临床实践的关键桥梁。

2.5 毒理学研究

在“3R 原则” (减少 (reduction)、替代 (replacement)、优化 (refinement)) 推动下, 类器官芯片作为新替代方法 (new approach methodologies, NAMs) 的核心价值日益凸显。该技术通过构建人源化微生理系统, 不仅实现了对动物实验的有效替代, 更在揭示物种特异性毒性机制方面展现出独特优势, 推动了毒理学研究从现象观察到机制解析的深化。

在环境毒理研究中, 类器官芯片通过整合环境暴露与靶器官响应, 显著提升了体外毒理模型的预测价值。Benam 等^[79] 将肺小气道芯片与仿生吸烟机器人耦合, 精准模拟了从全烟气暴露到气道早期应答的完整过程。该平台通过对同一供体的气道上皮进行洁净空气与烟气暴露的配对分析, 在消除个体差异的同时, 精准鉴定出与慢性阻塞性肺相关的特异性生物标志物。最新研究进一步开发出基于 hiPSCs 的复合肺芯片, 可同步模拟近端气道与远端肺泡的协同响应, 为构建更完整的吸入毒理学评估体系奠定了基础^[80]。

在食品添加剂安全领域, 该技术能够揭示传统方法难以捕捉的毒性通路。Wu 等^[81] 开发的味觉芯片集成类器官与微电极阵列, 通过解码神经信号特征, 不仅实现了味觉物质的精准识别, 更为研究其干扰感官通路的机制提供了新方法。肠道类器官芯片则明确了乳化剂聚山梨醇酯可通过破坏上皮屏障完整性而诱发肠道炎症, 明确了其在亚慢性暴露下的毒性路径^[82]。在化妆品安全评价中, 类器官芯片实现了从局部评估到系统毒性评估的跨越。Indolfo 等构建的皮肤-肠道-肝脏多器官芯片, 能够同步评估化妆品成分经皮与经口暴露后引发的全身毒性, 并通过比较不同暴露途径的毒性差异, 为系统性安全评价提供了集成化平台^[83]。

在药物毒性评估方面, 类器官芯片为临床前安全性评价提供了更可靠的预测数据, 已有肝脏-心脏芯片^[84]、近端肾小管芯片^[85]、肝脏芯片^[86] 和肺癌-皮肤芯片^[87] 等多种模型成功应用于药物心脏毒性、肾毒性、肝毒性和皮肤副作用的评估。这些模型能够同时考察药物的代谢活化、器官特异性毒性和脱靶效应。综上所述, 类器官芯片通过整合人源组织、模拟系统暴露并解析毒性机制, 为风险评

估提供了高度生理相关的实验平台, 推动毒理学研究向更精准、高效和符合伦理的方向发展。

3 挑战与展望

类器官芯片技术正经历从“概念验证”到“实际应用”的关键转型。尽管其在生物医学领域展现出巨大潜力, 但在成熟并大规模推广之前, 仍需克服一系列核心挑战, 并明确未来的发展路径。

3.1 面临的主要挑战

当前类器官芯片技术主要面临以下挑战:

a. 标准化与验证体系不完善。类器官存在尺寸、细胞组成与成熟度的固有差异, 与芯片系统整合后进一步增加了标准化难度, 导致不同平台数据可比性差。此外, 模型在内部一致性和外部有效性方面仍缺乏系统性验证框架。

b. 基质和芯片材料的限制。类器官培养依赖成分不明确的动物源基质胶, 而成分明确的天然水凝胶又存在机械性能弱、易降解的问题。此外, 芯片常用材料对疏水性分子的吸附会影响药物代谢与毒性评估的准确性。

c. 通量限制与技术门槛。现有类器官芯片制备流程复杂, 通量远低于传统多孔板培养, 难以满足大规模筛选需求。该技术对跨学科专业知识要求高, 设备与耗材成本高, 限制了其在普通实验室的应用。

d. 实时监测与深度分析能力不足。现有技术难以对类器官内部细胞动态相互作用进行无损、连续地观测。同时, 实验终点的类器官样本与下游分析对接困难, 限制了从分子层面深度解析毒性或药效机制。

e. 系统生理模拟能力不足。现有模型尚难以完整模拟全身性神经-内分泌-免疫调控网络, 以及多器官协同病理过程。在芯片中构建包含功能性适应性免疫组分的完整免疫微环境仍是重大挑战。

3.2 未来发展方向

为应对挑战并逐步实现系统整合, 未来技术发展将聚焦:

a. 建立标准化与验证体系。构建从细胞来源、芯片制造到功能评估的全链条标准化流程, 建立公共数据库与生物样本库, 推动模型临床验证与监管应用。

b. 创新生物与芯片材料。开发成分明确、力学性能可编程的合成水凝胶等新型生物材料; 采用低吸附性芯片材料或表面改性技术, 确保药物动力学

数据真实性。

c. 提升通量与自动化水平。发展迷你类器官芯片及可堆叠式模块化系统, 整合自动化处理与在线分析平台, 实现高通量培养、自动化分析, 降低操作门槛。

d. 集成多模态传感与先进检测技术。提升现有传感技术对类器官芯片的适配性; 结合透明芯片与先进成像技术, 实现对内部相互作用的高分辨率动态观测; 开发与下游分子表型及组学分析的无损对接方案。

3.3 迈向“芯片上的人体”: 系统整合与个性化未来

类器官芯片技术的终极愿景之一, 是构建一个高度集成的、能够模拟人体多器官间复杂相互作用和系统生理/病理反应的微型平台, 即“芯片上的人体”。这一概念旨在通过流体互联、功能耦合的多个类器官和器官系统模块, 再现人体内物质代谢、信号传递及神经-内分泌-免疫网络的整体性。然而, 实现真正意义上的“芯片上的人体”仍面临技术挑战:

a. 生理尺度的匹配。不同器官的细胞数量比例、代谢速率、血流灌注率等在微芯片中需进行合理缩放与匹配, 以确保物质交换和信号传递的生理相关性。

b. 功能性免疫系统的整合。目前模型大多缺乏功能完整的适应性免疫组分。将工程化的免疫类器官(如淋巴组织)或原代免疫细胞动态引入多器官系统, 以模拟免疫监视、炎症风暴或免疫治疗反应, 是未来突破的重点。

c. 个体化与精准医疗接口。未来方向是结合患者特异性 hiPSCs 衍生出同源的不同组织类器官, 并集成于个人专属的芯片上。这种“患者芯片”可用于个性化药物筛选、疾病机制研究及治疗方案优化, 为精准医疗提供更强大的工具。

总结而言, 随着《Modernization Act 2.0》等政策推动, 类器官芯片的转化路径日益清晰。通过多学科协同解决上述挑战, 该技术有望在药物开发、疾病建模与精准医疗中发挥变革性作用, 最终推动生命科学研究范式的演进。

参 考 文 献

- [1] Yang S, Hu H, Kung H, *et al.* Organoids: the current status and biomedical applications. *MedComm*, 2023, 4(3): e274
- [2] Sato T, Vries R G, Snippert H J, *et al.* Single Lgr5 stem cells build

- crypt-villus structures *in vitro* without a mesenchymal niche. *Nature*, 2009, **459**(7244): 262-265
- [3] McCracken K W, Howell J C, Wells J M, *et al.* Generating human intestinal tissue from pluripotent stem cells *in vitro*. *Nat Protoc*, 2011, **6**(12): 1920-1928
- [4] Kane B J, Zinner M J, Yarmush M L, *et al.* Liver-specific functional studies in a microfluidic array of primary mammalian hepatocytes. *Anal Chem*, 2006, **78**(13): 4291-4298
- [5] Leclerc E, Sakai Y, Fujii T. Microfluidic PDMS (polydimethylsiloxane) bioreactor for large-scale culture of hepatocytes. *Biotechnol Prog*, 2004, **20**(3): 750-755
- [6] Huh D, Matthews B D, Mammoto A, *et al.* Reconstituting organ-level lung functions on a chip. *Science*, 2010, **328**(5986): 1662-1668
- [7] Chen H, Luo Z, Lin X, *et al.* Sensors-integrated organ-on-a-chip for biomedical applications. *Nano Res*, 2023, **16**(7): 10072-10099
- [8] Wagner I, Materne E M, Brincker S, *et al.* A dynamic multi-organ-chip for long-term cultivation and substance testing proven by 3D human liver and skin tissue co-culture. *Lab Chip*, 2013, **13**(18): 3538-3547
- [9] Maschmeyer I, Lorenz A K, Schimek K, *et al.* A four-organ-chip for interconnected long-term co-culture of human intestine, liver, skin and kidney equivalents. *Lab Chip*, 2015, **15**(12): 2688-2699
- [10] Novak R, Ingram M, Marquez S, *et al.* Robotic fluidic coupling and interrogation of multiple vascularized organ chips. *Nat Biomed Eng*, 2020, **4**(4): 407-420
- [11] Nahak B K, Mishra A, Preetam S, *et al.* Advances in organ-on-a-chip materials and devices. *ACS Appl Bio Mater*, 2022, **5**(8): 3576-3607
- [12] Jiang N, Ying G, Yin Y, *et al.* A closed-loop modular multiorgan-on-chips platform for self-sustaining and tightly controlled oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2024, **121**(47): e2413684121
- [13] Borwornpiyawat P, Juntasaro E, Aueviriyavit S, *et al.* CFD investigation into influences of a transversely and periodically deforming microchannel on shear stress behavior in a gut-on-a-chip device. *Eng J*, 2023, **27**(5): 51-67
- [14] Rane A, Tate S, Sumey J L, *et al.* Open-top patterned hydrogel-laden 3D glioma cell cultures for creation of dynamic chemotactic gradients to direct cell migration. *ACS Biomater Sci Eng*, 2024, **10**(5): 3470-3477
- [15] Peng X, Wu L, Li Q, *et al.* An easy-to-use arrayed brain-heart chip. *Biosensors (Basel)*, 2024, **14**(11): 517
- [16] Lawlor K T, Vanslambrouck J M, Higgins J W, *et al.* Cellular extrusion bioprinting improves kidney organoid reproducibility and conformation. *Nat Mater*, 2021, **20**(2): 260-271
- [17] Abdullah K K, Molnár K. Current trends and future prospects of integrating electrospinning with 3D printing techniques for mimicking bone extracellular matrix scaffolds. *J Polym Sci*, 2025, **63**(6): 1481-1504
- [18] Vera D, García-Díaz M, Torras N, *et al.* A 3D bioprinted hydrogel gut-on-chip with integrated electrodes for transepithelial electrical resistance (TEER) measurements. *Biofabrication*, 2024, **16**(3): 035008
- [19] Jeong Y G, Yoo J J, Lee S J, *et al.* 3D digital light process bioprinting: cutting-edge platforms for resolution of organ fabrication. *Mater Today Bio*, 2024, **29**: 101284
- [20] Demers C J, Soundararajan P, Chennampally P, *et al.* Development-on-chip: *in vitro* neural tube patterning with a microfluidic device. *Development*, 2016, **143**(11): 1884-1892
- [21] Marsano A, Conficconi C, Lemme M, *et al.* Beating heart on a chip: a novel microfluidic platform to generate functional 3D cardiac microtissues. *Lab Chip*, 2016, **16**(3): 599-610
- [22] Poling H M, Wu D, Brown N, *et al.* Mechanically induced development and maturation of human intestinal organoids *in vivo*. *Nat Biomed Eng*, 2018, **2**(6): 429-442
- [23] Abdel Fattah A R, Daza B, Rustandi G, *et al.* Actuation enhances patterning in human neural tube organoids. *Nat Commun*, 2021, **12**(1): 3192
- [24] Fan H, Shang J, Li J, *et al.* High-throughput formation of pre-vascularized hiPSC-derived hepatobiliary organoids on a chip *via* nonparenchymal cell grafting. *Adv Sci*, 2025, **12**(8): 2407945
- [25] Hu Y, Sui X, Song F, *et al.* Lung cancer organoids analyzed on microwell arrays predict drug responses of patients within a week. *Nat Commun*, 2021, **12**(1): 2581
- [26] Maggioletto F, Dalla Valle E, Fietta A, *et al.* 3D bioprinting of a perfusable skin-on-chip model suitable for drug testing and wound healing studies. *Mater Today Bio*, 2025, **33**: 101974
- [27] Skardal A, Murphy S V, Devarasetty M, *et al.* Multi-tissue interactions in an integrated three-tissue organ-on-a-chip platform. *Sci Rep*, 2017, **7**(1): 8837
- [28] Fuchs S, Rieger V, Tjell A Ø, *et al.* Optical glucose sensor for microfluidic cell culture systems. *Biosens Bioelectron*, 2023, **237**: 115491
- [29] Maoz B M, Herland A, Henry O Y F, *et al.* Organs-on-Chips with combined multi-electrode array and transepithelial electrical resistance measurement capabilities. *Lab Chip*, 2017, **17**(13): 2294-2302
- [30] Wu Y, Yue Y, Zhang H, *et al.* Three-dimensional rotation of deformable cells at a bipolar electrode array using a rotating electric field. *Lab Chip*, 2024, **24**(4): 933-945
- [31] Xu Y, Chen B, He M, *et al.* All-in-one microfluidic chip for online labeling, separating, and focusing rare circulating tumor cells from blood samples followed by inductively coupled plasma mass spectrometry detection. *Anal Chem*, 2023, **95**(37): 14061-14067
- [32] Li Z, Li Q, Zhou C, *et al.* Organoid-on-a-chip: current challenges, trends, and future scope toward medicine. *Biomicrofluidics*, 2023, **17**(5): 051505
- [33] Quintard C, Tubbs E, Jonsson G, *et al.* A microfluidic platform integrating functional vascularized organoids-on-chip. *Nat Commun*, 2024, **15**(1): 1452
- [34] Rajasekar S, Lin D S Y, Abdul L, *et al.* IFlowPlate—a customized 384-well plate for the culture of perfusable vascularized colon organoids. *Adv Mater*, 2020, **32**(46): 2002974

- [35] Osaki T, Uzel S G M, Kamm R D. Microphysiological 3D model of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) from human iPS-derived muscle cells and optogenetic motor neurons. *Sci Adv*, 2018, **4**(10): eaat5847
- [36] Jin Y, Kim J, Lee J S, *et al.* Vascularized liver organoids generated using induced hepatic tissue and dynamic liver-specific microenvironment as a drug testing platform. *Adv Funct Mater*, 2018, **28**(37): 1801954
- [37] Ronaldson-Bouchard K, Teles D, Yeager K, *et al.* A multi-organ chip with matured tissue niches linked by vascular flow. *Nat Biomed Eng*, 2022, **6**(4): 351-371
- [38] Nikolaev M, Mitrofanova O, Broguiere N, *et al.* Homeostatic mini-intestines through scaffold-guided organoid morphogenesis. *Nature*, 2020, **585**(7826): 574-578
- [39] Homan K A, Gupta N, Kroll K T, *et al.* Flow-enhanced vascularization and maturation of kidney organoids *in vitro*. *Nat Methods*, 2019, **16**(3): 255-262
- [40] Hong S, Song M, Miyoshi T, *et al.* Dynamic kidney organoid microphysiological analysis platform. *bioRxiv*, 2024. DOI: 10.1101/2024.10.27.620552
- [41] Hong S, Song M, Yang W S, *et al.* Brainwaves monitoring via human midbrain organoids microphysiological analysis platform: MAP. *bioRxiv*, 2024. DOI:10.1101/2024.09.24.613225
- [42] Quadrato G, Nguyen T, Macosko E Z, *et al.* Cell diversity and network dynamics in photosensitive human brain organoids. *Nature*, 2017, **545**(7652): 48-53
- [43] Kim H J, Li H, Collins J J, *et al.* Contributions of microbiome and mechanical deformation to intestinal bacterial overgrowth and inflammation in a human gut-on-a-chip. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, **113**(1): E7-15
- [44] Zhi Y, Zhu Y, Wang J, *et al.* Cortical organoid-on-a-chip with physiological hypoxia for investigating tanshinone IIA-induced neural differentiation. *Research (Wash DC)*, 2023, **6**: 0273
- [45] Shaji M, Tamada A, Fujimoto K, *et al.* Deciphering potential vascularization factors of on-chip co-cultured hiPSC-derived cerebral organoids. *Lab Chip*, 2024, **24**(4): 680-696
- [46] Cui K, Wang Y, Zhu Y, *et al.* Neurodevelopmental impairment induced by prenatal valproic acid exposure shown with the human cortical organoid-on-a-chip model. *Microsyst Nanoeng*, 2020, **6**: 49
- [47] Zhu Y, Wang L, Yin F, *et al.* A hollow fiber system for simple generation of human brain organoids. *Integr Biol*, 2017, **9**(9): 774-781
- [48] Yin F, Zhu Y, Wang Y, *et al.* Engineering brain organoids to probe impaired neurogenesis induced by cadmium. *ACS Biomater Sci Eng*, 2018, **4**(5): 1908-1915
- [49] Wang Y, Wang L, Zhu Y, *et al.* Human brain organoid-on-a-chip to model prenatal nicotine exposure. *Lab Chip*, 2018, **18**(6): 851-860
- [50] Seo J, Byun W Y, Alisafaei F, *et al.* Multiscale reverse engineering of the human ocular surface. *Nat Med*, 2019, **25**(8): 1310-1318
- [51] Tao T, Wang Y, Chen W, *et al.* Engineering human islet organoids from iPSCs using an organ-on-chip platform. *Lab Chip*, 2019, **19**(6): 948-958
- [52] Rothbauer M, Höll G, Eilenberger C, *et al.* Monitoring tissue-level remodelling during inflammatory arthritis using a three-dimensional synovium-on-a-chip with non-invasive light scattering biosensing. *Lab Chip*, 2020, **20**(8): 1461-1471
- [53] Trapecar M, Communal C, Velazquez J, *et al.* Gut-liver physiometics reveal paradoxical modulation of IBD-related inflammation by short-chain fatty acids. *Cell Syst*, 2020, **10**(3): 223-239.e9
- [54] Hofer M, Kim Y, Broguiere N, *et al.* Accessible homeostatic gastric organoids reveal secondary cell type-specific host-pathogen interactions in *Helicobacter pylori* infections. *Nat Commun*, 2025, **16**(1): 2767
- [55] Wang Y, Guo Y, Wang P, *et al.* An engineered human placental organoid microphysiological system in a vascular niche to model viral infection. *Commun Biol*, 2025, **8**(1): 669
- [56] Wang Y, Wang H, Deng P, *et al.* *In situ* differentiation and generation of functional liver organoids from human iPSCs in a 3D perfusable chip system. *Lab Chip*, 2018, **18**(23): 3606-3616
- [57] Yang J, Hirai Y, Iida K, *et al.* Integrated-gut-liver-on-a-chip platform as an *in vitro* human model of non-alcoholic fatty liver disease. *Commun Biol*, 2023, **6**(1): 310
- [58] Aizenshtadt A, Wang C, Abadpour S, *et al.* Pump-less, recirculating organ-on-chip (rOoC) platform to model the metabolic crosstalk between islets and liver. *Adv Healthc Mater*, 2024, **13**(13): 2303785
- [59] Jenkins R W, Aref A R, Lizotte P H, *et al.* *Ex vivo* profiling of PD-1 blockade using organotypic tumor spheroids. *Cancer Discov*, 2018, **8**(2): 196-215
- [60] Shin S, Choi Y, Jang W, *et al.* A vascularized tumors-on-a-chip model for studying tumor-angiogenesis interplay, heterogeneity and drug responses. *Mater Today Bio*, 2025, **32**: 101741
- [61] Chen M, Shan H, Tao Q, *et al.* Mimicking tumor metastasis using a transwell-integrated organoids-on-a-chip platform. *Small*, 2024, **20**(27): e2308525
- [62] Fang T, Xie X, Lu W, *et al.* Patient-derived organoids on a microarray for drug resistance study in breast cancer. *Anal Chem*, 2024, **96**(46): 18384-18391
- [63] Teng Y, Zhao Z, Tasnim F, *et al.* A scalable and sensitive steatosis chip with long-term perfusion of *in situ* differentiated HepaRG organoids. *Biomaterials*, 2021, **275**: 120904
- [64] Tao T, Deng P, Wang Y, *et al.* Microengineered multi-organoid system from hiPSCs to recapitulate human liver-islet axis in normal and type 2 diabetes. *Adv Sci*, 2022, **9**(5): 2103495
- [65] Lee B E, Kim D K, Lee H, *et al.* Recapitulation of first pass metabolism using 3D printed microfluidic chip and organoid. *Cells*, 2021, **10**(12): 3301
- [66] Koenig L, Ramme A P, Faust D, *et al.* A human stem cell-derived brain-liver chip for assessing blood-brain-barrier permeation of pharmaceutical drugs. *Cells*, 2022, **11**(20): 3295
- [67] Herland A, Maoz B M, Das D, *et al.* Quantitative prediction of human pharmacokinetic responses to drugs *via* fluidically coupled

- vascularized organ chips. *Nat Biomed Eng*, 2020, **4**(4): 421-436
- [68] Zhang K, Xi J, Wang Y, *et al*. A microfluidic chip-based automated system for whole-course monitoring the drug responses of organoids. *Anal Chem*, 2024, **96**(24): 10092-10101
- [69] Shi X, Li Y, Yuan Q, *et al*. Integrated profiling of human pancreatic cancer organoids reveals chromatin accessibility features associated with drug sensitivity. *Nat Commun*, 2022, **13**(1): 2169
- [70] Skardal A, Aleman J, Forsythe S, *et al*. Drug compound screening in single and integrated multi-organoid body-on-a-chip systems. *Biofabrication*, 2020, **12**(2): 025017
- [71] Thorel L, Perréard M, Florent R, *et al*. Patient-derived tumor organoids: a new avenue for preclinical research and precision medicine in oncology. *Exp Mol Med*, 2024, **56**(7): 1531-1551
- [72] 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. *Cell Rep Med*, 2023, **4**(2): 100911
- [73] Lai B F L, Lu R X Z, Hu Y, *et al*. Recapitulating pancreatic tumor microenvironment through synergistic use of patient organoids and organ-on-a-chip vasculature. *Adv Funct Mater*, 2020, **30**(48): 2000545
- [74] Haque M R, Wessel C R, Leary D D, *et al*. Patient-derived pancreatic cancer-on-a-chip recapitulates the tumor microenvironment. *Microsyst Nanoeng*, 2022, **8**: 36
- [75] Maulana T I, Teufel C, Cipriano M, *et al*. Breast cancer-on-chip for patient-specific efficacy and safety testing of CAR-T cells. *Cell Stem Cell*, 2024, **31**(7): 989-1002.e9
- [76] Kroll K T, Mata M M, Homan K A, *et al*. Immune-infiltrated kidney organoid-on-chip model for assessing T cell bispecific antibodies. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2023, **120**(35): e2305322120
- [77] Vatine G D, Barrile R, Workman M J, *et al*. Human iPSC-derived blood-brain barrier chips enable disease modeling and personalized medicine applications. *Cell Stem Cell*, 2019, **24**(6): 995-1005.e6
- [78] Schutgens F, Rookmaaker M B, Margaritis T, *et al*. Tubuloids derived from human adult kidney and urine for personalized disease modeling. *Nat Biotechnol*, 2019, **37**(3): 303-313
- [79] Benam K H, Novak R, Ferrante T C, *et al*. Biomimetic smoking robot for *in vitro* inhalation exposure compatible with microfluidic organ chips. *Nat Protoc*, 2020, **15**(2): 183-206
- [80] Yadav S, Fujimoto K, Takenaga T, *et al*. Isogenic induced-pluripotent-stem-cell-derived airway- and alveolus-on-chip models reveal specific innate immune responses. *Nat Biomed Eng*, 2025, **9**(12): 2028-2042
- [81] Wu J, Chen C, Qin C, *et al*. Mimicking the biological sense of taste *in vitro* using a taste organoids-on-a-chip system. *Adv Sci*, 2023, **10**(7): 2206101
- [82] Ogulur I, Yazici D, Pat Y, *et al*. Mechanisms of gut epithelial barrier impairment caused by food emulsifiers polysorbate 20 and polysorbate 80. *Allergy*, 2023, **78**(9): 2441-2455
- [83] Indolfo N C, Ganzerla M D, Doratioto T R, *et al*. Combining a microphysiological system of three organ equivalents and transcriptomics to assess toxicological endpoints for cosmetic ingredients. *Lab Chip*, 2023, **23**(24): 5092-5106
- [84] Yin F, Zhang X, Wang L, *et al*. HiPSC-derived multi-organoids-on-chip system for safety assessment of antidepressant drugs. *Lab Chip*, 2021, **21**(3): 571-581
- [85] Ma C, Banan Sadeghian R, Negoro R, *et al*. Protocol to develop a proximal tubule-on-chip model based on hiPSC-derived kidney organoids for functional analysis of renal transporters. *STAR Protoc*, 2025, **6**(2): 103777
- [86] Meyer S R, Zhang C J, Garcia M A, *et al*. A high-throughput microphysiological liver chip system to model drug-induced liver injury using human liver organoids. *Gastro Hep Adv*, 2024, **3**(8): 1045-1053
- [87] Hübner J, Raschke M, Rüttschle I, *et al*. Simultaneous evaluation of anti-EGFR-induced tumour and adverse skin effects in a microfluidic human 3D co-culture model. *Sci Rep*, 2018, **8**(1): 15010

Construction of Organoid-on-a-chip and Its Applications in Biomedical Fields*

LIU Rui-Xia^{1,2,4,5)**}, ZHANG Jing^{3)**}, LI Xiao¹⁾, LIU Yi³⁾, HUANG Long^{3)***}, HOU Hong-Wei^{1)***}

(¹⁾Beijing Life Science Academy, Beijing 102200, China;

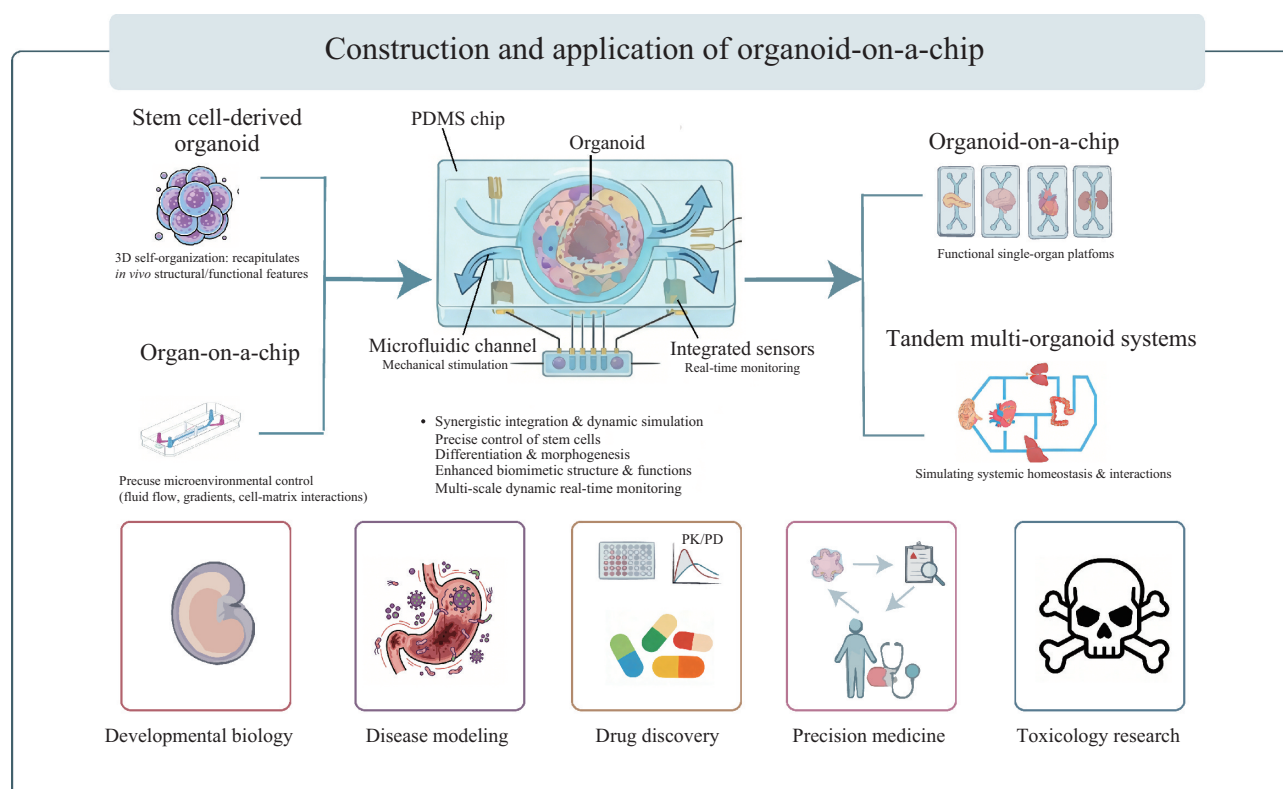
(²⁾China National Tobacco Quality Supervision & Test Center, Key Laboratory of Tobacco Biological Effects, Zhengzhou 450001, China;

(³⁾New Tobacco Products Engineering Center, China Tobacco Hubei Industrial Co., Ltd, Wuhan 430040, China;

(⁴⁾University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China;

(⁵⁾Hefei Institute of Physical Sciences, Chinese Academy of Sciences, Hefei 230031, China)

Graphical abstract



* This work was supported by grants from the Youth Talent Program of Beijing Life Science Academy (2024100CC0110), the Youth Talent Support Program of China National Tobacco Quality Supervision & Test Center (552024CR0010), the Basic Research Program of China National Tobacco Corporation (110202403001), the Science and Technology Project of China Tobacco Hubei Industrial Co., Ltd (2023JCXX3GC2A002), and Science and Technology Project of China Tobacco Hunan Industrial Co., Ltd. (KY2026JC0023).

** These authors contributed equally to this work.

*** Corresponding author.

HOU Hong-Wei. Tel: 86-371-67672727, E-mail: qsfctc@163.com

HUANG Long. Tel: 86-27-83371061, E-mail: huanglong@hbtobacco.cn

Received: July 22, 2025 Accepted: January 8, 2026

Abstract Organoid-on-a-chip technology represents a promising interdisciplinary advancement that merges two cutting-edge biomedical platforms: stem cell-derived organoids and microfluidics-based organ-on-a-chip systems. Organoids are self-organizing three-dimensional (3D) cell cultures that mimic the key structural and functional features of *in vivo* organs. However, traditional organoid culture systems are often static, lacking dynamic environmental cues and suffering from limitations such as batch-to-batch variability, low stability, and low throughput. Organ-on-a-chip platforms, by contrast, utilize microfluidic technologies to simulate the dynamic physiological microenvironment of human tissues and organs, enabling more controlled cell growth and differentiation. By integrating the advantages of organoids and organ-on-a-chip technologies, organoid-on-a-chip systems transcend the limitations of conventional 3D culture models, offering a more physiologically relevant and controllable *in vitro* platform. In organoid-on-a-chip systems, stem cells or pre-formed organoids are cultured in micro-engineered environments that mimic *in vivo* conditions, enabling precise control over fluid flow, mechanical forces, and biochemical cues. Specifically, these platforms employ advanced strategies including bio-inspired 3D scaffolds for structural support, precise spatial cell patterning *via* 3D bioprinting, and integrated biosensors for real-time monitoring of metabolic activities. These synergistic elements recreate complex extracellular matrix signals and ensure high structural fidelity. Based on structural complexity, organoid-on-a-chip systems are classified into single-organoid and multi-organoid types, forming a trajectory from unit biomimicry to systemic simulation. Single-organoid chips focus on highly biomimetic units by integrating vascular, immune, or neural functions. Multi-organoid chips simulate inter-organ crosstalk and systemic homeostasis, advancing complex disease modeling and PK/PD evaluation. This emerging technology has demonstrated broad application potential in multiple fields of biomedicine. Organoid-on-a-chip systems can recapitulate organ development *in vitro*, facilitating research in developmental biology. They mimic organ-specific physiological activities and mechanisms, showing promising applications in regenerative medicine for tissue repair or replacement. In disease modeling, they support the reconstruction of models for neurodegenerative, inflammatory, infectious, metabolic diseases, and cancers. These platforms also enable *in vitro* drug testing and pharmacokinetic studies (ADME). Patient-derived chips preserve genetic and pathological features, offering potential for precision medicine. Additionally, they reduce species differences in toxicology, providing human-relevant data for environmental, food, cosmetic, and drug safety assessments. Despite progress, organoid-on-a-chip systems face challenges in dynamic simulation, extracellular matrix (ECM) variability, and limited real-time 3D imaging, requiring improved materials and the integration of developmental signals. Current bottlenecks also include the high technical threshold for automation and the lack of standardized validation frameworks for regulatory adoption. Meanwhile, the concept of a “human-on-a-chip” has been proposed to mimic whole-body physiology by integrating multiple organoid modules. This approach enables systemic modeling of drug responses and toxicity, with the potential to reduce animal testing and revolutionize drug development. Future advancements in bio-responsive hydrogels and flexible biosensors will further empower these platforms to bridge the gap between bench-side research and personalized clinical interventions. In conclusion, organoid-on-a-chip technology offers a transformative *in vitro* model that closely recapitulates the complexity of human tissues and organ systems. It provides an unprecedented platform for advancing biomedical research, clinical translation, and pharmaceutical innovation. Continued development in biomaterials, microengineering, and analytical technologies will be essential to unlocking the full potential of this powerful tool.

Key words organoid-on-a-chip, organoid, organ-on-a-chip, disease modeling, drug discovery, precision medicine, biomedical applications

DOI: 10.3724/j.pibb.2025.0348

CSTR: 32369.14.pibb.20250348