

特约评述

DOI:10.12211/2096-8280.2025-098

Lgr5介导的干细胞调控与消化系统类器官形成的研究进展

姚拓新¹, 李幸², 印遇龙³, 何流琴^{1,3}

(¹ 湖南师范大学生命科学学院, 动物肠道功能调控湖南省重点实验室, 湖南省动物肠道生态与健康国际联合实验室, 湖南长沙 410081; ² 中国科学院动物研究所交叉科学中心, 北京 100101; ³ 中国科学院亚热带农业生态研究所, 动物营养生理与代谢过程湖南省重点实验室, 畜禽养殖污染控制与资源化技术国家工程实验室, 湖南长沙 410125)

摘要: 作为干细胞特异性标志物的富含亮氨酸重复序列的G蛋白偶联受体5 (leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 5, Lgr5) 是细胞膜上的一段七次跨膜受体蛋白, 它通过调控Wnt/ β -catenin信号维持干细胞增殖与分化平衡, 同时与BMP、Notch等通路耦合, 协同促进类器官的形成。类器官是一种在体外培养的、具有类似真实器官结构和功能的3D细胞团, 不仅能还原组织复杂的结构, 也能模拟组织的生理环境, 是各种组织器官研究比较精准的体外模型。近年来, 类器官为营养吸收、疾病建模、药物筛选和基因编辑等方面的研究提供了比细胞更真实的模型, 在生物医学领域引起了广泛关注。因此, 本文重点综述了Lgr5通过与R-spondins结合并增强Wnt/ β -catenin信号通路, 进而调控干细胞自更新与定向分化的分子机制, 阐述了其作为核心驱动力在构建微型肠道、肝脏及胰腺类器官中的关键作用, 同时, 详细探讨了消化道类器官在模拟结直肠癌、非酒精性脂肪肝等疾病病理, 以及作为供体组织用于肠黏膜损伤修复和胆管重建等再生医学领域的具体应用, 最后, 针对目前类器官技术面临的基质胶成分不明确、缺乏血管化和免疫微环境等挑战, 提出了结合微流控芯片、合成生物支架及多细胞共培养技术实现类器官复杂化、标准化的未来发展方向, 旨在为消化系统疾病的精准治疗提供理论依据。

关键词: 富含亮氨酸重复序列的G蛋白偶联受体5 (Lgr5); 类器官; Wnt/ β -连环蛋白 (Wnt/ β -catenin); 干细胞功能调控; 疾病建模

中图分类号: Q813 文献标志码: A

Research progress on Lgr5-mediated stem cell regulation and digestive system organoid formation

YAO Tuoxin¹, LI Xing², YIN Yulong³, HE Liuqin^{1,3}

(¹Hunan Provincial Key Laboratory of Animal Intestinal Function and Regulation, Hunan International Joint Laboratory of Animal Intestinal Ecology and Health, College of Life Sciences, Hunan Normal University, Changsha 410081, Hunan, China; ²Interdisciplinary Science Center, Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China; ³Hunan Provincial Key Laboratory of Animal Nutritional Physiology and Metabolic Process, National Engineering Laboratory for Pollution Control and Waste Utilization in Livestock and Poultry Production, Institute of Subtropical Agriculture, Chinese Academy of Sciences, Changsha 410125, Hunan, China)

Abstract: Leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 5 (Lgr5) has been identified as a reliable

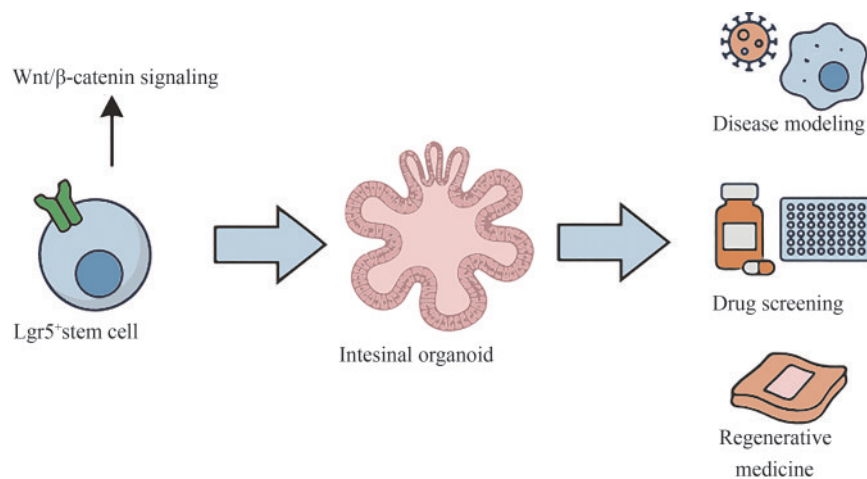
收稿日期: 2025-11-12 修回日期: 2026-01-14

基金项目: 国家自然科学基金 (U23A20233, 32172755, 32130099); 湖南省科技创新“领军人才”项目 (2023RC1054); 湖南省重大基础研究项目 (2024JC0007)

引用本文: 姚拓新, 李幸, 印遇龙, 何流琴. Lgr5介导的干细胞调控与消化系统类器官形成的研究进展[J]. 合成生物学, 2026, 7(1): 233-245

Citation: YAO Tuoxin, LI Xing, YIN Yulong, HE Liuqin. Research progress on Lgr5-mediated stem cell regulation and digestive system organoid formation[J]. Synthetic Biology Journal, 2026, 7(1): 233-245

marker for adult stem cells in various tissues. With a transmembrane region consisting of seven α -helical segments, Lgr5 plays a pivotal role in maintaining the delicate balance between stem cell self-renewal and differentiation. This regulatory function is primarily executed through the potentiation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway upon binding with its ligands, R-spondins. This article provides a comprehensive review on molecular mechanisms by which Lgr5 modulates stem cell behavior and its indispensable role in the formation of digestive system organoids, including intestine, liver, and pancreas. We first elucidate the synergistic interplay between Lgr5-mediated Wnt signaling and other crucial pathways such as BMP, Notch, and EGF, which collectively create a biomimetic “niche” for organoid development *in vitro*. This Lgr5-mediated self-organization serves as the biological foundation for constructing three-dimensional (3D) organoids, as 3D cell clusters derive from stem cells with structural and functional characteristics that closely mimic native organs. Compared to traditional 2D cell cultures, organoids offer a superior model for studying tissue physiology and complex cell-cell interactions. Furthermore, this review highlights the diverse applications of digestive system organoids in biomedical research. In disease modeling, we discuss how these platforms simulate the pathological progression of colorectal cancer, non-alcoholic fatty liver disease, and hereditary metabolic disorders through CRISPR-Cas9 gene editing and environmental induction. In the field of regenerative medicine, the potential of organoids as transplantable units for repairing intestinal mucosal damage and reconstructing bile duct structures is explored. Despite the significant advancements, critical challenges remain in the current development of organoid technology. We identify several major limitations. First, organoids are highly dependent on animal-derived basement membrane matrix, which has poorly defined components. Second, current models lack functional vascularization. Third, they lack an integrated immune microenvironment. These limitations restrict the translational potential of organoid technology. To address these challenges, we propose future research directions, emphasizing the integration of microfluidic “organ-on-a-chip” systems, synthetic bio-scaffolds, and multi-lineage co-culture techniques. These innovations aim for more complexity and standardization in organoid models, providing a more robust theoretical and technical foundation for personalized medicine and drug discovery for digestive diseases.



Keywords: Lgr5; organoids; Wnt/ β -catenin; regulation of stem cell function; disease modeling

类器官是一种在体外培养的三维器官模型，由干细胞或组织祖细胞通过自组织分化形成，能够高度模拟真实器官的结构、细胞组成和部分功能。类器官培养主要来源于成体干细胞和多能干

细胞，其中多能干细胞可通过模拟体内发育过程中的连续信号相互作用衍生为类器官。而成体干细胞则是通过复制相应成体组织的天然信号衍生出类器官^[1]，且基于成体干细胞衍生的类器官能

够精准再现成体组织的再生过程^[2]。类器官的形成依赖于干细胞的增殖与分化，而Lgr5的表达在这一过程中起到了关键调控作用，促进了干细胞的自我更新和分化，为类器官的发育提供必要的基础。Lgr5是多种组织干细胞的特异性标志物^[3]，是G蛋白偶联受体家族的特异性膜蛋白，其主要作为Wnt信号通路的受体，通过Wnt信号通路维持干细胞“干性”。Simón等^[4]研究表明，Lgr5主要表达于肠道隐窝基部，但其表达谱不仅限于肠道，在胃、肾脏、毛囊、乳腺、子宫内膜及卵巢等多种成体组织的上皮干细胞中均有特异性表达。

近年来，由于类器官与Lgr5⁺干细胞在疾病建模等方面发挥举足轻重的作用，在医学、动物营养等相关领域的研究也逐步展开并受到越来越多学者的关注。Clevers团队^[3]首次证实Lgr5是肠道隐窝底部柱状细胞的特异性标记物，开启了类器官研究的风潮。Calvin等^[5]首次成功建立了体外长期培养肠上皮的方法。在此基础上，Valentina等^[6]首次利用Lgr5⁺干细胞在体外培养生成肠道类器官，明确了Lgr5⁺干细胞与类器官二者的相关性。此后，类器官研究在培养基质、疾病建模与临床转化等方向持续迭代：秦建华团队^[7]系统总结了化学/力学性质的水凝胶用于替代Matrigel的策略，为类器官走向可重复、可规模化奠定材料学基础；Hans Clevers团队^[8]构建工程化人肝细胞类器官并结合CRISPR筛选，推动“类器官+功能基因组学”从表型描述走向分子调控解析和临床转化价值验证；在临床转化层面，Boilève团队^[9]开展前瞻性研究验证为多数患者提供潜在用药线索，代表类器官从“功能精准医学”概念走向真实应用。此后，类器官研究逐渐延伸到胃、肝、肌肉等组织类器官的开发，Lgr5介导干细胞功能调控的机制研究也越发深入^[9-12]。相较于传统的二维细胞培养，类器官更接近人体组织的生理状态，为疾病研究、药物开发和再生医学提供了重要的新工具。然而，目前关于Lgr5⁺干细胞功能调控机制及其驱动类器官形成的相关总结甚少。因此，本文综述了Lgr5介导干细胞功能调控的分子机制，探讨了Lgr5⁺干细胞在类器官形成中的影响作用及类器官的潜在应用，以期基于Lgr5⁺干细胞的各种类器

官在医学营养及疫病治疗方面的研究提供新思路。

1 Lgr5介导干细胞功能调控的机制

Lgr5是一种七次跨膜受体蛋白，由一个N端胞外结构域、三个胞内环、七个跨膜结构域、三个胞外环以及C端结构域组成（图1）。Lgr5⁺干细胞被认为是能够在体外条件下形成类器官的主要来源之一，其在类器官形成中的功能已成为近年来干细胞生物学和再生医学领域的研究热点。Lgr5⁺干细胞在类器官形成中的作用，归结于Lgr5是Wnt信号通路的受体，作为信号分子能够对Wnt/ β -catenin信号通路进行调控，进而促进干细胞的增殖和分化。Wnt信号通路，也称为Wnt/ β -catenin通路，是一个广泛存在的调控生长发育的经典信号通路，主要是在控制细胞增殖、维持哺乳动物某些组织的自我更新中发挥作用。详细地说，Wnt信号通路调节干细胞增殖与分化，关键在于该信号通路的下游会激活一大批靶基因的转录，包括：细胞周期蛋白c-Myc和Cyclin D1，c-Myc是强大的促增殖因子，能驱动细胞从G1期进入S期；干细胞自我更新相关基因Lgr5、Ascl2、Axin2、CD44等，这些基因的表达是维持干细胞身份和分裂能力所必需的。因此，Wnt信号通路能够促进干细胞和组织的发育和更新，并促进细胞的分化^[13-15]。

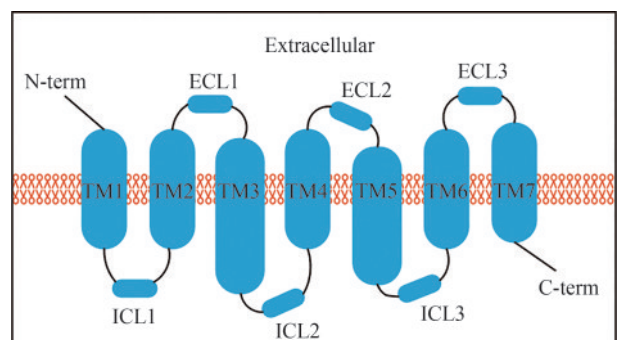


图1 Lgr5的结构

Fig. 1 Structure of Lgr5

1.1 Lgr5是Wnt/ β -catenin信号通路的靶基因

一方面，Lgr5是Wnt/ β -catenin信号通路的靶基因。卷曲蛋白（Frizzled）和低密度脂蛋白受体相关蛋白5/6（low density lipoprotein receptor-

related protein5/6, LRP5/6) 是细胞膜上 Wnt 特异性受体蛋白复合物。当细胞外没有 Wnt 信号时, 细胞质中的 Axin 骨架会拖拽 APC、GSK3 β 和 CK1 α 相互聚合形成四联体, 该四联体复合物会招募 β -catenin 并贴上磷酸化的降解标签, 进而激活 β -catenin 降解过程, β -catenin 浓度降低使得细胞核内靶基因的转录受到抑制^[16]。当细胞外有 Wnt 信号存在的时, Wnt 被 Frizzled 和 LRP5/6 识别, 形成 Wnt-Frizzled-LRP5/6 复合物, 该复合物可以招募诱导蓬乱蛋白, 使 LRP5/6 磷酸化并活化, 磷酸化的 LRP5/6 会促使 APC、Axin、GSK3 β 和 CK1 α 四联体向受体靠拢, 使得 β -catenin 的磷酸化无法顺利进行, 未磷酸化的 β -catenin 在细胞质内大量聚积, 转入细胞核后, 通过与 TCF/LEF 相互作用, 可以激活 Wnt 靶基因之一的 Lgr5 转录 (图 2)。 β -catenin 在细胞质内积累后穿梭进入细胞核的过程被认为是 Wnt/ β -catenin 通路激活的重要特征^[17-18]。

1.2 Lgr5 作为受体促进 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活

Lgr5 亦可作为受体促进 Wnt/ β -catenin 信号通

路的激活。在 R-spondin (RSPO) 介导的 Wnt 信号通路中, 起主要作用的是配体 R-spondin 蛋白和受体 ZNRF3/RNF43 以及 Lgr4/5。R-spondin 蛋白是一类分泌蛋白, 能够显著增强细胞对 Wnt/ β -catenin 信号通路的敏感性^[19-20]。锌指环指蛋白 3 (ZNRF3) 及其功能同源蛋白环指蛋白 43 (RNF43) 是一种 E3 泛素连接酶复合物, 是 Wnt 信号通路的负反馈调控因子^[21-22]。Lgr4 和 Lgr5 作为视紫红质类 G 蛋白偶联受体家族成员, 是 R-spondin 的高亲和力受体。R-spondin 在激活 Wnt 信号通路过程中, 需要依赖 Lgr4/5 的存在^[23-24]。在没有 R-spondin 配体存在的情况下, ZNRF3 和 RNF43 会通过促进 Wnt 受体 Frizzled 和 LRP6 的泛素化及其随后的内化和降解, 从而抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路。在 R-spondin 存在的情况下, ZNRF3/RNF43 和 Lgr4/5 的胞外结构域可同时结合 R-spondin, 促使 ZNRF3/RNF43 发生自泛素化。随后通过胞吐作用被清除出细胞膜, 从而维持 Frizzled 在细胞表面的水平, 使得 Wnt 信号能够持续激活, 进而导致细胞内 β -catenin 的积累增加, 促进 Wnt/ β -catenin 信号转导^[25] (图 3)。Lgr5 的 C 端结构域还通过与 G 蛋白

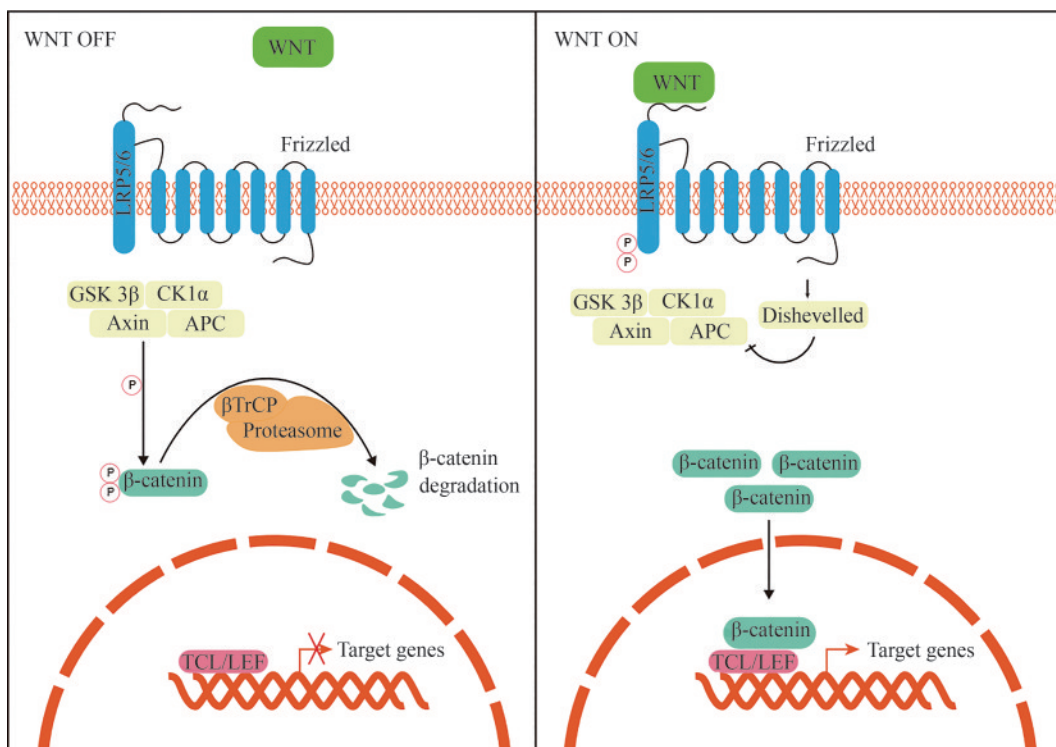


图 2 Wnt/ β -catenin 信号通路

Fig. 2 Wnt/ β -catenin signaling pathway

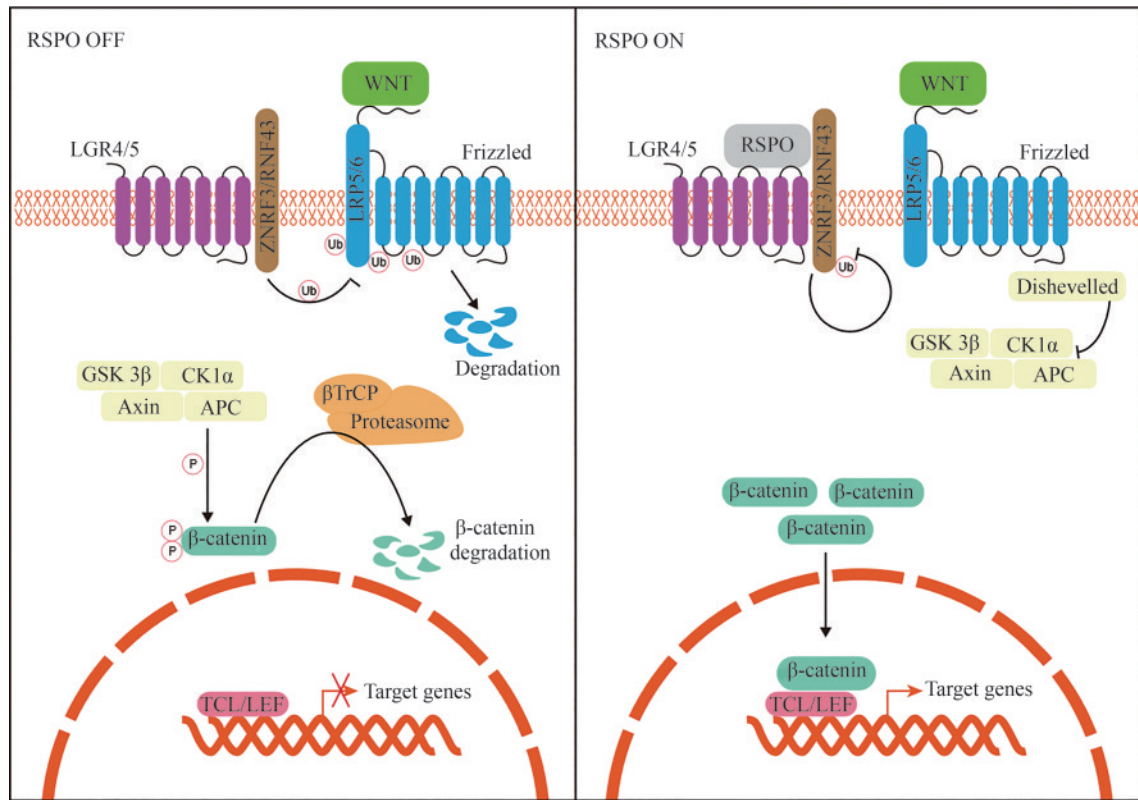


图3 R-spondin介导下的Wnt/β-catenin信号通路

Fig. 3 R-spondin-mediated Wnt/β-catenin signaling pathway

偶联来稳定β-catenin并促进信号从细胞外环境传递到细胞内效应器^[25]。Lgr5 C端结构域的正常功能确保了受体参与多轮信号传导的能力，维持了Wnt/β-catenin信号通路的稳健性^[25]。

Lgr5在Wnt网络中同时承担“读出”与“放大”双重功能：其转录水平受Wnt/β-catenin直接驱动，因而可作为局部Wnt生态位强度的下游读出；与此同时，Lgr5作为RSPO受体可抑制RNF43/ZNRF3介导的Frizzled/LRP5/6清除，稳定膜受体并放大Wnt输出，从而形成“Wnt→诱导Lgr5→RSPO-Lgr5增强Wnt”的正反馈闭环。不同情境下两种功能的贡献并不等同：在稳态上皮或发育阶段，Lgr5更常用作Wnt活性与干细胞状态的标志；而在类器官培养（外源RSPO/EGF/Noggin）或组织损伤再生中，微环境Wnt/RSPO快速上调并诱导Lgr5，使其受体放大功能更突出，推动再生样细胞扩增与长期维持。病理情况下（如肿瘤或慢性炎症）Lgr5高表达既可能反映Wnt异常激活，也可能因RSPO供给、RNF43/ZNRF3

状态等差异而导致其受体放大效应呈现体系依赖性，这也是未来需跨模型验证的重要方向。

1.3 Lgr5⁺干细胞在类器官形成中的核心驱动作用

在类器官培养体系中，Lgr5⁺细胞不仅作为Wnt信号通路的高反应性干/祖细胞群体，还扮演着多条关键信号通路的整合节点。首先，前文提到，Lgr5与Wnt/RSPO通路的相互作用是维持类器官干性与自我更新的关键。通过与RSPO结合，Lgr5抑制RNF43与ZNRF3介导的Wnt受体降解，从而增强Wnt/β-catenin信号的传导强度，为类器官的持续扩增提供了稳定的“干性驱动”^[26]。其次，EGF/EGFR通路为类器官提供了重要的“增殖与代谢支持”。在经典的ENR培养体系（EGF、Noggin、R-spondin）中，EGF信号与Wnt信号的协同作用促进了上皮细胞的周期进入和克隆扩增，使其成为类器官建立与传代效率的关键外源性促进因子之一^[27]。此外，BMP通路在类器官形成过程中通常作为一种“负向”信号，与Wnt通路形

成拮抗关系。BMP信号的激活或去除BMP抑制剂（如Noggin撤除）会抑制Lgr5⁺干细胞的扩增并推动其向上皮细胞分化；相反，BMP抑制（例如Noggin或Gremlin）可以降低对Lgr5⁺干性群体的限制，从而与Wnt/RSPO通路共同维持类器官的长期生长^[28]。最新研究表明，BMP信号通过下调*Bcl11b*等关键因子，间接削弱了Wnt信号的输出，并减少了Lgr5⁺细胞的比例，从而对类器官的维持和损伤后的再生能力产生深远影响^[29]。最后，Notch信号与Wnt/ β -catenin信号的协同作用在Lgr5⁺细胞层面共同维持未分化状态并调控谱系选择。研究指出，Notch与Wnt信号通路协同作用，有助于肠道干细胞的功能维持，并通过约束谱系分化的程序来确保类器官的稳态。类器官的生长不仅依赖于Wnt信号的强度，还需要Notch对细胞命运分化的精细调控^[30]。因此，从信号网络的角度理解类器官形成的过程，可以概括为：Wnt/RSPO-Lgr5提供了干性与自我更新的基础，EGF促进增殖，BMP控制分化进程，Notch则精细调控谱系分化的平衡；综上所述，Lgr5在类器官体系中的核心意义不仅仅是作为Wnt通路的靶基因或RSPO受体，

更是将多条关键信号通路有效耦合在同一细胞状态中的枢纽节点（图4）。通过这种精细的信号整合，Lgr5⁺细胞不仅能够调控干细胞的自我更新和分化进程，还决定了类器官的长期稳定性与发育潜力^[31]。

2 Lgr5⁺干细胞驱动消化道类器官形成中的调控作用

2.1 肠道类器官

肠道上皮由高度有序的隐窝-绒毛单元构成^[32]。每个单元由肠壁绒毛结构和隐窝组成。肠壁绒毛为指状突起，主要执行营养吸收功能；隐窝是绒毛周围的内陷结构，负责维持上皮细胞的自我更新与分化。肠隐窝主要存在两类干细胞群：位于隐窝基部的隐窝基底柱状细胞和处于静息状态的隐窝基部第4位干细胞（+4干细胞）^[33-34]。其中，Lgr5是隐窝基底柱状细胞的表面分子标记物，可用于精确定位和分离纯化这类干细胞^[35]。

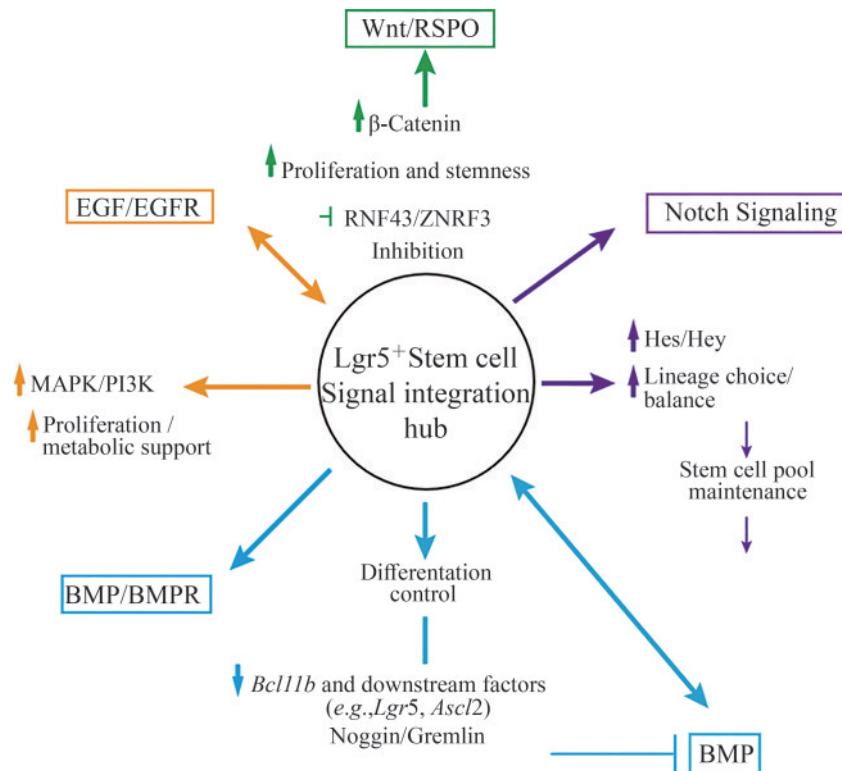


图4 Lgr5⁺干细胞在类器官形成中的核心驱动作用

Fig. 4 Core driving role of Lgr5⁺ stem cells in organoid formation

Clevers 团队^[3]的研究表明, 敲除 *Lgr5* 会通过引发胃肠道扩张或潘氏细胞早熟分化, 导致新生鼠死亡。该团队进行了一项开创性研究, 其首次将绿色荧光蛋白 (GFP) 基因转入到小鼠的肠道 *Lgr5*⁺ 干细胞中, 使其肠道 *Lgr5*⁺ 干细胞能够表达绿色荧光蛋白, 并通过 GFP 实现对这类干细胞的精准识别与分离。他们从 6~12 周大小鼠的肠道组织中分离出隐窝, 并进一步解离获得单个 *Lgr5*⁺ 干细胞。为解决单细胞难以存活的难题, 研究人员在培养体系中加入 Rho 激酶抑制剂 Y-27632 以抑制凋亡, 并利用 Notch 激动剂 Jagged-1 肽段来维持干细胞的增殖状态。随后, 他们将单个 *Lgr5*⁺ 干细胞包裹在含有 Jagged-1 的基质胶中进行三维培养。因此, 他们发现整个类器官形成的核心驱动力, 来自于培养基中提供的三种关键生长因子, 它们共同精准模拟了体内的干细胞微环境。这三种关键生长因子分别为: ①表皮生长因子 (EGF), 作为强大的细胞增殖信号, 驱动了 *Lgr5*⁺ 干细胞的持续分裂与扩增, 是类器官生长的基本动力^[36]; ②R-spondin 1, 作为 Wnt 信号通路的关键激动剂, 确保了 *Lgr5*⁺ 干细胞特性的维持, 是形成具有再生能力的隐窝样结构所不可或缺的^[37]; ③Noggin, 通过抑制 BMP 信号通路, 有效地解除了对细胞增殖和隐窝形成的抑制作用, 为类器官出芽形成多个隐窝样结构创造了必要条件^[38]。在这三种因子构成的精确信号组合下, 单个 *Lgr5*⁺ 干细胞展现了惊人的自组织能力, 它首先增殖形成球状细胞团, 随后极化并形成有腔结构, 最终球体表面出芽形成底部富含 *Lgr5*⁺ 干细胞和潘氏细胞的隐窝样域, 以及由吸收细胞、杯状细胞和内分泌细胞构成的绒毛样上皮域, 从而在体外成功重建了完整的隐窝-绒毛功能单元。

尽管如此, 单个 *Lgr5*⁺ 干细胞形成类器官的效率较低, 以完整隐窝培养或与潘氏细胞共培养时可显著提升形成效率^[39-40]。潘氏细胞同时表达 EGF 和 Wnt3a, 是干细胞微环境的关键组成要素。在结肠类器官的体外培养过程中, Mamoru 等^[41] 使用 Wnt3a、R-spondin 1、Noggin、EGF、HGF 和 BSA 等因子建立无血清长期结肠类器官培养系统, 成功在胶原中培养出结肠类器官。结肠细胞中缺少提供 Wnt 配体的潘氏细胞, 因此需要额外添加

Wnt3a 来维持结肠干细胞自我更新^[42]。Wnt3a 能显著提高结肠隐窝的贴壁效率, 但同时也会抑制成熟肠细胞的分化。因此, 结肠类器官的体外培养需要交替使用扩增培养基和分化培养基。

2.2 胃类器官

胃类器官是胃干细胞或多能干细胞的三维器官型培养体系。它包含所有主要类型的胃上皮细胞, 其结构和功能与真实胃上皮高度相似, 能在体外精确重现功能性胃上皮组织特征。胃上皮在腺体和隐窝样结构中保持高速自我更新。虽然最显著的细胞增殖发生在腺体颈部上方的峡部区域, 但腺体基部的一群 *Lgr5*⁺ 细胞也表现出活跃的增殖能力。体内谱系追踪已证实胃腺基部 *Lgr5*⁺ 细胞具有干细胞样潜能, 在类似于肠道类器官的培养条件下, 通过体外 3D 培养单个 *Lgr5*⁺ 细胞可产生长期存活的胃类器官^[43-44]。培养方法通常如下: 将人胃切除组织中的胃腺体接种在基底基质中, 并在含有表皮生长因子、R-spondin-1、Noggin、Wnt3a、成纤维细胞生长因子 1、胃泌素、ALK5/4/7 抑制剂、小分子抑制剂 A83-01 和 SB202190 的培养基中进行培养^[45]。使用这些生长条件, 胃腺体可以生长为胃类器官^[44, 46]。

2.3 肝类器官

在健康成体肝脏中几乎不产生 *Lgr5*⁺ 干细胞, 但在发生损伤的肝总管中会大量产生。Huch 等^[47] 最早得出这一结论, 他们将 β -半乳糖苷酶的报告基因敲入小鼠自身的 *Lgr5* 基因位点中, 利用 *Lgr5-lacZ* 报告基因小鼠模型进行观察, 发现在健康成年小鼠的肝脏中几乎检测不到 *Lgr5* 的表达; 而在给予 CCl₄ 等药物造成肝损伤后, 则在胆管附近出现成群的小型 *Lgr5-lacZ*⁺ 细胞。随后通过谱系追踪显示, *Lgr5*⁺ 干细胞能够在体内生成肝细胞和胆管细胞, 表明 *Lgr5* 也是肝脏干细胞的标记物。随后他们将这些肝脏 *Lgr5*⁺ 细胞的表达谱与已知的肠道 *Lgr5*⁺ 干细胞表达谱进行了比较, 发现多个相同的 *Wnt* 靶基因和多个肠道干细胞标志基因, 证明它们具有相似的特性。因此, 胆管片段或单个 *Lgr5*⁺ 细胞可以在先前建立的肠道类器官培养系统中成功

扩增。随后, Huch等^[48]成功从健康肝脏活检标本中培养出人肝脏类器官, 这些类器官具有与真实肝细胞类似的功能。Clevers团队^[8]利用基因工程改造的人肝细胞类器官, 构建了模拟非酒精性脂肪肝病早期阶段——脂肪变性的多种模型。通过药物筛选, 研究发现抑制肝脏脂肪新生是逆转脂肪变性的共同有效机制。综上, 成体肝脏在稳态下通常不表现出明显的*Lgr5*表达, 但在急性/慢性损伤情境中, 胆管周围会出现损伤诱导的*Lgr5*⁺细胞群, 并伴随Wnt信号的显著激活; 谱系追踪与体外培养研究进一步显示, 这类损伤诱导的*Lgr5*⁺细胞具有形成并长期扩增肝/胆管类器官的能力, 提示其并非仅为“标志物上调”, 而更可能代表一种在损伤时被唤醒的Wnt依赖性再生后备程序^[47]。

2.4 胰腺类器官

胰腺类器官的起始与长期传代依赖多通路协同, 其中Wnt/RSPO轴是扩增与维持再生样状态的关键: RSPO通过LGR受体抑制RNF43/ZNRF3介导的Wnt受体清除, 从而放大Wnt/ β -catenin输出并提高克隆形成效率。EGF/EGFR主要提供增殖与存活支持; BMP/TGF- β 倾向促分化或生长抑制, 常需抑制以维持可扩增状态; Notch与Wnt/EGF协同稳定导管样表型并限制谱系漂移。分化诱导时通常通过下调Wnt/EGF并重塑Notch/TGF- β 信号, 推动细胞从再生样向目标谱系转变。*Lgr5*⁺干细胞在健康成体胰腺中同样几乎不表达, 但在胰腺受损(如部分导管结扎)情况下Wnt信号通路会被强烈激活, 并诱导导管细胞表达*Lgr5*。Huch等^[49]

利用含有关键因子(R-spondin、EGF和Noggin)的3D培养体系, 成功地从分离的胰腺导管片段甚至单个导管细胞中, 培养出能持续扩增超过40周的胰腺类器官。随后, Dorrell等^[50]发现培养形成肝脏和胰腺类器官的*Lgr5*⁺干细胞具有高度相似性, 他们将来自胰腺的*Lgr5*⁺干细胞培养成的类器官, 经过体外肝向分化诱导后, 移植到小鼠肝脏中, 发现能够产生功能性的肝细胞样细胞。最新成果表明, 通过从人类胎儿胰腺组织中分离出表达*Lgr5*的三谱系干细胞, 可以构建包含腺泡、导管和内分泌三种主要细胞类型的类器官, 这一体系不仅再现了胰腺发育过程, 还为深入理解细胞谱系分化及干细胞调控提供了新的体外模型^[12]。成体胰腺在生理稳态下Wnt信号相对低且*Lgr5*表达不显著, 但损伤可触发Wnt通路快速上调并在再生导管中诱导*Lgr5*表达, 原因在于损伤通过微环境重塑动员Wnt/RSPO信号, Wnt/ β -catenin转录程序直接诱导*Lgr5*, 并借助RSPO-Lgr5-RNF43/ZNRF3轴形成信号放大回路, 从而稳定再生导管的可扩增细胞状态。研究利用这一“损伤-Wnt-Lgr5”轴建立了基于RSPO1等Wnt激动条件的培养体系, 实现成体胰腺导管来源细胞的长期扩增与类器官形成, 进一步支持*Lgr5*⁺状态对应一种在损伤条件下被动员的再生相关细胞程序^[49]。

因此, 从肝脏到胰腺, 损伤诱导的*Lgr5*表达与Wnt激活反复出现并可被体外类器官体系“捕获并放大”, 提示消化系统多个器官可能共享一种保守的、以Wnt信号驱动为核心的再生后备机制: 稳态时沉默或弱活性, 损伤时快速启动以提供可扩增的修复细胞来源^[47](图5)。

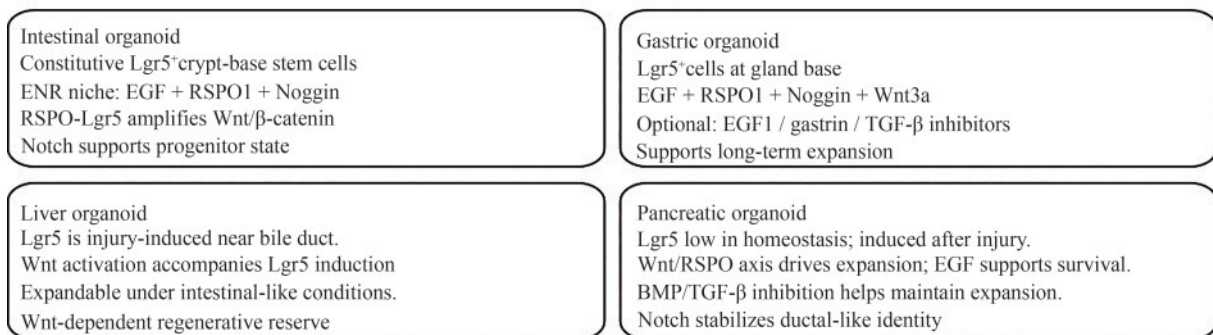


图5 *Lgr5*在不同类型类器官中的调控作用

Fig. 5 Regulatory role of *Lgr5* in different types of organoids

3 消化道类器官的潜在应用

在类器官的潜在应用方面,近年综述和实验证据表明,消化道类器官在疾病机理研究与建模、药物筛选与毒性测试、再生医学与精准医疗等领域价值持续增大。消化道类器官已经被成功用于模拟炎症性肠病、感染性疾病等复杂病理状态,并用于评估药物疗效与药物代谢动力学,为传统二维细胞系和动物模型难以覆盖的个性化反应提供更贴近人类生理的体外平台^[51]。在药物开发方面,肠道类器官和其他消化腺类器官作为体外筛选平台,显示出对药效和毒性测试的高度敏感性和预测性,有助于新药候选分子的早期评价与优化^[52]。此外,类器官的再生医学潜力也在不断显现,包括将类器官作为组织替代或再生工具的前期探索,以及与基因编辑、微流控芯片等技术结合以推进临床前转化研究^[53]。

3.1 疾病建模

过去十年间,Lgr5类器官作为高通量体外人类模型在疾病靶点的检测和疾病的治疗方面发挥了巨大的作用^[54-55]。目前为止,类器官技术已成功应用于炎症性、代谢性、传染性等的疾病建模^[56-58]。肝脏类器官可以为脂肪肝等肝脏疾病建模,Choi等^[59]研究人员在模拟代谢功能障碍相关脂肪肝病时,通过持续数日在分化的培养基中添加特定比例的脂肪酸,成功在肝脏类器官内诱导出明显的脂质积累,然后他们通过添加促炎因子等进一步推动其向代谢功能障碍相关表型发展,足以证明体外培养的肝脏类器官具有与正常肝脏类似的功能。此外,对于遗传性肝病,也可在类器官中利用CRISPR-Cas9技术编辑特定致病突变来模拟,例如,在肝导管类器官中敲除BAP1和TP53等肿瘤抑制基因来模拟胆管癌的恶性转化过程。这些能够通过病理刺激或基因工程改造来模拟疾病的类器官模型,能够用于体外剖析疾病驱动基因的功能、验证药物靶点以及研究肿瘤微细胞间相互作用等。基于上述优势,类器官已逐步从“可重复的疾病建模体系”拓展为疾病机制解析与疗效评估的关键体外平台。以囊性纤维化为

例,患者来源肠道类器官可用于模拟CFTR功能缺陷并评估药物干预效果,既可验证CFTR调节剂的功能恢复作用,也支持通过CRISPR-Cas9在类器官中实现基因修复,从而展示其在药物筛选与治疗策略验证中的价值^[60-63]。在结直肠癌研究中,患者来源结直肠癌类器官能够保留原发肿瘤特征,并用于动态量化与解析染色体不稳定性等关键致癌表型,揭示不同分子亚型间显著异质性,为肿瘤演化研究与精准治疗提供依据^[64]。综上所述,类器官已被用于模拟包括肿瘤、炎症、代谢紊乱等多种病理状态,其中患者来源的器官类器官(PDO)尤为突出,它们高度保留原发病灶的遗传和表型特征,使得体外模型更贴近真实病情,为病理机制解析、个体反应差异研究及精准药物筛选提供了强大平台^[65-68]。

3.2 再生医学

类器官不仅是模拟疾病的强大工具,在再生医学和组织工程领域更具有巨大潜力^[69-71]。最直接的应用是利用类器官促进肠上皮损伤修复。2012年,Mamoru等^[41]在免疫缺陷的小鼠身上注射葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导产生结肠损伤,然后将EGFP转基因结肠类器官移植到模型鼠的结肠内,4周之后,他们发现移植的类器官显著改善损伤并使结肠恢复功能。后续不断有研究证实小鼠间类器官移植可稳定整合到宿主肠上皮^[72-74]。人类肠道类器官同样能在小鼠模型中定植损伤部位,并维持人类隐窝的形态与增殖特征长达10个月^[75]。肝脏类器官在再生医学领域同样具有广泛应用,Takebe等^[76]的研究表明,通过诱导多能干细胞培养的血管化肝脏类器官在移植后能够发育出血管结构,Hu等^[48]将肝细胞类器官移植到肝损伤小鼠模型后,发现类器官能够大量扩增并重建受损的肝脏组织,显示出强大的再生潜力。但Sampaziotis等^[77]研究表明,胆囊类器官在修复胆管损伤方面比单纯的细胞移植更有效。该团队将人胆囊类器官注射到已故捐赠者肝脏的肝内胆管中,发现接受类器官移植的胆管得到了更好的保护和修复,进一步验证了类器官移植的有效性。在胃类器官方面,Engevik等^[78]发现相较于年轻

小鼠,老年小鼠溃疡恢复速度非常慢,但向小鼠胃内移植胃类器官后,老年小鼠溃疡面积显著减小。此外,将人源胃类器官移植到小鼠胃中后,溃疡也修复加速,并检测到人源细胞参与再生。虽然类器官移植尚处于临床早期阶段,但自体上皮细胞片移植等类似技术已取得积极成果,预示其广阔前景^[79-81]。利用生物材料支架、微环境工程、基因编辑等策略能够构建更成熟、功能更完整的组织单位,为器官损伤修复、细胞替代治疗提供可行路径。尽管当前类器官在血管化、免疫细胞整合和长期功能维持方面仍面临挑战,但其在组织替代、组织植入与功能重建中的应用已成为再生医学研究的重要方向^[65]。

3.3 药物开发与毒性测试

药物性肝损伤是急性肝衰竭的常见诱因之一。作为一种可靠的体外模型,肝脏类器官在药物开发和毒性测试方面也展现了重要价值。Hendriks等^[8]用基因工程改造的人源肝细胞类器官,建立了一个名为“FatTracer”的平台,用于研究非酒精性脂肪性肝病的早期阶段,并筛选了17种非酒精性脂肪性肝病药物。Shinozawa等^[82]开发一种高效、可预测的人源肝类器官模型,用于药物性肝损伤的早期筛选和机制研究,以弥补当前动物模型和传统细胞模型在预测人体药物性肝损伤方面的不足。该团队共测试了238种药物,进行4个浓度的多参数评估,敏感性和特异性分别达到88.7%和88.9%。表现出很高的准确性和可靠性。基于类器官的大规模药物筛选平台已经用于评估抗病毒中和抗体活性、抗肿瘤药物敏感性等,提供了比现有模型更准确的药物反应预测,并有助于发现新的候选药物^[65]。类器官与器官芯片结合的趋势也在推进药物筛选领域的发展,器官芯片系统通过模拟多器官间相互作用和动态流体环境,可用于系统性评估药物代谢与组织毒性,未来有望替代部分传统临床前实验^[83]。

4 总结与展望

本文系统阐述了Lgr5在消化道类器官形成中

的核心作用及其调控机制^[84-85]。Lgr5作为Wnt/ β -catenin信号通路的关键靶基因和增强型受体,通过与其他信号分子(如R-spondin、EGF和Noggin)的协同作用,维持干细胞的自我更新和分化能力,从而驱动类器官的形成。目前消化道类器官在疾病建模和再生医学等领域开展应用,然而在走向标准化与临床转化过程中仍面临若干关键瓶颈。

首先,多数培养体系依赖Matrigel作为三维支架,但其来源于小鼠肿瘤,成分复杂且批次差异显著,影响类器官生长与分化的稳定性和可重复性,因此开发成分明确的合成基质与替代支架仍是重要方向。

其次,类器官普遍缺乏功能性血管系统,营养与氧气主要依赖扩散,限制了其规模扩大与长期维持;尽管微流控平台、血管生成因子与共培养等策略已有探索,构建可灌注的血管网络仍是难点。

最后,免疫系统整合不足,现有模型难以真实再现炎症反应与肿瘤免疫微环境,免疫细胞共培养虽在推进,但如何稳定整合并维持其功能仍需进一步突破。另外,Lgr5虽是关键的干细胞标志物与驱动因子,但在不同组织来源、发育阶段及疾病背景下,Lgr5⁺细胞的谱系潜能、更新方式及对外源信号的依赖性可能并不一致,相关差异机制仍缺乏系统阐明。Lgr5如何作为信号整合节点参与通路间协同与制衡、进而影响干性维持与分化轨迹,目前仍缺少更直接的机制证据与跨体系比较研究。

未来类器官发展将聚焦构建更复杂、可拓展的模型,重点突破血管化、免疫整合与长期功能维持。结合微流控、3D打印与生物材料有望建立灌注血管网络;通过免疫共培养及基因编辑引入免疫成分,可更真实模拟免疫微环境并服务免疫治疗研究。总之,随着技术的进步,未来类器官将扮演更加重要的角色。通过进一步优化类器官的培养环境、提高其生理相关性,特别是通过整合血管系统和免疫系统,类器官有望成为更为强大的研究工具,并推动精准医学的进展。

参 考 文 献

- [1] BRASSARD J A, LUTOLF M P. Engineering stem cell self-organization to build better organoids[J]. Cell Stem Cell, 2019, 24(6): 860-876.

- [2] PANG M J, BURCLAFF J R, JIN R, et al. Gastric organoids: progress and remaining challenges[J]. Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology, 2022, 13(1): 19-33.
- [3] BARKER N, VAN ES J H, KUIPERS J, et al. Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene *Lgr5*[J]. Nature, 2007, 449(7165): 1003-1007.
- [4] GIL-SANCHIS C, CERVELLÓ I, MAS A, et al. Leucine-rich repeat-containing G-protein-coupled receptor 5 (*Lgr5*) as a putative human endometrial stem cell marker[J]. Molecular Human Reproduction, 2013, 19(7): 407-414.
- [5] OOTANI A, LI X N, SANGIORGI E, et al. Sustained *in vitro* intestinal epithelial culture within a Wnt-dependent stem cell niche[J]. Nature Medicine, 2009, 15(6): 701-706.
- [6] TESORI V, PUGLISI M A, LATTANZI W, et al. Update on small intestinal stem cells[J]. World Journal of Gastroenterology, 2013, 19(29): 4671-4678.
- [7] GAN Z Q, QIN X Y, LIU H T, et al. Recent advances in defined hydrogels in organoid research[J]. Bioactive Materials, 2023, 28: 386-401.
- [8] HENDRIKS D, BROUWERS J F, HAMER K, et al. Engineered human hepatocyte organoids enable CRISPR-based target discovery and drug screening for steatosis[J]. Nature Biotechnology, 2023, 41(11): 1567-1581.
- [9] BOILÈVE A, CARTRY J, GOUDARZI N, et al. Organoids for functional precision medicine in advanced pancreatic cancer [J]. Gastroenterology, 2024, 167(5): 961-976.e13.
- [10] HOFER M, KIM Y, BROGUIERE N, et al. Accessible homeostatic gastric organoids reveal secondary cell type-specific host-pathogen interactions in *Helicobacter pylori* infections[J]. Nature Communications, 2025, 16: 2767.
- [11] LEE J, GLEIZES A, JANTO N V, et al. *Lgr5*⁺ intestinal stem cells are required for organoid survival after genotoxic injury [J]. Development, 2024, 151(23): dev202941.
- [12] ANDERSSON-ROLF A, GROOT K, KORVING J, et al. Long-term *in vitro* expansion of a human fetal pancreas stem cell that generates all three pancreatic cell lineages[J]. Cell, 2024, 187(26): 7394-7413.e22.
- [13] CLEVERS H. Wnt/ β -catenin signaling in development and disease[J]. Cell, 2006, 127(3): 469-480.
- [14] SKRONSKA-WASEK W, MUTZE K, BAARSMA H A, et al. Reduced frizzled receptor 4 expression prevents WNT/ β -catenin-driven alveolar lung repair in chronic obstructive pulmonary disease[J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2017, 196(2): 172-185.
- [15] PERUGORRIA M J, OLAIZOLA P, LABIANO I, et al. Wnt- β -catenin signalling in liver development, health and disease [J]. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2019, 16(2): 121-136.
- [16] LIU J Q, XIAO Q, XIAO J N, et al. Wnt/ β -catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities [J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2022, 7: 3.
- [17] REYES M, FLORES T, BETANCUR D, et al. Wnt/ β -catenin signaling in oral carcinogenesis[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(13): 4682.
- [18] MUÑOZ-CASTAÑEDA J R, RODELO-HAAD C, PENDON-RUIZ DE MIER M V, et al. Klotho/FGF23 and Wnt signaling as important players in the comorbidities associated with chronic kidney disease[J]. Toxins, 2020, 12(3): 185.
- [19] DE LAU W B, SNEL B, CLEVERS H C. The R-spondin protein family[J]. Genome Biology, 2012, 13(3): 242.
- [20] JIN Y R, YOON J K. The R-spondin family of proteins: emerging regulators of WNT signaling[J]. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 2012, 44(12): 2278-2287.
- [21] HAO H X, XIE Y, ZHANG Y, et al. ZNRF3 promotes Wnt receptor turnover in an R-spondin-sensitive manner[J]. Nature, 2012, 485(7397): 195-200.
- [22] KOO B K, SPIT M, JORDENS I, et al. Tumour suppressor RNF43 is a stem-cell E3 ligase that induces endocytosis of Wnt receptors[J]. Nature, 2012, 488(7413): 665-669.
- [23] GLINKA A, DOLDE C, KIRSCH N, et al. LGR4 and LGR5 are R-spondin receptors mediating Wnt/ β -catenin and Wnt/PCP signalling[J]. EMBO Reports, 2011, 12(10): 1055-1061.
- [24] CARMON K S, GONG X, LIN Q S, et al. R-spondins function as ligands of the orphan receptors LGR4 and LGR5 to regulate Wnt/ β -catenin signaling[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2011, 108(28): 11452-11457.
- [25] KUMAR K K, BURGESS A W, GULBIS J M. Structure and function of LGR5: an enigmatic G-protein coupled receptor marking stem cells[J]. Protein Science, 2014, 23(5): 551-565.
- [26] CHEN P H, CHEN X Y, LIN Z H, et al. The structural basis of R-spondin recognition by LGR5 and RNF43[J]. Genes & Development, 2013, 27(12): 1345-1350.
- [27] BASAK O, BEUMER J, WIEBRANDS K, et al. Induced quiescence of *Lgr5*⁺ stem cells in intestinal organoids enables differentiation of hormone-producing enteroendocrine cells[J]. Cell Stem Cell, 2017, 20(2): 177-190.e4.
- [28] QI Z, LI Y H, ZHAO B, et al. BMP restricts stemness of intestinal *Lgr5*⁺ stem cells by directly suppressing their signature genes[J]. Nature Communications, 2017, 8: 13824.
- [29] LI Y H, WANG X D, HUANG M M, et al. BMP suppresses Wnt signaling *via* the *Bcl11b*-regulated NuRD complex to maintain intestinal stem cells[J]. The EMBO Journal, 2024, 43(23): 6032-6051.
- [30] OU W J, XU W M, WANG Y S, et al. Cooperation of Wnt/ β -catenin and Dll1-mediated Notch pathway in *Lgr5*-positive intestinal stem cells regulates the mucosal injury and repair in DSS-induced colitis mice model[J]. Gastroenterology Report, 2024, 12: goae090.
- [31] GOUT J, EKIZCE M, ROGER E, et al. Pancreatic organoids as cancer avatars for true personalized medicine[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2025, 224: 115642.

- [32] LIEBERKUHN J N. Dissertatio anatomico-physiologica de fabrica et actione villorum intestinorum tenuium hominis[M]. Lugduni Batavorum: apud Conrad et. Georg. Jac. Wishof, 1745.
- [33] LI X G, WANG Z, CHEN R Q, et al. LGR5 and BMI1 increase pig intestinal epithelial cell proliferation by stimulating WNT/ β -catenin signaling[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2018, 19(4): 1036.
- [34] ZHU Y H, HUANG Y F, KEK C, et al. Apoptosis differently affects lineage tracing of Lgr5 and Bmi1 intestinal stem cell populations[J]. Cell Stem Cell, 2013, 12(3): 298-303.
- [35] FENG Z M, GUO J P, KONG X F, et al. Molecular cloning and expression profiling of G protein coupled receptor 120 in Landrace pig and different Chinese indigenous pig breeds[J]. Journal of Food, Agriculture & Environment, 2012, 10(3-4): 809-814.
- [36] DE LUCA A, CAROTENUTO A, RACHIGLIO A, et al. The role of the EGFR signaling in tumor microenvironment[J]. Journal of Cellular Physiology, 2008, 214(3): 559-567.
- [37] DE LAU W, BARKER N, LOW T Y, et al. Lgr5 homologues associate with Wnt receptors and mediate R-spondin signalling [J]. Nature, 2011, 476(7360): 293-297.
- [38] HARAMIS A P G, BEGTHEL H, VAN DEN BORN M, et al. *De novo* crypt formation and juvenile polyposis on BMP inhibition in mouse intestine[J]. Science, 2004, 303(5664): 1684-1686.
- [39] SATO T, VRIES R G, SNIPPERT H J, et al. Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures *in vitro* without a mesenchymal niche[J]. Nature, 2009, 459(7244): 262-265.
- [40] SATO T, VAN ES J H, SNIPPERT H J, et al. Paneth cells constitute the niche for Lgr5 stem cells in intestinal crypts[J]. Nature, 2011, 469(7330): 415-418.
- [41] YUI S, NAKAMURA T, SATO T, et al. Functional engraftment of colon epithelium expanded *in vitro* from a single adult Lgr5⁺ stem cell[J]. Nature Medicine, 2012, 18(4): 618-623.
- [42] SATO T, STANGE D E, FERRANTE M, et al. Long-term expansion of epithelial organoids from human colon, adenoma, adenocarcinoma, and barrett's epithelium[J]. Gastroenterology, 2011, 141(5): 1762-1772.
- [43] BARKER N, HUCH M, KUJALA P, et al. Lgr5⁺ stem cells drive self-renewal in the stomach and build long-lived gastric units *in vitro*[J]. Cell Stem Cell, 2010, 6(1): 25-36.
- [44] BARTFELD S, BAYRAM T, VAN DE WETERING M, et al. *In vitro* expansion of human gastric epithelial stem cells and their responses to bacterial infection[J]. Gastroenterology, 2015, 148(1): 126-136.e6.
- [45] FUJII M, SHIMOKAWA M, DATE S, et al. A colorectal tumor organoid library demonstrates progressive loss of niche factor requirements during tumorigenesis[J]. Cell Stem Cell, 2016, 18(6): 827-838.
- [46] BARTFELD S, CLEVERS H. Organoids as model for infectious diseases: culture of human and murine stomach organoids and microinjection of *Helicobacter pylori*[J]. Journal of Visualized Experiments, 2015(105): e53359.
- [47] HUCH M, DORRELL C, BOJ S F, et al. *In vitro* expansion of single Lgr5⁺ liver stem cells induced by Wnt-driven regeneration[J]. Nature, 2013, 494(7436): 247-250.
- [48] HUCH M, GEHART H, VAN BOXTEL R, et al. Long-term culture of genome-stable bipotent stem cells from adult human liver[J]. Cell, 2015, 160(1-2): 299-312.
- [49] HUCH M, BONFANTI P, BOJ S F, et al. Unlimited *in vitro* expansion of adult bi-potent pancreas progenitors through the Lgr5/R - spondin axis[J]. The EMBO Journal, 2013, 32(20): 2708-2721.
- [50] DORRELL C, TARLOW B, WANG Y H, et al. The organoid-initiating cells in mouse pancreas and liver are phenotypically and functionally similar[J]. Stem Cell Research, 2014, 13(2): 275-283.
- [51] XU Z S, LEI Z W, CHENG Q H, et al. Biomedical applications of organoids derived from the digestive system[J]. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2025, 13: 1599384.
- [52] SUGIHARA H Y, OKAMOTO R, MIZUTANI T. Intestinal organoids: the path towards clinical application[J]. European Journal of Cell Biology, 2025, 104(1): 151474.
- [53] YU B, ZHOU D Y, WANG F X, et al. Organoids for tissue repair and regeneration[J]. Materials Today Bio, 2025, 33: 102013.
- [54] FATEHULLAH A, TAN S H, BARKER N. Organoids as an *in vitro* model of human development and disease[J]. Nature Cell Biology, 2016, 18(3): 246-254.
- [55] WANG S Y, WANG X, TAN Z L, et al. Human ESC-derived expandable hepatic organoids enable therapeutic liver repopulation and pathophysiological modeling of alcoholic liver injury[J]. Cell Research, 2019, 29(12): 1009-1026.
- [56] GÜNTHER C, WINNER B, NEURATH M F, et al. Organoids in gastrointestinal diseases: from experimental models to clinical translation[J]. Gut, 2022, 71(9): 1892-1908.
- [57] WANG Q Y, GUO F Y, JIN Y T, et al. Applications of human organoids in the personalized treatment for digestive diseases [J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2022, 7: 336.
- [58] YAN H H N, CHAN A S, LAI F P, et al. Organoid cultures for cancer modeling[J]. Cell Stem Cell, 2023, 30(7): 917-937.
- [59] KIM Y, KANG M, MAMO M G, et al. Liver organoids: current advances and future applications for hepatology[J]. Clinical and Molecular Hepatology, 2025, 31: S327-S348.
- [60] CLANCY J P, JAIN M. Personalized medicine in cystic fibrosis: dawning of a new era[J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2012, 186(7): 593-597.
- [61] DEKKERS J F, WIEGERINCK C L, DE JONGE H R, et al. A functional CFTR assay using primary cystic fibrosis intestinal organoids[J]. Nature Medicine, 2013, 19(7): 939-945.
- [62] SCHWANK G, KOO B K, SASSELLI V, et al. Functional repair of CFTR by CRISPR/Cas9 in intestinal stem cell organoids of cystic fibrosis patients[J]. Cell Stem Cell, 2013, 13(6): 653-658.

- [63] DEKKERS J F, BERKERS G, KRUISSELBRINK E, et al. Characterizing responses to CFTR-modulating drugs using rectal organoids derived from subjects with cystic fibrosis[J]. *Science Translational Medicine*, 2016, 8(344): ead8278.
- [64] BOLHAQUEIRO A C F, PONSIOEN B, BAKKER B, et al. Ongoing chromosomal instability and karyotype evolution in human colorectal cancer organoids[J]. *Nature Genetics*, 2019, 51(5): 824-834.
- [65] MORIZANE R, LAMERS M M. Organoids in disease modeling and regenerative medicine[J]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2025, 82(1): 169.
- [66] DANG H, HARRYVAN T J, LIAO C Y, et al. Cancer-associated fibroblasts are key determinants of cancer cell invasion in the earliest stage of colorectal cancer[J]. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 2023, 16(1): 107-131.
- [67] HALL A E, POHL S Ö, CAMMARERI P, et al. RNA splicing is a key mediator of tumour cell plasticity and a therapeutic vulnerability in colorectal cancer[J]. *Nature Communications*, 2022, 13: 2791.
- [68] OHTA Y, FUJII M, TAKAHASHI S, et al. Cell-matrix interface regulates dormancy in human colon cancer stem cells [J]. *Nature*, 2022, 608(7924): 784-794.
- [69] O'ROURKE K P, LOIZOU E, LIVSHITS G, et al. Transplantation of engineered organoids enables rapid generation of metastatic mouse models of colorectal cancer[J]. *Nature Biotechnology*, 2017, 35(6): 577-582.
- [70] MANSOUR A A, GONÇALVES J T, BLOYD C W, et al. An *in vivo* model of functional and vascularized human brain organoids[J]. *Nature Biotechnology*, 2018, 36(5): 432-441.
- [71] WATANABE S, KOBAYASHI S, OGASAWARA N, et al. Transplantation of intestinal organoids into a mouse model of colitis[J]. *Nature Protocols*, 2022, 17(3): 649-671.
- [72] FORDHAM R P, YUI S, HANNAN N R F, et al. Transplantation of expanded fetal intestinal progenitors contributes to colon regeneration after injury[J]. *Cell Stem Cell*, 2013, 13(6): 734-744.
- [73] BERGENHEIM F, SEIDELIN J B, PEDERSEN M T, et al. Fluorescence-based tracing of transplanted intestinal epithelial cells using confocal laser endomicroscopy[J]. *Stem Cell Research & Therapy*, 2019, 10(1): 148.
- [74] GUIU J, HANNEZO E, YUI S, et al. Tracing the origin of adult intestinal stem cells[J]. *Nature*, 2019, 570(7759): 107-111.
- [75] SUGIMOTO S, OHTA Y, FUJII M, et al. Reconstruction of the human colon epithelium *in vivo*[J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 22(2): 171-176.e5.
- [76] TAKEBE T, SEKINE K, ENOMURA M, et al. Vascularized and functional human liver from an iPSC-derived organ bud transplant[J]. *Nature*, 2013, 499(7459): 481-484.
- [77] SAMPAZIOTIS F, MURARO D, TYSOE O C, et al. Cholangiocyte organoids can repair bile ducts after transplantation in the human liver[J]. *Science*, 2021, 371(6531): 839-846.
- [78] ENGEVIK A C, FENG R, CHOI E, et al. The development of spasmolytic polypeptide/TFF2-expressing *Metaplasia* (SPEM) during gastric repair is absent in the aged stomach[J]. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 2016, 2(5): 605-624.
- [79] HIRSCH T, ROTHOEFT T, TEIG N, et al. Regeneration of the entire human epidermis using transgenic stem cells[J]. *Nature*, 2017, 551(7680): 327-332.
- [80] OHKI T, YAMAMOTO M. Esophageal regenerative therapy using cell sheet technology[J]. *Regenerative Therapy*, 2020, 13: 8-17.
- [81] YAMAMOTO K, MORINO T, KASAI Y, et al. Cell sheet transplantation prevents inflammatory adhesions: a new treatment for adhesive otitis media[J]. *Regenerative Therapy*, 2021, 18: 457-463.
- [82] SHINOZAWA T, KIMURA M, CAI Y Q, et al. High-fidelity drug-induced liver injury screen using human pluripotent stem cell-derived organoids[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(3): 831-846.e10.
- [83] ZHOU L B, HUANG J J, LI C, et al. Organoids and organs-on-chips: recent advances, applications in drug development, and regulatory challenges[J]. *Med*, 2025, 6(4): 100667.
- [84] MAO Y N, WANG W, YANG J W, et al. Drug repurposing screening and mechanism analysis based on human colorectal cancer organoids[J]. *Protein & Cell*, 2024, 15(4): 285-304.
- [85] BETGE J, RINDTORFF N, SAUER J, et al. The drug-induced phenotypic landscape of colorectal cancer organoids[J]. *Nature Communications*, 2022, 13: 3135.



通讯作者: 何流琴(1988—),女,教授,博士生导师。研究方向为仔猪肠道健康与氨基酸营养调控。

E-mail: heliuqin@hunnu.edu.cn



第一作者: 姚拓新(2000—),男,硕士研究生。研究方向为动物营养与肠道功能调控。

E-mail: 210835570@qq.com