

肺类器官模型的发展及其在职业暴露健康效应评估中的应用

李奕霞¹, 陈汉清², 韩毅¹

1. 北京市结核病胸部肿瘤研究所/首都医科大学附属北京胸科医院 北京 101149

2. 首都医科大学公共卫生学院营养与食品卫生学系 北京 100069

摘要：

肺是人类的主要呼吸器官，特别容易受到与职业相关危害因子的影响。我国工业和城市化的快速发展以及新兴产业的涌现，加剧了工人发生肺相关职业危害的风险，为肺相关的职业毒理研究带来了巨大挑战。肺类器官技术，作为一种新兴的三维细胞培养技术，能够在实验室环境下对人肺部结构和功能进行模拟，可以直接观察和评估各种职业环境中危险因子对肺的影响。此外，类器官模型培养还具有短周期、高通量等特点，在模拟肺部疾病的发生发展过程和职业性肺疾病的潜在治疗药物的筛选及评估中发挥巨大作用。因此，肺相关类器官技术的发展，不仅提高了肺部相关职业暴露健康效应的评估水平，还能够助力研究者们更好地理解职业肺疾病的病理机制和有效防治策略的开发，是研究职业性肺病的有力工具。本文综述了近年来肺类器官模型的发展及其生物医学应用，重点评估其在肺部相关职业暴露健康效应评估中的应用潜力。

关键词：肺类器官；职业性肺病；三维生物打印；器官芯片

Development of lung organoid models and their application in health effect assessment of occupational exposure LI Yixia¹, CHEN Hanqing², HAN Yi¹ (1. Beijing Tuberculosis and Thoracic Tumor Research Institute/Beijing Chest Hospital, Capital Medical University, Beijing 101149, China; 2. Department of Nutrition & Food Hygiene, School of Public Health, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

Abstract:

The lungs, being the principal respiratory organs in humans, are highly vulnerable to occupational exposure hazards. The rapid industrialization and urbanization in China, coupled with the rise of new industries, have heightened the risk of lung-related occupational hazards for workers, thereby presenting substantial challenges to research in lung-related occupational toxicology. The emerging technology of lung organoids, a three-dimensional cell culture technique, has the potential to replicate human lung structure and function in a laboratory setting, enabling direct observation and assessment of various impacts. Furthermore, the organoid model's short cycles and high throughput play a critical role in the simulation of the occurrence and development of lung impairments and the screening and evaluation of potential therapeutic drugs for occupational lung diseases. As such, the utilization of lung-related organoid technology not only improves the assessment level of the health effects of lung-related occupational exposure, but also enhances researchers' understanding of the pathological mechanisms underlying lung diseases and aids in the development of prevention and treatment strategies, rendering it a valuable tool for investigating occupational lung diseases. This paper provided a comprehensive overview of the advancements in lung organoid models and their biomedical applications, particularly in the evaluation of the potential application in the health effects of lung-related occupational exposures.

Keywords: pulmonary organoid; occupational lung disease; three-dimensional bioprinting; organs-on-chips

随着现代工业化的发展及新兴产业的兴起，人们面临着日益复杂和多样化的肺部相关职业暴露^[1]。这些职业暴露不仅包括环境污染物^[2]、粉尘颗粒^[3]等，还涉及烟草烟雾^[4]以及镉^[5]、铅^[6]、铬^[7]、砷^[8]等重金属或类金属颗粒物等多种危险因素。它们通过吸入方式进入机体，在气管、终末细支气管及肺泡内沉积，导



DOI 10.11836/JEOM24204

组稿专家

陈汉清(首都医科大学公共卫生学院),
E-mail: chenhq@cmmu.edu.cn

基金项目

国家自然科学基金项目(32171370); 广东省基础与应用基础研究基金项目(2022A1515010415); 北京市属医学科研院所公益发展改革试点项目(JYY2023-15); 首都卫生发展科研专项项目(首发 2020-22-2164)

作者简介

李奕霞(1998—), 女, 硕士生;
E-mail: liyx228@163.com

通信作者

陈汉清, E-mail: chenhq@cmmu.edu.cn
韩毅, E-mail: hanyi@mail.cmmu.edu.cn

作者中包含编委会成员 无

伦理审批 不需要

利益冲突 无申报

收稿日期 2024-05-08

录用日期 2024-08-29

文章编号 2095-9982(2024)10-1103-06

中图分类号 R11

文献标志码 A

引用

李奕霞, 陈汉清, 韩毅. 肺类器官模型的发展及其在职业暴露健康效应评估中的应用 [J]. 环境与职业医学, 2024, 41(10): 1103-1108.

本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM24204

Funding

This study was funded.

Correspondence to

CHEN Hanqing, E-mail: chenhq@cmmu.edu.cnHAN Yi, E-mail: hanyi@mail.cmmu.edu.cn

Editorial Board Members' authorship No

Ethics approval Not required

Competing interests None declared

Received 2024-05-08

Accepted 2024-08-29

To cite

LI Yixia, CHEN Hanqing, HAN Yi. Development of lung organoid models and their application in health effect assessment of occupational exposure[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2024, 41(10): 1103-1108.

Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM24204

致慢性呼吸系统损伤。长期暴露于这些有害物质,可能导致肺部疾病,如慢性阻塞性肺疾病、职业性哮喘和肺部纤维化等^[9],即使脱离环境因素,疾病仍可能持续进展,严重影响患者的健康和生活质量,对整个社会造成巨大的经济负担。全球疾病负担研究项目调查^[1]显示,2019年全球因慢性呼吸系统疾病死亡的人数达400万,患病数约为4.5亿例,其中,职业环境因素正是重要的发病风险因素。面对如此庞大的人群基数,仅依靠传统职业病防治措施已经难以满足需求,有效评估职业暴露的危害,对于预防和控制职业性呼吸道疾病具有重要意义。

近年来,随着干细胞技术和组织工程学的发展,肺类器官平台的出现为吸入毒理学研究的开展提供了一个新的可靠视角。传统的二维细胞系模型无法很好地模拟和再现体内复杂微环境的相互作用,而动物模型存在的高成本、长周期及物种差异性问题也阻碍了环境暴露因素对于人肺组织影响机制的研究。肺类器官模型费用低廉、易于操作,大大降低了研究的成本和复杂性^[10]。此外,随着三维生物打印和器官芯片^[11-12]等新技术的出现,肺类器官模型实现了与多学科技术的交叉与联合,在高仿真、高通量、可视化上的优势得到进一步放大。因此,利用肺类器官模型进行职业健康风险评估,对于及时监测、评估、预警新兴职业健康风险具有重要意义。本篇综述将对肺类器官模型的发展及其在职业暴露危害评估中的应用进行总结和讨论。

1 肺类器官模型及其发展情况

肺类器官是一种能够在体外模拟人体肺部结构和功能的体外三维(three-dimensional, 3D)培养的原代细胞模型,是保留原器官组织结构和生物信息的“微组织”。

最早关于体外3D肺培养的研究起始于1993年, Benali等^[13]在胶原蛋白中培养出成人气道上皮的一个自组织3D结构。2009年, Sato等^[14]利用小鼠肠道干细胞培养出了具有隐窝和绒毛单位的肠道类器官。此后,这项技术逐渐被应用于包括肺在内的其他上皮器官的培养上。同年, Rock等^[15]研究发现,小鼠和人气道中的基底细胞可以作为气道上皮细胞的干细胞,并成功在体外培养发育为“气管球”。2013年, Barkauskas等^[16]进一步研究证明了AT2细胞为肺泡上皮细胞的干细胞,可以发育为“肺泡球”。这为肺泡类器官的成功构建奠定了基础。2015年,

Dye等^[17]利用人类多能干细胞(human pluripotent stem cells, hPSC)生成了具有近端气道结构与远端上皮细胞的肺类器官模型,其结构特征与人胎肺类似。同年, Tan等^[18]成功使用成人的原代支气管近端上皮细胞、肺成纤维细胞和肺微血管内皮细胞成功构建气道类器官。这种由成人原代细胞构建、混合多种细胞存在的气道类器官,为模拟真实的人肺气-血屏障以及细胞间相互作用提供了一种创新且强有力的工具。

3D生物打印技术的出现,进一步提升了肺类器官对肺部结构的模拟。3D生物打印是以可生物降解的高分子材料为原材料,通过计算机辅助设计、制造和3D打印技术,将三维结构在三维空间中通过多步成型过程实现,可实现组织器官的三维构建及生物功能的精确设计^[19-20]。通过3D打印构建肺部血管和支气管的结构,构建具有血管结构的3D肺模型,可以用于创新疾病治疗方法的研发。例如,2019年, Grigoryan等^[21]利用立体光刻技术,打印出了一个包含通气囊的血管化肺泡肺模型,并证实了这一模型能够在体外模拟天然肺组织内红细胞的氧气交换过程,为研究真正的体内肺界面生理病理机制提供了可能。

3D生物打印技术的发展也进一步促进了器官芯片的开发^[11],从而构建出创新的毒性作用测试系统。“器官芯片”是近年来诞生的一项变革性生物医学技术,通常以微流控芯片为核心,可在体外模拟包含活体细胞、生物流体、机械力刺激等要素的组织器官微环境。目前,基于微流控的器官芯片方法已成功用于多种健康和病变组织的建模,能够对类器官培养微环境进行动态和精确的流体控制,进一步提高了体外培养肺类器官的稳定性和活力^[22],同时,可以实现不同类型细胞和职业性肺病中有害暴露因素的精确放置,对研究有毒微粒对呼吸道和肺部细胞的毒性影响提供了一个高度模拟的体外平台,在评估此类颗粒造成的潜在健康危害方面发挥重要作用(图1)。

2 肺类器官模型在职业暴露危害评估中的应用

2.1 肺类器官模型在有毒物质暴露研究中的应用

2.1.1 肺类器官体外长期培养模拟毒性风险的长期暴露

由于可吸入环境颗粒对人体细胞和组织的影响在肺损伤早期或接触剂量较低时,往往症状不明显,随着时间延长与剂量积累,其肺毒性危害才逐渐暴露。因此,毒性因子的长期暴露风险评估对于呼吸毒理学

研究至关重要。2015 年, Dye 等^[17]通过在培养基内添加细胞因子, 得到的肺类器官可在体外长期培养 100 多天, 表明肺类器官模型在观察与评估长期职业暴露对人体肺部累积效应方面的巨大潜能。2022 年, Lee

等^[23]的研究中, 利用 3D 肺泡类器官模型比较短期及长期暴露于丙烯醛和重铬酸钠的肺毒性, 研究结果证实, 相较于短期暴露, 长期暴露会显著减小类器官的大小。

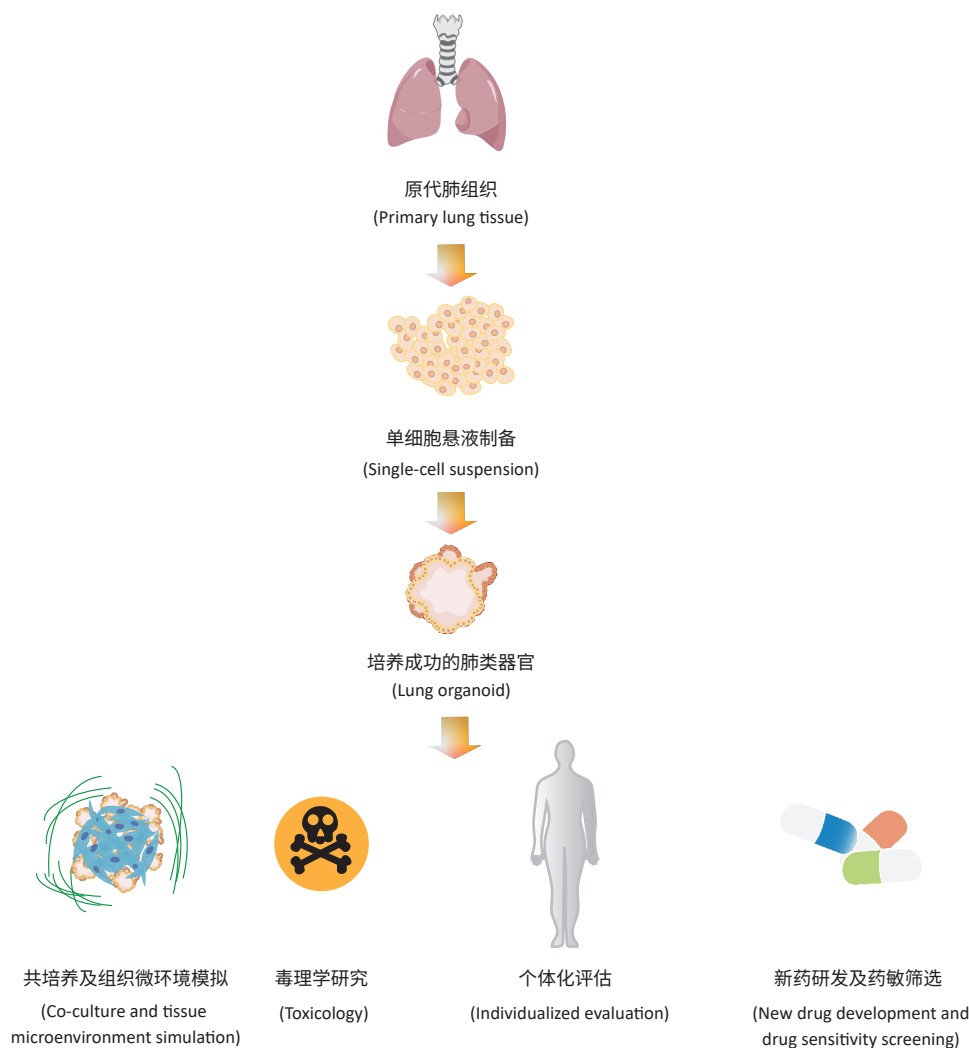


图 1 肺类器官的制备流程及应用举例

Figure 1 Preparation of lung organoids and examples of their applications

2.1.2 基于肺类器官的多技术结合使用模拟可吸入颗粒物的体内呼吸毒性 Huh 等^[24]在肺类器官芯片和微流控系统的毒理学研究上做出了开创性贡献, 开发出一种能够充分再现人类肺泡-毛细血管界面的关键结构、功能和机械特性的肺类器官芯片, 实现了器官级肺功能在器官芯片上的重建。其后, 团队使用这种芯片研究了二氧化硫、氮氧化物及颗粒物等多种空气污染物的毒性。将这些污染物引入空气侧通道, 同时在血液侧通道引入营养液, 模拟真实的肺部暴露环境。结果显示, 这些污染物引发了上皮细胞的炎症反应、氧化应激以及细胞损伤。这些数据提供了一个机制基础, 促进理解空气中颗粒污染物的健康危害, 并制定

或改进相应的缓解措施。为了研究可吸入颗粒物在人类呼吸支气管中的传输和沉积机制, 2023 年, Qiu 等^[25]基于肺类器官芯片技术并结合显微成像技术, 实现了颗粒及气溶胶在仿真器官及肺泡中动态运输过程及最终沉积部位的可视化观测, 并初步验证了该模型颗粒沉积情况的数值模拟结果与现有研究结果相吻合, 为研究职业暴露中可吸入颗粒物的人体影响提供了一个可用于动态研究的新颖研究平台。

2.1.3 肺类器官与免疫细胞共培养模式助力有毒物质分子机制研究 细胞间的相互作用和免疫微环境的变化在毒性反应和疾病进展中至关重要。单独的肺类器官模型相对简单, 无法很好地评估多种细胞类型如

免疫细胞和上皮细胞的相互作用,因此,可能无法完全概括暴露于有毒化学物质后人体肺部环境的复杂性。随着干细胞技术和组织工程学的进步,基于肺类器官的免疫共培养模型开始出现,为毒性评估和疾病模型构建提供了一种重要手段。2023年, Lee 等^[26]对比了一种典型的吸入性化学毒物铬酸钠在单独的肺泡类器官模型与肺泡类器官及人巨噬细胞共培养模型中的作用,研究结果表明,尽管两种模型中都表现出了与既往研究报道一致的铬酸钠毒性,但只有共培养模型中检测到了 NO 含量的升高,且其毒物检测敏感度也最高。这表明,共培养系统具有更好的生理相关性,其结果为有毒物质的分子机制研究提供了更加全面的数据信息。

2.2 肺类器官模型在职业病危害评价中的应用

2.2.1 作为吸入毒理学研究的新型暴露模型 随着工业化和技术的发展,新的职业危害因素不断出现,如

微塑料^[27]、可吸入工程纳米颗粒物^[28-29]等新兴吸入污染物。这些新兴吸入污染物在许多职业环境中普遍存在,例如,占微塑料最大来源的微塑料纤维广泛存在于合成纺织工厂与室内装修行业等职业环境中^[30]。这些新兴吸入污染物对于人类健康影响的现有数据或信息往往很少且不充分,人们对其短期和长期接触的暴露风险也知之甚少。

2022年, Winkler 等^[27]使用人类气道上皮类器官研究了不同浓度及类型微塑料纤维暴露的影响,最终阐明其潜在危害具有剂量和类型依赖性,同时通过对比暴露前后的基因表达谱变化,成功定位到了与微塑料纤维暴露相关的靶基因,即 *SCGB1A1* 基因表达的上调。该研究验证了人类气道类器官作为研究新兴环境污染暴露模型的可行性,通过气道类器官,可以更深入地研究环境污染物的毒性机制,揭示其对呼吸系统的具

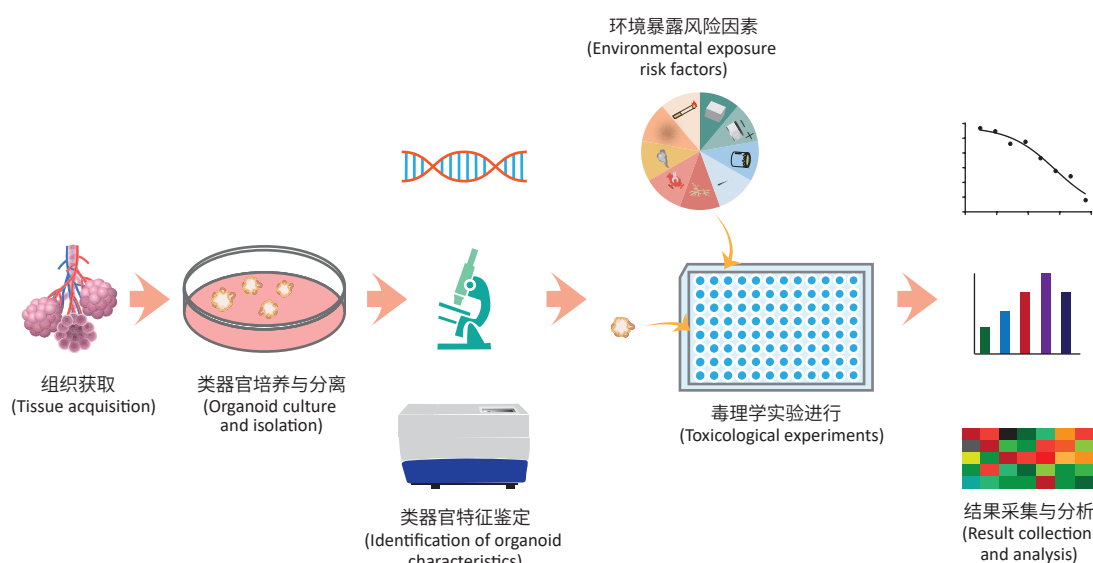


图2 利用肺类器官进行毒理学实验过程示意图

Figure 2 Schematic diagram of toxicological experiments using lung organoids

与体外细胞实验和动物模型等传统暴露模型相比,利用肺类器官模型能够对这些暴露因素进行更加快速高效全面的风险评估^[10],为快速响应和应对新兴职业健康风险提供了一种新的可能性。

2.2.2 职业暴露风险的个体化评估 运用体外模型进行个体化评估的关键在于模型对于不同个体来源的组织细胞异质性的高度重现。肺类器官对于人体原代细胞特征复制的高保真特点已在多项研究中得到证实^[31-33]。如:2017年,Chen 等^[34]利用人类诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)来源的肺类

器官模型进行呼吸道合胞病毒感染与肺纤维化模型构建的实验中,肺类器官呈现的反应均与人类肺组织中所观察到的现象相一致。基于这一高保真特性,利用不同个体来源的类器官,可以研究不同个体对于同一污染物的不同反应,并根据不同职业来源个体的复杂暴露场景进行模拟,如长时间低剂量暴露、多种污染物的联合暴露等,从而提供更全面的毒理学评估数据,帮助定义个体对职业暴露中各种毒素的易感性,进行更精细化和个性化的风险评估。这对于制定个性化的防护和治疗方案具有重要意义。

3 现有研究进展和挑战

在过去的十年中,肺类器官技术在模拟肺部疾病和药物测试中取得了显著进展。这些模型不仅增强了人们对肺部生物学的理解,而且在环境毒理学研究中也展现出巨大的潜力。3D 生物打印技术的发展使肺类器官模型能够更加精确地模拟肺部微环境,包括血管化网格的形成和免疫细胞的相互作用。多器官芯片技术能够在体外模拟机体内多个器官的相互作用以及有害因素在机体内的吸收、分布、代谢和排泄过程。这些技术的进步为研究职业性肺病提供了更复杂的模型,并可能揭示疾病进程中的新机制。然而,要将这些体外模型完全转化为临床应用,仍存在一些挑战。首先,尽管肺类器官在结构和功能上与真实肺组织相似,但仍然无法完全复制人体的复杂性。其次,个体化医疗的实现需要对患者特异性细胞进行培养,这需要大量的资源和时间。最后,随着技术的不断进步,监管框架和伦理指导原则也需要在研究中得到妥善考虑,以确保研究负责任地进行。总之,肺类器官模型在职业暴露研究中的前景广阔,但仍然需要跨学科合作、技术创新和伦理考量相结合,以实现其在医学研究和治疗中的全部潜力。

4 结论和展望

综上所述,肺类器官模型能够对职业暴露中可吸入颗粒物的肺毒性进行直接模拟、可视化观察与长期暴露风险的评估,对于新兴污染物及职业暴露中的个体化风险评估具有经济高效的优势,为职业暴露的健康效应评估提供了一个多功能的可靠平台,有助于更好地理解职业暴露对肺部健康的影响,并为预防和治疗相关疾病提供科学依据。未来的研究可能会聚焦于构建更具代表性的职业暴露相关疾病模型,如尘肺、石棉肺等,以更准确地模拟实际工作环境中的肺部疾病,并深入研究有毒物质如何在细胞和分子水平上影响肺部,包括细胞信号传导、基因表达和细胞代谢等方面的影响。

参考文献

- [1] GBD 2019 Chronic Respiratory Diseases Collaborators. Global burden of chronic respiratory diseases and risk factors, 1990-2019: an update from the Global Burden of Disease study 2019[J]. *eClinicalMedicine*, 2023, 59: 101936.
- [2] HILL W, LIM EL, WEEDEN CE, et al. Lung adenocarcinoma promotion by air pollutants[J]. *Nature*, 2023, 616(7955): 159-167.
- [3] KELLY FJ, FUSSELL JC. Size, source and chemical composition as determinants of toxicity attributable to ambient particulate matter[J]. *Atmos Environ*, 2012, 60: 504-526.
- [4] GHIO AJ, PAVLISKO EN, ROGGLI VL, et al. Cigarette smoke particle-induced lung injury and iron homeostasis[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2022, 17: 117-140.
- [5] WANG Y, WANG D, HAO H, et al. The association between cadmium exposure and the risk of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Hazard Mater*, 2024, 469: 133828.
- [6] WYNANT W, SIEMIATYCKI J, PARENT M É, et al. Occupational exposure to lead and lung cancer: results from two case-control studies in Montreal, Canada[J]. *Occup Environ Med*, 2013, 70(3): 164-170.
- [7] CHAKRABORTY R, RENU K, ELADL MA, et al. Mechanism of chromium-induced toxicity in lungs, liver, and kidney and their ameliorative agents[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 151: 113119.
- [8] PARK JH, KWON JT, MINAI-TEHERANI A, et al. Inhalation toxicity of particulate matters doped with arsenic induced genotoxicity and altered akt signaling pathway in lungs of mice[J]. *Toxicol Res*, 2010, 26(4): 261-266.
- [9] CULLINAN P, MUÑOZ X, SUOJALEHTO H, et al. Occupational lung diseases: from old and novel exposures to effective preventive strategies[J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(5): 445-455.
- [10] KASTLMEIER MT, GUENTHER EM, STOEGER T, et al. Lung organoids for hazard assessment of nanomaterials[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24): 15666.
- [11] SKARDAL A, MURPHY SV, DEVARASETTY M, et al. Multi-tissue interactions in an integrated three-tissue organ-on-a-chip platform[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 8837.
- [12] KRAKOS A, CIEŚLAK A, HARTEL E, et al. 3D bio-printed hydrogel inks promoting lung cancer cell growth in a lab-on-chip culturing platform[J]. *Microchim Acta*, 2023, 190(9): 349.
- [13] BENALI R, TOURNIER JM, CHEVILLARD M, et al. Tubule formation by human surface respiratory epithelial cells cultured in a three-dimensional collagen lattice[J]. *Am J Physiol*, 1993, 264(2 Pt 1): L183-L192.
- [14] SATO T, VRIES RG, SNIPPERT HJ, et al. Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures *in vitro* without a mesenchymal niche[J]. *Nature*, 2009, 459(7244): 262-265.
- [15] ROCK JR, ONAITIS MW, RAWLINS EL, et al. Basal cells as stem cells of the mouse trachea and human airway epithelium[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(31): 12771-12775.
- [16] BARKAUSKAS CE, CRONCE MJ, RACKLEY CR, et al. Type 2 alveolar cells are stem cells in adult lung[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(7): 3025-3036.
- [17] DYE BR, HILL DR, FERGUSON MA, et al. In vitro generation of human pluripotent stem cell derived lung organoids[J]. *eLife*, 2015, 4: e05098.
- [18] TAN Q, CHOI KM, SICARD D, et al. Human airway organoid engineering as a step toward lung regeneration and disease modeling[J]. *Biomaterials*, 2017, 113: 118-132.
- [19] MORONI L, BURDICK JA, HIGHLEY C, et al. Biofabrication strategies for 3D in vitro models and regenerative medicine[J]. *Nat Rev Mater*, 2018, 3(5): 21-37.
- [20] LIU T, ZHOU C, SHAO Y, et al. Construction and application of *in vitro* alveolar models based on 3D printing technology[J]. *Chin J Mech Eng: Addit Manuf Front*, 2022, 1(2): 100025.
- [21] GRIGORYAN B, PAULSEN SJ, CORBETT DC, et al. Multivascular networks and functional intravascular topologies within biocompatible hydrogels[J]. *Science*, 2019, 364(6439): 458-464.
- [22] LOW LA, MUMMERY C, BERRIDGE BR, et al. Organs-on-chips: into the next decade[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(5): 345-361.
- [23] LEE J, BAEK H, HONG SH, et al. Alveolar organoids: development of an *in*

- vitro* assay to facilitate pulmonary toxicity assessments[J]. *Organoid*, 2022, 2: e31.
- [24] HUH D, MATTHEWS BD, MAMMOTO A, et al. Reconstituting organ-level lung functions on a chip[J]. *Science*, 2010, 328(5986): 1662-1668.
- [25] QIU Y, LU C, BAO F, et al. Design of a multilayer lung chip with multigenerational alveolar ducts to investigate the inhaled particle deposition[J]. *Lab Chip*, 2023, 19: 4302-4312.
- [26] LEE J, BAEK H, JANG J, et al. Establishment of a human induced pluripotent stem cell derived alveolar organoid for toxicity assessment[J]. *Toxicol in Vitro*, 2023, 89: 105585.
- [27] WINKLER AS, CHERUBINI A, RUSCONI F, et al. Human airway organoids and microplastic fibers: a new exposure model for emerging contaminants[J]. *Environ Int*, 2022, 163: 107200.
- [28] KIM M, GOERZEN D, JENA PV, et al. Human and environmental safety of carbon nanotubes across their life cycle[J]. *Nat Rev Mater*, 2024, 9(1): 63-81.
- [29] MILLER MR, RAFTIS JB, LANGRISH JP, et al. Inhaled nanoparticles accumulate at sites of vascular disease[J]. *ACS Nano*, 2017, 11(5): 4542-4552.
- [30] HENRY B, LAITALA K, KLEPP IG. Microfibres from apparel and home textiles: Prospects for including microplastics in environmental sustainability assessment[J]. *Sci Total Environ*, 2019, 652: 483-494.
- [31] ZHANG Y, HU Q, PEI Y, et al. A patient-specific lung cancer assembloid model with heterogeneous tumor microenvironments[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 3382.
- [32] HU Y, SUI X, SONG F, et al. Lung cancer organoids analyzed on microwell arrays predict drug responses of patients within a week[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 2581.
- [33] WANG HM, ZHANG CY, PENG KC, et al. Using patient-derived organoids to predict locally advanced or metastatic lung cancer tumor response: a real-world study[J]. *Cell Rep Med*, 2023, 4(2): 100911.
- [34] CHEN YW, HUANG SX, DE CARVALHO AL RT, et al. A three-dimensional model of human lung development and disease from pluripotent stem cells[J]. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(5): 542-549.

(英文编辑: 汪源; 责任编辑: 顾心怡, 汪源)

(上接第 1094 页)

- [27] WU Y, GAO S, CUI J, et al. QuEChERS-based extraction and two-dimensional liquid chromatography-high resolution mass spectrometry for the determination of long chain chlorinated paraffins in sediments[J]. *J Chromatogr A*, 2022, 1684: 463585.
- [28] SPRENGEL J, VETTER W. NMR and GC/MS analysis of industrial chloroparaffin mixtures[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2020, 412(19): 4669-4679.
- [29] TOMASKO J, STUPAK M, HAJŠLOVA J, et al. Application of the GC-HRMS based method for monitoring of short- and medium-chain chlorinated paraffins in vegetable oils and fish[J]. *Food Chem*, 2021, 355: 129640.
- [30] SHANG H, FAN X, KUBWABO C, et al. Short-chain and medium-chain chlorinated paraffins in Canadian house dust and NIST SRM 2585[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2019, 26(8): 7453-7462.
- [31] ZHENG L, LIAN L, NIE J, et al. Development of an ammonium chloride-enhanced thermal-assisted-ESI LC-HRMS method for the characterization of chlorinated paraffins[J]. *Environ Pollut*, 2019, 255(Pt 2): 113303.
- [32] HUANG H, GAO L, XIA D, et al. Characterization of short- and medium-chain chlorinated paraffins in outdoor/indoor PM₁₀/PM_{2.5}/PM_{1.0} in Beijing, China[J]. *Environ Pollut*, 2017, 225: 674-680.
- [33] SANTANA-MAYOR A, RODRÍGUEZ-RAMOS R, HERRERA-HERRERA A V, et al. Updated overview of QuEChERS applications in food, environmental and biological analysis (2020-2023)[J]. *TrAC Trends Anal Chem*, 2023, 169: 117375.
- [34] MÉZIÈRE M, CARIOU R, LARVOR F, et al. Optimized characterization of short-, medium, and long-chain chlorinated paraffins in liquid chromatography-high resolution mass spectrometry[J]. *J Chromatogr A*, 2020, 1619: 460927.
- [35] HUANG Y, SHI T, LUO X, et al. Determination of multi-pesticide residues in green tea with a modified QuEChERS protocol coupled to HPLC-MS/MS[J]. *Food Chem*, 2019, 275: 255-264.
- [36] CHEN MY, LUO XJ, ZHANG XL, et al. Chlorinated paraffins in sediments from the Pearl River Delta, South China: spatial and temporal distributions and implication for processes[J]. *Environ Sci Technol*, 2011, 45(23): 9936-9943.
- [37] VAN MOURIK LM, LAVA R, O'BRIEN J, et al. The underlying challenges that arise when analysing short-chain chlorinated paraffins in environmental matrices[J]. *J Chromatogr A*, 2020, 1610: 460550.
- [38] TIAN F, QIAO C, LUO J, et al. Development of a fast multi-residue method for the determination of succinate dehydrogenase inhibitor fungicides in cereals, vegetables and fruits by modified QuEChERS and UHPLC-MS/MS[J]. *J Chromatogr B*, 2020, 1152: 122261.
- [39] YANG Q, AI X, DONG J, et al. A QuEChERS-HPLC-MS/MS method with matrix matching calibration strategy for determination of imidacloprid and its metabolites in *Procambarus clarkii* (Crayfish) Tissues[J]. *Molecules*, 2021, 26(2): 274.
- [40] LI X, TU M, YANG B, et al. Chlorantraniliprole in foods: determination, dissipation and decontamination[J]. *Food Chem*, 2023, 406: 135030.
- [41] WANG T, HAN S, YUAN B, et al. Summer-winter concentrations and gas-particle partitioning of short chain chlorinated paraffins in the atmosphere of an urban setting[J]. *Environ Pollut*, 2012, 171: 38-45.
- [42] 2022年中国生态环境状况公报(摘录)[J]. 环境保护, 2023, 51(Z2): 64-81. China ecological environment status bulletin 2022 (excerpt)[J]. *Environ Prot*, 2023, 51(Z2): 64-81.

(英文编辑: 汪源; 责任编辑: 汪源)