ICS 11.120
CCS C 27

T/CICC

中 国 指 挥 与 控 制 学 会 团 体 标 准

T/CICC 28002-2026

肠肝互作芯片通用规范

General Specification for Gut-Liver Interaction Chips

2026-**-**发布　　2026-**-**实施

中国指挥与控制学会　发布

目　　次

前　　言 V
1 范围 1
2 规范性引用文件 1
3 术语和定义 1
4 缩略语 4
5 芯片系统一般规定 4
5.1 伦理要求 4
5.2 生物安全 4
5.3 试验环境条件 4
6 产品分类与药物评价适用场景 4
6.1 分类依据 4
6.2 药物适配场景 4
7 芯片及配套耗材技术要求 5
7.1 通用要求 5
7.2 基底材料与药物低吸附指标 5
7.2.1 基底材料类型 5
7.2.2 药物低吸附指标 5
7.3 三维包埋基质要求 5
7.3.1 生物安全指标 5
7.3.2 结构与力学性能 6
7.3.3 药物低吸附性能 6
7.4 流体管路及配套耗材要求 6
7.4.1 流体耗材性能 6
7.4.2 动态灌流整机系统验收指标 6
8 药物 ADME 体外评价试验操作规范 6
8.1 仪器试剂管控 6
8.2 药物受试物前处理与基质干扰验证 6
8.3 肠、肝类器官（或者细胞）接种培养 7
8.4 动态灌流与分段取样 7
8.5 类器官病理染色 7
8.5.1 总体要求 7
8.5.2 样本取材与固定要求 7

8.5.3 HE 染色形态评价要求 7
8.5.4 免疫荧光染色功能评价要求 8
8.5.5 染色有效性判定 8
8.6 试验分组 8
8.6.1 总体分组要求 8
8.6.2 空白介质对照组 8
8.6.3 基质空白对照组 8
8.6.4 模型对照组 8
8.6.5 药物受试物试验组 8
8.6.6 分组质控规则 9
9 检测方法与结果判定准则 9
9.1 细胞活性、肠屏障、肝代谢功能检测 9
9.1.1 总体要求 9
9.1.2 细胞活性定量检测 9
9.1.3 肠道屏障功能检测 9
9.1.4 肝脏代谢功能检测 9
9.1.5 检测质控规范 10
9.2 药物吸收代谢定量计算 10
9.2.1 一般原则 10
9.2.2 基质吸附损耗校正要求 10
9.2.3 药物累积吸收量与吸收率计算要求 10
9.2.4 药物代谢消除率计算要求 10
9.2.5 药物代谢产物转化率计算要求 10
9.2.6 动力学参数拟合要求 10
9.2.7 定量数据有效性判定 11
9.3 H&E 形态观察与药物脏器毒性分级判定 11
9.3.1 检测目的 11
9.3.2 形态学观测指标 11
9.3.3 四级脏器毒性分级标准 11
9.3.4 分级判定通用规则 12
9.4 数据有效性与修约 12
9.4.1 数据取舍规则 12
9.4.2 数值修约要求 12
9.4.3 有效数据判定 12

9.4.4 结果记录要求 12
10 芯片系统质量控制 13
11 芯片试验数据管理 13
12 芯片系统检验规则 13
附录 A 14
A.1 概述 14
A.2 仪器设备、试剂与耗材 14
A.2.1 仪器设备 14
A.2.2 耗材 14
A.2.3 试剂及培养基 14
A.3 组织样本获取与预处理 14
A.3.1 组织获取与运输 14
A.3.2 组织预处理 14
A.3.3 组织清洗 14
A.4 组织消化与细胞悬液制备 14
A.5 类器官原代培养 14
A.5.1 人肠道类器官原代培养 14
A.5.2 人正常肝脏类器官原代培养 15
A.6 类器官传代操作 15
A.6.1 传代判定标准 15
A.6.2 人肠道类器官传代 15
A.6.3 人肝脏类器官传代 15
A.7 肝脏类器官分化诱导 15
A.8 类器官冻存与复苏 15
A.8.1 类器官冻存 15
A.8.2 类器官复苏 15
A.9.2 芯片原位包埋 15
A.9.3 静态预培养质控判定 16
A.10 污染处置 16
A.11 通用注意事项 16
附录 B 17
B.1 通用说明 17
B.2 基质吸附与自然降解校正计算 17
B.2.1 药物体系总损耗率计算公式 17

B.2.2 校正后有效药物浓度计算公式 17
B.3 药物吸收参数计算 17
B.3.1 单时段药物净吸收量计算公式 17
B.3.2 累积药物吸收总量计算公式 18
B.3.3 药物累积吸收率计算公式 18
B.4 药物代谢消除参数计算 18
B.4.1 药物特异性代谢消除率计算公式 18
B.4.2 药物平均代谢消除速率计算公式 18
B.5 药物代谢转化参数计算 19
B.5.1 原型成分代谢转化率计算公式 19
B.5.2 代谢产物相对生成率计算公式 19
B.6 药代动力学核心参数计算 19
B.6.1 消除半衰期计算公式 19
B.6.2 平均滞留时间计算公式 19
B.6.3 体外药物清除率计算公式 19
B.7 数据有效性判定计算 20
参考文献 21

前　言

本文件按照 GB/T 1.1-2020《标准化工作导则 第 1 部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

本文件由中国指挥与控制学会提出并归口。

本文件起草单位：中国中医科学广安门医院、中国医学科学院药物研究所、中国中医科学院西苑医院、中国中医科学院健康产业研究所、中国科学院国家纳米科学中心等。

本文件主要起草人：陈鹏、马涛、李一帆、牛嘉辉、崔钊、黎彩凤、李嘉萌、邓世文。

肠肝互作芯片通用规范

1 范围

本文件规定了药物吸收代谢类器官芯片的产品分类、芯片及配套耗材技术要求、药物ADME体外评价试验操作规范、检测方法与结果判定准则、质量控制、数据管理及检验规则等技术内容。

本文件仅适用于人源肠肝动态灌流类器官芯片，用于口服化学药、生物药及中药等不同类型药物体外ADME与脏器毒性初筛，动物源类器官不适用。本文件不适用于单脏器芯片、动物试验、药物临床评价、外用及注射药物检测；静态肠肝芯片仅作预筛选，不得出具正式ADME定量报告。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

GB 19489-2008 实验室生物安全通用要求

GB/T 2423.23-2013 环境试验 第2部分：试验方法 试验Q：密封

GB/T 8170-2008 数值修约规则与极限数值的表示和判定

GB/T 16886.5-2017 医疗器械生物学评价 第5部分：体外细胞毒性试验

GB/T 38736-2020 人类生物样本保藏伦理要求

GB/T 40364-2021 人类生物样本库基础术语

T/CSB 0004-2024 器官芯片 肠 第2部分：模型功能检测规范

T/CSBME 083-2024 器官芯片定义、分类及基底材料选择基本要求

T/CSCB 0013-2022 人肠道类器官

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

类器官 organoids

由干细胞或前体细胞体外培养形成，由组织器官特异性的多种细胞组成，具有特定器官关键结构和功能特性的三维（3D）细胞培养物。

[来源：T/CSCB 0013-2022, 3.1]

3.2

人肠道类器官 human intestinal organoid

由人体正常肠道干细胞体外培养，可自我组装、长期更新，包含多种成熟肠道上皮细胞的三维类器官。

[来源：T/CSB 0004-2024]

3.3

人肝细胞类器官 human hepatocyte organoid

利用原代肝细胞或肝脏干细胞诱导构建，能够模拟肝脏实质组织特征，具备白蛋白分泌、外源物代谢功能的三维类器官。

3.4

器官芯片 organ-on-a-chip

微生理系统的一个子集，通过在微流控芯片上构建复杂的生理系统，体外再现生物组织和器官的结构和功能，模拟生理病理微环境，以支持对组织形态、生理功能、病理发展、药物响应等方面的观测分析。

[来源：T/CSBME 083—2024, 3.2]

3.5

肠肝互作类器官芯片 gut-liver interactive organ chip

通过微流控动态灌流体系耦合肠道与肝脏类器官单元，模拟人体肠肝双向生理互作、肠肝循环及药物吸收、转运、代谢交互过程的多器官仿生芯片。

3.6

微流控 microfluidics

一种利用数十至数百微米微管道操控微量流体的技术体系，可构建可控的流体剪切力、浓度梯度与动态循环微环境，弥补传统静态细胞培养的不足。

3.7

动态灌流 dynamic perfusion

依托微流控系统对芯片培养介质进行持续动态输送，模拟人体体液循环与流体力学环境，实

现类器官动态培养、物质转运及代谢交互的体外培养模式。

3.8

流体剪切力 fluid shear stress

流体沿固体接触面流动产生的黏性切向应力，单位 Pa。微流控灌流过程中作用于基质及类器官表面，流速直接影响剪切力大小；不合理的剪切力会损伤肠、肝类器官结构与功能，影响药物 ADME 试验结果可靠性。

3.9

三维包埋 3D embedding

以细胞外基质、功能水凝胶等为三维支架，嵌合细胞构建立体培养体系，可调控基质理化特性，支撑类器官自组织成型与功能分化，是肠肝类器官培养和药物代谢评价的基础技术。

3.10

肠肝循环 enterohepatic circulation

药物受试物及其代谢产物经肝脏分泌排入肠道，部分活性组分在肠道被重吸收，经门静脉回流至肝脏，形成的循环转运过程，是本肠肝类器官芯片重点模拟的生理通路。

3.11

药物受试物 drug test substance

用于本芯片体系体外评价的药物单体、药物提取物、药物复方的统称。

3.12

药物吸收代谢 drug absorption and metabolism

药物受试物经肠道屏障跨膜吸收入血，转运至肝脏完成代谢转化、灭活与排泄，依托肠肝循环调控药效与脏器毒性的生理过程。

3.13

体外 ADME 评价 in vitro ADME evaluation

在体外仿生模型中开展的药物吸收（Absorption）、分布（Distribution）、代谢（Metabolism）、排泄（Excretion）特征检测与规律分析的试验评价过程。

3.14

非特异性吸附 non-specific adsorption

芯片基底、三维包埋基质、流体管路依靠氢键、疏水作用等分子间作用力，非选择性结合不同类型药物的特征成分（包括中药生物碱、多酚、萜类）等活性组分的现象。

4 缩略语

ADME-吸收、分布、代谢、排泄（Absorption、Distribution、Metabolism、Excretion）

ALB-白蛋白（Albumin）

BME-基底膜提取物（Basement Membrane Extract）

CYP3A4-细胞色素 P450 3A4（Cytochrome P450 3A4）

ECM-细胞外基质（Extracellular Matrix）

TCM-药物（Traditional Chinese Medicine；药物的一类）

ZO-1-紧密连接蛋白 ZO-1（Zonula Occludens-1）

5 芯片系统一般规定

5.1 伦理要求

本标准涉及人源生物样本及类器官试验，应符合 GB/T 38736-2020 伦理要求，遵循尊重、互惠、公正、无伤害原则，保护样本捐赠者隐私与合法权益。样本采集、试验实施须经伦理委员会审查批准，试验前签署书面知情同意文件并长期存档；严禁超出授权范围使用样本、泄露捐献者隐私、开展生物样本交易。试验方案变更、既往留存样本再次利用时，应重新履行知情同意相关程序，并建立全程可追溯台账；涉及弱势群体的研究应严格管控试验风险。

5.2 生物安全

人源生物样本处理、类器官培养及芯片试验操作，应符合 GB 19489-2008《实验室生物安全通用要求》。试验开展前应完成生物风险评估，在相应防护等级实验室实施；试验人员经专项培训考核合格后方可上岗，并定期开展健康监测。生物样本实行专人管理、分区存放、采用唯一编码追溯；仪器设备定期灭菌校准，实验区域规范化消杀，实验废弃物灭活后处置。建立生物安全应急预案并组织演练，突发安全事件及时处置与上报。

5.3 试验环境条件

类器官制备、三维包埋培养、动态灌流试验及药物吸收代谢评价，应在标准化洁净细胞实验室内开展。实验室实行功能分区管理，无菌操作在超净工作台内完成，防止交叉污染；培养环境恒定维持温度 37 ℃、CO_2体积分数 5%、相对湿度 90%～95%，定期开展洁净度检测、设备校准与维护，细胞培养洁净区万级洁净度；CO_2设备每 3 个月校准；温湿度记录仪数据每日记录。

6 产品分类与药物评价适用场景

6.1 分类依据

本标准以芯片搭载器官单元类型、微流体培养模式作为双重分类依据；

按搭载器官类型划分：单器官类器官芯片；肠肝双器官互作类器官芯片；

按流体运行方式划分：静态类器官芯片；动态灌流类器官芯片；

两类分类维度可交叉组合，形成不同规格芯片，分别适配不同药物体外评价试验需求。

6.2 药物适配场景

单器官静态类器官芯片，适用于药物肠道吸收或肝脏代谢单一环节的初步筛选；

单器官动态灌流类器官芯片，适用于单一脏器长期药物暴露毒性观测；

静态肠肝共培养芯片，可用于短期药物代谢预实验，但无法完整模拟体内肠肝物质循环过程；

动态灌流肠肝互作类器官芯片为本标准核心试验模型，可模拟人体肠肝循环双向物质交换过程，适用于药物单体、药物提取物及药物复方的完整体外 ADME 评价，可系统开展药物吸收、转运、脏器代谢互作、药效及安全性综合研究。

7 芯片及配套耗材技术要求

7.1 通用要求

类器官芯片基底材料应能够支持芯片制造并保障细胞及组织生理活性。在这些基础之上，促进组织模型复现相应器官的生理与病理结构、过程、功能等。

7.2 基底材料与药物低吸附指标

7.2.1 基底材料类型

类器官芯片基底材料通常包括但不限于玻璃、硅片、聚二甲基硅氧烷、有机玻璃、聚苯乙烯、聚碳酸酯、聚对苯二甲酸乙二醇酯、纤维素，模拟细胞外基质的各类水凝胶，以及脱细胞基质等生物相容性良好的材料。

7.2.2 药物低吸附指标

所有直接接触药物受试物的基底，需同时满足以下量化限值：

1.可见光透光率（390 nm～780 nm）≥80%，满足明场、荧光显微成像观测需求；

2.密封性按 GB/T 2423.23 开展液体渗漏测试，各微通道、培养腔无渗漏、腔室间无流体串扰；

3.微通道几何尺寸加工相对误差≤±5%；

4.对生物碱、多酚、萜类药物活性成分静态非特异性吸附率≤5%；

5.基底无杂质析出，可耐受环氧乙烷、低温等离子常规灭菌；灭菌后透光、吸附性能波动≤10%；

6.普通基底可实施表面改性降低吸附，改性完成后需复测吸附指标，达标后方用于药物体外 ADME 试验。

7.3 三维包埋基质要求

7.3.1 生物安全指标

三维包埋基质应按照 GB/T 16886.5-2017 开展体外细胞毒性检测，可采用中性红摄取试验（NRU）、MTT 试验、XTT 试验定量测试；以空白细胞对照组为参照，细胞相对存活率应≥70%。开展 7 d 及以上长期动态灌流试验时，细胞相对存活率宜不低于 90%。基质内毒素含量应≤0.5

EU/mL，原料不应含有异种肿瘤源性杂质；不同批次基质的力学、吸附性能相对偏差应≤10%，保障平行试验数据具有可比性。

7.3.2 结构与力学性能

基质应具备连通多孔结构，孔径控制在 20 μm-150 μm，弹性模量 0.1 kPa-10 kPa；基质降解速率可控，支架完整结构应稳定维持 7 d 以上，表面带有适配人肠道、人肝细胞类增殖分化的细胞黏附位点。

7.3.3 药物低吸附性能

基质对生物碱、多酚、萜类等不同类型药物的典型活性成分（包括中药特征成分）静态非特异性吸附率应≤5%；基质不应与药物组分发生化学反应，不应干扰活性物质含量检测。经环氧乙烷、低温等离子等常规灭菌处理后，基质力学、吸附性能变化幅度应≤10%。

7.4 流体管路及配套耗材要求

7.4.1 流体耗材性能

直接接触培养基、药物受试物的管路、储液腔体、采样接头、滤器等流体配套耗材应具备良好生物相容性，依据 GB/T 16886.5-2017 开展细胞毒性检测，细胞相对存活率≥70%，并满足下列量化指标：

1.对生物碱、多酚、萜类等不同类型药物的典型活性成分（包括中药特征成分）静态非特异性吸附率≤5%；

2.管路内壁光滑，减少流体滞留吸附；连续 7d 不间断动态灌流无渗漏、无杂质析出，回路死体积尽量降低；

3.不与药物组分发生化学反应，不干扰活性物质含量检测；

4.可耐受环氧乙烷、低温等离子常规灭菌，灭菌后力学、低吸附性能变化幅度≤10%；

5.配套滤器截留粒径适配，可完全截留类碎片、凝胶颗粒，避免微通道堵塞。

7.4.2 动态灌流整机系统验收指标

整套肠肝动态灌流系统应满足整机量化要求：

1.流速控制精度 ±2%，可连续稳定不间断运行 7d；

2.配套温度传感器检测误差≤±0.5℃，pH 传感器检测误差≤±0.1；

3.宜集成原位图像在线监测模块，实时观测类器官形态；

4.多器官循环管路无交叉串液，介质输送时序可控，满足肠肝循环模拟试验需求。

8 药物 ADME 体外评价试验操作规范

8.1 仪器试剂管控

动态灌流泵、显微成像设备、色谱检测设备应定期校准。培养基、缓冲液和试验试剂在有效期内规范配制、储存。流体管路、储液腔体、采样器具使用前完成灭菌处理。所有芯片基底、包埋基质、流体耗材试验前应完成药物低吸附性能验证，吸附指标满足要求后用于 ADME 试验。

8.2 药物受试物前处理与基质干扰验证

中药、化学药和生物药受试物应依据其理化性质及类器官耐受范围进行前处理：中药单体、提取物及复方采用适宜溶媒或细胞培养基配制，必要时经离心、过滤等步骤去除不溶性杂质，并关注多成分、色素及内源性成分对检测的影响；化学药按溶解度、稳定性和给药浓度选择培养基或适宜溶媒配制，控制有机溶剂比例，避免药物及溶媒引起细胞损伤；生物药根据蛋白/抗体等大分子特性采用相容缓冲液或培养基配制，避免反复冻融、吸附、聚集及活性降低。三类受试物正式开展 ADME 评价前均应进行基质干扰验证，分别比较纯标准品、空白细胞培养基或芯片孵育基质加标样品的色谱响应，考察基质和溶媒引起的离子抑制或增强、峰重叠、非特异性吸附及信号漂移等影响；如存在明显干扰，应优化前处理、分离或检测条件，确认方法的选择性、准确性和稳定性满足要求后方可进入正式试验。

8.3 肠、肝类器官（或者细胞）接种培养

筛选形态完整、无明显凋亡、直径处于适用区间、传代 3 代~10 代的人肠道、肝脏类器官 / 功能细胞，按规定密度包埋于低吸附三维包埋基质。基质固化后恒温静态预培养，待类器官结构稳定、肠道屏障与肝脏代谢功能初步形成后开启动态灌流；存在大面积脱落、持续凋亡的模型不得开展 ADME 试验。类器官分离、传代、分化操作参照附录 A。

8.4 动态灌流与分段取样

1.静态预培养经质控判定合格后方可启动动态灌流。灌流介质采用肠道、肝脏类器官完全培养基；应优化灌流流速，避免流体剪切力造成类器官损伤。连续动态灌流时长不宜超过 7 d。

2.将含药物受试物的培养基接入灌流回路开展试验，同步设置空白介质对照组、基质空白对照组。

3.按预设时间节点分段采集流出液；取样操作轻柔，防止基质扰动、类器官脱落，样品及时标识并控温保存。

4.灌流与取样全过程显微镜监测模型状态；出现基质破碎、类器官大量脱落、广泛凋亡或微生物污染时，对应组别数据应予废弃。

5.直接接触药物受试物的管路、储液单元、收集容器，应满足低吸附性能要求。

8.5 类器官病理染色

8.5.1 总体要求

动态灌流 ADME 试验结束后，应及时取出芯片内三维基质包裹的肠道、肝脏类器官样本，采用病理染色与免疫荧光染色进行结构与功能评价。所有染色操作应设置阴性对照、空白对照，排除非特异性染色与基质背景干扰。

8.5.2 样本取材与固定要求

试验结束即刻取出三维基质类器官样本，全程轻柔操作，避免挤压、拉扯造成结构破损。样本取出后迅速放入中性组织固定液固定，固定时间控制在 12 h ~ 24 h，防止细胞自溶、结构坍塌、

蛋白降解，保障后续切片与染色形态完整。

8.5.3 HE 染色形态评价要求

采用石蜡切片 HE 染色观察类器官整体组织结构、细胞排列致密性、胞核胞质形态。肠道类器官重点观察隐窝结构完整性、上皮极化状态、空泡变性、坏死脱落情况；肝脏类器官重点观察细胞均一性、水样变性、炎性浸润、结构离散程度，用于判定药物干预是否造成结构损伤或改善组织形态。

8.5.4 免疫荧光染色功能评价要求

肠道类器官应检测紧密连接蛋白 ZO-1、Occludin，评价肠道屏障完整性与上皮极化功能；肝脏类器官应检测白蛋白 ALB、细胞色素 CYP450 系列代谢蛋白，评价肝脏成熟度与药物代谢功能状态。可根据试验需求增设 Ki-67 增殖染色、TUNEL 凋亡染色、炎性因子染色，辅助评价药物对类器官增殖、凋亡、炎症微环境的调控作用。

8.5.5 染色有效性判定

染色结果背景清晰、无明显非特异性着色、定位准确、对照组信号正常方可纳入分析。存在切片褶皱、脱片、荧光淬灭、背景过高、染色不均的样本应作废重测，保证形态学结果真实对应药物 ADME 功能变化。

8.6 试验分组

8.6.1 总体分组要求

动态灌流药物 ADME 试验应统一设置空白对照组、基质空白对照组、模型对照组、药物受试物试验组，各组试验条件、培养环境、灌流参数完全一致，仅变量为药物受试物干预。所有组别均设置不少于 3 组生物学平行，保证试验数据具备统计学有效性。

8.6.2 空白介质对照组

仅采用无菌完全培养基开展动态灌流，无芯片、无基质、无类器官。该组用于扣除培养基自身成分降解、环境损耗、管路吸附带来的药液浓度基线误差，为药物活性成分吸附率、代谢转化率的精准计算提供空白校准依据。

8.6.3 基质空白对照组

芯片内包埋三维基质、无接种肠肝类器官，采用空白培养基同步动态灌流。该组用于排除三维基质、芯片基底、管路耗材对生物碱、多酚、萜类等药物活性成分的非特异性吸附与非生理损耗，消除材料干扰导致的 ADME 数据偏差。

8.6.4 模型对照组

接种正常肠、肝类器官芯片模型，全程采用无药物受试物的空白培养基动态灌流培养。该组作为类器官本底模型对照，用于判定类器官正常增殖、屏障结构、代谢功能的基线水平，区分药物干预引发的功能、结构变化与模型自身生理性波动。

8.6.5 药物受试物试验组

采用构建完成的肠肝类器官芯片模型，依据试验方案设置梯度浓度的药物受试物培养基进行动态灌流干预。用于检测不同剂量、不同时间节点药物活性成分的吸收量、代谢转化率，同步观察药物对类器官结构、屏障功能及肝脏代谢功能的调控效应，完成药物体外 ADME 特征与毒性效应评价。

8.6.6 分组质控规则

各组需同步上机、同步灌流、同步取样，试验周期、环境参数、灌流流速、取样间隔完全统一。若试验过程中出现某组别模型失效、污染、基质破损、流体异常等问题，该组别全部作废，需统一重启平行试验，严禁单组补测、分批试验，保障组间数据可比性。

9 检测方法与结果判定准则

9.1 细胞活性、肠屏障、肝代谢功能检测

9.1.1 总体要求

为量化评价药物受试物对肠、肝类器官存活状态、肠道屏障功能、肝脏药物代谢功能的调控效应，支撑药物体外吸收、代谢、毒性 ADME 结果判定，动态灌流试验结束后应统一开展类器官细胞活性检测、肠道屏障功能检测、肝脏代谢功能检测。所有检测需设置平行对照与空白校准，检测条件统一、操作规范，保证数据重复性与准确性，检测结果可对应药物多组分干预的功能学变化特征。

9.1.2 细胞活性定量检测

采用 MTT、XTT 或 CCK-8 比色法检测肠、肝类器官细胞相对存活率，适配三维基质包埋类器官样本检测场景，规避基质透光与基质吸附干扰。检测全程设置空白调零组、本底对照组，扣除培养基、基质、耗材对检测体系的吸光度干扰。细胞相对存活率按照空白模型对照组进行归一化计算，用于判定药物受试物是否存在细胞毒性、增殖调控效应，为药物 ADME 试验的模型有效性提供活性基线支撑。

9.1.3 肠道屏障功能检测

采用屏障完整性观测、紧密连接蛋白表达定量、屏障通透性检测联合评价肠道屏障功能。通过免疫荧光法定量检测肠道紧密连接核心蛋白 ZO-1、Occludin 的表达水平与分布连续性，反映肠道上皮极化与屏障结构完整度。可采用小分子荧光探针通透试验评价屏障通透能力，量化药物干预下肠道屏障的损伤与修复状态。肠道屏障功能指标直接对应药物肠道吸收、渗透转运特征，是解析药物体外吸收机制的核心功能参数。

9.1.4 肝脏代谢功能检测

从肝脏成熟功能与药物代谢能力两个维度开展检测，精准评价药物对肝脏 ADME 功能的影响。采用免疫荧光、qPCR 或蛋白定量方式检测肝脏类器官特异性白蛋白（ALB）表达水平，反映肝脏基础成熟功能与合成功能；重点检测药物代谢核心酶 CYP450 家族蛋白及基因表达水平，表征肝

脏药物代谢活化、转化与清除能力。肝脏代谢功能指标用于解释药物活性组分代谢转化率、代谢产物生成规律，是药物体外代谢评价的核心判定依据。为评价药物在肝脏类器官中的代谢转化、代谢物生成及清除过程，建议在给药前及给药后 0.5、1、2、4、8、12、24 和 48 小时进行动态采样，必要时根据药物代谢速率延长或增加时间点；同时检测培养上清和类器官细胞或组织裂解液中的原型药物及主要 I 相、II 相代谢物，必要时分析基质残留。样本经含内标有机溶剂处理后，采用 LC-MS/MS 或 UPLC-HRMS 进行定性定量分析，通过标准曲线、MRM/SRM 及全扫描二级质谱检测已知和未知代谢物，并结合归一化处理，评价原型药物消除、代谢物生成与累积、首次出现时间、峰值及代谢稳定性。

9.1.5 检测质控规范

所有功能检测需在动态灌流试验终止后固定时间窗口内完成，避免样本放置过久导致蛋白降解、细胞活性衰减，造成检测数据偏差。每组样本设置不少于 3 个生物学平行与 3 个技术平行，剔除异常离群数据。若检测体系背景值过高、平行样本差异过大、模型本底功能异常，该批次检测结果作废，需重新取样检测。

9.2 药物吸收代谢定量计算

9.2.1 一般原则

本章节规定微流控肠肝类器官芯片体系中，药物活性成分体外吸收、代谢相关指标的统一计算规则与判定要求。所有定量数据需经多重校正处理，剔除试验体系干扰因素，确保计算结果真实反映药物在肠肝耦合模型中的体外吸收、转运、代谢特征。所有检测浓度数据均采用生物学平行样本均值参与计算，保障数据可靠性与可比性。

9.2.2 基质吸附损耗校正要求

开展药物 ADME 定量计算前，应采用无类器官的基质空白对照组数据，校正三维基质、芯片基底、流体管路等耗材对药物多酚、生物碱、萜类等活性成分的非特异性吸附损耗，同时扣除培养基药物自然降解影响。具体校正及损耗计算方法见附录 B。

9.2.3 药物累积吸收量与吸收率计算要求

基于动态灌流全程各时间节点的进出口药液浓度、恒定灌流流速及取样间隔，计算药物活性成分跨肠道类器官屏障的单时段净吸收量与试验周期累积吸收总量，最终核算药物累积吸收率，量化评价药物肠道渗透吸收能力及时间依赖性吸收特征，具体计算方法见附录 B。

9.2.4 药物代谢消除率计算要求

结合不同时间点药液残留浓度变化，绘制药物成分浓度-时间动态衰减曲线，区分非特异性自然衰减、材料吸附衰减与肠肝类器官特异性代谢衰减，计算药物体外代谢消除速率与特异性代谢消除率，客观表征肝脏类器官对药物原型成分的代谢清除能力，具体计算方法见附录 B。

9.2.5 药物代谢产物转化率计算要求

通过同步定量检测药物原型成分及体内主要代谢产物的动态含量变化，核算原型药物代谢损

耗量、代谢产物生成量，计算原型成分代谢转化率与代谢产物相对生成率，用于表征药物在肠肝耦合体系中的Ⅰ相、Ⅱ相代谢转化规律，具体计算方法见附录 B。

9.2.6 动力学参数拟合要求

基于 7 d 完整动态灌流时间序列浓度数据，采用体外非房室模型或经典药代动力学模型拟合药物核心 ADME 动力学参数，包含消除半衰期、平均滞留时间、体外清除率等关键指标。拟合数据不得缺失关键时间节点，拟合优度需满足统计学可信区间要求，保障药代参数稳定、可重复、可对比，具体拟合计算方法见附录 B。

9.2.7 定量数据有效性判定

所有参与 ADME 计算的试验数据，必须依次完成空白介质校正、基质吸附校正、本底代谢校正三重校正，未完成校正的数据不得用于药物吸收代谢结果评价。校正后平行样本数据变异系数应不大于 15%，超出该阈值的时间点数据判定为无效，需重新取样复测，数据有效性判定计算方法见附录 B。

9.3 H&E 形态观察与药物脏器毒性分级判定

9.3.1 检测目的

对动态灌流完成后的肠道、肝脏三维类器官进行石蜡切片 HE 染色，通过组织微观形态定性表征受试药物引发的上皮结构破坏、细胞变性、炎性浸润、细胞坏死等器质性损伤；建立标准化毒性分级体系，为药物口服吸收、代谢及脏器毒性风险评估提供形态学定性依据，同步结合生化、免疫荧光指标实现损伤综合判定。

9.3.2 形态学观测指标

9.3.2.1 肠道类器官观测指标

绒毛与隐窝完整度、上皮细胞层连续性；细胞水样空泡变性、局灶或大片细胞坏死程度；炎性细胞浸润范围与密度；上皮脱落、组织分层破损等结构性损伤表现。

9.3.2.2 肝脏类器官观测指标

三维肝细胞团致密均一性、肝索样结构完整性；肝细胞水样空泡变性、局灶或大面积细胞坏死情况；炎性细胞局灶、弥漫性浸润程度；肝细胞团松散离散、整体组织崩解程度。

9.3.3 四级脏器毒性分级标准

以模型对照组生理形态基线为参照，综合多视野组织损伤程度划分 0～3 级，分级定义如下：

9.3.3.1 0 级（无脏器毒性）

肠道：绒毛、隐窝结构连续完整，上皮无脱落；仅见极少量生理性空泡，无炎性细胞聚集、无坏死灶。

肝脏：肝细胞排列致密均匀，仅微量生理性空泡，无炎性浸润、无局灶坏死；三维球体结构完整。

9.3.3.2 1 级（轻微脏器毒性）

肠道：绒毛轻度缩短，少量细胞空泡变性；零星炎性细胞散在分布，无上皮局部脱落、无细胞坏死灶。

肝脏：局部肝细胞出现空泡变性，少量炎性细胞零星分布；无局灶细胞坏死，肝球体整体结构完整。

9.3.3.3 2 级（中度脏器毒性）

肠道：绒毛多发断裂、局部上皮脱落；广泛细胞空泡变性，炎性细胞明显浸润，可见散在坏死细胞。

肝脏：大范围肝细胞水样变性，多处炎性细胞聚集，出现局灶小片坏死灶；肝球体松散、局部结构离散。

9.3.3.4 3 级（重度脏器毒性）

肠道：绒毛大面积缺失，上皮层大片脱落；密集炎性浸润，大量坏死细胞，隐窝原有生理结构完全损毁。

肝脏：大范围细胞坏死，炎性细胞弥漫分布；肝细胞团崩解离散，正常三维组织架构完全消失。

9.3.4 分级判定通用规则

视野要求：每组样本切片随机选取不少于 3 个互不重叠独立视野综合评判，不依据单一局部视野定级；

基线校正：分级判定必须同步匹配同批次模型对照组，扣除 7 d 动态培养过程中细胞生理性老化、微量自发性变性带来的本底形态改变；

综合定级：同一给药组肠道、肝脏毒性等级不一致时，取两级中较高等级作为该浓度受试药物综合脏器毒性等级；

联合判定约束：本分级仅为形态学定性证据，不可单独作为毒性结论，需同步结合 ALT、AST、ALB 生化检测，ZO-1/Occludin 屏障、Ki-67 增殖、TUNEL 凋亡免疫荧光指标开展多维度综合风险评价。

9.4 数据有效性与修约

9.4.1 数据取舍规则

为保证试验结果可靠，所有检测与计算原始数据应完整记录。同一组生物学平行、技术平行数据出现明显离群值时，需采用统计学方法进行检验，确认属于异常误差的离群数据方可剔除，不能随意删除试验数据。剔除离群值应当留存原始记录与剔除依据。

9.4.2 数值修约要求

试验数据修约参照 GB/T 8170 执行。动力学参数、吸收率、消除率、转化率、变异系数等结果保留至小数点后 2 位；浓度检测结果根据仪器检出限合理设置有效数字。禁止连续多次修约。

9.4.3 有效数据判定

经校正后的平行样本变异系数超出规定限值，则本组数据判定为无效，应重新开展试验。存在样本污染、操作失误、模型本底功能异常、未设置规定对照、未完成多重校正的数据均视为无效数据，不可用于统计分析与结果判定。

9.4.4 结果记录要求

最终判定使用的定量、定性结果均采用修约后数据。原始数据、校正过程、修约过程均应归档保存。

10 芯片系统质量控制

开展药物体外 ADME 评价试验，应全程落实质量控制。试验前仪器设备经校准有效，耗材、试剂性能及有效期合规，芯片耗材低吸附、生物相容性指标达标，类器官模型状态良好、无污染及异常损伤，前置质控不合格不得开展试验。试验全过程统一培养环境、灌流参数、操作流程，同步开展分组、上机、灌流与取样操作，出现流体异常、环境波动、微生物污染、模型异常等问题时，对应组别数据作废。所有检测试验应配套设置对照体系，保障检测基线稳定、数据平行可控，检测异常时该批次结果作废。同批次及不同批次试验的耗材、试剂、模型参数、试验工艺应统一固定，批次数据偏差超限时不得合并统计，需重新开展比对试验。

11 芯片试验数据管理

试验所有原始数据、检测图谱、质控及校准记录应即时、真实、完整记录，可全程追溯，严禁随意涂改、补录与删除，数据修改需留存完整痕迹。所有 ADME 定量数据应按标准要求完成多重校正、规范计算与数值修约，严格执行第 9 章相关规定，完整留存计算过程。试验平行数据、离群数据需按规范判定处置，超限数据判定为无效数据，不得用于统计分析。试验方案、原始记录、检测资料、结果报告及质控文件应统一归档，留存期限满足溯源核查要求。

12 芯片系统检验规则

药物体外 ADME 评价检验包含前置符合性检验、过程质量检验、结果有效性检验。试验前需完成试验体系全项符合性检验，设备、耗材、基质、试剂、模型及试验环境达标后方可开展试验。试验期间持续监测灌流状态、培养环境、模型状态及操作规范性，出现任一异常即终止对应组别试验，数据判定无效。试验完成后结合质控条件、数据校正结果、平行性指标、模型状态综合判定试验结果有效性，未满足本标准要求的试验数据不得用于药物 ADME 评价结论判定。

附录 A

A.1 概述

本附录给出适用于本标准药物吸收代谢肠肝互作类器官芯片的正常人肠道、人肝脏类器官原代构建、原代培养、传代扩增、分化诱导、冻存复苏、芯片原位包埋全套参考操作流程。本附录为资料性参考方法，满足本标准形态、活力、功能质控要求的等效成熟方法均可适用。

A.2 仪器设备、试剂与耗材

A.2.1 仪器设备

生物安全柜、低温离心机、CO_2恒温培养箱、光学显微镜、37 ℃水浴锅、37 ℃恒温摇床、-20 ℃冰箱、-80 ℃超低温冰箱、液氮储存罐等。

A.2.2 耗材

无菌细胞培养板、15 mL 和 50 mL 无菌离心管、无菌移液器和吸头、无菌眼科剪、无菌镊子、细胞冻存管、微流控芯片腔体等。

A.2.3 试剂及培养基

无菌组织保存液、基础培养基、正常肠道类器官增殖培养基、正常肝脏类器官增殖培养基、肝脏类器官分化培养基、无菌 PBS、低吸附三维包埋基质等。

A.3 组织样本获取与预处理

A.3.1 组织获取与运输

手术获取人体肠道、肝脏正常组织，离体 30 min 内完全浸入无菌组织保存液；样本全程 0 ℃~4 ℃低温密闭运输，严禁冻结。完整记录运送方式、温度、起止时间。

A.3.2 组织预处理

超净台内剔除脂肪、坏死组织、结缔组织；无菌眼科剪将组织剪碎至 1 mm^3 左右组织小块。

A.3.3 组织清洗

使用含双抗的预冷 PBS 反复震荡漂洗组织碎块，多次洗涤直至漂洗液澄清无杂质。

A.4 组织消化与细胞悬液制备

向组织块加入足量组织消化混合液，置于 37 ℃恒温消化；每 10 min~15 min 轻柔吹打，显微镜下实时观察消化状态。镜下可见大量细胞团、单细胞时，加入基础培养基终止消化。消化混合液依次经 100 μm、70 μm 无菌细胞筛逐级过滤，去除未充分消化的组织碎片。滤液 4 ℃、200 × g 离心 5 min，弃上清，沉淀用预冷基础培养基重悬；台盼蓝染色计数，评估细胞存活率。

A.5 类器官原代培养

A.5.1 人肠道类器官原代培养

纯化肠道隐窝沉淀与预冷低吸附三维包埋基质轻柔混匀，按 50 个~80 个隐窝 / 25 μL 基质接种于培养板；37 ℃静置固化 15 min，随后加入肠道类器官增殖培养基。培养环境为 37 ℃、体积

分数 5 % CO_2，每 2 d 更换增殖培养基，一般 7 d~12 d 可形成新生肠道类器官。

A.5.2 人正常肝脏类器官原代培养

纯化肝细胞沉淀与预冷低吸附三维包埋基质混匀铺板固化，添加肝脏类器官增殖培养基；每 2 d 更换培养基，通常 7 d~10 d 可观察到肝脏类器官形成。

A.6 类器官传代操作

A.6.1 传代判定标准

类器官平均直径达到 200 μm~500 μm、形态饱满、无大面积中心坏死空泡时可开展传代。肠、肝类器官体外连续传代不宜超过 10 代；开展药物 ADME 试验优先选用第 3 代~第 10 代类器官。

A.6.2 人肠道类器官传代

弃培养基，加入 4 ℃预冷基础培养基，吹打使类器官脱离基质并转移至无菌离心管；4 ℃、300 × g-400 × g 离心 5 min 收集沉淀。加入基础培养基充分吹打，将类器官解离为含 10~15 个细胞的小片段，补加培养基后再次离心收集沉淀。沉淀与预冷低吸附三维包埋基质混匀铺板固化，加入增殖培养基扩增；每 2 d 更换培养基，4 d~6 d 形成新一代类器官。

A.6.3 人肝脏类器官传代

弃培养基，加入温和消化液 37 ℃间断消化，镜下解离为小细胞团后加基础培养基终止消化；4 ℃、250 × g 离心 3 min 收集沉淀，基础培养基洗涤 3 次除去残留消化酶。沉淀与基质混匀铺板固化，添加肝脏增殖培养基，每 2 d 更换培养基。

A.7 肝脏类器官分化诱导

扩增期肝脏类器官直径 200 μm~350 μm 时启动分化；弃增殖培养基，更换分化培养基，每 2 d 换液，连续培养 5 d~8 d，诱导 CYP450 代谢酶、白蛋白稳定表达，分化完成后方可用于肠肝芯片 ADME 定量评价。注：可按需对肠道类器官分化培养，强化肠道屏障与药物转运蛋白表达。

A.8 类器官冻存与复苏

A.8.1 类器官冻存

选取尺寸、传代、形态均合格的类器官，消化解离为细胞团，离心收集沉淀；无血清冻存液重悬分装冻存管，程序降温盒 - 80 ℃放置 24 h 后转入液氮长期保存。

A.8.2 类器官复苏

液氮取出冻存管，37 ℃水浴快速融化；冻存悬液缓慢加入 10 倍体积预冷基础培养基混匀，4 ℃、200 × g 离心 5 min 弃上清去除冻存保护剂。细胞沉淀与预冷低吸附三维包埋基质混匀铺板固化，添加对应增殖培养基培养。

A.9.2 芯片原位包埋

取预冷低吸附三维包埋基质重悬经质控筛选合格的类器官沉淀或单细胞悬液，轻柔混匀，减少剧烈吹打，防止产生气泡堵塞微通道、损伤类器官；混合体系缓慢灌注至微流控芯片培养腔体，

平稳放置于 37 ℃环境静置直至基质完全固化，固化期间禁止挪动、震荡芯片。基质固化完成后，向芯片储液腔加注对应肠道、肝脏类器官完全培养基，培养基充分覆盖整套流体回路；将芯片置于 37 ℃、体积分数 5 % CO_2细胞培养箱开展静态预培养。

A.9.3 静态预培养质控判定

持续静态预培养 2 d~3 d；显微镜逐通道核查，类器官无大面积脱落、无明显凋亡、结构稳定、肠道屏障与肝脏代谢功能初步建立，方可启动动态灌流开展药物 ADME 试验；不合格模型直接废弃。

A.10 污染处置

培养全过程定期显微镜观察；出现真菌、细菌浑浊污染，应及时丢弃处理。疑似支原体污染可采用支原体去除试剂干预，干预无效则直接废弃。所有污染样本按照 GB 19489 相关要求灭活，按医疗废物集中处置，处置台账完整存档。

A.11 通用注意事项

1）低吸附三维包埋基质全程冰浴操作，防止提前凝胶固化；热敏天然基质不可采用高温、环氧乙烷灭菌，应使用无菌原料；

2）样本采集、组织处理、类器官构建、传代、冻复苏、芯片包埋全程严格无菌操作；

3）开展 7 d 长期动态灌流 ADME 试验优先选用分化成熟类器官；未分化增殖期类器官屏障、代谢功能不足，不建议用于定量评价；

4）开展药物复方、多组分受试物评价时，同步设置基质空白对照，排除基质组分对色谱定量检测的干扰；

5）废弃类器官、含细胞试验废弃物按照生物安全相关规范灭活处置，留存处置记录。

附录 B

B.1 通用说明

1.本附录全部计算公式仅适用于动态进出口连续灌流肠肝类器官芯片；静态单脏器、静态肠肝预实验芯片不可直接套用。

2.全部数据计算前，必须依次完成三重校正：空白介质校正，管路吸附校正，基质吸附校正，未校正数据不得参与运算。

3.所有公式计算结果若数值小于 0，统一取值 0 用于统计、报告，避免无物理意义负值。

4.浓度单位统一为 ng/mL，质量单位统一为 ng，数值与单位之间保留空格。

5.所有参数计算采用多组生物学平行样本均值作为输入值，禁止使用单次单点检测数据单独计算。

6.7 d 长期动态灌流试验建议每 24 h 单独分段计算损耗率，分段校正提升定量准确度；药物复方样品需额外增设纯溶剂空白组，扣除溶媒色谱干扰。。

B.2 基质吸附与自然降解校正计算

B.2.1 药物体系总损耗率计算公式

$$R_{loss} = \frac{C_{blank,0} - C_{blank,t}}{C_{blank,0}} \times 100\%$$

式中：

R_{loss}-t 时刻基质、耗材及培养基导致的药物非特异性吸附损耗率，%；

$C_{blank,0}$-空白对照组 0 h 初始药物浓度，ng/mL；

$C_{blank,t}$-t 时刻无细胞基质空白组药物残留浓度，ng/mL。

注：本公式计算结果同时包含材料非特异性吸附与药物液相自然降解，仅用于试验组浓度校正，不可单独当作耗材纯吸附率；如需单独计算耗材非特异性吸附率，应增设不含芯片基质耗材的纯培养基液相空白对照组扣除药物降解干扰。

B.2.2 校正后有效药物浓度计算公式

$$C_{corr} = C_{test} \times \frac{C_{blan,0}}{C_{blank,t}}$$

式中：

C_{corr}-t 时刻校正后药物有效浓度，ng/mL；

C_{test}-t 时刻试验组药物实测浓度，ng/mL。

B.3 药物吸收参数计算

B.3.1 单时段药物净吸收量计算公式

$$\Delta M_t = (C_{in} - C_{corr,out}) \times Q \times \Delta t$$

式中：

ΔM_t-单一时间间隔内药物净吸收量，ng；

C_{in}-芯片进液口恒定给药浓度，ng/mL；

$C_{corr,out}$-t 时刻芯片出液口校正后药物浓度，ng/mL；

Q-动态灌流恒定流速，mL/h；

Δt-单次取样时间间隔，h。

B.3.2 累积药物吸收总量计算公式

$$M_{abs} = \sum \Delta M_t$$

式中：-试验周期内药物活性成分累积吸收总量，ng。

B.3.3 药物累积吸收率计算公式

$$M_{total,0} = \sum (C_{in} \times Q \times \Delta t)$$

$$R_{abs} = \frac{M_{abs}}{M_{total,0}} \times 100\%$$

式中：

-药物累积吸收率，%；

$M_{total,0}$-试验初始投入体系的药物总质量，ng。

B.4 药物代谢消除参数计算

B.4.1 药物特异性代谢消除率计算公式

$$R_{met,clear} = \frac{C_{corr,blank,t} - C_{corr,model,t}}{C_{corr,blank,0}} \times 100\%$$

式中：

$R_{met,clear}$-t 时刻药物特异性代谢消除率，%；

$C_{corr,blank,t}$-无细胞空白体系 t 时刻校正药物浓度，ng/mL；

$C_{corr,model,t}$-肠肝类器官模型组 t 时刻校正药物浓度，ng/mL；

$C_{corr,blank,0}$-初始校正基准药物浓度，ng/mL。

B.4.2 药物平均代谢消除速率计算公式

$$V_{met} = (C_{corr,blank,0} - C_{corr,model,t}) \times Q$$

式中：

V_{met}-药物平均代谢消除速率，ng/(mL·h)；

B.5 药物代谢转化参数计算

B.5.1 原型成分代谢转化率计算公式

$$R_{conv} = \frac{C_{proto,loss}}{C_{proto,0}} \times 100\%$$

式中：

-药物原型成分代谢转化率，%；

$C_{proto,loss}$-校正后原型成分代谢损耗浓度，ng/mL；

$C_{proto,0}$-初始原型成分给药浓度，ng/mL。

B.5.2 代谢产物相对生成率计算公式

$$R_{prod} = \frac{C_{prod,t}}{M_{corr,proto,loss}} \times 100\%$$

式中：

R_{prod}-目标代谢产物相对生成率，%；

$C_{prod,t}$-t 时刻目标代谢产物累积浓度，ng/mL；

$M_{corr,proto,loss}$-同体积原型损耗校正浓度，ng。

B.6 药代动力学核心参数计算

B.6.1 消除半衰期计算公式

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{k}$$

式中：

$T_{1/2}$-药物消除半衰期，h；

k-一级消除速率常数，h^{-1}。

B.6.2 平均滞留时间计算公式

$$MRT = \frac{\int t \cdot C(t) dt}{\int C(t) dt}$$

式中：

MRT-药物平均滞留时间，h；

C(t)-t 时刻药物动态浓度，ng/mL。

B.6.3 体外药物清除率计算公式

$$CL = Q \times \frac{C_{in} - C_{out}}{C_{in}}$$

式中：CL-体外药物清除率，mL/h。

B.7 数据有效性判定计算

平行样本变异系数计算公式：

$$CV = \frac{SD}{\overline{X}} \times 100\%$$

式中：

CV-变异系数，%；

SD-平行样本检测数据标准差；

$\overline{X}$-平行样本检测数据均值。

判定规则：

1）色谱、浓度、吸收率等定量指标：CV≤15%，数据有效；

2）细胞活性、免疫荧光、组织形态半定量指标：CV≤20%，数据有效；

超出对应阈值，样本需重新复测。

参 考 文 献

[1] T/CSCB 0013-2022《人肠道类器官》

[2] T/CSB 0004-2024《器官芯片 肠 第 2 部分：模型功能检测规范》

[3] T/CSBME 083—2024《器官芯片定义、分类及基底材料选择基本要求》

[4] T/CEATEC 230—2026《基于微流控芯片的高通量血管化类器官培养技术规范》

[5] Yu Y, Lin T, Ye X, et al. Gut-liver-on-a-chip enables mechanistic study and risk assessment of drug-drug interactions[J]. Lab on a Chip, 2026, 26(11): 3345–3365. doi:10.1039/d5lc01094b

[6] Puiggalí-Jou A, Hui IB, Fernandez-Rico C, et al. The space within: how architected voids promote tissue formation[J]. Advanced Materials, 2026, 38: e07385. doi:10.1002/adma.202507385

[7] Sung JH. Microphysiological systems for modeling gut-organ interaction[J]. BIOCELL, 2024, 48(8): 1145–1153. doi:10.32604/biocell.2024.024.08.1145

[8] Bein A, Shin W, Jalili-Firoozinezhad S, et al. Microfluidic human intestine models[J]. Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology, 2018, 5(4): 659–668. doi:10.1016/j.jcmgh.2018.01.010

[9] Fang Y, Eglen RM. Three-dimensional cell cultures in drug discovery and development[J]. SLAS Discovery, 2017, 22(5): 456–472. doi:10.1177/2472555217698022

[10] Shrimali S, Li DY, Knox B, et al. Microphysiological systems as an emerging in vitro approach for the evaluation of drug absorption, distribution, metabolism, and toxicity[J]. Drug Metabolism and Disposition, 2025, 53(12): 100187. doi:10.1124/dmd.100187

[11] Ferreira DA, Silva M, Costa L, et al. Novel cost-effective microfluidic chip based on hybrid fabrication[J]. Micromachines, 2019, 10(6): 387. doi:10.3390/mi10060387

[12] Lucchetti M, Rossi F, Marini L, et al. An organ-on-chip platform for simulating drug metabolism along the gut-liver axis[J]. Advanced Healthcare Materials, 2024, 13(20): 2470129. doi:10.1002/adhm.202470129

[13] Milani N, Parrott N, Ortiz Franyuti D, et al. Application of a gut-liver-on-a-chip device and mechanistic modelling to the quantitative in vitro pharmacokinetic study[J]. Lab on a Chip, 2022, 22(2): 432–446. doi:10.1039/d1lc01009c

[14] Negoro R, Sayama S, Tanaka H, et al. Genome edited intestine liver on a chip system for integrated intestinal hepatic drug absorption and metabolism evaluation[J]. Lab on a Chip, 2025, 25(21): 4182–4194. doi:10.1039/d5lc00827a

[15] Peng Q, Wang L, Zhang H, et al. Exosomes from intestinal epithelial cells promote

hepatic differentiation of liver progenitor cells in gut-liver-on-a-chip models[J]. Advanced Science, 2025, 12(16): 2417478. doi:10.1002/advs.202417478