

肠道类器官：组织 / 器官生物学、疾病建模和临床应用前沿趋势的文献计量学分析

赵乾威, 孙光源

<https://doi.org/10.12307/2026.542>

投稿日期: 2024-12-09

采用日期: 2025-02-13

修回日期: 2025-04-26

在线日期: 2025-04-30

中图分类号:

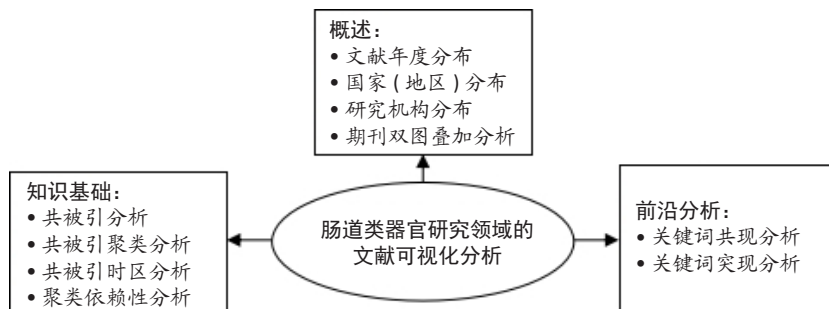
R459.9; R318; R574

文章编号:

2095-4344(2026)01-00238-10

文献标识码: A

文章快速阅读: 肠道类器官研究态势的可视化分析



文题释义:

肠道类器官: 是由来自肠道的隐窝或单个干细胞在体外培养体系中形成的三维组织类似物, 具有自我更新和分化能力。

文献计量学: 是一门用数学和统计学方法定量地对文献和学术产出进行统计、分析和评价的过程, 包括文献数量、引用频次、作者合作网络、期刊影响力等多个指标。

摘要

背景: 肠道类器官在组织/器官生物学、疾病建模和临床应用方面具有极高的吸引力, 近年来已经成为生物医学研究的前沿热点之一。然而, 这一新兴领域至今尚未进行文献计量学的总结。

目的: 总结肠道类器官的研究趋势, 基于文献计量学探索肠道类器官的热点与前沿进展。

方法: 从Web of Science核心合集中检索2006-01-01/2024-11-06发表的肠道类器官相关文献, 运用CiteSpace、VOSviewer和Office软件对检索到文献的年发文量、国家、机构、作者、期刊、引文和关键词等内容进行文献计量与可视化分析。

结果与结论: 共检索到2 135篇文献, 经严格筛选后, 1 577篇文献纳入最终分析。2006-2024年, 全球肠道类器官领域发文量呈逐年上升趋势, 分子生物学、遗传学、免疫学以及临床医学是肠道类器官研究的主流学科, 美国在肠道类器官领域的发文量最多, 且与中国、荷兰、德国等国家合作较为密切; 荷兰乌得勒支大学是发文量最多的机构, 《International Journal of Molecular Sciences》是刊载肠道类器官文献最多的期刊; 共被引频次最高的文章是“Replication of human noroviruses in stem cell-derived human enteroids”; 人肠道类器官、干细胞胞、类器官疗法的潜力等是肠道类器官领域的前沿与热点。类器官结合生物工程和材料技术、肠道类器官芯片技术等是未来研究的重点。该研究采用文献计量学和可视化方法对肠道类器官的研究进行了全面阐述, 将帮助学者更好地了解肠道类器官的动态演变, 并为未来的研究指明方向。

关键词: 类器官; 肠道类器官; 肠道干细胞; 文献计量学; CiteSpace; VOSviewer; 工程化类器官

Intestinal organoids: a bibliometric analysis of the latest trends in tissue/organ biology, disease modeling, and clinical applications

Zhao Qianwei, Sun Guangyuan

Department of Emergency Trauma Surgery, First Hospital Affiliated to Hebei North College, Zhangjiakou 075061, Hebei Province, China

Zhao Qianwei, MS, Department of Emergency Trauma Surgery, First Hospital Affiliated to Hebei North College, Zhangjiakou 075061, Hebei Province, China

Corresponding author: Sun Guangyuan, MS, Associate chief physician, Department of Emergency Trauma Surgery, First Hospital Affiliated to Hebei North College, Zhangjiakou 075061, Hebei Province, China

Abstract

BACKGROUND: Intestinal organoids are highly attractive in tissue/organ biology, disease modeling, and clinical applications, and have become one of the frontiers of biomedical research in recent years. However, this emerging field has not yet been summarized by bibliometrics.

OBJECTIVE: To summarize the research trends of intestinal organoids and explore the hot topics and frontier advances of intestinal organoids based on bibliometrics.

METHODS: Relevant literature on intestinal organoids was retrieved from the Web of Science Core Collection database, spanning the period from January 1, 2006 to November 6, 2024. CiteSpace, VOSviewer, and Office software was utilized to conduct bibliometric and visual analyses of the retrieved literature, focusing on annual publication volume, countries, institutions, authors, journals, citations, and keywords.

河北北方学院附属第一医院创伤急救外科, 河北省张家口市 075061

第一作者: 赵乾威, 男, 1990年生, 河北省张家口市人, 汉族, 硕士, 主要从事结直肠肿瘤相关的研究。

通讯作者: 孙光源, 硕士, 副主任医师, 河北北方学院附属第一医院创伤急救外科, 河北省张家口市 075061

<https://orcid.org/0000-0002-5615-459X>(孙光源)

基金资助: 张家口市重点研发项目计划(2121073D), 项目负责人: 孙光源

引用本文: 赵乾威, 孙光源. 肠道类器官: 组织 / 器官生物学、疾病建模和临床应用前沿趋势的文献计量学分析 [J]. 中国组织工程研究, 2026, 30(1):238-247.



RESULTS AND CONCLUSION: A total of 2 135 articles were retrieved, and after rigorous screening, 1 577 articles were included in the final analysis. From 2006 to 2024, there was a steady increase in global publications in the field of intestinal organoids. Molecular biology, genetics, immunology, and clinical medicine emerged as the mainstream disciplines in intestinal organoid research. The United States had the highest number of publications in the field of intestinal organoids and maintained close collaborations with countries such as China, the Netherlands, and Germany. Utrecht University in the Netherlands was the most prolific institution, while the *International Journal of Molecular Sciences* was the journal with the highest number of publications in the area of intestinal organoids. The article “Replication of human noroviruses in stem cell-derived human enteroids” had the highest co-citation frequency. Human intestinal organoids, stem cell niches, and the potential of organoid therapy are the frontiers and hotspots in the domain of intestinal organoids. The integration of organoids with bioengineering and material technology, as well as intestinal organoid-on-a-chip technology, represent future research priorities in this field. This article provides a comprehensive overview of intestinal organoid research using bibliometric and visualization methods. This paper will help scholars to better understand the dynamic evolution of intestinal organoids and provide guidance for future research.

Key words: organoids; intestinal organoids; intestinal stem cell; bibliometrics; CiteSpace; VOSviewer; engineered organoids

Funding: Zhangjiakou Key R&D Project Program, No. 2121073D (to SGY)

How to cite this article: ZHAO QW, SUN GY. Intestinal organoids: a bibliometric analysis of the latest trends in tissue/organ biology, disease modeling, and clinical applications. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2026;30(1):238-247.

0 引言 Introduction

肠道作为重要的消化器官,承担着营养物质代谢、免疫调节和维持黏膜屏障功能的重要作用^[1]。随着对肠道菌群研究的深入,大量研究发现肠道菌群可通过肠肝轴、肠肺轴、肠脑轴、肠内分泌轴等发挥多种主要生理作用^[2-5]。肠上皮细胞损伤、免疫应激和肠道菌群紊乱都可能导致肠道疾病的进展。由于肠道各部分独特的生理构造,导致在体外模拟肠道内环境从而探究肠道疾病的发病机制十分困难。虽然,单层培养的细胞系、患者来源的肿瘤异种移植和基因工程小鼠模型等技术已经应用于肠道疾病机制的相关研究^[6],但是这些模型大多不能直接反映疾病的复杂性和药物的治疗效果。而且,人类细胞系起源于单一类型的癌细胞或胚胎细胞,不能重建复杂的细胞-细胞相互作用、异质环境以及基因突变或染色体异常。类器官的出现,极大地改变了这一局面^[7]。肠道类器官是一种来源于肠道干细胞且具备三维(three-dimensional, 3D)结构的微器官,因获得相对容易,培养周期较短,而且可以进行传代、冻存,遗传相对稳定,经诱导后可以有效地模拟人肠道上皮的多细胞组成和复杂功能的强大系统^[8]。类器官技术与生物材料学等多领域的相互结合,极大推动了肠道类器官作为研究肠道疾病的重要体外工具的进展。近几十年来,以肠道类器官为基础的胃肠道研究已迅速成为人们感兴趣的课题^[9]。1946年,在一项关于肿瘤机制的研究中首次提到了“类器官”一词^[10]。随后,类器官含义演变为与器官相似的组织或结构,并且该术语已越来越多地用于体外生物学。2009年 SATO 等^[11]首次报道类器官能较好地

模拟体内细胞三维生长的生理条件,目前已广泛应用于疾病的研究并成为最具前景的实验技术。肠道类器官来源于组织驻留的干细胞/祖细胞,包括胚胎干细胞或诱导多能干细胞^[12-13],它们在体外具有模拟人类发育和疾病发生、药物测试甚至未来器官替代策略的潜力^[14]。另外,通过人类器官培养方案已经建立了一些其他的器官或组织,如胃、食道、结肠、胰腺、乳房、肝脏、前列腺、视网膜和甲状腺等^[15-18]。与二维细胞系相比,肠道类器官在结构、细胞类型和自我更新动力学方面保留了原始组织的所有特征。此外,类器官表现出优越的上皮自然生理,并具有稳定的表型和遗传特征^[19]。来自不同肠道组织的类器官在遗传学上存在显著差异,例如 GATA4 和 Na⁺/H⁺ 交换体活性主要表达于小肠近端,顶端钠依赖性胆汁酸转运体和基底外侧有机溶质转运蛋白 β 亚基主要在回肠远端类器官中表达^[20]。总的来说,类器官的发展填补了遗传学和临床试验之间的空白,也是未来基础研究和治疗开发的理想工具。

作为一种新颖的、真正的研究模型,肠道类器官为疾病建模、药物筛选、宿主-微生物相互作用、生物分子传递以及肠道生物学和发育的研究带来了希望。目前,世界各地的机构和实验室都发表了大量与这一主题相关的学术出版物,然而这一新兴领域至今尚未进行文献计量学的总结。该研究通过文献计量学分析,概述近 20 年来肠道类器官在生物医学和临床研究中的动态主题,对基于肠道类器官研究进行了深入、全面的了解,并着重于探讨肠道类器官的局限性和优势。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源 “Web of Science Core Collection”(科学引文核心合集, WoSCC)被认为是最规范、最全面、最一致、最实用的科学文献来源之一,具有最高的质量指数^[21-22]。此次研究数据来源于 WoSCC。检索主题为“intestinal organoids” OR “mini-gut” OR “enteroids”,检索时限为 2006-01-01/2024-11-06,检索语种限定为 English,检索文献类型为 Article(研究性论文)和 Review(综述论文)。两位研究人员赵乾威、孙光源分别对文献进行搜索、下载和检查,进行去重后得到 2 135 篇文献;然后人工阅读文献标题以及摘要,排除题录不完整、与文章主题不相关的文献,经严格筛选后最终获得 1 577 篇文献。

1.2 数据分析 将上述 1 577 篇文献以纯文本的格式导出所有字段的记录与引用的参考文献,应用 Office 2021, CiteSpace 6.4.R1 和 VOSviewer 软件进行文献计量与可视化分析。文献的一般信息(年发文量、国家、共被引文献和关键词)使用 Office 2021 软件绘制成表。CiteSpace 由陈超美教授开发,是一款科学计量学和可视化分析工具,专门用于探索某一领域的合作、内部结构、热点和可能的趋势^[23]。此外, CiteSpace 还提供了各种重要指标,包括时间指标、结构指标(如中介中心性、模块性和剪影)、突发性以及它们的组合 Sigma 指数(Σ 指数, CiteSpace 中结合中介中心性和突发性两个指标复合构造的测度节点新颖性的一个指标)。将数据导入 CiteSpace,设置时间分区为 2006 年 1 月至 2024 年 11 月,每 1 年作为一个时间切片;关联强度为 Cosine;聚类方法为 LLR

算法; g-index 根据图谱节点数量设定为 50。g-index 大小表示包含的分析节点, 指数越小分析的数据越多, 计算量就越大; 一般选择 50 作为最佳指数; 修剪方法参数设置为 Pathfinder 法, 这样的修剪方法能在修剪多余的线条下, 保证数据的主要路径; 其他为默认设置。然后分别对国家、机构、共被引文献进行分析, 对关键词进行突现分析, 对期刊进行双图叠加分析, 对参考文献进行共被引聚类分析。莱顿大学开发的 VOSviewer 软件在创建、可视化和探索基于网络数据的地图方面较为突出^[24]。VOSviewer 软件可为文本数据生成科学分类、关键词共现和聚类图。使用自然语言算法从标题和摘要片段中提取术语, 并对 VOSviewer 语料库文件进行补充。在关键词共现分析中, 排除了“体内”“体外”和“作用”等名词术语, 从而对数据进行了清理。

2 结果 Results

2.1 当前肠道类器官的发文量分析

图 1 确定了肠道类器官研究的年出版物数量变化。2006 年首次报道了肠道类器官的成功开发, 随后的 8 年里, 该领域取得了缓慢而稳定的进展。2014 年之后, 论文数量继续呈现增长趋势。年发文量多项式增长曲线 $f(x)=0.948 5x^2+1.427 6x$ 。预计该领域将在较长时期内保持良好的发展势头。虽然 2024 年的数据不完整, 但据估计 2024 年的最终出版物数量将迅速增加到近 300 篇。

2.2 肠道类器官的期刊发表与双图叠加分析

为了全面了解肠道类器官领域的出版情况, 分析了不同期刊和学科的文獻分布。所有关于肠道类器官的论文来自 501 种期刊。如表 1 所示, 发表论文最多的期刊是《International Journal of Molecular Sciences》(IF 2023=4.9), 其次是《Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology》(IF 2023=7.1) 和《Scientific Reports》(IF 2023=3.6)。有趣的是《Gastroenterology》虽然发表肠道类器官文章数量并不是第一位, 但引用量是最高的, 达到 2 172 次引用。为进一步探索期刊之间, 尤其是施引期刊与被引期刊之间的知识流动, 作者运用了一种期刊双图叠加法^[25], 分析肠道类器官内在的联系, 见图 2。这种方法旨在

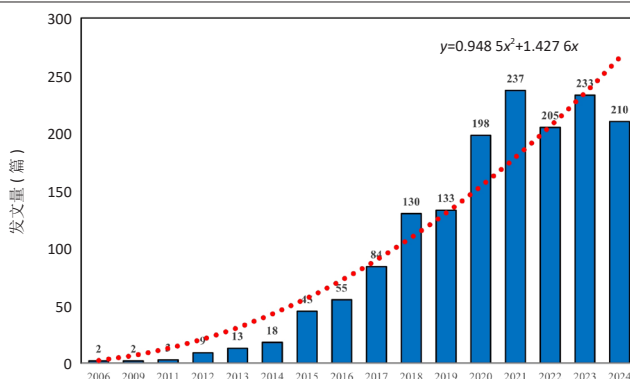
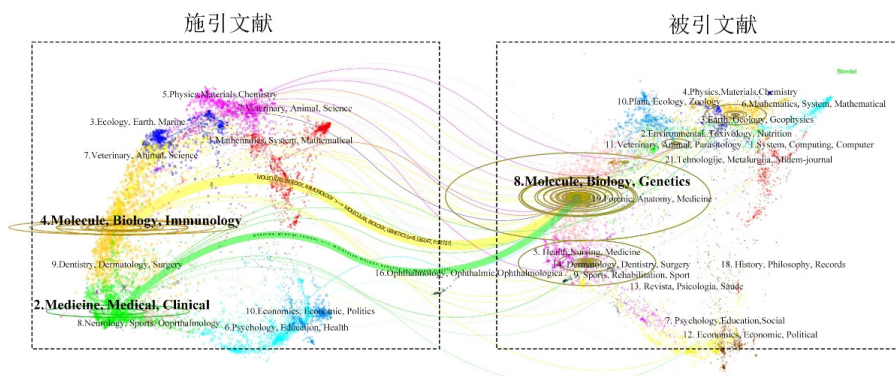


图 1 | Web of Science 核心合集数据库中肠道类器官文献发文量年度变化



图注: 椭圆横轴长度与作者数量呈正比, 纵轴长度与期刊刊载相关肠道类器官的文章数量呈正比。连线为引证曲线, 将施引期刊与被引期刊建立起联系, 线条粗细与期刊间的知识流动频率及强度有关, 线条越粗代表期刊间知识流动越强。

图 2 | Web of Science 核心合集数据库中肠道类器官文献来源期刊双图叠加图

表 1 | Web of Science 核心合集数据库中肠道类器官文献排名前 10 的来源期刊

序	期刊号	发文量	引用量	总连接强度	JCR 分区	影响力因子
1	International Journal of Molecular Sciences	43	386	205	Q1	4.9
2	Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology	42	1 573	366	Q1	7.1
3	Scientific Reports	40	1 775	289	Q1	3.8
4	Jove-Journal of Visualized Experiments	38	405	225	Q3	1.2
5	Nature Communications	36	1 515	165	Q1	14.7
6	American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology	30	831	205	Q1	3.9
7	Gastroenterology	29	2 172	193	Q1	26.3
8	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America	27	1 648	154	Q1	9.4
9	Plos One	26	937	142	Q1	2.9
10	Journal of Cystic Fibrosis	25	593	98	Q1	5.4

在识别从被引期刊到施引期刊的知识流动模式, 并提供有关肠道类器官领域创新研究成果的高层次见解。该地图由 Chen 和 Leydesdorff L 设计, 描绘了 10 000 多种科学期刊之间的相互联系, 并将这些期刊进一步划分为代表学科出版和引用活动的区域。图 2 显示了 2006–2024 年间发表的有关肠道类器官文章的双图叠加。从引用(左侧)图开始到被引用(右侧)图结束的所有彩色曲线代表了引用链接的路径, 最终确定了 2 条主要的引用路径。发表在“分子、生物、遗传学”期刊上的论文经常被发表在“分子、生物、免疫学”期刊和“医

学、医药、临床”期刊上的论文所引用。

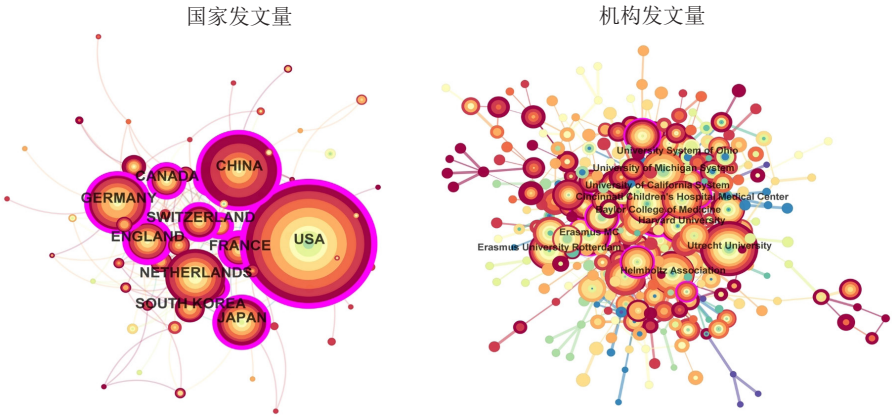
2.3 肠道类器官的国家机构分析 来自 362 个不同国家/地区的 6 285 家机构在肠道类器官领域发表了论文。通过图 3 可以确定国家/地区和机构的影响力、爆发力以及主要热点。表 2 为肠道类器官领域发文量排名前 10 的国家/地区和机构, 美国和中国发表的文章最多, 甚至接近其他国家总和的 2 倍, 其次是荷兰、德国和日本。由图 3 可见, 发文量最高的 10 个国家中, 美国 (0.36)、德国 (0.21) 和英国 (0.21) 染成紫色, 它们的中介中心性很高, 一般认为这是一个重要的转折点, 是一个



桥梁结构，可能会带来革命性的发现。此外，发文量最高的 10 个机构中，乌特勒支大学 (Utrecht University) 发表的论文最多，其次是贝勒医学院 (Baylor College of Medicine) 和加州大学体系 (University of California System)。图中连接圆圈的线条代表国际合作，线条越宽，合作越紧密。然而，大多数国家和研究机构都比较分散，缺乏一致和广泛的合作。

2.4 肠道类器官的作者合作网络分析 肠道类器官研究共有 10 462 位学者贡献，发文量前 10 位作者见表 3，其中 8 名来自美国，2 名来自荷兰。在发文量方面，美国密歇根大学的 Jason R. Spence 教授以 43 篇论文排名第一，其次是美国贝勒医学院的 Mary K. Estes 教授 (39 篇)，再其次是荷兰乌得勒支大学医学中心的 Hans Clevers 教授 (32 篇) 和 Jeffrey Beekman 教授 (28 篇)，其他作者的发文量都少于 30 篇。从图 4 可以看出，肠道类器官的作者合作网络主要分为 3 个聚类，来自荷兰乌得勒支大学医学中心 Hans Clevers (类器官之父) 和 Jeffrey Beekman 为主要核心作为一个聚类；来自美国贝勒医学院 Mary K. Estes, Noah F. Shroyer 和 Xi-Lei Zeng 以及约翰霍普金斯大学 Mark Donowitz 为主要核心作为一个聚类；来自美国密歇根大学 Jason R. Spence 和 Huang Sha 为主要核心作为一个聚类；由此可以看出，有关肠道类器官核心竞争力的团队主要集中在美国和荷兰，其中荷兰作为肠道类器官发源圣地，主要开创了类器官技术在发育生物学、疾病病理学、细胞生物学、再生医学、精准医学以及药物毒性方面的应用；美国则集中在宿主病毒感染、高通量分析肠道微环境、再生医学等方面。虽然中国占据排名第二的总发文量，但并没有形成完善的作者合作网络与聚类核心，说明中国在肠道类器官方面研究较为分散，建议国家鼓励打造具有核心竞争力的科研团队。

2.5 肠道类器官共被引分析 Small H 于 1973 年首次提出了“共被引” (co-citations) 的概念，随后这一概念被纳入文献共被引分析中，表明科学文献不是孤立的资源，而是一个相互联系、不断发展的系统^[26]。假设 2 个或 2 个以上的参考文献经常被一起引用，那么这些参考文献显然存在着某种关联。事实证明，这种方法形成的网络



图注：节点的大小反映了肠道类器官来源国家和机构发文量，线条表示合作关系，线条越粗代表关系合作越紧密。节点和线的颜色代表不同的年份，颜色越深年份越近。最外层的紫色环代表中介中心性水平，中心性高的节点被认为是研究领域的关键点。

图 3 | Web of Science 核心合集数据库中肠道类器官文献来源国家和机构分布图

表 2 | Web of Science 核心合集数据库中肠道类器官领域发文量排名前 10 的国家和机构

序号	国家	发文年	发文量	中心性	机构	发文年	发文量	中心性
1	USA	2004	675	0.36	Utrecht University	2015	91	0.1
2	China	2005	265	0.15	Baylor College of Medicine	2014	70	0.1
3	Netherlands	2009	208	0.13	University of California System	2014	69	0.09
4	Germany	2009	162	0.21	University System of Ohio	2014	63	0.1
5	Japan	2011	136	0.06	University of Michigan System	2014	55	0.05
6	England	2000	112	0.15	Cincinnati Children's Hospital Medical Center	2014	54	0.09
7	Canada	2014	73	0.09	Erasmus University Rotterdam	2015	53	0.1
8	France	2007	65	0.21	Erasmus MC	2015	53	0.1
9	Switzerland	2013	63	0.03	Johns Hopkins University	2016	43	0.06
10	South Korea	2009	61	0	Harvard University	2017	43	0.03

表 3 | Web of Science 核心合集数据库中肠道类器官领域发文量排名前 10 的作者

序号	作者	发文量	引用量	总连接强度
1	Jason R. Spence	43	4 544	1 962
2	Mary K. Estes	39	3 055	2 092
3	Hans Clevers	33	5 851	670
4	Jeffrey Beekman	28	1 796	750
5	Sha Huang	22	1 497	817
6	James M. Wells	22	3 149	1 249
7	Michael A. Helmrath	20	1 672	930
8	Mark Donowitz	19	1 387	853
9	Noah F. Shroyer	18	2 685	980
10	Xilei Zeng	18	2 008	1 128

图可以捕捉到潜在科学研究的重点。此外，网络聚类还能深入洞察整个研究领域的整合程度。参考文献共被引是 CiteSpace 的核心功能，它通过各种可视化属性来描述这类网络中的知识结构和动态演变^[27]。该研究通过对 1 577 篇引用文章和 10 462 条有效参考文献的分析，确定了与肠道类器官研究相关的高被引文献的同质聚类。

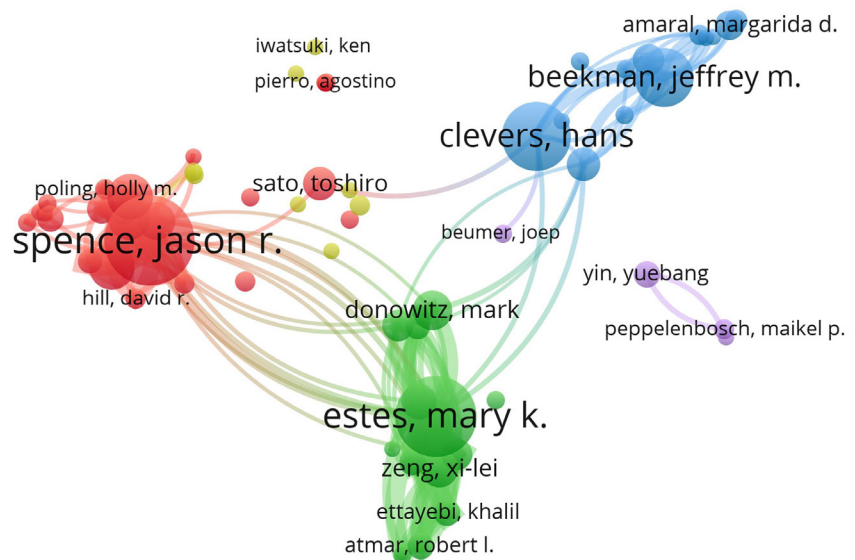
图 5 显示了肠道类器官的共被引网络图，并标明了第一作者和被引用次数最多的参考文献的年份。每篇研究文章一般都引用了一些参考文献，这些参考文献

在共被引网络图中表示为节点，节点的大小与引用频率呈正比，节点之间的链接代表了同一篇文章引用这些参考文献的频率。同样，线的粗细与共同引用频率呈正相关。表 4 列出了被引用次数最多的 10 篇参考文献的更多信息。Ettayebi K 等在 2016 年共被引最多的参考文献是发表在《Science》上的一篇原创文章，题为“人诺如病毒在干细胞衍生的人肠道中的复制”^[28]，该研究创造性地利用人肠道类器官作为人类诺如病毒 (human noroviruses, HuNoVs) 体外感染系统，这

一新培育系统的建立将促进在许多不同公共卫生重要领域的应用，如食品安全，开发新的诊断、疫苗和治疗方法，并推进对HuNoVs 进化、免疫和发病机制的研究；其次是一篇题为“控制上皮极性：宿主-病原体相互作用的人类肠道模型”的文章^[29]，该研究开发了一种技术来逆转肠道极性，使肠微绒毛表面朝向培养递质，顶向外的肠上皮细胞保持适当的极性和屏障功能，并分化为主要的肠上皮细胞类型，表现出更容易接触吸收营养物质，利用这个模型来研究宿主-病原体的相互作用更有优势。此外，“用类器官模拟发育和疾病”引用也较高^[30]，这篇论文作为一篇综述，总结了3D培养类器官技术的最新进展，患者来源的类器官有望以个性化的方式预测药物反应。类器官为再生医学开辟了新的途径，并与基因编辑技术相结合为基因治疗开辟了新的道路。

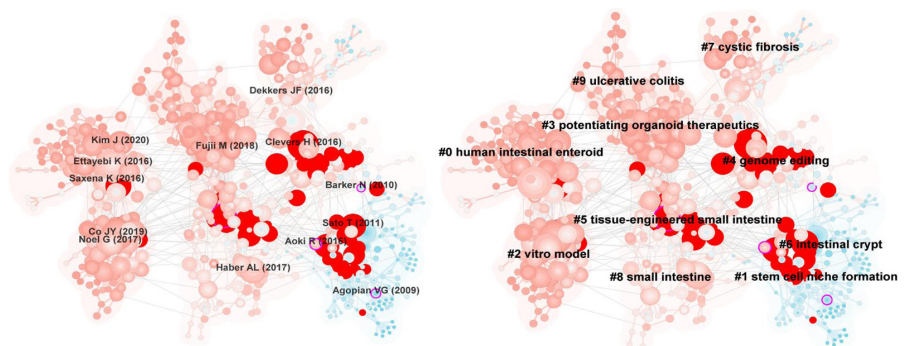
2.6 肠道类器官聚类网络 聚类网络分析可以挖掘研究领域的知识结构。根据CiteSpace 软件中 10 462 篇文章引用参考文献的共被引状态，如果 2 篇出版物有很多相似的参考文献，往往具有同质性，则会生成一个分层聚类网络。从 1 577 篇文章的参考文献中提取的 10 个聚类如图 5 所示。聚类标签是使用对数似然比算法从引用文章的标题中提取的知名名词短语，包括 #0 人肠道类器官、#1 干细胞龛、#2 体外模型、#3 类器官疗法的潜力、#4 基因编辑、#5 小肠组织工程、#6 肠隐窝、#7 肺囊性纤维化、#8 小肠和 #9 溃疡性结肠炎。聚类标签的数量与每个聚类所包含的文章数量呈反比。聚类网络的模块化程度(Q 值)表示网络可划分为聚类的程度，而剪影(S 值)则是验证和解释聚类内部一致性的指标。如图 5 所示，总 Q 值为 0.702 2，表明网络结构良好，且每个聚类的加权平均 S 值均在 0.875 9 以上，表明聚类质量可信度高。此外，#0 人肠道类器官、#1 干细胞龛和 #6 肠隐窝这 3 个集群涉及肠道类器官的研究基础和现状，而 #3 类器官疗法的潜力、#7 肺囊性纤维化、#9 溃疡性结肠炎这 2 个聚类集群则集中体现了肠道类器官的临床应用前景。

2.7 肠道类器官聚类网络知识流向分析 为了揭示随时间推移的研究趋势和热点，



图注：节点的大小反映了肠道类器官作者发文量，线条表示合作关系，线条越粗代表关系合作越紧密。节点和线的颜色代表作为同一个聚类。

图 4 | Web of Science 核心合集数据库中肠道类器官领域发文作者合作网络分布图



图注：图中节点代表共被引文献，节点之间的连线代表共被引关系。节点越大代表引用量越高，红色年轮的节点代表短时间引用爆发的文献。聚类标签是运用对数似然比算法从引用文章的标题中提取关键词获得。

图 5 | Web of Science 核心合集数据库中肠道类器官文献共被引聚类分布图

表 4 | Web of Science 核心合集数据库中肠道类器官领域共被引排名前 10 的文献

序号	题目	期刊	共被引
1	Replication of human noroviruses in stem cell-derived human enteroids	Science	98
2	Controlling epithelial polarity: a human enteroid model for host-pathogen interactions	Cell Reports	95
3	Modeling development and disease with organoids	Cell	89
4	Human intestinal organoids maintain self-renewal capacity and cellular diversity in niche-inspired culture condition	Cell Stem Cell	74
5	Human intestinal enteroids: a new model to study human rotavirus infection, host restriction, and pathophysiology	Journal of Virology	70
6	A primary human macrophage-enteroid co-culture model to investigate mucosal gut physiology and host-pathogen interactions	Scientific Reports	70
7	A single-cell survey of the small intestinal epithelium	Nature	66
8	Tales from the crypt: new insights into intestinal stem cells	Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology	65
9	Characterizing responses to CFTR-modulating drugs using rectal organoids derived from subjects with cystic fibrosis	Science Translational Medicine	61
10	Human organoids: model systems for human biology and medicine	Molecular Cell Biology	61

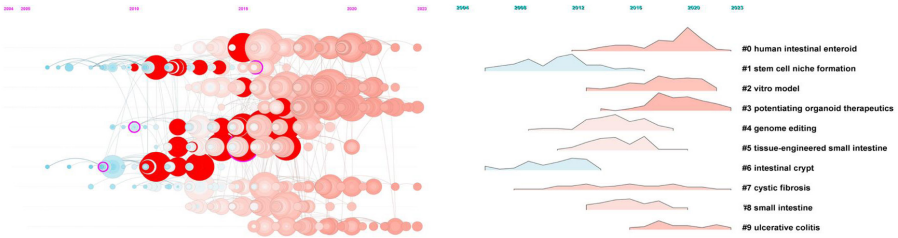
对共被引用的参考文献进行了聚类网络时间线分析(图6)。很明显, #0 人肠道类器官群集的节点高度集中, 引文从2012年开始爆发。#1 干细胞类器官群集从2006–2016年持续了约10年。#3 类器官疗法的潜力, 引文从2017年开始爆发持续到现在而且还将进一步发展。为了进一步探究聚类网络之间的知识流向, 对共被引文献进行了聚类依赖性分析(图7)。#0 人肠道类器官、#2 体外模型、#3 类器官疗法的潜力作为新兴的聚类, 其他7个聚类为此提供了基础。

2.8 肠道类器官的新兴趋势: 关键词共现分析 关键词是论文的核心, 涵盖了论文的主要内容。在科学知识结构研究中, 关键词可以准确识别研究前沿和热点, 是文献计量学分析的有效方法。利用 VOSviewer 和 CiteSpace 软件进行了关键词共现(表5, 图8, 9)和突发关键词分析(图10), 显示了肠道类器官相互相关主题。共提取了2 944个术语, 其中165个术语出现超过5次, 61个术语出现超过10次。关键词共现可视化(图8)可发现高频共现关键词, 揭示了肠道类器官的研究热点。从图9和表5中可以看出, 类器官是最重要的共现关键词, 共出现278次, 其次是肠道类器官、类器官、肠道干细胞、肠、干细胞和炎症性肠病。

此外, 关键词的突现分析有助于发现尚未达到频率阈值但可能具有学术贡献的关键词, 从而更全面地分析肠道类器官的热点和前沿。作为研究前沿课题的重要指标, CiteSpace 被用来检测突发关键词。时间轴用蓝色线条表示, 突发关键词的时间跨度用蓝色时间轴的红色部分表示。图10显示了引文爆发最强的前10个关键词。从2009–2024年, “Lgr5”是该领域的最强爆发关键词, 其次是“结肠”“祖细胞”和“标记”。结果表明, 近几十年来的研究越来越关注肠道类器官内在机制以及潜在的临床应用价值。

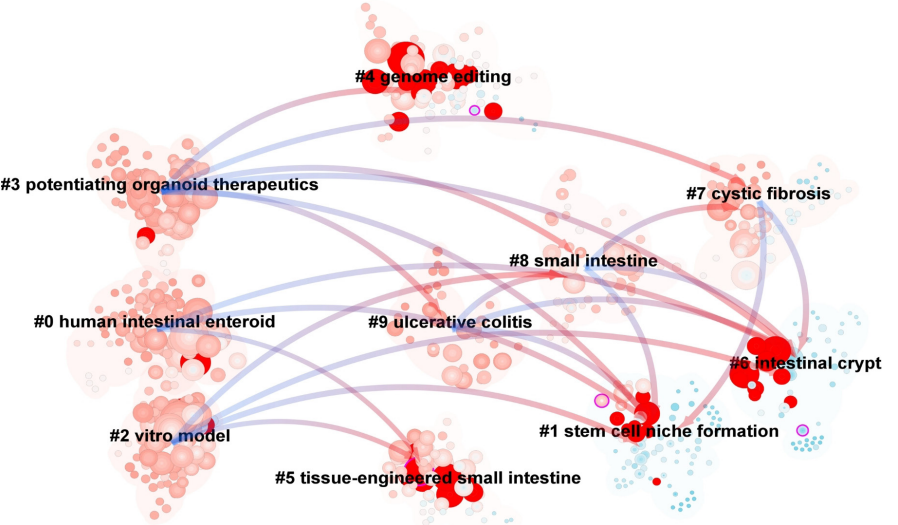
3 讨论 Discussion

3.1 肠道类器官研究概况 该研究对肠道类器官的知识结构和动态演化进行了文献计量分析。WoSCC 数据库显示, 截至2024年11月, 来自362个国家6 285个机构发表了1 577篇有关肠道类器官的文



图注: 图中聚类标签按照时间铺开。左侧为节点图, 节点越大代表引用量越高, 红色年轮的节点代表短时间引用爆发的文献。右侧为峰图, 峰越高代表此时间引用的文献越多。

图6 | Web of Science 核心合集数据库中肠道类器官领域聚类网络时间线图



图注: 箭头表示聚类知识流动方向, 从#0 人肠道类器官指向#6 肠隐窝、#1 干细胞、#5 小肠组织工程, 表示#0 人肠道类器官的发展受到这3个聚类的影响。同理, #3 类器官疗法的潜力的发展受到#4 基因编辑、#7 肺囊性纤维化、#6 肠隐窝、#8 小肠和#9 溃疡性结肠炎这几个聚类的影响, 用不同的颜色突出重要节点, 如强中介中心性的节点(紫圈)和高突现度的节点(红色年轮)。

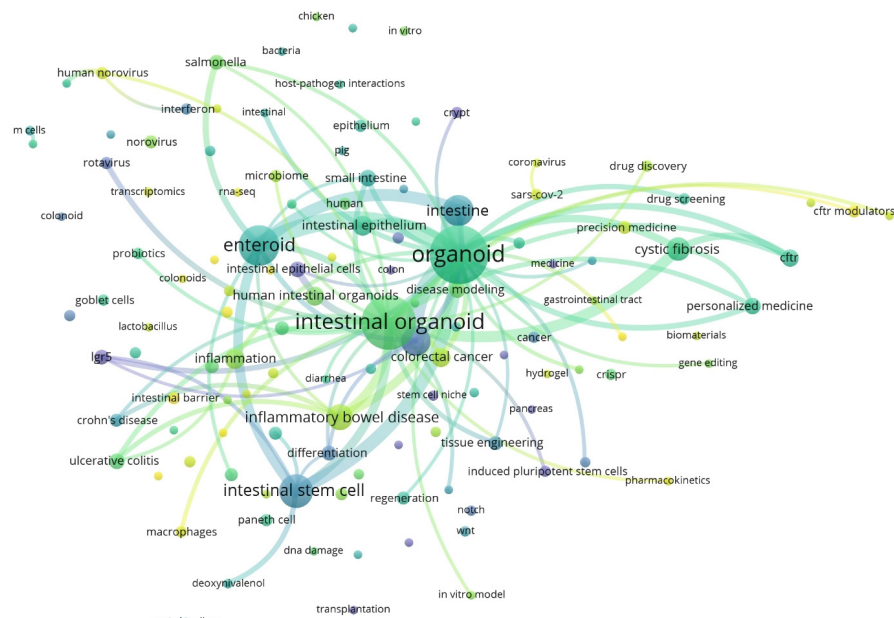
图7 | Web of Science 核心合集数据库中肠道类器官领域聚类知识流向图

表5 | Web of Science 核心合集数据库中肠道类器官领域共现次数排名前20的关键词

序号	关键词	共现数	总连接强度	序号	关键词	共现数	总连接强度
1	organoid	278	243	11	human intestinal organoids	30	22
2	intestinal organoid	241	182	12	colorectal cancer	29	22
3	enteroid	135	125	13	cfr	25	24
4	intestinal stem cell	91	77	14	personalized medicine	23	21
5	intestine	80	74	15	small intestine	23	21
6	stem cell	69	68	16	disease modeling	20	18
7	inflammatory bowel disease	56	48	17	intestinal epithelial cells	20	19
8	cystic fibrosis	44	38	18	ulcerative colitis	20	19
9	inflammation	34	28	19	differentiation	19	18
10	intestinal epithelium	32	30	20	lgr5	19	19

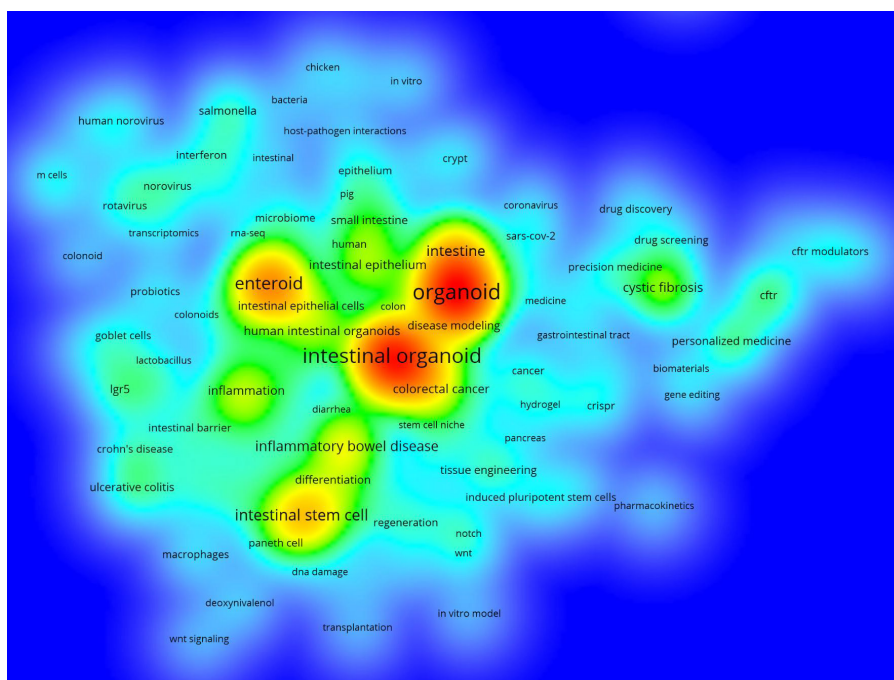
章。利用 CiteSpace 和 VOSviewer 对检索到的1 577篇文章从多角度进行了全面分析。利用文献共引、关键词共现和聚类网络分析确定了每个时期肠道类器官的研究知识基础和热点, 并定义了该主题的演变轨迹。此外, 还确定了当前肠道类器官的

研究前沿。目前, 肠道类器官技术广泛应用于结直肠肿瘤建模、药物筛选、肠道菌群互作研究、分子生物信号转导等领域。此外, 近年来, 基于类器官结合生物工程和材料技术、肠道类器官芯片技术等是该领域的新趋势和未来研究的重点前沿, 类



图注：图中节点代表关键词，节点之间的链接代表共现关系。节点越大代表出现次数越多；同颜色的圆圈表示研究的平均年份，颜色越黄代表出现时间越近，越蓝代表出现时间越远。

图 8 | Web of Science 核心合集数据库中肠道类器官关键词共现



图注：使用颜色来表示肠道类器官研究领域的热度，颜色越深代表研究热度越高；关键词之间越近代表联系越密切。

图 9 | Web of Science 核心合集数据库中肠道类器官关键词共现热图

器官将成为真正进入临床实践和服务患者的突出新型技术。

3.2 肠道类器官研究基础 共被引分析是一种特定领域研究基础的内在模式方法。肠道类器官的研究主要集中在 10 个领域：人肠道类器官、干细胞龛、体外模型、类器官疗法的潜力、基因编辑、小肠组织工程、肠隐窝、囊性纤维化、小肠和溃疡

性结肠炎。早期的引用聚类主要集中在肠道类器官的基础研究方面，如人肠道类器官、干细胞龛和肠隐窝等方面。

胃肠道是人体的重要组成部分，负责消化、营养吸收和废物排泄等多种生理活动。肠上皮细胞严格调控自我更新和分化过程，建立了对抗外部环境的天然屏障^[31]。肠隐窝是基部含有干细胞和祖细

胞的增殖区域，肠绒毛是突出到管腔的分化区域，由各种终末分化的细胞类型组成，这 2 个区域构成了肠上皮细胞基本结构。肠道干细胞位于隐窝底部，也被称为隐窝柱状细胞，是隐窝到绒毛分层迁移假说必不可少的一环^[32]。同时，肠道干细胞是肠上皮持续再生的主要驱动力，高表达富含亮氨酸重复序列的 G 蛋白偶联受体 5 (Lgr5)。通常，Lgr5⁺ 肠道干细胞分化为过渡放大细胞，这些细胞沿着隐窝—绒毛轴向上迁移，进一步失去增殖能力，最终产生成熟的上皮细胞，如肠细胞、杯状细胞、肠内分泌细胞，Paneth 细胞和 Tuft 细胞^[33]。

SATO 等^[11] 利用肠道干细胞的这种自组织和自更新特性，从小鼠的单个 Lgr5⁺ 肠道干细胞中开发了第一个肠道类器官培养系统。在培养基中添加模拟生态位和特定生长因子，以刺激或抑制与维持 Lgr5⁺ 肠道干细胞自我更新能力有关的信号通路。肠道类器官培养基的重要成分包括 R-spondin、表皮生长因子、骨形态发生蛋白拮抗剂 Noggin 和 Rho 激酶抑制剂 Y-27632^[34]。R-spondin 1 是一种 Wnt 激动剂，可在体内诱导显著的隐窝增生^[35]。Noggin 的转基因表达可诱导隐窝数量的增加^[36]。Rho 激酶抑制剂 Y-27632 能抑制胚胎干细胞的凋亡，而 Wnt3a 的补充对于结肠类器官培养是必要的^[37]。为了减轻这些因子的商业负担并简化肠道类器官的培养基配方，MIYOSHI 和 STAPPENBECK^[38] 用 L-WRN 细胞上清液制备一种新型条件培养基，L-WRN 细胞来源于小鼠 L 细胞，分泌 Wnt3aA、R-spondin 3 和 Noggin。与重组培养基相比，L-WRN 细胞条件培养基相对便宜，并提供完整的高滴度蛋白来激活 Wnt 信号通路。形态学上，肠道类器官在体内重现肠上皮结构：单个 Lgr5⁺ 肠道干细胞最初形成绒毛样球形结构，并形成闭环空心管腔，然后囊肿萌发，分化为隐窝样结构，最后形成成熟的类器官结构。肠道干细胞停留在出芽区域的底部，而其他分化的肠上皮细胞迁移到中心囊肿。经反复冷冻传代后，可保持稳定的遗传特性和生物学行为，每 3 d 传代比例为 1 : 3-1 : 4^[39]。

3.3 肠道类器官研究热点与前沿 共被引确定了肠道类器官基础研究的聚类演变，

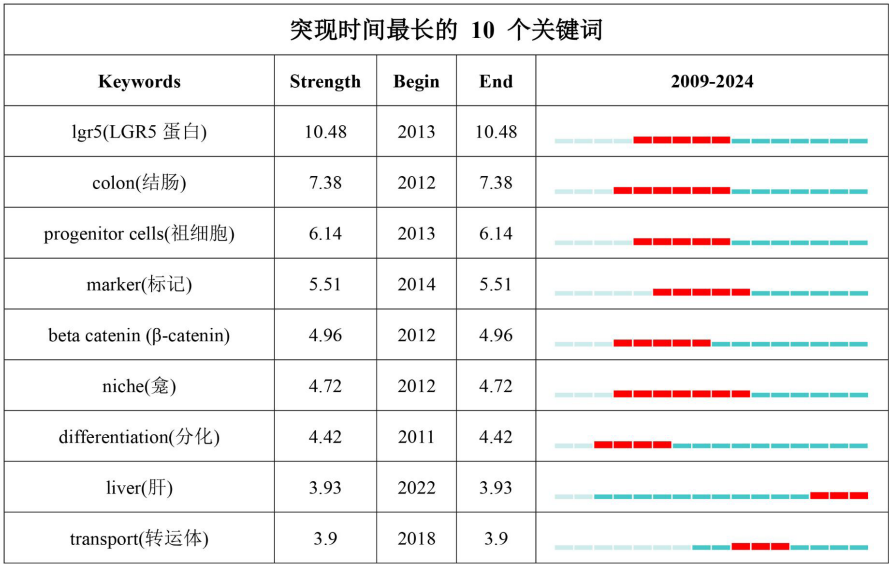


图 10 | Web of Science 核心合集数据库中肠道类器官关键词突现图

关键词共现分析则揭示了前沿和热点^[40]。VOSviewer 中的所有关键词都根据平均发表年份用不同颜色标注。较早的关键词用蓝色表示，较晚的关键词用黄色表示。“肠道类器官”“肠道干细胞”和“机制”是早期的主要关键词，而“IBD”“组织工程”“材料”和“药物发掘”等关键词的平均发表年限相对较近。肠道类器官已经在胃肠道疾病模型、药物筛选和再生医学中发挥了重要作用。此外，还关注到肠道类器官将在生物工程和材料领域崭露头角，例如多细胞模型、肠道芯片类器官、微流体、3D 打印、水凝胶等。类器官已成为未来真正进入临床实践并服务于患者的突出技术。总之，类器官的发展为人类研究疾病提供了前所未有的工具。

肠道细胞可以从人肠道样本中分离出来，保留来源组织的遗传特征和功能，可以重现人类肿瘤的复杂性，并预测正常器官的药物毒性反应。肠类器官具有良好的遗传特性，是个性化医学和药物筛选领域良好的体外模型，为此研究人员建立了个性化患者类器官模型，这些模型可以准确模拟患者遗传特征，并可用于个性化高通量药物筛选^[41]。CARTRY 等^[42]基于 25 个个性化患者类器官的建立，筛选了 25 种已获批的抗癌药物，他们基于药物测试结果的临床应用，预测反应的敏感性和特异性为 75%。MAO 等^[43]利用 8 个结直肠癌类器官，开发了一个强大的基于类器官

的药物筛选系统，他们测试了 335 种已获批的小分子药物，并通过计算预测候选药物，成功筛选出 34 种对结直肠癌类器官有效的候选药物。另外，由于囊性纤维化没有较好的动物模型，荷兰乌得勒支大学医学中心 KROES 等^[44]首次将肠道类器官应用于囊性纤维化，评估来自囊性纤维化患者个体的类器官取得了很好的药物筛选效果，为罕见致病突变患者找到个性化的有效药物治疗方案，这表明人们越来越认识到肠类器官在推动医学领域研究和临床应用方面的潜力。

WATSON 等^[45]首先构建了肠道类器官在体内的植入模型，以评估肠道类器官在体内环境的发育情况，观察到植入的肠道类器官具有充满黏液的管腔和发育良好的绒毛片，每个绒毛都有自己的中央毛细血管网络，显示组织再生。此外，移植的肠道类器官上皮表现出生物肽摄取和通透性，证实了消化功能的存在。尽管肠道类器官在体外早期表现出胎儿肠道表型，但植入体内后可以转化为更成熟的肠上皮细胞^[46]。YUI 等^[47]首先描述了肠道类器官治疗胃肠道疾病的可行性。他们将培养的 GFP 阳性结肠类器官转移到表面受损的小鼠结肠区域，4 周后重建良好的上皮组织，形成功能和组织学正常的并具有自我更新能力的肠隐窝。此外，将肠道类器官接种到合成的聚乙醇酸/聚 L-乳酸支架上，然后植入小鼠腹部，或以水凝

胶作为注射载体直接递送到机械诱导的结肠黏膜损伤区域，肠道类器官发育成与成人肠道组织几乎相同的组织，并促进结肠伤口修复^[48]。为了进一步丰富肠道类器官培养体系，LLORENTE 等^[49]利用组织工程方法将人多能干细胞来源的神经嵴细胞成分添加到肠道类器官中，生成含有功能性肠神经系统的人肠道组织，这种整合为产生组织工程肠道提供了重要依据，其中包含控制肠道运动的肠神经系统。TSAI 等^[50]利用人类胚胎干细胞培育出肠道类器官，他们通过操纵暴露于成纤维细胞生长因子和 WNT 信号的时间来控制特定的基因表达模式，短期暴露产生十二指肠样器官，长期暴露产生回肠样器官，所得到的类器官在体外培养或体内移植时保持区域特征。短肠综合征是由于不同原因导致小肠吸收面积减少而引起的一种临床综合征。SUGIMOTO 等^[51]通过器官移植用小肠上皮代替结肠上皮，产生了功能性小肠化结肠。在短肠综合征大鼠模型中，移植后的小肠化结肠类器官具有吸收功能并显著改善肠衰竭，这些数据为肠道类器官用于短肠综合征治疗提供了可行的策略。总的来说，这一领域的研究使利用肠道类器官作为再生医学的来源成为可能。

肠道类器官技术及应用的进步增加了研究更复杂生物科学问题的可能性。然而，与任何模型系统一样，类器官也存在必须考虑的局限性和缺点，主要包括技术问题、变异性/再现性问题以及生理相关性水平。①类器官是大型、复杂的组织状结构，与传统的体外细胞培养模型相比，它们在技术上可能比较困难，而且耗时较长。建立具有更多肠道功能的多细胞类器官系统仍然具有挑战性。②类器官由个体产生，因此，在开始培养之前就存在遗传和环境变异问题。类器官所处的培养环境增加了这种变异性。已经证明，类器官转录谱的改变与培养条件、生长培养基和供体变异性的关系比疾病状态更密切^[52]。③肠道类器官缺乏其他非上皮肠道细胞类型和微生物群，缺少体内的组织结构和肠绒毛生长因子梯度，以及生理液体流动和蠕动等机械刺激。体外培养的类器官会随着时间的推移部分丧失源组织的转录和表

观遗传炎症特征^[53]。④伦理和监管问题。

虽然围绕类器官的伦理问题相对较小，但由患者组织构建的类器官仍然保留了患者的遗传信息，因此需要明确的伦理准则。

⑤该领域的一项革命性新进展是器官芯片的开发，这是一种更复杂的 3D 细胞培养系统，可以整合肠道类器官，这些系统利用微流体实时测量不同的读数，允许多种细胞类型和微生物共培养，并整合机械刺激^[54-55]。然而，这项技术仍处于起步阶段，相信未来器官芯片系统将进一步揭示胃肠道生理学和疾病。

3.4 局限性 尽管文献计量分析和可视化提供了对肠道类器官领域的一些见解，但该研究仍有一些局限性。原始数据仅从 WoSCC 数据库中获取，可能会遗漏其他数据库（如 Google Scholar 或 PubMed）中发表的一些相关记录。不过，WoSCC 数据在一定程度上代表了大多数研究，并为参考文献提供了全面详细的信息；同时，WoSCC 也是文献计量分析中使用最广泛的数据库；此外，由于文献类型、术语和语言的限制，此文章的检索策略可能无法识别所有相关参考文献。

3.5 综述的重要意义与指导价值 肠道类器官在人类疾病治疗过程中的应用已成为人们关注的焦点。类器官的发展为人类研究疾病提供了前所未有的工具。肠道类器官已经在胃肠道疾病模型、药物筛选和再生医学中发挥了重要作用。虽然类器官不能完全重现肠道组织的复杂性，但它们较以前细胞系取得了重大进展。另外，肠道类器官技术未来前景光明，器官芯片技术结合非上皮细胞类型和微生物群的类器官共培养系统不断发展；通过结合生物工程和材料技术，将显著加速肠道疾病的药物研发和治疗方法的创新。随着中医药现代化的推进，肠道类器官可以为中药单体以及汤剂提供测试模型，利于更深入地研究药物吸收以及逆转疾病的机制，更准确地探索药物的最佳剂量，从而有利于发挥更大药用价值。

作者贡献：赵乾威负责论文撰写，全部作者参与资料收集和数据分析，孙光源负责文章设计、论文主体把控与全文校改。

利益冲突：文章的全部作者声明，在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明：这是一篇开放获取文章，根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款，在合理引用的情况下，允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展，同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献，并为之建立索引，用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让：文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范：该文章撰写遵守国际医学期刊编辑委员会《学术研究实验与报告和医学期刊编辑与发表的推荐规范》。文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。文章经小同行外审专家双盲外审，同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

- [1] SHARKEY KA, MAWE GM. The enteric nervous system. *Physiol Rev.* 2023;103(2): 1487-1564.
- [2] 沈馨, 孙志宏. 微生物-肠-脑轴与神经系统疾病的研究进展 [J]. *生物工程学报*, 2021,37(11):3781-3788.
- [3] 徐菁, 刘坤, 马竹芳. IBS 患者神经内分泌轴功能与肠道菌群、炎症反应及胃肠症状的相关性 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2023,22(4):360-364.
- [4] YAN M, MAN S, SUN B, et al. Gut liver brain axis in diseases: the implications for therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8(1):443.
- [5] PERDIUK O, AZZONI R, MARSLAND BJ. The microbiome: an integral player in immune homeostasis and inflammation in the respiratory tract. *Physiol Rev.* 2024; 104(2):835-879.
- [6] TAEIMAN J, DIAZ M, GUIU J. Human Intestinal Organoids: Promise and Challenge. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:854740.
- [7] 孙广晨, 李宏宇, 陈江, 等. 类器官在生物医学中研究进展及应用 [J]. *临床军医杂志*, 2023,51(11):1206-1210.
- [8] 强龙征, 毛海光, 王梦婷, 等. 肠道类器官在肠疾病机制研究中的运用 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2024,51(2): 394-403.
- [9] SATO T, CLEVERS H. Growing self-organizing mini-guts from a single intestinal stem cell: mechanism and applications. *Science.* 2013;340(6137):1190-1194.
- [10] SMITH E, COCHRANE WJ. Cystic organoid teratoma; report of a case. *Can Med Assoc J.* 1946;55(2):151.

- [11] SATO T, VRIES RG, SNIPPERT HJ, et al. Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures in vitro without a mesenchymal niche. *Nature.* 2009;459(7244):262-265.
- [12] ETTAYEBI K, KAUR G, PATIL K, et al. Insights into human norovirus cultivation in human intestinal enteroids. *mSphere.* 2024;9(11):e0044824.
- [13] 李向阳, 赵鑫, 相小松, 等. 诱导型多能干细胞在体外三维环境中诱导分化出肠道类器官 [J]. *中国组织工程研究*, 2017,21(25):4057-4061.
- [14] BOUFFI C, WIKENHEISER-BROKAMP KA, CHATURVEDI P, et al. In vivo development of immune tissue in human intestinal organoids transplanted into humanized mice. *Nat Biotechnol.* 2023;41(6):824-831.
- [15] ZENK F, FLECK JS, JANSEN SMJ, et al. Single-cell epigenomic reconstruction of developmental trajectories from pluripotency in human neural organoid systems. *Nat Neurosci.* 2024;27(7): 1376-1386.
- [16] SHINOZAWA T, KIMURA M, CAI Y, et al. High-Fidelity Drug-Induced Liver Injury Screen Using Human Pluripotent Stem Cell-Derived Organoids. *Gastroenterology.* 2021;160(3):831-846.e10.
- [17] QU M, XIONG L, LYU Y, et al. Establishment of intestinal organoid cultures modeling injury-associated epithelial regeneration. *Cell Res.* 2021;31(3):259-271.
- [18] YUAN L, XIE S, BAI H, et al. Reconstruction of dynamic mammary mini gland in vitro for normal physiology and oncogenesis. *Nat Methods.* 2023;20(12):2021-2033.
- [19] ODA M, HATANO Y, SATO T. Intestinal epithelial organoids: regeneration and maintenance of the intestinal epithelium. *Curr Opin Genet Dev.* 2022;76:101977.
- [20] HAYNES J, PALANIAPPAN B, TSOPMEGHA E, et al. Regulation of nutrient and electrolyte absorption in human organoid-derived intestinal epithelial cell monolayers. *Transl Res.* 2022;248:22-35.
- [21] AI S, LI Y, ZHENG H, et al. Collision of herbal medicine and nanotechnology: a bibliometric analysis of herbal nanoparticles from 2004 to 2023. *J Nanobiotechnology.* 2024;22(1):140.
- [22] LEYDESDORFF L, CARLEY S, RAFOLS I. Global maps of science based on the new Web-of-Science categories. *Scientometrics.* 2013;94(2):589-593.

- [23] CHEN C. Searching for intellectual turning points: progressive knowledge domain visualization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101 Suppl 1(Suppl 1):5303-5310.
- [24] VAN ECK NJ, WALTMAN L. Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping. *Scientometrics*. 2010;84(2):523-538.
- [25] CHEN C, LEYDESDORFF L. Patterns of Connections and Movements in Dual-Map Overlays: A New Method of Publication Portfolio Analysis. *JASIS*. 2014;65(2):334-351.
- [26] SMALL H. Co-Citation in the Scientific Literature: A New Measure of the Relationship between Two Documents. *JASIS*. 1973;24(4):265-269.
- [27] 常金霞, 刘羽飞, 牛少辉, 等. 巨噬细胞极化在组织修复过程中的可视化分析 [J]. *中国组织工程研究*, 2025, 29(7):1486-1496.
- [28] ETTAYEBI K, CRAWFORD SE, MURAKAMI K, et al. Replication of human noroviruses in stem cell-derived human enteroids. *Science*. 2016;353(6306):1387-1393.
- [29] CO JY, MARGALEF-CATALÀ M, LI X, et al. Controlling Epithelial Polarity: A Human Enteroid Model for Host-Pathogen Interactions. *Cell Rep*. 2019;26(9):2509-2520.e4.
- [30] CLEVERS H. Modeling Development and Disease with Organoids. *Cell*. 2016;165(7):1586-1597.
- [31] RECALDIN T, STEINACHER L, GJETA B, et al. Human organoids with an autologous tissue-resident immune compartment. *Nature*. 2024;633(8028):165-173.
- [32] CAPDEVILA C, MILLER J, CHENG L, et al. Time-resolved fate mapping identifies the intestinal upper crypt zone as an origin of Lgr5+ crypt base columnar cells. *Cell*. 2024;187(12):3039-3055.e14.
- [33] FOERSTER EG, MUKHERJEE T, CABRAL-FERNANDES L, et al. How autophagy controls the intestinal epithelial barrier. *Autophagy*. 2022;18(1):86-103.
- [34] WAKISAKA Y, SUGIMOTO S, SATO T. Organoid Medicine for Inflammatory Bowel Disease. *Stem Cells*. 2022;40(2):123-132.
- [35] CHEN Y, LU Z, FENG J, et al. Novel recombinant R-spondin1 promotes hair regeneration by targeting the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2023;55(8):1213-1221.
- [36] BUSTAMANTE-MADRID P, BARBÁCHANO A, ALBANDEA-RODRÍGUEZ D, et al. Vitamin D opposes multilineage cell differentiation induced by Notch inhibition and BMP4 pathway activation in human colon organoids. *Cell Death Dis*. 2024;15(4):301.
- [37] GOPALAKRISHNAN S, BAKKE I, HANSEN MD, et al. Comprehensive protocols for culturing and molecular biological analysis of IBD patient-derived colon epithelial organoids. *Front Immunol*. 2023;14:1097383.
- [38] MIYOSHI H, STAPPENBECK TS. In vitro expansion and genetic modification of gastrointestinal stem cells in spheroid culture. *Nat Protoc*. 2013;8(12):2471-2482.
- [39] MAYORGAS A, DOTTI I, MARTÍNEZ-PICOLA M, et al. A Novel Strategy to Study the Invasive Capability of Adherent-Invasive *Escherichia coli* by Using Human Primary Organoid-Derived Epithelial Monolayers. *Front Immunol*. 2021;12:646906.
- [40] YANG L, HAN L, LIU N. A New Approach to Journal Co-Citation Matrix Construction Based on the Number of Co-Cited Articles in Journals. *Scientometrics*. 2019;120(3):507-517.
- [41] AN S, HUH H, KO JS, et al. Establishment and Characterization of Patient-Derived Intestinal Organoids from Pediatric Crohn's Disease Patients. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2024;27(6):355-363.
- [42] CARTRY J, BEDJA S, BOILÈVE A, et al. Implementing patient derived organoids in functional precision medicine for patients with advanced colorectal cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2023;42(1):281.
- [43] MAO Y, WANG W, YANG J, et al. Drug repurposing screening and mechanism analysis based on human colorectal cancer organoids. *Protein Cell*. 2024;15(4):285-304.
- [44] KROES S, BIERLAAGH MC, LEFFERTS JW, et al. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor efficacy in intestinal organoids with rare CFTR variants in comparison to CFTR-F508del and CFTR-wild type controls. *J Cyst Fibros*. 2025;24(1):175-182.
- [45] WATSON CL, MAHE MM, MÚNERA J, et al. An in vivo model of human small intestine using pluripotent stem cells. *Nat Med*. 2014;20(11):1310-1314.
- [46] NAKANISHI A, TOYAMA S, ONOZATO D, et al. Effects of human induced pluripotent stem cell-derived intestinal organoids on colitis-model mice. *Regen Ther*. 2022;21:351-361.
- [47] YUI S, NAKAMURA T, SATO T, et al. Functional engraftment of colon epithelium expanded in vitro from a single adult Lgr5+ stem cell. *Nat Med*. 2012;18(4):618-623.
- [48] MULERO-RUSSE A, GARCÍA AJ. Engineered Synthetic Matrices for Human Intestinal Organoid Culture and Therapeutic Delivery. *Adv Mater*. 2024;36(9):e2307678.
- [49] LLORENTE C. Isolation of Myenteric and Submucosal Plexus from Mouse Gastrointestinal Tract and Subsequent Co-Culture with Small Intestinal Organoids. *Cells*. 2024;13(10):815.
- [50] TSAI YH, NATTIV R, DEDHIA PH, et al. In vitro patterning of pluripotent stem cell-derived intestine recapitulates in vivo human development. *Development*. 2017;144(6):1045-1055.
- [51] SUGIMOTO S, KOBAYASHI E, FUJII M, et al. An organoid-based organ-repurposing approach to treat short bowel syndrome. *Nature*. 2021;592(7852):99-104.
- [52] JELINSKY SA, DERKSEN M, BAUMAN E, et al. Molecular and Functional Characterization of Human Intestinal Organoids and Monolayers for Modeling Epithelial Barrier. *Inflamm Bowel Dis*. 2023;29(2):195-206.
- [53] EDGAR RD, PERRONE F, FOSTER AR, et al. Culture-Associated DNA Methylation Changes Impact on Cellular Function of Human Intestinal Organoids. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2022;14(6):1295-1310.
- [54] LIU S, KUMARI S, HE H, et al. Biosensors integrated 3D organoid/organ-on-a-chip system: A real-time biomechanical, biophysical, and biochemical monitoring and characterization. *Biosens Bioelectron*. 2023;231:115285.
- [55] 胡亮, 裴雪涛, 李艳华. 肠器官芯片构建技术及应用研究进展 [J]. *军事医学*, 2023, 47(8):561-565.

(责任编辑: MZH, ZN, QY, ZM)