类器官模型及其在微生物学领域研究的最新进展

熊 黎，王茂强，黄 静，谢 敏，向 尹，杨 阳（乐山市人民医院检验科，四川乐山 614000）

摘 要：类器官模型及其在微生物的研究在当前生命科学领域中扮演着重要角色。类器官相较于传统细胞模型、动物模型及人体模型，在复杂生理环境模拟与个体化医学研究中更具优势，但仍面临技术成本高、成熟度不足等挑战。在微生物研究领域，类器官为宿主-微生物互作提供了革新工具：可模拟肠道、肝脏、呼吸道微生物感染机制，解析微生物的代谢产物对宿主屏障功能的调控，并可用于评估药物代谢途径；同时，微生物定植通过改变类器官结构或诱导病理状态揭示其致病机制。虽然现有技术在模型构建与应用方面仍存在巨大挑战，但是推动其在微生物领域的个性化医疗及新疗法开发中的应用，为疾病机制解析与治疗策略优化提供新范式。

关键词：类器官模型；微生物；药物代谢；药物筛选；精准医疗
中图分类号：R-331；R446.5 **文献标志码：**A **文章编号：**1671-7414(2026)05-187-07
doi:10.3969/**j.issn.**1671-7414.2026.05.032

Organoid Models and Recent Advances in Microbiology

XIONG Li, WANG Maoqiang, HUANG Jing, XIE Min, XIANG Yin, YANG Yang (*Department of Clinical Laboratory, Leshan People's Hospital, Sichuan Leshan* 614000, *China*)

Abstract: Organoid models and their application in microbial research play an increasingly important role in current life sciences. Compared with traditional cell models, animal models and human models, organoids offer greater advantages in simulating complex physiological environments and facilitating individualized medicine research, but they still face challenges such as high technical costs and insufficient maturity. In the field of microbial research, organoids provide innovative tools for studying host-microbial interactions: they can mimic the infection mechanisms of intestinal, hepatic, and respiratory microorganisms, elucidate the regulation of host barrier function by microbial metabolites, and be used to assess drug metabolism pathways. Meanwhile, microbial colonization can reveal pathogenic mechanisms by changing organoid structure or inducing pathological states. Although significant challenges remain in model construction and application of existing technologies, advancing the use of organoids in personalized medicine and the development of novel therapeutics in microbiology will provide a new paradigm for disease mechanism elucidation and treatment strategy optimization.

Keywords: organoid model; microorganism; drug metabolism; drug screening; precision medicine

微生物与宿主的复杂互作深刻影响人类健康与疾病进程，但传统研究模型存在明显局限：二维细胞模型无法充分模拟组织层面的动态互作，而动物模型则因种属差异难以准确解析人类特异性机制，类器官技术的出现为这一领域带来突破性进展[1-2]。

该技术利用干细胞或成体组织的三维自组装，构建出兼具组织结构与生理功能的微器官模型，为微生物感染、菌群代谢及宿主应答研究提供了高度仿生的平台。例如，其在新冠病毒肠道感染机制、药物微生物代谢途径解析中的成功应用，凸显了不可替代的价值。

然而，类器官在微生物研究中仍面临关键挑战：模型生理复杂性不足（如缺乏血管网络）、微生物稳定定植困难，以及个体化共培养体系标准化缺失。为此，本文系统梳理类器官技术的构建原理与分类体系，重点阐述其在微生物研究领域的进展（分别涵盖了肠道类器官、肝脏类器官、呼吸道类器官等的感染机制及代谢调控与定植影响）；进而探讨现存挑战及技术瓶颈，最后展望其在个体化诊疗和微生物靶向治疗的转化前景，为精准医疗提供理论支撑。

1 类器官模型的基本原理及类型

1.1 类器官定义及特征 类器官（organoid）是指体外培养的三维组织结构[3]，能够模拟人体器官的部分功能和结构特征[4]。这些模型来源于干细胞或成体组织的分化，通过自组装形成具有多种细胞类型的微型器官结构。类器官的主要特征包括：首先，它们能够在体外通过自我组织的方式形成与真实器官相似的结构，例如具有多种细胞类型和相对复杂的空间结构[5]。其次，类器官能够表现出一定的器官特异性功能，如肠道模型的消化吸收、肝脏模型的药物代谢以及肺部模型的气体交换和免疫应答[6]。正是由于类器官具备这些结构和功能上的仿真特性，因此

基金项目：乐山市重点研究项目（23SZD019）；乐山市重点科技计划项目（24ZDYF0050）。
作者简介：熊黎（1998−），男，硕士，初级技师，研究方向：医学检验技术临床转化应用，E-mail：2639532361@qq.com。
通讯作者：杨阳（1984−），女，硕士，主任技师，研究方向：临床检验病原微生物，E-mail：644238154@qq.com。

类器官模型在研究人体生理病理和药物反应等方面展现出独特的潜力。然而，在具体应用中，研究者常常需要根据实验目的、可行性以及成本效益等因素，在包括类器官在内的不同模型系统间进行选择和权衡。类器官与细胞模型、动物模型、人体模型各自优缺点，见表1。

表1 不同类型模型优缺点比较

模型类型	优点	缺点
细胞模型	1.简单性和可控性：操作简单，实验条件易于控制[7]。 2.成本低廉：建立和维护成本相对较低[8]。 3.高通量筛选：可进行大规模药物筛选和基因功能研究[9]。	1.缺乏组织结构：无法模拟复杂的组织结构和器官功能[10]。 2.无法反映体内环境：缺乏体内的生理环境和相互作用。 3.预测能力有限：不能准确预测药物在整体器官系统中的效果。[11-12]
动物模型	1.生物相似性高：与人类相似度较高，能模拟复杂的生理和病理过程[13]。 2.全身反应：研究药物在整体生理系统中的影响[14]。 3.广泛应用：在药物安全性评估和疾病机制研究中应用广泛[15]。	1.成本高昂：建立和维护成本高，包括动物饲养、实验室设备和人力成本。 2.伦理问题：涉及动物使用伦理问题，受伦理法规限制。 3.种属差异：动物与人类在生物学、药物代谢和疾病反应上存在差异，限制模型的预测性。[16]
人体模型	1.生物学真实性：最接近人体生理和病理特征，提供最可靠的实验结果。 2.个性化医学：可使用个体化的细胞或组织进行研究。 3.临床相关性：直接研究人类疾病的机制和治疗方法。[17]	1.伦理限制：使用人类细胞或组织时存在伦理问题和法规限制[18]。
类器官模型	1.复杂性和生物学真实性：能模拟器官的复杂结构和功能，提供真实生理环境的研究平台。 2.多种细胞类型的组合：能自组装形成多种细胞类型的复杂结构。 3.个体化研究：利用患者自身的细胞进行个性化医学研究和药物测试[19-20]。	1.技术挑战和成本高昂：建立和维护涉及复杂的生物工程技术和高成本投入[21]。 2.尚未完全成熟：与真实器官功能和结构仍有差距，需要进一步改进和验证[22]。 3.伦理和法规问题：使用人类细胞和组织进行研究可能涉及伦理问题和法规限制[23]。

1.2 *类器官分类* 类器官可根据来源细胞分为多能干细胞(pluripotent stem cell, PSC)、成体干细胞、原代细胞和肿瘤细胞四类。PSC包括胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESCs)和诱导干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)能分化为脑、肝、肠等类器官，适用于发育研究，但需通过调控Wnt/β-catenin等通路优化异质性[24]。成体干细胞(如LGR5+肠道干细胞)来源的类器官更接近成熟组织，广泛用于疾病建模和药物筛选，如肺癌类器官可保留患者突变谱以指导个性化治疗[25]。原代细胞(如肝癌组织)构建的类器官能高度模拟疾病微环境，但培养成功率受样本质量影响。肿瘤源性类器官(patient-derived organoids, PDOs)则直接来源于患者肿瘤组织，在精准医疗中应用广泛，如结直肠癌PDOs可预测化疗响应，但需结合单细胞测序等技术维持肿瘤异质性。未来研究将聚焦于优化培养体系(如无血清培养基)和构建复杂类器官组装体(assembloids)，以更好地模拟器官互作和疾病机制[26]。

2 类器官在微生物领域应用

2.1 *类器官在微生物的应用领域* SUN[27]等研究表明，人体生理和病理特征是宿主基因组与微生物群互作作用的综合体现。微生物(包括细菌、病毒、真菌等)在疾病模型构建中具有重要作用，尤其在感染和免疫研究领域[28-30]。例如，CHANG[31]等通过乙型肝炎病毒(hepatitis B virus，HBV)感染的肝脏类器官模型，结合高通量测序和主网络投影(principal network projection, PNP)分析，成功鉴定了肝细胞功能障碍的关键生物标志物及相关KEGG通路。微生物感染可激活宿主免疫，触发炎症小体形成，促进IL-1β、IL-18等细胞因子释放，引发自噬或慢性炎症[32-33]。此外，微生物代谢功能(如分解纤维生成短链脂肪酸、合成维生素K/B族维生素)对宿主能量代谢和免疫调节具有重要影响[34-35]。传统研究受限于动物模型的种属差异和二维细胞模型的简化特征，难以真实模拟微生物-宿主界面复杂的时空动态。正是在这种研究范式转型的背景下，类器官技术凭借其三维结构重建能力和细胞异质性保持优势，为微生物研究开辟了新维度。

在肠道微生物研究领域，类器官模型已展现出独特的应用价值。肠道类器官模型可以通过模拟人体肠道内复杂的微生物群落与宿主相互作用，为研究肠道微生物在营养代谢、免疫调节及其在炎症性肠病和感染中的作用提供了理想平台[36]。例如，类器官研究的开创者HANS CLEVERS团队利用原代

肠上皮干细胞建立了3D小肠类器官，并测试了四种不同的培养条件(包括增殖和分化状态)。结果显示，SARS-CoV和SARS-CoV-2在所有条件下均能感染类器官，且感染后病毒滴度显著升高，表明肠道上皮细胞支持病毒的主动复制；通过共聚焦显微镜和透射电镜观察，发现新冠病毒主要感染分化的肠上皮细胞(如表达载脂蛋白A1的细胞)和部分增殖细胞(如KI67阳性细胞)，在类器官模型中通过电镜进一步揭示了病毒颗粒在细胞内的组装及释放过程；进一步利用类器官模型进行mRNA测序分析显示，感染后I型和III型干扰素通路相关基因(如ISG15、MX1)及细胞因子(如CXCL10、IFNL1)显著上调，提示肠道上皮细胞启动了抗病毒固有免疫反应[37]。

在肝脏类器官领域，肝脏类器官的发展则革新了微生物代谢产物的研究范式，肝脏模型则专注于探索微生物在肝脏中的代谢途径[38]，致病机制及其在肝病发展中的角色，为研究脂肪肝、肝炎等重要疾病的发生和治疗策略的开发提供了关键支持[39]。例如，由于传统体外模型无法完整模拟肝脏代谢网络，而3D类器官具有与体内相似的细胞组成、空间结构和代谢酶表达谱，能更真实反映微生物内分泌代谢产物的生物活性，因此近期MOON[40]研究团队从小鼠原代肝细胞出发，通过添加Wnt信号通路激活剂、生长因子(EGF、HGF)等，建立稳定的3D培养系统并通过RNA测序显示3D小鼠肝脏类器官(mLOs)高表达CYP450酶家族(如CYP3A4、CYP2E1)、Ⅱ相代谢酶(如UGTs, SULTs)以及胆汁酸合成相关基因，不仅证实其具备完整的代谢通路而且与传统体外模型相比对雌二醇(estradiol，E2)的代谢产物种类与肝脏组织高度一致，且代谢效率显著更高，用时更短。

在呼吸道类器官研究领域，呼吸系统类器官的发展为肺部微生物研究提供了新的研究工具，其中肺部类器官模型能够有效模拟肺部微生物感染的病理过程，如新冠病毒感染。研究者通过肺部类器官模拟新冠病毒在感染肺部的免疫反应时，发现感染48 h后的IL-6、TNF、CXCL8、CXCL2、CXCL3、CXCL10、CXCL11和NF-κB等炎症因子表达水平上调，这与临床观察到的COVID-19患者表现一致[41]。ZHANG等[42]建立包含人肺泡上皮细胞、微血管内皮细胞和循环免疫细胞的液流共培养系统，成功再现了肺泡-毛细血管屏障的关键特征。并明确了SARS-CoV-2感染后，上皮对病毒的易感性高于内皮这一现象。转录组分析显示，在感染后第3天，上皮中激活的先天性免疫应答和内皮中细胞因子依赖性通路，揭示了不同细胞类型中的独特应答；而病毒感染引起免疫细胞募集、内皮脱落和炎性细胞因子释放增加，证明了参与肺泡屏障损伤和炎症加重的免疫细胞的关键作用。

尽管类器官技术已取得显著进展，但仍面临血管网络缺失和微生物定植困难等技术瓶颈。在微生物群落研究中，采用显微注射技术可实现特定菌群在类器官腔面的稳定定植，例如成功观察到幽门螺旋杆菌在胃类器官中的定植动态[43]。展望未来，类器官与器官芯片、单细胞多组学技术的深度融合，将推动微生物研究从单一机制解析向系统生物学范式转变，为精准医学提供重要技术支撑。

2.2 *类器官在微生物药物代谢途径中的作用* 微生物在药物代谢途径中发挥着多方面的重要作用。首先，肠道微生物群能够通过酶的作用对口服药物进行生物转化，将药物分解为活性或无活性的代谢产物，涉及氧化、还原、酯化等多种化学反应[44]。其次，微生物通过改变药物在肠道中的吸收方式影响其生物利用度，例如，肠道共生菌（B.wexlerae）通过阻断6-巯基嘌呤（6-Mercaptopurine, 6-MP）的生物转化进而导致了硫唑嘌呤治疗炎症性肠病的失败[45]。此外，值得注意的是，代谢组学分析揭示，抗生素干预后肠道菌群代谢产物谱发生显著改变，其中短链脂肪酸（short-chain fatty acids, SCFAs）的丁酸盐的浓度显著下降。丁酸盐作为肠上皮细胞的主要能量来源，通过激活G蛋白偶联受体和抑制组蛋白去乙酰化酶（histone deacetylase, HDAC），上调紧密连接蛋白（如ZO-1、occludin和claudin-4）的表达，从而维持肠屏障完整性。实验表明，外源性补充丁酸盐可逆转抗生素诱导的肠道上皮通透性增加，减少循环内毒素（如脂多糖）的泄漏。此外，丁酸盐通过抑制NF-κB信号通路降低促炎因子（如IL-6、TNF-α）的表达，进而缓解抗生素相关的肠道炎症反应。这种保护机制在结肠类器官共培养模型中得到验证：添加丁酸盐后，抗生素对肠上皮细胞的跨膜电阻（trans-epithelial electrical resistance, TEER）破坏减少[46-47]。此外，由于每个人的肠道微生物群组成不同，相同药物在不同个体中的代谢过程及药效反应可能呈现显著异质性，这凸显了个体化药物治疗的重要性。在这一背景下，类器官技术因其独特优势，有望成为解决这一问题的关键工具。作为体外研究的重要模型，类器官技术近年来在微生物药物代谢途径研究中展现出巨大潜力。通过模拟人体器官的微环境与功能，类器官能够结合微生物共培养或代谢产物分析，揭示微生物对药物代谢的影响机制。研究表明在脑类器官中，SCFAs通过肠-脑轴影响血脑屏障通透性，可能改变中枢神经系统药物的分布；在肺-肠芯片类器官模型用于研究呼吸道菌群代谢物（如脂多糖）对肺部药物代谢酶活性的干扰；并且通过微流控技术结合实时传感器，动态监测在

类器官模型中微生物代谢物（如硫化氢）对药物代谢酶如尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶1A1（uridine diphosphate glucuronosyltransferase，UGT1A1）的抑制效应[48]。

3 微生物在类器官的定植及影响

在类器官模型中，微生物群落的组成及其稳定性直接影响模型的功能可靠性和研究结果的准确性[49]。微生物群落的多样性(包括细菌、真菌和病毒等)[50]可显著影响类器官的生理状态和病理特征。例如，霍乱菌产生乱毒素 (cholera toxin, CT) 后作用于肠道上皮细胞的GM1受体，导致细胞内第二信使分子环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate , cAMP) 和环磷酸鸟苷 (cyclic guanosine monophosphate, cGMP) 水平升高，随后激活主离子选择性转运通道，导致管腔分泌氯化物急剧增加后水被动外流[51]。ZOMER-VAN等[52]将肠道类器官暴露于CT引起类器官体积呈剂量依赖性可定量扩大，成功在体外重现了这一病理过程；该研究表明，肠道类器官的肿胀试验可作为多价CT抑制剂临床前筛选的有效工具。

微生物群落在类器官模型中发挥着复杂且多层次的作用，深刻影响着类器官的结构和功能。首先，微生物的定植与粘附能够改变类器官的细胞排列和结构稳定性。例如，在肠道类器官模型中，CO等[49]通过调控悬浮培养方法，迅速建立了顶端极性(24~48h)，成功保留了上皮的完整性，并维持了分泌和吸收功能。在此基础上，他们进一步利用沙门氏菌进行感染后通过FITC-葡聚糖扩散试验证实，微生物感染可显著破坏类器官的上皮屏障功能。

此外，特定微生物能够在类器官表面形成生物膜结构，这一现象不仅增强了微生物的定植稳定性，还可能显著改变类器官的表面特性和局部微环境。例如在感染福氏志贺菌的人结肠源类器官中进行的黏附分析显示，出现了接触宿主上皮细胞的黏附结构[53]。在功能方面，微生物群落通过其代谢活动产生的代谢产物，如SCFAs，对类器官的代谢过程产生直接影响。例如，在双歧杆菌、乳酸杆菌和厚壁菌门的影响下，复合碳水化合物被分解成SCFAs，这些代谢产物不仅可以促进肠道类器官中上皮细胞的代谢和修复能力，还可以加强肠上皮屏障，从而有效地遏制肠道致病菌的侵袭[54-55]。

通过引入特定的微生物群落，可以在类器官模型中模拟疾病状态，帮助研究疾病机制和治疗策略。微生物群落的变化还可能影响类器官对治疗的响应，提供有关治疗效果和优化治疗方案的重要信息。总的来说，微生物群落通过多种机制影响类器官模型的结构和功能，理解这些影响对于优化类器官模型的设计和应用至关重要。

4 挑战及未来展望

类器官技术的发展在个性化医疗和基础研究领域展现出广阔的应用前景，但其发展仍面临若干关键性挑战。

模型构建与应用的主要瓶颈集中体现在生理相关性、标准化和实用性上。首先，现有模型常难以完全模拟真实器官的复杂微环境(如血管化、神经支配)和精细的细胞互作(如免疫响应)，限制了其在临床预测中准确性。提升模型复杂度是关键，可通过整合多细胞共培养、仿生支架材料及生物打印/器官芯片技术实现[56]。其次，由于不同实验室在细胞来源、培养条件等方面上的差异导致结果可重复性差。为此，亟需建立统一的操作规范、质控标准和共享的生物样本库/数据平台以提升可比性[57]。最后，技术成本(特别是高通量分析和自动化需求)和伦理监管问题(如干细胞来源和个体化模型的临床转化)也是规模化应用需克服的现实障碍[58-59]。

类器官模型在微生物领域蕴藏巨大机遇。理解微生物群落(细菌、真菌、病毒等)与宿主细胞(上皮细胞、免疫细胞等)之间复杂的相互作用(涉及代谢物、信号分子、免疫调节等多层面)，是揭示其在维持健康稳态及驱动疾病(如炎症性肠病、肥胖、感染、多种癌症)中重要作用的核心[26-27]。类器官提供了更为精细的研究平台，能精确模拟特定解剖部位微环境(如肠道缺氧腔)。基于类器官模型，研究人员可深入解析微生物或其代谢产物对宿主细胞基因表达、屏障功能、免疫调控及代谢通路的精细调控机制，从而准确揭示致病机理并筛选潜在干预靶点[60]。

将类器官技术与微生物组学深度整合，开辟了极具变革性的研究与应用路径：①个体化精准治疗决策：利用患者来源类器官与其自身肠道菌群(如粪便微生物移植物FMT、特定菌株或其代谢产物)共培养，构建高度个体化的“宿主-微生物”反应器。这能直接测试患者对特定药物(如化疗药、免疫疗法)的应答差异，筛选最有效的菌群干预策略(如定制化益生菌/元、噬菌体、后生元)，为优化个体化治疗方案提供直接依据，提升疗效并规避不良反应。②致病机制解析与微生物靶向疗法开发：构建整合特定病原体(如艰难梭菌)、条件致病菌(如具核梭杆菌)或疾病特征性失调菌群的类器官模型(如肠道模型、含肿瘤相关菌群的肿瘤类器官)，能动态模拟感染、慢性炎症及肿瘤微环境中复杂的互作过程。这为深入揭示微生物的致病分子机制(如毒素作用、免疫逃逸、促癌信号激活)提供了强大工具，并可直接在模型中验证基于微生物的创新治疗方案(如基因工程菌疗法、靶向抗菌肽、微生物代谢产物拮抗剂)，加速其临床转化进程[61]。③药物研发中的微生物组影响评估：类

器官-微生物共培养模型是评估候选药物对宿主-微生物互作影响的理想平台。它能预测药物是否破坏有益菌群平衡、是否被特定微生物代谢活化/失活、以及是否存在微生物组依赖性的毒性或疗效，从而在新药研发早期筛选出对共生菌群更友好，安全性和有效性更优的化合物，显著降低后期失败风险。

展望未来，尽管类器官技术在模型复杂度提升、标准化建设、成本控制及伦理监管等方面仍面临挑战，但通过技术创新(如新型生物材料应用、人工智能辅助分析)和体系优化(标准、共享平台、监管协同)，其发展前景广阔。值得注意的是，微生物-宿主相互作用研究是类器官技术最具生命力的前沿方向之一。深度研究类器官模型在微生物领域的应用，更将直接推动基于微生物调控的下一代精准诊疗策略(如个体化菌群干预、微生物靶向疗法)的开发与落地，最终引领医学向更精准、生态友好的方向迈进。未来的研究重点在于通过类器官平台深入解析特定微生物与宿主的因果机制，并加速其向临床解决方案的转化。

参考文献：

[1] MIHAYLOVA A, SHOPOVA D, PARAHULEVA N, et al. (3D) bioprinting-next dimension of the pharmaceutical sector[J]. Pharmaceuticals, 2024, 17(6): 797.

[2] XIE M J, MENG F S, WANG P P, et al. Surface engineering of magnetic iron oxide nanoparticles for breast cancer diagnostics and drug delivery[J]. International Journal of Nanomedicine, 2024, 19:8437-8461.

[3] AHN S J, LEE S, KWON D, et al. Essential guidelines for manufacturing and application of organoids[J]. International Journal of Stem Cells, 2024, 17(2): 102-112.

[4] KIM Y, YUN B N, YE B S, et al. Generation of Alzheimer's disease model derived from induced pluripotent stem cells with APP gene mutation[J]. Biomedicines, 2024, 12(6): 1193.

[5] CORONEL R, GARCIA-MORENO E, SIENDONES E, et al. Brain organoid as a model to study the role of mitochondria in neurodevelopmental disorders: achievements and weaknesses[J]. Front Cell Neurosci, 2024, 18:1403734.

[6] BRODIN P. New approaches to the study of immune responses in humans[J]. Human Genetics, 2020, 139(6/7): 795-799.

[7] SAP K A, GEIJTENBEEK K W, SCHIPPER-KROM S, et al. Ubiquitin-modifying enzymes in Huntington's disease[J]. Frontiers in Molecular Biosciences, 2023, 10:1107323.

[8] KORSNES M S, KORSNES R. Initial refinement of data from video-based single-cell tracking[J]. Cancer Innovation, 2023, 2(5): 416-432.

[9] LI P Y, JIANG Z X, LIU T X, et al. Improving drug response prediction via integrating gene relationships with deep learning[J]. Briefings in Bioinformatics, 2024, 25(3): bbae153.

[10] PAPI M, POZZI D, PALMIERI V, et al. Principles for optimization and validation of mRNA lipid nanoparticle vaccines against COVID-19 using 3D bioprinting[J]. Nano Today, 2022, 43：101403.

[11] STERN A, THOMPSON B, WILLIAMS K, et al. The CellRaft AIR® system: a novel system enabling organoid imaging, identification, and isolation [J]. SLAS Discov, 2022, 27(3): 201-208.

[12] VANDANA J J, MANRIQUE C, LACKO L A, et al. Human pluripotent-stem-cell-derived organoids for drug discovery and evaluation[J]. Cell Stem Cell, 2023, 30(5): 571-591.

[13] HUANG Y, JIA J, ZHAN J, et al. Porcine stomach surgical simulation model for cesarean section and cervical laceration suturing[J]. BMC Medical Education, 2024, 24(1): 1024.

[14] PAOLI R, SAMITIER J. Mimicking the kidney: a key role in organ-on-chip development[J]. Micromachines, 2016, 7(7): 126.

[15] FENG Q, LI Q R, ZHOU H Z, et al. The role of major immune cells in myocardial infarction[J]. Frontiers in Immunology, 2022, 13: 1084460.

[16] DENG S W, LI C F, CAO J X, et al. Organ-on-a-chip meets artificial intelligence in drug evaluation[J]. Theranostics, 2023, 13(13): 4526-4558.

[17] ERIKSSON L B, GORDH T, KARLSTEN R, et al. Intravenous S-ketamine's analgesic efficacy in third molar surgery. A randomized placebo-controlled double-blind clinical trial[J]. British Journal of Pain, 2024, 18(2): 197-208.

[18] POLETTO D L, CROWLEY J D, TANGLAY O, et al. Preclinical in vivo animal models of intervertebral disc degeneration. Part 1: a systematic review[J]. JOR Spine, 2023, 6(1): e1234.

[19] LI R X, TING Y H, YOUSSEF S H, et al. Three-dimensional printing for cancer applications: research landscape and technologies[J]. Pharmaceuticals, 2021, 14(8): 787.

[20] HE L F, SHE C H, JIANG S, et al. Mammalian enabled protein enhances tamoxifen sensitivity of the hormone receptor-positive breast cancer patients by suppressing the AKT signaling pathway[J]. Biology Direct, 2024, 19(1): 21.

[21] XIE Y, YAO J, JIN W L, et al. Induction and maturation of hepatocyte-like cells in vitro: focus on technological advances and challenges[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 765980.

[22] GREBENYUK S, ABDEL FATTAH A R, KUMAR M, et al. Large-scale perfused tissues via synthetic 3D soft microfluidics[J]. Nature Communications, 2023, 14(1): 193.

[23] FARAJKHODA T. An overview on ethical considerations in stem cell research in Iran and ethical recommendations: a review[J]. International Journal of Reproductive Biomedicine, 2017, 15(2): 67-74.

[24] SHIN K. Stem cells, organoids and their applications for human diseases: special issue of BMB reports in 2023 [J]. BMB Reports, 2023, 56(1): 1.

[25] BLOISE N, GIANNACCARI M, GUAGLIANO G, et al. Growing role of 3D in vitro cell cultures in the study of cellular and molecular mechanisms: short focus on

breast cancer, endometriosis, liver and infectious diseases[J]. Cells, 2024, 13(12): 1054.

[26] VERSTEGEN M M A, COPPES R P, BEGHIN A, et al. Clinical applications of human organoids[J]. Nature Medicine, 2025, 31(2): 409-421.

[27] SUN Z M, ZHAO J, QIAN P, et al. Metabolic markers and microecological characteristics of tongue coating in patients with chronic gastritis[J]. BMC Complementary and Alternative Medicine, 2013, 13(1): 227.

[28] CHEN Q X, MA X M, XING Z S, et al. Antibiotic conditioning shapes pseudosterile mouse models by deleting colonic microbes rather than small intestinal microbes[J]. Microbiology Spectrum, 2023, 11(3): e0081423.

[29] 赵畅,谢芳,向英.老年重症肺炎不同血糖水平患者痰液宏基因组学与菌群相关性研究[J].现代检验医学杂志, 2024, 39(4): 116-120
ZHAO C, XIE F, XIANG Y. Study on the correlation between sputum metagenomics and microbiota in elderly patients with severe pneumonia at different blood glucose levels[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2024, 39(4): 116-120.

[30] 谢薇薇,王昊珏,车艳美.真菌性阴道炎患者阴道分泌物炎性指标及微生态特征分析研究[J].现代检验医学杂志,2025,40(1):179-184,188
XIE W W, WANG H J, CHE Y M. Analysis of inflammatory indexes and microecological characteristics of vaginal secretions in patients with fungal vaginitis[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2025, 40(1): 179-184, 188.

[31] CHANG S, WANG L HCHEN B S. Investigating core signaling pathways of hepatitis B virus pathogenesis for biomarkers identification and drug discovery via systems biology and deep learning method[J]. Biomedicines, 2020, 8(9): 320.

[32] YUN H R, JO Y H, KIM J, et al. Roles of autophagy in oxidative stress[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(9): 3289.

[33] KARVE S S, PRADHAN S, WARD D V, et al. Intestinal organoids model human responses to infection by commensal and Shiga toxin producing *Escherichia coli*[J]. PLoS One, 2017, 12(6), e0178966.

[34] GRAHAM A E, LEDESMA-AMARO R. The microbial food revolution[J]. Nature Communications, 2023, 14(1): 2231.

[35] SONG Y, LAU H C, ZHANG X, et al. Bile acids, gut microbiota, and therapeutic insights in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Biology & Medicine, 2023, 21(2): 144-162.

[36] PARK N Y, KOH A. From the dish to the real world:-modeling interactions between the gut and microorganisms in gut organoids by tailoring the gut milieu[J]. International Journal of Stem Cells, 2022, 15(1): 70-84.

[37] LAMERS M M, BEUMER J, VAN D V J, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes[J]. Science, 2020, 369(6499): 50-54.

[38] DONG R S, ZHANG B X, ZHANG X W. Liver organoids: an in vitro 3D model for liver cancer study[J]. Cell and Bioscience, 2022, 12(1): 152.

[39] BI G Y, ZHANG X, LI W H, et al. Modeling alcohol-associated liver disease in humans using adipose stromal or stem cell-derived organoids[J]. Cell Rep Methods, 2024, 4(5): 100778.

[40] MOON J H, ROH H S, PARK Y J, et al. A three-dimensional mouse liver organoid platform for assessing EDCs metabolites simulating liver metabolism[J]. Environment International, 2025, 195: 109184.

[41] NI K, CHE B, YANG C, et al. Emerging toolset of three-dimensional pulmonary cell culture models for simulating lung pathophysiology towards mechanistic elucidation and therapeutic treatment of SARS-COV-2 infection[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1033043

[42] ZHANG M, WANG P, LUO R H, et al. Biomimetic human disease model of SARS-CoV-2-Induced lung injury and immune responses on organ chip system[J]. Advanced Science Weinheim Baden Wurttemberg Germany, 2020, 8(3): 2002928.

[43] 张舒心, 蔡启良, 朱彩霞.类器官组织在感染性疾病研究中的应用[J].微生物与感染, 2021, 16(3): 196-207.
ZHANG S X, CAI Q L, ZHU C X. The application of organoid tissue model in the pathogen infection diseases[J]. Journal of Microbes and Infections, 2021, 16(3): 196-207.

[44] HONG J P, SHIN S, CHUNG S H, et al. Bacteriophages targeting Enterococcus faecalis enhance the therapeutic efficacy of levodopa in an MPTP-induced Parkinson's disease mouse model with E. faecalis gut colonization[J]. Scientific Reports, 2024, 14(1): 26146.

[45] YAN Y Q, WANG Z H, ZHOU Y L, et al. Commensal bacteria promote azathioprine therapy failure in inflammatory bowel disease via decreasing 6-mercaptopurine bioavailability[J]. Cell Reports Medicine, 2023, 4(8): 101153.

[46] MCINNES R S, MCCALLUM G E, LAMBERTE L E, et al. Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in the human gut microbiome[J]. Current Opinion in Microbiology, 2020, 53: 35-43.

[47] HUANG C X, YUE Q X, SUN L, et al. Restorative effects of Lactobacillus rhamnosus LR-32 on the gut microbiota, barrier integrity, and 5-HT metabolism in reducing feather-pecking behavior in laying hens with antibiotic-induced dysbiosis[J]. Front Microbiol, 2023, 14:1173804.

[48] WANG Y Q, QIN J H. Advances in human organoids-on-chips in biomedical research[J]. Life Med, 2023, 2(1): lnad007.

[49] CO J Y, MARGALEF-CATALÀ M, MONACK D M, et al. Controlling the polarity of human gastrointestinal organoids to investigate epithelial biology and infectious diseases[J]. Nature Protocols, 2021, 16(11): 5171-5192.

[50] GAO S G, ZHANG Z C, KUI S, et al. Upper gastrointestinal tract microbiota with oral origin in relation to oesophageal squamous cell carcinoma[J]. Annals of Medicine, 2023, 55(2): 2295401.

[51] CHENG S H, RICH D P, MARSHALL J, et al. Phosphorylation of the R domain by cAMP-dependent protein kinase regulates the CFTR chloride channel[J]. Cell, 1991, 66(5): 1027-1036.
[52] ZOMER-VAN OMMEN D D, PUKIN A V, FU O, et al. Functional characterization of cholera toxin inhibitors using human intestinal organoids[J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2016, 59(14): 6968-6972.
[53] CHANIN R B, NICKERSON K. P, LLANOS-CHEA A, et al. *Shigella flexneri* adherence factor expression in *in vivo*-like conditions[J]. Msphere, 2019, 4(6): e00751-19.
[54] RIVIERE A, SELAK M, LANTIN D, et al. Bifidobacteria and butyrate-producing colon bacteria: importance and strategies for their stimulation in the human gut[J]. Frontiers in Microbiology, 2016, 7: 979.
[55] HENTSCHEL V, ARNOLD F, SEUFFERLEIN T, et al. Enteropathogenic infections: organoids go bacterial[J]. Stem Cells Int, 2021, 2021: 8847804.
[56] SHAN H, CHEN M K, ZHAO S, et al. Acoustic virtual 3D scaffold for direct-interacting tumor organoid-immune cell coculture systems[J]. Science Advances, 2024, 10(47): eadr4831.
[57] YANG R X, QI Y, ZHANG X Y, et al. Living biobank: standardization of organoid construction and challenges[J]. Chin Med J, 2024, 137(24): 3050-3060.
[58] MARAMRAJU S, KOWALCZEWSKI A, KAZA A, et al. AI-organoid integrated systems for biomedical studies and applications[J]. Bioeng Transl Med, 2024, 9(2): e10641.
[59] WAHLE P, BRANCATI G, HARMEL C, et al. Multimodal spatiotemporal phenotyping of human retinal organoid development[J]. Nature Biotechnology, 2023, 41(12): 1765-1775.
[60] LI L T, NIELSEN J, CHEN Y. Personalized gut microbial community modeling by leveraging genome-scale metabolic models and metagenomics[J]. Current Opinion in Biotechnology, 2025, 91: 103248.
[61] LI J, ZHOU M T, XIE J, et al. Organoid modeling meets cancers of female reproductive tract[J]. Cell Death Discovery, 2024, 10(1): 410.

收稿日期：2025-02-27
修回日期：2025-09-01

（上接第 186 页）

赋能精细化管理实践与思考[J].中国医疗设备, 2025, 40(10): 11-16, 57.
JI Z Y, HUANG J, JIANG R Y, et al. Practice and thinking on the application of SPD reform in the refined management of medical consumables[J]. China Medical Devices, 2025, 40(10): 11-16, 57.
[12] 李杨,刘亚芝,赵宇,等.基于UDI实现医疗器械供应链全程追溯管理[J].中国医疗设备, 2021, 36(2): 8-12.
LI Y, LIU Y Z, ZHAO Y, et al. Realization of the full-process traceability management of medical device supply chain based on UDI[J]. China Medical Devices, 2021, 36(2): 8-12.
[13] 潘文琴,杨风辉.基于唯一识别码的医用体外诊断试剂管理信息系统的设计与实现[J].中国医疗器械杂志, 2024, 48(3): 315-318.
PAN W Q, YANG F H. Design and application of an IVD reagent management information systems based on unique code[J]. Chinese Journal of Medical Instrumentation, 2024, 48(3): 315-318.
[14] 马宪礼,徐道亮,郑瑞强,等.医用耗材SPD管理模式在某三级公立医院的应用实践与成效[J].中国医疗设备, 2024, 39(1): 114-118, 124.
MA X L, XU D L, ZHENG R Q, et al. Application practice and effect of SPD management mode of medical consumables in a tertiary public hospital[J]. China Medical Devices, 2024, 39(1): 114-118, 124.
[15] 董昊,王明刚,孟洁,等.关键试剂的医院精细化管理系统的应用与研究[J].中国医疗设备, 2024, 39(5): 115-120, 154.
DONG H, WANG M G, MENG J, et al. Application and research of hospital refined management system for key reagents[J]. China Medical Devices, 2024, 39(5): 115-120, 154.
[16] 吴亮,周蓉.基于SPD模式的医院医用耗材管理信息化建设[J].中国医疗器械杂志, 2023, 47(3): 337-340.
WU L, ZHOU R. Information construction of hospital medical consumables management based on SPD mode[J]. Chinese Journal of Medical Instrumentation, 2023, 47(3): 337-340.
[17] 刘斌,顾伟,成月佳,等.基于多货主的体外诊断试剂二级库管理模式的探索[J].中国医疗设备, 2022, 37(5): 119-123.
LIU B, GU W, CHENG Y J, et al. Exploration of the management mode of the secondary storeroom of in vitro diagnostic reagents based on multi-consignor[J]. China Medical Devices, 2022, 37(5): 119-123.
[18] 张锋,王小明,王昆,等.基于UDI的医疗机构耗材管理SPD解决方案实践[J].中国医疗设备, 2021, 36(2): 18-21.
ZHANG F, WANG X M, WANG K, et al. Practice of SPD medical consumable management in medical institutions based on UDI[J]. China Medical Devices, 2021, 36(2): 18-21.
[19] DHRUVA S S, ROSS J S, WILSON N A. Unique device identifiers for medical devices at 10 years[J]. JAMA Internal Medicine, 2023, 183(10): 1045-1046.
[20] 王秋霞,孙雅冬.公立医院高质量发展背景下基于SPD模式的经济成本管控实践[J].中国医疗设备, 2022, 37(5): 104-108.
WANG Q X, SUN Y D. Practice of economic cost control based on SPD mode under the background of high-quality development of public hospitals[J]. China Medical Devices, 2022, 37(5): 104-108.
[21] 王金毅,徐海青,杨玉志,等.SPD管理模式在某公立医院耗材试剂管理中的应用及成效[J].中华医院管理杂志, 2024, 40(1): 59-63.
WANG J Y, XU H Q, YANG Y Z, et al. Application and effectiveness of SPD management of consumables and reagents in a public hospital[J]. Chinese Journal of Hospital Administration, 2024, 40(1): 59-63.

收稿日期：2026-02-02
修回日期：2026-02-27