

指南·共识

GUIDELINES AND CONSENSUS



## 生物样本活库建设管理规范及应用专家共识

闻丹忆<sup>1, 2#</sup>, 宋瑞霖<sup>2#</sup>, 葛永彬<sup>2, 3</sup>, 秦叔逵<sup>2, 4\*</sup>, 李进<sup>2, 5\*\*</sup>

(1. 上海立迪生物技术股份有限公司, 上海 201203; 2. 中国医药创新促进会, 北京 100007; 3. 北京市中伦(上海)律师事务所, 上海 200120; 4. 中国药科大学基础医学与临床药学院, 江苏 南京 211198; 5. 中国药科大学附属上海高博肿瘤医院, 上海 200131)

**[摘要]** 生物样本活库是支撑新药研发与精准医疗的核心基础设施, 依托低温保存技术, 长期存储具有生物活性的细胞、类器官、人源肿瘤异种移植模型 (patient-derived xenograft, PDX) 等实体样本及多维度数据, 由湿库 (实体样本) 与干库 (数据) 共同构成。针对当前行业面临的技术标准不统一、伦理合规界定模糊、人类遗传资源管理与跨境合规机制有待完善等挑战, 结合国内外法规与实践, 系统梳理生物样本活库管理体系、伦理合规要求、核心技术[包含条件重编程 (conditionally reprogrammed, CR) 细胞、类器官、PDX 及创新型微型人源肿瘤移植模型 (mini-patient-derived xenograft, MiniPDX) /肿瘤免疫快速体内药效测试平台 (immuno-oncology fast *in vivo* efficacy test, IO-FIVE)]的建立与保存规范及信息化管理方案, 重点阐述其在新药研发全流程、抗肿瘤药早期临床开发及个性化精准医疗中的转化应用, 旨在形成行业共识, 为相关机构提供实操性指导, 助力我国转化医学与精准医疗高质量发展。

**[关键词]** 生物样本活库; 专家共识; 标准化管理; 伦理合规; 新药研发; 精准医疗

**[中图分类号]** R318; R91

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1001-5094 (2026) 02-0097-18

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.202601090043

## Expert Consensus on the Construction, Management, and Application of Living Biobank

WEN Danyi<sup>1, 2</sup>, SONG Ruilin<sup>2</sup>, GE Yongbin<sup>2, 3</sup>, QIN Shukai<sup>2, 4</sup>, LI Jin<sup>2, 5</sup>

(1. Shanghai LIDE Biotech Co., Ltd., Shanghai 201203, China; 2. China Pharmaceutical Innovation and Research Development Association, Beijing 100007, China; 3. Beijing Zhong Lun Law Firm (Shanghai), Shanghai 200120, China; 4. School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; 5. Affiliated Shanghai Gobroad Cancer Hospital, China Pharmaceutical University, Shanghai 200131, China)

**[Abstract]** Living biobanks, comprising both physical specimens (wet bank) and associated data (dry bank), serve as a cornerstone infrastructure for new drug development and precision medicine. Leveraging cryopreservation technologies, these biobanks enable long-term preservation of native biological properties including cells, organoids and patient-derived xenograft (PDX), and multidimensional data. Despite its critical role, this field faces persistent challenges, including inconsistent technical standards, ambiguous ethical compliance boundaries, and the need to improve governance for human genetic resources and cross-border compliance. In response, this expert consensus synthesizes current domestic and international regulations and best practices to establish a standardized framework encompassing four pillars: (1) living biobank management systems; (2) ethical compliance requirements; (3) establishment and cryopreservation protocols for core living models—including conditionally reprogrammed (CR) cells, organoids, PDX, and innovative platforms such as mini-patient-derived xenograft (MiniPDX) and immuno-oncology fast *in vivo* efficacy test (IO-FIVE); and (4) information management architecture, with further highlight of their transformative applications across such domains as the full spectrum of drug discovery and development, early-phase oncology clinical trials, and personalized precision medicine, aiming to form a consensus for the industry, providing actionable guidance for the high-quality advancement of translational medicine and precision therapeutics in China.

**[Key words]** living biobank; expert consensus; standardized management; ethical compliance; new drug development; precision medicine

**“贡献等同”**

**接受日期:** 2026-02-02

**\*通信作者:** 秦叔逵, 主任医师, 教授, 博士生导师 **研究方向:** 肿瘤精准治疗与新药研发 **E-mail:** qjnsk@cscsco.org.cn

**\*\*通信作者:** 李进, 主任医师, 教授, 博士生导师 **研究方向:** 恶性肿瘤的个体化治疗与抗肿瘤新药临床研究 **E-mail:** lijijin@cscsco.org.cn

人类生物样本是转化医学研究的关键支撑,可加速研究进程并助力发现疾病治疗决策性成果。然而,传统转化研究模式普遍存在效率较低、周期较长等问题,而高质量生物样本库的构建为破解这一困境提供了可行路径,其中以生物样本活库为代表的核心资源,正日益凸显其独特的科学价值与应用潜力。

生物样本活库依托先进的低温保存技术,可长期保存细胞、组织、类器官、人源肿瘤异种移植模型(patient-derived xenograft, PDX)等具生物活性的样本,既能支持样本的反复冻存、复苏与传代,又能较好保留样本原始生物学特性。生物样本活库主要由2个部分构成,分别是湿库(实体库)和干库(信息库)。其中,湿库用于存储可复苏的活体样本,如患者来源的条件重编程(conditionally reprogrammed, CR)细胞、类器官、PDX模型等;干库用于存储样本相关的多维度数据,包括捐献者的临床数据、治疗随访记录、基因组学/转录组学数据及伦理审批文件等,通过整合动态临床数据,为肿瘤异质性研究、耐药机制追踪等前沿方向提供数据支撑。

当前,生物样本活库的建立与应用仍面临多重挑战:在技术层面,不同实验室在样本采集、培养、冻存等环节所用材料与方法差异较大,细胞和组织样本的鉴定标准尚不统一,可能导致样本间生物学特征不一致,进而影响研究结果的准确性与可重复性;在应用层面,缺乏针对活组织样本的规范化应用指导意见,样本质量标准尚待规范,制约了活库资源的高效转化;在伦理与监管层面,湿库相关技术及应用标准的界定尚不清晰,捐赠者对未来研究的知情权保障、供体对样本衍生物的所有权归属、相关商业化利益分配等问题目前尚缺乏明确规范。

随着转化医学研究的不断深入、研究需求的持续增长,制定科学、规范的生物样本活库建立与应用标准已迫在眉睫。本文结合国内外相关法律法规、伦理要求与转化医学应用现状,从伦理规范、管理体系、应用领域3个方面,系统梳理生物样本活库的建立与应用的使用规范,旨在为其规范化管理、高效化应用提供参考。

## 1 生物样本活库管理的体系建立和管理组织架构

生物样本活库是生物样本库的重要组成部分,其管理体系的构建应遵循现行生物样本库的管理体系,涵盖但不限于以下核心机构与职能设置:生物

样本活库管理层、伦理委员会、科学技术委员会、执行机构及其下设的专业工作组,如质量主管、活库操作人员、信息主管及财务管理人员等。

生物样本活库管理层负责样本活库建设的顶层设计和整体规划,保障样本活库合法、合规、高效运行及持续获得必要的经费支持;负责制定保密制度、履行保密责任,对保藏样本开展风险评估,建立健全生物安全防护方案、标准操作规程及突发事件应急预案等。

科学技术委员会负责对各入库项目的科学技术内容进行审查,提供学术意见、建议及评估,保障生物样本的科学、合理、规范使用。

伦理委员会在生物样本活库的建立和运行中发挥关键作用,负责审核知情同意书、处理相关伦理与法律问题,并确保样本活库的科学性和合法性;伦理委员会应严格遵守国家法律法规及《人类生物样本保藏伦理要求》(GB/T 38736-2020)的相关规定。

执行机构应定期评估和审核质量管理体系的运行情况和改进需求,确保全体人员理解利益相关方的需求和要求。

### 1.1 管理过程常见问题

1.1.1 人员资质与培训不足 部分操作人员未取得相应专业资质认证,对生物安全管理规范、样本保存技术要求及伦理管理要求的掌握不够扎实,易导致样本污染、实验操作失误及合规性风险。

1.1.2 全流程质控缺失 样本采集环节未严格遵循标准化操作流程,保存过程中温湿度监控不连续,样本复苏与传代操作不规范,缺乏全链条质量控制与检测节点,影响样本活性与批次一致性。

1.1.3 数据管理漏洞 样本去标识化与匿名化处理不彻底,存在个人信息泄露风险;数据分级访问权限设置不合理,跨部门数据共享缺乏规范审批流程,数据溯源体系不完善。

1.1.4 应急处理机制不健全 针对样本污染、设备故障(如液氮罐泄漏、超低温冰箱故障等)、生物安全事件(如样本溢出等)及数据泄露等突发情况,尚未制定可操作性强的应急预案,应急演练也未能常态化开展。

1.1.5 跨机构协作风险 与外部机构合作时,未签订规范的材料转移协议(material transfer agreement, MTA),对样本使用范围、利益分配及知识产权归属等关键事项界定不清,存在合规隐患与法律纠纷风险。

## 1.2 核心管理要点

1.2.1 人员管理 建立全员资质认证制度, 所有操作人员须经过生物安全、伦理规范、专业技术操作等专项培训并考核合格后方可上岗; 定期开展继续教育与技能更新培训, 确保人员专业能力与行业技术发展、岗位工作需求同步。

1.2.2 样本全流程管理 制定样本采集、运输、保存、复苏、传代、销毁的标准化操作程序(standard operating procedure, SOP), 在关键环节(如样本采集后活性检测、保存期间定期复苏抽检等)设置质控节点; 建立样本唯一标识追溯体系, 实现全生命周期可追溯。

1.2.3 数据安全 严格执行数据去标识化与匿名化处理标准, 对敏感数据实施加密存储; 采用分级权限管理模式, 明确不同岗位的数据访问权限, 所有操作全程留痕; 定期开展数据备份与安全审计, 防范数据泄露或丢失风险。

1.2.4 应急管理 制定涵盖设备故障、样本污染、生物安全事件、数据泄露等突发情况的应急预案, 明确应急响应流程、责任分工及处置措施; 每半年至少开展1次应急演练, 及时发现问题并持续优化应急方案。

1.2.5 跨机构协作管理 跨机构共享样本前, 必须签订规范的MTA, 明确样本使用范围、禁止商业化滥用、利益分享机制及知识产权归属等条款; 合作过程中定期开展合规性审查, 确保样本使用符合双方协议约定及相关法规。

## 2 生物样本活库建立的伦理与合规要求

### 2.1 基础法规框架

我国以法律法规与国家标准构建的生物医学研究及样本管理规范体系, 覆盖伦理审查、生物安全、信息保护与样本管控等多个关键环节。在法律法规层面, 《民法典》划定生物样本相关民事权益与伦理底线, 《生物安全法》强化安全管控, 《个人信息保护法》保障信息权益, 《人类遗传资源管理条例》规范样本管理, 《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》明确医学伦理审查、受试者权益保护等核心要求, 《生物样本库质量和能力通用要求》(GB/T 37864-2019) 等国家标准提供样本库资质管理、知情同意分类等实操指引。

### 2.2 生物样本活库的合规要求

生物样本活库须合法合规开展样本采集、保藏与利用, 目前多地生物样本活库已引入具备法律、隐私保护等复合能力的生物样本库合规专员

(biobank compliance professional, BCP), 负责监督和指导合规工作, 其职责覆盖范围较“人类遗传资源管理专员”更广泛。

在样本获取环节, 应坚持伦理审批前置原则, 严格落实知情同意制度, 充分告知样本供体关键信息, 由供体本人或其监护人签署书面知情同意书, 样本研究用途变更需重获知情同意, 无特殊法定情况不得豁免知情同意程序; 在样本保存与数据安全方面, 样本及其关联信息须去标识化或匿名化处理, 数据实行分级权限管理与加密存储, 样本应存放于合规设施并完整记录溯源信息, 样本销毁须分类处理且相关记录保存期限不少于30年, 供体有权撤回同意, 活库应按照规定及时停用或销毁相关样本; 在样本共享与使用环节, 样本使用不得超出授权范围、分配前须开展合规评估并签订MTA, 严禁买卖样本, 仅可收取合理成本费用, 明确利益分享机制, 向境外提供样本须依法完成审批与生物安全评估, 若活库停止运营时应妥善处置所有样本并及时通知相关方。

### 2.3 人体生物样本伦理审查制度

伦理审查是生物样本活库合规运行的核心环节。我国已构建覆盖样本库筹建、运营、使用全流程的多层级伦理审查体系: 机构应设立独立伦理委员会(企业可委托具备资质的第三方机构), 委员会成员不少于5人且包含多学科专家及外单位代表, 坚持独立决策并完整记录、存档审查过程与结果; 样本活库设立前须提交筹建方案进行伦理审查, 评估其科学性与伦理可行性; 样本活库运行中发生重大变更时应重新提请伦理审查; 涉及样本的科研项目须通过独立的伦理审查(多中心项目由牵头单位主审); 伦理委员会应对项目实施全程跟踪监督, 有权要求整改、暂停或终止相关研究; 伦理委员会需制定完善的管理制度与SOP, 通常在30日内出具书面审查意见(紧急情况可缩短至72h内); 委员须签署保密协议并主动回避利益冲突; 科研论文发表通常需提供伦理审查批准证明; 国家科技伦理委员会负责统筹协调, 卫健委等部门开展不定期抽查; 对于未按规定开展伦理审查、违反知情同意原则等行为, 相关单位及人员将承担相应法律责任, 并可能影响行政许可获取与科研项目获批。

### 2.4 生物样本活库的持续合规管理

为确保生物样本活库合规管理持续符合最新法律法规与标准要求, 需建立系统化、常态化的合规管理机制, 重点包括以下2个方面: 一是建立定期内部合规审查制度, 定期开展运营合规检查与管理评审, 完整记录审核时间、范围及结果, 及时排查

并消除风险隐患,保障现有政策与流程落地执行;二是引入第三方合规评估机制,通过聘请专业机构开展独立审核,或申请 ISO 9001、CNAS、ISO 20387 等权威认证,客观评价样本库的合规水平,其中 ISO 20387 认证需独立审核员远程审核及 2~3 日现场审核,可有效发现内部自查遗漏的问题、获得针对性改进建议,同时提升利益相关方信任度。

## 2.5 目前人类遗传资源管理中尚待完善的问题

2023 年 7 月实施的《人类遗传资源管理条例实施细则》(以下简称《实施细则》)<sup>[1]</sup>在《人类遗传资源管理条例》<sup>[2]</sup>基础上,进一步细化管理要求,明确了人类遗传资源(human genetic resources, HGRs)的界定,推动了我国 HGRs 管理的法治化进程。根据现行规定,血清、血浆、尿液、粪便、已商业化的细胞系及其细胞系来源的小鼠移植模型(cell-derived xenograft, CDX)、嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法(chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T)治疗材料等已明确不纳入人类遗传资源监管范围。然而,随着生命科学快速发展和国际科研合作日益深化,在生物样本活库建设与应用中,国际合作与内部监管之间的平衡方面仍存在以下亟待厘清与完善的关键问题。

### 2.5.1 PDX 模型的认定与出境管理困境

PDX 模型作为转化医学领域的“金标准”,对于抗肿瘤创新药研发至关重要<sup>[3]</sup>。PDX 模型能够部分保留原发肿瘤的生物学特性,为药物筛选、药效评价和个性化治疗方案制定提供重要支撑<sup>[4]</sup>。在监管属性认定方面,既往行业实践中普遍认为人源组织进入动物体后即不再视为 HGRs,但根据 2025 年 4 月国家卫健委的明确答复,PDX 模型本身属于人类遗传资源材料,其出境须履行行政许可申报程序。然而,现行《实施细则》尚未针对 PDX 模型的申报路径、材料要求作出具体规定,且 PDX 模型依赖动物传代,部分材料临床来源难以追溯,致使实际使用和国际合作中面临操作上的不确定性。此外,PDX 模型在药效学实验后产生的衍生物材料包括从安乐死的小鼠体内取下的血清、血浆及无法复苏传代的组织石蜡块、速冻组织块、蛋白裂解液等,应如何界定其资源属性并实施监管,目前均缺乏清晰、统一的标准。

### 2.5.2 基因组学信息披露的数据边界问题

生物样本活库通常对样本及相关个人信息进行去标识化或匿名化处理。依据《实施细则》,经去标识化或匿名化处理的 HGRs 信息(不含可关联的临床、影像等数据)可依法对外提供。然而,在国际科研交流中,

诸如表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)等常见基因突变位点的检测结果以及经统计处理后的组学特征数据,虽不涉及原始测序数据与个体敏感信息,但其本身是否构成“人类遗传信息”并在对外提供时受到相应监管,目前监管边界尚需进一步明确。

### 2.5.3 合同研究组织在国际合作项目中的申报角色与路径限制

在涉及 HGRs 的国际合作项目中,合同研究组织(contract research organization, CRO)虽具备专业化的项目执行、质量管控与合规服务能力,但依现行法规要求,项目申报主体必须为中外双方合作单位(如医疗机构、制药企业),CRO 无法作为独立申报方,这一限制在一定程度上影响了项目推进效率,尤其是在监管要求尚不明晰的 PDX 模型跨境合作中更为突出。尽管业界呼吁赋予 CRO 更为直接的申报权限,但目前 CRO 的核心职能仍限于受委托方委托,协助完成材料准备、合规审查、沟通协调及全周期台账管理等支持性工作。

## 3 生物样本活库的建立方法和保存管理体系

生物样本活库需针对不同样本模型采用差异化的建立与保存管理方法,以下重点介绍 CR 细胞、类器官、PDX 模型及创新型微型人源肿瘤移植模型(mini-patient-derived xenograft, MiniPDX)和肿瘤免疫快速体内药效测试平台(immuno-oncology fast *in vivo* efficacy test, IO-FIVE)的核心技术路线。

### 3.1 条件重编程细胞的建立方法和保存管理体系

CR 技术可在不改变细胞遗传背景的前提下,实现原代上皮细胞的长期体外培养,其核心技术原理是在 Rho 相关卷曲螺旋蛋白激酶(Rho-associated coiled-coil kinase, ROCK)抑制剂 Y-27632 存在时,将原代细胞与经灭活处理的小鼠 3T3-J2 成纤维细胞(简称 J2 细胞)共培养,可诱导细胞获得干细胞样特征且保留分化能力,该技术目前已广泛应用于疾病建模、药物研发等领域。

#### 3.1.1 条件重编程细胞的技术原理

ROCK 抑制剂 Y-27632 的靶向抑制作用与 J2 细胞的饲养层支持,是 CR 细胞生长及实现体外重编程的两大关键因素。在无 Y-27632 时人原代角质形成细胞仅能传代 20~40 代;添加 Y-27632 后其传代次数可超过 150 代;而若缺失小鼠 J2 细胞的饲养层支持,则无法实现细胞的永生化培养。目前 CR 技术的机制尚未完全阐明,已有研究表明,该技术可通过激活信号转导和转录激活子(signal transducers and activators

of transcription, STAT)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 等信号通路促进细胞周期进程、抑制细胞凋亡与分化, 维持干细胞特性, 同时上调 CD44、P63 等干细胞标志物的表达及增强人端粒酶逆转录酶 (human telomerase reverse transcriptase, hTERT) 活性, 并使视网膜母细胞瘤蛋白 (retinoblastoma protein, pRB) /P16 通路失活。

3.1.2 构建步骤 CR 细胞的构建步骤分以下 3 个方面。

(1) J2 细胞处理 经适当剂量照射或 2~4 mg·mL<sup>-1</sup> 丝裂霉素 C 处理 1~3 h, 处理后经多次充分清洗去除残留药物, 阻止 J2 细胞增殖, 使其具备饲养层细胞功能<sup>[5]</sup>。

(2) 饲养层制备与共培养方式选择 以 J2 细胞作为饲养层, 与原代细胞进行直接物理接触共培养为主, 也可使用含 J2 细胞分泌因子的条件培养基<sup>[6]</sup>。

(3) 原代细胞处理及 CR 培养 酶消化人或 PDX 来源原代组织, 过滤后与饲养细胞、Y-27632 共培养, 需通过组织学检查区分正常细胞与病理细胞。

### 3.2 类器官的建立方法和保存管理体系

类器官是源于干细胞或组织的三维结构, 自 2009 年 Hans Clevers 团队成功构建首个现代类器官以来<sup>[7]</sup>, 相关研究呈指数级增长。其中, 肿瘤类器官 [如患者来源类器官 (patient-derived organoid, PDO)] 可模拟肿瘤微环境, 在癌症研究与个性化医疗中应用广泛<sup>[8]</sup>, 不同瘤种类器官培养核心差异在于培养基配方。

3.2.1 类器官的建立 类器官的建立包含以下 3 个方面。

(1) 细胞来源 肿瘤类器官主要来源于肿瘤上皮细胞, 如需模拟肿瘤微环境时可联合肿瘤相关成纤维细胞和免疫细胞等进行共培养。细胞可通过手

术切除肿瘤样本、穿刺/内镜活检样本及晚期患者外周血、胸腹水等体液样本获取; 国内已有研究利用患者微量穿刺样本成功构建肿瘤类器官, 辅助诊断胰腺黏液性囊腺瘤 (高级别上皮内瘤变), 弥补了传统诊断技术的不足<sup>[9]</sup>。

(2) 培养条件 类器官培养需模拟体内环境, 关键在于培养基与基质的选择。培养基需补充表皮细胞生长因子 (epidermal growth factor, EGF)、成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF) 等生长因子及 A83-01 等信号通路调节剂, 同时加入适量抗生素与抗真菌剂以防污染; 基质通常采用 Matrigel 胶, 其富含层黏连蛋白和生长因子, 可提供三维支持网络。

(3) 构建步骤 样本在 4 °C 条件下冷链转运, 并于 1~2 h 内尽快完成预处理, 剔除坏死及纤维化区域后机械切割, 经胶原酶 IV 等酶类消化获得活性细胞悬液并过滤纯化; 于冰上将细胞悬液与 Matrigel 胶按优化比例混合, 以适宜密度接种后, 置于 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 培养箱固化; 定期换液维护培养, 通过苏木精-伊红染色法 (hematoxylin-eosin staining, HE)、免疫荧光/免疫组化、测序分析及药物敏感性实验等验证类器官与原代肿瘤特性的一致性。

3.2.2 部分不同瘤种的类器官培养基推荐 不同瘤种类器官培养基因瘤种生物学特性不同存在差异, 但整体遵循“共性基础+瘤种特异”的核心框架与统一必备成分。在基础框架层面, 胃癌<sup>[10]</sup>、结直肠癌<sup>[11]</sup>、肝癌<sup>[12]</sup>、乳腺癌<sup>[13]</sup>、肺癌<sup>[14]</sup>、卵巢癌<sup>[15]</sup>、胰腺癌<sup>[16]</sup>、胆囊癌<sup>[17]</sup>、头颈鳞癌<sup>[18]</sup>及宫颈癌<sup>[19]</sup>这 10 种瘤种均以改良杜尔贝克改良伊格尔培养基/F12 培养基 (Dulbecco's modified eagle medium/nutrient mixture F-12, DMEM/F12) 为基础培养基, 统一由“基础培养基+功能添加剂”构成, 其中共性添加剂保障细胞生存与培养环境稳定, 特异性成分适配不同瘤种生长需求, 具体核心配方如表 1 所示。

表 1 部分瘤种类器官培养基核心配方推荐表

癌种	基础培养基	必备功能成分	特异性调控成分
胃癌	改良 DMEM/F12	共性成分: 1×B27、抗生素、10 mmol·L <sup>-1</sup> HEPES、1×Glutamax、5~10 μmol·L <sup>-1</sup> Y-27632、1.25~1.56 mmol·L <sup>-1</sup> N-乙酰半胱氨酸、500 nmol·L <sup>-1</sup> ~5 μmol·L <sup>-1</sup> A83-01、0.5~5 μmol·L <sup>-1</sup> SB202190 差异成分: 额外添加 N2	Wnt 信号依赖型: 100 ng·mL <sup>-1</sup> Wnt-3A + R-spondin 1 + Noggin
结直肠癌	改良 DMEM/F12	共性成分同胃癌 (无额外差异成分)	Wnt 信号依赖型: 50% Wnt 条件培养基 + R-spondin 1 + Noggin
肝癌	改良 DMEM/F12	同胃癌	微环境模拟型: 25 ng·mL HGF
乳腺癌	改良 DMEM/F12	共性成分同胃癌 (无额外差异成分)	生长因子调控型: 5 ng·mL EGF + 5 nmol·L <sup>-1</sup> 神经调节蛋白 1

续表1

癌种	基础培养基	必备功能成分	特异性调控成分
肺癌	改良 DMEM/F12	共性成分同胃癌 (无额外差异成分)	微环境模拟型: 20 ng·mL <sup>-1</sup> FGF-7 + 20 ng·mL <sup>-1</sup> FGF-10
卵巢癌	改良 DMEM/F12	共性成分同胃癌 (无额外差异成分)	分阶段优化型: FGF-10→FGF-4+β-雌二醇→EGF+神经调节蛋白-β1
胰腺癌	改良 DMEM/F12	共性成分同胃癌 (无额外差异成分)	Wnt信号依赖型: 30% Wnt3A 条件培养基 + R-spondin 1 + Noggin
胆囊癌	改良 DMEM/F12	共性成分同胃癌	微环境模拟型: 25 ng·mL <sup>-1</sup> HGF + IGF + 地塞米松
头颈鳞癌	改良 DMEM/F12	共性成分同胃癌 (无额外差异成分)	微环境模拟型: 3 μmol·L <sup>-1</sup> CHIR 99021 + 1 μmol·L <sup>-1</sup> 前列腺素 E2
宫颈癌	改良 DMEM/F12	共性成分: 1×B27、抗生素、10 mmol·L <sup>-1</sup> HEPES、1×Glutamax、1.25~1.56 mmol·L <sup>-1</sup> N-乙酰半胱氨酸、500 nmol·L <sup>-1</sup> ~5 μmol·L <sup>-1</sup> A83-01、0.5~5 μmol·L <sup>-1</sup> SB202190 差异成分: 无 Y-27632、无 N2	生长因子调控型: 200 ng·mL <sup>-1</sup> FGF7

DMEM/F12: 杜尔贝克改良伊格格培养基/F12培养基; B27: 人类白细胞抗原B27; HEPES: 4-羟乙基哌嗪乙磺酸; N2: N2补充剂; Wnt: Wnt信号通路; HGF: 肝细胞生长因子; EGF: 表皮细胞生长因子; FGF: 成纤维细胞生长因子; IGF: 胰岛素样生长因子; CHIR99021: (又称laduviglusib) GSK-3抑制剂

3.2.3 类器官的保存、复苏和传代 类器官入库前需确保其活力高于80%、无污染且基因型与表型符合标准。长期保存采用程序化低温冻存: 使用含10%二甲基亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO)的冷冻保护剂(或经优化的低DMSO/无DMSO冻存液), 经程序降温后转移至液氮(-196℃)储存, 定期复核活率与遗传稳定性。复苏时需快速解冻(37℃水浴), 并迅速转移至新鲜培养基恢复。定期轻柔传代与换液, 维持类器官的三维结构与生物学特性, 保障样本长期稳定可用。

### 3.3 PDX模型的建立方法和保存管理体系

PDX模型是将人源肿瘤直接移植到免疫缺陷小鼠构建的模型<sup>[20]</sup>, 能保留原始肿瘤的组织病理学结构及基因组特征, 临床相关性优于CDX模型<sup>[21]</sup>, 且PDO与PDX结合(PDOX)可提升移植成功率、缩短周期, 目前广泛用于肿瘤研究与药物研发<sup>[22]</sup>。

3.3.1 PDX模型的建立方法 PDX模型的建立方法如下。

(1) 临床样本获取与处理 ①样本获取: 建立PDX模型需由经验丰富的医生无菌获取新鲜肿瘤样本(如手术切除组织、穿刺样本或含肿瘤细胞的体液), 样本应足量并尽量剔除正常及坏死组织。为提高成功率, 患者取样前1~2周内最好未接受过放疗等影响肿瘤活性的治疗。所获样本需置于含5%抗菌-抗真菌剂的Hank's平衡盐溶液(Hank's balanced salt solution, HBSS)中, 以湿冰保存并尽快送达动物房。②样本处理: 所获新鲜的临床肿瘤样本应尽快进行处理, 应用HBSS缓冲液洗涤3遍,

小心剥离肿瘤包膜和坏死组织, 该过程中应尽可能保证每份肿瘤组织的完整性; 所获含肿瘤细胞的体液则应提取并制备为单细胞悬液备用。

(2) 样本移植 选用4~5周龄的非肥胖性糖尿病/重症联合免疫缺陷小鼠(non-obese diabetic/severe combined immunodeficiency mouse, NOD/SCID)或NOD-SCID-γ小鼠(NOD-SCID gamma mouse, NSG)等免疫缺陷小鼠, 于无特定病原体(specific pathogen free, SPF)级动物房适应饲养至少3d后进行移植。对于实体瘤, 将处理后的组织切成约8mg的小块, 使用肿瘤穿刺针与Matrigel胶混合后, 移植至小鼠皮下(P0代); 对于血液肿瘤或胸腹水来源的样本, 则将制备好的单细胞悬液(含10<sup>6</sup>~10<sup>8</sup>个细胞)通过胫骨注射等方式进行移植(P0代)。

(3) 传代与监测 当PDX模型建立后, 需进行传代与持续监测。对于实体瘤, 通常在P0代小鼠肿瘤长至500~800mm<sup>3</sup>时传代, 稳定模型至少需传3代, 期间每周测量肿瘤体积; 对于血液肿瘤, 则通过血涂片、骨髓涂片或流式细胞术确认肿瘤细胞增殖后进行传代, 稳定模型至少需传2代。上述2种肿瘤模型均需每日观察小鼠健康状况, 若P0代超过120d未成瘤则需对小鼠实施安乐死。

(4) 样本采集与鉴定 当PDX小鼠模型生长至预定标准时, 需进行组织采集以用于后续研究或传代。对于实体瘤模型, 通常在肿瘤体积达到800~1500mm<sup>3</sup>时, 对小鼠实施安乐死, 随后在无菌条件下通过外科手术完整剥离肿瘤组织, 并使用HBSS缓冲液清洗、剔除表面薄膜与坏死组织。对于血液

肿瘤模型, 则在通过监测确认成模后, 采集小鼠的血液、骨髓或脾脏来提取肿瘤细胞。

采集完成后, 鉴定工作是确认模型质量与保真度的核心环节。首先, 需要进行病理学鉴定, 即将部分组织或细胞进行固定、包埋、切片/涂片, 由病理医生进行诊断, 评估其组织形态与原始肿瘤的一致性。与此同时, 进行基因组学与转录组学鉴定, 利用全外显子组测序 (whole exome sequencing, WES) 和 RNA 测序 (RNA sequencing, RNA-seq) 等技术, 分析模型的基因突变和基因表达谱。最后, 通过综合比较病理学和基因转录组学的鉴定结果, 系统评估该 PDX 模型在组织结构和分子层面与原始患者肿瘤的相似性, 从而完成对建模是否成功的最终判定。

**3.3.2 PDX 模型的保存管理体系** PDX 模型的保存管理体系包含以下 2 个方面。

(1) 模型保存方式 为实现 PDX 模型的长期稳定保种, 目前最常用的方法是对新鲜肿瘤组织或细胞进行冷冻保存。对于新鲜组织, 先用手术刀将其切割成约 4 mm×4 mm×2 mm 的小块, 然后浸泡于含有 10% DMSO 的胎牛血清 (fetal bovine serum, FBS) 冷冻保护液中, 并使用程序降温盒于 -80 °C 冰箱中过夜, 完成缓慢降温后, 最终转移至液氮中长期储存。对于新鲜肿瘤细胞, 则需将其重悬于 FBS 中制备成细胞悬液, 同样使用含 10% DMSO 的 FBS 作为冷冻保护剂, 经程序降温后存入液氮。上述这 2 种方法均通过程序降温盒控制冷却速率, 并利用 DMSO 作为冷冻保护剂, 以最大限度地维持肿瘤细胞活性, 确保复苏后能成功用于后续移植。

另一种传统保存方法是小鼠体内传代保存, 即通过将肿瘤组织连续移植在新的免疫缺陷小鼠体内来维持模型。然而, 该方法因成本高昂、操作繁琐, 且存在模型经多次传代后其遗传和病理特征可能发生偏移 (如鼠源化) 的风险, 故目前主要作为冷冻保存的补充策略, 或在特定研究需要短期扩增模型时使用。

(2) PDX 样本活库建立 建立系统化 PDX 样本活库, 其核心价值在于能将经鉴定合格的 PDX 模型通过冷冻保存与复苏, 反复、高效地重建为荷瘤小鼠, 从而大幅提升珍贵临床肿瘤样本的利用率, 并显著降低研究难度与成本。为实现这一目标, 活库管理需遵循标准化流程: 所有建模成功的 PDX 模型均应按规范入库, 并详尽记录其临床来源、移植代次、基因特征等关键信息, 形成可追溯的数据档案。同时, 为确保活库的长期可靠性, 必须建立严

格的质量控制体系, 其核心环节是定期对库存的冷冻样本进行复苏抽检, 以实际验证样本的存活率与成瘤能力, 从而保障整个资源库的保存质量与应用价值。

### 3.4 创新型的生物样本活库: MiniPDX/IO-FIVE

患者来源的肿瘤组织可构建 CR 细胞、类器官、PDX 等生物样本活库, 用于肿瘤药敏检测支持精准治疗。传统模型存在个体差异与药物反应模拟局限, PDX 虽保留肿瘤遗传特性与异质性, 但面临成瘤率低、周期长等问题, 故创新型的生物样本活库技术应运而生。其中, MiniPDX 和 IO-FIVE 技术表现尤为突出, 极大地推动了个体化药物筛选的进程。

**3.4.1 MiniPDX 的建立方法** MiniPDX 模型结合了体外细胞快速增殖的优势和 PDX 体内给药的模式, 有效缩短了实验时间, 同时保证了临床结果的准确性。该模型不仅提高了操作可行性, 使建模成功率由 30%~70% 提高至 100% (质量控制通过), 还拓宽了药物的检测范围, 除化疗药和靶向药外, 抗血管生成药物也可被检测, 为肿瘤研究和药物开发提供了新型工具平台。MiniPDX 的建立方法如图 1 所示。

(1) 样本准备 取患者新鲜的肿瘤样本或 PDX 保种肿瘤样本制备成单细胞悬液, 采用阴性富集的方法筛选出肿瘤细胞。

(2) 小鼠模型构建 将筛选出的肿瘤细胞悬液计数, 取约 5 000 个细胞至于中空纤维胶囊中。中空纤维胶囊特有的孔径设计可使相对分子质量低于 500 的小分子药物、大分子抗体药及多种生长因子自由进出, 而肿瘤细胞留在胶囊内。然后将带有肿瘤细胞的中空纤维胶囊植入 BALB/c-nude 小鼠皮下进行培养, 每只小鼠植入 3 根胶囊。

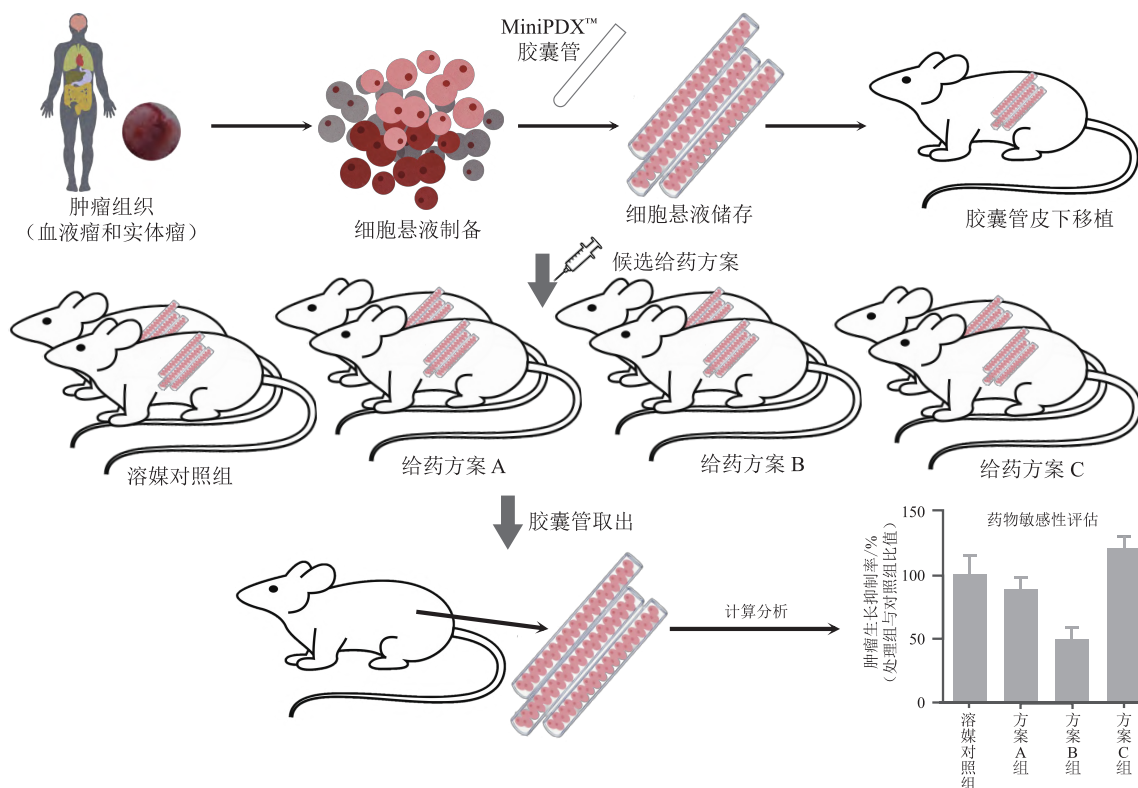
(3) 药敏测试 将小鼠进行分组, 每组 2 只, 根据不同的药物方案 (需包含空白对照组) 进行系统给药。系统给药模式完全模拟患者用药途径: 口服类药物采取灌胃方式给药, 静脉注射类药物采取尾静脉注射或腹腔注射给药。给药期间, 每日观察小鼠状态并称量小鼠体重。

(4) 数据分析 给药 7 d 后, 取出中空纤维胶囊, 分别置于 96 孔板中, 利用体外三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 方法检测肿瘤细胞活力。根据肿瘤细胞总体的活力变化情况评估各种给药方案的有效性。

MiniPDX 检测为小鼠体内药敏快速筛选提供了高效的新方法, 整个检测过程仅需 8 d, 与 PDX 相比, 极大缩短了患者用药等待期。MiniPDX 给药模式完全模拟临床, 极大扩展了被测药物的范围, 包

括化疗药物（含前体药物）、靶向药物和抗血管生成药物等均可检测。然而，该检测模型采用免疫缺陷

小鼠，且提取的细胞中无免疫细胞，故无法检测免疫相关药物的疗效。



MiniPDX™: 微型人源肿瘤移植模型

图1 MiniPDX™检测流程图<sup>[23]</sup>

**3.4.2 IO-FIVE 的建立方法** 随着肿瘤免疫治疗药物的临床应用日益广泛，IO-FIVE 技术应运而生。该技术在消化临床肿瘤样本或患者来源异种移植植物保存的肿瘤样本时，保留适当比例的肿瘤浸润免疫细胞和基质细胞，将其与肿瘤细胞混合后，注入改良的中空纤维培养系统（OncoVec® MiniPDX）中，再植入小鼠皮下，并系统性地开展免疫药物敏感性测试，用于筛选适合的免疫药物或联合用药方案。IO-FIVE 是在 MiniPDX 基础上再次升级改造，除具有 MiniPDX 的快速、高效的特点外，还弥补了 MiniPDX 无法检测免疫药物的缺陷。IO-FIVE 的建立方法如图 2 所示。

(1) 样本准备 取患者新鲜肿瘤样本或 PDX 保种样本，分离肿瘤浸润免疫细胞与肿瘤细胞，并按一定比例混合。

(2) 小鼠模型构建 取约 3 000 个混合细胞悬液装入中空纤维胶囊（同 MiniPDX），每只 BALB/c-nude 小鼠皮下植入 3 根胶囊进行培养。

(3) 药敏测试 将小鼠进行分组，每组 2 只。按不同药物方案系统给药（同 MiniPDX 模式），给药期间每日观察小鼠状态并称重。

(4) 数据分析 第 0 天取部分细胞采用流式细胞荧光分选技术（fluorescence activated cell sorter, FACS）检测；培养 10 d 后取出中空纤维胶囊，一部分样本采用体外 ATP 法检测肿瘤细胞活力以评估药效，另一部分样本采用 FACS 检测肿瘤细胞及 CD45<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup> 细胞的数量与比例，以分析免疫细胞比例与疗效的关系。

IO-FIVE 检测技术系统在给药 10 d 后即可快速出具结果，用于患者给药指导。然而，需要注意的是，部分免疫药物起效慢，10 d 的检测时间可能无法完全反映真实药效，需结合流式细胞技术等检测手段同步分析，以排除假阴性结果。

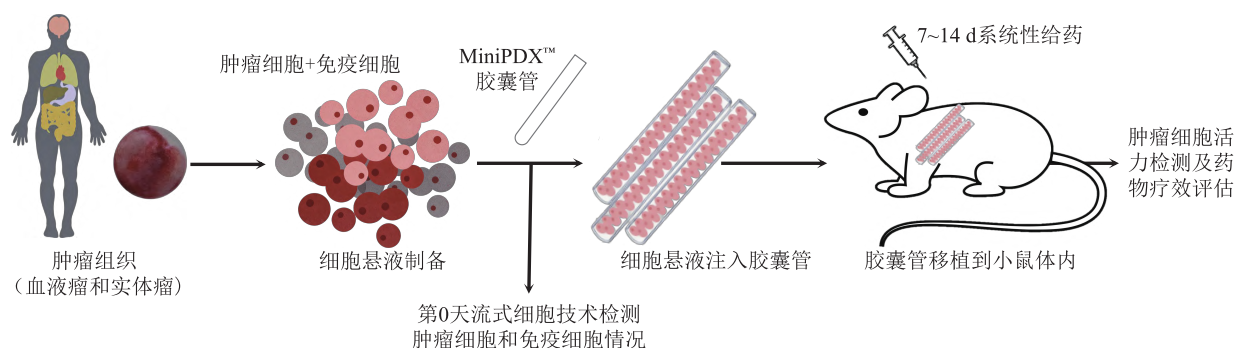
总之，无论选择何种技术建立生物样本活库，均应在模型建立过程中遵循标准的构建和保存流程，以提高样本活库中模型质量及复苏成功率，同时应同步推进多模态专病数据库的建设与转化应用。

#### 4 生物样本活库建设中的信息化管理

生物样本活库的信息化管理的核心在于将样本从采集、保存到应用的全生命周期数据转化为可追溯、可管理、可利用的信息资产。这些数据主要包

括 2 类: 一是样本本身的元数据, 如组织类型、采集日期等; 二是在科研应用中衍生的“干库”数据, 涵盖常规组学数据、肿瘤免疫微环境分析数据等多

维度研究数据。为确保数据安全、合规与高效利用, 整个管理过程须遵循生物安全、伦理规范与国际标准等核心原则。



IO-FIVE: 肿瘤免疫快速体内药效测试平台

图 2 IO-FIVE 检测流程图

#### 4.1 信息化系统架构与技术

构建高效、安全的信息化系统需依托坚实的技术架构。系统通常采用面向服务的架构 (service-oriented architecture, SOA) 和浏览器/服务器模式 (browser/server mode, B/S) 进行开发部署, 便于后期维护与功能迭代。在技术层面, 综合运用国产信创数据库进行持久化存储, 利用 Redis 提升性能, 并通过 RabbitMQ、Docker 等工具实现系统解耦与容器化部署。安全性与可靠性是系统设计的核心要求, 须建立从网络隔离、用户认证到操作审计的全方位安全体系, 并配备自动化数据备份与监控机制。信息化系统设计需遵守数据安全性、个人信息保护、合规性、扩展性、开发性、先进性和适用性、科学性、界面友好性、安全可靠、资源共享十大原则, 重点关注数据安全 (防入侵、加密、备份)、个人信息保护 (去标识化、权限管理、保密承诺)、合规 (符合法规与标准)、资源共享 (明确共享类型、粒度、质控等, 严格审批流程) 等核心要点。

#### 4.2 信息化系统的功能及应用

在功能层面, 系统需覆盖样本全生命周期管理流程: 从样本源信息录入、知情同意书管理开始的采集流程, 到样本在库期间的库存定位、标签打印、温湿度监控等实体管理, 再到与科研项目、患者随访、样本质控相关联的数据与资源管理, 最终实现数据统计分析与全流程审计, 深度挖掘样本资源价值。上述功能的稳定运行, 需依托信创服务器、扫码设备、标签打印机、温湿度探头等硬件基础设施的支撑。

#### 4.3 信息化系统的基础设施

系统基础设施包括信创服务器、工作电脑、条形码/二维码扫码枪、标签打印机、碳带、低温标

签、温湿度监控探头、温控系统、生物样本信息智能管理系统等 (见图 3、图 4 和图 5)。

建立生物样本活库信息化数据库, 不仅具有重要的科研与应用价值, 更需体现个性化特征。以上海立迪生物技术股份有限公司 (以下简称“上海立迪生物”) 于 2024 年 8 月正式上线的 PMed-TRIAL 数据库 (访问地址: <https://pmed.lidbiotech.com:8000/accounts/login/>) 为例, 介绍其功能设计与应用价值, 该数据库功能体系全面且贴合自身样本活库特点, 可为相关研究者提供参考与借鉴。PMed-TRIAL 是综合性模型数据库, 目前收录近 2 000 多个 PDX 模型 (覆盖 50 多种肿瘤类型), 详细记录患者的临床背景信息 (年龄、性别、癌症类型等) 及 PDX 模型关键数据 (病理信息、肿瘤生长曲线等), 还整合了样本活库中百余 CDX 模型、Syngeneic 小鼠模型及数十个 CR 细胞系的相关信息。可见, 实现信息化管理的生物样本活库, 能帮助研究者在转化医学研究和新药研发过程中, 便捷筛选并确定最合适模型, 从而大幅提升样本活库的应用价值。

综上所述, 生物样本活库信息化系统通过统一平台实现“干库”与“湿库”协同管理, 提升样本使用效率与合规性, 为科研探索与临床应用提供坚实基础。

## 5 生物样本活库在新药成药和药理药效中的应用

生物样本活库 (涵盖细胞系、类器官及 PDX 模型等) 是可复苏、能模拟原始肿瘤特性的核心资源, 其规范使用 (如 PDX 传代不超过 10 代) 是保证数据可靠性的基础, 其在肿瘤新药研发全流程中发挥不可替代的作用。

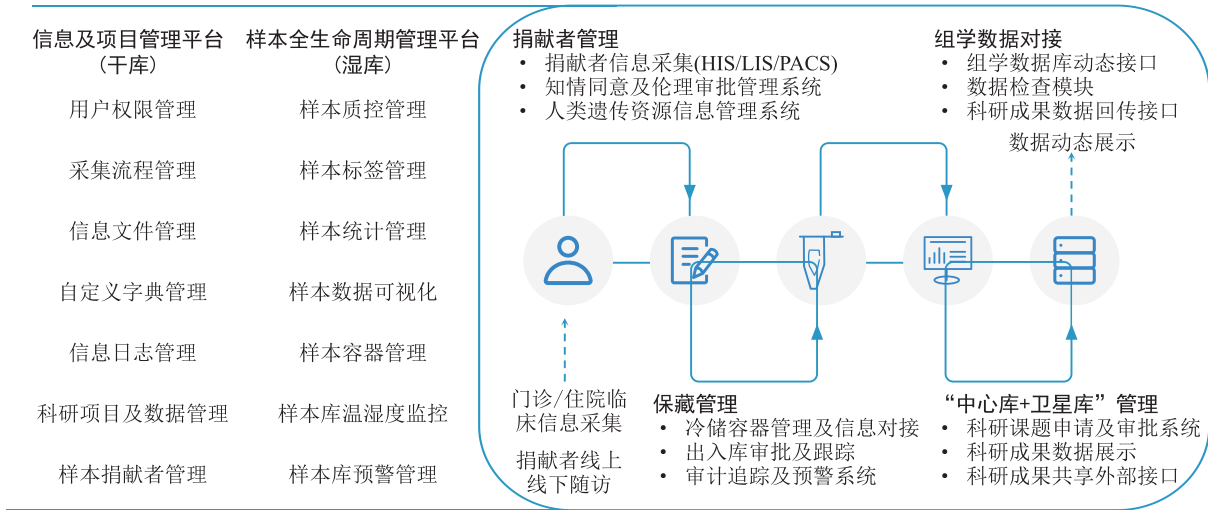


图3 样本活库信息化系统建设流程图

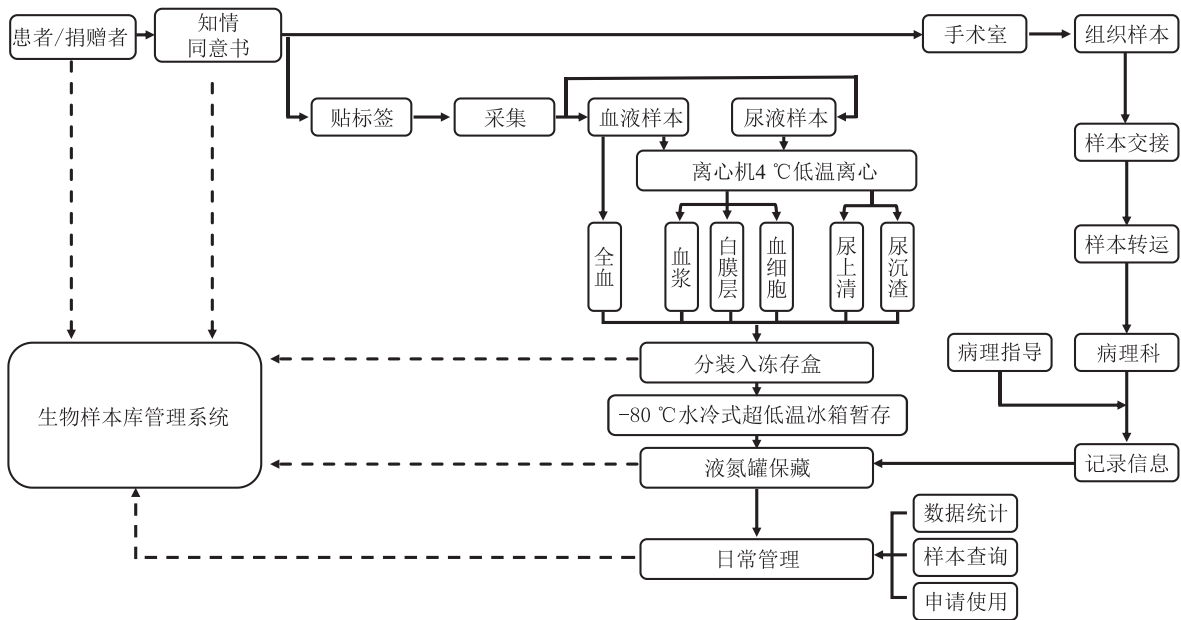


图4 “湿库”管理流程图

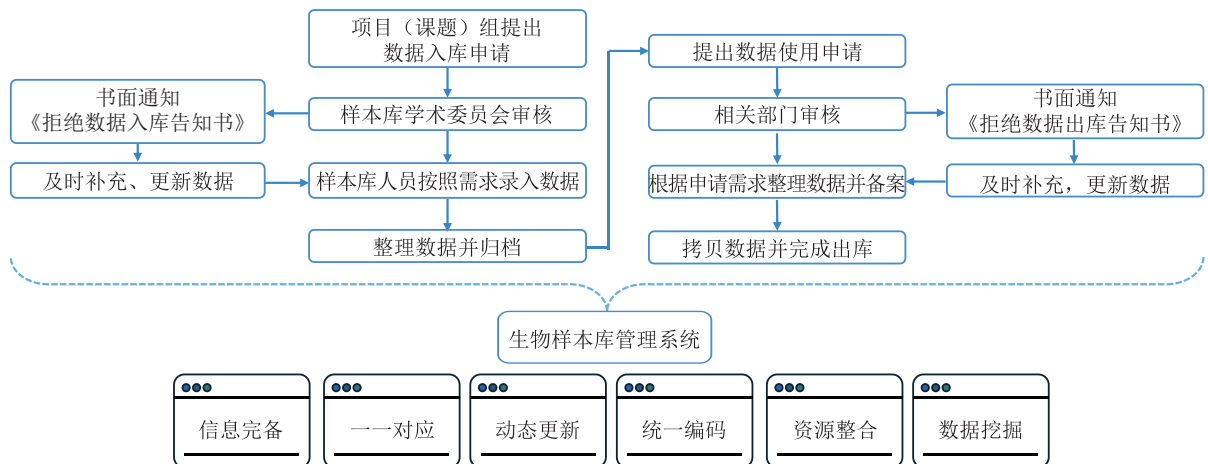


图5 “干库”管理流程图

## 5.1 药物靶点发现和验证

药物靶点的发现和验证是新药研发的第一步, 生物样本活库中的细胞系、类器官及 PDX 模型, 结合基因编辑技术, 是发现与验证肿瘤治疗靶点的关键平台。

**5.1.1 细胞系模型的应用** 利用成簇规律间隔短回文重复序列及其相关蛋白 9 (clustered regularly interspaced short palindromic repeats/associated protein 9, CRISPR-Cas9) 等高通量基因筛选技术, 可系统性鉴定潜在治疗靶点并揭示相关机制<sup>[24]</sup>。例如, 一项发表于 *Nature* 的研究通过对 324 种癌细胞系进行高通量筛选, 不仅发现了 628 个潜在靶点, 还首次鉴定出 Werner 综合征 ATP 依赖性解旋酶 (Werner syndrome ATP-dependent helicase, WRN) 可作为微卫星不稳定性 (microsatellite instability, MSI) 肿瘤的新型治疗靶点<sup>[25]</sup>。

**5.1.2 类器官模型的应用** 类器官因其三维结构能更好地模拟组织异质性及微环境, 在药物靶点研究中价值显著<sup>[26]</sup>, 且美国食品和药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 已推动其替代动物实验用于临床前研究<sup>[27-28]</sup>。2024 年发布的《类器官药物敏感性检测专家共识》指出, 类器官保留原发肿瘤基因组特征, 适用于靶点验证<sup>[29]</sup>。研究显示, 类器官在食管癌和胃癌药效预测中准确度较高 (灵敏度为 90%, 特异性为 100%)<sup>[30]</sup>。此外, 类器官模型已拓展至感染型疾病等领域, 如利用肠道类器官揭示严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 的感染机制, 为抗病毒靶点发掘提供平台<sup>[31]</sup>。

**5.1.3 PDX 模型的应用** PDX 模型通过将患者肿瘤组织移植于免疫缺陷鼠体内构建而成, 能高度保留原发肿瘤的组织病理学特征与遗传特性, 被誉为“患者替身”, 广泛应用于靶向药物的药效评估<sup>[3]</sup>。例如, 有研究利用 PDX 模型证实, 乳腺癌中对组蛋白去乙酰化酶抑制剂 (histone deacetylase inhibitor, HDACi) 的耐药性与白血病抑制因子受体 (leukemia inhibitory factor receptor, LIFR) 的反馈性激活有关; 另一研究则证实, 溴区结构域蛋白 4 (bromodomain-containing protein 4, BRD4) 抑制剂在食管癌 PDX 模型中能显著抑制肿瘤生长, 从而验证了 BRD4 可作为食管癌的有效治疗靶点。

## 5.2 高通量药物筛选

生物样本活库为高通量药物筛选提供了核心的模型资源, 显著提升了先导化合物的发现效率与临

床转化潜力。

**5.2.1 细胞系模型在高通量药物筛选中的优势** 细胞系因其易于标准化培养和操作的特点, 仍是高通量药物筛选的重要工具<sup>[32]</sup>。例如, 一项研究利用前列腺癌 CR 细胞, 对 300 余种化合物进行筛选发现, B 细胞淋巴瘤 2 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2) 抑制剂 navitoclax 等对该模型最为有效<sup>[33]</sup>。

**5.2.2 类器官模型在高通量药物筛选中的应用** 类器官凭借其三维结构及更好的生物相关性, 已成为更具临床价值的高通量药物筛选平台。一个标志性案例是, 研究人员利用源自 72 例结直肠癌患者的类器官库, 对 500 余种双特异性抗体候选分子进行筛选, 成功发现靶向富含亮氨酸重复序列的 G 蛋白耦联受体 5 (leucine-rich repeat-containing G-protein-coupled receptor 5, LGR5) /EGFR 的双特异性抗体 petosemtamab (MCLA-158)<sup>[34]</sup>。该候选分子已基于此平台数据快速推进至临床研究<sup>[35]</sup>, 并于 2024 年启动 III 期临床试验, 充分验证了类器官筛选体系在药物研发中的转化价值。此外, 类器官的应用已超越肿瘤领域, 例如利用肺/肠道类器官开展老药新用筛选, 发现伊马替尼可抑制 SARS-CoV-2 感染。结合自动化技术, 类器官平台能实现大规模、低成本筛选, 并通过构建免疫共培养系统, 用于评估免疫疗法等复杂药效<sup>[36]</sup>。

## 5.3 药效和毒理

在药效与毒理研究这一新药开发的关键环节, 生物样本活库提供了多种高度模拟人体生物特征的模型, 极大提升了药物有效性与安全性评估的可靠性。

**5.3.1 PDX 模型——临床药效预测的“金标准”** PDX 模型能高度保留患者肿瘤的微环境与遗传特征, 其药效预测结果与临床疗效高度一致, 被视为临床药效预测的“金标准”<sup>[4]</sup>。研究显示, 西妥昔单抗在结直肠癌 PDX 模型中的缓解率与临床观察结果相近<sup>[21]</sup>, 在头颈鳞癌<sup>[37]</sup>、胰腺癌<sup>[38]</sup>等多种肿瘤研究中也显示出良好的临床相关性。结合高通量测序等技术, PDX 模型能为患者分层与精准治疗提供关键的实验依据。

**5.3.2 类器官模型——高通量药效与毒性评估的新平台** 患者来源肿瘤类器官 (patient-derived tumor organoids, PDT0) 是进行高通量药效与毒性评估的优异技术平台<sup>[39]</sup>。研究表明, PDT0 在预测胃肠道癌患者药物反应方面表现卓越 (阳性预测值 88%, 阴性预测值 100%)<sup>[40]</sup>。例如, plocabulin 在结直肠癌类器官中显示出比 SN38 更强的细胞毒性<sup>[41]</sup>。同时, 正常组织来源的类器官 (如肝脏类器官) 在药

物肝毒性预测中发挥重要作用,其预测性能显著优于传统二维培养模型。然而需注意的是,类器官因缺乏完整的血管系统及免疫微环境等局限,导致其对部分药物(如抗血管生成类药物)的反应预测准确性仍需进一步完善<sup>[42]</sup>。

**5.3.3 生物样本活库在毒理验证中的应用** 生物样本活库为药物全面的毒理评估提供了多样化模型选择。除了传统的细胞系和动物模型外,类器官等新型模型正逐渐成为毒理验证的重要工具。例如,基于人类肝脏类器官的毒性筛查平台,能更准确地识别导致药物性肝损伤的化合物,有助于减少对动物实验的依赖,提升药物研发的毒理安全性评估的效率与准确性<sup>[40]</sup>。

#### 5.4 耐药性研究

生物样本活库为深入研究肿瘤耐药机制与应对策略提供了不可替代的活体模型资源。

**5.4.1 条件重编程细胞的应用** CR技术能在保持原代细胞核型的同时扩增细胞,是建立耐药细胞系、筛选耐药逆转方案的实用工具。该技术已成功用于构建肺癌<sup>[43]</sup>、乳腺癌<sup>[44]</sup>等多种肿瘤耐药模型,并揭示了头颈鳞癌对磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)抑制剂NVP-BKM120的耐药机制<sup>[45]</sup>,还在慢性粒细胞白血病中发现了新的BCR-ABL突变以指导靶向药物开发<sup>[46]</sup>。

**5.4.2 类器官模型的应用** 类器官能保留肿瘤异质性并在体外长期培养,是模拟肿瘤耐药演化过程的理想平台<sup>[47]</sup>。例如,2024年一项研究通过构建包含144例肝癌患者的399个类器官库,系统揭示了治疗反应标志物及其耐药机制<sup>[48]</sup>。国内多家医院也已成功构建了针对DS8201、奥希替尼等药物的耐药类器官库,用于耐药机制研究与联合用药探索。已有专家共识<sup>[29]</sup>指出,原发性耐药、药物敏感及驯化耐药的PDO,均是研究耐药机制的高质量资源。

**5.4.3 PDX模型的应用** PDX模型在体内完整模拟肿瘤微环境,尤其适用于研究临床中复杂的肿瘤耐药。已有研究成功利用PDX模型复制抗体药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC)的临床耐药表型<sup>[49]</sup>;通过对超过1000例PDX样本的多组学分析,可深入解析肿瘤耐药的驱动因素<sup>[50]</sup>。此外,PDX模型能再现顺铂长期治疗诱导的肿瘤耐药过程<sup>[51]</sup>,并在胃癌PDX模型中证实EGFR高表达与西妥昔单抗敏感性相关,为优化西妥昔单抗疗效预测生物标志物提供了重要依据<sup>[52]</sup>。

综上所述,生物样本活库通过提供从体外到体内的系列活性模型,系统支持肿瘤耐药机制的解析、

逆转策略的筛选及敏感人群的鉴定,是提升肿瘤治疗疗效、应对耐药挑战的关键支撑平台。

## 6 功能性检测在抗肿瘤药早期临床开发中的转化应用

功能性检测(包括PDO、PDX模型及MiniPDX等)是下一代测序技术的重要补充<sup>[53-55]</sup>,其核心转化价值在于采用联合临床试验模式,即在开展人体临床试验的同时,利用患者来源的活体模型进行平行研究,从而加速生物标志物发现、优化治疗策略并提升研发决策的效率<sup>[56-59]</sup>。

### 6.1 临床方案疗效的评估和证实

传统临床试验通常周期较长,且每次仅能评估一种治疗方案。功能性检测模型可以同步、快速地利用有限的患者样本测试多种治疗组合的效果。例如,PDX模型与II期临床试验共同证实了三氧化二砷联合顺铂对复发性小细胞肺癌的疗效<sup>[60]</sup>。同样,基因工程小鼠模型与III期试验数据相互印证,不仅证实了克唑替尼在间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)重排非小细胞肺癌中的疗效优于化疗,还揭示了热休克蛋白90(heat shock protein 90, HSP90)抑制剂可克服其耐药性的潜在机制<sup>[61]</sup>。

### 6.2 生物标志物的发现和验证

功能性检测与联合临床试验的结合,为在节约珍贵临床样本的前提下高效发现和验证生物标志物提供了平台<sup>[62-63]</sup>。例如,该联合模式发现并证实,成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)通路激活是肺鳞状细胞癌对dovitinib敏感性的关键决定因素<sup>[64]</sup>;揭示了在KRAS突变肺癌中,TP53和STK11的共缺失会显著降低肿瘤对多西他赛的治疗反应<sup>[65]</sup>;还鉴定出MIR652-3p是结直肠癌对瑞戈非尼产生耐药的潜在驱动生物标志物<sup>[66]</sup>。

### 6.3 探索性研究

联合临床试验的核心在于,可在与患者临床试验同步建立的同源肿瘤模型[如PDX、基因工程小鼠模型(genetically engineered mouse model, GEMM)、PDO及MiniPDX/IO-FIVE]上,进行深入的药效预测、生物标志物探索及作用机制研究。与传统的临床前动物实验相比,该方法所获数据与临床实际的相关性更强。例如,有研究团队通过建立与dovitinib II期临床试验患者相匹配的PDX模型,进一步证实FGFR基因表达特征是预测疗效的关键因子<sup>[67]</sup>。

## 6.4 临床试验设计与剂量优化

功能性检测依托 MiniPDX、PDO、PDX 等生物样本模型, 凭借“保留肿瘤异质性、精准模拟体内药敏反应”的核心优势, 成为抗肿瘤药早期临床中临床试验设计与剂量优化的关键载体。功能性检测既可直接解决设计与优化中的核心问题, 也能与定量药理学、贝叶斯设计及全智能化临床试验等技术协同, 进一步提升药物研发的精准度与效率。本节以 MiniPDX 为典型代表, 阐述功能性检测在临床试验设计及剂量优化中的应用。

### 6.4.1 MiniPDX 联合组学用于临床前适应证探索和生物标志物筛选

MiniPDX 联合组学作为临床前转化医学研究工具或作为联合临床探索性研究臂, 对现有临床试验进行一定程度的优化, 以助力新剂量优化模式下临床研究的顺利开展和临床管线布局。MiniPDX 可快速筛选出患者对不同药物的敏感程度, 为药物筛选更匹配的适应证; 在 MiniPDX 检测筛选表型分群基础上, 进一步结合组学检测对患者进行 DNA、RNA 测序, 可深度挖掘药物适用的生物标志物, 实现对目标临床患者的精准分层, 从而提高临床入组成功率, 降低研发时间与经济成本。

比如某制药公司的化合物 X 在 A 肿瘤适应证的临床试验中效果不佳。随后, 通过转化医学研究, 对 A、B、C、D 等 4 种适应证进行 MiniPDX 药敏测试。结果显示, 化合物 X 在适应证 A 中抗肿瘤效果不佳, 但对适应证 B 具有良好抑制作用, 客观缓解率 (objective response rate, ORR) 约为 35%。进一步用组学平台检测发现, 对化合物 X 应答的适应证 B 人群普遍存在 *E1/E2* 基因突变。基于此, 化合物 X 重新设计临床试验, 调整目标适应证, 并成功在美国开展后续申报。该案例说明, 若在早期阶段采用 MiniPDX 联合组学策略, 有助于快速找到合适适应证及生物标志物, 提高临床试验成功率, 避免资源浪费。

### 6.4.2 MiniPDX 助力剂量优化的探索

在抗肿瘤药物剂量优化中, MiniPDX 联合组学虽不直接给出给药剂量, 而是为相关技术平台提供关键数据支撑。通过 MiniPDX 测定不同剂量对敏感人群的肿瘤抑制率, 绘制“剂量-抑制率”曲线, 确定“最低有效剂量”和“平台期剂量”; 与定量药理学模型[如药代动力学/药效动力学 (pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD) 模型、贝叶斯模型]结合时, 将剂量反应数据和生物标志物数据输入模型, 可精准计算不同人群的最优剂量; 与全智能化临床试验

结合时, 人工智能 (artificial intelligence, AI) 系统借助分子数据与药敏结果, 既能自动匹配入组患者、加速招募, 又能实时监测患者用药后的标志物变化, 辅助动态调整剂量。

综上所述, 功能性检测在抗肿瘤药早期临床开发的转化应用中至关重要: 可评估临床治疗方案的机制与疗效、验证生物标志物、开展探索性研究, 助力研究人员证实或预测临床试验结果、优化结果分析, 进而提高后续临床试验成功率、缩短周期、降低成本, 为肿瘤患者带来更多治疗选择。

## 7 生物样本活库在临床个性化精准医疗方面的转化应用

### 7.1 肿瘤患者个体化治疗

生物样本活库为肿瘤个体化精准诊疗提供核心支撑, 通过保存 CR 细胞、类器官、PDX、MiniPDX、IO-FIVE 等活性生物样本, 一方面能直接用于体外药敏测试, 量化药物对不同肿瘤的疗效 (如 MiniPDX 检测客观缓解率、类器官验证联合用药方案), 避免药物“盲选”, 提升用药准确性; 另一方面, 结合组学技术深度挖掘样本分子特征 (如特定基因突变), 确定敏感人群的分子标志物并作为临床试验入组标准, 减少耐药人群入组以提升治疗成功率; 此外, 活库还能系统保存患者不同治疗阶段的活性样本, 助力分析耐药机制, 为后续调整方案 (如换用经 IO-FIVE 模型验证有效的免疫药物) 提供科学依据。

### 7.2 再生医学

在再生医学领域, 生物样本活库为异体移植供体短缺与免疫排斥问题提供了有效解决方案, 其储存的活性样本为组织修复与器官替代治疗提供关键支撑。活库保存的 CR 细胞 (如气道上皮细胞、食管细胞等) 在去除培养条件后可正常分化<sup>[68-70]</sup>, 可用于受损组织修复 (如修复食管炎症<sup>[71]</sup>、重建损伤气道<sup>[72]</sup>); 类器官样本 (如肠道、肝脏、肾脏等类器官) 可实现同基因扩增, 移植后可修复受损器官 (如结肠类器官用于肠炎修复<sup>[73]</sup>、肝芽类器官用于改善肝衰竭<sup>[74]</sup>), 还可结合基因编辑校正样本中的致病突变, 如修复囊性纤维化跨膜传导调节因子 (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, *CFTR*) 基因用于遗传病治疗<sup>[75]</sup>; 同时, 活库样本也为再生医学机制研究 (如细胞分化、组织再生信号通路) 提供实验材料, 加速技术转化。

### 7.3 组织工程

在组织工程领域, 生物样本活库是人工组织与

器官研发的重要支撑平台。活库中保存的健康或疾病状态下的组织样本，可体外扩增获得足量种子细胞（如CR细胞、类器官前体细胞），满足人工皮肤、人工血管、人工骨骼等构建需求<sup>[68]</sup>；通过分析样本的分子特征与生物学特性，可挖掘组织工程构建所需的生物标志物及调控机制，优化人工组织的构建方案；此外，利用活库相关模型（如PDX模型）可评估人工组织材料的生物相容性、药物疗效，确保组织工程产品的安全性与有效性，加速其临床转化<sup>[76]</sup>。

综上所述，生物样本活库在推动临床个性化精准医疗方面发挥关键作用。通过有效保存具有生物活性的样本，为临床研究提供了珍贵资源。无论在肿瘤个性化治疗领域，还是再生医学和组织工程等应用领域，活库均为构建疾病模型和开展体外功能验证提供了有力平台。不仅显著提升了疾病诊断与治疗精确度，还使患者能够受益于更加个性化的治疗方案，充分展现了生物样本活库在精准医疗领域的巨大价值和潜力。

## 8 生物样本活库的发展趋势

随着生命科学与医学技术的快速发展，生物样本活库作为转化医学的核心基础设施，其发展正经历从“静态样本库”向“动态生物数字资源库”的根本性转变，未来将聚焦于技术创新、价值深化与全球协同，主要呈现以下三大趋势。

### 8.1 人工智能赋能全流程管理与高价值挖掘

AI技术将突破传统辅助角色，深度融入生物样本活库的全生命周期管理与核心价值创造全过程。在运营管理层面，AI通过算法分析温湿度、细胞活性等多维度监测数据，构建动态质控模型，实现样本失效风险的智能预警与样本保存环境的智能自动恢复，同时驱动AI视觉机械臂等自动化设备高效运转，达成样本的精准、无损存取。在价值挖掘层面，AI的影响力更为深远：一方面，可深度挖掘并整合“干库”中的临床诊疗、组学分析与药效评价数据，快速识别潜在生物标志物与治疗靶点；另一方面，赋能数字细胞、数字器官等“数字孪生”模型构建，为虚拟药物筛选与个性化治疗方案模拟提供革命性工具。此外，在多组学研究领域，AI通过分析海量多组学数据，进一步优化候选药物的预测与筛选逻辑，大幅加速药物发现与设计进程<sup>[77]</sup>，最终将样本资源利用效率与生物医学转化价值提升至新高度。

### 8.2 多组学整合驱动样本价值从存储向生成与决策支持跃迁

多组学研究聚焦于全面分析生物体中特定分子的整体集合，包括基因组学（如DNA）、转录组学（如RNA）、蛋白质组学（如蛋白质）、代谢组学（如代谢物）等<sup>[78]</sup>，多组学技术与生物样本活库的深度融合，将打破单一数据维度的局限，构建“样本-表型-分子特征-药效”的完整数据链。通过整合分析样本的多组学数据，可更精准地揭示疾病异质性、耐药机制及个体化治疗响应规律。例如，结合单细胞测序技术解析肿瘤微环境中不同细胞亚群的分子特征，为免疫治疗方案优化提供更精准的科学依据<sup>[79]</sup>。

多组学与生物样本活库的深度融合，并非简单的技术叠加，而是对活库核心职能的本质升华：使其从被动的实体样本存储载体，转变为可主动生成并整合高质量多组学数据的专属数据工厂，并依托活库样本构建起“样本-多组学数据-临床表型”完整知识图谱。这一融合推动生物样本活库实现从单一样本存储向全方位研究支撑的跨越式升级，成为赋能精准治疗决策的核心支撑平台，而多组学与临床动态数据的实时整合，更持续强化该平台的实用价值与临床转化效能。

### 8.3 国际标准化与跨区域协同共享

面对全球科研合作的深化与转化医学的国际化需求，生物样本活库的国际标准化建设将成为必然趋势。未来将重点推动建立统一的技术标准（如样本采集、保存、鉴定规范）、伦理规范（如知情同意、隐私保护标准）与数据共享格式，解决当前不同机构间样本质量不均、数据无法互通的问题；加强跨国/跨区域的合规协作，明确人类遗传资源、样本衍生物的监管边界与利益分享机制，促进全球范围内珍贵样本资源的合理利用；最终目标是通过建设国际合作网络与共享平台，打破“资源孤岛”困境，在全球范围内优化珍贵样本资源的配置与利用，加速重大疾病的多中心联合研究与成果转化。

综上所述，生物样本活库正经历从“静态样本库”到“动态生物数字资源库”的根本性转变，在转化医学发展中占据核心地位。通过AI技术深度赋能全流程管理与高价值数据挖掘，依托多组学整合实现样本价值向决策支持跃迁，借助国际标准化建设推动跨区域协同共享，三大趋势共同发力，将使生物样本活库成为加速疾病机制研究、新药研发与精准医疗落地的关键支撑，充分彰显其在生命科学与医学领域的核心价值与广阔发展潜力。

（利益冲突：本《共识》所有参与人员均声明不存在利益冲突）

## 《共识》编写组成员

**执笔组:** 闻丹忆 (上海立迪生物技术股份有限公司)、宋瑞霖 (中国医药创新促进会)、葛永彬 (北京市中伦 (上海) 律师事务所)、秦叔逵 (中国药科大学基础医学与临床药学学院)、李进 (中国药科大学附属上海高博肿瘤医院)。

**专家组 (按姓氏拼音排序):** 毕臻乐 (上海立迪生物技术股份有限公司)、陈新蕾 (上海立迪生物技术股份有限公司)、董剑平 (北京市中伦 (上海) 律师事务所)、冯岚 (中国医药创新促进会)、葛永彬 (北京市中伦 (上海) 律师事务所)、郭晔 (同济大学附属东方医院)、李进 (中国药科大学附属上海高博肿瘤医院)、刘杨 (北京赛赋医药)、马晓慧 (天士力医药集团股份有限公司)、秦叔逵 (中国药科大学基础医学与临床药学学院)、邵蓉 (中国药科大学药品监管科学研究院)、宋瑞霖 (中国医药创新促进会)、宋晓萍 (上海立迪生物技术股份有限公司)、王超 (上海立迪生物技术股份有限公司)、闻丹忆 (上海立迪生物技术股份有限公司)、吴琼文倩 (中国医药创新促进会)、吴小瓢 (始达 (上海) 医药科技有限公司)、杨宇 (诺擎生物科技 (上海) 有限公司)、叶静 (上海立迪生物技术股份有限公司)、张敏 (始达 (上海) 医药科技有限公司)、张志娟 (中国医药创新促进会)、郑松 (杭州市第一人民医院)、周俊 (中国药科大学附属上海高博肿瘤医院)。

### 致谢

本研究在开展过程中得到诸多专家、学者及机构人员的专业审评、修订与悉心指导, 相关工作的推进离不开各方的鼎力协助, 特此鸣谢 (按姓氏拼音排序): 陈明鑫 (三生制药)、方维佳 (浙江大学医学院附属第一医院)、冯令戈 (华领医药技术 (上海) 有限公司)、郭军 (北京大学肿瘤医院)、蒋家骅 (四川科伦博泰生物医药股份有限公司)、姜涛 (首都医科大学附属北京天坛医院)、李海燕 (北京大学第三医院)、李明 (滬港中科国际生物科技有限公司)、刘毅 (首都医科大学附属北京胸科医院)、潘跃银 (中国科学技术大学附属第一医院)、沈琳 (北京大学肿瘤医院)、苏春霞 (上海市肺科医院)、汪飞 (诺擎生物科技 (上海) 有限公司)、王璐璐 (中国医学科学院医药生物技术研究所)、王峰 (中山大学附属肿瘤医院)、王轶楠 (吉林大学第一医院)、谢颖 (华领医药技术 (上海) 有限公司)、叶庆 (中国科技大学第一附属医院)、俞海波 (中南大学湘雅二医院)、袁晓曦 (四川科伦博泰生物医药股份有限公司)、赵海涛 (中国医学科学院北京协和医院)、赵树雍 (齐鲁制药创新药物研究院)、张乐乐 (中国药科大学药品监管科学研究院)、张小田 (北京大学肿瘤医院)、郑怡 (浙江大学医学院附属第一医院)、郑小辉 (中山大学附属肿瘤医院)、朱振飞 (先声药业集团有限公司)、邹全飞 (华领医药技术 (上海) 有限公司) 等专家。

### 【参考文献】

- [1] 中华人民共和国科学技术部. 人类遗传资源管理条例实施细则[EB/OL]. (2023-05-26)[2026-01-09]. [https://www.gov.cn/zhengce/202306/content\\_6887562.htm](https://www.gov.cn/zhengce/202306/content_6887562.htm).
- [2] 中华人民共和国国务院. 中华人民共和国人类遗传资源管理条例[EB/OL]. (2019-05-28)[2026-01-09]. [https://www.most.gov.cn/xxgk/xinxifenlei/fdzdgknr/fgzc/flfg/201906/t20190612\\_147044.html](https://www.most.gov.cn/xxgk/xinxifenlei/fdzdgknr/fgzc/flfg/201906/t20190612_147044.html).
- [3] Tentler J J, Tan A C, Weekes C D, et al. Patient-derived tumour xenografts as models for oncology drug development[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2012, 9(6): 338-350.
- [4] Izumchenko E, Paz K, Ciznadija D, et al. Patient-derived xenografts effectively capture responses to oncology therapy in a heterogeneous cohort of patients with solid tumors[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(10): 2595-2605.
- [5] Hynds R E, Ben Aissa A, Gowers K H C, et al. Expansion of airway basal epithelial cells from primary human non-small cell lung cancer tumors[J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(1): 160-166.
- [6] Palechor-Ceron N, Supryniewicz F A, Upadhyay G, et al. Radiation induces diffusible feeder cell factor(s) that cooperate with ROCK inhibitor to conditionally reprogram and immortalize epithelial cells[J]. *Am J Pathol*, 2013, 183(6): 1862-1870.
- [7] Sato T, Vries R G, Snippert H J, et al. Single LGR5 stem cells build crypt-villus structures *in vitro* without a mesenchymal niche[J]. *Nature*, 2009, 459(7244): 262-265.
- [8] Clevers H. Modeling development and disease with organoids [J]. *Cell*, 2016, 165(7): 1586-1597.
- [9] Jiang F, Cao D, Niu G, et al. Organoid-driven diagrammatic devolution: elevating precision in pancreatic cystic lesions diagnosis[J]. *Clin Transl Discov*, 2024, 4(6): e70008.
- [10] Vlachogiannis G, Hedayat S, Vatsiou A, et al. Patient-derived organoids model treatment response of metastatic gastrointestinal cancers[J]. *Science*, 2018, 359(6378): 920-926.

- [11] van de Wetering M, Francies H E, Francis J M, *et al.* Prospective derivation of a living organoid biobank of colorectal cancer patients[J]. *Cell*, 2015, 161(4): 933-945.
- [12] Broutier L, Mastrogianni G, Verstegen M M, *et al.* Human primary liver cancer-derived organoid cultures for disease modeling and drug screening[J]. *Nat Med*, 2017, 23(12): 1424-1435.
- [13] Sachs N, de Ligt J, Kopper O, *et al.* A living biobank of breast cancer organoids captures disease heterogeneity[J]. *Cell*, 2018, 172(1/2): 373-386.e10.
- [14] Li Z, Yu L, Chen D, *et al.* Protocol for generation of lung adenocarcinoma organoids from clinical samples[J]. *STAR Protoc*, 2021, 2(1): 100239.
- [15] Senkowski W, Gall-Mas L, Falco M M, *et al.* A platform for efficient establishment and drug-response profiling of high-grade serous ovarian cancer organoids[J]. *Dev Cell*, 2023, 58(12): 1106-1121.e7.
- [16] Shi X, Li Y, Yuan Q, *et al.* Integrated profiling of human pancreatic cancer organoids reveals chromatin accessibility features associated with drug sensitivity[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 2169.
- [17] Yuan B, Zhao X, Wang X, *et al.* Patient-derived organoids for personalized gallbladder cancer modelling and drug screening [J]. *Clin Transl Med*, 2022, 12(1): e678.
- [18] Driehuis E, Kolders S, Spelier S, *et al.* Oral mucosal organoids as a potential platform for personalized cancer therapy[J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(7): 852-871.
- [19] Hu B, Wang R, Wu D, *et al.* A promising new model: establishment of patient-derived organoid models covering HPV-related cervical pre-cancerous lesions and their cancers [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(12): e2302340.
- [20] Siolas D, Hannon G J. Patient-derived tumor xenografts: transforming clinical samples into mouse models[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(17): 5315-5319.
- [21] Daniel V C, Marchionni L, Hierman J S, *et al.* A primary xenograft model of small-cell lung cancer reveals irreversible changes in gene expression imposed by culture *in vitro*[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(8): 3364-3373.
- [22] Li P, Huang M, Li M, *et al.* Combining molecular characteristics and therapeutic analysis of PDOs predict clinical responses and guide PDAC personalized treatment[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2025, 44(1): 72.
- [23] Huang Y, Xu J, Li K, *et al.* A novel, personalized drug-screening system for platinum-resistant ovarian cancer patients: a preliminary clinical report[J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 2849-2867.
- [24] Wang S W, Gao C, Zheng Y M, *et al.* Current applications and future perspective of CRISPR/Cas9 gene editing in cancer[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 57.
- [25] Behan F M, Iorio F, Picco G, *et al.* Prioritization of cancer therapeutic targets using CRISPR-Cas9 screens[J]. *Nature*, 2019, 568(7753): 511-516.
- [26] Schutgens F, Clevers H. Human organoids: tools for understanding biology and treating diseases[J]. *Annu Rev Pathol*, 2020, 15: 211-234.
- [27] Anon. FDA pushes to replace animal testing[J]. *Nat Biotechnol*, 2025, 43(5): 655.
- [28] Zushin P H, Mukherjee S, Wu J C. FDA Modernization Act 2.0: transitioning beyond animal models with human cells, organoids, and AI/ML-based approaches[J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(21): e175824.
- [29] Xiang D, He A, Zhou R, *et al.* Building consensus on the application of organoid-based drug sensitivity testing in cancer precision medicine and drug development[J]. *Theranostics*, 2024, 14(8): 3300-3316.
- [30] Schmäche T, Fohgrub J, Klimova A, *et al.* Stratifying esophago-gastric cancer treatment using a patient-derived organoid-based threshold[J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 10.
- [31] Shah V V, Duncan A D, Jiang S, *et al.* Mammary-specific expression of Trim24 establishes a mouse model of human metaplastic breast cancer[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5389.
- [32] Jaroch K, Jaroch A, Bojko B. Cell cultures in drug discovery and development: the need of reliable *in vitro-in vivo* extrapolation for pharmacodynamics and pharmacokinetics assessment[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, 147: 297-312.
- [33] Saeed K, Rahkama V, Eldfors S, *et al.* Comprehensive drug testing of patient-derived conditionally reprogrammed cells from castration-resistant prostate cancer[J]. *Eur Urol*, 2017, 71(3): 319-327.
- [34] Herpers B, Eppink B, James M I, *et al.* Functional patient-derived organoid screenings identify MCLA-158 as a therapeutic EGFR × LGR5 bispecific antibody with efficacy in epithelial tumors[J]. *Nat Cancer*, 2022, 3(4): 418-436.
- [35] Cohen E E, Fayette J, Daste A, *et al.* Abstract CT012: clinical activity of MCLA-158 (petosemtamab), an IgG1 bispecific antibody targeting EGFR and LGR5, in advanced head and neck squamous cell cancer (HNSCC)[J]. *Cancer Res*, 2023, 83(Suppl 8): CT012.
- [36] Han Y, Duan X, Yang L, *et al.* Identification of SARS-CoV-2 inhibitors using lung and colonic organoids[J]. *Nature*, 2021, 589(7841): 270-275.
- [37] Keysar S B, Astling D P, Anderson R T, *et al.* A patient tumor transplant model of squamous cell cancer identifies PI3K inhibitors as candidate therapeutics in defined molecular bins [J]. *Mol Oncol*, 2013, 7(4): 776-790.
- [38] von Hoff D D, Ervin T, Arena F P, *et al.* Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(18): 1691-1703.
- [39] Mittal R, Woo F W, Castro C S, *et al.* Organ-on-chip models: implications in drug discovery and clinical applications[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 8352-8380.
- [40] 王俊龙, 傅丽霞, 王青洋, 等. 类器官技术在新药评价中的应用进展[J]. *中国新药杂志*, 2024, 33(20): 2131-2137.
- [41] Costales-Carrera A, Fernández-Barral A, Bustamante-Madrid P, *et al.* Plocabulin displays strong cytotoxic activity in a personalized colon cancer patient-derived 3D organoid assay [J]. *Mar Drugs*, 2019, 17(11): 648.
- [42] Wang C C, Bajikar S S, Jamal L, *et al.* A time- and matrix-

- dependent TGFBR3-JUND-KRT5 regulatory circuit in single breast epithelial cells and basal-like premalignancies[J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16(4): 345–356.
- [43] Crystal A S, Shaw A T, Sequist L V, *et al.* Patient-derived models of acquired resistance can identify effective drug combinations for cancer[J]. *Science*, 2014, 346(6216): 1480–1486.
- [44] Yuan H, Myers S, Wang J, *et al.* Use of reprogrammed cells to identify therapy for respiratory papillomatosis[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(13): 1220–1227.
- [45] Yun M R, Choi H M, Kang H N, *et al.* ERK-dependent IL-6 autocrine signaling mediates adaptive resistance to pan-PI3K inhibitor BKM120 in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Oncogene*, 2018, 37(3): 377–388.
- [46] Wang Q, Song Y, Xue Y, *et al.* E3 ligase FBXW7 is critical for RIG-I stabilization during antiviral responses[J]. *J Immunol*, 2017, 198(Suppl 1): 148.1.
- [47] Taverna J A, Hung C N, Williams M, *et al.* Ex vivo drug testing of patient-derived lung organoids to predict treatment responses for personalized medicine[J]. *Lung Cancer*, 2024, 190: 107533.
- [48] Yang H, Cheng J, Zhuang H, *et al.* Pharmacogenomic profiling of intra-tumor heterogeneity using a large organoid biobank of liver cancer[J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(4): 535–551.e8.
- [49] Liu Q, Wang J, Zhang X, *et al.* Abstract 1272: the development of PDX models from ADC-resistant breast cancer patient tissue for next-generation therapy evaluation[J]. *Cancer Res*, 2025, 85(8\_Suppl\_1): 1272.
- [50] Gao H, Korn J M, Ferretti S, *et al.* High-throughput screening using patient-derived tumor xenografts to predict clinical trial drug response[J]. *Nat Med*, 2015, 21(11): 1318–1325.
- [51] Vidal A, Muñoz C, Guillén M J, *et al.* Lurbinectedin (PM01183), a new DNA minor groove binder, inhibits growth of orthotopic primary graft of cisplatin-resistant epithelial ovarian cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(19): 5399–5411.
- [52] Zhang L, Yang J, Cai J, *et al.* A subset of gastric cancers with EGFR amplification and overexpression respond to cetuximab therapy[J]. *Sci Rep*, 2013, 3: 2992.
- [53] Friedman A A, Letai A, Fisher D E, *et al.* Precision medicine for cancer with next-generation functional diagnostics[J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15(12): 747–756.
- [54] Letai A. Functional precision cancer medicine—moving beyond pure genomics[J]. *Nat Med*, 2017, 23(9): 1028–1035.
- [55] Letai A, Bhola P, Welm A L. Functional precision oncology: testing tumors with drugs to identify vulnerabilities and novel combinations[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(1): 26–35.
- [56] Clohessy J G, Pandolfi P P. Mouse hospital and co-clinical trial project: from bench to bedside[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2015, 12(8): 491–498.
- [57] Balasubramanian B, Venkatraman S, Myint K Z, *et al.* Co-clinical trials: an innovative drug development platform for cholangiocarcinoma[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(1): 51.
- [58] Kim H R, Kang H N, Yun M R, *et al.* Mouse-human co-clinical trials demonstrate superior anti-tumour effects of buparlisib (BKM120) and cetuximab combination in squamous cell carcinoma of head and neck[J]. *Br J Cancer*, 2020, 123(12): 1720–1729.
- [59] Chen M, Pandolfi P P. Preclinical and coclinical studies in prostate cancer[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2018, 8(4): a030544.
- [60] Owonikoko T K, Zhang G, Kim H S, *et al.* Patient-derived xenografts faithfully replicated clinical outcome in a phase II co-clinical trial of arsenic trioxide in relapsed small cell lung cancer[J]. *J Transl Med*, 2016, 14(1): 111.
- [61] Chen Z, Akbay E, Mikse O, *et al.* Co-clinical trials demonstrate superiority of crizotinib to chemotherapy in ALK-rearranged non-small cell lung cancer and predict strategies to overcome resistance[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(5): 1204–1211.
- [62] Califf R M. Biomarker definitions and their applications[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2018, 243(3): 213–221.
- [63] Goossens N, Nakagawa S, Sun X, *et al.* Cancer biomarker discovery and validation[J]. *Transl Cancer Res*, 2015, 4(3): 256–269.
- [64] Kim H R, Kang H N, Shim H S, *et al.* Co-clinical trials demonstrate predictive biomarkers for dovitinib, an FGFR inhibitor, in lung squamous cell carcinoma[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(6): 1250–1259.
- [65] Chen Z, Cheng K, Walton Z, *et al.* A murine lung cancer co-clinical trial identifies genetic modifiers of therapeutic response [J]. *Nature*, 2012, 483(7391): 613–617.
- [66] Hedayat S, Cascione L, Cunningham D, *et al.* Circulating microRNA analysis in a prospective co-clinical trial identifies MIR652-3p as a response biomarker and driver of regorafenib resistance mechanisms in colorectal cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(10): 2140–2159.
- [67] Kim H R, Kang H, Kim S, *et al.* Abstract 5194: a mouse-human co-clinical trial with patient-derived xenograft (PDX) models demonstrates a predictive signature for dovitinib (TKI258) in lung squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(14 Suppl): 5194.
- [68] Liu X, Ory V, Chapman S, *et al.* ROCK inhibitor and feeder cells induce the conditional reprogramming of epithelial cells [J]. *Am J Pathol*, 2012, 180(2): 599–607.
- [69] Supryniewicz F A, Upadhyay G, Krawczyk E, *et al.* Conditionally reprogrammed cells represent a stem-like state of adult epithelial cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(49): 20035–20040.
- [70] Liu X, Krawczyk E, Supryniewicz F A, *et al.* Conditional reprogramming and long-term expansion of normal and tumor cells from human biospecimens[J]. *Nat Protoc*, 2017, 12(2): 439–451.
- [71] Jensen T J, Foster C, Sayej W, *et al.* Conditional reprogramming of pediatric human esophageal epithelial cells for use in tissue engineering and disease investigation[J]. *J Vis Exp*, 2017(121): 55243.
- [72] Hamilton N J I, Hynds R E, Gowers K H C, *et al.* Using a

three-dimensional collagen matrix to deliver respiratory progenitor cells to decellularized trachea *in vivo*[J]. *Tissue Eng Part C Methods*, 2019, 25(2): 93-102.

- [73] Fordham R P, Yui S, Hannan N R, *et al.* Transplantation of expanded fetal intestinal progenitors contributes to colon regeneration after injury[J]. *Cell Stem Cell*, 2013, 13(6): 734-744.
- [74] Nie Y Z, Zheng Y W, Ogawa M, *et al.* Human liver organoids generated with single donor-derived multiple cells rescue mice from acute liver failure[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 5.
- [75] Schwank G, Koo B K, Sasselli V, *et al.* Functional repair of CFTR by CRISPR/Cas9 in intestinal stem cell organoids of

cystic fibrosis patients[J]. *Cell Stem Cell*, 2013, 13(6): 653-658.

- [76] 花威, 毕臻乐, 林琳, 等. 肿瘤生物模型及其功能性检测的转化潜能和应用[J]. *药 学 进 展*, 2023, 47(6): 442-453.
- [77] Vilhekar R S, Rawekar A. Artificial intelligence in genetics[J]. *Cureus*, 2024, 16(1): e52035.
- [78] Topol E J. Individualized medicine from womb to tomb[J]. *Cell*, 2014, 157(1): 241-253.
- [79] Chen Y, Wang D, Li Y, *et al.* Spatiotemporal single-cell analysis decodes cellular dynamics underlying different responses to immunotherapy in colorectal cancer[J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(7): 1268-1285.e7.



**【专家介绍】李进:** 主任医师、教授、博士生导师, 中国药科大学附属上海高博肿瘤医院院长、东方-高博肿瘤医院研究所所长, 曾任上海同济大学附属东方医院肿瘤医学部主任、终身教授。兼任亚洲临床肿瘤学联盟(FACO)主席, 中国医药创新促进会抗肿瘤药物临床研究专业委员会主任委员, *Cancer Sci* 副主编等。主攻消化道肿瘤, 专注于分子靶向与免疫治疗、抗肿瘤新药临床研究及复杂实体肿瘤多学科诊治, 推动肿瘤精准医疗与转化研究。发表论文 150 余篇(含 SCI 收录 100 余篇), 培养硕博研究生近 50 名, 获国家科技进步奖二等奖等多项荣誉。



**【专家介绍】秦叔逵:** 主任医师, 中国药科大学基础医学与临床药学院院长; 中国药科大学附属上海高博肿瘤医院荣誉院长、南京天印山医院荣誉院长兼首席专家; 中国药科大学、南京医科大学、南京中医药大学兼职教授、博士生导师; 中央保健委员会会诊专家, 享受国务院特殊津贴。兼任《临床肿瘤学杂志》主编, 亚洲临床肿瘤学联盟(FACO)常务理事, 国际肿瘤免疫学会(SITC)、亚洲临床肿瘤学会(ACOS)常务理事, 美国 NCI 肝胆肿瘤专家组成员; 中国临床肿瘤学会(CSCO)指导委员会主委, 肝癌和胆道癌专家委员会荣誉主委、胰腺癌专家委员会主委; 北京 CSCO 基金会监事长, 国家药监局血液和肿瘤药物咨询委员会核心专家, 国家卫健委肿瘤学能力建设与继续教育专家委员会主委。

长期从事临床肿瘤内科工作, 主攻消化系统肿瘤精准诊疗与转化研究, 擅长肝癌、胰腺癌、胆道癌等的综合治疗, 推动肿瘤诊疗规范化与国际化。发表论文 540 余篇(含 SCI 收录), 主编专著 53 部, 主导制定多项诊疗指南; 获国家科技进步奖二等奖 1 项、省部级科技成果一等奖 4 项等。

(责任编辑:康银花)