

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2021 年 6 月 8 日 第 29 卷 第 11 期 (Volume 29 Number 11)



11 / 2021

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



述评

- 563 肝脏肿瘤体外培养模型的应用与研究进展
邢家利, 王禹歆, 杜顺达
- 571 腹泻与肠道乳糖酶活性的关系研究进展
吴仪, 谭周进

基础研究

- 577 *TACC3*基因在肝癌中的表达及其与患者的预后关系
邢国强, 运涛, 赵国刚
- 585 电针联合六磨汤对慢传输型便秘大鼠的有益作用
王立明, 尚惺杰, 朱雅碧, 叶淑芳, 刘央央, 陈勇

临床研究

- 592 自拟解毒抗癌汤剂联合化疗治疗晚期结肠癌患者的临床效果及安全性分析
张炼, 钟津津, 许远, 张腮莉, 王磊, 徐晓翌
- 601 胶体金法检测粪便中TU M2PK、COX-2、Vimentin在大肠癌患者中的表达变化及临床意义分析
楼何飞, 马春梅, 傅英芝, 张术

文献综述

- 609 SAP早期预防性使用抗生素治疗的研究进展
何林, 孙昀
- 615 基于肠道微生态探源《黄帝内经》泄泻五脏论
李玉丽, 谭周进

消 息

- 570 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
- 584 《世界华人消化杂志》正文要求
- 600 《世界华人消化杂志》栏目设置
- 608 《世界华人消化杂志》修回稿须知
- 614 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

袁建业, 中医学博士, 研究员, 博士研究生导师, 美国纽约州立大学水牛城分校访问学者, 现任职于上海中医药大学附属龙华医院/上海中医药研究院脾胃病研究所, 兼任中国民族医药学会脾胃病分会常务理事, 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会慢性便秘专家委员会常务委员, 《世界华人消化杂志》、*World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*和*Frontiers in Pharmacology*编委等学术任职。主要从事中医药防治脾胃(消化)疾病的临床和基础研究, 先后主持国家自然科学基金项目3项, 上海市科委和上海市教委课题各1项; 以第一或通讯作者发表学术论文18篇, 其中SCI收录8篇, 参与完成的科研成果曾荣获上海市科技进步二等奖等奖励。

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2021-06-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流。

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明。本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换。

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 29 Number 11 June 8, 2021

EDITORIAL

- 563 Application and research progress of *in vitro* liver cancer cell culture models
Xing JL, Wang YX, Du SD
- 571 Relationship between diarrhea and intestinal lactase activity
Wu Y, Tan ZJ

BASIC RESEARCH

- 577 Relationship of TACC3 gene expression with prognosis in hepatocellular carcinoma
Xing GQ, Yun T, Zhao GG
- 585 Electroacupuncture combined with Liumotang has beneficial effects on slow transit constipation in rats
Wang LM, Shang XJ, Zhu YB, Ye SF, Liu YY, Chen Y

CLINICAL RESEARCH

- 592 Clinical efficacy and safety of self-made Jiedu Kangai decoction combined with chemotherapy in treatment of patients with advanced colon cancer
Zhang L, Zhong JJ, Xu Y, Zhang SL, Wang L, Xu XY
- 601 Detection of TU M2PK, COX-2, and Vimentin expression in stool by colloidal gold method in patients with colorectal cancer and its clinical significance
Lou HF, Ma CM, Fu YZ, Zhang S

REVIEW

- 609 Advances in research of early use of prophylactic antibiotics in severe acute pancreatitis
He L, Sun Y
- 615 Discussion on the theory of treating diarrhea from five viscera in Huangdi Neijing based on intestinal microecology
Li YL, Tan ZJ

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 29 Number 11 June 8, 2021

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Jian-Ye Yuan, MD, Researcher, Institute of Digestive Diseases, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, No. 725 South Wanping Road, Xuhui District, Shanghai 200032, China. yuanjianye@hotmail.com

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang* Review Editor: *Yan-Liang Zhang*
Production Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Proof Editor: *Xiang Li* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date June 8, 2021

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

肝脏肿瘤体外培养模型的应用与研究进展

邢家利, 王禹歆, 杜顺达

邢家利, 王禹歆, 杜顺达, 中国医学科学院北京协和医院肝脏外科 北京市 100730

邢家利, 硕士, 主要从事肝脏外科临床及基础方面的研究.

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81972698; 湖北陈孝平科技发展基金会肝胆胰恶性肿瘤研究基金, No. CXPJJH11900001-2019215.

作者贡献分布: 本论文写作由邢家利和王禹歆完成, 杜顺达负责指导、审核.

通讯作者: 杜顺达, 教授, 主任医师, 100730, 北京市东城区帅府园1号, 中国医学科学院北京协和医院肝脏外科. shundadu@sina.com

收稿日期: 2021-03-03

修回日期: 2021-03-30

接受日期: 2021-04-22

在线出版日期: 2021-06-08

Application and research progress of *in vitro* liver cancer cell culture models

Jia-Li Xing, Yu-Xin Wang, Shun-Da Du

Jia-Li Xing, Yu-Xin Wang, Shun-Da Du, Department of Liver Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No.81972698; Hubei Chen Xiaoping Science and Technology Development Foundation Research Fund for Hepatobiliary and Pancreatic Malignant Tumors, No. CXPJJH11900001-2019215.

Corresponding author: Shun-Da Du, Professor, Chief Physician, Department of Liver Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, No. 1 Shuaifuyuan, Dongcheng District, Beijing 100730, China. shundadu@sina.com

Received: 2021-03-03

Revised: 2021-03-30

Accepted: 2021-04-22

Published online: 2021-06-08

Abstract

Liver cancer is gradually becoming an important burden

on public health around the world, and many drugs are currently available for the treatment of liver cancer, so the correct choice of drugs will significantly improve the prognosis of patients. *In vitro* liver cancer cell culture model is an important way to study the pathogenesis of liver cancer and drug screening. Long-term practice has proved that the traditional two-dimensional (2D) drug screening method cannot truly reproduce the complex drug resistance mechanism of tumor. The emergence of *in vitro* three-dimensional (3D) hepatocellular carcinoma cell model enriches the selection of methods for hepatoma experiments *in vitro*. The experimental sensitivity of hepatoma drugs *in vitro* and the study of pathology and physiology of hepatoma cells *in vitro* have also been greatly improved. In this paper, we review the main types of liver cancer cells cultured *in vitro* and discuss their advantages and disadvantages, in order to clarify the development and research direction of *in vitro* liver cancer culture models.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Source of liver cancer cells; 2D liver cancer cell culture; Organoid; Human tumor xenotransplantation model; 3D liver cancer cell culture; 3D bioprinting

Citation: Xing JL, Wang YX, Du SD. Application and research progress of *in vitro* liver cancer cell culture models. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(11): 563-570

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i11/563.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i11.563>

摘要

肝癌正逐渐成为世界各国公众健康的重要负担, 而各种抗癌药物在肝癌的治疗中扮演着重要的作用, 正确的选择药物, 将显著改善患者预后. 体外肝癌细胞培养模型是研究肝癌发病机制以及药物筛选的重要途径. 长期的实践证明传统的二维药物筛选方法

无法真实的再现肿瘤复杂的耐药机制, 三维体外肝癌细胞模型的出现丰富了肝癌体外实验的方法选择的同时, 在体外肝癌药物实验敏感性及肝癌细胞病理、生理学体外研究方面也带了较大提高. 本文回顾了现有不同类型的肝癌细胞体外培养的主要类型、讨论其各自存在的优势及缺陷, 以明确肝癌体外培养模型的发展和研究方向.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝癌细胞来源; 二维肝癌细胞培养; 类器官; 人源肿瘤异种移植模型; 三维肝癌细胞培养; 三维生物打印

核心提要: 肝癌细胞体外模型的应用与进展有助于更好探究肝癌的发生发展机制, 3D生物打印技术的出现为肝脏肿瘤的精准治疗和预后预测提供新方向和可能.

文献来源: 邢家利, 王禹韵, 杜顺达. 肝脏肿瘤体外培养模型的应用与研究进展. 世界华人消化杂志2021; 29(11): 563-570

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i11/563.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i11.563>

0 引言

肝癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一, 包括肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)以及混合型^[1]. 索拉非尼作为一线晚期肝癌治疗药物2007年上市, 随后仑伐替尼和二线瑞戈非尼也获得了批准, 给肝癌的药物治疗带来了希望. 然而, 临床实践显示它们的药物应答率较低, 仑伐替尼的客观应答率(objective response rate, ORR)为24%, 瑞戈非尼的ORR为11%, 索拉非尼的ORR仅为3%^[2-4]. 近年来, 免疫药物的出现, 再次给肝癌的治疗带来了曙光, 尤其是靶向药物和免疫药物的联合应用, 但有效性仍然有限^[5], 肝癌患者的5年生存率低于20%^[6]. 肝癌细胞耐药性的出现以及肿瘤微环境的复杂机制给肝癌的传统治疗带来了巨大挑战.

肿瘤细胞的耐药性机制十分复杂, 如肿瘤细胞可以通过上调细胞表面的药物转运体来增强自身的耐药性, 多药耐药(multi-drug resistance, MDR)基因可以编码多种多药耐药蛋白(MDR protein, MRP), 将不同种类的药物排出细胞^[7]. 此外, 肿瘤细胞还可以通过细胞周期机制^[8]、染色质修饰^[9]、表观遗传学改变^[10]、以及肿瘤干细胞^[11]等复杂机制产生耐药性. 同时, 肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中存在多种间质细胞及细胞因子成分, 机制复杂, 在肿瘤的生长、进展和耐药性方面扮演着重要的角色.

因此, 通过系统研究肝癌细胞微环境, 分析肝癌细

胞对不同抗癌药物反应, 以及寻找分子标志物, 发现新的治疗靶点等方法实现对肝癌患者的精准治疗是一项十分迫切的任务^[12]. 在研究肝癌发病机制和药物筛选时, 利用体外肝癌细胞模型系统对肝癌进行适当的建模是一种重要方式. 目前体外肝癌细胞培养模型构建主要采用包括2D细胞培养、类器官、人源肿瘤异种移植模型、三维细胞培养模型及3D生物打印模型等方法. 本文总结讨论了目前不同类型肝癌细胞体外培养模型的优势和局限性, 重点对3D细胞培养技术和3D生物打印技术进行了探讨, 以期明确肝癌体外培养模型的应用、将来的发展和研究方向.

1 体外培养肝癌细胞来源

1.1 细胞系源肝癌细胞 人肝癌细胞株是通过克隆培养法或通过筛选培养法从肝癌病理组织中分离出单细胞后, 由单个细胞不断分裂增殖形成的细胞群, 具有与原代组织极为相似的特性和人体完整的遗传基因, 并能稳定传代. 相较于人原代肝癌细胞, 具有来源方便、操作简单、条件可控和可重复等优点. 根据Cellosaurus数据库(2017-05-22; <http://web.Expasy.org/cellosaurus/>), 目前已有百余种肝癌细胞系; 但可用细胞系的数量受到肿瘤分离后细胞体外生长效率的限制, 目前已经发表的肝癌细胞系只有31种, 如HepG2、HepaRG等^[13]. 同时细胞系的使用可能受到细胞培养物与不同细胞系的其他细胞的污染的限制, 在Cellosaurus数据库中已经列出了几个受污染的或被错误识别的细胞系, 如BEL7402、SMMC7721和SKHEP1等^[14].

HepG2由Knowles等建系于1979年, 是一种肝母细胞瘤, 取自于一名高加索白人男性肝癌标本^[15]. HepG2细胞呈上皮样形态, 典型染色体数目为55个, 贴壁抱团生长, 生长较快, 传代周期为1-2 d^[16]. HepG2细胞具有低转移、裸鼠中成瘤率较差、AFP阳性等特点. 目前通过实验已证实, 该细胞系分化程度较高, 细胞里代谢酶的生物转化特性较完整, 不需加入外源性活化系统^[17], 常被用于体外肝细胞代谢或遗传毒性试验方面^[18]. 同HepG2细胞相比, HepaRG与人源原代肝细胞具有更多相似之处^[19]. 在体外细胞实验的培养皿中, HepaRG细胞较人源原代肝细胞具有更稳定的细胞表型^[20], 被视为人源原代肝细胞的最佳替代品^[21].

1.2 人源原代肝癌细胞 在体外细胞学实验中, HepG2及HepaRG等肝癌细胞系已得到了广泛的应用, 但细胞系细胞的表型与人源原代肝癌细胞之间存在有较多不同之处^[22]. 原代肝癌细胞取自肝癌患者手术切除病灶, 在体外消化离心后进行多维培养, 被视为体外肝癌细胞实验中金标准, 但在2D培养模式下, 肝癌细胞会较快发生去分化最终导致肝细胞功能缺失^[23]. 研究证明人源原

表 1 肝脏肿瘤体外培养模型

肝癌模型	细胞来源	方式	优点	局限性
2D细胞培养 ^[26,27]	细胞系	细胞培养皿	操作简单可行; 实时评估细胞存活和增殖情况	基因谱发生改变; 无法构建肿瘤微环境
类器官 ^[28,29]	细胞系/原代细胞	温敏性基底膜提取物、水溶胶	探究原肿瘤的组织学和生物学特征; 自发生长, 长期生长传代; 模拟复杂肿瘤微环境TME; 可开展个性化药物筛查	依赖于原始肿瘤的固有增殖能力; 细胞数量、大小和分布不均匀, 无法控制生长
异种移植 ^[30,31]	原代细胞/细胞系	移植	研究体内肿瘤生物学相互作用; 模拟肿瘤微环境; 长期培养; 个性化药筛, 直观展现抗肿瘤作用	动物自身免疫系统的干扰; 构建时间长, 存在随机性; 设施成本高和长期技能训练; 伦理学争议
3D细胞培养 ^[32,33]	原代细胞/细胞系	聚球体模型 ^[34]	较高组织化程度; 体外药物肝毒性测试	聚球体内肝癌细胞氧气或营养物质缺乏
		生物反应器 ^[35]	动态细胞培养微环境, 并可调控培养参数	需要生物反应器
		微流控芯片 ^[36]	流动状态三维培养建立细胞之间的联系, 并且形成外界化学刺激信号在三维结构细胞团内的梯度浓度分布	需要微流控设备; 难以长期保存培养基, 污染风险
3D生物打印 ^[37-39]	原代细胞/细胞系	生物墨水、3D打印机	保留原肿瘤的生物学和遗传学特征; 操作简单方便; 细胞密度和分布均匀; 能够长期生存传代; 能够个性化药筛, 直观显示抗肿瘤作用	器械昂贵; 打印过程机械剪切力造成细胞损伤

代肝癌细胞在3D细胞模型长期培养过程中具有稳定性, 能够稳定分泌如白蛋白、激素等重要分子物质^[24,25]。

2 二维肝癌细胞培养

二维肿瘤模型的研究已经为肿瘤细胞的增殖和其他致瘤表型提供了一些启示, 但二维模型早已被证明具有局限性(表1), 特别是在癌症机制的研究和抗癌药物的开发方面^[40,41]。首先, 在二维培养条件下, 肿瘤组织中细胞与细胞、细胞与细胞外基质(ECM)的相互作用以及局部缺氧微环境的特征难以模拟。其次, 传统的二维培养肝癌模型主要基于各种肝癌细胞系, 研究证明这些肝癌细胞系的基因表达模式发生了不可逆转的变化, 无法提供原始肿瘤的关键生物学特征^[26,42]。在药物筛选方面, 基于细胞系的二维体外肝癌模型已被广泛开展于肝癌药物的临床实验, 但细胞系由于存在基因漂变、部分细胞建系困难等因素影响而造成其实验结果在后续的动物实验中并不一定有效^[43]。虽然基于二维培养的体外药物筛选具备可进行高通量筛选、便捷的巨大优势, 但极低的有效率却增加了药物筛选成本, 使其逐渐被人源肿瘤异种移植模型所替代。

3 人源肝癌异种移植模型

移植性肝癌小鼠模型是指将肝癌细胞株或人源肝癌组织块移植到小鼠体内形成的动物模型, 主要分为两种, 一种是将肝癌细胞系(HepG2、HuH7等)接种到免疫缺陷小鼠体内, 称为CDX模型(cell-line-derived xenograft), 另一种是将来源于患者的肝癌组织块接种到免疫缺陷

小鼠体内, 称为PDX模型(patient-derived xenograft)。相较于直接将细胞系移植到裸鼠体内的CDX技术, PDX模型由于直接来源于患者, 不会如细胞系一般丧失异质性和产生遗传漂变, 故能够更好的保持原有的肿瘤形态、转移特点、突变谱及药物反应^[44]。肝癌的PDX模型已应用于药物筛选、药效评价、肝癌的发生发展等多个方面^[45]。Jiang等人^[46]利用肝癌PDX模型发现GPC3-CART细胞能有效清除PDX中的肿瘤, GPC3-CART细胞有望成为肝癌的候选治疗方式。Wang等人^[47]在PDX肝癌模型的基础上, 利用纳米载体将siRNA转移到肝癌细胞中, 与肿瘤特异性结合, 显著抑制Luc基因的表达, 为肝癌的治疗提供了新的方向。

但PDX模型也有其固有的缺陷: 一是其作为动物模型, 将人源肿瘤接种到小鼠上培养会受到宿主动物的一定干扰, 导致药物反应性最终出现差异^[48]; 二是将人源原代肿瘤组织培养至可进行体外实验的数量需要耗费数月的时间且代价高昂^[49,50]。近年来, 具有人类免疫系统的人源化PDX小鼠模型正在开发和应用^[51]。未来如何提高皮下移植瘤的微环境相似性, 提高肝内移植的成功率, 将是建立肝癌PDX模型的重要研究方向。

4 肝癌类器官构建

类器官技术是一种基于基质胶的体外三维培养技术, 最初被应用于体外干细胞诱导分化为组织器官的研究, 近年来被广泛应用于构建肿瘤类器官。肿瘤类器官能够很好保留亲代肿瘤的组织学特性、突变谱以及药物反应特点^[52], 同PDX模型相比, 构建时间也更短。肝癌类器官

已广泛应用于肿瘤发生发展机制、肿瘤干细胞和个体化药物筛选等方面。Broutier等人^[28]在培养肝癌类器官时发现低分化肝癌的器官培养成功率接近100%, 但所有高分化肝癌均未成功培养成功, 肿瘤类器官的培养则取决于肿瘤干细胞的干性。Zheng等人^[53]通过对肝癌不同细胞亚群的单细胞基因组测序发现, 肿瘤干细胞的异质性会导致肿瘤的异质性, 因此类肿瘤器官是研究肝癌干性的有力工具。寻找肝癌干细胞的靶点开发靶向药物有望成为肝癌治疗的有效手段。

但肿瘤类器官技术在应用上仍有诸多局限性: 一是需要加入大量成分复杂、昂贵的细胞因子用以维持类器官自身的肿瘤微环境; 二是体外肿瘤类器官的构建成功率取决于肿瘤自身的增殖能力, 如肝细胞肝癌等增殖率较低的肿瘤在体外构建类器官的成功率很低^[28], 这使得肿瘤类器官技术的应用面不如PDX模型广泛^[54]。近年来基于同样取材方案的肿瘤类器官技术通过三维培养基质作为载体, 供给复杂的生长因子用以模拟微环境, 成功的构建出体外肿瘤模型, 具备相当高的肿瘤同源性和药物反应相似度^[52]。在未来的研究中, 类器官若能与液态活检相结合, 可能有助于更全面、更准确地探讨肝癌的异质性, 分析不同肝癌细胞亚群协同作用导致肿瘤耐药的分子机制。同时, 利用类肿瘤器官寻找肿瘤特异性抗原, 探索突破肿瘤免疫抑制微环境, 或利用类器官作为预测疗效的工具, 在免疫治疗方面具有很好的应用前景。

5 三维肝癌细胞培养

随着类器官技术在多种肿瘤模型构建中得到成功应用, 研究者已经普遍认为三维体系下的细胞培养能够更好的反映肿瘤异质性、突变谱和药物反应性^[52]。三维培养下的细胞能够在空间中立体分布, 这为细胞因子、趋化因子的不同分布提供了前提条件^[55]。相关研究已经证实肿瘤细胞在三维培养环境下能够通过上调多重耐药基因来增强自身的药物抵抗性^[56]。

目前多种三维培养技术已被用于三维体外肝癌模型的构建, 如聚球体模型、生物反应器、微制造技术相关3D肝癌细胞模型等。肝癌细胞聚球体培养模型是由肝癌细胞在一定的微环境中自组装而成, 聚集体模型中肝癌细胞存活时间明显延长^[57]。Jung等人^[34]使用Huh7肝癌细胞系设计了一种肝癌细胞球体方案, 在球体内加入人脐静脉内皮细胞(HUVECs)进行共培养, 与单层细胞相比, 含有HUVECs的Huh7细胞球体在更高浓度的抗癌药物(阿霉素和索拉非尼)中存活。和聚球体模型相比, 生物反应器可以为培养的细胞提供三维动态细胞培养微环境, 有效改善长期培养中的细胞间的物质交换^[58,59]。

Štampar等人^[35]建立了一种利用动态回转器生物反应器系统对人肝癌细胞(HepG2/C3A)球体进行遗传毒性测试的方法, 将间接作用的遗传毒性化合物和杂环芳胺以非细胞毒性浓度暴露于球体, 测定DNA链断裂水平和DNA损伤反应基因的mRNA水平。与单层培养相比, 在生物反应器条件下生长的HepG2/C3A球体的模型表现出更高的代谢酶编码基因的基础表达^[35]。微流控芯片主要基于微流体控制技术构建, 相较生物反应器而言, 微流控芯片能够实现简便高效的三维培养, 建立细胞之间的联系, 并且形成外界化学刺激信号在三维结构细胞团内的梯度浓度分布^[60,61]。Zhang等人^[36]基于肝癌细胞膜上表达的去唾液酸糖蛋白受体(ASGPR)与其配体的相互作用, 开发一种微流控装置芯片捕获循环肿瘤细胞(CTCs), 获利于微流体通道的小尺寸和微流体通道与细胞外延伸之间增强的局部地形相互作用, CTC血样的捕获率可达85%以上, 并且可以有效地测试释放的CTCs对化疗药物(索拉非尼或奥沙利铂)的敏感性。随着不同类型三维肝癌细胞模型的出现, 它将更多地应用于药物敏感性和药物代谢分析、肝毒性预测、肝癌干细胞研究等领域。

6 三维肝癌细胞生物打印

近些年, 随着3D打印技术的使用范围从无机材料向生命体扩大的同时, 一种全新优化的体外肝癌细胞3D培养方式也随之而来。3D生物打印是一项新兴的技术, 它使细胞和ECM材料能够直接组装成具有预先设计的几何和结构的复杂组织状结构^[62,63]。目前已经实现体外打印肺泡^[64]、心脏^[65]和血管^[66]等复杂结构。三维生物打印体借助精密工程学仪器的帮助, 控制各个细胞成分的三维位置, 从而还原组织中不同细胞具备不同分布的特点, 达到模拟体内微环境的目的。

为了建立有效的3D生物打印模型, 需要解决两个关键问题, 即生物墨水和细胞。生物墨水是提供样品可打印性的重要组成部分^[67], 同时也提供了基于生物材料使用的模拟活体微环境。除了细胞和信号分子外, 肿瘤微环境主要由细胞外基质物质组成, 包括多糖、蛋白质和蛋白多糖。这些物质构成了一个复杂的网络结构, 支持和连接肿瘤组织结构, 并调节肿瘤的发生和生理活动^[68]。

近来, 已有研究者利用3D生物打印技术来更长时间的保持细胞活性及功能^[69]。Nakao等人利用生物打印机制造出与肝索结构相似的名“Canaliculi”的结构, 并将原代肝细胞及“Canaliculi”结构在胶原蛋白基质下培养, 在后期的检测过程中, 他们发现肝细胞的功能可维持长达4周时间。Chang等人^[70]已经成功尝试利用多层组织模型应用在3D肝脏模型中, 这种多层次组织中

包含了鼠和人的肝脏细胞, 并且可以利用这种结构进行药物毒理实验以及其他医学和生物学研究。Yang等人^[37]利用HepaRG细胞和生物墨水构建3D生物打印肝器官, 将其移植到肝衰竭小鼠体内, 3D生物打印模型具有体内肝功能并显著提高了小鼠的存活率。Xie等人^[38]采取6例肝癌患者原代肝癌细胞与明胶、海藻酸钠混合制成生物墨水进行打印, 成功构建三维生物肝癌模型。此模型保留了亲本肝癌的特征, 包括生物标记物的稳定表达, 基因改变和表达谱的稳定维持, 并且能够直观、定量地显示抗癌药物筛选结果。

三维生物打印相对于三维培养也有其固有的劣势。不论是常见机械挤出式打印机, 还是光固化等多种新形式的打印机, 应用打印技术将细胞构建成特定模型是一个需要大量前期工作, 且实际操作时耗时也较长的过程, 而细胞长期处于离开培养基的生物墨水中也会影响其功能。此外, 挤出式打印机的机械压迫也会造成细胞损伤。这使得部分脆弱的原代细胞在打印后短时间就会死亡, 无法成功构建模型。这有赖于生物材料和机械工程技术的进一步发展。3D生物打印目前仍处于初步发展阶段, 随着打印程序、生物墨水配置、打印模型的不断优化, 由肝癌细胞和间质细胞, 如内皮细胞、免疫细胞和成纤维细胞等其他细胞成分, 组成的多细胞打印模型有助于探索肝癌的微环境与异质性, 以及扩大不同抗肝癌药物敏感实验的筛选范围。目前我们主要通过评估肝癌细胞功能基因表达来比较3D打印模型生物学特性, 未来可借助分析模型中肝癌细胞侵袭和转移等生物学表型来重建肿瘤转移环境。

7 结论

近些年, 随着人们对于体外培养肝癌细胞的微环境、细胞-细胞和细胞-细胞外基质之间作用和体外肝癌细胞培养灌流的深入研究, 越来越多的肝癌细胞体外实验模型得到逐步应用。体外培养模型的最终目标, 是可以广泛应用于肝脏疾病的研究, 包括药物代谢及分子学领域, 并且性能稳定。2D细胞培养、类器官、异种移植、微流体芯片等模型在肝癌个性化治疗研究方面取得了较多进展, 和其他技术的应用, 将会扩大其应用前景; 但高度依赖肿瘤细胞增殖能力、基因表达在培养过程中的改变、操作耗时长等因素在一定程度上限制了其转化应用于大规模研究的可能。就目前而言, 随着3D体外培养技术的成熟和发展, 其将会在体外实验领域会更加深入, 在器官移植、终末期肝病和肝脏肿瘤精准个体化治疗等临床应用方面也将会起到不可替代的作用。

8 参考文献

1 Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2019;

- 2 Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, Pracht M, Yokosuka O, Rosmorduc O, Breder V, Gerolami R, Masi G, Ross PJ, Song T, Bronowicki JP, Ollivier-Hourmand I, Kudo M, Cheng AL, Llovet JM, Finn RS, LeBerre MA, Baumhauer A, Meinhardt G, Han G; RESORCE Investigators. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 56-66 [PMID: 27932229 DOI: 10.1016/s0140-6736(16)32453-9]
- 3 Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, Baron A, Park JW, Han G, Jassem J, Blanc JF, Vogel A, Komov D, Evans TRJ, Lopez C, Dutcus C, Guo M, Saito K, Kraljevic S, Tamai T, Ren M, Cheng AL. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391: 1163-1173 [PMID: 29433850 DOI: 10.1016/s0140-6736(18)30207-1]
- 4 Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-390 [PMID: 18650514 DOI: 10.1056/NEJMoa0708857]
- 5 Anwanwan D, Singh SK, Singh S, Saikam V, Singh R. Challenges in liver cancer and possible treatment approaches. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2020; 1873: 188314 [PMID: 31682895 DOI: 10.1016/j.bbcan.2019.188314]
- 6 Zeng H, Chen W, Zheng R, Zhang S, Ji JS, Zou X, Xia C, Sun K, Yang Z, Li H, Wang N, Han R, Liu S, Li H, Mu H, He Y, Xu Y, Fu Z, Zhou Y, Jiang J, Yang Y, Chen J, Wei K, Fan D, Wang J, Fu F, Zhao D, Song G, Chen J, Jiang C, Zhou X, Gu X, Jin F, Li Q, Li Y, Wu T, Yan C, Dong J, Hua Z, Baade P, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries. *Lancet Glob Health* 2018; 6: e555-e567 [PMID: 29653628 DOI: 10.1016/s2214-109x(18)30127-x]
- 7 Pajic M, Iyer JK, Kersbergen A, van der Burg E, Nygren AO, Jonkers J, Borst P, Rottenberg S. Moderate increase in Mdr1a/1b expression causes in vivo resistance to doxorubicin in a mouse model for hereditary breast cancer. *Cancer Res* 2009; 69: 6396-6404 [PMID: 19654309 DOI: 10.1158/0008-5472.can-09-0041]
- 8 Stewart DJ, Chiritescu G, Dahrouge S, Banerjee S, Tomiak EM. Chemotherapy dose-response relationships in non-small cell lung cancer and implied resistance mechanisms. *Cancer Treat Rev* 2007; 33: 101-137 [PMID: 17276603 DOI: 10.1016/j.ctrv.2006.12.002]
- 9 Sharma SV, Lee DY, Li B, Quinlan MP, Takahashi F, Maheswaran S, McDermott U, Azizian N, Zou L, Fischbach MA, Wong KK, Brandstetter K, Wittner B, Ramaswamy S, Classon M, Settleman J. A chromatin-mediated reversible drug-tolerant state in cancer cell subpopulations. *Cell* 2010; 141: 69-80 [PMID: 20371346 DOI: 10.1016/j.cell.2010.02.027]
- 10 Esteller M. Epigenetics in cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 1148-1159 [PMID: 18337604 DOI: 10.1056/NEJMra072067]
- 11 Clevers H. The cancer stem cell: premises, promises and challenges. *Nat Med* 2011; 17: 313-319 [PMID: 21386835 DOI: 10.1038/nm.2304]
- 12 Zucman-Rossi J, Villanueva A, Nault JC, Llovet JM. Genetic Landscape and Biomarkers of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2015; 149: 1226-1239.e4 [PMID: 26099527 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.05.061]
- 13 Qiu Z, Li H, Zhang Z, Zhu Z, He S, Wang X, Wang P, Qin J, Zhuang L, Wang W, Xie F, Gu Y, Zou K, Li C, Li C, Wang C, Cen J, Chen X, Shu Y, Zhang Z, Sun L, Min L, Fu Y, Huang

- X, Lv H, Zhou H, Ji Y, Zhang Z, Meng Z, Shi X, Zhang H, Li Y, Hui L. A Pharmacogenomic Landscape in Human Liver Cancers. *Cancer Cell* 2019; 36: 179-193.e11 [PMID: 31378681 DOI: 10.1016/j.ccell.2019.07.001]
- 14 Rebouissou S, Zucman-Rossi J, Moreau R, Qiu Z, Hui L. Note of caution: Contaminations of hepatocellular cell lines. *J Hepatol* 2017; 67: 896-897 [PMID: 28807831 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.08.002]
- 15 Hewitt NJ, Hewitt P. Phase I and II enzyme characterization of two sources of HepG2 cell lines. *Xenobiotica* 2004; 34: 243-256 [PMID: 15204697 DOI: 10.1080/00498250310001657568]
- 16 Westerink WM, Schoonen WG. Phase II enzyme levels in HepG2 cells and cryopreserved primary human hepatocytes and their induction in HepG2 cells. *Toxicol In vitro* 2007; 21: 1592-1602 [PMID: 17716855 DOI: 10.1016/j.tiv.2007.06.017]
- 17 Westerink WM, Schoonen WG. Cytochrome P450 enzyme levels in HepG2 cells and cryopreserved primary human hepatocytes and their induction in HepG2 cells. *Toxicol In vitro* 2007; 21: 1581-1591 [PMID: 17637504 DOI: 10.1016/j.tiv.2007.05.014]
- 18 Yokoyama Y, Sasaki Y, Terasaki N, Kawataki T, Takekawa K, Iwase Y, Shimizu T, Sanoh S, Ohta S. Comparison of Drug Metabolism and Its Related Hepatotoxic Effects in HepaRG, Cryopreserved Human Hepatocytes, and HepG2 Cell Cultures. *Biol Pharm Bull* 2018; 41: 722-732 [PMID: 29445054 DOI: 10.1248/bpb.b17-00913]
- 19 Aninat C, Piton A, Glaise D, Le Charpentier T, Langouët S, Morel F, Guguen-Guillouzo C, Guillouzo A. Expression of cytochromes P450, conjugating enzymes and nuclear receptors in human hepatoma HepaRG cells. *Drug Metab Dispos* 2006; 34: 75-83 [PMID: 16204462 DOI: 10.1124/dmd.105.006759]
- 20 Lübberstedt M, Müller-Vieira U, Mayer M, Biemel KM, Knöspel F, Knobloch D, Nüssler AK, Gerlach JC, Zeilinger K. HepaRG human hepatic cell line utility as a surrogate for primary human hepatocytes in drug metabolism assessment in vitro. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2011; 63: 59-68 [PMID: 20460162 DOI: 10.1016/j.vascn.2010.04.013]
- 21 Andersson TB, Kanebratt KP, Kenna JG. The HepaRG cell line: a unique in vitro tool for understanding drug metabolism and toxicology in human. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2012; 8: 909-920 [PMID: 22568886 DOI: 10.1517/17425255.2012.685159]
- 22 Rodríguez-Antona C, Donato MT, Boobis A, Edwards RJ, Watts PS, Castell JV, Gómez-Lechón MJ. Cytochrome P450 expression in human hepatocytes and hepatoma cell lines: molecular mechanisms that determine lower expression in cultured cells. *Xenobiotica* 2002; 32: 505-520 [PMID: 12160483 DOI: 10.1080/00498250210128675]
- 23 Rowe C, Gerrard DT, Jenkins R, Berry A, Durkin K, Sundstrom L, Goldring CE, Park BK, Kitteringham NR, Hanley KP, Hanley NA. Proteome-wide analyses of human hepatocytes during differentiation and dedifferentiation. *Hepatology* 2013; 58: 799-809 [PMID: 23526496 DOI: 10.1002/hep.26414]
- 24 Tostões RM, Leite SB, Serra M, Jensen J, Björquist P, Carrondo MJ, Brito C, Alves PM. Human liver cell spheroids in extended perfusion bioreactor culture for repeated-dose drug testing. *Hepatology* 2012; 55: 1227-1236 [PMID: 22031499 DOI: 10.1002/hep.24760]
- 25 Ohkura T, Ohta K, Nagao T, Kusumoto K, Koeda A, Ueda T, Jomura T, Ikei Y, Ozeki E, Wada K, Naitoh K, Inoue Y, Takahashi N, Iwai H, Arakawa H, Ogihara T. Evaluation of human hepatocytes cultured by three-dimensional spheroid systems for drug metabolism. *Drug Metab Pharmacokinet* 2014; 29: 373-378 [PMID: 24695277 DOI: 10.2133/dmpk.dmpk-13-rg-105]
- 26 Wang W, Iyer NG, Tay HT, Wu Y, Lim TK, Zheng L, Song IC, Kwok CK, Huynh H, Tan PO, Chow PK. Microarray profiling shows distinct differences between primary tumors and commonly used preclinical models in hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2015; 15: 828 [PMID: 26520397 DOI: 10.1186/s12885-015-1814-8]
- 27 Gao Q, Wang ZC, Duan M, Lin YH, Zhou XY, Worthley DL, Wang XY, Niu G, Xia Y, Deng M, Liu LZ, Shi JY, Yang LX, Zhang S, Ding ZB, Zhou J, Liang CM, Cao Y, Xiong L, Xi R, Shi YY, Fan J. Cell Culture System for Analysis of Genetic Heterogeneity Within Hepatocellular Carcinomas and Response to Pharmacologic Agents. *Gastroenterology* 2017; 152: 232-242.e4 [PMID: 27639803 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.09.008]
- 28 Broutier L, Mastrogiovanni G, Versteegen MM, Francies HE, Gavarró LM, Bradshaw CR, Allen GE, Arnes-Benito R, Sidorova O, Gaspersz MP, Georgakopoulos N, Koo BK, Dietmann S, Davies SE, Praseedom RK, Lieshout R, IJzermans JNM, Wigmore SJ, Saeb-Parsy K, Garnett MJ, van der Laan LJ, Huch M. Human primary liver cancer-derived organoid cultures for disease modeling and drug screening. *Nat Med* 2017; 23: 1424-1435 [PMID: 29131160 DOI: 10.1038/nm.4438]
- 29 Nuciforo S, Fofana I, Matter MS, Blumer T, Calabrese D, Boldanova T, Piscuoglio S, Wieland S, Ringnald F, Schwank G, Terracciano LM, Ng CKY, Heim MH. Organoid Models of Human Liver Cancers Derived from Tumor Needle Biopsies. *Cell Rep* 2018; 24: 1363-1376 [PMID: 30067989 DOI: 10.1016/j.celrep.2018.07.001]
- 30 Nazzari M, Sur S, Steele R, Khatun M, Patra T, Phillips N, Long J, Ray R, Ray RB. Establishment of a Patient-Derived Xenograft Tumor From Hepatitis C-Associated Liver Cancer and Evaluation of Imatinib Treatment Efficacy. *Hepatology* 2020; 72: 379-388 [PMID: 32356575 DOI: 10.1002/hep.31298]
- 31 Wu Y, Wang J, Zheng X, Chen Y, Huang M, Huang Q, Xiao W, Wei H, Tian Z, Sun R, Sun C. Establishment and Preclinical Therapy of Patient-derived Hepatocellular Carcinoma Xenograft Model. *Immunol Lett* 2020; 223: 33-43 [PMID: 32335145 DOI: 10.1016/j.imlet.2020.04.009]
- 32 Aref AR, Campisi M, Ivanova E, Portell A, Larios D, Piel BP, Mathur N, Zhou C, Coakley RV, Bartels A, Bowden M, Herbert Z, Hill S, Gilhooley S, Carter J, Cañadas I, Thai TC, Kitajima S, Chiono V, Paweletz CP, Barbie DA, Kamm RD, Jenkins RW. 3D microfluidic ex vivo culture of organotypic tumor spheroids to model immune checkpoint blockade. *Lab Chip* 2018; 18: 3129-3143 [PMID: 30183789 DOI: 10.1039/c8lc00322j]
- 33 Carvalho MR, Lima D, Reis RL, Correlo VM, Oliveira JM. Evaluating Biomaterial- and Microfluidic-Based 3D Tumor Models. *Trends Biotechnol* 2015; 33: 667-678 [PMID: 26603572 DOI: 10.1016/j.tibtech.2015.09.009]
- 34 Jung HR, Kang HM, Ryu JW, Kim DS, Noh KH, Kim ES, Lee HJ, Chung KS, Cho HS, Kim NS, Im DS, Lim JH, Jung CR. Cell Spheroids with Enhanced Aggressiveness to Mimic Human Liver Cancer In vitro and In Vivo. *Sci Rep* 2017; 7: 10499 [PMID: 28874716 DOI: 10.1038/s41598-017-10828-7]
- 35 Štampar M, Sedighi Frandsen H, Rogowska-Wrzęsinska A, Wrzesinski K, Filipič M, Žegura B. Hepatocellular carcinoma (HepG2/C3A) cell-based 3D model for genotoxicity testing of chemicals. *Sci Total Environ* 2021; 755: 143255 [PMID: 33187710 DOI: 10.1016/j.scitotenv.2020.143255]
- 36 Zhang Y, Zhang X, Zhang J, Sun B, Zheng L, Li J, Liu S, Sui G, Yin Z. Microfluidic chip for isolation of viable circulating tumor cells of hepatocellular carcinoma for their culture and drug sensitivity assay. *Cancer Biol Ther* 2016; 17: 1177-1187 [PMID: 27662377 DOI: 10.1080/15384047.2016.1235665]
- 37 Yang H, Sun L, Pang Y, Hu D, Xu H, Mao S, Peng W, Wang Y, Xu Y, Zheng YC, Du S, Zhao H, Chi T, Lu X, Sang X, Zhong S, Wang X, Zhang H, Huang P, Sun W, Mao Y. Three-dimensional bioprinted hepatorganoids prolong survival of mice with liver failure. *Gut* 2021; 70: 567-574 [PMID: 32434830]

- DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319960]
- 38 Xie F, Sun L, Pang Y, Xu G, Jin B, Xu H, Lu X, Xu Y, Du S, Wang Y, Feng S, Sang X, Zhong S, Wang X, Sun W, Zhao H, Zhang H, Yang H, Huang P, Mao Y. Three-dimensional bio-printing of primary human hepatocellular carcinoma for personalized medicine. *Biomaterials* 2021; 265: 120416 [PMID: 33007612 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2020.120416]
 - 39 Mao S, He J, Zhao Y, Liu T, Xie F, Yang H, Mao Y, Pang Y, Sun W. Bioprinting of patient-derived in vitro intrahepatic cholangiocarcinoma tumor model: establishment, evaluation and anti-cancer drug testing. *Biofabrication* 2020; 12: 045014 [PMID: 32599574 DOI: 10.1088/1758-5090/aba0c3]
 - 40 Imamura Y, Mukohara T, Shimono Y, Funakoshi Y, Chayahara N, Toyoda M, Kiyota N, Takao S, Kono S, Nakatsura T, Minami H. Comparison of 2D- and 3D-culture models as drug-testing platforms in breast cancer. *Oncol Rep* 2015; 33: 1837-1843 [PMID: 25634491 DOI: 10.3892/or.2015.3767]
 - 41 Peng W, Datta P, Ayan B, Ozbolat V, Sosnoski D, Ozbolat IT. 3D bioprinting for drug discovery and development in pharmaceuticals. *Acta Biomater* 2017; 57: 26-46 [PMID: 28501712 DOI: 10.1016/j.actbio.2017.05.025]
 - 42 Ledford H. US cancer institute to overhaul tumour cell lines. *Nature* 2016; 530: 391 [PMID: 26911756 DOI: 10.1038/nature.2016.19364]
 - 43 Masters JR. Human cancer cell lines: fact and fantasy. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2000; 1: 233-236 [PMID: 11252900 DOI: 10.1038/35043102]
 - 44 Stewart E, Federico SM, Chen X, Shelat AA, Bradley C, Gordon B, Karlstrom A, Twarog NR, Clay MR, Bahrami A, Freeman BB 3rd, Xu B, Zhou X, Wu J, Honnell V, Ocarz M, Blankenship K, Dapper J, Mardis ER, Wilson RK, Downing J, Zhang J, Easton J, Pappo A, Dyer MA. Orthotopic patient-derived xenografts of paediatric solid tumours. *Nature* 2017; 549: 96-100 [PMID: 28854174 DOI: 10.1038/nature23647]
 - 45 Huynh H, Soo KC, Chow PK, Panasci L, Tran E. Xenografts of human hepatocellular carcinoma: a useful model for testing drugs. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 4306-4314 [PMID: 16857806 DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-05-2568]
 - 46 Jiang Z, Jiang X, Chen S, Lai Y, Wei X, Li B, Lin S, Wang S, Wu Q, Liang Q, Liu Q, Peng M, Yu F, Weng J, Du X, Pei D, Liu P, Yao Y, Xue P, Li P. Anti-GPC3-CAR T Cells Suppress the Growth of Tumor Cells in Patient-Derived Xenografts of Hepatocellular Carcinoma. *Front Immunol* 2016; 7: 690 [PMID: 28123387 DOI: 10.3389/fimmu.2016.00690]
 - 47 Wang K, Kievit FM, Sham JG, Jeon M, Stephen ZR, Bakthavatsalam A, Park JO, Zhang M. Iron-Oxide-Based Nanovector for Tumor Targeted siRNA Delivery in an Orthotopic Hepatocellular Carcinoma Xenograft Mouse Model. *Small* 2016; 12: 477-487 [PMID: 26641029 DOI: 10.1002/sml.201501985]
 - 48 Tentler JJ, Tan AC, Weekes CD, Jimeno A, Leong S, Pitts TM, Arcaroli JJ, Messersmith WA, Eckhardt SG. Patient-derived tumour xenografts as models for oncology drug development. *Nat Rev Clin Oncol* 2012; 9: 338-350 [PMID: 22508028 DOI: 10.1038/nrclinonc.2012.61]
 - 49 Mak IW, Evaniew N, Ghert M. Lost in translation: animal models and clinical trials in cancer treatment. *Am J Transl Res* 2014; 6: 114-118 [PMID: 24489990]
 - 50 McGonigle P, Ruggeri B. Animal models of human disease: challenges in enabling translation. *Biochem Pharmacol* 2014; 87: 162-171 [PMID: 23954708 DOI: 10.1016/j.bcp.2013.08.006]
 - 51 Khalil DN, Smith EL, Brentjens RJ, Wolchok JD. The future of cancer treatment: immunomodulation, CARs and combination immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2016; 13: 273-290 [PMID: 26977780 DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.25]
 - 52 Vlachogiannis G, Hedayat S, Vatsiou A, Jamin Y, Fernández-Mateos J, Khan K, Lampis A, Eason K, Huntingford I, Burke R, Rata M, Koh DM, Tunariu N, Collins D, Hulkki-Wilson S, Ragulan C, Spiteri I, Moorcraft SY, Chau I, Rao S, Watkins D, Fotiadis N, Bali M, Darvish-Damavandi M, Lote H, Eltahir Z, Smyth EC, Begum R, Clarke PA, Hahne JC, Dowsett M, de Bono J, Workman P, Sadanandam A, Fassan M, Sansom OJ, Eccles S, Starling N, Braconi C, Sottoriva A, Robinson SP, Cunningham D, Valeri N. Patient-derived organoids model treatment response of metastatic gastrointestinal cancers. *Science* 2018; 359: 920-926 [PMID: 29472484 DOI: 10.1126/science.aao2774]
 - 53 Zheng H, Pomyen Y, Hernandez MO, Li C, Livak F, Tang W, Dang H, Greten TF, Davis JL, Zhao Y, Mehta M, Levin Y, Shetty J, Tran B, Budhu A, Wang XW. Single-cell analysis reveals cancer stem cell heterogeneity in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018; 68: 127-140 [PMID: 29315726 DOI: 10.1002/hep.29778]
 - 54 Weeber F, Ooft SN, Dijkstra KK, Voest EE. Tumor Organoids as a Pre-clinical Cancer Model for Drug Discovery. *Cell Chem Biol* 2017; 24: 1092-1100 [PMID: 28757181 DOI: 10.1016/j.chembiol.2017.06.012]
 - 55 Wyckoff J, Wang W, Lin EY, Wang Y, Pixley F, Stanley ER, Graf T, Pollard JW, Segall J, Condeelis J. A paracrine loop between tumor cells and macrophages is required for tumor cell migration in mammary tumors. *Cancer Res* 2004; 64: 7022-7029 [PMID: 15466195 DOI: 10.1158/0008-5472.can-04-1449]
 - 56 Xu X, Farach-Carson MC, Jia X. Three-dimensional in vitro tumor models for cancer research and drug evaluation. *Biotechnol Adv* 2014; 32: 1256-1268 [PMID: 25116894 DOI: 10.1016/j.biotechadv.2014.07.009]
 - 57 Wu FJ, Friend JR, Rimmel RP, Cerra FB, Hu WS. Enhanced cytochrome P450 1A1 activity of self-assembled rat hepatocyte spheroids. *Cell Transplant* 1999; 8: 233-246 [PMID: 10442736 DOI: 10.1177/096368979900800304]
 - 58 Martin Y, Vermette P. Bioreactors for tissue mass culture: design, characterization, and recent advances. *Biomaterials* 2005; 26: 7481-7503 [PMID: 16023202 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2005.05.057]
 - 59 Freed LE, Guilak F, Guo XE, Gray ML, Tranquillo R, Holmes JW, Radisic M, Sefton MV, Kaplan D, Vunjak-Novakovic G. Advanced tools for tissue engineering: scaffolds, bioreactors, and signaling. *Tissue Eng* 2006; 12: 3285-3305 [PMID: 17518670 DOI: 10.1089/ten.2006.12.3285]
 - 60 Nevill JT, Cooper R, Dueck M, Breslauer DN, Lee LP. Integrated microfluidic cell culture and lysis on a chip. *Lab Chip* 2007; 7: 1689-1695 [PMID: 18030388 DOI: 10.1039/b711874k]
 - 61 Srinivasan V, Pamula VK, Fair RB. An integrated digital microfluidic lab-on-a-chip for clinical diagnostics on human physiological fluids. *Lab Chip* 2004; 4: 310-315 [PMID: 15269796 DOI: 10.1039/b403341h]
 - 62 Ouyang L, Yao R, Mao S, Chen X, Na J, Sun W. Three-dimensional bioprinting of embryonic stem cells directs highly uniform embryoid body formation. *Biofabrication* 2015; 7: 044101 [PMID: 26531008 DOI: 10.1088/1758-5090/7/4/044101]
 - 63 Wüst S, Müller R, Hofmann S. Controlled Positioning of Cells in Biomaterials-Approaches Towards 3D Tissue Printing. *J Funct Biomater* 2011; 2: 119-154 [PMID: 24956301 DOI: 10.3390/jfb2030119]
 - 64 Grigoryan B, Paulsen SJ, Corbett DC, Sazer DW, Fortin CL, Zaita AJ, Greenfield PT, Calafat NJ, Gounley JP, Ta AH, Johansson F, Randles A, Rosenkrantz JE, Louis-Rosenberg JD, Galie PA, Stevens KR, Miller JS. Multivascular networks and functional intravascular topologies within biocompatible hydrogels. *Science* 2019; 364: 458-464 [PMID: 31048486 DOI: 10.1126/science.aav9750]
 - 65 Lee A, Hudson AR, Shiowski DJ, Tashman JW, Hinton TJ, Yerneni S, Bliley JM, Campbell PG, Feinberg AW. 3D bioprinting of collagen to rebuild components of the human

- heart. *Science* 2019; 365: 482-487 [PMID: 31371612 DOI: 10.1126/science.aav9051]
- 66 Skylar-Scott MA, Uzel SGM, Nam LL, Ahrens JH, Truby RL, Damaraju S, Lewis JA. Biomanufacturing of organ-specific tissues with high cellular density and embedded vascular channels. *Sci Adv* 2019; 5: eaaw2459 [PMID: 31523707 DOI: 10.1126/sciadv.aaw2459]
- 67 Ouyang L, Highley CB, Sun W, Burdick JA. A Generalizable Strategy for the 3D Bioprinting of Hydrogels from Nonviscous Photo-crosslinkable Inks. *Adv Mater* 2017; 29 [PMID: 27982464 DOI: 10.1002/adma.201604983]
- 68 Peela N, Truong D, Saini H, Chu H, Mashaghi S, Ham SL, Singh S, Tavana H, Mosadegh B, Nikkhah M. Advanced biomaterials and microengineering technologies to recapitulate the stepwise process of cancer metastasis. *Biomaterials* 2017; 133: 176-207 [PMID: 28437628 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.04.017]
- 69 Schütte J, Hagmeyer B, Holzner F, Kubon M, Werner S, Freudigmann C, Benz K, Böttger J, Gebhardt R, Becker H, Stelzle M. "Artificial micro organs"--a microfluidic device for dielectrophoretic assembly of liver sinusoids. *Biomed Microdevices* 2011; 13: 493-501 [PMID: 21347825 DOI: 10.1007/s10544-011-9517-7]
- 70 Chang R, Emami K, Wu H, Sun W. Biofabrication of a three-dimensional liver micro-organ as an in vitro drug metabolism model. *Biofabrication* 2010; 2: 045004 [PMID: 21079286 DOI: 10.1088/1758-5082/2/4/045004]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

书 讯

本刊讯 由池肇春教授主编的《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》已由人民卫生出版社出版发行。

腹痛是消化系统最常见的症状之一,可引起腹痛的疾病很多,容易发生误诊或漏诊,以致患者得不到及时的诊治。本书由全国著名消化内科及相关学科专业学者共同执笔,为近年在腹痛诊疗方面的最新代表作。精装,图文并茂,内容新颖实用,全书2014千字,分上下两篇,上篇为总论,包括腹痛的病理生理学、腹痛的病因与发病机制、腹痛的临床诊断、腹痛的内镜与影像诊断与鉴别诊断、腹痛的实验室诊断、腹痛的治疗等11章。下篇为各论,分别介绍腹痛疾病的鉴别诊断与治疗。从第12章至第15章分别介绍腹腔脏器炎症、阻塞、扭转、穿孔、破裂、血管疾病、心肺疾病、妇科疾病、急性中毒等引起急性腹痛的鉴别诊断与治疗。从第17章至第29章分别介绍胃肠、胰、肾、感染、肿瘤引起的慢性腹痛鉴别诊断与治疗。从第30章至第36章分别介绍肝胆系统疾病和系统疾病引起腹痛的鉴别诊断与治疗。最后一章为经典案例53例,分别介绍了不同案例的诊治体会、经验与教训。

全书以症状鉴别诊断为中心,与治疗并重,均作了全面与详尽的阐述,是一部有关腹痛诊治的新作,有较高的学术水平和参考价值,可为消化内科、普外科、小儿科、感染科、肿瘤科、影像科和妇产科等学科医师学习与参考。每册定价188元,购书热线 010-59787592, 010-59787584, 010-65264830, 人卫智慧服务商城(人卫社官方购书网站)、当当、京东、天猫等网店均可搜索购书,欢迎选购。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

