



安徽医科大学学报

Acta Universitatis Medicinalis Anhui

ISSN 1000-1492, CN 34-1065/R

《安徽医科大学学报》网络首发论文

题目： 细胞共培养技术在呼吸系统疾病研究中的应用
作者： 宋雨薇，杨静帆，李海博，秦燕勤
网络首发日期： 2025-08-28
引用格式： 宋雨薇，杨静帆，李海博，秦燕勤. 细胞共培养技术在呼吸系统疾病研究中的应用[J/OL]. 安徽医科大学学报.
<https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20250827.1721.025>



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。

细胞共培养技术在呼吸系统疾病研究中的应用

宋雨薇¹, 杨静帆¹, 李海博¹, 秦燕勤^{1,2}

(¹河南中医药大学河南省中医药防治呼吸病重点实验室, 呼吸疾病中医药防治省部共建协同创新中心, 郑州 450046; ²河南中医药大学中医药科学院, 郑州 450046)

摘要 呼吸系统疾病是危害公众健康的常见疾病。呼吸系统疾病发病机制复杂, 涉及多种细胞及细胞因子。细胞培养技术是研究疾病病理机制和药物作用机制的常用方法。单层细胞培养无法模拟细胞间的相互作用, 应用有一定的局限。细胞共培养技术可较大限度模拟多细胞相互作用的微环境, 可为呼吸系统疾病的病理机制及药效药理评价提供模型工具。本文综述了细胞共培养技术在常见呼吸系统疾病, 如慢性阻塞性肺疾病、肺纤维化、肺癌、哮喘、肺炎等研究中的应用, 以期为呼吸系统疾病的防治研究提供思路。

关键词 细胞共培养; 呼吸系统疾病; 细胞交互作用; 细胞微环境; 体外模型

中图分类号 R-331

文献标志码 A

Research progress on application of cell co-culture technology in respiratory diseases

Song Yuwei¹, Yang Jingfan¹, Li Haibo¹, Qin Yanqin^{1, 2}

(¹Henan University of Chinese Medicine, Henan Key Laboratory of Chinese Medicine for Respiratory Disease, Collaborative Innovation Center for Chinese Medicine and Respiratory Disease Co-Constructed by Henan Province & Education Ministry of P.R. China, Zhengzhou 450046; ²Henan University of Chinese Medicine Academy of Chinese Medical Sciences, Zhengzhou 450046)

Abstract Respiratory diseases represent prevalent conditions that pose a significant threat to public health. The pathogenesis of these diseases is complex involving a variety of cells and cytokines. Cell culture technology serves as a fundamental tool for investigating pathological mechanisms and drug efficacy. However, traditional monolayer cell culture fail to mimic the

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 82104662); 河南省自然科学基金项目(编号: 252300420126); 河南省科技攻关计划项目(编号: 222102310141)

作者简介: 宋雨薇, 女, 硕士研究生;

秦燕勤, 女, 博士, 助理研究员, 硕士生导师, 通信作者, E-mail: qinyanqin1990@126.com

intricate cell-cell interactions, limiting its applicability. In contrast, cell co-culture offers a more physiologically relevant approach by closely mimicking the multicellular microenvironment. This advancement provides a robust model for elucidating pathological pathways and evaluating pharmacological interventions in respiratory diseases. In this review, the applications of cell co-culture technologies in common respiratory diseases, including chronic obstructive pulmonary disease, idiopathic pulmonary fibrosis, lung cancer, asthma, and pneumonia are summarized, in order to propose strategies for the prevention and treatment of these diseases.

Key words cell co-culture; respiratory diseases; cellular crosstalk; cellular microenvironment; *in vitro* models

Fund Programs National Natural Science Foundation of China (No. 82104662); Natural Science Foundation of Henan Province (No. 252300420126); Scientific and Technological Development Project of Henan Province (No. 222102310141)

Corresponding author Qin Yanqin, E-mail: qinyanqin1990@126.com

呼吸系统疾病是人类常见疾病，患病率、病死率高，已引起广泛重视。常见的呼吸疾病有慢性阻塞性肺疾病（简称慢阻肺）、肺间质纤维化、肺癌、支气管哮喘、肺炎等，发病率高，严重威胁人类健康。呼吸系统疾病是由多种生物、化学及物理等因素导致的呼吸系统损伤，主要病理表现为肺实质损伤、炎症反应、氧化应激、胶原沉积、肺组织纤维化及气道重塑等^[1]，最终导致肺组织结构和功能破坏，引起一系列临床症状。对呼吸系统疾病的机制研究除动物模型外，多采用细胞培养技术，单层细胞培养无法模拟多细胞相互作用的微环境，应用有一定的局限性。在细胞生存的微环境中，物质代谢和细胞间的信号传递在细胞的生物行为中起着重要作用，不同类型细胞之间的交互作用对研究疾病的病理机制非常重要^[2]。细胞共培养技术可在体外模拟人体细胞间相互作用的微环境，是研究疾病病理机制及药效药理评价的重要工具。目前，细胞共培养技术已被应用于研究多种疾病，如呼吸系统疾病、心血管系统疾病、消化系统疾病、神经系统疾病等。本文总结细胞共培养在常见呼吸系统疾病研究中的应用，旨在为呼吸系统疾病的防治研究提供思路。

1 细胞共培养方法概述

细胞共培养方法主要包括直接接触、间接接触和三维共培养^[3]。直接接触共培养指将 2 种或 2 种以上细胞培养在同一培养皿中,适用于体内邻近的组织细胞以及 2 种生长状态相同的细胞,主要用于研究细胞间相互作用及诱导分化^[4]。间接接触共培养包括条件培养基培养、“爬片式”共培养和嵌入式共培养。条件培养基共培养法指用培养过一种细胞的培养基培养另一种细胞,两种细胞不直接接触,而细胞因子可以交流,可以消除目的细胞对条件细胞的影响,突出条件细胞对目的细胞的作用^[5]。“爬片式”共培养法指将一种细胞先接种在玻片上,待细胞贴壁后,接种另一种细胞于培养支持物中共培养。嵌入式细胞共培养法,又称 Transwell 培养法,主要采用有通透性的 Transwell 小室进行细胞培养,将两种细胞分别接种在 Transwell 上室和下室,细胞通过通透膜及分泌在培养基中细胞因子进行交流,相互影响,用以研究一种细胞的代谢产物、细胞因子对另一种细胞的影响^[6]。三维细胞共培养指将不同类型的细胞培养在有三维结构的载体上,使细胞能够分化产生特异性结构,构成三维细胞复合载体,可为细胞提供近似于体内的生长环境,能最大程度地模拟体内微环境。

2 细胞共培养技术在常见的呼吸系统疾病中的应用

模拟呼吸系统疾病病理的体外细胞共培养模型能够结合呼吸系统疾病的病理和肺部特征性反应^[7],用以探讨肺实质、间质及免疫细胞间的相互作用,研究呼吸系统疾病的发病机制和药物作用机制。

2.1 细胞共培养在慢阻肺研究中的应用 慢阻肺是以持续气流受限为特征性疾病。慢阻肺病理机制复杂,涉及炎症反应、氧化应激、气道重塑、黏液高分泌和血管内皮损伤等,由肺实质细胞、间质细胞及多种免疫细胞参与^[8]。Osei et al^[9]采用 Transwell 培养法将慢阻肺患者支气管上皮细胞与成纤维细胞共培养,结果显示,两细胞共培养可促进肺成纤维细胞释放炎症介质 IL-8 和热休克蛋白 (Hsp70),并降低细胞外基质分子的表达,且在香烟烟雾 (cigarette smoke, CS) 诱导下,慢阻肺患者支气管上皮细胞引起了更强的炎症反应,这与肺成纤维细胞释放 IL-8 明显增强的现象相对应。氧化应激是慢阻肺的重要机制之一,可诱导线粒体功能障碍,从而导致慢阻肺气道炎症和气道重塑^[10]。Li et al^[11]将间充质干细胞 (induced pluripotent stem cell - mesenchymal stromal cells, iPSC-MSCs) 和人气道平滑肌细胞 (airway smooth muscle cells, ASMCs) 在 Transwell 小室中共培养,研究 iPSC-MSCs 对氧化应激诱导的 ASMCs 线粒体功能障碍的影响,结果显示,在 iPSC-MSCs 参与下,CS 诱导的 ASMCs 线粒体 ROS 水平显著下降且膜电位损失。在肺发育过程中,内胚层和中胚层之间的相互作用对于指导细胞增殖、分化和细胞外 (ECM) 生成的形态发生线索至关重要^[12]。因为单层细胞构建的体外模型不能捕捉人类肺部的复杂细胞环境,上皮-间质营养单元中上皮细胞-成

纤维细胞串联的作用一直难以研究。Xu et al^[13]将人支气管上皮细胞（HBE）接种于细胞培养插板上，经 CS 诱导后与人胚肺成纤维细胞（MRC-5）在共培养，发现 CS 触发了 HBE 外泌体成分的修饰，HBE 可促进烟雾诱导的 MRC-5 细胞向肌成纤维细胞转化。黏液高分泌是慢阻肺的特征性病理表现之一^[14]。Tasena et al^[15]将原代支气管上皮细胞（PBECs）和来自慢阻肺患者的气道成纤维细胞（PAFs）与人肺上皮细胞（A549）在 Transwell 小室共培养，表明黏液高分泌相关的 miRNA 通过成纤维细胞-上皮细胞串联参与黏液分泌过程，这些发现对诊断和治疗慢阻肺有潜在价值。气血屏障是肺进行气体交换的特殊结构，研究显示，慢阻肺患者存在细胞连接的丧失和肺内皮细胞的剥脱，上皮细胞和内皮细胞损伤引起气血屏障结构和功能改变，进而引发疾病进展^[16-17]。长期接触有害颗粒或气体，例如 CS 是导致慢阻肺的一个重要原因。Lagowala et al^[18]将小鼠气道上皮细胞分别与肺泡巨噬细胞和单核细胞共培养，以评估 CS 对细胞表型的影响，结果显示，CS 处理后，单核细胞呈现出肺泡巨噬细胞表型，肺泡巨噬细胞出现 M2 极化。有研究^[19]通过肺泡-毛细血管间接接触共培养模型研究上皮细胞暴露于多壁碳纳米管（MWCNT）后血管内皮的变化，得出了内皮损伤可能是通过来自 MWCNT 暴露的上皮细胞的细胞信号介导的结论。相比于条件培养法，共培养可以构建更贴近人体微环境的模型，在保留细胞间接触信号的同时，可避免直接接触导致的非生理性激活，为研究慢阻肺中细胞间信号传递的关键机制提供一种更为贴切的体外方法。

2.2 细胞共培养在肺癌研究中的应用 肺癌发病率、病死率高，是严重威胁人类健康的恶性肿瘤之一。肺癌的主要治疗方法是手术治疗、化疗和放疗。由于缺乏有效筛查手段，且对肺癌发生发展的确切机制尚未完全明晰，肺癌的早期诊断率仅为 15%，大部分患者确诊时已为晚期^[20]。因此，深入研究肺癌的发病机制尤为重要。多项研究表明肿瘤微环境在肺癌的发展、转移中起重要作用。有研究采用 NSCLC 细胞分泌物制备条件培养基刺激含肺癌细胞和血管内皮细胞（HUVECs）的多细胞肿瘤球状体（MCTSs）研究肺癌细胞和血管内皮细胞之间的相互作用。Kim et al^[21]用不同浓度的 NCI-H460 细胞条件培养基处理 HUVECs 24 h 和 48 h，显示癌球状体的分泌物明显引发了 HUVECs 的内皮-间质转化（EndMT）过程，且可通过抑制剂抑制 GSK-3 β 靶向基因的表达，从而诱导肺肿瘤微环境中 EndMT 的逆转，有助于控制化疗抗性。肿瘤微环境（TME）决定了疾病的发展并影响了治疗效果，重述 TME 的不同细胞参与者与细胞外基质之间的相互作用，对于理解疾病进展的机制至关重要，对预测标准疗法的治疗效果和审视 TME 靶向药物的疗效尤其适用。有研究^[22]将非小细胞肺癌（NSCLC）的肿瘤细胞球状体、癌症相关成纤维细胞（CAF）和单核巨噬细胞共同培养在海藻酸盐微囊中构建基于藻酸盐微囊化和搅拌培养系统的培养平台，进行三维细胞共培养，再现了具有侵袭性和免疫抑制性的肿瘤微环境，细胞因子/化学因子、细胞外基质相关元素

和基质金属蛋白酶的积累支持细胞迁移并促进海藻酸盐微囊内的细胞与细胞间相互作用,且用此模型证明了单核细胞系 THP-1 和外周血源单核细胞都渗入肿瘤组织,并转变为 M2 型巨噬细胞,能以此模拟肿瘤侵略阶段。药物敏感性测试是肿瘤个体化治疗的基础。有研究^[23]基于微流控芯片设计了三维共培养药物敏感性测试平台,并采用此装置对单一的肺癌细胞系、肺癌和基质细胞系的混合物及来自肺癌组织细胞进行了三维培养,测定了不同抗癌药物的敏感性,并为患者准确地筛选了适当剂量、单一药物和联合药物的化疗方案。共培养技术既可用于研究 TME 对肿瘤细胞生长、侵袭等生理活动的影响,还可以观察药物对肿瘤细胞和 TME 的作用,如使用患者来源的细胞进行共培养,构建患者来源的类器官模型,模拟患者特异性病理环境,从而进行药物测试筛选出更适合患者的个性化治疗方案。

2.3 细胞共培养在肺间质纤维化研究中的应用 肺间质纤维化是以弥漫性肺实质炎症和间质纤维化为病理改变的疾病。疾病进程中,肺上皮细胞、成纤维细胞、巨噬细胞及相关细胞器的结构、功能异常改变。肺实质细胞、间质细胞及免疫细胞间的交叉对话对肺纤维化有关键作用。Bagher et al^[24]在研究肥大细胞对成纤维细胞活性和上皮细胞迁移的影响时,将人肺成纤维细胞和肥大细胞在培养板或脱细胞人肺组织(支架)上进行三维共培养,通过提供肺泡细胞外基质来创造一个更加生理化的环境,并评估对上皮细胞迁移的影响,表明了肥大细胞和胰蛋白酶在健康和肺部疾病中成纤维细胞、上皮细胞和肺泡细胞外基质之间相互串扰中的作用。炎症和免疫紊乱被认为是肺间质纤维化的起始和发展的主要因素,巨噬细胞在此扮演重要角色^[25]。有研究^[26]制备含有地塞米松的脂质体转染巨噬细胞,并通过 Transwell 插件共同培养质粒转染后的巨噬细胞和成纤维细胞来模拟炎症和抗炎的微环境,结果显示,含地塞米松的巨噬细胞可以降低纤维化阶段的巨噬细胞浸润和胶原沉积,研究出一种在体外和体内将药物直接输送到原位纤维化组织部位的新方法。细胞共培养技术可模拟肺间质纤维化炎症-纤维化级联反应的病理过程,有助于深入理解肺间质纤维化的发病机制,探讨肺间质纤维化的新型疗法。

2.4 细胞共培养在支气管哮喘研究中的应用 支气管哮喘是儿童和成人最常见的慢性非传染性疾病之一,是复杂的基因-环境相互作用的结果,与慢性炎症引起气道反复损伤和异常修复相关^[27]。多种细胞和细胞组分参与哮喘的发生发展。复杂的细胞与细胞之间的相互作用可能会影响气道炎症,成为哮喘的病理生物学的一个重要因素。有研究^[28]将人树突状细胞、巨噬细胞和气道上皮细胞进行间接接触共培养,建立了人树突状细胞、巨噬细胞和气道上皮细胞共培养模型,用以评估胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)、IL-33 和 IL-17A 在支气管哮喘、慢阻肺和健康对照中的表达情况,发现在支气管哮喘、慢阻肺和健康人中,树突状细胞中 TSLP、IL-33 和 IL-17A 的表达受到上皮细胞调控。

支气管上皮细胞是协调气道壁重塑的关键角色,上皮细胞的功能可以通过自分泌和旁分泌机制被底层的成纤维细胞调控。有研究^[29]将来自轻度支气管哮喘患者和非哮喘患者的气道成纤维细胞与来自相同个体的上皮细胞接种于 CollaTape 支架进行三维气液界面共培养,研究结果显示,与非哮喘性上皮细胞-成纤维细胞共培养相比,轻度哮喘性上皮细胞和气道成纤维细胞共培养的上皮细胞增殖率下降,可能是由于轻度哮喘气道上皮细胞中表皮生长因子受体的异常磷酸化促进气道成纤维细胞释放 TGF- β 1,此项研究表明了上皮-间质交流在哮喘性气道重塑中的重要作用。细胞共培养技术通过模拟支气管哮喘患者体内气道上皮屏障功能障碍与炎症启动微环境,深入研究促进支气管哮喘的发生机制,为新型药物的研发提供新的方向。

2.5 细胞共培养在肺炎研究中的应用 肺炎为呼吸系统最常见的一类急性下呼吸道感染疾病,在儿童和老年人群中患病率较高,疾病的严重程度由患者免疫力和炎症的破坏程度决定,细胞间和器官间的信号网络协调这些行动以对抗感染和保护肺组织^[30]。Wang et al^[31]在研究 SARS-CoV-2 感染对肺泡上皮和肺微血管内皮的影响时,使用永生化人肺泡上皮细胞和血管内皮细胞在 Transwell 中间接接触共培养构建了肺泡-毛细血管屏障模型,并使用 SARS-CoV-2 感染,发现肺泡上皮细胞对病毒有更强的易感性,SARS-CoV-2 并不直接影响血管内皮细胞,而是通过被感染的肺泡上皮细胞释放的细胞因子影响内皮细胞。上皮细胞和内皮细胞之间的相互作用促成了 SARS-CoV-2 感染期间的肺泡-毛细血管损伤。单核细胞/巨噬细胞和参与组织再生的细胞(如间质基质细胞 MSCs 和原始组织细胞)之间的细胞间交流,对肺炎发生组织再生和恢复平衡至关重要。巨噬细胞分泌的细胞因子可作为使动因子,引发间充质干细胞的协调反应,产生大量的细胞因子,调节内皮细胞、成纤维细胞和其他祖细胞的参与,促进组织再生,对炎症发挥免疫调节功能。有研究^[32]将巨噬细胞(THP-1)和间充质干细胞(PBMC)在 Transwell 小室中共培养,发现巨噬细胞与间充质干细胞共培养的分泌物能抑制脂多糖诱导的 PBMC 或 THP-1 释放 TNF- α 和 IL-1 β ,具有和氢化可的松药效相当的抗炎效力,证明了巨噬细胞和间充质干细胞之间有一种特定的分子互动模式,具有抗炎和再生的特点。

2.6 细胞共培养在其他呼吸系统疾病研究中的应用 细胞共培养技术还被应用于其他呼吸系统疾病的研究,如尘肺、鼻炎、支气管扩张等,为揭示呼吸系统疾病病理提供了模型工具。有研究^[33]成功建立了大鼠肺成纤维细胞、II型肺泡上皮细胞和肺泡巨噬细胞在 Transwell 中共培养的矽肺跨孔模型,该模型中把矽肺的发展过程大致分为炎症阶段、进展阶段和纤维化阶段,该研究为澄清矽肺的机制铺平了道路。Yao et al^[34]在研究过敏性鼻炎患者中滤泡调节性 T 细胞(TFR)的表型、功能和临床相关性时,通过与滤泡辅助 T 细胞和 B 细胞进行直

接触共培养，检查 TFR 细胞的功能，分析了变应原免疫疗法（AIT）前后 TFR 细胞与过敏性鼻炎患者临床特征之间的关系，得出了 TFR 细胞是监测 AIT 临床反应的一个潜在生物标志物的结论。Wang et al^[35]在研究 IL-17 在缺氧性肺动脉高压（HPH）中的作用机制时，将人肺动脉平滑肌细胞（HPASMCs）和人肺动脉内皮细胞（HPAECs）在正常氧供给和缺氧条件下在 Transwell 小室中共同培养，发现 IL-17 能够促进共培养的人肺动脉平滑肌细胞（HPASMCs）的增殖，对 HPASMCs 的增殖和迁移没有直接影响，得出了 IL-17 能促进 HPH 的发病，靶向阻断 IL-17 可能是 HPH 的潜在治疗策略的结论。有研究^[36]将人原代肺泡上皮细胞和原代巨噬细胞共培养构建急性呼吸窘迫综合征（ARDS）细胞模型，用负载 miR-146a 的甘露糖基化脂质纳米颗粒诱导 4 h，发现甘露糖基化脂质纳米颗粒优先将 miR-146a 递送给巨噬细胞。在共培养模型中细胞与细菌的跨物种互作研究，为深入探究细菌与人体的相互作用机制提供了关键实验平台。有研究^[37]将铜绿假单胞菌与人支气管上皮细胞共同培养，模拟铜绿假单胞菌感染的支气管扩张症患者的病理状态，证实了 AdipoRon 通过增强肺和支气管上皮细胞对铜绿假单胞菌的抵抗力，而对支气管上皮细胞和肺起保护作用。

细胞共培养在其他疾病的研究中也有广泛应用。目前已开发出复杂的人类肠道-微生物相互作用体外模型，在体外再现微生物与上皮相互作用的特定个体过程。已有研究^[38]在体外构建出脑芯片用以研究神经系统疾病，再现大脑微环境的重要组成。有研究^[39]将 3D 打印 HAP-GEL 支架与 BMSCs 和 HUVECs 细胞联合培养，构建组织工程骨，修复颅骨缺损。三维细胞共培养技术和基于共培养衍生出的器官芯片也被广泛应用于肾脏系统疾病的研究，在构建肾小球体外模型方面已有显著进展^[40]。

3 结语

细胞共培养可以模拟呼吸系统疾病中肺实质损伤、炎症反应、氧化应激、胶原沉积及气道重塑等病理生理变化，克服了单层细胞培养在慢阻肺、肺间质纤维化、肺癌、支气管哮喘、肺炎等疾病研究中的局限性，取得了良好成效。共培养技术可将多种细胞类型共同培养，结合 3D 打印和类器官培养技术，形成更接近体内结构的模型；结合单细胞测序技术解析共培养体系中细胞间的相互作用和信号传导机制；结合空间蛋白组学技术，具有良好的应用前景。

细胞共培养在呼吸系统中的应用仍面临诸多挑战，主要表现在以下几个方面：第一，目前细胞共培养体系主要集中在用于呼吸系统作用机制的研究，在药理药效方面的研究和毒理学和药理学相结合方面的研究较少，在此方面仍有巨大的开发空间。第二，收取细胞样本时由于细胞混合培养，难以将细胞完全分离开，尚需借助其他实验方法将细胞完全分离开，单独收取不同细胞样本。第三，不同的呼吸系统体外共培养模型存在不同类型的缺陷，受共培养体系中培养基含量以及细胞生长三维结构等因素的限制，共培养尚不能完全模拟人体内细

胞在多种因素作用下的生长状态。第四，共培养模型多集中在肺泡、细支气管、肺泡-毛细血管等功能单位，尚缺乏呼吸系统其他部位如鼻、咽、喉等其他部位的疾病模型。第五，实验选取的特异性材料，如多臂星型聚乙二醇、基底膜基质浓度、光响应性水凝胶等可能会对实验产生影响，使实验结果产生误差，在实验前需要评定材料对于细胞和实验环境的影响。模拟呼吸系统疾病病理生理的细胞共培养模型对了解呼吸系统生理病理条件下的功能以及药物的研发起着不可或缺的作用，明确这些模型的优缺点并选择应用合适的模型对治疗呼吸系统疾病的病理研究和新药研发有着不可忽视的重要意义。

参考文献

- [1] Siddiqui S, Bachert C, Bjermer L, et al. Eosinophils and tissue remodeling: relevance to airway disease[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2023, 152(4): 841-57. doi:10.1016/j.jaci.2023.06.005.
- [2] Borciani G, Montalbano G, Baldini N, et al. Co-culture systems of osteoblasts and osteoclasts: simulating *in vitro* bone remodeling in regenerative approaches[J]. *Acta Biomater*, 2020, 108: 22-45. doi:10.1016/j.actbio.2020.03.043.
- [3] Ryoo H, Kimmel H, Rondo E, et al. Advances in high throughput cell culture technologies for therapeutic screening and biological discovery applications[J]. *Bioeng Transl Med*, 2024, 9(3): e10627. doi:10.1002/btm2.10627.
- [4] Joshi A, Singh N. Generation of patterned cocultures in 2D and 3D: state of the art[J]. *ACS Omega*, 2023, 8(38): 34249-61. doi:10.1021/acsomega.3c02713.
- [5] Rosochowicz M A, Lach M S, Richter M, et al. Conditioned medium – is it an undervalued lab waste with the potential for osteoarthritis management?[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2023, 19(5): 1185-213. doi:10.1007/s12015-023-10517-1.
- [6] Qi D, Lin H, Hu B, et al. A review on *in vitro* model of the blood-brain barrier (BBB) based on hCMEC/D3 cells[J]. *J Control Release*, 2023, 358: 78-97. doi:10.1016/j.jconrel.2023.04.020.
- [7] Joo H, Min S, Cho S W. Advanced lung organoids for respiratory system and pulmonary disease modeling[J]. *J Tissue Eng*, 2024, 15: 20417314241232502. doi:10.1177/20417314241232502.
- [8] Polverino F, Sin D D. Type 2 airway inflammation in COPD[J]. *Eur Respir J*, 2024, 63(5): 2400150. doi:10.1183/13993003.00150-2024.
- [9] Osei E T, Noordhoek J A, Hackett T L, et al. Interleukin-1 α drives the dysfunctional

- cross-talk of the airway epithelium and lung fibroblasts in COPD[J]. *Eur Respir J*, 2016, 48(2): 359-69. doi:10.1183/13993003.01911-2015.
- [10] Pokharel M D, Garcia-Flores A, Marciano D, et al. Mitochondrial network dynamics in pulmonary disease: bridging the gap between inflammation, oxidative stress, and bioenergetics[J]. *Redox Biol*, 2024, 70: 103049. doi:10.1016/j.redox.2024.103049.
- [11] Li X, Michaeloudes C, Zhang Y, et al. Mesenchymal stem cells alleviate oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction in the airways[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(5): 1634-45.e5. doi:10.1016/j.jaci.2017.08.017.
- [12] Halpin D M G, Criner G J, Papi A, et al. Global initiative for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease. the 2020 GOLD science committee report on COVID-19 and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203(1): 24-36. doi:10.1164/rccm.202009-3533SO.
- [13] Xu H, Ling M, Xue J, et al. Exosomal microRNA-21 derived from bronchial epithelial cells is involved in aberrant epithelium-fibroblast cross-talk in COPD induced by cigarette smoking[J]. *Theranostics*, 2018, 8(19): 5419-33. doi:10.7150/thno.27876.
- [14] Rao W, Wang S, Duleba M, et al. Regenerative metaplastic clones in COPD lung drive inflammation and fibrosis[J]. *Cell*, 2020, 181(4): 848-64.e18. doi:10.1016/j.cell.2020.03.047.
- [15] Tasena H, Timens W, van den Berge M, et al. microRNAs associated with chronic mucus hypersecretion in COPD are involved in fibroblast-epithelium crosstalk[J]. *Cells*, 2022, 11(3): 526. doi:10.3390/cells11030526.
- [16] Singh N, Dorfmueller P, Shlobin O A, et al. Group 3 pulmonary hypertension: from bench to bedside[J]. *Circ Res*, 2022, 130(9): 1404-22. doi:10.1161/circresaha.121.319970.
- [17] Hou W, Hu S, Li C, et al. Cigarette smoke induced lung barrier dysfunction, EMT, and tissue remodeling: a possible link between COPD and lung cancer[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 2025636. doi:10.1155/2019/2025636.
- [18] Lagowala D A, Wally A, Wilmsen K, et al. Microphysiological models of lung epithelium-alveolar macrophage co-cultures to study chronic lung disease[J]. *Adv Biol*, 2024, 8(8): e2300165. doi:10.1002/adbi.202300165.
- [19] Snyder-Talkington B N, Schwegler-Berry D, Castranova V, et al. Multi-walled carbon nanotubes induce human microvascular endothelial cellular effects in an alveolar-capillary co-culture with small airway epithelial cells[J]. *Part Fibre Toxicol*, 2013, 10: 35.

doi:10.1186/1743-8977-10-35.

- [20] Jacobsen M M, Silverstein S C, Quinn M, et al. Timeliness of access to lung cancer diagnosis and treatment: a scoping literature review[J]. *Lung Cancer*, 2017, 112: 156-64. doi:10.1016/j.lungcan.2017.08.011.
- [21] Kim S H, Song Y, Seo H R. GSK-3 β regulates the endothelial-to-mesenchymal transition *via* reciprocal crosstalk between NSCLC cells and HUVECs in multicellular tumor spheroid models[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 46. doi:10.1186/s13046-019-1050-1.
- [22] Rebelo S P, Pinto C, Martins T R, et al. 3D-3-culture: a tool to unveil macrophage plasticity in the tumour microenvironment[J]. *Biomaterials*, 2018, 163: 185-97. doi:10.1016/j.biomaterials.2018.02.030.
- [23] Xu Z, Gao Y, Hao Y, et al. Application of a microfluidic chip-based 3D co-culture to test drug sensitivity for individualized treatment of lung cancer[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(16): 4109-17. doi:10.1016/j.biomaterials.2013.02.045.
- [24] Bagher M, Rosmark O, Elowsson Rendin L, et al. Crosstalk between mast cells and lung fibroblasts is modified by alveolar extracellular matrix and influences epithelial migration[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 506. doi:10.3390/ijms22020506.
- [25] Bhattacharya M, Ramachandran P. Immunology of human fibrosis[J]. *Nat Immunol*, 2023, 24(9): 1423-33. doi:10.1038/s41590-023-01551-9.
- [26] Sang X, Wang Y, Xue Z, et al. Macrophage-targeted lung delivery of dexamethasone improves pulmonary fibrosis therapy *via* regulating the immune microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 613907. doi:10.3389/fimmu.2021.613907.
- [27] Burgoyne R A, Fisher A J, Borthwick L A. The role of epithelial damage in the pulmonary immune response[J]. *Cells*, 2021, 10(10): 2763. doi:10.3390/cells10102763.
- [28] Paplinska-Goryca M, Misiukiewicz-Stepien P, Proboszcz M, et al. The expressions of TSLP, IL-33, and IL-17A in monocyte derived dendritic cells from asthma and COPD patients are related to epithelial-macrophage interactions[J]. *Cells*, 2020, 9(9): 1944. doi:10.3390/cells9091944.
- [29] Semlali A, Jacques E, Rouabhia M, et al. Regulation of epithelial cell proliferation by bronchial fibroblasts obtained from mild asthmatic subjects[J]. *Allergy*, 2010, 65(11): 1438-45. doi:10.1111/j.1398-9995.2010.02376.x.
- [30] Quinton L J, Walkey A J, Mizgerd J P. Integrative physiology of pneumonia[J]. *Physiol Rev*,

2018, 98(3): 1417-64. doi:10.1152/physrev.00032.2017.

- [31] Wang P, Luo R, Zhang M, et al. A cross-talk between epithelium and endothelium mediates human alveolar – capillary injury during SARS-CoV-2 infection[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11: 1042. doi:10.1038/s41419-020-03252-9.
- [32] Lapuente J P, Blázquez-Martínez A, Marco-Brualla J, et al. Cytokine profile and anti-inflammatory activity of a standardized conditioned medium obtained by coculture of monocytes and mesenchymal stromal cells (PRS CK STORM)[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(4): 534. doi:10.3390/biom12040534.
- [33] Lv J, Zhang Y, Yu T, et al. A Promising transwell co-culture cell model for silicosis[J]. *Toxicol In Vitro*, 2022, 81: 105318. doi:10.1016/j.tiv.2022.105318.
- [34] Yao Y, Wang Z C, Wang N, et al. Allergen immunotherapy improves defective follicular regulatory T cells in patients with allergic rhinitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 144(1): 118-28. doi:10.1016/j.jaci.2019.02.008.
- [35] Wang L, Liu J, Wang W, et al. Targeting IL-17 attenuates hypoxia-induced pulmonary hypertension through downregulation of β -catenin[J]. *Thorax*, 2019, 74(6): 564-78. doi:10.1136/thoraxjnl-2018-211846.
- [36] Fei Q, Shalosky E M, Barnes R, et al. Macrophage-targeted lipid nanoparticle delivery of microRNA-146a to mitigate hemorrhagic shock-induced acute respiratory distress syndrome[J]. *ACS Nano*, 2023, 17(17):16539-52. doi:10.1021/acsnano.3c01814.
- [37] Xu J W, Chen F F, Qv Y H, et al. Unleashing AdipoRon' s potential: a fresh approach to tackle *Pseudomonas aeruginosa* infections in bronchiectasis *via* sphingosine metabolism modulation[J]. *J Inflamm Res*, 2024, 17: 7653-74. doi:10.2147/JIR.S483689.
- [38] Wang Z, Zhang Y, Li Z, et al. Microfluidic brain-on-a-chip: from key technology to system integration and application[J]. *Small*, 2023, 19(52): 2304427. doi:10.1002/sml.202304427.
- [39] Cecen B, Saygili E, Zare I, et al. Biosensor integrated brain-on-a-chip platforms: progress and prospects in clinical translation[J]. *Biosens Bioelectron*, 2023, 225: 115100. doi:10.1016/j.bios.2023.115100.
- [40] Valverde M G, Mille L S, Figler K P, et al. Biomimetic models of the *Glomerulus*[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2022, 18(4): 241-57. doi:10.1038/s41581-021-00528-x.