

## 基于类器官芯片的药物筛选及其中的生物化学原理

渠志倍\*, 王昌鑫, 醴磊, 李佳泽, 张骏

复旦大学药学院药物化学系, 上海 201203

**摘要:** 类器官芯片是21世纪新兴前沿交叉技术, 其通过对人体细胞进行三维体外培养, 使之发育为具有符合人体生理、病理条件, 以及具有类人体器官功能的类器官。类器官芯片可集成于电子化芯片, 在药物筛选及安全性评价、个性化诊疗、体外诊断等方面有广泛的应用空间。类器官芯片作为近年来新兴的前沿技术, 和传统的基于细胞和实验动物的药物筛选方法相比, 具备成本低廉、动物福利性好、准确性高、适用面广等优点, 代表了药物筛选和安全性评估的未来发展方向。类器官芯片用于药物筛选, 其背后蕴含了丰富的生物化学原理。将类器官芯片相关知识引入大学课堂, 对医药类专业本科及研究生了解药物研发前沿热点, 同时系统化理解原本零散的生物化学知识都有重要作用。因此, 本文以类器官芯片为出发点, 将介绍类器官芯片的概念、原理、构建方式及其在药物筛选中的应用, 并展望其未来发展前景。同时立足类器官芯片在细胞生物学、药物化学、生物化学、电子信息科学等领域的多学科交叉特点, 分析其背后的生物化学原理, 并结合“生物化学”教学进行8课时的课程设计建议, 以适应新时代医药类创新人才培养的课程要求。

**关键词:** 类器官芯片; 药物筛选; 器官培养; 生物化学教学

**中图分类号:** G64; O6

## Organoid-on-a-Chip for Drug Screening and the Inherent Biochemistry Principles

Zhibei Qu\*, Changxin Wang, Lei Li, Jiaze Li, Jun Zhang

Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203, China.

**Abstract:** Organoid-on-a-chip technology emerges as a groundbreaking interdisciplinary innovation of the 21st century, cultivating human cells in three-dimensions *ex vivo* to form organoids. These organoids replicate human physiological and pathological conditions as well as functions akin to human organs. Integratable with electronic chips, this technology finds extensive applications in drug screening, safety evaluation, personalized medicine, *in vitro* diagnosis. As a recent avant-grade technological advancement, organoid-on-a-chip demonstrates several benefits over traditional cell-based animal testing methods used for drug screening, such as lower costs, better animal welfare, higher precision, and wider applicability. This positions it at the forefront of future drug screening and safety evaluation methodologies. The use of organoid chips in drug screening encapsulates a plethora of inherent biochemical principles. Incorporating organoid-on-chip related knowledge into university curricula plays a significant role in enabling medical and pharmaceutical students to stay abreast of the forefront in drug development and to grasp biochemical concepts in a more systematic manner. Therefore, this paper begins with the concept of organoid chips, exploring their design, principles, and applications in drug screening, while anticipating their future developments. Simultaneously, it focuses on the multidisciplinary interdisciplinary characteristics of organoid chips in fields, such as cell biology, medicinal chemistry, biochemistry, and electronic information science, analyzing the inherent biochemical principles. In line with

收稿: 2023-11-12; 录用: 2023-11-24; 网络发表: 2023-12-11

\*通讯作者, Email: quzhibei@fudan.edu.cn

基金资助: 国家自然科学基金青年项目(22004058); 上海市科委“科技创新行动计划”实验动物研究领域专项项目(23141900900)

this, the paper proposes an 8 lecture-course design for the Biochemistry curriculum, aiming to meet the evolving educational demands for nurturing innovative talents in the pharmaceutical sector.

**Key Words:** Organoid-on-a-chip; Drug screening; Organ culture; Biochemistry education

## 1 类器官芯片

### 1.1 类器官概念及现状

类器官(organoids)是指一种利用干细胞(全能干细胞、成体干细胞、多能干细胞)、祖细胞等在体外培养出的3D细胞培养物并具有一定的空间结构组织类似物(图1)<sup>[1]</sup>。作为疾病模型,相比于传统2D细胞培养,类器官在阐明疾病的发展、稳态和发病机理等与体内环境更加接近。这种方式培养的细胞能够维持细胞的生物学功能,同时弥补传统细胞培养缺乏体内多细胞相互作用、细胞-细胞外基质以及理化刺激等多种必要微环境因素的不足<sup>[2]</sup>,在药物筛选、细胞治疗、基因工程、免疫研究、组织再生等领域发挥重大作用。在肠类器官首次诞生后,脑、胃、肝等其它类器官层出不穷;随后美国科学家首次成功以肿瘤组织构建类器官,诞生了“肿瘤类器官”模型,为癌症机制研究、药物筛选、安全性评价提供了全新思路<sup>[3]</sup>。类器官及其相关的生物芯片技术,正在逐步成为药物研发的热点创新方向。

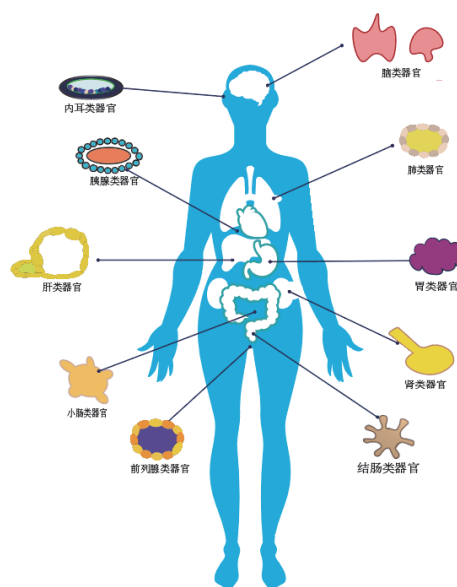


图1 不同种类类器官及结构

类器官芯片技术的巨大创新价值,得到了学术界的广泛认可。美国*Science*杂志在2018年专文评价类器官为“年度科技发展十大突破”;随后医学领域顶级期刊*New England Journal of Medicine*也在综述中认为“类器官是最佳的临床前模型”<sup>[4]</sup>。2022年,美国参议院通过了美国食品药品监督管理局现代化法案(FDA Modernization Act 2.0),该法案的目标是取消联邦对新药和仿制药进行动物试验的强制要求,旨在未来几年里大幅减少动物试验的使用,以及减少因药物发现过程中死亡的动物数量。在替代动物实验的方案组,类器官芯片是最受瞩目的主流解决方案,随后,全球首个完全基于“类器官芯片”研究(NCT04658472)获得临床前数据的新药获美国食品药品监督管理局(FDA)批准进入临床试验,成为类器官里程碑式进展<sup>[5]</sup>。

我国于近年也相继出台了一系列政策来系统推进类器官技术的发展。2021年,国家科技部将“基于类器官的恶性肿瘤疾病模型”列为“十四五”国家重点研发计划中首批重点专项任务。中国

国家药品监督管理局药品审评中心也于同年首次将类器官列入基因治疗及细胞治疗的验证指南，进行基因治疗产品的非临床药理学研究。上海市科技委员会也将“类器官技术研发”列入“科技创新行动计划”专项，给予专项经费予以特别资助。目前，国内也已经有复旦大学、浙江大学、清华大学等科研院所，以及科途医学、创芯国际等企业进行类器官相关技术的研究和应用。

## 1.2 类器官的优势

与传统实验方法进行比较，基于类器官芯片的药物筛选首先具有动物福利的价值意义。传统的临床药物筛选试验会消耗大量的实验动物，包括小鼠、大鼠、兔子等啮齿类动物，也有狗、猪等大型家畜，和恒河猴、叶猴等灵长类动物。随着社会的逐步发展和对动物福利的逐渐重视，在动物保护组织和机构的呼吁下，减少实验动物、尤其是高等灵长类动物的使用和消耗正在成为整个社会的共识<sup>[6]</sup>。

同时从经济上考量，类器官芯片在临床试验中的价值也是巨大的。近七八年间，国内实验用猴的价格暴涨20多倍，由2014年时的约7000元一只涨到了2023年的15万元以上每只。实验动物尤其是灵长类实验动物暴涨的价格，极大地推高了新药研发成本，正在成为新药研发机构和企业的严重负担<sup>[7]</sup>。而类器官芯片技术的使用，可以改变这一现状。以肿瘤药物敏感性实验为例，基于实验动物的肿瘤药物敏感性实验需要将人体的肿瘤细胞种植在老鼠的皮下组织中，经过两个月左右的饲养，可以让肿瘤细胞在老鼠中正常生长，并通过对老鼠使用不同的治疗方案来筛选有效的治疗方案。这种药敏检测方式定价在10万元–20万元之间，实验周期长、普及性差。而肿瘤体外类器官药敏试验只需要1万元左右，培养周期只有1周，可及性大大增强。

更重要的是，动物模型与人存在显著的物种和基因组差异，难以体现组织真实特性。对于人体疾病，难以在动物模型上得以完全再现，甚至极端情形下还会得出与人体相悖的结论<sup>[3]</sup>，与此同时，动物模型耗时长、成功率低、费用高，也极大地推高了药物研发的周期和成本。而类器官技术的产生有助于解决这一问题。如2018年*Science*杂志报道：在预测抗癌药物有效性上，类器官技术可具有100%敏感性，93%特异性，88%阳性预测值以及100%的阴性预测值。其在敏感性、特异性、阳性及阴性预测能力上均较常规动物模型具有显著优势<sup>[8]</sup>。

## 1.3 类器官的构建

类器官的构建方法一般包括如下步骤：首先利用人源器官干细胞或祖细胞，将其培养于3D培养基上。随后设置待培养器官的化学因子和物理应力条件，诱导细胞分化及产生所需要的细胞功能。直至细胞分化生长成具备类器官功能的三维细胞结构，则表示类器官的构建成功。以类肺器官为例，首先从临床穿刺或切除的肺组织中分离出气道基底细胞、棒状(Club)细胞或II型肺泡上皮细胞等，再在相应细胞因子的作用下诱导分化而来，也可由人诱导多能干细胞(iPSC)直接诱导分化而来。为了模拟肺部真实呼吸作用，肺类器官芯片可设计为由一层铺设在芯片薄膜上的分化肺泡细胞组成的通道，置于血样培养基中；另一侧通道连通空气，通过微型气泵的牵拉与挤压作用模拟肺呼吸过程。类肺器官芯片已经在治疗哮喘的药物研发方面取得重要进展<sup>[9]</sup>。3D打印图案化等新技术也被用于类器官中微结构的产生。同时，类器官芯片也可通过不同培养通道或微结构实现类器官与其他类型细胞或微生物的共培养，如肠道类器官与微生物共培养，以更准确地实现组织器官发育过程中细胞间的相互作用和微生理模拟。

将内镜、穿刺等工具采集的患者肿瘤组织进行系统3D类器官培养，可获得肿瘤类器官芯片，并可随后用于抗肿瘤药物筛选实验和相关细胞增殖活性测定。将患者肿瘤组织进行破碎、酶解等处理后，获得种子细胞并进行传代培养，约4天后可观察到形成典型类器官结构。将类器官结构继续培养约1周进行传代，4天后，即可进行96小时的药物处理实验和相关细胞增殖活性测定，据此该特定抗肿瘤药物对肿瘤的活性。据文献报道，目前已有对肺癌、胃癌、乳腺癌、胰腺癌、宫颈癌的类器官芯片作用于对应癌症药物的筛选过程<sup>[10]</sup>。例如：基于微加工和组织工程技术，构建的肝代谢和肿瘤活性评价一体化的3D高通量抗癌药物筛选器官芯片系统体系，对肝脏器官生物学功能有关的多种指

标, 如尿素代谢、白蛋白合成和代谢酶表达等进行了半定量分析, 确定其代谢功能的有效性, 具仿生性强, 能够模拟体内组织结构与功能、更加接近体内药物传送、代谢过程的高通量体外仿生特点, 同时结合多器官互作芯片的多重指标, 系统研究药物分子的药代、药动等性质, 更加突出其在药物筛选中的作用<sup>[11]</sup>。

#### 1.4 类器官芯片的应用

类器官芯片可以作为模拟人体的强力模型, 完成多种复杂场景的生物医学应用, 如器官发育研究、疾病模型构建、药物筛选等。在此以若干实例说明, 类器官及类器官芯片涵盖的应用场景及成功范例。

韩国延世大学Cho团队利用多能干细胞分化和人脑细胞外基质构建了3D结构的脑类器官芯片, 用于大脑的发育研究和神经疾病模型构建。该工作通过在微流控装置中进行动态培养的方法, 得到了高质量的人脑类器官, 其中的皮质层发育、体积增长和电生理功能均得到进一步改善, 并具有较高的可重复性<sup>[12]</sup>。大连化物所的秦建华团队利用诱导多能干细胞构建了非酒精性脂肪肝的类器官疾病模型, 可以准确表征肝脏中非酒精性脂肪肝的病理特征。通过在扩增阶段中在3D培养基里增加大量游离脂肪酸, 使得肝脏类器官在发育过程中经历了脂肪液滴形成和甘油三酯积累等模拟病理过程, 最终获得类器官疾病模型。在该模型中, 也观察到了活性氧产生、炎症性细胞因子基因和肝纤维化生物标记物的过表达等典型非酒精性脂肪肝的分子水平病理特征, 可以启发后续疾病机制研究和治疗方法开发等应用的产生<sup>[13]</sup>。

芝加哥大学的Tay等人提出了一种高通量的自动化3D类器官培养和分析系统, 用于临床前药物筛选和个性化治疗研究。其自动化微流控类器官系统可以为数百种细胞培养结构提供动态组合药物治疗方案, 并对类器官的表型指标进行实时分析。他们在人源性胰腺肿瘤类器官上分别进行了单一、组合和序贯药物治疗方案的筛选, 以验证系统的有效性。结果观察到个体患者的肿瘤类器官对药物治疗的反应存在显著差异, 并发现动态调控药物治疗方案表现最佳, 比恒定剂量单一疗法或联合疗法更为有效。该肿瘤类器官集成平台可以最大程度地反映真实患者的药物治疗过程, 有望促进个性化治疗决策方案的进步<sup>[14]</sup>。

也有多个国内外团队构建了多类器官串并联模型用于药物筛选应用。例如: Skardal团队采用原位光交联透明质酸水凝胶, 构建了一种低成本、小型化的微流控装置, 对于基质3D培养类器官和悬浮类器官球状体两大类场景均可适用。他们首先构建了肝-心-肺的三类器官模型来论证该技术的可行性。结果表明, 该多类器官串并联模型可以在公共循环中高活力保持21天, 表现了长时间稳定性。随后通过该平台研究了前药卡培他滨转化为5-氟尿嘧啶的肝脏代谢作用, 并观察下游的肺和心脏类器官的毒性反应。该团队继续把该集成系统扩展为可以容纳六种人源化结构的多类器官互作模型——包括肝脏、心脏、肺、内皮、大脑和睾丸类器官。并且研究了肝脏类器官中代谢的烷化前药异环磷酰胺产生氯乙醛的过程, 以及诱导下游器官神经毒性来证明多器官相互作用。该工作构建了一套方法可以模拟药物在人体内涉及多个器官的代谢过程, 并且可以构建多达6个器官的多器官互作研究平台, 是目前多器官互作体系的里程碑式工作<sup>[15]</sup>。

## 2 类器官中涉及的生物化学原理

类器官芯片用于药物筛选, 其背后蕴含了丰富的生物化学原理。例如, 类器官芯片是基于三维细胞培养的, 在讲解类器官基本知识时, 可以将构成细胞的生物大分子(蛋白质、核酸、多糖、脂质等)的相关生物化学知识串联其中。在类器官的培养中, 细胞外基质是必不可少的要素, 在此也可串接细胞外基质、高分子材料、细胞通信、糖蛋白和G蛋白偶连受体(GPCR受体)等知识的讲解。将类器官芯片相关知识引入大学课堂教学, 对医药类专业本科生及研究生了解医学研究前沿热点多有裨益, 同时也有助于学生将零散的生物化学知识系统化理解。因此, 本文以类器官芯片为出发点, 将介绍类器官芯片的概念、原理、构建方式及其在药物筛选中的应用, 并展望其未来发展前景。同时

立足类器官芯片在细胞生物学、药物化学、生物化学、电子信息科学等领域的多学科交叉特点，分析其背后的生物化学原理，强化自主学习和创新能力培养，以适应新时代医药类创新人才培养的要求。由于类器官芯片的构建为复杂的系统工程，其涉及的生物化学原理非常丰富，在本文中无法一一全部列举。在此，选择细胞的化学基础、细胞分化、细胞外基质、多能干细胞、药物靶点、蛋白-蛋白相互作用等六个典型方面作为生物化学原理讲解案例进行阐述。

### 2.1 细胞的化学基础

细胞具有复杂的形态结构和精细的化学组成，其化学基础是基于水环境和生物大分子的化学稳态<sup>[16]</sup>。在介绍类器官的基本概念时，可以适时带领学生复习组成细胞的基本化学成分，如水、无机盐和蛋白质、核酸、多糖、磷脂等生物大分子。同时也可借助多媒体教学工具和交互式教学方法，带领学生认识各个细胞器的化学组成(图2)，以形成各类生物大分子在细胞中的空间分布的立体图像。蛋白质、核酸、多糖等生物大分子均为由氨基酸、核苷酸、单糖等结构基元聚合而成<sup>[17]</sup>，在此也可考察学生对生物大分子化学组成和体内合成代谢途径等知识的掌握。

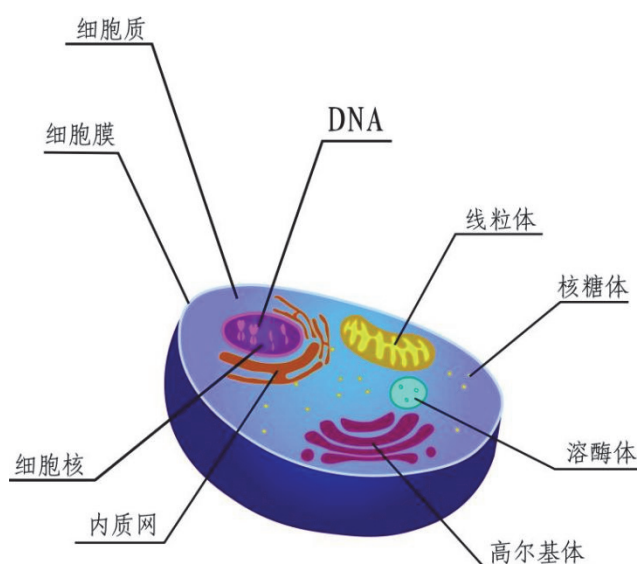


图2 细胞的基本结构及细胞器

### 2.2 细胞分化

细胞增殖、分化与凋亡的分子基础是生物化学教学的核心内容之一<sup>[18]</sup>，而类器官的构建离不开对细胞增殖、分化和凋亡过程的调控。可以类器官的构建过程为主干脉络，带领学生了解细胞周期、增殖、分化、凋亡的概念和相关调控过程，了解细胞因子、转录因子、凋亡小体等概念的种类和功能。从分子层次让学生理解类器官构建的关键调控途径，加深对细胞分化、凋亡、癌变等过程的理解。这部分可以启发式教学为主，培养学生独立学习、自主学习的能力。

### 2.3 细胞外基质

细胞外基质(extracellular matrix, ECM)作为三维细胞培养的重要组成部分，是诱导细胞分化并形成特定三维结构的重要调控手段<sup>[19]</sup>。同时，ECM也和癌症、神经退行性疾病等疾病的发生息息相关，是肿瘤异质性和复杂性的基础，并对于肿瘤发生发展及药物治疗耐药性的产生具有重要的调控作用。可以在讲解类器官构建过程中，把细胞外基质ECM作为一个讲解要点。首先带领学生了解ECM的基本化学组成<sup>[20]</sup>，如胶原蛋白、纤连蛋白、整合蛋白、层黏蛋白等(图3)。再初步讲解ECM在细胞分化及肿瘤发生发展过程的可能扮演的角色，让学生对细胞分化等生理过程和癌症发生发展、肿瘤微环境等病理过程的生物化学基础有初步的认识。

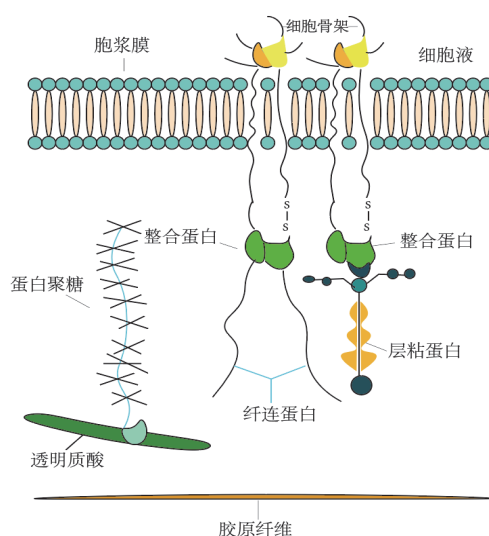


图3 细胞外基质的基本结构和组成

## 2.4 细胞重编程

把已经分化明确的细胞重新逆转为具有多能性或全能性的细胞，称为细胞重编程(somatic cell reprogramming)或简称为重编程(reprogramming)<sup>[21]</sup>。在类器官的构建中，细胞重编程是重要的获得目标细胞和组织的手段。2006年，日本科学家山中伸弥筛选了在小鼠早期胚胎和干细胞中大量表达的转录因子，发现利用逆转录病毒将4个转录因子Oct-3/4、Sox2、Klf4和c-Myc导入已完成分化的体细胞中，可以得到诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)<sup>[22]</sup>。但基于iPSCs的细胞重编程涉及逆转录因子的介导，导入过程可能引起插入突变并有一定风险诱发癌变。近年来研究人员发现了可以替代转录因子的小分子化合物组合可对细胞进行分化诱导，也可使已分化完成的细胞逆转为具有多能性甚至全能性的细胞。近来，清华大学药学院丁胜团队发现了一种全新的药物组合——TTNPB、1-Azakenpaullone、WS6，这三种小分子药物组合可以将小鼠多能干细胞诱导成具备转变为完整有机体潜能的全能干细胞。丁胜团队将这类细胞命名为化学诱导全能干细胞——ciTotiSCs (chemically induced totipotent stem cells)。这些细胞在转录组、表观基因组和代谢组水平上均和全能二细胞胚胎细胞类似<sup>[23]</sup>。在讲解类器官构建过程中向学生介绍上述细胞重编程知识，既可以帮助学生认识到类器官构建的复杂性，也可为学生建立对细胞重编程的生物化学基础的初步认识，为学生学习干细胞等细胞生物学知识打下基础。

## 2.5 药物靶点

分子生物学兴起后，基于靶点的药物发现成为新药研发的主流模式。与传统的基于表型的药理学筛选相比，靶点驱动的药物筛选模式更加直观高效，被学术和工业界寄予厚望<sup>[24]</sup>。类器官芯片除了可用于经典的基于血管生成表型的肿瘤药物发现之外，也可用于药物靶点的识别和发现。同时随着新药发现理论的逐步完善，基于靶点的药物发现也要通过层层表型筛选才能进入临床试验阶段；而表型筛选出的药物也要确认其相关靶点或者生物标记物。基于靶点的药物发现和表型筛选这两种模式的分界线已逐渐变得模糊。在此可以肿瘤类器官的表型筛选和类肺器官的哮喘药物靶点识别<sup>[25]</sup>为例，介绍类器官芯片的两个应用。可向学生讲解药物靶点的“锁钥理论”，以及常见药物靶点举例。同时也可进一步讲解药物靶点的化学基础，讲解酶激动剂、抑制剂，蛋白变构以及离子通道、G蛋白偶联受体等概念<sup>[26]</sup>。

## 2.6 蛋白-蛋白相互作用

蛋白-蛋白相互作用(protein-protein interaction, PPI)是细胞生命活动的化学基础之一。PPI在肿瘤的发生发展、侵袭转移过程中发挥着关键的调控作用。PPI界面因作用面积大、缺乏药物结合口袋等

特点, 长期被认为是“不可成药靶点”。近年来随着高分辨蛋白质组学的快速发展, 靶向PPI的小分子药物成为新药研发的前沿领域<sup>[27]</sup>。在此, 可以举例介绍蛋白-蛋白相互作用调控的经典抗癌模型, 如P53/MDM2, BCL-2/BAX和MYC/MAX等, 以及相应的小分子药物研发进展。也可以向学生布置开放性探索课题, 启发学生设计实验方案, 构建靶向重要蛋白-蛋白相互作用的类器官模型用于抗肿瘤药物筛选。学生在实验方案设计时可以综合类器官芯片构建和药物筛选中涉及的生物化学知识, 本部分内容也可作为课程大作业考察学生对学习内容的掌握情况。

### 3 类器官芯片的未来及挑战

类器官技术作为一种新兴的动物实验研究的替代技术, 目前仍处于发展的早期阶段。虽然美国FDA已经在全球率先接受类器官芯片数据作为新药审核依据, 但在我国还处于早期尝试和政策摸索之中。我国政府已经认识到类器官芯片技术的未来战略地位, 如上海市科委于2022年推出了类器官芯片的“实验动物研究领域”专项课题经费, 用于资助类器官芯片的前沿技术探索。复旦大学、清华大学、浙江大学、上海交通大学等国内高校和中国科学院上海微系统所等科研机构也都大批涌现了类器官的研究团队, 相信在这一领域国内研究团体会迅速赶上, 在未来发挥更大的技术带头作用, 并最终引领全球的类器官学科发展。

现阶段类器官技术的主要瓶颈有: 类器官的种类不够丰富、同时数据量不足, 难以在短期内撼动传统细胞和动物实验的地位。此外, 单一的类器官往往难以模拟整个人体环境。因此也需要大力发展多器官芯片的串并联技术。人体内各种生命活动, 包括疾病发生发展、免疫应答、药物吸收代谢等都是多个组织器官相互协调作用的结果。在未来可通过模块化设计进行多种类器官的大规模串并联培养和功能耦联。例如可构建一种仿生人肠-肝-脑类器官微生理系统, 并与免疫细胞和肠道微生物结合研究神经退行性疾病帕金森的病理机制。并通过研究不同器官的免疫应答反应和宿主-微生物之间特异性的相互作用发现肠道微生物来源的代谢组学指标和帕金森的发病进程的关联性。类器官互作芯片体系可在一定程度上解决传统器官芯片中细胞系、动物细胞等细胞来源的局限, 以多种类型的类器官为研究对象, 可为人体系统性疾病研究和药物开发提供新的平台, 助力我们以更完整的角度筛选新型药物和药物安全性评价<sup>[28]</sup>。

此外, 多器官联合芯片将会具备更大通量, 以提升药物筛选和安全性评估的效率, 进一步缩减实验周期、降低成本。未来, 全器官的联合将是多重类器官芯片的可视化最终版本, 即人类芯片(Human-on-a-chip)。人类芯片将成为我们探索人体奥秘、提升生命健康福祉的终极工具, 并最终有望取代基于志愿者的临床试验来进行有效性评价, 开创药物研发的全新格局。

### 4 类器官相关“生物化学”课程设计建议

前文所述, 类器官及其应用背后蕴含有丰富的生物化学知识, 对其部分的介绍可以很好地将生物化学中的多个基本概念有机串联起来, 使得学生的学习不拘泥于课本概念, 而是在实际案例中加以分析应用, 从而加强学生对生物化学知识的综合理解<sup>[29]</sup>。有关类器官及其应用的介绍, 适合放在“生物化学”课程教学的最后, 以综合知识应用考察的形式, 串接整个学期的教学内容。教学形式可以包括4个课时的课堂讲授, 及4个课时的学生自主学习与文献综述。对于药学相关专业的学生, 类器官应用的介绍可以将重点突出为“类器官在药物筛选中的应用”, 以更好地符合专业特点。该部分的引入, 可以增加“生物化学”教学内容的丰富性和趣味性, 可更好地激发学生学习兴趣, 培养学生创造力。

在此以复旦大学药学院为例, 介绍“生物化学”课程设置的基本情况。本文讨论的“生物化学”课程为复旦大学药学院面向药学专业本科生专门设置, 为4学分96课时的专业必修课。授课对象以药学专业本科生为主, 兼有少量基础医学、预防医学等专业学生。课程教材为人民卫生出版社的《生物化学》(第9版), 主编姚文兵。和本校基础医学院设置的面向临床医学、基础医学等医科大类

学生的“生物化学”课程相比，减少了基因表达调控、基因重组与基因工程等分子生物学内容，学分也相应减少了0.5分。

在多年的教学实践中，“生物化学”课程取得了较好的教学效果，学生反馈良好。然而该课程也存在一些问题需要解决，主要体现在以下两个方面。其一，该课程教学内容未能很好地结合药学专业特色，知识和学生未来学术与职业发展存在一定程度的脱节。其二，该课程内容和药类专业大类基础课程“有机化学”存在部分内容的重复。在药类专业所学4学分96学时的“有机化学”课程中，最后10个学时为脂类化合物，碳水化合物(糖类)，氨基酸、多肽和蛋白质，核酸等内容的介绍。其内容和“生物化学”的前几个章节存在不少的重复，虽然后者内容更加丰富详细，仍然对学生的学习兴趣产生了不利的影响。在学生对教学内容的反馈中，多人次提出对课程内容安排重复的意见。

在此背景下，笔者提出可以适当在“生物化学”课程中减少对脂类化合物，碳水化合物(糖类)，氨基酸、多肽和蛋白质，核酸等知识内容的重复介绍，压缩对课本概念的机械讲授内容；在学时不变的前提下，可以在课本知识讲授完成后，安排8课时的类器官相关教学内容。其中包括4个课时的课堂讲授，以授课老师为主讲述类器官的基本概念、发展历程和应用领域，并结合领域前沿进展进行适当拓展。另外4个课时内容以学生自主学习和分享为主，将学生分为5-6人的讨论小组，每个小组发放一篇类器官相关文献作为应用案例。学生利用两周课程间隙进行小组学习，于第二次课程中以小组为单位进行分享汇报，既要归纳总结文献中的类器官应用案例，也要对案例中蕴含的生物化学原理进行分析。将学生被动的课堂学习，变换为主动的开放式学习，寓教于乐<sup>[30]</sup>。

该部分教学实践的学习目标、教学活动、反馈和评估等内容如下：

1. 学习目标：对类器官的基本概念以及应用领域有基本的了解，加深对细胞内和细胞外基质中物质的化学基础的理解掌握，熟悉细胞分化、细胞重编程等概念和原理，可以应用药物靶点、蛋白-蛋白相互作用等概念对药物筛选过程进行分析探索。

2. 教学活动：采用以课程教学和主动式学习、小组讨论等多种形式相结合的多维度教学模式，鼓励学生进行探索创新。

3. 反馈与评估：采用教师和学生的双向互动式教学评估方式。在小组分享汇报中，教师利用自己的专业背景进行点评和内容补充。同时学生也实时参与到教学反馈评估中来，在其它小组进行汇报时，可以随时提出问题、进行辩论。在所有小组讨论完毕后，可以投票选出今天的最佳报告，同时也可对整体课堂效果满意度进行打分。

有关类器官及其应用的相关介绍，除了按照本文设置在药类专业必修课程“生物化学”中外，也可引进至医药大类多个专业的分子生物学、生物医学工程、分析化学、微流控技术等专业课程中来<sup>[31-33]</sup>，课程内容及教学活动设置可参考本文。

## 5 结语

基于类器官芯片的药物筛选，其背后蕴含的生物化学原理异常丰富，非常适合作为补充性课程内容加强医药类本科生和研究生对生物化学知识的综合掌握。本文在此抛砖引玉，希望可以作为相关课程设计和大学生创新探索内容的启发。同时也期待更多一线科研工作者可以加入到类器官芯片的研发及教学工作中，共同为培养“面向人民生命健康”的医药类创新人才添砖加瓦。

## 参 考 文 献

- [1] 祁武, 叶世慧, 林俊强, 林亮, 吴霞, 林飞龙, 柯浩, 赵丽敏. 现代肿瘤医学, **2023**, 31 (11), 2124.
- [2] 邱广志, 喻礼怀, 张昌卫, 董丽. 动物营养学报, **2023**, 35 (7), 4231.
- [3] 中国抗癌协会肿瘤多学科诊疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤内分泌专业委员会. 中国癌症杂志, **2022**, 32 (7), 657.

- [4] Zhang, B. Y.; Korolj, A.; Lai, B. F. L.; Radisic, M. *Nat. Rev. Mater.* **2018**, *3* (8), 257.
- [5] 邹臻杰. 新药研发或不再需要动物试验——类器官与器官芯片将成下一风口. 第一财经日报, 2023-05-11(A06).
- [6] 王亚清, 陶婷婷, 秦建华. 中国科学: 生命科学, **2023**, *53* (2), 211.
- [7] 马连素, 李军男. 实验动物科学, **2023**, *40* (2), 94.
- [8] Vlachogiannis, G.; Hedayat, S.; Vatsiou, A.; Jamin, Y.; Fernández-Mateos, J.; Khan, K.; Lampis, A.; Eason, K.; Huntingford, L.; Burke, R.; *et al. Science* **2018**, *359* (6378), 920.
- [9] 王祥龙, 田雨闪, 陈欢, 侯宏卫, 胡清源. 中国细胞生物学学报, **2022**, *44* (10), 2006.
- [10] 秦建华, 张敏, 于浩, 李中玉. 中国科学院院刊, **2017**, *32*, 1281.
- [11] 侯宇, 赵琳, 高照, 姜勇, 郭晓宇, 屠鹏飞, 艾晓妮. 基于肝代谢的抗肿瘤高通量器官芯片在药物筛选中的应用//中国化学会第十二届全国微全分析系统学术会议, 第七届全国微纳尺度生物分离分析学术会议, 第七届国际微流控学学术论坛, The 11th International Symposium on Microchemistry and Microsystems摘要集. 中国化学会第十二届全国微全分析系统学术会议, 第七届全国微纳尺度生物分离分析学术会议, 第七届国际微流控学学术论坛, The 11th International Symposium on Microchemistry and Microsystems, 陕西杨凌, 2019年5月17-20日. 陕西 杨凌, 2019: 24-26.
- [12] Cho, A.-N.; Jin, Y.; An, Y.; Kim, J.; Choi, Y. S.; Lee, J. S.; Kim, J.; Choi, W.-Y.; Koo, D.-J.; Yu, W.; *et al. Nat. Commun.* **2021**, *12*, 4730.
- [13] Wang, Y.; Wang, H.; Deng, P.; Tao, T.; Liu, H.; Wu, S.; Chen, W.; Qin, J. *ACS Biomater. Sci. Eng.* **2020**, *6* (10), 5734.
- [14] Schuster, B.; Junkin, M.; Kashaf, S. S.; Romero-Calvo, I.; Kirby, K.; Matthews, J.; Weber, C. R.; Rzhetsky, A.; White, K. P.; Tay, S. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 5271.
- [15] Rajan, S. A. P.; Aleman, J.; Wan, M.; Zarandi, P. N.; Nzou, G.; Murphy, S.; Bishop, C. E.; Sadri-Ardekani, H.; Shupe, T.; Atala, A.; *et al. Acta Biomater.* **2020**, *106*, 124.
- [16] 丁友真. 动物学杂志, **1984**, No. 5, 47.
- [17] 马卫列, 张志珍. 中国高等医学教育, **2020**, 287 (11), 60.
- [18] 何航道. 多学科融合背景下的生物化学教学实践研究[博士学位论文]. 昆明: 云南师范大学, 2018.
- [19] 罗雅馨, 毕浩然, 陈晓旭, 杨琨. 中国组织工程研究, **2021**, *25* (11), 1785.
- [20] 杨滢, 王思瑶, 郝林琳, 张一宁. 肿瘤, **2021**, *41* (11), 792.
- [21] 许婷婷, 刘玮, 赵著梅. 产业与科技论坛, **2022**, *21* (3), 39.
- [22] 周璨, 杨利楠, 杨琨, 刘琪. 中国组织工程研究, **2021**, *25* (25), 4038.
- [23] 刘传书. 再生医学突破, 中国科学家诱导出人类全能干细胞. 科技日报, 2022-03-23(001).
- [24] 谢雨礼. 张江科技评论, **2020**, *18* (1), 57.
- [25] 李晓娜, 齐先梅, 张田甜, 王婧. 中国病理生理杂志, **2023**, *39* (2), 366.
- [26] 郭丹丹, 吕狄亚, 王辉, 陈啸飞. 广东化工, **2022**, *49* (12), 215.
- [27] 陈曦, 蒋南. 中国医药工业杂志, **2023**, *54* (2), 182.
- [28] 冯晓, 孟倩, 陈巍, 余磊, 黄卫人. 中国生物工程杂志, **2022**, *42* (Z1), 112.
- [29] 王晓霞, 刘红林, 刘志荣, 于保峰. 基础医学教育, **2023**, *25* (4), 297.
- [30] 王聪睿, 董卫华, 王小引, 单琳琳, 杨保胜. 新乡医学院学报, **2010**, *27* (4), 427.
- [31] 林远海, 王晓宇, 王俊生. 西部素质教育, **2023**, *9* (12), 179.
- [32] 郑梅竹, 潘奕辰, 鲁婷婷, 陆瑶, 张薇, 范亚军. 长春师范大学学报, **2023**, *42* (6), 173.
- [33] 毛颖基. 赤峰学院学报(自然科学版), **2023**, *39* (2), 102.