

类器官药物敏感性检测在脑胶质瘤精准治疗中的应用专家共识(第一版)

中国抗癌协会脑胶质瘤专业委员会

通信作者:牟永告,中山大学附属肿瘤医院神经外科,广州 510060, Email: mouyg@

sysucc.org.cn;康春生,天津医科大学总医院,天津市神经病研究所神经肿瘤实验室,

天津 300052, Email: kang97061@tmu.edu.cn;张伟,首都医科大学附属北京天坛医院神

经外科学中心,北京 100070, Email: zhangwei_vincent@mail.ccmu.edu.cn

基金项目:国家自然科学基金(82373386, 82192894, 82372782, 82341048, 82372901,

82230086, 82272988, 82472925);北京市卫生健康委员会北京市属医学科研院所公益发展

改革试点项目(JYY2023-2);北京市科委科技计划(Z241100009024044);黑龙江省春雁

支持计划青年科技英才团队(2022CYQN0034)

实践指南注册:国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2025CN706)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112050-20250214-00041

脑胶质瘤是一种由于神经干细胞或神经前体细胞在致癌性突变的驱动作用下无序增殖导致的恶性原发性脑肿瘤^[1]。脑胶质瘤占恶性原发性脑肿瘤的 80%, 是原发性脑肿瘤致死的最主要原因^[2]。其中胶质母细胞瘤(GBM)是恶性程度最高的脑胶质瘤,患者中位生存期 <17 个月^[3-4]。GBM 的标准治疗方案是最大程度的安全切除及术后辅助放化疗,但应用标准治疗方案延长患者生存期的效果已达瓶颈^[5]。目前,肿瘤电场治疗已被纳入新发 GBM 的标准治疗方案中^[1]。但经肿瘤电场治疗后患者的中位总生存期也仅延长了不足 3 个月^[6]。总之,脑胶质瘤的治疗在既往二十余年并无显著进步^[7]。鉴于脑胶质瘤的治疗现状,国际上通行的做法是尽可能地推荐患者参与适合的临床试验以寻求可能有效的治疗方案。基于肿瘤类器官的药物敏感性(简称药敏)检测在近年来逐渐兴起,其具有准确率高和预测性强等特点,目前已较为成功地用于辅助结、直肠癌等肿瘤治疗方案的制定,可为临床试验用药提供重要依据。《中国抗癌协会脑胶质瘤整合诊疗指南》(2024 版)中(<https://cacaguidelines.cacakp.com/pdflist/detail?id=415>),增加了“类器官模型等体外药敏试验指导下的化疗可考虑作为个体化治疗的选择性参考”。但类器官药敏检测尚未大规模应用于脑胶质瘤的治疗中。目前开展脑胶质瘤类器官药敏检测的中心较为分散,尚未检索到大规模多中心队列研究,这限制了脑胶质瘤患者在类器官药敏检测中的潜在获

益。中国抗癌协会脑胶质瘤专业委员会联合国内多个脑胶质瘤基础研究和临床诊疗团队,通过全面检索和回顾脑胶质瘤类器官相关研究文献,总结现有国内外脑胶质瘤类器官药敏检测应用情况,结合国内脑胶质瘤诊疗中的具体需求,共同制订了《类器官药物敏感性检测在脑胶质瘤精准治疗中的应用专家共识(第一版)》,拟通过本共识提高国内脑胶质瘤领域临床专家及科研工作者对类器官指导精准治疗的认识,规范脑胶质瘤类器官的质量控制,推进脑胶质瘤类器官在精准医学领域的应用。

一、本共识制订的方法学

本共识制订工作组由多学科专家组成,涵盖神经外科学、肿瘤学及基础医学等领域。共识制订初期,首先广泛收集国内外研究热点并经专家讨论确定了关于类器官药敏检测在脑胶质瘤诊疗中应用的多个关键问题。通过德尔菲法根据重要性等进行评分,确定若干核心问题并进行充分调查研讨。基于现有研究证据,系统地收集、评价和综合类器官基础研究、类器官药敏检测基本原理、在脑胶质瘤和其他癌症诊疗中的基础研究及临床应用、类器官相关前沿技术等相关文献,运用循证医学的思路进行系统评价,获取高质量的证据。同时结合专家的临床工作经验,明确共识内容。本共识制订工作组具有全面、合理的专家构成。从核心问题提出到主要结论的明确均经过专家充分讨论决议。文献调研过程严谨、全面。以上研究方法保

证了本共识的科学性、可靠性和准确性。

二、基于类器官药敏检测制定脑胶质瘤治疗策略的背景

目前,临床医生主要通过脑胶质瘤肿瘤分型、分子病理学特点、原治疗方案的效果及不良反应制定患者的临床试验策略。根据患者基因检测报告中的基因组变异信息,可以推荐患者参加针对性的临床试验^[8]。基因检测可以帮助医生识别脑胶质瘤的突变分子并进行肿瘤分型,发现有效靶点,进行靶向治疗。例如,肝细胞生长因子受体靶向药物伯瑞替尼对 PTPRZ1-MET 融合基因阳性的脑胶质瘤患者具有治疗效果^[9]。但是,由于肿瘤异质性强、脑胶质瘤靶向治疗药物有限、基因检测价格昂贵及不同检测机构之间检测结果差异等不足,目前根据患者基因检测结果进行精准治疗的临床获益有限^[10]。据文献报道,只有约 7% 的患者可从基因检测指导的治疗中获益^[11]。总之,基于患者个性化基因突变的靶向治疗远未达到人类基因组计划启动时对组学引导精准治疗革命性改进的预期^[12]。

与传统药敏检测模型相比,类器官可以较好地保持亲本肿瘤的遗传多样性和表型异质性^[13],也可以更真实地反映人类疾病在不同个体之间的差异性。将嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)产品平行应用于 GBM 患者和同一患者来源的脑胶质瘤类器官,脑胶质瘤类器官和患者表现出的肿瘤杀伤效果及细胞因子释放模式等治疗反应几乎完全一致,说明体外培养的脑胶质瘤类器官可实时反映患者体内的 CAR-T 治疗反应,可作为体外副本用来实时监测患者的 CAR-T 治疗效果^[14]。与患者来源组织的异种移植动物模型相比,类器官模型具有构建成本低、培养周期短、成功率高和可重复等优势。总之,肿瘤类器官与传统药敏检测模型相比具有先进性和实用性,受到广泛关注,应用日渐广泛。

近年来,国内外生物医药监管与督导部门也出台了多项支持类器官技术的政策及规范,加快了类器官技术的应用。2022 年 8 月,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)正式批准了全球首个利用类器官芯片技术提供临床前实验证据的新药开展临床试验(NCT04658472)。2022 年 12 月底,美国颁布了《FDA Modernization Act 2.0》法案,该法案明确将器官芯片和微生理系统纳入药物非临床试验范畴,不再强制要求在药物注册的安全毒理学评估中必须使用动物实验^[15]。这一举措体现了对创新技术的认可和对动物福利的关注。我国也相继出台了多项类器官技术相关政策,

旨在支持、鼓励、规范类器官及相关技术的应用。2021 年 12 月国家药品监督管理局药品审评中心发布《基因治疗产品非临床研究评价技术指导原则(试行)》,明确提出如果没有合适的动物模型满足试验需要,应当依据科学原理开发相应的动物模型或使用更完善的体外试验系统、替代性模型(例如类器官)开展试验;由于种属和免疫状态的差异,基因治疗产品在人体内的表达、分布和作用与在模型动物中可能差异较大,可选用替代产品(如治疗基因使用来自模型动物的同源基因,或使用基因修饰的模型动物细胞、组织和类器官等)进行概念验证研究。同日发布的《基因修饰细胞治疗产品非临床研究技术指导原则(试行)》也明确提出当缺少相关动物模型时,可采用基于细胞和组织的模型(如 2D 或 3D 组织模型、类器官和微流体模型等)为有效性和安全性的评估提供有用的补充信息。2024 年 1 月国家药品监督管理局药品审评中心发布《人源干细胞产品非临床研究技术指导原则》,进一步明确将类器官等新技术纳入到人源干细胞产品非临床研究评价模型中。

共识意见:由于脑胶质瘤恶性程度高,标准治疗方案效果不理想,临床医生可推荐患者参加可能使其获益的临床试验。基因检测报告中的基因组变异信息可以为临床试验策略的制定提供参考,但患者获益有限。类器官应用于药敏检测可弥补传统药敏检测模型的不足,具有先进性和实用性。近年来,国内外生物医药监督管理部门逐步提出,类器官模型在药物和生物技术产品临床试验注册和上市注册中可部分替代动物实验,这是药物和生物技术研发和上市监督管理历史上的重大变革,具有深远意义。

三、脑胶质瘤类器官概述

脑胶质瘤类器官是由患者脑胶质瘤组织体外培养形成的球状培养物,可在体外增殖并反映亲本肿瘤的病理学形态、遗传学特征、代谢特征和对治疗的反应^[16-17],是药物体外研究、患者个性化药效检测和药物筛选的优良体外模型。也有部分脑胶质瘤类器官由类脑经诱导培养或基因编辑获得。

根据文献报道,目前有 3 种建立脑胶质瘤类器官的方法:(1)通过基因编辑类脑获得脑胶质瘤类器官^[18-19];(2)通过共同培养类脑和脑胶质瘤干细胞获得脑胶质瘤类器官^[20];(3)直接将手术取出的脑胶质瘤组织进行机械破碎并培养获得脑胶质瘤类器官^[17]。

目前,高级别脑胶质瘤类器官的构建和培养技术已经较为成熟,但低级别脑胶质瘤类器官的构建较为困难。虽然低级别脑胶质瘤恶性程度低,但其

最终几乎全部进展为高级别脑胶质瘤。对低级别脑胶质瘤类器官进行研究或可提供及时遏制低级别脑胶质瘤恶化的治疗方法。Kalil 研究团队发现,将培养环境中的氧含量降至 5%,即生理水平,有助于提高制备低级别脑胶质瘤类器官的成功率,其中世界卫生组织(WHO)分级 1~3 级肿瘤类器官制备的成功率可达 87%^[21]。

此外,类器官的冻存和复苏也是制约类器官应用的一大难题。对此,国内专家改进了类器官的冻存和复苏技术,提高了类器官冻存后复苏的活性。这项技术有助于类器官生物库的建立,为大规模临床研究提供了样本资源^[22]。

共识意见:脑胶质瘤尤其是高级别脑胶质瘤的类器官构建技术已经比较成熟。脑胶质瘤类器官构建中的技术难点,如低级别脑胶质瘤类器官的构建及类器官冻存和复苏也已有突破性进展。

四、脑胶质瘤类器官药敏检测的原理

脑胶质瘤的高度异质性是其难治的重要原因。肿瘤异质性即肿瘤组织内部不同肿瘤细胞间在生长速度、侵袭能力和耐药机制^[23]等方面具有较大差异。与脑胶质瘤细胞株或原代细胞不同,脑胶质瘤类器官最大的特点是可充分代表亲本肿瘤组织的异质性,可重现亲本肿瘤组织复杂的细胞组成和功能,在遗传学特征、病理学形态和肿瘤微环境等方面体现原始肿瘤的异质性。因脑胶质瘤类器官中保存了一些可作为治疗靶点的亲本遗传学突变特征,故其也可重现亲本肿瘤组织对靶向药物的不同反应^[22]。应用类器官便于构建耐药模型^[24],可用于预测耐药以及进行耐药后的治疗方案筛选^[20, 25]。

应用类器官进行药敏检测的基本原理是利用类器官保留亲本肿瘤组织特征的特点,从患者体内获取肿瘤样本,在体外环境中培养成类器官,并检测这些类器官对各种抗肿瘤药物的敏感性^[26]。可以通过观察肿瘤类器官的生长状态、细胞活性^[24]、转录组或表观遗传调控的变化、代谢活动及微环境的改变等多方面评估其对不同药物的反应。为了更精准地确定药物的有效性和最优剂量,通常会设置一系列药物浓度梯度,并进行纵向比较,从而得出详细的药敏检测结果,以指导临床治疗。

共识意见:脑胶质瘤类器官药敏检测的基本原理是以在病理学机制、细胞组成、遗传学背景、表观调控及药物反应方面均保留亲本肿瘤组织特征的类器官为模型,测试多种药物的有效性,以推断患者对相应药物的反应。

五、脑胶质瘤类器官药敏检测的效果

在脑胶质瘤类器官相关药敏检测研究中,脑胶质

瘤类器官作为主要试验载体起以下作用:(1)直接作为高通量药物筛选模型筛选出脑胶质瘤敏感药物^[27-31];(2)作为传统药物筛选试验的补充模型,进一步筛选药物及验证药物的有效性^[32-33];(3)作为药效验证模型,通过多组学等分析方法研究药物的抗肿瘤机制^[17, 27-28, 30-31]。目前,大多数脑胶质瘤类器官药敏检测结果通过动物模型验证。少部分研究将其结果直接运用于临床中,根据药敏检测结果确定临床治疗方案,最终治疗效果与药敏检测结果一致,患者对类器官筛选出的药物治疗方案敏感,生存期得以延长^[33](详见表 1)。在这些研究报告中,无论类器官筛选出的敏感药物应用于脑胶质瘤动物模型还是患者,均能发挥出与药敏试验结果一致的抗肿瘤效果。

共识意见:目前已在动物模型层面和临床水平验证了应用脑胶质瘤类器官筛选敏感药物的有效性。未来,可通过各研究团队密切配合,进行多中心、大样本的脑胶质瘤类器官药敏检测临床应用队列研究,在更大应用范围内验证脑胶质瘤类器官药敏检测的有效性,以便更好地推广该技术,使更多患者受益。

六、类器官药敏检测指导脑胶质瘤精准治疗的适用患者人群

在临床实践中,临床医生可根据脑胶质瘤患者实际情况决定是否推荐使用类器官药敏检测指导治疗,患者可根据医生的推荐自愿决定是否进行类器官药敏检测。

以下几类患者较为适用脑胶质瘤类器官药敏检测,可能从中获益:(1)标准治疗失败、复发或转移、耐药的患者;(2)患有罕见或者难治性脑胶质瘤,现有指南推荐的治疗方法有限,且很可能无法从推荐方案中获益的患者;(3)参加其他临床试验,但中途因某些原因退出试验或终止治疗,需要改变治疗方案的患者;(4)在了解脑胶质瘤类器官药敏检测技术后自愿使用该技术进行药敏试验的患者。

共识意见:脑胶质瘤是一种难治性肿瘤,复发率高。对于无适用治疗方案,或治疗后肿瘤仍复发、进展的患者,可根据患者意愿进行类器官药敏检测,寻求潜在的有效治疗方案。

七、脑胶质瘤类器官药敏检测的药物入选标准

1. 可纳入脑胶质瘤类器官药敏检测的药物:(1)各级临床指南推荐的药物,如替莫唑胺、PCV 组合方案(甲基苄肼、洛莫司汀、长春新碱)^[34-36];(2)已经获批上市用于治疗其他肿瘤,但尚未在脑胶质瘤中应用的抗癌药;(3)正在开展脑胶质瘤适应证临床试验

表 1 应用脑胶质瘤类器官进行药物敏感性检测的相关研究

文献来源	药物名称	作用靶点	脑胶质瘤类器官来源	应用场景及效果
Reed 等 ^[33]	鲁索替尼 (Ruxolitinib)	STAT1、STAT2	患者来源	作为体外模型测试药物的抗癌效果,结果显示患者的生存期显著延长
Lenin 等 ^[32]	木香桉内酯 (Costunolide)/ 小白菊内酯 (Parthenolide)	端粒酶反转录酶/HDAC、 IKK-β、NF-κB	患者来源	经脑胶质瘤干细胞药物筛选后,运用类器官进一步筛选和验证药物的敏感性,研究药物抗肿瘤作用机制
Jermakowicz 等 ^[27]	UM-002	BRD4 蛋白	类脑与患者来源脑胶质瘤细胞株共培养	作为体外药物筛选模型发现敏感药物,研究药物的抗肿瘤作用机制
Urbaniak 等 ^[28]	莫能菌素 (Monensin) 类似物	PARP	类脑与患者来源脑胶质瘤细胞株共培养	作为体外药物筛选模型发现敏感药物,研究药物的抗肿瘤作用机制
Loong 等 ^[29] 和 Ratliff 等 ^[30]	依维莫司 (Everolimus)	mTOR	患者来源	作为体外药物筛选模型发现敏感药物;患者影像学显示肿瘤体积明显减小
Golebiewska 等 ^[31]	阿贝西利 (Abemaciclib)	CDK4、CDK6	患者来源	作为体外药物筛选模型发现敏感药物,研究药物的抗肿瘤作用机制
Ratliff 等 ^[30]	克唑替尼 (Crizotinib)/ 福瑞替尼 (Foretinib)/ 阿法替尼 (Afatinib)	MET/MET 或 VEGFR/ EGFR	患者来源	作为体外药物筛选模型发现敏感药物,研究药物的抗肿瘤作用机制
Jacob 等 ^[17]	吉非替尼 (Gefitinib)/ 曲美替尼 (Trametinib)/ 依维莫司 (Everolimus)	EGFR/MEK/mTOR	患者来源	作为体外药效测试模型,研究肿瘤携带的基因突变与药物反应的关系

注:STAT 为信号转导子和转录激活子,HDAC 为组氨酸去乙酰化酶,IKK-β 为 kappa B 抑制因子激酶 β, NF-κB 为核因子 κB,BRD4 为溴结构域蛋白 4,PARP 为多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶,mTOR 为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白,CDK4/6 为细胞周期素依赖性蛋白激酶 4/6,MET 为肝细胞生长因子受体,VEGFR 为血管内皮生长因子受体,EGFR 为表皮生长因子受体,MEK 为丝裂原激活蛋白激酶的激酶

的药物,药物信息可以通过临床试验注册网站(如 <https://clinicaltrials.gov/>)获取;(4)正在开发的前沿抗癌新药物或新策略,如靶向治疗药物和免疫检查点抑制剂等;(5)目前研究较多的细胞疗法,如治疗性工程化免疫细胞 CAR-T 细胞^[37-38]、CAR-巨噬细胞(CAR-macrophage,CAR-M)和 CAR-自然杀伤细胞(CAR-natural killer cell,CAR-NK)^[39]等,这些细胞免疫治疗新策略虽并非药物,但也可采用肿瘤类器官测试患者对其的敏感性;(6)具有科学证据或临床证据的其他抗癌药或开发中的药物,可通过 SEngine Precision Medicine 及 PubChem 等数据库进行检索。

2. 纳入类器官药敏检测的药物选择依据:脑胶质瘤患者的组织病理学和分子病理学检测结果对候选药物的选择具有指导作用。分子病理学检测报告可以反映患者肿瘤组织中的基因变异信息,经过专业脑胶质瘤分子病理学专家或多学科综合治疗协作组(multidisciplinary team,MDT)会诊,可综合分析出患者个性化的肿瘤进展或复发过程中的主要驱动信号。对该信号进行靶向阻断,是抑制脑胶质瘤恶性进展或复发的潜在有效方法^[40]。因此,对于术后已

进行肿瘤组织分子病理学检测的患者,可由脑胶质瘤分子病理学专家或 MDT 专家与主治医生共同商议,选择患者可能受益的靶向药或在研药物,纳入类器官药敏检测。

除了结合组织病理学和分子病理学检测报告信息,若患者曾行其他病理学或药敏等相关检查或检测,也可提供报告,或可为类器官药敏检测的药物选择提供依据。

值得注意的是,在类器官药敏检测中,对于某些需要经过代谢,最终以代谢产物形式到达肿瘤组织发挥抗肿瘤活性的药物,需采用其活性代谢物处理类器官。在研的多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase,PARP)抑制剂 TSL-1502 主要通过其代谢产物 TSL-1502M 实现对 PARP1 和 PARP2 通路的抑制^[41]。抗癌药卡培他滨(Capecitabine)在脑胶质瘤中具有较好的安全性^[42],也表现出对部分肿瘤亚型患者的治疗潜力^[43]。但卡培他滨是前药形式,需要由胸苷磷酸化酶催化转变为其活性代谢物 5-氟尿嘧啶再发挥抗肿瘤作用^[44]。对于以代谢产物形式发挥抗肿瘤活性的药物,体外实验多直接

使用其活性代谢物^[45]。

类器官药敏检测中还需要考虑药物的作用靶点与类器官细胞组成的适配性。例如,虽已证实脑胶质瘤类器官中含有血管细胞和免疫细胞,但与在体外能够旺盛增殖的肿瘤细胞不同,血管内皮细胞和周细胞及免疫细胞体外增殖能力差。这些细胞在脑胶质瘤类器官的体外培养过程中,含量和占比逐渐降低。因此,对于抑癌作用原理为抗血管和干预免疫细胞功能的待测药物,不可采用长期培养的脑胶质瘤类器官进行检测。必要时可对类器官进行血管细胞及免疫细胞含量鉴定后再行检测。

共识意见:在纳入脑胶质瘤类器官药敏检测时,选择药物的优先级顺序应根据证据级别确定,由高证据级别至低证据级别。细胞疗法并非药物,但也适用于类器官药敏检测。脑胶质瘤类器官药敏检测候选药物的选择至关重要,可由 MDT 专家根据组织病理学和分子病理学检测结果及患者可提供的其他信息讨论后综合确定。

八、脑胶质瘤类器官药敏检测的一般流程

1. 签署知情同意书:向有意愿进行脑胶质瘤类器官药敏检测的患者充分解释肿瘤类器官药敏检测的工作原理、大致流程及潜在的获益和风险等。在患者充分认知并理解以上信息后,方可签署知情同意书。

2. 术中采集肿瘤样本:取样时注意避开坏死区域和电刀切割烧焦区域。质地较硬的部分可能发生了纤维化或坏死,应避免取用。取样后应尽快将其转移至保存液中,置于冰上保存,避免生理盐水浸泡过久。待术中病理学结果确认所取组织为脑胶质瘤后,再进行后续流程操作。

3. 肿瘤样本的保存及运输:术中获取的肿瘤组织应在 4~8℃ 的无菌密封环境中运输。肿瘤样本的新鲜度对类器官构建是否成功以及检测效果具有重要影响。

4. 类器官制备和培养:目前,患者肿瘤组织来源脑胶质瘤类器官的制备和培养方法主要包括基质胶包埋培养法^[46]、悬浮震荡培养法^[17]以及基质胶包埋和震荡培养结合法^[47]。由于尚未检索到横向比较 3 种方法优劣的研究,各单位可根据自身情况选择,也可选择其他具有科学证据的脑胶质瘤类器官制备和培养方法。

5. 类器官鉴定与生长状态评估:制备好的脑胶质瘤类器官在培养一段时间后,需先进行鉴定和生长状态评估再用于药敏检测。目前尚缺乏衡量脑胶

质瘤类器官活性的严格指标。但可根据脑胶质瘤分子病理学检测工作中 Ki67 阳性率的经验值^[48],再结合体外培养对类器官生长状态的影响进行修正。

6. 待测候选药物的确定:参考本共识的第七部分确定待测药物。

7. 药敏检测:根据待测药物将培养并经鉴定的类器官进行分组,每种药物须有 3 个重复组。每种药物的试验浓度可参考文献中提供的处理细胞的浓度进行调整。由于类器官是立体培养物,药物通常较难渗透至内部细胞,故类器官药敏检测的药物浓度应略高于处理细胞的浓度。考虑到药物作用时间和药物代谢的情况,类器官的药物处理时间一般为 24~96 h。重点药物可设置多个浓度梯度。优先进行单药检测,在类器官数量充足的情况下,可对重点药物设置联合用药方案进行测试。

8. 检测结果评价及报告:目前,类器官药敏检测中药物效果的判定尚无统一标准。由于类器官是具有异质性的立体培养物,内部细胞的代谢物无法直接进入培养基,在细胞药敏检测中被广泛应用的基于代谢物等的药效评价指标在类器官药敏检测中准确性较低。因此,对类器官药效反应的准确评价是现阶段的难题。尽管如此,半数抑制浓度、ATP 细胞活力测定及观测类器官球体积或质感(如透光性及致密性等)的变化等指标也可在一定程度上反映药物的效果,尤其是在药物抑制效果较强的情况下。检测报告中可采用折线图、柱状图或药效排序等较为直观的方式体现检测结果。

共识意见:应用脑胶质瘤类器官药敏检测必须获得患者的知情同意。肿瘤组织的位置和新鲜程度对于脑胶质瘤类器官能否制备成功非常关键。类器官有多种制备方式和药敏结果评判指标,但其优劣尚缺乏科学比较,未形成统一标准。检测单位可以根据自身实际情况选择,但必须保证其科学性。

九、人工智能在类器官药敏检测中的潜在应用

目前,人工智能在类器官药敏检测中有四大潜在的应用方向及研究热点^[49]。

1. 筛选和优化类器官构建及培养方案:人工智能可以通过优化调整培养基质及智能化控制类器官构建和培养过程等方式,对已有的类器官构建和培养体系进行优化,或进行类器官构建模式创新。例如,人工智能可以通过控制生物墨水细胞的状态,优化生物 3D 打印,推动生物 3D 打印类器官成为下一代药敏检测模型^[50]。

2. 高效和标准化处理分析多模态跨尺度的组织

病理学图像:模式识别和图像处理是人工智能的优势,在医学领域中具有较为广泛的应用前景。例如,通过深度学习模型可将冰冻病理组织切片的 HE 染色图像转化为石蜡包埋切片的 HE 染色图像,从而有利于病理学专家判读结果^[51]。人工智能在图像识别和处理中的优势有望在很大程度上助力类器官药敏检测结果的判读。

3. 流程化整合分析类器官相关多维组学数据:多维组学数据分析可以为疾病的进展机制及治疗策略提供信息。组学技术的扩展也对大数据处理和分析能力提出了挑战。类器官药敏检测也面临同样问题:高通量药物处理叠加多维组学数据收集将产生海量数据。一种新开发的多任务深度神经网络模型,可整合多模态数据^[52]。类似这种跨平台数据融合算法将有望助力整合分析类器官药敏检测生成的海量组学数据。

4. 人工智能算法提升优化类器官药敏检测流程:鉴于类器官药敏检测流程复杂,而其中待测候选药物的确定、检测结果评价及报告等环节均为人工智能的适用场景,因此人工智能的融合可提升整个类器官药敏检测流程的效能和标准化程度。此外,人工智能算法可对高通量药物进行虚拟筛选^[53]。对人工智能虚拟初筛的药物进行类器官药敏检测,可显著提升药敏检测效率。

共识意见:借助人工智能算法在图像、大数据及自然语言处理方面的优势,或可解决目前类器官应用中遇到的诸多难题。但人工智能深度应用于类器官药敏检测的各环节还有待研究探索。

十、医工交叉和工程学在类器官药敏检测中的应用

类器官芯片是类器官技术与工程学交叉研究和应用的典型例子,是目前医工交叉研究的热点。目前,类器官芯片的概念已被广泛拓展,但仍可概括为可以使细胞自组织成模拟在体真实状态的体外微型培养装置^[54]。基于微流控技术,类器官芯片可再现人体多细胞结构、化学梯度、组织间界面和血液灌注,实现对类器官培养体系中的物理和生物学参数进行原位监测^[55],模拟多组织和多器官的相互作用^[56-57]。例如在激光刻蚀的小肠腔体样微管中,小肠干细胞自组织分化并长成类似小肠隐窝-绒毛样结构^[58]。微流控装置中的剪切力可使肾脏类器官具有更成熟的足细胞和管状结构^[59]。单一器官的芯片缺乏系统性和模拟多器官互相作用的功能^[60],多器官芯片克服了这一缺点,可以将不同器官和组

织相互连接,通过观察器官间相互作用,模拟人体对药物的生理反应和药物疗效^[57]。例如,基于类器官芯片的微工程 IVIVT 平台,由多个双通道类器官芯片和内衬血管通道构成,可评估抗肿瘤药物的药物代谢动力学和毒性,以预测药物的敏感性和安全性^[61]。

3D 或 4D 生物打印通过工程化的方法将细胞构建为均一打印体,在保证还原性的同时提升通量和稳定性^[62-63]。生物打印更加便捷且具有更高的设计自由度,可以更好地还原脑胶质瘤复杂的肿瘤微环境^[64-65]。使用患者来源的原代肿瘤细胞构建的生物打印模型用于药敏检测可以较好地还原患者的临床治疗响应情况^[66-68]。

将类器官进行切片后检测内部生化或病理学改变是最准确的药效评价方法。但类器官微小、柔软,对类器官球逐个进行切片十分耗时、耗力。在类器官高通量药效检测的场景下,这一问题更为突出。研究者们通过医工交叉,开发了对类器官球进行高通量阵列式包埋和切片的方法,可有效破解类器官应用的“低通量”难题^[69]。

共识意见:类器官在构建和培养以及药敏结果判读等环节仍存在尚待解决的问题。结合材料学及工程学,通过医工交叉合作研发,可能为这些问题提供解决方案,极大程度上优化脑胶质瘤药敏检测流程,提升其自动化和标准化。

十一、小结

基于类器官的药敏检测为脑胶质瘤治疗提供了新选择。类器官作为患者的“替身”进行高通量药物试验为拓展脑胶质瘤治疗用药范围提供证据,为患者提供了更多的生存机会。然而,将类器官模型系统应用于临床以推动脑胶质瘤治疗仍面临一系列挑战,包括但不限于类器官构建的成功率、成本控制、处理通量以及摸索结果的判读方法等,均为实现从实验室到临床转化的关键因素。人工智能算法和生物医学工程与类器官技术的深度融合有望在不久的将来解决以上问题。总之,在相关领域的临床医生、病理学医生、MDT 中其他学科医生、相关生物医学及工程学专家们的共同努力下,不断加快研发步伐和优化临床应用方案,方可使广大患者群体从这一极具潜力的技术中广泛获益。

学术顾问 江涛(北京市神经外科研究所,首都医科大学附属北京天坛医院)

专家组组长 牟永告(中山大学附属肿瘤医院)、马文斌(中国医学科学院北京协和医院)、

杨学军(清华大学附属北京清华长庚医院)、尤永平(南京医科大学第一附属医院)、蒋传路(哈尔滨医科大学附属第六医院)、康春生(天津医科大学总医院)、张伟(首都医科大学附属北京天坛医院)、邱晓光(首都医科大学附属北京天坛医院)、王樑(空军军医大学第二附属医院)、王裕(中国医学科学院北京协和医院)、汪洋(复旦大学附属华山医院)

执笔专家 胡慧敏(北京市神经外科研究所)、蔡金全(哈尔滨医科大学附属第二医院)

编写秘书 陈壮(哈尔滨医科大学附属第二医院)、彭大钊(北京市神经外科研究所)、陈彦坤(北京市神经外科研究所)

共识专家组成员(按姓氏汉语拼音排序)

蔡金全(哈尔滨医科大学附属第二医院)、常青(首都医科大学附属北京天坛医院)、陈菊祥(海军军医大学第一附属医院)、陈凌(解放军总医院第一医学中心)、陈媛媛(中山大学附属肿瘤医院)、程文(中国医科大学附属盛京医院)、崔润(广东省第二人民医院)、方川(保定市第一中心医院)、冯富强(山西省肿瘤医院)、冯世宇(解放军总医院第一医学中心)、葛鹏飞(吉林大学白求恩第一医院)、郭琤琤(中山大学附属肿瘤医院)、郭洪波(南方医科大学珠江医院)、胡广原(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、胡慧敏(北京市神经外科研究所)、胡漫(山东省肿瘤医院)、花玮(复旦大学附属华山医院)、黄广龙(南方医科大学南方医院)、黄国栋(深圳市第二人民医院)、黄煜伦(苏州大学附属第四医院)、计颖(中国科学技术大学附属第一医院)、康德智(福建医科大学附属第一医院)、李飞(陆军军医大学第一附属医院)、李良(北京大学第一医院)、李志强(武汉大学中南医院)、连欣(中国医学科学院北京协和医院)、梁伦(广西医科大学第一附属医院)、梁鹏(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院)、刘晓民(天津市环湖医院)、刘幸(北京市神经外科研究所)、刘艳辉(四川大学华西医院)、刘彦伟(首都医科大学附属北京天坛医院)、刘忆(南方医科大学南方医院)、刘英超(山东省立医院)、骆纯(上海市同济医院)、吕胜青(陆军军医大学第二附属医院)、吕中强(河北医科大学第二医院)、马辉(宁夏医科大学总医院)、孟祥祺(哈尔滨医科大学附属第二医院)、莫立根(广西医科大学附属肿瘤医院)、蒲军(昆明医科大学第二附属医院)、乔俏(中国医科大学附属第一医院)、任天剑(四川省肿

瘤医院)、任晓辉(首都医科大学附属北京天坛医院)、赛克(中山大学附属肿瘤医院)、施炜(南通大学附属医院)、时雨(陆军军医大学第一附属医院)、孙国柱(河北医科大学第二医院)、汤劼(首都医科大学宣武医院)、陶荣杰(山东省肿瘤医院)、滕雷(哈尔滨医科大学附属第一医院)、田新华(厦门大学附属中山医院)、万经海(中国医学科学院肿瘤医院)、王加充(海南省人民医院)、王雷明(首都医科大学宣武医院)、王晓光(天津医科大学肿瘤医院)、王新宇(哈尔滨医科大学附属第二医院)、王引言(首都医科大学附属北京天坛医院)、魏启春(浙江大学医学院附属第二医院)、吴赞艺(福建医科大学附属第一医院)、徐欣(河南省肿瘤医院)、许在华(解放军北部战区总医院)、薛皓(山东大学齐鲁医院)、杨海峰(重庆大学附属肿瘤医院)、杨杰(湖南省肿瘤医院)、杨群英(中山大学附属肿瘤医院)、叶其乐(哈尔滨医科大学附属第二医院)、游赣(首都医科大学附属北京天坛医院)、于如同(徐州医学院附属医院)、张军霞(南京医科大学附属第一医院)、张弩(中山大学附属第一医院)、周秀萍(徐州医科大学)、朱国华(新疆医科大学第一附属医院)、左频(云南省肿瘤医院)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Weller M, Wen PY, Chang SM, et al. Glioma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2024, 10(1):33. DOI: 10.1038/s41572-024-00516-y.
- [2] Ostrom QT, Price M, Neff C, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2016-2020[J]. Neuro Oncol, 2023, 25(12 Suppl 2):iv1-iv99. DOI: 10.1093/neuonc/noad149.
- [3] Ostrom QT, Price M, Neff C, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2015-2019[J]. Neuro Oncol, 2022, 24(Suppl 5):v1-v95. DOI: 10.1093/neuonc/noac202.
- [4] Molinaro AM, Taylor JW, Wiencke JK, et al. Genetic and molecular epidemiology of adult diffuse glioma[J]. Nat Rev Neurol, 2019, 15(7):405-417. DOI: 10.1038/s41582-019-0220-2.
- [5] Lapointe S, Perry A, Butowski NA. Primary brain tumours in adults[J]. Lancet, 2018, 392(10145):432-446. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30990-5.
- [6] Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2017, 318(23):2306-2316. DOI: 10.1001/jama.2017.18718.
- [7] Bagley SJ, Kothari S, Rahman R, et al. Glioblastoma clinical trials: current landscape and opportunities for improvement[J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(4):594-602. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-2750.
- [8] Xu Q, Huang K, Meng X, et al. Safety and efficacy of anlotinib hydrochloride plus temozolomide in patients with recurrent glioblastoma[J]. Clin Cancer Res, 2023, 29(19):3859-3866.

- DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-23-0388.
- [9] Hu H, Mu Q, Bao Z, et al. Mutational landscape of secondary glioblastoma guides MET-targeted trial in brain tumor[J]. *Cell*, 2018, 175(6):1665-1678. e18. DOI: 10.1016/j.cell.2018.09.038.
- [10] Marquart J, Chen EY, Prasad V. Estimation of the percentage of US patients with cancer who benefit from genome-driven oncology [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(8):1093-1098. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.1660.
- [11] Bose S, Clevers H, Shen X. Promises and challenges of organoid-guided precision medicine [J]. *Med*, 2021, 2(9):1011-1026. DOI: 10.1016/j.medj.2021.08.005.
- [12] Shendure J, Findlay GM, Snyder MW. Genomic medicine-progress, pitfalls, and promise [J]. *Cell*, 2019, 177(1):45-57. DOI: 10.1016/j.cell.2019.02.003.
- [13] Xu R, Zhou X, Wang S, et al. Tumor organoid models in precision medicine and investigating cancer-stromal interactions [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 218:107668. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107668.
- [14] Logun M, Wang X, Sun Y, et al. Patient-derived glioblastoma organoids as real-time avatars for assessing responses to clinical CAR-T cell therapy [J]. *Cell Stem Cell*, 2025, 32(2):181-190. e4. DOI: 10.1016/j.stem.2024.11.010.
- [15] Stewart A, Denoyer D, Gao X, et al. The FDA modernisation act 2.0: bringing non-animal technologies to the regulatory table [J]. *Drug Discov Today*, 2023, 28(4):103496. DOI: 10.1016/j.drudis.2023.103496.
- [16] Zhang C, Jin M, Zhao J, et al. Organoid models of glioblastoma: advances, applications and challenges [J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(8):2242-2257.
- [17] Jacob F, Salinas RD, Zhang DY, et al. A patient-derived glioblastoma organoid model and biobank recapitulates inter- and intra-tumoral heterogeneity [J]. *Cell*, 2020, 180(1):188-204. e22. DOI: 10.1016/j.cell.2019.11.036.
- [18] Bian S, Repic M, Guo Z, et al. Genetically engineered cerebral organoids model brain tumor formation [J]. *Nat Methods*, 2018, 15(8):631-639. DOI: 10.1038/s41592-018-0070-7.
- [19] Sun N, Meng X, Liu Y, et al. Applications of brain organoids in neurodevelopment and neurological diseases [J]. *J Biomed Sci*, 2021, 28(1):30. DOI: 10.1186/s12929-021-00728-4.
- [20] Linkous A, Balamatsias D, Snuderl M, et al. Modeling patient-derived glioblastoma with cerebral organoids [J]. *Cell Rep*, 2019, 26(12):3203-3211. e5. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.02.063.
- [21] Abdullah KG, Bird CE, Buehler JD, et al. Establishment of patient-derived organoid models of lower-grade glioma [J]. *Neuro Oncol*, 2022, 24(4):612-623. DOI: 10.1093/neuonc/noab273.
- [22] 廖传荣, 朱宇, 陈泽新, 等. 一种冻存液组合/冻存液及类器官冻存方法: CN113287599B [P/OL]. 2022-04-19 [2025-02-14]. <http://epub.cnipa.gov.cn/Dxb/IndexQuery>.
- [23] Han B, Meng X, Wu P, et al. ATRX/EZH2 complex epigenetically regulates FADD/PARP1 axis, contributing to TMZ resistance in glioma [J]. *Theranostics*, 2020, 10(7):3351-3365. DOI: 10.7150/thno.41219.
- [24] Sun N, Chen Q, Chen H, et al. A novel nuclear RNA HSD52 scaffolding NONO/SFPQ complex modulates DNA damage repair to facilitate temozolomide resistance [J]. *Neuro Oncol*, 2024; noae272 [pii]. DOI: 10.1093/neuonc/noae272.
- [25] Xiang D, He A, 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. DOI: 10.7150/thno.96027.
- [26] 中国生物医学工程学会类器官与器官芯片分会, 中国医药生物技术协会基因检测技术分会. 微肿瘤模型构建及其药敏检测技术中国专家共识(2023 年版) [J]. *生物医学转化*, 2023, 4(4):86-94. DOI: 10.12287/j.issn.2096-8965.20230414.
- [27] Jermakowicz AM, Rybin MJ, Suter RK, et al. The novel BET inhibitor UM-002 reduces glioblastoma cell proliferation and invasion [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):23370. DOI: 10.1038/s41598-021-02584-6.
- [28] Urbaniak A, Reed MR, Heflin B, et al. Anti-glioblastoma activity of monensin and its analogs in an organoid model of cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 153:113440. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113440.
- [29] Loong HH, Wong AM, Chan DT, et al. Patient-derived tumor organoid predicts drugs response in glioblastoma: a step forward in personalized cancer therapy? [J]. *J Clin Neurosci*, 2020, 78:400-402. DOI: 10.1016/j.jocn.2020.04.107.
- [30] Ratliff M, Kim H, Qi H, et al. Patient-derived tumor organoids for guidance of personalized drug therapies in recurrent glioblastoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(12):6572. DOI: 10.3390/ijms23126572.
- [31] Golebiewska A, Hau AC, Oudin A, et al. Patient-derived organoids and orthotopic xenografts of primary and recurrent gliomas represent relevant patient avatars for precision oncology [J]. *Acta Neuropathol*, 2020, 140(6):919-949. DOI: 10.1007/s00401-020-02226-7.
- [32] Lenin S, Ponthier E, Scheer KG, et al. A drug screening pipeline using 2D and 3D patient-derived in vitro models for pre-clinical analysis of therapy response in glioblastoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9):4322. DOI: 10.3390/ijms22094322.
- [33] Reed MR, Lyle AG, De Loose A, et al. A functional precision medicine pipeline combines comparative transcriptomics and tumor organoid modeling to identify bespoke treatment strategies for glioblastoma [J]. *Cells*, 2021, 10(12):3400. DOI: 10.3390/cells10123400.
- [34] Jiang T, Mao Y, Ma W, et al. CGCG clinical practice guidelines for the management of adult diffuse gliomas [J]. *Cancer Lett*, 2016, 375(2):263-273. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.01.024.
- [35] Jiang T, Nam DH, Ram Z, et al. Clinical practice guidelines for the management of adult diffuse gliomas [J]. *Cancer Lett*, 2021, 499:60-72. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.10.050.
- [36] Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial [J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(5):459-466. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70025-7.
- [37] Bagley SJ, Logun M, Fraietta JA, et al. Intrathecal bivalent CAR T cells targeting EGFR and IL13Rα2 in recurrent glioblastoma: phase 1 trial interim results [J]. *Nat Med*, 2024, 30(5):1320-1329. DOI: 10.1038/s41591-024-02893-z.
- [38] Jacob F, Ming GL, Song H. Generation and biobanking of patient-derived glioblastoma organoids and their application in CAR T cell testing [J]. *Nat Protoc*, 2020, 15(12):4000-4033. DOI: 10.1038/s41596-020-0402-9.
- [39] Gatto L, Di Nunno V, Franceschi E, et al. Pharmacotherapeutic treatment of glioblastoma: where are we to date? [J]. *Drugs*, 2022, 82(5):491-510. DOI: 10.1007/s40265-022-01702-6.
- [40] Zhou Y, Wu W, Bi H, et al. Glioblastoma precision therapy: from the bench to the clinic [J]. *Cancer Lett*, 2020, 475:79-91. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.01.027.
- [41] Wang L, Zhu X, Li L, et al. TSL-1502, a glucuronide prodrug of a poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor, exhibits potent anti-tumor activity in preclinical models [J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(4):1632-1645.
- [42] Kilburn LB, Kocak M, Schaedeli Stark F, et al. Phase I trial of capecitabine rapidly disintegrating tablets and concomitant radiation therapy in children with newly diagnosed brainstem

- gliomas and high-grade gliomas [J]. *Neuro Oncol*, 2013, 15 (6):759-766. DOI: 10.1093/neuonc/nos315.
- [43] Grunda JM, Fiveash J, Palmer CA, et al. Rationally designed pharmacogenomic treatment using concurrent capecitabine and radiotherapy for glioblastoma; gene expression profiles associated with outcome[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(10):2890-2898. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-3151.
- [44] Midgley R, Kerr DJ. Capecitabine: have we got the dose right? [J]. *Nat Clin Pract Oncol*, 2009, 6(1):17-24. DOI: 10.1038/npcnc1240.
- [45] Grinshpun A, Russo D, Ma W, et al. Pure estrogen receptor antagonists potentiate capecitabine activity in ESR1-mutant breast cancer[J]. *NPJ Breast Cancer*, 2024, 10(1):42. DOI: 10.1038/s41523-024-00647-1.
- [46] LeBlanc VG, Trinh DL, Aslanpour S, et al. Single-cell landscapes of primary glioblastomas and matched explants and cell lines show variable retention of inter- and intratumor heterogeneity[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(4):379-392. e9. DOI: 10.1016/j.ccell.2022.02.016.
- [47] Hubert CG, Rivera M, Spangler LC, et al. A three-dimensional organoid culture system derived from human glioblastomas recapitulates the hypoxic gradients and cancer stem cell heterogeneity of tumors found in vivo[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(8):2465-2477. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2402.
- [48] 国家卫生健康委员会医政医管局. 脑胶质瘤诊疗规范 (2018 年版)[J]. *中华神经外科杂志*, 2019, 35(3):217-239. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2019.03.001.
- [49] Bai L, Wu Y, Li G, et al. AI-enabled organoids: construction, analysis, and application[J]. *Bioact Mater*, 2024, 31:525-548. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2023.09.005.
- [50] Lee H. Engineering in vitro models: bioprinting of organoids with artificial intelligence[J]. *Cyborg Bionic Syst*, 2023, 4:0018. DOI: 10.34133/cbsystems.0018.
- [51] Ozyuruk KB, Can S, Darbaz B, et al. A deep-learning model for transforming the style of tissue images from cryosectioned to formalin-fixed and paraffin-embedded [J]. *Nat Biomed Eng*, 2022, 6(12):1407-1419. DOI: 10.1038/s41551-022-00952-9.
- [52] Tang X, Zhang J, He Y, et al. Explainable multi-task learning for multi-modality biological data analysis [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):2546. DOI: 10.1038/s41467-023-37477-x.
- [53] Zhou G, Rusnac DV, Park H, et al. An artificial intelligence accelerated virtual screening platform for drug discovery[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):7761. DOI: 10.1038/s41467-024-52061-7.
- [54] Park SE, Georgescu A, Huh D. Organoids-on-a-chip [J]. *Science*, 2019, 364(6444):960-965. DOI: 10.1126/science.aaw7894.
- [55] Zhang YS, Aleman J, Shin SR, et al. Multisensor-integrated organs-on-chips platform for automated and continual in situ monitoring of organoid behaviors[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(12):E2293-E2302. DOI: 10.1073/pnas.1612906114.
- [56] Sontheimer-Phelps A, Hassell BA, Ingber DE. Modelling cancer in microfluidic human organs-on-chips [J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(2):65-81. DOI: 10.1038/s41568-018-0104-6.
- [57] Yan J, Li Z, Guo J, et al. Organ-on-a-chip: a new tool for in vitro research [J]. *Biosens Bioelectron*, 2022, 216:114626. DOI: 10.1016/j.bios.2022.114626.
- [58] Nikolaev M, Mitrofanova O, Broguiere N, et al. Homeostatic mini-intestines through scaffold-guided organoid morphogenesis [J]. *Nature*, 2020, 585(7826):574-578. DOI: 10.1038/s41586-020-2724-8.
- [59] Homan KA, Gupta N, Kroll KT, et al. Flow-enhanced vascularization and maturation of kidney organoids in vitro [J]. *Nat Methods*, 2019, 16(3):255-262. DOI: 10.1038/s41592-019-0325-y.
- [60] Deng S, Li C, Cao J, et al. Organ-on-a-chip meets artificial intelligence in drug evaluation [J]. *Theranostics*, 2023, 13(13):4526-4558. DOI: 10.7150/thno.87266.
- [61] Herland A, Maoz BM, Das D, et al. Quantitative prediction of human pharmacokinetic responses to drugs via fluidically coupled vascularized organ chips [J]. *Nat Biomed Eng*, 2020, 4(4):421-436. DOI: 10.1038/s41551-019-0498-9.
- [62] Decarli MC, Amaral R, Santos D, et al. Cell spheroids as a versatile research platform: formation mechanisms, high throughput production, characterization and applications [J]. *Biofabrication*, 2021, 13(3):032002. DOI: 10.1088/1758-5090/abe612.
- [63] Chadwick M, Yang C, Liu L, et al. Rapid processing and drug evaluation in glioblastoma patient-derived organoid models with 4D bioprinted arrays [J]. *iScience*, 2020, 23(8):101365. DOI: 10.1016/j.isci.2020.101365.
- [64] Yi HG, Jeong YH, Kim Y, et al. A bioprinted human-glioblastoma-on-a-chip for the identification of patient-specific responses to chemoradiotherapy[J]. *Nat Biomed Eng*, 2019, 3(7):509-519. DOI: 10.1038/s41551-019-0363-x.
- [65] Tang M, Xie Q, Gimple RC, et al. Three-dimensional bioprinted glioblastoma microenvironments model cellular dependencies and immune interactions [J]. *Cell Res*, 2020, 30(10):833-853. DOI: 10.1038/s41422-020-0338-1.
- [66] Sun H, Sun L, Ke X, et al. Prediction of clinical precision chemotherapy by patient-derived 3D bioprinting models of colorectal cancer and its liver metastases [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(2):e2304460. DOI: 10.1002/adv.202304460.
- [67] Tang M, Jiang S, Huang X, et al. Integration of 3D bioprinting and multi-algorithm machine learning identified glioma susceptibilities and microenvironment characteristics [J]. *Cell Discov*, 2024, 10(1):39. DOI: 10.1038/s41421-024-00650-7.
- [68] Maloney E, Clark C, Sivakumar H, et al. Immersion bioprinting of tumor organoids in multi-well plates for increasing chemotherapy screening throughput [J]. *Micromachines (Basel)*, 2020, 11(2):208. DOI: 10.3390/mi11020208.
- [69] 江涛, 胡慧敏, 黄利杰. 组织切片方法以及用于组织切片的成型装置:CN113970472A [P/OL]. 2022-01-25 [2025-02-14]. <http://epub.cnipa.gov.cn/Dxb/IndexQuery>.
(收稿:2025-02-14 修回:2025-04-07)
(本文编辑:李鑫)

