

# 心脏类器官在心血管疾病建模及药物研发中的应用研究进展

徐洪琳<sup>1</sup>, 刘莹娟<sup>1\*</sup>, 蔡汶捷<sup>2\*\*</sup>

(1. 曼彻斯特大学生物、医学与健康学院, 英国曼彻斯特 M13 9PT; 2. 曼彻斯特都市大学生命科学学院, 英国曼彻斯特 M15 6BH)

**[摘要]** 心血管疾病一直是全球范围内的重大健康课题, 每年会导致数百万人死亡并逐年增加高额的医疗开支。为了更好地理解心血管疾病的发病机制和开发更有效的治疗药物, 心脏类器官已成为疾病建模和药物研发领域的重要突破口。心脏类器官提供了更接近人体生理情况的体外模型, 有助于更准确地评估及预测药物效应和毒性。心脏类器官技术的不断发展有望能更好地满足对于心脏疾病研究和治疗逐渐增长的需求, 并为改善患者的生活质量带来积极影响。综述总结了近年来心脏类器官的制备技术及进展, 重点介绍了其在不同心脏疾病模型中的应用, 以及如何利用这些模型进行药物筛选和毒性评估。

**[关键词]** 心血管疾病; 类器官; 疾病建模; 药物研发

**[中图分类号]** R318.1

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1001-5094 (2023) 12-0915-10

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2023.12.005

## Progress of Research on the Application of Cardiac Organoid in Cardiovascular Disease Modelling and Drug Development

XU Honglin, LIU Yingjuan<sup>1</sup>, CAI Wenjie<sup>2</sup>

(1. Faculty of Biology, Medicine and Health, University of Manchester, Manchester M13 9PT, UK; 2. Department of Life Sciences, Manchester Metropolitan University, Manchester M15 6BH, UK)

**[Abstract]** As one of the most focused health challenges in the world, cardiovascular diseases incur hundreds of millions of deaths and increase health management costs every year. To facilitate comprehensive mechanism studies of cardiovascular disease and therapeutic drug development, cardiac organoids are evolving as one of the critical modelling platforms. As an *in vitro* construct, cardiac organoids resemble the human *in vivo* micro-environment better than traditional models; thus, they can provide more precise predictions on the pharmacological effects and toxicity of drugs for cardiovascular diseases. The constantly developing technique of cardiac organoids will facilitate its applications in the research and treatment of cardiovascular disease and improve the life quality of patients. This review summarizes the most up-to-date techniques for generating cardiac organoids *in vitro*, focusing specifically on their applications in modelling various cardiovascular diseases, drug screening, and cardiotoxicity evaluation.

**[Key words]** cardiovascular disease; cardiac organoid; disease modelling; drug research

心血管疾病是全世界人类死亡的首要原因<sup>[1]</sup>, 因此研究心血管疾病的发病机制, 研发临床应用的治疗药物, 对于降低心血管疾病的死亡率以及改善心血管患者的临床管理至关重要。然而药物研发的

成功率很低, 经过严格的临床前药物筛选及毒性检测后, 仍有约 90% 的新药在 I 期临床试验中面临失败<sup>[2]</sup>。造成这一结果的重要原因是细胞或动物模型均难以完全复刻人体内心血管系统所具有的复杂生理环境和调节机制。很多由细胞和动物模型所确定的治疗靶点在人体缺乏治疗效果, 因而无法进行进一步的临床转化<sup>[3]</sup>。此外, 新药可能存在的心脏毒性会进一步降低心血管疾病甚至肿瘤候选药物的成功率<sup>[4-5]</sup>。心血管疾病的治疗及管理是一个长期的过程, 因此降低新药毒性是必要的。为了更早期、更准确地检测到药物的疗效及毒性, 目前研究中已

**接受日期:** 2023-11-02

**项目资助:** 英国心脏病协会资助项目 (No. RG/F/21/110050)

**\* 通信作者:** 刘莹娟, 助理研究员;

**研究方向:** 干细胞、心脏发育及心脏病遗传学;

**Tel:** +44-(0)7421147981; **E-mail:** yingjuan.liu@manchester.ac.uk

**\*\* 通信作者:** 蔡汶捷, 副教授;

**研究方向:** 努南综合征的交互子相互作用;

**Tel:** +44-(0)1612471287; **E-mail:** m.choy@mmu.ac.uk

经使用了各种不同的药物筛选模型或系统, 用于控制临床前新药筛选的药物毒性影响。

目前, 用于临床前药物筛选及评估的模型主要包括动物模型、体外细胞模型以及体外 3D 模型。动物模型以小鼠实验模型为主, 被广泛用于心血管疾病研究, 并在疾病机制发掘过程中做出了重要贡献。然而, 由于许多功能和生物特性存在物种差异, 故通过动物实验结果推断人类心脏疾病发病机制和药物安全性一直未能取得理想效果<sup>[6]</sup>。体外细胞模型主要指单层细胞培养, 长期以来一直广泛应用于药物测试、筛选和机制研究。但是单层细胞并不能很好地模拟体内组织特性、药物吸收动力学和功能反应<sup>[7]</sup>。相比而言, 体外 3D 模型在基因转录水平上与体内情况有更高的相似性, 并对药物细胞毒性具有更强的耐受性。其中, 细胞基质的存在、缺氧环境、细胞密度、组织结构及对药物的吸收率等都是可能影响单层细胞与 3D 模型差异的因素<sup>[8]</sup>。在 3D 模型或 3D 组织中存在更多的细胞与细胞间接触、细胞与微环境等的相互作用使其更接近体内组织的特征。

在各种体外 3D 模型中, 由细胞系、原代细胞组成或由干细胞分化而来的“类器官”逐渐被大多数研究人员认可, 并成为药理学和毒理学评估的理想测试平台<sup>[9-10]</sup>。“类器官”与其亲代细胞在生物学特性上具有高度相似性, 并具有细胞自我生长和进一步分化及结构重组的特性, 可以包含多种细胞类型并形成与体内器官相似的空间结构, 具备一定的组织器官功能<sup>[11-13]</sup>。目前多数应用的“人心脏类器官”(human cardiac organoid, hCO)是通过多能干细胞(pluripotent stem cell, PSC)诱导分化或组合多种心脏来源细胞共同培养而来。在生理学特性上, hCO 在很大程度上模拟了体内细胞的分布状态、对外部刺激的反应及电生理功能<sup>[14-15]</sup>。

本文将总结心脏类器官的模型研究进展, 并重点介绍其在疾病模型和药物研发方面的应用, 以期促进研究者对体外 3D 模型, 尤其是类器官模型等的了解, 进一步探索 hCO 模型在不同领域中的应用, 加快心血管新药研发的进程并促进其在临床治疗中的应用。

## 1 心脏类器官的制备技术

心脏类器官一词约在 20 年前被首次报道, 但其应用直到 2017 年才开始逐渐增多<sup>[16-17]</sup>。最开始心脏类器官主要由不同心脏来源细胞, 包括原代心肌细胞、成纤维细胞、血管内皮细胞或间充质干细胞共同培养而形成。随着 PSC 的发展和应用, 目前大多数心脏类器官是由 PSC 拟胚体(embryoid body, EB)直接诱导分化出心肌及其他细胞<sup>[18-19]</sup>, 或者利用 PSC 诱导形成的多种心脏构成细胞共培养而形成<sup>[20]</sup>。

成人心脏含有 30% 的收缩性心肌细胞(cardiomyocyte, CM), 剩余的非心肌成分主要包含了血管内皮细胞(endothelial cell, EC)、血管基质细胞和心脏成纤维细胞(cardiac fibroblast, CF)<sup>[21]</sup>。目前已有成熟的技术可以通过诱导人类多能干细胞, 包括胚胎干细胞(embryonic stem cell, ESC)和诱导性多能干细胞(induced PSC, iPSC), 分别分化成 CM, EC 及 CF 等<sup>[22]</sup>。早期的心脏 3D 组织共培养技术也是使用人源诱导性多能干细胞(human iPSC, hiPSC)衍生的 CM 与原代基质细胞[如人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell, HUVEC)和人心肌成纤维细胞(human cardiac fibroblast, hCF)]一起构建的<sup>[23-24]</sup>。但是原代基质细胞无法代表特定患者的遗传特征, 限制了疾病建模的准确性。为了解决这个问题, 最近大多研究利用 hiPSC 衍生的 CM, CF 和 EC 结合起来构建心脏类器官<sup>[25-26]</sup>。不仅可以复制患者基因水平上的变异, 而且还可以通过基因编辑技术做出人为可控的基因突变或变异, 用以模拟病患的疾病状态及心脏功能<sup>[25,27]</sup>。

此外, 人类工程心脏组织(human engineered heart tissue, hEHT)经常也会被称作心脏类器官。不同于上述的分化诱导或者共同培养, hEHT 是结合了心脏细胞与不同生物材料所构成的基质骨架而形成。其中最具有代表性的 hEHT 模型包括了条形<sup>[28-29]</sup>、环形<sup>[30]</sup>、贴片型<sup>[31]</sup>、薄膜型<sup>[32]</sup>、心脏芯片<sup>[33]</sup>、球型<sup>[34-35]</sup>、空心球型<sup>[36]</sup>和管型<sup>[37]</sup>等不同的 3D 构造<sup>[38]</sup>。例如, Mills 等<sup>[28,30]</sup>将 hPSC 衍生的 CM 与嵌入胶原蛋白 I-Matrigel 混合所形成的心脏类器官, 可以模拟出心脏组织的细胞构成及规则的心

肌跳动功能。

## 2 心脏类器官在心脏发育模拟和疾病模型中的应用

心脏类器官在形态和生理上最接近体外条件下的心脏, 这为疾病研究提供了不同且独特的条件。人类心脏是在发育过程中首个形成的功能性器官, 因此心脏分化通常被用作发育毒性的关键评估, 许多研究也都使用 3D 心脏类器官来研究心脏疾病的病理毒理学。

### 2.1 心脏发育模拟

心脏发育起源于中胚层细胞, 随后在 2 个心区发育成心脏祖细胞。第一心区 (first heart field, FHF) 细胞发育成原始心管, 第二心区 (second heart field, SHF) 祖细胞有助于心管从两极伸长。与此同时, 心管向右成环, 形成四腔心脏<sup>[39-40]</sup>。

Silva 等<sup>[41]</sup>用分化 5 天的早期中内胚层祖细胞合成了球状类器官, 单细胞 RNA 测序结果显示, 该类器官保持了复杂的细胞成分构成, 并显示出与早期人类心脏和肠道 (妊娠 5 周) 发育吻合的关键结构特征, 包括分层分布的 CM (内层, Cardiac Troponin T<sup>+</sup>/transcription factor T-Box protein 18<sup>-</sup>)、心外膜样细胞 (外层, Cardiac Troponin T<sup>-</sup>/transcription factor T-Box protein 18<sup>+</sup>) 和上皮样结构。Rossi 等<sup>[42]</sup>使用鼠源干细胞构成了小鼠原肠胚, 成功模拟了心脏发育的最早阶段, 包括血管样网络的形成、FHF/SHF 的分布和类原肠胚新月状结构的出现。Song 等<sup>[43]</sup>生成了心脏中胚层细胞衍生的心脏类器官 (cardiac mesoderm cell-derived CO, CMC-CO) 和 CM 衍生的心脏类器官 (CM-derived CO, CM-CO), 通过评估发现 CMC-CO 有更多组织的肌节结构、线粒体、排列良好的 T 管结构和均匀分布的闰盘, 且在 CMC-CO 中心室肌细胞、心脏代谢、T 小管形成和缝隙连接等若干指标的标记物表达增加, K<sup>+</sup> 离子通道开放增加, 此外 CMC 的高自我重组能力对于心肌成熟和心室心脏类器官的生成至关重要。

最近的研究中更多使用了直接诱导拟胚体分化的方法, 例如 Drakhlis 等<sup>[18]</sup>将 hPSC 拟胚体嵌入

Matrigel 基质中, 然后通过小分子双向调控 Wnt 通路诱导其向心脏方向分化, 进而形成成分复杂、高度结构化的心脏类器官。其结构与心管形成之前的早期天然心脏原基非常相似。在此类器官形成的第 2~4 天检测到了原条中短暂表达的中内胚层分子标记。随着培养时间的延长, 心脏类器官的体积也不断增加。类器官中排列有心内膜样细胞的心肌层形态与人类妊娠约 2~3 周的心管前阶段相同, 类似于单个心脏形成区域。该研究也证明了使用 Matrigel 作为细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 替代品在一定条件下对于心脏类器官的分化是不可或缺的。

### 2.2 心律失常体外建模

心脏 3D 模型有利于 CM 间通过缝隙连接相互作用, 从而增强电信号的传导以及收缩力, 并提供更好的检测方式来评估在细胞水平上无法获得的功能参数。据报道, 心脏类器官能够产生自发动作电位和诱发动作电位, 并且与 2D 模型相比具有更高的传导速度<sup>[44]</sup>。遗传性心律失常的研究主要集中在 hiPSC-CM 的细胞特性上, 即动作电位特性和离子电流分布<sup>[45]</sup>。心脏类器官可用于研究更复杂的电生理现象, 例如致心律失常综合征 [包括短 QT 综合征 (short QT syndrome, SQTS)] 中的传导和折返。多项研究均提议使用心脏类器官与独特的 hiPSC 衍生的心脏细胞片, 从而能够整合患者特异性 hiPSC-CM 和规律间隔成簇短回文重复序列及其相关核酸酶 9 (clustered regularly interspaced short palindromic repeats/CRISPR-associated nuclease 9, CRISPR/Cas9) 基因组编辑和类器官技术来重现心律失常事件<sup>[14,46-47]</sup>。Shinnawi 等<sup>[46]</sup>通过对 hiPSC 衍生的心脏细胞片进行药理学研究发现, 奎尼丁和丙吡胺都能够通过延长组织的动作电位时长和波长来抑制心律失常。这项研究将 hiPSC 建模领域推进到新的平台, 为遗传性心律失常疾病建模提供了重要工具, 从而能更深入了解不同形式的折返, 并为药物开发和测试提供独特的实验平台。

### 2.3 心肌梗死体外建模

心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 约占心血管疾病的 8.5%, 是心力衰竭的常见原因, 患者首

次 MI 后 5 年死亡率为 40%<sup>[48]</sup>。虽然血流的重建和神经激素通路的靶向显著改善了 MI 后的生存率, 但过去几十年 MI 临床试验的成功有限, 其中一部分原因是 MI 动物模型和人体存在差异<sup>[49]</sup>。

Voges 等<sup>[30]</sup>建立了类似于未成熟心肌的心脏类器官模型, 主要含有 CM 和基质细胞(其比例与胎儿/新生儿心脏相当), 并形成功能性肌节单位, 对钙表现出生理性正性肌力反应。进一步构建冷冻损伤模型, 导致心脏类器官局部区域的心肌细胞死亡, 同时保持远离损伤区域的组织活性。冷冻损伤模型已在文献中广泛用于研究低等脊椎动物和新生啮齿动物的心脏再生, 该技术能够诱导局部细胞死亡并保证周围组织具有活性<sup>[50]</sup>。该冷冻损伤模型更准确地概括了 MI 导致心脏特定区域死亡情况下的心脏损伤。心脏类器官在冷冻损伤后仍具有较高的 CM 增殖基础率和功能恢复性, 并且冷冻损伤不会引起未成熟心脏类器官肥大。冷冻模型能够模拟人类胎儿心脏并表明未成熟的人类心脏组织具有损伤后再生的先天能力, 为未来探究未成熟人类心脏组织再生的分子和细胞机制提供了新视角<sup>[30]</sup>。

Richards 等<sup>[20]</sup>使用非黏性琼脂糖水凝胶模具制造了由 50% hiPSC-CM 和 50% 非肌细胞组成的 3D 心脏类器官, 将其置于培养箱内仅含有 10% O<sub>2</sub> 的缺氧室中, 并在含有 1 μmol·L<sup>-1</sup> 去甲肾上腺素中连续培养 10 天。通过在类器官中创建“凋亡中心-功能失调的内部-功能失调边缘”的梯度, 模拟了梗死心脏的“梗死区-边界区-远端区”。该模型在转录组、结构和功能水平上概括了急性 MI 后心脏状态的主要特征如钙瞬变、纤维化。

#### 2.4 心力衰竭体外建模

以往的研究通过结扎冠状动脉或使用自发性高血压大鼠品系在大鼠中模拟心脏肥大和心力衰竭, 但是它们不能复制天然心脏组织的复杂结构-功能关系<sup>[51]</sup>。传统的细胞培养系统也无法量化收缩功能的病理变化, 而是关注基因表达或电生理学等终点<sup>[52]</sup>。

McCain 等<sup>[53]</sup>通过在适合循环拉伸的基底上设计层流心室肌阵列来“在芯片上”构建衰竭心肌, 以模拟机械过载。通过观察基因表达、肌细胞结构、钙处理和收缩功能的变化, 发现循环拉伸激活了病

理重塑的基因表达谱特征。在拉伸的组织中, 钙瞬变与衰竭的心肌细胞中报告的钙瞬变相似, 并且收缩峰值显著降低, 表明该模型可用于研究衰竭心肌的遗传、结构和功能。

Tiburcy 等<sup>[54]</sup>使用 hPSC-CM 和成纤维细胞生成了具有类似于出生后心肌结构和功能特征的心脏类器官, 并通过形态学、功能和转录组分析来评估心脏类器官的成熟度。他们通过神经体液过度刺激模拟心力衰竭, 发现与在临床心力衰竭患者中观察到的症状类似; 随后进行的慢性儿茶酚胺刺激则以浓度依赖性方式诱导收缩功能障碍, 并出现心肌细胞肥大、心肌细胞死亡、肾上腺素信号脱敏和相关生物标志物的释放。这项研究为心脏类器官技术应用于心力衰竭建模提供了理论验证, 可能有助于开发新的治疗策略。

#### 2.5 遗传性心脏病体外建模

遗传性心脏病是先天性畸形中最常见的一类, 具有遗传性, 其特征是心肌功能和结构的改变<sup>[55]</sup>, 其发病机制差异极大, 难以建立普遍有效的治疗方法, 给医疗保健系统造成巨大的成本负担<sup>[56]</sup>。

Yang 等<sup>[57]</sup>在患者特异性 hiPSC-CM 中研究了在家族性心肌病中发现的新型肌球蛋白重链 7 突变 (E848G)。通过将 hiPSC-CM 与人骨髓基质细胞混合到定制的聚二甲基硅氧烷模具中, 在 3D 共培养中制作心脏类器官。为了测量组织构建力, 将心脏类器官连接到力传感器和长度控制器。值得注意的是, 家族性心肌病特异性心脏类器官中的肌丝排列明显低于正常组, 并且携带 E848G 的心脏类器官中收缩功能显著降低, 而对舒张功能的影响最小。该模型对于临床家族性心肌病的研究具有一定生理意义。

近年来, Filippo 等<sup>[55]</sup>收集了正常捐赠者和肥厚性心肌病患者的 hiPSC, 将 hiPSC-CM、原代人 心脏微血管内皮细胞 (human cardiac microvascular EC, hCMEC) 和原代人 心脏成纤维细胞 (human CF, hCF) 共培养组成高度收缩的心脏类器官。观察发现来自正常捐赠者的 hiPSC 诱导的类器官表现出有节奏的规则搏动模式, 而来自肥厚性心肌病的类器官则呈现心律失常, 这是肥厚性心肌病的典型

症状, 表明类器官保留了 hiPSC 供体的表型。

此外, CRISPR/Cas9 基因编辑技术在一定程度上改变了心脏病相关基因的功能研究方法<sup>[58]</sup>。该技术已应用于心脏 3D 构建体, 以构建同基因修饰的 iPSC 和 3D 组织; 通过 CRISPR/Cas9 纠正患者来源

iPSC 中的致病性突变, 建立了等基因对照 iPSC; 然后构建同基因对照和突变微组织, 并比较二者的表型, 以证实疾病表型确实由靶基因突变引起<sup>[27,59]</sup>。

表 1 总结了心脏类器官在心脏发育模拟及主要心脏疾病模型中的应用。

表 1 心脏类器官的应用

Table 1 The applications of cardiac organoids

| 应用         | 细胞来源                                | 制作方法   | 分析方法                         | 研究意义   | 参考文献 |
|------------|-------------------------------------|--|------------------------------|--|------|
| 心脏发育模拟     | hiPSC                               | iPSC 分化为中内胚层祖细胞并悬浮培养成球体                                      | 钙通量、钙瞬变、膜片钳、组织学染色、RNA-seq    | 展示了发育中的人类心脏的关键结构特征                                 | [41] |
|            | mESC                                | 分化培养原肠胚  | 流式分析、体外血管生成测定、钙成像、新月体分析      | 模拟了心脏发育的最早阶段                                       | [42] |
|            | hESC-CM<br>hiPSC-CM                 | 分别用心脏中胚层细胞和心室心肌细胞诱导  | 动作电位、钙瞬变、耗氧量                 | 比较了心脏中胚层细胞衍生的心脏类器官和 CM 衍生的心脏类器官差异                  | [43] |
| 心律失常体外建模   | hiPSC-CM                            | 对 SQTs 患者成纤维细胞进行重新编程, 生成患者特异性 SQTs-hiPSC, 进而分化为 hiPSC-CM     | 光学测绘                         | 整合患者特异性 hiPSC-CM, CRISPR/Cas9 基因组编辑和类器官技术来重现心律失常事件 | [46] |
| 心肌梗死体外建模   | hiPSC-CM<br>成纤维细胞<br>HUVEC<br>HADSC | 10% O <sub>2</sub> 加入 1 μmol·L <sup>-1</sup> 去甲肾上腺素持续治疗 10 天 | 收缩力分析、RNA 测序、转录分析、钙瞬变        | 在转录组、结构和功能水平上概括了急性心肌梗死后心脏状态的主要特征                   | [20] |
|            | hESC-CM<br>基质细胞                     | 无菌干冰进行冷冻损伤   | LDH 测定、心肌钙蛋白 I、Elisa、力分析和电刺激 | 准确地概括了心肌梗死导致心脏特定区域死亡的情况下的心脏损伤                      | [30] |
| 心力衰竭体外建模   | CM                                  | 用纤连蛋白做层状心肌结构的基底, 定制多孔系统对其进行循环拉伸                              | 钙瞬变、收缩力分析                    | 该模型可用于研究衰竭心肌的遗传、结构和功能                              | [53] |
|            | hPSC-CM<br>成纤维细胞                    | 在含有 L-去甲肾上腺素盐酸盐和内皮素-1 的 200 μmol·L <sup>-1</sup> Asc 中处理 7 天 | RNA 测序、收缩力分析                 | 该模型为心力衰竭模型提供了理论验证                                  | [54] |
| 遗传性心脏病体外建模 | hiPSC-CM<br>hCMEC<br>HCF            | 共培养  | 钙活性、免疫染色                     | 该模型可生成由生理性和心肌病性 hiPSC-CM 组成的类器官                    | [55] |
|            | hiPSC-CM<br>hMSC                    | 共培养  | 钙瞬变、收缩力分析                    | 该模型可用于研究临床家族性心肌病的心肌生理功能                            | [57] |

hiPSC: human induced pluripotent stem cell (人源诱导性多能干细胞); mESC: mouse embryonic stem cell (鼠源胚胎干细胞); hESC-CM: human embryonic stem cell-derived cardiomyocyte (人胚胎干细胞来源的心肌细胞); hiPSC-CM: human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocyte (人源诱导性多能干细胞来源的心肌细胞); SQTs: short QT syndrome (短 QT 综合征); CRISPR/Cas9: clustered regularly interspaced short palindromic repeats/CRISPR-associated nuclease 9 (规律间隔成簇短回文重复序列及其相关核酸酶 9); LDH: lactate dehydrogenase (乳酸脱氢酶); HUVEC: human umbilical vein endothelial cell (人脐静脉内皮细胞); HADSC: human adipose derived stem cell (人脂肪来源的干细胞); Asc: L-ascorbic acid-2-phosphate sesquimagnesium salt hydrate (L-抗坏血酸-2-磷酸倍半镁盐水合物); hMSC: human mesenchymal stem cell (人间质干细胞); hCMEC: human cardiac microvascular endothelial cell (人心脏微血管内皮细胞); HCF: human cardiac fibroblast (人人心肌成纤维细胞)

### 3 心脏类器官在药物筛选和毒性测试中的应用

与传统心脏模型相比, 心脏类器官具有独特的优势, 它们可以更好地模拟 CM 在组织环境中的功能和结构变化, 使其适合用作药物测试平台。此外, 药物潜在的器官毒性无疑限制了其开发和应用, 其中心脏和肝脏最容易受到药物副作用的影响<sup>[60]</sup>。近年来, 心脏类器官在药物筛选和毒性检测方面取得

了新的进展和突破。

Mills 等<sup>[28]</sup> 使用心脏类器官开发了一个高通量平台, 其中含有类似于自然心脏生物特性的功能性收缩组织。他们利用心脏类器官筛选了 105 种具有再生潜力的化合物, 证明了心脏类器官与传统 2D 细胞在药物测试方面存在显著差异, 并确定了 2 种可促进心脏增殖但对节律和收缩力影响较小的化合

物 [ ( 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 ( polo-like kinase, PLK1 ), G<sub>1</sub>/S- 特异性周期蛋白-D1 ( cyclin D1, CCND1 ) ] 。

为了评估曲美替尼 ( 临床用于治疗黑色素瘤 ) 的直接心脏毒性, Beck 等<sup>[61]</sup>把心脏类器官暴露在曲美替尼的环境中 6 天, 发现该药能够使类器官中的心肌细胞发生萎缩; 随着曲美替尼的实验环境的去除, 心脏类器官逐渐恢复功能, 此结果与体内研究数据一致。此外, 长期暴露于曲美替尼后观察到心脏类器官中成纤维细胞含量减少, 该实验有助于判断曲美替尼对心脏中不同细胞的影响。

Hoang 等<sup>[62]</sup>应用心脏类器官研究早期发育事件和药物对胚胎心脏发生的影响, 研究使用涵盖了过去美国食品药品监督管理局 ( Food and Drug Administration, FDA ) 妊娠分类系统整个范围的 9 种药物, 该系统根据预测的致畸风险将药物从 A ( 安全 ) 到 X ( 有毒 ) 排序。结果发现暴露于众所周知的致畸剂 ( 如沙利度胺 ) 会导致 hiPSC 分化和形成的 3D 心脏类器官的严重受损, 包括心脏组织减少、形态改变。利用心脏类器官对 3 种抗生素进行测试的结果显示, 随着妊娠类别风险分类的增加, 其发育毒性也随之增加。

MI 经常发展为心力衰竭, 组织水平心力衰竭药物测试能够证明 MI 模型的转化强度。Richards 等<sup>[20]</sup>构建 MI 类器官后, 使用具有抗纤维化作用的表观遗传性心力衰竭候选药物 JQ1 溴结构域抑制剂, 应用于 MI 类器官进行培养, 结果发现其能够显著降低 MI 类器官边缘的波形蛋白水平, 并导致硬度降低, 与 MI 小鼠模型中观察到的纤维化减少一致。

尽管 hCO 是测试药物毒性的强大工具, 但它们与天然心脏仍有很大差别<sup>[63]</sup>。通过增加类器官与自然心脏的结构和功能相似性, 以及探索心脏微环境和其他器官对心脏疾病治疗药物毒性的影响, 可以提高药物筛选的可靠性<sup>[64-65]</sup>。

#### 4 基于心脏类器官的器官芯片技术在新药研发中的应用前景

心脏类器官不仅可以应用在治疗心血管疾病的药物筛选中, 在治疗其他疾病的新药研发中也有重

要作用。众所周知, 新药研发过程面临很多安全性挑战。药物引起的肝脏和心脏副作用是药物临床试验失败和撤市的主要原因。此外, 抗癌治疗时引起的心脏毒性是癌症幸存者死亡的主要原因之一<sup>[66]</sup>。现有临床前模型的预测能力较差, 促使人们努力开发与人类密切相关的模型。器官芯片正在成为一项创新技术, 是通过组织工程和微流体技术在微型芯片上创建的人工生理系统, 通常采用软光刻、微机械加工和注塑成型等微加工方法或 3D 打印来制造<sup>[67-69]</sup>。主要包括以下特征: 1) 包括人类来源的细胞或组织; 2) 允许营养物质和气体交换以及废物清除; 3) ( 生物 ) 机械或电刺激的环境控制; 4) 允许使用不同剂量的药物进行生物学方法检测<sup>[68,70]</sup>。器官芯片能够模拟复杂的器官与器官相互作用, 从而允许更系统地研究药物代谢和药代动力学, 在疾病研究和药物筛选方面显示出巨大的潜力<sup>[67,71]</sup>。

已有研究以心脏器官芯片为基础根据治疗效果筛选心血管类药物。Zhang 等<sup>[72]</sup>使用原代新生大鼠心肌细胞和高速阻抗检测组件制造了心脏器官芯片装置, 以评估 CM 对药物的反应。使用抗心律失常药物维拉帕米治疗后, 观察到 CM 的收缩力和搏动率均下降, 这与维拉帕米的批准效果吻合, 证明了心脏器官芯片药效测试的功能。此外, Yin 等<sup>[73]</sup>开发了源自 hiPSC 的多类器官芯片系统, 该系统可以在体外肝脏代谢后评估抗抑郁药物氯米帕明的心脏安全性。在肝室中, 于 1  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  氯米帕明暴露 24 和 48 小时后, 底层共培养的心脏类器官显示出细胞活力显著降低, 心脏跳动和钙流功能受损, 表明肝脏代谢依赖性心脏毒性是通过氯米帕明诱导的。Liu 等<sup>[74]</sup>和 Lee 等<sup>[75]</sup>使用 hiPSC 衍生心脏组织与乳腺癌组织生成了集成的心脏-乳腺癌芯片平台, 并配以电化学免疫适体传感器来无创地监测化疗药物对这些组织中关键生物标志物表达的影响, 该平台能够早期识别并预测抗癌药物引起的心脏毒性。Oleaga 等<sup>[76]</sup>将原代肝细胞与 hiPSC-CM 在无血清条件下和在微流体平台的液体环境中共培养了 28 天, 实现了稳定的细胞活力和功能。这种心-肝系统能够通过肝脏代谢预测化合物转化时的人体心脏毒性, 因此该系统也成为可用于临床前研究的新颖平台的代表。

器官芯片仍处于开发的早期阶段, 截至目前, 大多数研究都集中在证明模型的可靠性, 而不是将其用作临床前平台<sup>[77]</sup>。此外, 器官芯片的构建还需要深入了解组织或器官的真实功能。模拟心血管系统具有一定的挑战性, 因为它具有高水平的动态特性, 例如血流、拉伸性和电刺激性。已有研究报道了各种基于微流体的器官芯片, 但将这些技术转化和应用到工业药物发现和开发中还需要进一步的工作<sup>[78-79]</sup>。

总之, 用于心脏复制的器官芯片系统能够将心脏与不同器官系统(如肝、肺)连接起来, 并检测到在隔离组织中评估药物时可能发现不了的毒性反应,

因此其有望成为临床前新药筛选和评估的强大工具。

## 5 总结与展望

心脏类器官在疾病模型和药物研发中的应用研究不断取得进展, 为心脏疾病的治疗和预防提供了新的机会。为了真正模拟体内组织的结构和功能, 当前也迫切需要整合生物学、材料科学和生物工程的前沿优势, 构建更加精密、复杂的心脏类器官, 同时也需要进一步的基础研究和临床试验来验证这些方法的有效性和安全性, 以使患者最终受益于这些进展。总体而言, 随着类器官技术的不断发展, 心脏类器官模型有望使心脏疾病研究领域受益。

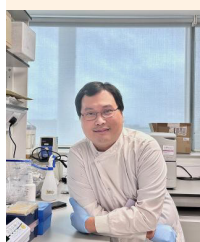
## 【参考文献】

- [1] Patel P, Karch J. Regulation of cell death in the cardiovascular system[J/OL]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2020, 353: 153-209[2023-11-02]. <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2019.11.005>.
- [2] Horvath P, Aulner N, Bickle M, et al. Screening out irrelevant cell-based models of disease[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15(11): 751-769.
- [3] Cook D, Brown D, Alexander R, et al. Lessons learned from the fate of AstraZeneca's drug pipeline: a five-dimensional framework[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(6): 419-431.
- [4] Hay M, Thomas D W, Craighead J L, et al. Clinical development success rates for investigational drugs[J]. *Nat Biotechnol*, 2014, 32(1): 40-51.
- [5] Frommeyer G, Eckardt L. Drug-induced proarrhythmia: risk factors and electrophysiological mechanisms[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2016, 13(1): 36-47.
- [6] Nugraha B, Buono M F, von Boehmer L, et al. Human cardiac organoids for disease modeling[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, 105(1): 79-85.
- [7] Imamura Y, Mukohara T, Shimono Y, et al. Comparison of 2D- and 3D-culture models as drug-testing platforms in breast cancer[J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(4): 1837-1843.
- [8] Edmondson R, Broglie J J, Adcock A F, et al. Three-dimensional cell culture systems and their applications in drug discovery and cell-based biosensors[J]. *Assay Drug Dev Technol*, 2014, 12(4): 207-218.
- [9] Lancaster M A, Knoblich J A. Organogenesis in a dish: modeling development and disease using organoid technologies[J/OL]. *Science*, 2014, 345(6194): 1247125[2023-11-02]. <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1247125>.
- [10] 张凤, 徐德铎, 焦晓栋, 等. 临床药物个性化治疗技术体系研究进展[J]. *药学进展*, 2021, 45(2): 91-99.
- [11] Perez-Lanzon M, Kroemer G, Maiuri M C. Organoids for modeling genetic diseases[J/OL]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2018, 337: 49-81[2023-11-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29551162/>. DOI: 10.1016/bs.ircmb.2017.12.006.
- [12] Yang S, Hu H, Kung H, et al. Organoids: the current status and biomedical applications[J/OL]. *MedComm*, 2023, 4(3): e274[2023-11-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37215622/>. DOI: 10.1002/mco2.274.
- [13] Yuan B, Zhao X, Wang X, et al. Patient-derived organoids for personalized gallbladder cancer modelling and drug screening[J/OL]. *Clin Transl Med*, 2022, 12(1): e678[2023-11-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35075805/>. DOI: 10.1002/ctm2.678.
- [14] Zhao D, Lei W, Hu S. Cardiac organoid - a promising perspective of preclinical model[J/OL]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 272[2023-11-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33957972/>. DOI: 10.1186/s13287-021-02340-7.
- [15] Drakhlis L, Zweigerdt R. Heart in a dish - choosing the right *in vitro* model[J/OL]. *Dis Model Mech*, 2023, 16(5): dmm049961 [2023-11-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36825553/>. DOI: 10.1242/dmm.049961.
- [16] Zimmermann W H, Schneiderbanger K, Schubert P, et al. Tissue engineering of a differentiated cardiac muscle construct[J]. *Circ Res*, 2002, 90(2): 223-230.
- [17] Mills R J, Titmarsh D M, Koenig X, et al. Functional screening

- in human cardiac organoids reveals a metabolic mechanism for cardiomyocyte cell cycle arrest[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(40): E8372–E8381.
- [18] Drakhlis L, Biswanath S, Farr C M, *et al.* Human heart-forming organoids recapitulate early heart and foregut development[J]. *Nat Biotechnol*, 2021, 39(6): 737–746.
- [19] Hofbauer P, Jahnel S M, Papai N, *et al.* Cardioids reveal self-organizing principles of human cardiogenesis[J]. *Cell*, 2021, 184(12): 3299–3317.e22.
- [20] Richards D J, Li Y, Kerr C M, *et al.* Human cardiac organoids for the modelling of myocardial infarction and drug cardiotoxicity[J]. *Nat Biomed Eng*, 2020, 4(4): 446–462.
- [21] Zak R. Development and proliferative capacity of cardiac muscle cells[J]. *Circ Res*, 1974, 35(2): suppl II:17–26.
- [22] Velichkova G, Dobrova G. Human pluripotent stem cell-based models of heart development and disease[J/OL]. *Cells Dev*, 2023, 175(203857) [2023-11-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37257755/>. DOI: 10.1016/j.cdev.2023.203857.
- [23] Richards D J, Coyle R C, Tan Y, *et al.* Inspiration from heart development: biomimetic development of functional human cardiac organoids[J/OL]. *Biomaterials*, 2017, 142: 112–123[2023-11-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28732246/>. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.07.021.
- [24] Archer C R, Sargeant R, Basak J, *et al.* Characterization and validation of a human 3D cardiac microtissue for the assessment of changes in cardiac pathology[J/OL]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 10160[2023-11-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29976997/>. DOI: 10.1038/s41598-018-28393-y.
- [25] Giacomelli E, Meraviglia V, Camprotrini G, *et al.* Human-iPSC-derived cardiac stromal cells enhance maturation in 3D cardiac microtissues and reveal non-cardiomyocyte contributions to heart disease[J]. *Cell Stem Cell*, 2020, 26(6): 862–879. e11.
- [26] Camprotrini G, Meraviglia V, Giacomelli E, *et al.* Generation, functional analysis and applications of isogenic three-dimensional self-aggregating cardiac microtissues from human pluripotent stem cells[J]. *Nat Protoc*, 2021, 16(4): 2213–2256.
- [27] Liu C, Feng X, Li G, *et al.* Generating 3D human cardiac constructs from pluripotent stem cells[J/OL]. *EBioMedicine*, 2022, 76: 103813 [2023-11-02]. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103813>.
- [28] Mills R J, Parker B L, Quaipe-Ryan G A, *et al.* Drug screening in human iPSC-cardiac organoids identifies pro-proliferative compounds acting via the mevalonate pathway[J]. *Cell Stem Cell*, 2019, 24(6): 895–907. e6.
- [29] Ronaldson-Bouchard K, Ma S P, Yeager K, *et al.* Advanced maturation of human cardiac tissue grown from pluripotent stem cells[J]. *Nature*, 2018, 556(7700): 239–243.
- [30] Voges H K, Mills R J, Elliott D A, *et al.* Development of a human cardiac organoid injury model reveals innate regenerative potential[J]. *Development*, 2017, 144(6): 1118–1127.
- [31] Iyer R K, Odedra D, Chiu L L, *et al.* Vascular endothelial growth factor secretion by nonmyocytes modulates connexin-43 levels in cardiac organoids[J]. *Tissue Eng Part A*, 2012, 18(17/18): 1771–1783.
- [32] Lind J U, Busbee T A, Valentine A D, *et al.* Instrumented cardiac microphysiological devices via multimaterial three-dimensional printing[J]. *Nat Mater*, 2017, 16(3): 303–308.
- [33] Mathur A, Loskill P, Shao K, *et al.* Human iPSC-based cardiac microphysiological system for drug screening applications[J/OL]. *Sci Rep*, 2015, 5: 8883[2023-11-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25748532/>. DOI: 10.1038/srep08883.
- [34] Forsythe S D, Devarasetty M, Shupe T, *et al.* Environmental toxin screening using human-derived 3D bioengineered liver and cardiac organoids[J/OL]. *Front Public Health*, 2018, 6(103) [2023-11-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29755963/>. DOI: 10.3389/fpubh.2018.00103.
- [35] Devarasetty M, Forsythe S, Shupe T D, *et al.* Optical tracking and digital quantification of beating behavior in bioengineered human cardiac organoids[J/OL]. *Biosensors (Basel)*, 2017, 7(3) [2023-11-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28644395/>. DOI: 10.3390/bios7030024.
- [36] MacQueen L A, Sheehy S P, Chantre C O, *et al.* A tissue-engineered scale model of the heart ventricle[J]. *Nat Biomed Eng*, 2018, 2(12): 930–941.
- [37] Tsuruyama S, Matsuura K, Sakaguchi K, *et al.* Pulsatile tubular cardiac tissues fabricated by wrapping human iPSC cells-derived cardiomyocyte sheets[J/OL]. *Regen Ther*, 2019, 11: 297–305[2023-11-02]. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2019.09.001>.
- [38] Li J, Yang J, Zhao D, *et al.* Promises and challenges of cardiac organoids[J]. *Mamm Genome*, 2023, 34(2): 351–356.
- [39] Zou Y, Evans S, Chen J, *et al.* CARP, a cardiac ankyrin repeat protein, is downstream in the Nkx2-5 homeobox gene pathway[J]. *Development*, 1997, 124(4): 793–804.
- [40] Buckingham M, Meilhac S, Zaffran S. Building the mammalian heart from two sources of myocardial cells[J]. *Nat Rev Genet*, 2005, 6(11): 826–835.

- [41] Silva A C, Matthys O B, Joy D A, *et al.* Co-emergence of cardiac and gut tissues promotes cardiomyocyte maturation within human iPSC-derived organoids[J]. *Cell Stem Cell*, 2021, 28(12): 2137–2152. e6.
- [42] Rossi G, Broguiere N, Miyamoto M, *et al.* Capturing cardiogenesis in gastruloids[J]. *Cell Stem Cell*, 2021, 28(2): 230–240. e6.
- [43] Song M H, Choi S C, Noh J M, *et al.* LEFTY-PITX2 signaling pathway is critical for generation of mature and ventricular cardiac organoids in human pluripotent stem cell-derived cardiac mesoderm cells[J/OL]. *Biomaterials*, 2021, 278: 121133[2023-11-02]. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.121133>.
- [44] Tzatzalos E, Abilez O J, Shukla P, *et al.* Engineered heart tissues and induced pluripotent stem cells: macro- and microstructures for disease modeling, drug screening, and translational studies[J/OL]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 96: 234–244[2023-11-02]. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.09.010>.
- [45] Min S, Cho S W. Engineered human cardiac tissues for modeling heart diseases[J]. *BMB Rep*, 2023, 56(1): 32–42.
- [46] Shinnawi R, Shaheen N, Huber I, *et al.* Modeling reentry in the short QT syndrome with human-induced pluripotent stem cell-derived cardiac cell sheets[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(18): 2310–2324.
- [47] Hulot J S. Modeling cardiac arrhythmias with organoids[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(18): 2325–2327.
- [48] Benjamin E J, Blaha M J, Chiuve S E, *et al.* Heart disease and stroke statistics—2017 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2017, 135(10): e146–e603.
- [49] Yusuf S. A 35-year journey to evidence-based medicine: a personal story[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(48): 3460–3466.
- [50] Darehzereshki A, Rubin N, Gamba L, *et al.* Differential regenerative capacity of neonatal mouse hearts after cryoinjury[J]. *Dev Biol*, 2015, 399(1): 91–99.
- [51] Carll A P, Willis M S, Lust R M, *et al.* Merits of non-invasive rat models of left ventricular heart failure[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2011, 11(2): 91–112.
- [52] Bhadriraju K, Chen C S. Engineering cellular microenvironments to improve cell-based drug testing[J]. *Drug Discov Today*, 2002, 7(11): 612–620.
- [53] McCain M L, Sheehy S P, Grosberg A, *et al.* Recapitulating maladaptive, multiscale remodeling of failing myocardium on a chip[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(24): 9770–9775.
- [54] Tiburcy M, Hudson J E, Balfanz P, *et al.* Defined engineered human myocardium with advanced maturation for applications in heart failure modeling and repair[J]. *Circulation*, 2017, 135(19): 1832–1847.
- [55] Filippo Buono M, von Boehmer L, Strang J, *et al.* Human cardiac organoids for modeling genetic cardiomyopathy[J/OL]. *Cells*, 2020, 9(7): 1733[2023-11-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7409052/>. DOI: 10.3390/cells9071733.
- [56] Adams C P, Brantner V V. Spending on new drug development[J]. *Health Econ*, 2010, 19(2): 130–141.
- [57] Yang K C, Breitbart A, De Lange W J, *et al.* Novel adult-onset systolic cardiomyopathy due to MYH7 E848G mutation in patient-derived induced pluripotent stem cells[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2018, 3(6): 728–740.
- [58] Cuello F, Knaust A E, Saleem U, *et al.* Impairment of the ER/mitochondria compartment in human cardiomyocytes with PLN p.Arg14del mutation[J/OL]. *EMBO Mol Med*, 2021, 13(6): e13074[2023-11-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8185541/>. DOI: 10.15252/emmm.202013074.
- [59] Long C, Li H, Tiburcy M, *et al.* Correction of diverse muscular dystrophy mutations in human engineered heart muscle by single-site genome editing[J/OL]. *Sci Adv*, 2018, 4(1): eaap9004[2023-11-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5796795/>. DOI: 10.1126/sciadv.aap9004.
- [60] Wilke R A, Lin D W, Roden D M, *et al.* Identifying genetic risk factors for serious adverse drug reactions: current progress and challenges[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2007, 6(11): 904–916.
- [61] Beck T C, Arhontoulis D C, Morningstar J E, *et al.* Cellular and molecular mechanisms of MEK1 inhibitor-induced cardiotoxicity[J]. *JACC CardioOncol*, 2022, 4(4): 535–548.
- [62] Hoang P, Kowalczewski A, Sun S, *et al.* Engineering spatial-organized cardiac organoids for developmental toxicity testing[J]. *Stem Cell Reports*, 2021, 16(5): 1228–1244.
- [63] Tian Y, Tsujisaka Y, Li V Y, *et al.* Immunosuppressants tacrolimus and sirolimus revert the cardiac antifibrotic properties of p38-MAPK inhibition in 3D-multicellular human iPSC-heart organoids[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 1001453[2023-11-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC962097/>. DOI: 10.3389/fcell.2022.1001453.
- [64] Yang Z, Zhang Y, Wang J, *et al.* Cardiac organoid: multiple construction approaches and potential applications[J]. *J Mater Chem B*, 2023, 11(32): 7567–7581.
- [65] Chen X, Lu N, Huang S, *et al.* Assessment of doxorubicin toxicity using human cardiac organoids: a novel model for evaluating drug cardiotoxicity[J/OL]. *Chem Biol Interact*, 2023, 386: 110777[2023-11-02]. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2023.110777>.

- [66] Schwach V, Slaats R H, Passier R. Human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes for assessment of anticancer drug-induced cardiotoxicity[J/OL]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7: 50[2023-11-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7156610/>. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00050.
- [67] Wang Y, Gao Y, Pan Y, et al. Emerging trends in organ-on-a-chip systems for drug screening[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(6): 2483–2509.
- [68] Keuper-Navis M, Walles M, Poller B, et al. The application of organ-on-chip models for the prediction of human pharmacokinetic profiles during drug development[J/OL]. *Pharmacol Res*, 2023, 195: 106853[2023-11-02]. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106853>.
- [69] Monteduro A G, Rizzato S, Caragnano G, et al. Organs-on-chips technologies—a guide from disease models to opportunities for drug development[J/OL]. *Biosens Bioelectron*, 2023, 231: 115271[2023-11-02]. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2023.115271>.
- [70] Ingber D E. Human organs-on-chips for disease modelling, drug development and personalized medicine[J]. *Nat Rev Genet*, 2022, 23(8): 467–491.
- [71] Skardal A, Aleman J, Forsythe S, et al. Drug compound screening in single and integrated multi-organoid body-on-a-chip systems[J/OL]. *Biofabrication*, 2020, 12(2): 025017[2023-11-02]. <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1758-5090/ab6d36>. DOI: 10.1088/1758-5090/ab6d36.
- [72] Zhang X, Wang T, Wang P, et al. High-throughput assessment of drug cardiac safety using a high-speed impedance detection technology-based heart-on-a-chip[J/OL]. *Micromachines (Basel)*, 2016, 7(7): 122[2023-11-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6189730/>. DOI: 10.3390/mi7070122.
- [73] Yin F, Zhang X, Wang L, et al. HiPSC-derived multi-organoids-on-chip system for safety assessment of antidepressant drugs[J]. *Lab Chip*, 2021, 21(3): 571–581.
- [74] Liu S, Fang C, Zhong C, et al. Recent advances in pluripotent stem cell-derived cardiac organoids and heart-on-chip applications for studying anti-cancer drug-induced cardiotoxicity[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2023, 39(6): 2527–2549.
- [75] Lee J, Mehrotra S, Zare-Eelanjegh E, et al. A heart-breast cancer-on-a-chip platform for disease modeling and monitoring of cardiotoxicity induced by cancer chemotherapy[J/OL]. *Small*, 2021, 17(15): e2004258[2023-11-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8049959/>. DOI: 10.1002/smll.202004258.
- [76] Oleaga C, Riu A, Rothmund S, et al. Investigation of the effect of hepatic metabolism on off-target cardiotoxicity in a multi-organ human-on-a-chip system[J/OL]. *Biomaterials*, 2018, 182: 176–190[2023-11-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6126670/>. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2018.07.062.
- [77] Foglizzo V, Cocco E, Marchio S. Advanced cellular models for preclinical drug testing: from 2D cultures to organ-on-a-chip technology[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(15): 3692[2023-11-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9367322/>. DOI: 10.3390/cancers14153692.
- [78] Ribas J, Sadeghi H, Manbachi A, et al. Cardiovascular organ-on-a-chip platforms for drug discovery and development[J]. *Appl In Vitro Toxicol*, 2016, 2(2): 82–96.
- [79] Vargas R, Egurbide-Sifre A, Medina L. Organ-on-a-chip systems for new drugs development[J]. *ADMET DMPK*, 2021, 9(2): 111–141.



**【专家介绍】蔡汶捷**: 英国曼城都市大学副教授、英国曼城大学名誉高级研究员、英国高等教育学会会士、英国剑桥大学博士、马来西亚马来亚大学学士与硕士。擅长应用全基因组技术以调查心血管基因调控机制,尤其在肥厚和扩张性心肌病的表观基因组和心肌细胞分化的启动子交互网中作出前沿性的贡献,并于 *Nature Communications*, *Genome Medicine*, *Scientific Reports* 等期刊发表相关成果。甫获英国心脏基金会项目基金研究南综合征的启动子交互作用。



**【专家介绍】刘莹娟**: 英国曼彻斯特大学助理研究员,美国心脏协会会员,全英华人生命科学学会会员,英国曼彻斯特大学博士,北京大学毒理学硕士,北京大学公共卫生学学士,北京大学经济学(双学位)学士。刘莹娟博士专注于利用人胚胎干细胞及诱导性多能干细胞进行 2D 及 3D 建模用于研究心脏病发病机制及基因调控,并在人类先天性心脏病流行病学及全基因组发现的先心病相关基因功能性研究中做出重要贡献。与国内知名大学及医疗单位合作,并在 *Nat Commun*, *GENES DIS*, *Int J Epidemiol* 等期刊发表 SCI 收录论文 10 余篇,中文核心期刊论文 10 余篇,他引 950 余次。获得 2019 年曼彻斯特大学年度研究人员战略小组(RSSG)卓越奖(最佳杰出成果奖)。承接英国心脏基金会研究促进基金项目,承担部分英国心脏基金会项目基金科研任务。多次参加国际会议并进行学术汇报,获得最佳演讲奖及旅行基金奖励。