



苗智峰, 中国医科大学附属第一医院肿瘤外科主任医师, 教授, 中共党员, 博士研究生导师, 美国华盛顿大学博士后。担任中国医疗保健国际交流促进会理事兼结直肠癌分会副主任委员, 辽宁省医学会医学信息学分会副主任委员, 中华医学会肿瘤学分会早诊早治学组副组长。主要从事胃肠癌发生与转移的转化研究, 聚焦胃癌发生机制、胃癌腹膜转移发生机制等关键科学问题。原创性地提出完全分化细胞获得可塑性及增殖能力的普遍规律, 并用新词汇“Paligenosis”来定义这个细胞损伤修复的基本病理过程。曾获国家科学技术奖二等奖、中国抗癌协会科技一等奖、辽宁省科技进步一等奖。

胃类器官的研究进展与多维应用: 从基础构建到临床前研究

穆欣茹^{1,2} 薛帆^{1,2} 庞敏娇^{1,2} 佟七月^{1,2} 张嘉宁^{1,2} 苗智峰^{1,2*}

(¹中国医科大学附属第一医院, 肿瘤外科, 沈阳 110001;

²中国医科大学附属第一医院, 胃肠道肿瘤精准诊疗教育部重点实验室, 沈阳 110001)

摘要 类器官是一种来源于干细胞的三维培养系统, 近年来在疾病建模、药物筛选与个体化治疗等领域展现出广泛前景。该文概述了胃类器官的基本构建流程, 并从基质材料、支持系统及质量控制等方面介绍了当前技术的演进与标准化趋势。同时, 结合与传统模型的对比, 分析类器官系统的优势与局限。在应用部分, 重点探讨了正常组织来源类器官在发育生物学与疾病建模中的作用, 以及胃癌类器官在抗药性机制研究和个体化治疗中的潜力与挑战。

关键词 胃类器官; 胃癌; 疾病模型

Research Advances and Multidimensional Applications of Gastric Organoids: from Basic Construction to Preclinical Studies

MU Xinru^{1,2}, XUE Fan^{1,2}, PANG Minjiao^{1,2}, TONG Qiyue^{1,2}, ZHANG Jianing^{1,2}, MIAO Zhifeng^{1,2*}

(¹Department of Surgical Oncology and General Surgery, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China; ²Key Laboratory of Precision Diagnosis and Treatment of Gastrointestinal Tumors, Ministry of Education, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China)

Abstract Organoids are three-dimensional culture systems derived from stem cells that have shown great promise in disease modeling, drug screening, and personalized medicine. This review first outlines the basic construction process of gastric organoids and summarizes recent advances in matrix materials, supportive culture sys-

收稿日期: 2025-06-15

接受日期: 2025-07-29

国家自然科学基金(批准号: 82072724)和辽宁省教育厅项目(批准号: QNZR2020004)资助的课题

*通信作者: Tel: 024-83281103, E-mail: zfmiao@cmu.edu.cn

Received: June 15, 2025

Accepted: July 29, 2025

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.82072724) and the Project of the Department of Education of Liaoning Province (Grant No.QNZR2020004)

*Corresponding author. Tel: +86-24-83281103, E-mail: zfmiao@cmu.edu.cn

tems, and quality control measures. It also compares organoid models with traditional systems, highlighting their advantages and limitations. In the application section, the role of normal gastric organoids in developmental biology and disease modeling is discussed, along with the potential and challenges of gastric cancer organoids in studying drug resistance and guiding individualized therapy.

Keywords gastric organoids; gastric cancer; disease models

胃是人体消化系统的重要器官,负责食物的暂时储存、混合及初步消化。其组织结构高度复杂,胃壁由黏膜、黏膜下层、肌层和浆膜层组成,尤其是黏膜层中分布着大量功能性腺体,包括贲门腺、胃底腺和幽门腺等区域性分化结构^[1]。胃腺由多种上皮细胞构成,包括分泌胃酸的壁细胞、分泌消化酶的主细胞、参与黏液屏障形成的黏液细胞,以及分泌多种激素的内分泌细胞^[2]。胃腺体中的干细胞主要定位于峡部区域,随后其子代细胞朝双向迁移——向上分化为表面小凹上皮细胞,向下形成主细胞、壁细胞等,从而维持整个胃上皮细胞的稳态更新^[3-4]。

类器官(organoids)技术的兴起为体外模拟这种复杂组织提供了新的可能。通过三维(three-dimensional, 3D)条件下培养干细胞,研究者能够在体外重建出具有多细胞谱系特征的胃类器官^[5]。这类类器官呈现出上皮细胞的多样性,能够在一定程度上反映体内的生理状态与细胞行为,为揭示胃的发育调控机制、上皮更新过程及疾病相关变化提供了重要研究平台。

自2009年CLEVERS团队^[6]首次建立小肠类器官以来,类器官技术迅速发展,从最初的基础培养体系逐步完善,发展出能够模拟复杂组织功能的高级模型。该团队通过基质胶(Matrigel)与关键信号因子(如Wnt、EGF、Noggin)的组合,成功支持Lgr5⁺肠干细胞体外生长,首次构建出具有隐窝-绒毛结构的肠类器官,为后续胃类器官的开发奠定了理论和技术基础^[6]。2010年,BARKER等^[7]发现胃幽门腺底部存在具有干性与分化潜能的Lgr5⁺细胞,进而建立了首个来源于单个Lgr5⁺细胞的幽门类器官,这标志着胃类器官研究的起点。随后,研究者又识别出胃体区域的Troy⁺细胞,这些细胞同样能够在体外形成稳定扩增的单元类器官,拓展了胃类器官在不同胃区的应用范围^[8]。2014年,MCCRACKEN等^[9-10]首次诱导PSCs分化形成了人源幽门类器官,并于2017年通过调控Wnt信号重建了类胃底腺结构,显著提升了该类

器官的区域特异性与功能成熟度。

近年来,类器官的结构复杂性不断提升。2022年,WELLS团队^[11]开发了整合上皮、间充质与神经元成分的三胚层共培养系统,成功构建出了具有腺体、平滑肌及神经网络的人胃类器官,为研究组织间信号互作提供了高度仿生的平台。2025年,一项新研究建立了可模拟幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)诱导肠化生的类器官系统,成功重现了胃-肠上皮转化的关键阶段,为解析胃癌发生机制提供了新工具^[12]。

胃类器官作为一种高度仿生的三维体外模型,已经从基本结构重建走向复杂微环境模拟,逐步成为解析胃组织发育、稳态维持及病理演变的重要工具,也为后续机制研究和临床转化奠定了坚实基础。为系统梳理该领域的研究进展,本文将围绕胃类器官的构建方法、相关技术的演进过程、标准化探索,以及其在基础研究与临床转化中的典型应用进行综述。

1 类器官的建立与优化

1.1 类器官的基本构建流程

胃类器官主要分为成体干细胞(adult stem cells, ASCs)来源的类器官和多能干细胞[包括胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESCs)和诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)]来源的类器官,两者在起始细胞类型、诱导机制和应用方向上存在本质差异(表1)^[13]。成体干细胞来源的类器官一般直接来源于组织中的腺体或干细胞群,保留了原组织的区域特征和一定程度的表型稳定性,适合用于疾病建模和个体化治疗相关研究;而多能干细胞来源的类器官则需经历胚层诱导及多阶段分化,能够模拟器官的发育过程,适用于发育生物学研究^[13-14]。

在成体干细胞来源的胃类器官中,应用最为广泛的包括小鼠胃类器官和患者来源胃癌类器官(patient-derived organoids, PDOs)。小鼠胃类器官的构建通常以成年小鼠的胃组织为起始材料,取下胃体组织后剥

表 1 不同来源胃类器官模型的培养体系与特性比较

Table 1 Comparison of culture systems and characteristics of gastric organoids from different sources						
类器官类型	来源材料	构建策略简述	培养基主要成分	主要用途	优势	局限性
Organoid type	Source material	Brief construction strategy	Main components of culture medium	Main applications	Advantages	Limitations
Mouse gastric organoids	Mouse gastric glands	Gastric glands isolated by EDTA digestion of mucosa followed by mechanical dissociation, then embedded in Matrigel	Wnt3a, EGF, Noggin, R-spondin1, FGF10, gastrin, A83-01, Y-27632	Study of physiological and pathological mechanisms, disease modeling	Easily obtained, strong controllability	Species differences limit clinical relevance
Human gastric cancer organoids	Patient tumor tissues (ascites, surgical specimens, or biopsies)	Mechanical and enzymatic digestion followed by embedding in Matrigel	Wnt3a, Noggin, R-spondin1, gastrin, Y-27632, nicotinamide	Study of drug resistance mechanisms; suitable for precision medicine and high-throughput drug screening	Retain genetic and phenotypic features of primary tumors	Lack immune and stromal cells, difficult to mimic tumor microenvironment; some samples have low establishment efficiency
PSC-derived organoids	iPSC or ESC	Directed differentiation by adding specific growth factors at different stages	Activin A, BMP4, FGF4, WNT, CHIR99021, Noggin, RA, EGF, FGF10	Modeling human gastric development	Strong developmental relevance	Complex establishment process (e.g., multiple rounds of directed differentiation required)

离黏膜层, 并将其剪碎后置于含有EDTA的缓冲液中进行消化。随后通过机械吹打获得腺体, 沉淀收集后重悬于基质胶中进行三维培养^[15]。培养体系通常基于Advanced DMEM/F12基础培养基, 加入一系列促进胃上皮干细胞自我更新及分化的因子, 包括Wnt3a、EGF、Noggin、R-spondin1、FGF10等, 有时还辅以gastrin、A83-01和ROCK抑制剂Y-27632以提高培养效率和存活率。

相比之下, 患者来源的胃类器官具有更高的疾病相关性, 能够保留原发肿瘤的遗传背景和异质性, 已成为肿瘤个体化治疗研究的重要模型。这类类器官可从多种临床来源(如腹水样本、胃镜下活检组织及手术切除标本)采样^[16-18]。组织样本经过剪碎、酶消化或机械处理后, 同样嵌入基质胶中进行三维培养, 其培养基配方根据肿瘤类型和生长特性进行调整, 相较于正常胃类器官仅能在完整培养基中维持长期增殖, 癌症类器官则表现出对部分生长因子的非依赖性。例如, 去除A83-01、FGF10或Wnt并未显著影响胃癌类器官的形态或生长能力, 提示其在某些信号途径上已获得自主性。此外, 不同因子对癌症类器官的维持作用强弱不一, 其中Noggin、EGF以及Wnt/R-spondin的重要性存在差异, 反映出肿瘤细胞在微环境依赖性上的改变^[19]。

诱导多能干细胞因其广泛的分化能力, 成为重建人类组织发育过程的重要工具^[20]。在构建类器官模型方面, iPSC来源的胃类器官尤为复杂, 其培养过程通常需要严格分阶段诱导。这类模型建立的核心挑战在于如何精确模拟胃部干细胞在体内所处的微环境, 从而提供合适的信号支持其空间与时间上的定向发育。体外分化一般从诱导iPSCs向内胚层命运转换开始, 随后在特定生长因子的引导下形成前肠样结构。在该过程中, Wnt和FGF通路的激活有助于促进肠管形态的形成, 并可有效抑制其向远端肠道分化。为增强前肠区域的特性, 常通过抑制BMP信号(如添加Noggin)以稳定前肠囊泡的建立。接着, 通过视黄酸(retinoic acid, RA)处理, 可进一步诱导其向胃窦前体组织分化, 同时维持关键转录因子SOX2的高表达, 这是决定其向胃特定细胞谱系分化的核心因子之一^[9]。若目标为构建具胃底腺特征的结构, 还需在特定发育阶段激活Wnt/ β -catenin信号(如添加CHIR99021), 并联用EGF与FGF10以支持囊泡向成熟状态发展。在后期分化过程中, 适当调控EGF剂量, 并联合应用BMP4及MEK抑制剂, 可诱导类器官分化出包括内分泌细胞与壁细胞在内的功能性细胞群^[21]。尽管相比于PDOs, PSC类器官在模拟发育路径和组织谱系方面具有一定优势, 但在结构成熟度

和生理功能方面仍有提升空间。

胃类器官构建方法已趋于成熟,不同来源与培养策略各具特色,能够服务于从基础发育研究到精准肿瘤医学的多元化需求。

1.2 培养基质与支持系统的演进

在类器官培养中,构建一个近似体内的三维微环境对于维持其结构和功能至关重要。支架材料和培养支持系统的演进,正是实现这一目标的关键环节。基质胶是目前使用最为广泛的类器官培养基质,其源自EHS(Engelbreth-Holm-Swarm)小鼠肿瘤,富含胶原、层粘连蛋白和生长因子等成分,在37℃下能够形成类似基底膜的凝胶结构,为类器官的生长和分化提供了理想的三维支撑^[22]。基质胶已被成功应用于胰腺、结肠、胃及肝脏等多种类器官的培养体系中^[23-25]。然而,基质胶本身为动物组织衍生物,存在批次间差异大、成分不明确等问题,这不仅影响了实验可重复性,也限制了其在临床应用中的可控性和可追溯性^[26]。

因此,研究者们开始寻求更加稳定和可控的基质胶替代材料,以克服这些局限性。近年来,合成和天然来源的水凝胶材料逐渐受到关注,作为基质胶的潜在替代品,这些材料具有明确的组成和优良的生物相容性^[27]。水凝胶通常由亲水性高分子构成,可通过物理或化学方式交联成网状结构,模拟天然细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的物理特性^[28]。合成水凝胶具有成分明确、机械性能可调等优势,并可通过化学修饰引入细胞黏附基序或生物活性因子,从而提高其生物适配性^[29]。此外,来源于脱细胞组织的ECM水凝胶亦因其组织特异性和生物信号保留能力,在构建更加仿生的培养环境中展现出潜力^[30]。然而,目前多数合成水凝胶在支持类器官自组织、增殖及长期维持方面仍不如基质胶稳定,且材料制备过程较为复杂,对实验条件要求较高,推广应用尚面临挑战。

除材料本身的进步外,支撑系统的物理结构亦不断演进,以更好模拟体内的动力学和空间结构。传统基质胶培养系统因类器官位于凝胶中心,容易出现营养和氧气供应不足的问题,限制了类器官的体积、形态和功能表达。针对这一限制,研究者开发了多种新型培养平台,如气液界面(air-liquid interface, ALI)系统和类器官芯片(organoid-on-a-chip)技术。气液界面系统通过将组织置于支持膜上方并暴

露于空气和培养液之间,显著改善了营养交换和氧气供应,为构建更复杂的组织结构及实现免疫细胞共培养提供了有利条件^[31]。类器官芯片利用可控流体力学与空间布局,为类器官构建提供了高度仿生的动态环境。例如,LEE等^[32]开发的胃类器官芯片系统通过蠕动泵模拟胃腔液体运动,成功诱导形成胃腔结构并维持功能性上皮分化。HOFER等^[33]设计的双侧通道培养系统则进一步通过空间信号梯度调控,实现了胃表面黏液细胞的定向分化,并能够模拟幽门螺杆菌的持续感染,为感染生物学研究提供了近生理模型。类似的多器官芯片平台还可整合多个类器官,实现了跨组织信号交流的模拟,为药物代谢与系统性疾病研究提供了全新手段。

总体而言,从基质胶到合成水凝胶、从静态凝胶培养到动态微流控平台,类器官培养的基质与支持系统正朝着更可控、可重复、接近生理状态的方向发展。这一进展不仅提升了模型的可靠性,也为类器官在基础研究、疾病建模和转化医学中的广泛应用奠定了坚实基础。

1.3 建立标准与质量控制

在胃癌类器官的构建与应用过程中,标准化与质量控制始终是确保其实验可靠性与临床可转化性的关键环节。当前,类器官培养面临的两大主要挑战分别是微生物污染和正常上皮细胞的过度生长。胃癌组织常伴随坏死区域,极易引入细菌、真菌或支原体污染,这不仅影响类器官的成活率,也可能干扰实验结果。为提高成功率,应避免取样自坏死区域,优先选择较深层、较大且血供良好的组织区域^[34]。同时,根据《中华人民共和国药典(四部)》规定,胃癌类器官的微生物学检测需包括无菌检查、支原体检测、外源病毒因子检测等,检测结果必须均为阴性,方可用于研究或临床前用途^[35]。

另一个关键问题在于正常细胞在培养中往往增殖更快,在数量上占据主导,致使类器官无法真实反映原始肿瘤的细胞构成。当前主要应对策略包括:手动移除正常细胞群、通过流式细胞术富集肿瘤细胞群,或在TP53突变背景下使用小分子Nutlin-3抑制正常细胞的生长,从而选择性促进肿瘤细胞的扩增^[36-37]。

为了提升实验的可重复性与研究间的可比性,WANG等^[38]于2024年制定了《人胃癌类器官构建、质量控制与保藏团体标准》,从组织样本采集、运输、处理,到类器官的构建、扩增、冻存与复苏等环节

提出了系统化的标准操作流程。该指南还明确了类器官的质量评价体系, 包括形态学观察(如囊泡状、球形结构、明确分层)、增殖能力(体外可重建, 传代数应在10代以上)、遗传稳定性(推荐使用核型分析, 例如46,XX或46,XY)以及功能特性(如表达胃癌标志物: CA19-9、CEA、CA72-4等)^[39]。

建立统一、可操作性强的质量控制体系对于推动胃癌类器官的规范化应用具有重要意义。通过严格的微生物安全检测以及系统化的评估指标, 不仅可提升类器官的构建效率与稳定性, 也为其在药物筛选、疾病建模及个体化治疗等领域的临床转化奠定了坚实基础。

1.4 与传统模型的比较分析

在胃癌研究中, 选择合适的实验模型对于探索发病机制、评估药物疗效及推动个体化治疗具有重要意义。目前常用的体内外模型包括二维(two-dimensional, 2D)细胞系、三维球状体、动物模型以及近年来快速发展的类器官模型。每种模型在生物学模拟能力、实验操作复杂性、成本以及临床相关性方面均具有不同的优势与局限(表2)。

二维细胞培养(2D细胞系)是最早用于胃癌研究的体外模型, 具有操作简便、成本低、实验重复性好等优点, 因此广泛应用于基础研究和药物筛选^[40]。然而, 由于细胞长期在非生理状态下单层黏附生长, 容易产生基因漂变和表型漂移, 难以真实反映体内肿瘤的复杂特性^[41]。

为了弥补2D模型的不足, 研究者发展了三维细

胞培养体系, 其中最常见的是球状体模型(spheroid)。球状体来源于肿瘤细胞系或原代细胞, 可在低黏附表面或悬浮条件下自发形成三维细胞团。这种结构在一定程度上模拟了肿瘤的空间形态, 细胞之间也存在较强的相互作用, 因此可部分恢复体内的应答行为^[42]。其优势在于操作简便、成本低廉、适用于高通量药物筛选, 特别是在抗癌药物的细胞渗透性和中心坏死区模拟方面具有一定价值^[43]。然而, 球状体的组织结构依然较为粗糙, 缺乏明确的细胞分层和器官特异性, 难以模拟真实组织的功能特征^[44]。为改善其生理相关性, 一些研究者尝试在球状体培养系统中引入水凝胶、支架材料或3D打印结构, 以提供物理支撑, 从而形成“支架支持的球状体”。然而, 其组织构建能力和稳定性仍不及类器官^[45]。

动物模型(如异种移植模型和转基因小鼠)仍然是胃癌研究中不可替代的工具^[46]。它们可较好模拟肿瘤在免疫微环境中的进展过程, 并用于验证药物在体内的治疗反应。然而, 动物模型的构建周期长、成本高, 且跨物种的生理差异常常影响其对人类疾病的模拟精度, 这限制了其在高通量筛选和个体化治疗中的应用潜力。

相比之下, 类器官技术为肿瘤模型提供了更高维度的生理还原性。胃类器官可来源于患者肿瘤组织或多能干细胞, 并在近生理状态的三维支架(如基质胶)中自组织形成, 具有多细胞类型、空间结构和特定功能, 能在一定程度上保留原肿瘤的基因型、表型与异质性, 尤其适用于疾病建模、耐药机制研

表2 常用生物模型系统的比较与应用概览
Table 2 Comparison and applications of common biological modeling systems

模型类型 Model type	优势 Advantages	局限 Limitations	适用领域 Applicable fields
2D cell lines	Easy to operate, low cost, easy to expand	Lack spatial structure and microenvironment; long-term culture leads to genetic drift and phenotypic changes	Basic research, preliminary drug screening
Spheroid	Simple operation, relatively low cost, can spontaneously form 3D structures	Lack layered structure and organ specificity; limited functionality	Tumor microenvironment studies, drug screening
Scaffold-based spheroids	Enhanced mechanical support after introducing scaffold, more stable spatial structure	More stable spatial structure but limited functionality	Tumor microenvironment studies, drug screening
Animal models	Complete immune system, high physiological relevance, can simulate the full disease process	High cost, time-consuming, ethical restrictions, interspecies differences	Mechanistic studies, preclinical evaluation
Organoid	Closest to <i>in vivo</i> organs in structure and function, retain tumor heterogeneity and genetic background	Complex to construct, matrix-dependent, higher cost, standardization still improving	Disease modeling, drug resistance mechanisms, personalized therapy

究和个体化药物筛选^[47-48]。其主要限制在于构成本较高、对培养条件依赖性强,以及标准化体系尚未完全建立。

1.5 类器官技术的延展探索

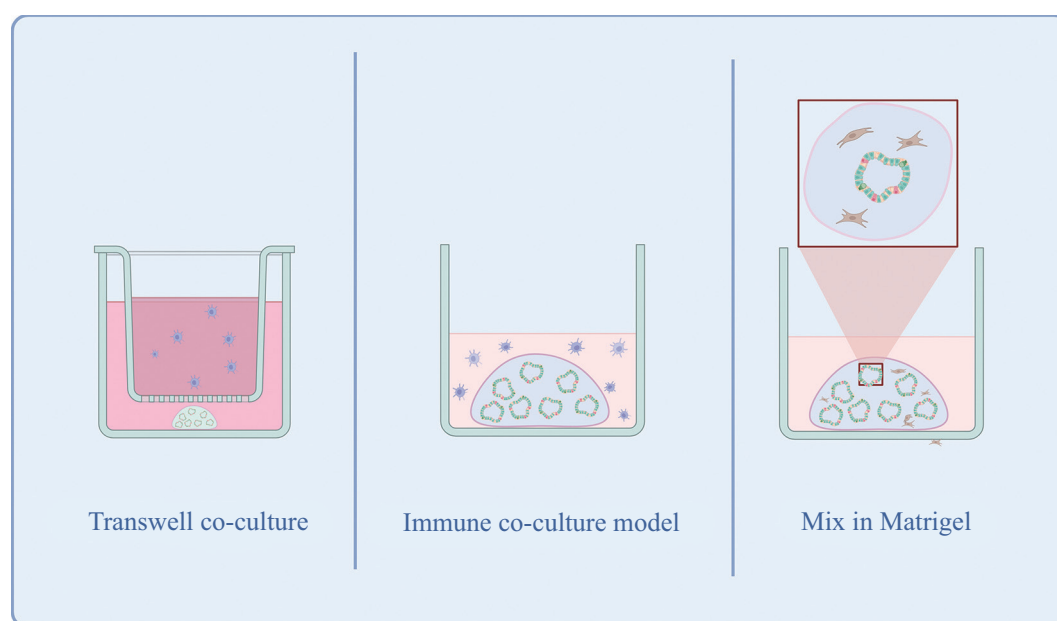
尽管传统类器官体系已能较好地模拟体内微环境,但仍存在许多局限。首先,传统类器官系统主要由上皮细胞构成,缺乏与其密切相互作用的间质细胞、免疫细胞、神经元及血管系统,这限制了其对组织微环境的全面模拟。其次,类器官的形态结构常表现为封闭球状腔体,与原组织的结构功能仍存在差距,导致其在某些生理模拟与疾病建模中准确性受限。

为了克服上述局限,目前提出了多种优化策略。例如,通过将胃癌来源的类器官与来源匹配的肿瘤相关成纤维细胞共同培养,发现成纤维细胞可形成包围类器官的网状结构,并促进其体积扩大。在药物处理实验中,这些共同培养的类器官表现出显著的耐药性增强,提示了间质细胞对肿瘤药物反应具有重要调控作用^[37]。CHAKRABARTI等^[49]进一步将免疫抑制性髓源细胞引入共培养系统,建立了

可预测免疫治疗响应的前沿模型,凸显了胃癌类器官在肿瘤免疫领域的应用潜力。此外,还有研究者将来源于PSC的人类肠道类器官移植到人源化小鼠的肾囊中,肠道类器官成功在含免疫细胞的小鼠体内生长,并在其中检测到免疫细胞的存在^[50]。这些创新模型的发展标志着类器官技术正从单纯的体外培养系统向更复杂的体内外整合系统迈进。

这类共培养通常采用三种方式: Transwell共培养,免疫细胞悬浮于培养基并与包埋于基质胶中的类器官进行共培养,以及将两类细胞共同嵌入基质的三维共培养,具体方式视研究目的而定(图1)。

除细胞共培养外,类器官芯片技术也被引入类器官平台,以增强其生理相关性。例如,结合微流控系统的人源胃微生理平台通过引入流体剪切力和上皮-间充质相互作用,可显著改善黏液屏障的功能重建,且能有效模拟幽门螺杆菌感染后的黏膜防御反应,展现出在感染与屏障研究中的独特优势^[51]。此外,研究者构建了原发灶与转移灶配对的类器官体系,用于揭示肿瘤进展过程中的分子特征差异及药物反应谱的动态变化^[52]。



Transwell共培养: 通过可渗透膜实现类器官与其他细胞之间的间接信号交流; 免疫细胞-类器官共培养: 将类器官包埋在基质胶中, 免疫细胞悬浮于培养基中, 用于评估免疫反应; 类器官与成纤维细胞直接共培养: 将成纤维细胞与类器官共同嵌入于基质胶中, 以实现直接细胞接触与微环境重塑。

Transwell co-culture allows indirect signaling between organoids and other cell types through a permeable membrane; immune-organoid co-culture involves embedding organoids in Matrigel while immune cells are suspended in the culture medium to assess immune activation; direct co-culture with fibroblasts mixes fibroblasts with organoids within the extracellular matrix to enable direct cell-cell contact and matrix remodeling.

图1 类器官-微环境相互作用的典型共培养策略

Fig.1 Representative co-culture strategies for organoid-microenvironment interaction

通过引入多种共培养策略、类器官芯片平台及配对建模思路,胃类器官的生物学复杂性与临床相关性不断提升。这些进展为疾病机制研究和精准干预提供了更丰富、更贴近真实的实验支持。

2 类器官应用

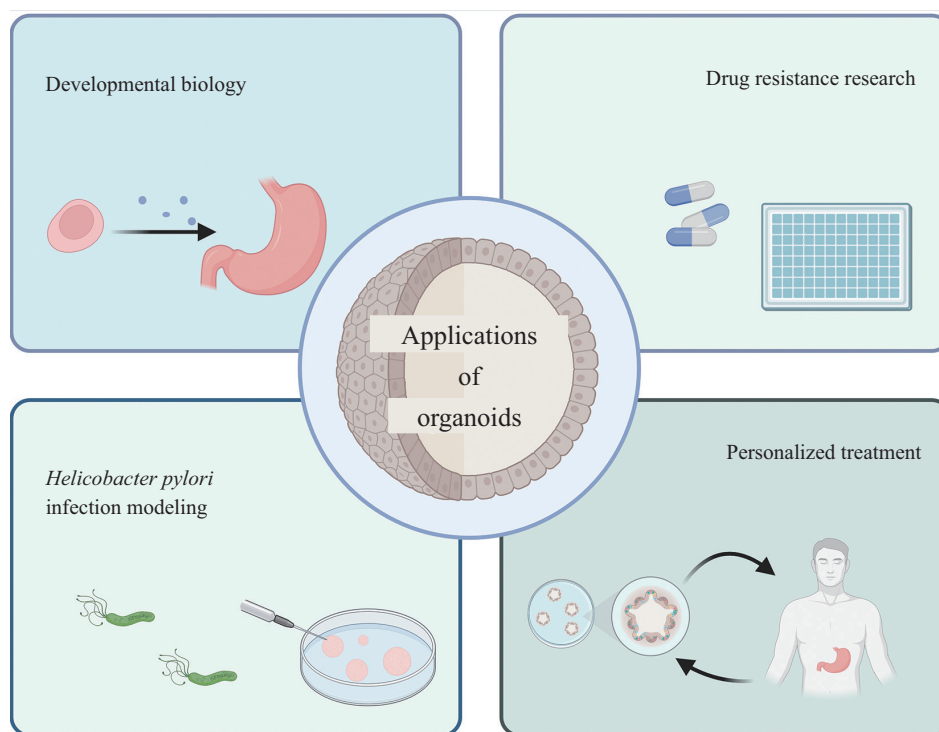
类器官作为三维细胞培养模型,在发育生物学、疾病建模、药物反应预测和个体化治疗等多个领域展现出巨大潜力,下面这张图简要展示了其中几个典型方向(图2)。

2.1 正常类器官的发育与疾病建模

正常来源的类器官因其良好的生理相关性和建模灵活性,已成为研究胃组织发育规律及疾病发生机制的重要工具。在模拟胃结构与功能的同时,该系统也为解析关键信号通路、重建病理过程提供了全新视角。

在发育生物学领域,胃类器官为探讨人类胃组织的分区特化与细胞命运决定机制提供了关键平台^[53]。作为分区明显的器官,胃的发育受到Wnt、FGF、BMP、RA等多种信号通路的精细调控^[54-55]。

Wnt和R-spondin协同调控组织干细胞的增殖与分化,其中R-spondin通过稳定Wnt受体显著增强Wnt信号,对维持胃组织稳态以及在胃癌中的异常激活的过程具有关键作用^[56]。MCCRACKEN等^[9]于2014年首次通过调节这些关键信号,实现了将人多能干细胞诱导生成具有人类早期胃特征类器官,在体外模拟出胃发生的多个关键阶段。随后研究证实,Wnt/ β -catenin信号在胃前肠祖细胞的区域化分化中至关重要,该通路若被激活,会促进胃底型谱系的形成;若被抑制,则会导致细胞向胃窦型上皮分化^[10]。除此之外,WANG与MILLS团队^[57-58]利用类器官模型深入探讨了壁细胞分化的调控机制,发现了AMPK-KLF4-PGC1 α 通路在壁细胞成熟过程中发挥核心作用,并识别出了与胃黏膜再生相关的候选调控因子,如Ifrd1和Ddit4。陈晔光团队^[59]利用类器官体系结合单细胞转录组数据,揭示了BMP信号在调控胃上皮细胞分化中的关键作用。结果表明,BMP信号的激活有助于壁细胞和内分泌细胞的生成,而其抑制则促进主细胞的分化,凸显其在胃细胞命运决定中的多向调控功能。这些研究不仅拓



图示类器官在胃研究中的四个应用方向: 发育生物学、幽门螺杆菌(*H. pylori*)感染建模、耐药机制研究及个体化治疗。

The figure illustrates four main uses of organoids in gastric research: developmental biology, *H. pylori* infection modeling, drug resistance research, and personalized treatment.

图2 胃类器官的多元应用

Fig.2 Diverse applications of gastric organoids

展了我们对人类胃发育精细调控机制的认识,也展示了类器官在模拟复杂发育过程中的独特优势。

在疾病建模方面,胃类器官亦广泛用于研究幽门螺杆菌感染相关机制。该细菌可通过黏附、毒力因子释放等方式引发慢性炎症、破坏上皮稳态,并被视为胃癌发生的重要诱因^[60]。BARTFELD等^[61]建立的感染模型验证了幽门螺杆菌可激活NF- κ B通路,MCCRACKEN团队^[9]也通过显微注射技术模拟幽门螺杆菌的早期感染过程,证实其致病作用依赖CagA,后者可与c-Met、CD44等宿主分子互作,激活 β -catenin信号、破坏上皮屏障、诱导异常增殖。此外,类器官结合免疫细胞共培养的模式进一步揭示了PD-L1、Nod1等在调节感染相关免疫反应中的作用,为探索病原体免疫逃逸机制及其与肿瘤发生的关联提供了实验基础^[60,62]。值得一提的是,新近发展的人源类器官芯片系统已可实现胃腺体结构的空間重建,使感染研究更加贴近体内微环境^[33]。

正常来源的胃类器官不仅在重建组织发育历程方面具有独特优势,也为感染性疾病的机制研究提供了高度还原性平台。

2.2 胃癌类器官的耐药与个体化研究

胃癌是全球最常见的消化系统恶性肿瘤之一。根据2024年发布的《全球癌症统计数据》,全球每年新增近100万例胃癌病例,其死亡率在全球癌症中高居前五位。流行病学数据显示,胃癌的发病具有显著的地域分布特征,其中东亚和东欧的发病率远高于其他地区。尽管某些高发国家通过筛查与干预措施有效减轻了部分疾病负担,但胃癌依然是全球公共卫生领域亟待解决的重要挑战^[63-64]。幽门螺杆菌感染、不良饮食习惯、吸烟和遗传易感性等因素被认为是其主要危险因素^[65-66]。

尽管近年来分子靶向药物与免疫治疗的出现在一定程度上改善了晚期患者的生存状况,但胃癌的早期诊断仍十分困难,且该疾病高度异质,导致治疗选择受限^[67]。基于此,胃癌精准治疗的核心在于对不同亚群进行准确分层,从而制定更加有效的治疗策略。新一代测序技术(next-generation sequencing, NGS)的应用为精准医疗提供了强有力的技术支持,而患者来源的胃癌类器官则为在体外构建与患者肿瘤高度相似的三维组织模型提供了可能。PDOs不仅保留了肿瘤的基因表达谱和分子特征,还能够真实反映肿瘤的异质性,并在长期培养中保持

稳定性^[68-71]。

研究者从多位胃癌患者的原发肿瘤或活检组织中成功建立类器官模型,涵盖EBV型、MSI型、弥漫型和肠型等多种分子亚型,培养物中上皮肿瘤细胞占比高,可达90%以上。通过全外显子组和转录组测序发现,类器官能够高度保留原组织中的驱动突变、基因融合、染色体结构异常等分子特征,且在长期传代培养中保持遗传稳定。某些模型中还观察到病毒的持续存在,进一步证明其生物学保真性^[72]。在个体化治疗方面,研究人员基于多例胃癌类器官进行了系统性药物筛选实验,在不同患者来源的模型中评估多种化疗药物和靶向药物的体外敏感性^[37]。进一步地,这些药敏结果在类器官衍生的异种移植模型中得到了验证,且与患者的临床用药反应高度一致,证明类器官平台在药物反应预测方面具有较高的可靠性。在另一项研究中,研究团队通过分析120名胃癌患者类器官对常规化疗药物的反应情况,构建了与临床治疗结局相对应的预测模型,提出了可用于区分FLOT方案响应者与无响应者的体外药敏结果界值^[73]。该模型在预测疗效方面展现出良好的灵敏度和特异性,为个体化化疗方案的制定提供了可操作的指标,进一步凸显了类器官技术在精准医疗中的实际应用潜力。

此外,类器官在揭示耐药机制方面也展现出重要价值。UKAI等^[74]构建了一个基于胃癌类器官的体外模型,以模拟5-FU耐药的获得过程。研究发现,KHDRBS3可通过调控CD44剪接变体的表达,增强肿瘤细胞的干性特征,从而促进耐药性形成。这一研究不仅揭示了5-FU的耐药机制,也凸显了类器官作为研究耐药演化过程与关键驱动因子的有力工具的重要价值,为胃癌耐药问题的突破提供了新的靶点与方向。

总之,患者来源的胃癌类器官不仅能够高度保留肿瘤的分子特征和异质性,还在药物敏感性预测和个体化治疗评估中展现出显著优势。随着技术不断发展,PDO模型正逐步从基础研究走向临床实践,为实现胃癌的精准治疗提供了切实可行的实验支撑。

3 总结与展望

尽管胃类器官作为体外模拟胃发育与疾病过程的有力工具已广泛应用于基础研究,但其在技术

层面仍存在诸多限制,这制约了其广泛推广及向临床的进一步转化。从培养角度来看,可重复性差是当前类器官技术面临的主要问题之一。类器官培养高度依赖基质胶,其成分复杂、批次间差异显著,直接影响类器官的形态结构与功能表现。同时,类器官对培养基中营养物质与生长因子具有高度依赖性,不同来源的添加物及其浓度变化均可能引起实验偏差。此外,不同实验室在取材来源、组织处理、运输条件及操作流程上存在明显差异,进一步加剧了结果之间的可比性问题。

此外,作为目前最好模拟体内环境的体外模型,尽管胃类器官在体外培养中能够模拟胃的某些发育过程,但它们在细胞组成上与体内组织仍然存在差异。在标准培养基(包含EGF、BMP抑制剂、R-spondin1、CHIR-99021、TGF- β 抑制剂、胃泌素、FGF10和ROCK抑制剂等)中培养出的类器官虽然能够生成与体内相似的胃pit细胞、颈部细胞和主细胞,但仅含有少量的壁细胞和主细胞^[61]。随着传代过程的进行,壁细胞逐渐丧失,而主细胞则表现去分化为未成熟的状态。体外培养时壁细胞的缺失,主要归因于必要的信号通路激活不足以及体内微环境模拟的不充分。胃类器官培养系统缺乏如BMP等特定信号分子,而这些信号对于壁细胞的维持和分化至关重要^[59]。还有研究表明,AMPK激活剂二甲双胍(metformin)通过激活AMPK/PGC-1 α 通路促进胃类器官中壁细胞的成熟,改善其线粒体功能并加速其分化^[58]。这一发现进一步支持了能量代谢在胃壁细胞分化中的重要作用,然而,单一的信号调控仍然无法完全恢复壁细胞的成熟,因此,优化培养条件并引入更多的信号分子是提升壁细胞分化的关键。主细胞的分化则更加复杂,研究表明,Wnt信号的激活对于主细胞分化是必需的,而TGF- β 和BMP信号的抑制对于主细胞的成熟同样至关重要^[59]。总体来说,尽管胃类器官能部分模拟体内环境,但仍有不足之处,未来需要对胃各谱系细胞的分化机制进行更深入的探索。

在应用层面,类器官的培养与维护成本较高,尤其是在需要长期培养或大规模扩增的情况下更为明显,这也限制了其在高通量药物筛选、基因编辑验证等方面的广泛应用。更重要的是,当前大多数胃类器官模型主要由上皮细胞构成,缺乏间质细胞、免疫细胞和血管网络的参与,难以真实模拟体内复

杂的组织微环境,在疾病建模和组织修复等方面仍存在明显局限。

面向未来,胃类器官的发展将更多聚焦于构建多细胞、空间结构复杂的高级类器官系统。通过引入神经细胞、间质细胞、免疫细胞及血管内皮细胞,建立模拟体内组织微环境的共培养模型,将有望提升其生理相关性与应用广度。同时,生物工程策略(如血管化、机械力刺激等)也将成为未来发展的关键方向,以进一步提高类器官的功能性和适用性。此外,开发合成生物支架来替代动物源基质,并优化培养体系以实现标准化,将是提高类器官一致性与可推广性的关键方向。此外,结合空间转录组、单细胞组学等技术手段,对类器官进行多维表征,将进一步推动其向精准医学与再生治疗等领域的实际应用迈进^[75]。类器官标准化培养体系的建立,将有力推动其从基础研究向临床应用的转化。

同时,随着大样本库的建立和标准化认证的推进,类器官将能够更好地满足个体化治疗需求,为精准医学和再生治疗领域提供新的突破。更进一步的是,随着诱导多能干细胞来源类器官技术的成熟,类器官在组织修复与再生医学中的应用前景日益广阔。研究已初步探索将胃类器官用于上皮损伤修复的可能性,未来其可望用于溃疡、手术后重建等场景^[76]。同时,将类器官与支架材料、免疫调控因子及3D生物打印技术结合,有望构建可植入、可功能化的再生组织单元,推动个体化治疗研究从模型构建到临床应用的转化。

参考文献 (References)

- [1] CHOI E, ROLAND J T, BARLOW B J, et al. Cell lineage distribution atlas of the human stomach reveals heterogeneous gland populations in the gastric antrum [J]. Gut, 2014, 63(11): 1711-20.
- [2] SOYBEL D I. Anatomy and physiology of the stomach [J]. Surg Clin North Am, 2005, 85(5): 875-94.
- [3] HATA M, HAYAKAWA Y, KOIKE K. Gastric stem cell and cellular origin of cancer [J]. Biomedicines, 2018, 6(4): 100.
- [4] MILLS J C, SHIVDASANI R A. Gastric epithelial stem cells [J]. Gastroenterology, 2011, 140(2): 412-24.
- [5] LANCASTER M A, KNOBLICH J A. Organogenesis in a dish: modeling development and disease using organoid technologies [J]. Science, 2014, 345(6194): 1247125.
- [6] 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): 262-5.
- [7] 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.

- [8] STANGE D E, KOO B K, HUCH M, et al. Differentiated Troy⁺ chief cells act as reserve stem cells to generate all lineages of the stomach epithelium [J]. *Cell*, 2013, 155(2): 357-68.
- [9] MCCracken K W, CATA E M, CRAWFORD C M, et al. Modelling human development and disease in pluripotent stem-cell-derived gastric organoids [J]. *Nature*, 2014, 516(7531): 400-4.
- [10] MCCracken K W, AIHARA E, MARTIN B, et al. Wnt/beta-catenin promotes gastric fundus specification in mice and humans [J]. *Nature*, 2017, 541(7636): 182-7.
- [11] EICHER A K, KECHELE D O, SUNDARAM N, et al. Functional human gastrointestinal organoids can be engineered from three primary germ layers derived separately from pluripotent stem cells [J]. *Cell Stem Cell*, 2022, 29(1): 36-51.e6.
- [12] YUE S S K, TONG Y, SIU H C, et al. Divergent lineage trajectories and genetic landscapes in human gastric intestinal metaplasia organoids associated with early neoplastic progression [J]. *Gut*, 2025, 74(4): 522-38.
- [13] HENDRIKS D, PAGLIARO A, ANDREATTA F, et al. Human fetal brain self-organizes into long-term expanding organoids [J]. *Cell*, 2024, 187(3): 712-32.e38.
- [14] YIN Y, ZHOU W, ZHU J, et al. Generation of self-organized neuromusculoskeletal tri-tissue organoids from human pluripotent stem cells [J]. *Cell Stem Cell*, 2025, 32(1): 157-71.e8.
- [15] TEAL E, STEELE N G, CHAKRABARTI J, et al. Mouse- and human-derived primary gastric epithelial monolayer culture for the study of regeneration [J]. *J Vis Exp*, 2018, doi: 10.3791/57435.
- [16] SEIDLITZ T, KOO B K, STANGE D E. Gastric organoids-an *in vitro* model system for the study of gastric development and road to personalized medicine [J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(1): 68-83.
- [17] GAO M, LIN M, RAO M, et al. Development of patient-derived gastric cancer organoids from endoscopic biopsies and surgical tissues [J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(9): 2767-75.
- [18] LI J, XU H, ZHANG L, et al. Malignant ascites-derived organoid (MADO) cultures for gastric cancer *in vitro* modelling and drug screening [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019, 145(11): 2637-47.
- [19] SEIDLITZ T, MERKER S R, ROTHE A, et al. Human gastric cancer modelling using organoids [J]. *Gut*, 2019, 68(2): 207-17.
- [20] ENGLE S J, BLAHA L, KLEIMAN R J. Best practices for translational disease modeling using human iPSC-derived neurons [J]. *Neuron*, 2018, 100(4): 783-97.
- [21] BRODA T R, MCCracken K W, WELLS J M. Generation of human antral and fundic gastric organoids from pluripotent stem cells [J]. *Nat Protoc*, 2019, 14(1): 28-50.
- [22] KLEINMAN H K, MARTIN G R. Matrigel: basement membrane matrix with biological activity [J]. *Semin Cancer Biol*, 2005, 15(5): 378-86.
- [23] GRAPIN-BOTTON A, KIM Y H. Pancreas organoid models of development and regeneration [J]. *Development*, 2022, 149(20): dev201004.
- [24] 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): 1762-72.
- [25] BROUTIER L, ANDERSSON-ROLF A, HINDLEY C J, et al. Culture and establishment of self-renewing human and mouse adult liver and pancreas 3D organoids and their genetic manipulation [J]. *Nat Protoc*, 2016, 11(9): 1724-43.
- [26] AISENBREY E A, MURPHY W L. Synthetic alternatives to matrigel [J]. *Nat Rev Mater*, 2020, 5(7): 539-51.
- [27] KOZLOWSKI M T, CROOK C J, KU H T. Towards organoid culture without matrigel [J]. *Commun Biol*, 2021, 4(1): 1387.
- [28] LAI W, GELIANG H, BIN X, et al. Effects of hydrogel stiffness and viscoelasticity on organoid culture: a comprehensive review [J]. *Mol Med*, 2025, 31(1): 83.
- [29] EIKEN M K, CHILDS C J, BRASTROM L K, et al. Nascent matrix deposition supports alveolar organoid formation from aggregates in synthetic hydrogels [J]. *Stem Cell Reports*, 2025, 20(1): 102376.
- [30] GIOBBE G G, CROWLEY C, LUNI C, et al. Extracellular matrix hydrogel derived from decellularized tissues enables endodermal organoid culture [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 5658.
- [31] SANTOS A J M, VAN UNEN V, LIN Z, et al. A human autoimmune organoid model reveals IL-7 function in coeliac disease [J]. *Nature*, 2024, 632(8024): 401-10.
- [32] LEE K K, MCCAULEY H A, BRODA T R, et al. Human stomach-on-a-chip with luminal flow and peristaltic-like motility [J]. *Lab Chip*, 2018, 18(20): 3079-85.
- [33] 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]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 2767.
- [34] MORIMOTO T, TAKEMURA Y, MIURA T, et al. Novel and efficient method for culturing patient-derived gastric cancer stem cells [J]. *Cancer Sci*, 2023, 114(8): 3259-69.
- [35] TAN R, HONG F, WANG T, et al. Standard: Human gastric cancer organoids [J]. *Cell Regen*, 2024, 13(1): 33.
- [36] WALLASCHEK N, NIKLAS C, POMPAIAH M, et al. Establishing pure cancer organoid cultures: identification, selection and verification of cancer phenotypes and genotypes [J]. *J Mol Biol*, 2019, 431(15): 2884-93.
- [37] ZHAO Y, LI S, ZHU L, et al. Personalized drug screening using patient-derived organoid and its clinical relevance in gastric cancer [J]. *Cell Rep Med*, 2024, 5(7): 101627.
- [38] 中国抗癌协会. 人胃癌类器官构建、质量控制与保藏团体标准 [J]. 中华消化外科杂志(CHINESE ANTI-CANCER ASSOCIATION. Group standard for the construction, quality control, and preservation of human gastric cancer organoids [J]. *Chinese Journal of Digestive Surgery*), 2024, 23(6): 761-9.
- [39] BERGIN C J, BENOIT Y D. Protocol for serial organoid formation assay using primary colorectal cancer tissues to evaluate cancer stem cell activity [J]. *STAR Protocols*, 2022, 3(1): 101218.
- [40] SCHLAERMANN P, TOELLE B, BERGER H, et al. A novel human gastric primary cell culture system for modelling *Helicobacter pylori* infection *in vitro* [J]. *Gut*, 2016, 65(2): 202-13.
- [41] TURAJLIC S, SOTTORIVA A, GRAHAM T, et al. Resolving genetic heterogeneity in cancer [J]. *Nat Rev Genet*, 2019, 20(7): 404-16.
- [42] LEE K H, KIM T H. Recent advances in multicellular tumor spheroid generation for drug screening [J]. *Biosensors*, 2021, 11(11): 445.
- [43] RODRIGUES J, SARMENTO B, PEREIRA C L. Osteosarcoma tumor microenvironment: the key for the successful development

- of biologically relevant 3D *in vitro* models [J]. *In Vitro Model*, 2022, 1(1): 5-27.
- [44] RYU N E, LEE S H, PARK H. Spheroid culture system methods and applications for mesenchymal stem cells [J]. *Cells*, 2019, 8(12): 1620.
- [45] CAPRIO N D, BURDICK J A. Engineered biomaterials to guide spheroid formation, function, and fabrication into 3D tissue constructs [J]. *Acta Biomater*, 2023, 165: 4-18.
- [46] LI Z, WANG J, WANG Z, et al. Towards an optimal model for gastric cancer peritoneal metastasis: current challenges and future directions [J]. *EBioMedicine*, 2023, 92: 104601.
- [47] XU H, LYU X, YI M, et al. Organoid technology and applications in cancer research [J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 116.
- [48] PANG M J, BURCLAFF J R, JIN R, et al. Gastric organoids: progress and remaining challenges [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2022, 13(1): 19-33.
- [49] CHAKRABARTI J, KOH V, SO J B Y, et al. A preclinical human-derived autologous gastric cancer organoid/immune cell co-culture model to predict the efficacy of targeted therapies [J]. *J Vis Exp*, 2021, doi: 10.3791/61443.
- [50] BOUFFI C, WIKENHEISER-BROKAMP K A, CHATURVEDI P, et al. *In vivo* development of immune tissue in human intestinal organoids transplanted into humanized mice [J]. *Nat Biotechnol*, 2023, 41(6): 824-31.
- [51] JEONG H J, PARK J H, KANG J H, et al. Organoid-based human stomach micro-physiological system to recapitulate the dynamic mucosal defense mechanism [J]. *Adv Sci*, 2023, 10(27): e2300164.
- [52] YANG R, QI Y, KWAN W, et al. Paired organoids from primary gastric cancer and lymphatic metastasis are useful for personalized medicine [J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 754.
- [53] ADKINS-THREATS M, ARIMURA S, HUANG Y Z, et al. Metabolic regulator ERRgamma governs gastric stem cell differentiation into acid-secreting parietal cells [J]. *Cell Stem Cell*, 2024, 31(6): 886-903.e8.
- [54] ZHANG Y, QUE J. BMP signaling in development, stem cells, and diseases of the gastrointestinal tract [J]. *Annu Rev Physiol*, 2020, 82: 251-73.
- [55] ZHAO L, SONG W, CHEN Y G. Mesenchymal-epithelial interaction regulates gastrointestinal tract development in mouse embryos [J]. *Cell Rep*, 2022, 40(2): 111053.
- [56] FISCHER A S, SIGAL M. The role of Wnt and R-spondin in the stomach during health and disease [J]. *Biomedicines*, 2019, 7(2): 44.
- [57] MIAO Z F, LEWIS M A, CHO C J, et al. A dedicated evolutionarily conserved molecular network licenses differentiated cells to return to the cell cycle [J]. *Dev Cell*, 2020, 55(2): 178-94.e7.
- [58] MIAO Z F, ADKINS-THREATS M, BURCLAFF J R, et al. A metformin-responsive metabolic pathway controls distinct steps in gastric progenitor fate decisions and maturation [J]. *Cell Stem Cell*, 2020, 26(6): 910-25.e6.
- [59] HONG F, WANG X, ZHONG N, et al. The critical role of BMP signaling in gastric epithelial cell differentiation revealed by organoids [J]. *Cell Regen*, 2025, 14(1): 18.
- [60] PANEBIANCO C, POTENZA A, ANDRIULLI A, et al. Exploring the microbiota to better understand gastrointestinal cancers physiology [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2018, 56(9): 1400-12.
- [61] 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): 126-36.e6.
- [62] HOLOKAI L, CHAKRABARTI J, BRODA T, et al. Increased programmed death-ligand 1 is an early epithelial cell response to *Helicobacter pylori* infection [J]. *PLoS Pathog*, 2019, 15(1): e1007468.
- [63] LUZKO I, MOREIRA L, BORNSCHEIN J. Screening for and surveillance of premalignant conditions of the stomach [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2025, 75: 101978.
- [64] MACHLOWSKA J, BAJ J, SITARZ M, et al. Gastric cancer: epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11): 4012.
- [65] SMYTH E C, NILSSON M, GRABSCH H I, et al. Gastric cancer [J]. *Lancet*, 2020, 396(10251): 635-48.
- [66] DUAN Y, XU Y, DOU Y, et al. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: mechanisms and new perspectives [J]. *J Hematol Oncol*, 2025, 18(1): 10.
- [67] YANG W J, ZHAO H P, YU Y, et al. Updates on global epidemiology, risk and prognostic factors of gastric cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(16): 2452-68.
- [68] CANCER GENOME ATLAS RESEARCH NETWORK. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma [J]. *Nature*, 2014, 513(7517): 202-9.
- [69] YANG D J, ZHANG X, HU Z Q, et al. Organoid-based single cell sequencing revealed the lineage evolution during docetaxel treatment in gastric cancer [J]. *Cancer Lett*, 2025, 619: 217617.
- [70] SHAO F, HUANG X, MA Z, et al. Differences in chemotherapeutic drug sensitivity before and after patient-derived tumor organoid construction [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2025, 499: 117340.
- [71] STEELE N G, CHAKRABARTI J, WANG J, et al. An organoid-based preclinical model of human gastric cancer [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2019, 7(1): 161-84.
- [72] YAN H H N, SIU H C, LAW S, et al. A comprehensive human gastric cancer organoid biobank captures tumor subtype heterogeneity and enables therapeutic screening [J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 23(6): 882-97.e11.
- [73] SCHMACHE T, FOHGRUB J, KLIMOVA A, et al. Stratifying esophago-gastric cancer treatment using a patient-derived organoid-based threshold [J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 10.
- [74] UKAI S, HONMA R, SAKAMOTO N, et al. Molecular biological analysis of 5-FU-resistant gastric cancer organoids; KH-DRBS3 contributes to the attainment of features of cancer stem cell [J]. *Oncogene*, 2020, 39(50): 7265-78.
- [75] KUMAR V, RAMNARAYANAN K, SUNDAR R, et al. Single-cell atlas of lineage states, tumor microenvironment, and subtype-specific expression programs in gastric cancer [J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(3): 670-91.
- [76] 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]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2016, 2(5): 605-24.