



中国比较医学杂志
Chinese Journal of Comparative Medicine
ISSN 1671-7856, CN 11-4822/R

《中国比较医学杂志》网络首发论文

题目：肥胖症及其常见并发症的类器官模型及相关研究进展
作者：王婷，王萍，李闪闪，余丹丹，燕树勋
收稿日期：2025-11-22
网络首发日期：2026-05-20
引用格式：王婷，王萍，李闪闪，余丹丹，燕树勋. 肥胖症及其常见并发症的类器官模型及相关研究进展[J/OL]. 中国比较医学杂志.
<https://link.cnki.net/urlid/11.4822.R.20260520.1425.004>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

肥胖症及其常见并发症的类器官模型及相关研究进展

王婷^{1,2}, 王萍¹, 李闪闪^{1,2}, 余丹丹¹, 燕树勋^{1,3}✉

(1.河南中医药大学第一附属医院内分泌科, 郑州 450000; 2.河南中医药大学第一临床医学院, 郑州 450000; 3.河南中医药大学肥胖及代谢病研究所, 郑州 450000)

*通信作者 燕树勋 (1974—), 男, 博士, 教授, 研究方向: 中医药治疗内分泌疾病。E-mail:ysx982001@163.com

摘要 肥胖症发病率在全球范围内呈现持续上升趋势, 现已成为公共卫生领域的重大挑战。作为一种慢性代谢性疾病, 肥胖症以低度炎症和代谢功能紊乱为主要特征, 会显著增加多种并发症的风险。当前, 该领域的基础研究主要依赖临床前动物模型和二维(2D)细胞培养体系, 然而这些模型存在着种属差异大、多变量干扰性强、对人体真实微环境模拟效果能力有限等明显局限。近年来, 类器官技术作为三维(3D)体外模型快速发展, 为肥胖症的基础研究提供了新思路。类器官技术可以高度还原人体组织复杂结构和生理微环境, 在模拟肥胖相关组织微环境、再现疾病动态演变和推动转化医学应用方面展现出独特价值。本文主要对类器官技术在构建肥胖症及其主要并发症模型中的作用进行了梳理, 并探讨了类器官在肥胖症治疗中的应用, 以期对肥胖症的机制研究和治疗策略开发提供新思路。

关键词 肥胖症; 类器官; 脂肪组织; 代谢性疾病

中图分类号 R589.2; R363; Q813 **文献标志码** A

Organoid models of obesity and its common complications and related research advances

WANG Ting^{1,2}, WANG Ping¹, LI Shanshan^{1,2}, YU Dandan¹, YAN Shuxun^{1,3}✉

(1.Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China; 2.The First Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000; 3.Institute of Obesity and Metabolic Diseases, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000)

Abstract The incidence of obesity continues to rise globally, presenting a major challenge in public health. As a chronic metabolic disorder characterized by low-grade inflammation and metabolic dysfunction, obesity significantly increases the risk of multiple complications. Current basic research in this field primarily relies on preclinical animal models and two-dimensional (2D) cell culture systems. However, these models exhibit significant limitations, including substantial species differences, strong multivariable interference, and limited ability to simulate the authentic human microenvironment. In recent years, organoid technology has rapidly evolved as a three-dimensional (3D) in vitro model, offering novel approaches for fundamental obesity research. This technology can highly replicate the complex structures and physiological microenvironments of human tissues, demonstrating unique value in simulating obesity-related tissue microenvironments, reproducing disease progression dynamics, and advancing translational medicine applications. This paper primarily reviews the role of organoid technology in constructing models of obesity and its major complications, and explores the application of organoids in obesity treatment, aiming to provide new insights for studying the mechanisms of obesity and developing therapeutic strategies.

Key words obesity; organoid; adipose tissue; metabolic diseases

收稿日期: 2025-11-22

基金项目: 河南省中医药传承与创新人才工程(仲景工程)中医药拔尖人才项目(2022ZYBJ01); 河南省科技攻关项目(232102310431)。

作者简介: 王婷(1998—)女, 在读硕士研究生, 研究方向: 中西医结合临床防治内分泌疾病。E-mail:979328558@qq.com

网络首发时间: 2026-05-20 15:00:19 网络首发地址: <https://link.cnki.net/urlid/11.4822.R.20260520.1425.004>

肥胖症是一种以体内脂肪过量堆积为特征的慢性代谢性疾病，其定义为体重指数（body mass index, BMI）在 28 kg/m^2 及以上^[1, 2]。肥胖症不仅会加重机体代谢负担，还与多种并发症紧密关联，包括 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus, T2DM）、心血管疾病、代谢功能障碍相关脂肪性肝病（metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD）和恶性肿瘤等^[3]。肥胖症的病理生理过程涉及多种信号通路异常激活，造成脂质代谢异常、葡萄糖稳态失衡及慢性低度炎症现象^[4]。目前，肥胖症的详细分子机制尚未完全阐明，相关研究很大程度上依赖于高脂诱导或基因修饰的肥胖小鼠临床前动物模型，以及 2D 细胞培养模型。然而，这些模型都存在明显的不足。动物模型往往需要采用复合手段建立，存在多变量交织的情况，干扰其向人类生物学转化的可靠性^[5]。此外，物种间在代谢途径、免疫应答及微环境构成等方面存在差异，更进一步限制其向临床转化的可能性^[6]。另一方面，传统 2D 细胞培养缺乏体内细胞间的 3D 相互作用和生理相关微环境支持，难以准确模拟真实病理过程^[7, 8]。

近年来，类器官技术作为一项突破性体外模型系统，为肥胖研究提供了强大工具支持。类器官源于成体干细胞或多能干细胞（pluripotent stem cells, PSCs），在支架或非支架培养条件下，通过自组织形成具有生理空间结构和功能特性的 3D 组织样结构^[4]。该类模型可高度模拟人体内部复杂微环境，精准再现细胞间通讯及微环境调控机制^[9]。因此，在肥胖研究中应用类器官技术，不仅可以推动肥胖症的病理生理学的深入研究，还为药物筛选和个体化治疗策略的开发提供了广泛又有价值的平台，可能弥补临床前研究与临床应用之间的鸿沟。

1 类器官技术概述

1.1 发展历程

类器官是一种借助 PSCs 或成体干细胞构建的 3D 体外培养模型，能够模拟真实器官的细胞类型、空间结构和生理功能^[10-12]。类器官技术的发展经历了多个关键阶段。1981 年，研究人员初次构建出小鼠胚胎干细胞（embryonic stem cells, ESCs）系^[13, 14]。1998 年，THOMSON 等^[15]将人 ESCs 系从人类胚囊中成功分离并培养出来。2006-2007 年，TAKAHASHI 等^[16, 17]通过插入转录因子 *Oct3/4*、*Sox2*、*c-Myc* 和 *Klf4*，先后实现小鼠及人类成纤维细胞重编程为诱导多能干细胞（induced pluripotent stem cells, iPSCs）。2009 年，CLEVERS 团队利用单个 *Lgr5*+肠道干细胞在体外培育出具有隐窝-绒毛结构的肠道类器官，标志着现代类器官技术的诞生^[18]。2011 年，人 PSCs 可被成功诱导形成 3D 肠类器官^[19]。此后，类器官技术迅速发展，目前已经广泛应用于肾脏、肝脏和大脑等多种器官系统的体外建模研究^[10]。

1.2 技术优势

与传统模型相比而言，类器官在模拟人体生理状态与病理过程方面优势突出。类器官可以直接源于人体组织，避免了跨物种推断带来的偏差，从而提高临床相关性^[9]。类器官能够在长期培养中维持生理特性，其 3D 结构可以较好地重现体内细胞间相互作用和微环境^[20]。此外，类器官可以直接从患者活检组织或 iPSCs 中构建，实现针对不同患者的特异性建模，有效推动个性化医疗进展^[21]。通过与器官芯片、3D 生物打印以及 CRISPR-Cas9 基因编辑等技术相结合，类器官进一步成为开展遗传性疾病研究和靶向疗法的关键工具，为生物医学研究提供更加精准和便捷的技术支持^[22-25]。

2 类器官在模拟肥胖症相关微环境中的作用

2.1 模拟脂肪组织的血管化和免疫浸润

脂肪组织功能失调是肥胖症的核心病理环节。构建模拟人类脂肪组织结构和功能的类器官模型，对深入研究其机制至关重要^[26]。目前，脂肪类器官主要的细胞来源有脂肪前体细胞、基质血管组分（stromal vascular fraction, SVF）和 PSCs，其中 SVF 来源的类器官在血管生成方面有着尤为突出的表现^[27]。在构建策略方面，无支架和基于支架的技术均有显著进展。ZHANG 等^[28]构建出大鼠筋膜来源

的 3D 脂肪类器官, 该模型不仅具有典型的单房脂肪细胞结构, 还具有脂肪干细胞功能, 可以发挥甘油三酯合成、储存和水解等作用。MULLER 等^[29]从源自人类皮下白色脂肪组织 (White adipose tissue, WAT) SVF 中开发出高度血管化的 WAT 类器官。MANDL 等^[30]通过悬滴技术使得人体脂肪干细胞产生自发聚集, 建立起无需外支架、成本低廉且可定量分析的类器官系统。DARIOLLI 等^[31]利用磁性生物打印技术开发出一种人类脂肪组织 3D 模型, 该系统中的磁悬浮技术可对类器官进行一定的限制, 进而降低类器官丢失风险。ESCUDEO 等^[32]将 GelMA 水凝胶与人 SVF 细胞相结合, 成功构建出兼具血管网络和米色化潜能的脂肪类器官。进一步地, 将脂肪类器官与微生理系统 (microphysiological system, MPS) 结合, 有助于模拟脂肪组织与其他器官或免疫细胞的相互作用。YOON 等^[33]成功构建出 WAT MPS, 该系统可重现炎症诱导的血管功能障碍、免疫细胞募集和癌细胞转移情况。另有研究在 MPS 中将人 iPSCs 来源的巨噬细胞与脂肪细胞共培养, 成功模拟出肥胖相关脂肪组织中典型的免疫细胞浸润和冠状样结构, 为脂肪炎症的研究提供高度仿生的体外模型^[34]。

2.2 构建多细胞互作的肝脏和肠道微环境

肝脏和肠道是调控机体糖脂代谢和能量稳态的核心器官, 在肥胖及相关代谢性疾病进程中具有重要作用^[8,35]。传统细胞模型难以复现肝脏和肠道器官内的多细胞组成、3D 空间结构及细胞间的动态相互作用, 限制了相关机制的深入研究。类器官技术通过构建包含多种实质与非实质细胞的 3D 结构, 为体外模拟肝、肠器官的复杂微环境及其在肥胖病理中的作用提供了革命性工具。

在肝脏研究方面, HU 等^[36]成功构建出源自小鼠和人的原代肝细胞 3D 类器官, 该模型在组织结构、代谢功能及基因表达特征方面均较好地保留了肝脏原有特征。BIN 等^[37]通过无血清的培养体系, 将人 PSCs 定向诱导为肝类器官, 其细胞可以进一步分化为肝细胞和胆管细胞。该类器官经游离脂肪酸干预后, 表现出与 MASLD 及代谢相关脂肪性肝炎 (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH) 相似的病理改变。为了更真实地模拟肝脏复杂微环境, OUCHI 等^[38]使用 11 种不同来源的 PSCs, 构建出包含肝细胞、星状细胞和库普弗细胞的多细胞人肝类器官。该模型经过游离脂肪酸处理后, 可同步重现脂肪变性、炎症反应和纤维化表现, 在体外实现了对 MASH 关键病理环节的联合模拟。肝脏类器官模型克服了 2D 肝细胞培养缺乏星状细胞、库普弗细胞等非实质细胞交互的缺陷, 实现了体外研究肝内不同细胞类型间的相互作用。

肠道类器官的核心优势在于能够重建肠上皮屏障, 并包含多种功能性细胞类型, 如吸收性肠上皮细胞、分泌黏液的杯状细胞及多种肠内分泌细胞^[19]。这一特性使其成为研究肠道上皮与微生物及其代谢产物互作的理想模型。FARHADIPOUR 等^[39]利用类器官模型直接观察到特定菌群代谢产物短链脂肪酸对肠上皮屏障完整性和细胞增殖分化的调节作用。此外, 通过与特定菌株或菌群的共培养, 还可以直观地看到肥胖相关微环境失调对肠上皮形态与功能的影响。有研究发现, 肥胖症会引起肠道微生物群失衡, 进而造成肠道类器官的形态和功能出现异常, 具体表现为出芽减少和干性增强^[40]。肠道类器官模型也可以反映出肥胖相关代谢紊乱对肠上皮分化的影响。FILIPPELLO 等^[41]研究表明, 暴露于脂毒性环境的肠道类器官, 其细胞分化的过程会发生改变, 其中杯状细胞和肠内分泌细胞的比例、功能会出现异常, 该过程重现了肥胖状态下肠道上皮的适应性重塑。这些模型为在细胞和分子层面探索代谢应激如何影响无翅相关整合位点/ β -连环蛋白 (wingless-related integration site/ β -catenin, Wnt/ β -catenin)、腺苷酸活化的蛋白激酶 (Adenosine 5'-monophosphate -activated protein kinase, AMPK) 等关键信号通路, 进而调控肠上皮稳态、内分泌功能及再生能力提供了可控的实验体系^[42,43]。肠道类器官模型通过其细胞多样性以及和微生物、代谢物互作的能力, 成功突破了传统模型在模拟肠道复杂微环境方面的局限。肠道类器官在揭示肥胖状态下肠道细胞与微生物群的互作机制方面展现出重要价值。

2.3 再现中枢神经调控网络

下丘脑是调控能量平衡的中枢, 其功能障碍与肥胖密切相关。下丘脑类器官的构建为中枢神经调控网络的研究提供了新的模型系统。在疾病建模和机制研究方面, HUANG 等^[44]开发出由普拉德-威利综合征 (prader-willi Syndrome, PWS) 患者来源的 iPSCs 构建的弓状核类器官, 其呈现出与 PWS

患者神经元异常分化和转录组失调相同的表型,为研究人类弓状核发育及 PWS 病理机制提供了助力。表观遗传机制在肥胖中的作用同样受到关注。SHE 等^[45]通过改进的人 iPSCs 来源的弓状核器官模型,阐明了 N6-甲基腺苷(N6-Methyladenosine, m6A)信号在调控摄食量、体质量和脂肪量方面的细胞机制。LECHNER 等^[46]通过对人类 ESCs 分化的阿片黑皮质素原下丘脑神经元进行研究,发现了一个与肥胖相关的高甲基化变异,此变异可被黑皮质素 4 受体(melanocortin 4 receptor, MC4R)激动剂逆转,表明调控表观遗传可实现对肥胖症的治疗。在代谢紊乱和神经疾病关联研究方面,GONG 等^[47]发现,wolframin 内质网跨膜糖蛋白 1(wolframin endoplasmic reticulum transmembrane glycoprotein 1, WFS1)蛋白可以通过抑制锌转运蛋白 ZnT3,调节 Zn^{2+} 平衡,进而影响脑类器官中神经祖细胞的存活与凋亡过程,提示 WFS1-ZnT3- Zn^{2+} 轴在肥胖与抑郁症共同发病机制中发挥作用,并发现利鲁唑可能具有治疗潜力。此外,FAN 等^[48]利用人体 PSCs 来源的脑类器官构建出胆固醇暴露模型,发现母体胆固醇过高会增加子代患自闭症的风险,为孕期代谢健康与子代神经发育异常的关系提供机制上的证据。传统神经科学研究存在对脑的复杂结构和发育过程认识不足的局限,而中枢神经相关类器官模型的构建弥补了这一不足,进而能够深化对肥胖中枢调控机制的理解,为肥胖及其相关神经代谢疾病的干预提供了重要的理论依据。

3 类器官在模拟肥胖相关并发症中的作用

3.1 胰岛素抵抗与 T2DM

肥胖症是 T2DM 的重要危险因素。肥大脂肪细胞释放的促炎因子和有毒脂肪分解物,可以诱发胰岛素抵抗,进而促进糖尿病前期向 T2DM 进展^[26,49]。胰岛素抵抗的发生发展与脂肪组织免疫细胞浸润及异常活化密切相关。为模拟这一病理微环境,PARK 等^[50]分别将人类和小鼠来源的白色脂肪类器官与巨噬细胞共培养,成功在体外再现了肥胖相关炎症状态及胰岛素信号受损表型,证实了不同物种来源的类器官在模拟人体病理反应上的潜在差异,突显了人源类器官在转化研究中的重要性。T2DM 与全身的多器官代谢失调有关,AIZENSHTADT 等^[51]开发了一种新型循环器官芯片,将人 PSCs 来源的胰岛类器官和肝脏类器官共同培养,成功模拟了胰岛-肝脏之间的生理性代谢过程,并利用此模型观察到了二甲双胍治疗的特异性反应。这一进展表明类器官技术不仅能模拟单一的疾病状态,还能展示动态、系统性病理生理过程,为研究高血糖条件下多器官互作紊乱及其对药物反应的影响开辟了新路径。类器官模型通过构建包含免疫互作的脂肪炎症微环境,以及整合多器官功能的芯片系统,成功地在体外再现了脂肪组织局部胰岛素抵抗到全身性糖代谢紊乱的 T2DM 核心病程,突破了细胞模型和动物模型在模拟复杂细胞互作和系统性疾病表型方面的瓶颈。

3.2 MASLD

MASLD 与肥胖症存在高度关联,往往由肥胖诱发,其病程可从单纯脂肪变性进展为 MASH,伴进行性炎症和肝纤维化^[52,53]。该类疾病的药理学研究受限于患者肝活检样本及合适模型的缺乏^[52]。肝脏类器官的出现,为模拟 MASH 和 MASLD 病理特征以及疾病演变提供了全新途径^[37,38,54]。OUCHI 等^[38]构建多细胞人肝类器官,在游离脂肪酸刺激下,可依次重现脂质蓄积、炎症因子释放以及胶原沉积,首次在体外模拟了从 MASLD 向 MASH 及纤维化进展的关键步骤,突出了肝星状细胞和库普弗细胞在疾病从单纯脂肪变性向炎症和纤维化转化中的核心驱动作用。MCCARRON 等^[55]利用患者来源的肝组织构建了能够呈现 MASH 病理特征类器官模型,该模型呈现出肝脏生长能力下降、脂质积累增加和白蛋白分泌减少的特征。

在包含多细胞类型的肝脏类器官中,通过施加促纤维化刺激(如转化生长因子- β 或持续的脂毒性压力),可以模拟体内病理条件下肝星状细胞的活化过程,观察其从静止状态向促纤维化的肌成纤维细胞样表型转化^[37]。另外,这些肝类器官模型能够直观展现活化的肝星状细胞与邻近的肝细胞、库普弗细胞等之间的动态相互作用,重现纤维化微环境中复杂的细胞对话网络。

3.3 恶性肿瘤

肥胖症是恶性肿瘤发生及死亡的重要危险因素,肥胖症与胃癌、结直肠癌、乳腺癌、子宫内膜恶

性肿瘤等多种恶性肿瘤的发展相关联^[56]。近年来, 3D 类器官模型为肥胖症相关恶性肿瘤的机制探究和潜在治疗提供了新的路径。在机制研究方面, MAK 等^[57]在胃癌患者来源的类器官模型和裸鼠模型中发现脂肪量与肥胖相关蛋白(fat mass and obesity-associated protein, FTO)介导的 m6A 去甲基化可促进 M2 巨噬细胞极化, 从而驱动胃癌发展。同时, 有研究表明 FTO 抑制剂甲氯芬那酸可抑制胃癌发展^[58]。MATSUI 等^[59]认为肥胖可使白细胞介素-13(interleukin-13, IL-13)表达增加, 将 IL-13 添加到人结肠类器官培养物中, 其肠上皮的表型发生了改变, 促进了结直肠癌的发生。LUPO 等^[60]在同基因小鼠胰腺癌前病变和肿瘤衍生类器官的可移植模型中, 研究肥胖对胰腺导管腺癌自然演变的影响, 结果显示, 肥胖症诱导的炎症会刺激胰腺癌从早期病变向转移性病变发展。在治疗策略开发方面, ZHANGQ 等^[56]在结直肠癌患者来源的类器官中进行实验, 证实抑制微粒体甘油三酯转移蛋白可以增强结直肠癌对化疗的敏感性。BLANKENSHIP 等^[61]使用子宫内膜癌患者来源的类器官, 评估白血病抑制因子/白血病抑制因子受体(leukemia inhibitory factor/leukemia inhibitory receptor, LIF/LIFR)信号在肥胖驱动的子宫内膜癌进展中的作用, 表明 LIFR 抑制剂 EC359 有治疗的潜力。HAGEMANN 等^[62]使用子宫内膜癌患者来源的类器官, 验证了索马鲁肽与左炔诺孕酮联合用药可以成为子宫内膜癌的新型治疗或预防方案。CARUSO 等^[63]使用来源于人乳腺组织的肥胖表型脂肪细胞构建类器官模型, 证实靶向胰岛素样生长因子 1/硫氧还蛋白相互作用蛋白(insulin-like factor 1/thioredoxin-interacting protein, IGF-1/TXNIP)轴能够有效抑制肥胖相关乳腺癌的进展。同样, 在三阴乳腺癌中, 肥胖通过激活 LIF/LIFR 通路促进三阴乳腺癌发展, 而 EC359 能有效抑制脂肪介导的三阴性乳腺癌类器官的生长^[64]。这些基于类器官模型开展的研究, 阐述肥胖通过炎症和特定信号通路促进恶性肿瘤发展的机制, 并为针对肥胖相关恶性肿瘤的靶向疗法提供理论上的支撑。

4 类器官技术在肥胖症治疗中的应用

4.1 药物筛选

类器官在基因表达谱、代谢功能及细胞间互作等方面更加接近体内组织, 这为构建高预测性的药物筛选平台奠定了基础。在肥胖及相关代谢性疾病领域, 多种组织特异性类器官模型已经实现了中等通量药物筛选, 如 CHOI 等^[65]基于白色脂肪类器官建立的微孔板规模的药物筛选方案, 成功从 178 种候选化合物中发现过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)拮抗剂 GW9662 在移植脂肪细胞分化方面的有效性与浓度依赖性。类器官技术还能够模拟药物在多器官代谢及系统性效应。AIZENSHTADT 等^[51]通过构建胰岛-肝脏类器官芯片模型, 测试二甲双胍、甲苯磺丁脲和丙酮酸激酶激活剂 3 种药物治疗 T2DM 的疗效, 结果筛选出二甲双胍对器官间代谢串扰的影响更显著。此外, 类器官也可用于早期评估药物的组织特异性毒性, 如在肝脏类器官中评估药物诱导的脂毒性或纤维化风险^[66,67]。类器官技术通过提供更具生理相关性的体外模型, 提高了早期药物发现的效率和准确性, 同时通过多器官整合模型, 在临床前阶段还能更加全面地评估药物的疗效和安全性, 从而加速了安全有效疗法的开发。

4.2 细胞治疗

类器官凭借其具有功能性的组织结构的优势, 在细胞治疗领域展现出巨大的应用潜力, 为代谢性疾病的治疗提供了全新的策略。WANG 等^[68]的研究将人源性棕色脂肪类器官移植至 T2DM 小鼠模型的肾包膜下, 发现移植的类器官不仅存活良好, 还通过其产热活性和分泌功能, 显著改善了宿主的全身性糖脂代谢, 具体表现为体重降低、胰岛素敏感性提高, 以及肝脏和白色脂肪组织的脂质堆积减轻。类似地, QUAN 等^[69]开发出包封于可调硬度水凝胶中的米色脂肪类器官, 可以显著改善肥胖小鼠的体重、血糖和肝功能, 效果明显优于 2D 培养的米色脂肪细胞。以上研究共同证实了代谢活性类器官可以通过移植途径对宿主代谢稳态产生有益调控。此外, 有研究还发现激活环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)结合蛋白鸟嘌呤核苷酸交换因子 1(exchange protein activated by cAMP 1, EPAC1)可以增强人棕色脂肪细胞及其类器官的增殖和分化, 提示通过遗传干预方式可以

增强类器官产热能力，有望进一步提升其移植后的疗效^[70]。综上，移植功能性代谢类器官为肥胖及其相关并发症的干预提供了新方向。

4.3 精准医疗

肥胖及相关代谢性疾病具有高度个体差异性，患者来源的类器官为精准医疗模式提供了强大的技术支持。MCCARRON 等^[55]构建的 MASH 类器官模型来自于患者自身肝脏组织，该模型更能体现患者个体化的肝脏脂质堆积、功能受损等特征，有助于研究人员更加精准地了解该患者的具体病理机制，实现对疾病的精准治疗。此外，患者来源的类器官还可以应用于个体化药敏测试。在 T2DM 研究中，利用患者脂肪干细胞构建的类器官可用于测试不同胰岛素增敏剂的效果^[50]。在 MASH 研究中，患者肝类器官可用于筛选有效的抗纤维化药物^[67]。这种方法有望在治疗前，为临床医生提供个体化的疗效预测，避免无效或有害的治疗尝试。对于由特定基因突变导致的罕见代谢病或遗传性肥胖综合征（如 PWS），患者 iPSCs 来源的类器官是研究疾病机制和寻找针对性疗法的重要样本^[44]。通过在类器官模型中测试针对特定突变通路的基因疗法或小分子药物，可以为这些罕见病患者开发并验证个性化的治疗方案。患者来源的类器官通过实现个体化疾病建模和药敏测试，为解决代谢性疾病治疗的异质性难题提供了新途径，有助于进一步推动个性化治疗策略的开展。

关于上述探讨的类器官技术在肥胖症及其常见并发症研究中的优势与不足的总结见表 1。

表1 类器官技术在肥胖症及其常见并发症研究中的优势与不足
Table 1 Advantages and disadvantages of organoid technology in the study of obesity and its common complications

应用场景 Application scenarios	优势 Advantages	不足 Disadvantages
肥胖症 Obesity	1.可构建脂肪类器官，模拟脂肪组织血管化、免疫浸润及慢性低度炎症微环境，为脂肪组织功能失调机制研究提供高度仿生模型 ^[26, 28-34] 。 1.Adipose organoids can be established to recapitulate the vascularization, immune infiltration, and chronic low-grade inflammatory microenvironment of adipose tissue, providing a highly biomimetic model for investigating the mechanisms underlying adipose tissue dysfunction. 2.可结合 MPS、3D 生物打印等技术，模拟肥胖状态下脂肪组织与其他器官的交互作用 ^[33] 。 2.Combined with microphysiological systems (MPS), 3D bioprinting, and other technologies, adipose organoids enable the modeling of crosstalk between adipose tissue and other organs under obese conditions. 3.中枢神经类器官（如下丘脑弓状核类器官）可再现能量调控网络，揭示神经代谢机制 ^[44-48] 。 3.Central nervous system organoids (e.g., hypothalamic arcuate nucleus organoids) can recapitulate the energy regulatory network and unravel neurometabolic mechanisms.	1.结构与功能不完整：多数类器官无法完全复现器官中免疫细胞、血管网和神经系统等的完整结构，难以完全模拟肥胖相关慢性炎症微环境和系统性代谢调控。 1.Incomplete structure and function: Most organoids fail to fully recapitulate the complete architecture of immune cells, vascular networks, and neural components within native organs, thereby limiting their ability to accurately model the obesity-related chronic inflammatory microenvironment and systemic metabolic regulation. 2.缺乏统一标准：干细胞来源、培养方案存在差异，导致模型标准化程度低、重复性受限。 2.Lack of standardized protocols: Variability in stem cell sources and culture protocols leads to poor model standardization and limited reproducibility.
肥胖症相关并发症 Obesity-related complications	1.可模拟并发症特异性微环境： （1）T2DM：脂肪-巨噬细胞共培养模拟胰岛素抵抗，胰岛-肝类器官芯片模拟多器官代谢串扰及药物响应 ^[50,51] 。 （2）MASLD：多细胞肝类器官可依次重现脂质蓄积、炎症反应和纤维化，模拟 MASLD 向 MASH 的进展过程，患者来源模型可体现个体化病理特征 ^[38] 。 （3）恶性肿瘤：患者来源类器官用于研究肥胖相关信号通路（如 FTO、LIF/LIFR）对肿瘤发生发展的驱动作用，为靶向疗法开发提供依据 ^[56-64] 。 1.Enables modeling of complication-specific microenvironments: (1) T2DM: Adipose-macrophage co-culture models are used to recapitulate insulin resistance, while islet-liver organoid-on-a-chip systems allow for the modeling of multi-organ metabolic crosstalk and drug responses . (2) MASLD: Multicellular liver organoids can sequentially recapitulate lipid accumulation, inflammatory responses, and fibrosis, thereby modeling the pathological progression from MASLD to MASH. Patient-derived organoids further enable the recapitulation of individual pathological characteristics . (3) Malignant tumors: Patient-derived organoids are employed to investigate the driving effects of obesity-related signaling pathways (e.g., FTO, LIF/LIFR) on tumor initiation and progression, providing a basis for the development of targeted therapies .	3.多器官交互模拟能力不足：目前整合多种器官交互的肥胖类器官模型较少，无法反映肥胖全身性代谢紊乱。 3.Limited capacity for modeling multi-organ crosstalk: Currently, few integrated organoid models exist that capture the interactions among multiple organs in the context of obesity, rendering them unable to fully reflect the systemic metabolic dysregulation characteristic of obesity. 4.临床转化尚不成熟：从基础研究工具到临床应用（如大规模药物筛选、常规个性化治疗）仍需突破，患者来源类器官生物库建设尚未规模化。 4.Immature clinical translation: Significant breakthroughs are still required to advance organoid technology from a basic research tool to clinical applications, such as large-scale drug screening and routine personalized
肥胖症治疗 Obesity treatment	2.支持疾病动态演进建模与机制解析。 2.Supports dynamic disease progression modeling and mechanistic dissection. 1.药物筛选：类器官提供更生理相关的筛选平台，支持多器官药效与毒性评估 ^[51,65-67] 。 1. Drug screening: Organoids provide a more physiologically relevant	

screening platform and support multi-organ evaluation of drug efficacy and treatment. Moreover, the construction of patient-derived organoid biobanks has not yet been scaled up.

2. 细胞治疗: 代谢活性类器官 (如棕色/米色脂肪) 移植可改善宿主糖脂代谢^[68,69]。
2. Cell therapy: Transplantation of metabolically active organoids (e.g., brown/beige adipose organoids) can improve host glucose and lipid metabolism.

3. 精准医疗: 患者来源类器官用于个体化疾病建模及药敏测试, 推动个性化治疗^[50,55,67]。
3. Precision medicine: Patient-derived organoids enable personalized disease modeling and drug sensitivity testing, thereby promoting individualized treatment.

5 总结与展望

综上所述, 类器官在模拟多细胞互作、慢性病理进程及系统代谢紊乱方面具有优势。这些优势为深入揭示肥胖及其并发症的分子机制提供了强大的技术支持。同时, 类器官在药物筛选、细胞治疗及精准医疗探索中展现出巨大潜力, 进一步突显了其在推动肥胖症及其相关代谢性疾病基础研究向临床实践转化中的独特价值。然而, 类器官技术目前仍然处于早期发展阶段, 从其作为基础研究工具到真正转化为临床医学的应用上仍面临诸多挑战。如类器官的构建缺乏统一标准, 不同于干细胞来源 (如 iPSCs 与成体干细胞) 以及培养方案的差异, 这导致模型在可比性和重复性上受限。现有类器官尚不能完全复现人体组织复杂结构和功能, 且大多数缺乏免疫细胞浸润、功能性血管网络和神经支配, 削减了其对肥胖相关慢性炎症微环境和系统代谢调控的模拟实力。此外, 肥胖是一种系统性病症, 其并发症常涉及多个器官间的交互作用, 但目前能够整合多种器官相互作用的类器官模型较为缺乏。针对以上挑战, 未来研究应重点聚焦以下几方面。建立标准化培养与质控体系, 提高类器官的一致性和实验可重复性。提升模型复杂性和生理相关性, 使其更好地模拟肥胖环境下多器官的相互配合的生理病理模式。加大临床转化应用力度, 扩大源自患者的类器官生物库建设, 使其更好地服务于肥胖诊疗相关的药物高通量筛选、毒性评估以及个性化治疗。

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

王婷, 王萍, 李闪闪, 等. 肥胖症及其常见并发症的类器官模型及相关研究进展, [J]. 中国比较医学杂志, 2026, 36(12): 00 – 00.

Wang T, Wang P, Li SS, et al. Organoid models of obesity and its common complications and related research advances [J]. Chin J Comp Med, 2026, 36(12): 00 – 00.

参考文献:

- [1] SAFAEI M, SUNDARARAJAN E A, DRISS M, et al. A systematic literature review on obesity: Understanding the causes & consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity [J]. Comput Biol Med, 2021, 136: 104754.
- [2] 国家卫生健康委办公厅. 肥胖症诊疗指南 (2024 年版) [EB/OL]. (2024-10-12) [2026-05-18]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202410/content_6981734.htm. National Health Commission of the People's Republic of China (National Health Commission of the PRC). Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Obesity (2024 Edition) [EB/OL]. (2024-10-12) [2026-05-18]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202410/content_6981734.htm.
- [3] CABALLERO B. The global epidemic of obesity: an overview [J]. Epidemiol Rev, 2007, 29(1): 1-5.
- [4] XIE J, ZHOU K, ZHANG H, et al. Organoids for obesity-related diseases: disease models and drug screening [J]. Curr Stem Cell Res Ther, 2025, 20(11): 1127-1143.
- [5] LUTZ T A, WOODS S C. Overview of animal models of obesity [J]. Curr Protoc Pharmacol, 2012, 58(1): 5.61.1-5.61.18.
- [6] CABRERA O, BERMAN D M, KENYON N S, et al. The unique cytoarchitecture of human pancreatic islets has implications for islet cell function [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(7): 2334-2339.
- [7] O'CONNELL L, WINTER D C, AHERNE C M. The role of organoids as a novel platform for modeling of inflammatory bowel disease [J]. Front Pediatr, 2021, 9: 624045.
- [8] TAN C, DING M, ZHENG Y W. The values and perspectives of organoids in the field of metabolic syndrome [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(9): 8125.
- [9] HOANG P, MA Z. Biomaterial-guided stem cell organoid engineering for modeling development and diseases [J]. Acta Biomater, 2021, 132: 23-36.
- [10] CLEVERS H. Modeling development and disease with organoids [J]. Cell, 2016, 165(7): 1586-1597.
- [11] FATEHULLAH A, TAN S H, BARKER N. Organoids as an *in vitro* model of human development and disease [J]. Nat Cell Biol, 2016, 18(3): 246-254.
- [12] SCHUTGENS F, CLEVERS H. Human organoids: tools for understanding biology and treating diseases [J]. Annu Rev Pathol Mech Dis, 2020, 15: 211-234.
- [13] EVANS M J, KAUFMAN M H. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos [J]. Nature, 1981, 292(5819): 154-156.
- [14] MARTIN G R. Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells

- [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1981, 78(12): 7634-7638.
- [15] THOMSON J A, ITSKOVITZ-ELDOR J, SHAPIRO S S, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts [J]. *Science*, 1998, 282(5391): 1145-1147.
- [16] TAKAHASHI K, YAMANAKA S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors [J]. *Cell*, 2006, 126(4): 663-676.
- [17] TAKAHASHI K, TANABE K, OHNUKI M, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors [J]. *Cell*, 2007, 131(5): 861-872.
- [18] 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.
- [19] SPENCE J R, MAYHEW C N, RANKIN S A, et al. Directed differentiation of human pluripotent stem cells into intestinal tissue *in vitro* [J]. *Nature*, 2011, 470(7332): 105-109.
- [20] LANCASTER M A, HUCH M. Disease modelling in human organoids [J]. *Dis Models Mech*, 2019, 12(7): dmm039347.
- [21] KIM J, KOO B K, KNOBLICH J A. Human organoids: model systems for human biology and medicine [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(10): 571-584.
- [22] INGBER D E. Human organs-on-chips for disease modelling, drug development and personalized medicine [J]. *Nat Rev Genet*, 2022, 23(8): 467-491.
- [23] MATAI I, KAUR G, SEYEDSALEHI A, et al. Progress in 3D bioprinting technology for tissue/organ regenerative engineering [J]. *Biomaterials*, 2020, 226: 119536.
- [24] HENDRIKS D, BROUWERS J F, HAMER K, et al. Engineered human hepatocyte organoids enable CRISPR-based target discovery and drug screening for steatosis [J]. *Nat Biotechnol*, 2023, 41(11): 1567-1581.
- [25] HENDRIKS D, ARTEGANI B, HU H, et al. Establishment of human fetal hepatocyte organoids and CRISPR-Cas9-based gene knockin and knockout in organoid cultures from human liver [J]. *Nat Protoc*, 2021, 16(1): 182-217.
- [26] LIU X, YANG J, YAN Y, et al. Unleashing the potential of adipose organoids: a revolutionary approach to combat obesity-related metabolic diseases [J]. *Theranostics*, 2024, 14(5): 2075-2098.
- [27] OKUMUŞ E B, BÖKE Ö B, TURHAN S Ş, et al. From development to future prospects: The adipose tissue & adipose tissue organoids [J]. *Life Sci*, 2024, 351: 122758.
- [28] ZHANG Y, ZHANG Y, DONG Y, et al. Generation of functional fat organoid from rat superficial *Fascia* [J]. *Adipocyte*, 2022, 11(1): 287-300.
- [29] MULLER S, ADER I, CREFF J, et al. Human adipose stromal-vascular fraction self-organizes to form vascularized adipose tissue in 3D cultures [J]. *Sci Rep*, 2019, 9: 7250.
- [30] MANDL M, VIERTLER H P, HATZMANN F M, et al. An organoid model derived from human adipose stem/progenitor cells to study adipose tissue physiology [J]. *Adipocyte*, 2022, 11(1): 164-174.
- [31] DARIOOLI R, NIR R, MUSHLAM T, et al. Optimized scaffold-free human 3D adipose tissue organoid culture for obesity and disease modeling [J]. *SLAS Discov*, 2025, 31: 100218.
- [32] ESCUDERO M, VAYSSE L, EKE G, et al. Scalable generation of pre-vascularized and functional human beige adipose organoids [J]. *Adv Sci*, 2023, 10(31): 2301499.
- [33] YOON H, SEO J K, PARK T E. Microphysiological system recapitulating the pathophysiology of adipose tissue in obesity [J]. *Acta Biomater*, 2023, 159: 188-200.
- [34] QI L, MATSUO K, PEREIRA A, et al. Human iPSC-derived proinflammatory macrophages cause insulin resistance in an isogenic white adipose tissue microphysiological system [J]. *Small*, 2023, 19(34): 2203725.
- [35] DI CIAULA A, BAJ J, GARRUTI G, et al. Liver steatosis, gut-liver axis, microbiome and environmental factors. a never-ending bidirectional cross-talk [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(8): 2648.
- [36] HU H, GEHART H, ARTEGANI B, et al. Long-term expansion of functional mouse and human hepatocytes as 3D organoids [J]. *Cell*, 2018, 175(6): 1591-1606.e19.
- [37] BIN RAMLI M N, LIM Y S, KOE C T, et al. Human pluripotent stem cell-derived organoids as models of liver disease [J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(4): 1471-1486.e12.
- [38] OUCHI R, TOGO S, KIMURA M, et al. Modeling steatohepatitis in humans with pluripotent stem cell-derived organoids [J]. *Cell Metab*, 2019, 30(2): 374-384.e6.
- [39] FARHADIPOUR M, ARNAUTS K, CLARYSSE M, et al. SCFAs switch stem cell fate through HDAC inhibition to improve barrier integrity in 3D intestinal organoids from patients with obesity [J]. *iScience*, 2023, 26(12): 108517.
- [40] NAGPAL R, NEWMAN T M, WANG S, et al. Obesity-linked gut microbiome dysbiosis associated with derangements in gut permeability and intestinal cellular homeostasis independent of diet [J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018(1): 3462092.
- [41] FILIPPELLO A, DI MAURO S, SCAMPORRINO A, et al. Molecular effects of chronic exposure to palmitate in intestinal organoids: a new model to study obesity and diabetes [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(14): 7751.
- [42] MIURA M, IGARASHI M, ISOTANI R, et al. SIRT1 controls enteroendocrine progenitor cell proliferation in high-fat diet-fed mice [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2023, 16(6): 1040-1057.
- [43] LI J, SONG J, YAN B, et al. Neurotensin inhibits AMPK activity and concurrently enhances FABP1 expression in small intestinal epithelial cells associated with obesity and aging [J]. *Exp Mol Med*, 2025, 57(6): 1189-1201.
- [44] HUANG W K, WONG S Z H, PATHER S R, et al. Generation of hypothalamic arcuate organoids from human induced pluripotent stem cells [J]. *Cell Stem Cell*, 2021, 28(9): 1657-1670.e10.
- [45] SHEN Y, WONG S Z H, MA T, et al. m6A deficiency impairs hypothalamic neurogenesis of feeding-related neurons in mice and human organoids and leads to adult obesity in mice [J]. *Cell Stem Cell*, 2025, 32(5): 727-743.e8.
- [46] LECHNER L, OPITZ R, SILVER M J, et al. Early-set POMC methylation variability is accompanied by increased risk for obesity and is addressable by MC4R agonist treatment [J]. *Sci Transl Med*, 2023, 15(705): eadg1659.
- [47] GONG M, FANG Y, YANG K, et al. The WFS1-ZnT3-Zn²⁺ axis regulates the vicious cycle of obesity and depression [J]. *Adv Sci*, 2024, 11(41): 2403405.
- [48] FAN P, WANG Y, LU K, et al. Modeling maternal cholesterol exposure reveals a reduction of neural progenitor proliferation using human cerebral organoids [J]. *Life Med*, 2023, 2(2): lnac034.
- [49] PERDOMO C M, COHEN R V, SUMITHRAN P, et al. Contemporary medical, device, and surgical therapies for obesity in adults [J]. *Lancet*, 2023, 401(10382): 1116-1130.

- [50] PARK S B, KOH B, JUNG W H, et al. Development of a three-dimensional *in vitro* co-culture model to increase drug selectivity for humans [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(8): 1302-1315.
- [51] AIZENSHADT A, WANG C, ABADPOUR S, et al. Pump-less, recirculating organ-on-chip (rOoC) platform to model the metabolic crosstalk between islets and liver [J]. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13(13): 2303785.
- [52] HU W, LAZAR M A. Modelling metabolic diseases and drug response using stem cells and organoids [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2022, 18(12): 744-759.
- [53] ISRAELEN M, FRANQUE S, TSOCHATZIS E A, et al. Steatotic liver disease [J]. *Lancet*, 2024, 404(10464): 1761-1778.
- [54] ELBADAWY M, YAMANAKA M, GOTO Y, et al. Efficacy of primary liver organoid culture from different stages of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) mouse model [J]. *Biomaterials*, 2020, 237: 119823.
- [55] MCCARRON S, BATHON B, CONLON D M, et al. Functional characterization of organoids derived from irreversibly damaged liver of patients with NASH [J]. *Hepatology*, 2021, 74(4): 1825-1844.
- [56] ZHANG Q, DENG T, ZHANG H, et al. Adipocyte-derived exosomal MTTP suppresses ferroptosis and promotes chemoresistance in colorectal cancer [J]. *Adv Sci*, 2022, 9(28): 2203357.
- [57] MAK T K, LI K, ZHAO Z, et al. m6A demethylation of NNMT in CAFs promotes gastric cancer progression by enhancing macrophage M2 polarization [J]. *Cancer Lett*, 2025, 611: 217422.
- [58] HE B, HU Y, WU Y, et al. *Helicobacter pylori* CagA elevates FTO to induce gastric cancer progression via a “hit-and-run” paradigm [J]. *Cancer Commun*, 2025, 45(5): 608-631.
- [59] MATSUI S, OKABAYASHI K, TSURUTA M, et al. Interleukin-13 and its signaling pathway is associated with obesity-related colorectal tumorigenesis [J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(7): 2156-2165.
- [60] LUPO F, PIRO G, TORRONI L, et al. Organoid-transplant model systems to study the effects of obesity on the pancreatic carcinogenesis *in vivo* [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 308.
- [61] BLANKENSHIP L, PRATAP U P, YANG X, et al. Inhibition of LIFR blocks adiposity-driven endometrioid endometrial cancer growth [J]. *Cancers*, 2022, 14(21): 5400.
- [62] HAGEMANN A R, HAGEMANN I S, MUTCH D G, et al. Enhancing progestin therapy with a glucagon-like peptide 1 agonist for the conservative management of endometrial cancer [J]. *Cancers*, 2025, 17(4): 598.
- [63] CARUSO A, ACCATTATIS F M, GIORDANO C, et al. Adipocyte/Tumor cell crosstalk via IGF-1/TXNIP axis promotes malignancy and endocrine resistance in breast cancer [J]. *Cell Commun Signal*, 2025, 23(1): 262.
- [64] RANDOLPH L, JOSHI J, RODRIGUEZ SANCHEZ A L, et al. Significance of LIF/LIFR signaling in the progression of obesity-driven triple-negative breast cancer [J]. *Cancers*, 2024, 16(21):3630.
- [65] CHOI K J, LEE J H, PARK S B, et al. Development of *in vitro* three-dimensional drug screening system for obesity-related metabolic syndrome [J]. *J Pharmacol Sci*, 2022, 148(4): 377-386.
- [66] LIU Y, XIE C, ZHAI Z, et al. Uridine attenuates obesity, ameliorates hepatic lipid accumulation and modifies the gut microbiota composition in mice fed with a high-fat diet [J]. *Food Funct*, 2021, 12(4): 1829-1840.
- [67] GWAG T, MA E, ZHOU C, et al. Anti-CD47 antibody treatment attenuates liver inflammation and fibrosis in experimental non-alcoholic steatohepatitis models [J]. *Liver Int*, 2022, 42(4): 829-841.
- [68] WANG O, HAN L, LIN H, et al. Fabricating 3-dimensional human brown adipose microtissues for transplantation studies [J]. *Bioact Mater*, 2023, 22: 518-534.
- [69] QUAN Y, LI J, CAI J, et al. Transplantation of beige adipose organoids fabricated using adipose acellular matrix hydrogel improves metabolic dysfunction in high-fat diet-induced obesity and type 2 diabetes mice [J]. *J Cell Physiol*, 2024, 239(4): e31191.
- [70] REVERTE-SALISA L, SIDDIG S, HILDEBRAND S, et al. EPAC1 enhances brown fat growth and beige adipogenesis [J]. *Nat Cell Biol*, 2024, 26(1): 113-123.