

向晨,蔡宏文. 心血管类器官模型的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2026, 36(5): 92-102.
Xiang C, Cai HW. Research progress of cardiovascular organoid models [J]. Chin J Comp Med, 2026, 36(5): 92-102.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2026.05.008

心血管类器官模型的研究进展

向晨¹, 蔡宏文^{2*}

(1. 浙江中医药大学第一临床医学院, 杭州 310053; 2. 浙江省中医院心血管内科, 杭州 310006)

【摘要】 心血管疾病是当前全球发病率和死亡率最高的疾病,但其发病机制研究和药物开发仍面临重大挑战,部分归因于传统研究模型的局限性。二维(2D)细胞培养难以模拟体内微环境,而动物模型存在物种差异,无法完全重现人类心血管系统的生理和病理特征。近年来,干细胞技术不断突破,类器官模型研究迅速发展,为心血管机制研究和药物研发提供了创新工具。心血管类器官是由干细胞在体外三维(3D)培养条件下构建的微组织模型,可高度模拟人体心脏和血管的结构、组成及功能,显著提升研究的生理相关性。本文系统综述了其构建策略、应用进展,并探讨了当前局限与未来方向。

【关键词】 心血管疾病;类器官;干细胞;疾病建模

【中图分类号】 R54;R-33;R318 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2026) 05-0092-11

Research progress of cardiovascular organoid models

XIANG Chen¹, CAI Hongwen^{2*}

(1. First Clinical Medical College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China.

2. Department of Cardiology, Zhejiang Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310006)

【Abstract】 Cardiovascular disease is currently the disease with the highest incidence and mortality rate globally, but pathogenesis research and drug development for this condition still face significant challenges, partly because of the limitations of traditional research models. Two-dimensional (2D) cell cultures make it difficult to simulate the microenvironment *in vivo*, while animal models have species differences that cannot fully reproduce the physiological and pathological characteristics of the human cardiovascular system. With the continuous breakthrough of stem cell technology, organoid model research has developed rapidly, providing innovative tools for cardiovascular mechanism research and drug development. Cardiovascular organoids are microtissue models constructed with stem cells under three-dimensional (3D) culture conditions *in vitro*; they can highly simulate the structure, composition, and function of the human heart and blood vessels, significantly improving the physiological relevance of research. This paper systematically reviews their construction strategies and application progress, discussing current limitations and future directions.

【Keywords】 cardiovascular disease; organoids; stem cell; disease modeling

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

【基金项目】 国家自然科学基金面上项目(81973579);浙江省公益技术应用研究(实验动物)项目(2017C37182);浙江省中医药科研基金项目(2023ZL411,2023ZL422)。

【作者简介】 向晨(2000—),女,在读硕士研究生,研究方向:中西医结合治疗心血管疾病。E-mail: xctx.2023@163.com

【通信作者】 蔡宏文(1978—),男,博士,硕士生导师,研究方向:中西医结合治疗心血管疾病。E-mail: chwzju2002@163.com

在全球非传染性疾病导致的死亡中,心血管疾病占比最高^[1],其发病机制研究和治疗开发需高度仿生的实验模型。传统研究模型中的二维(two-dimensional, 2D)细胞模型虽适用于高通量药物筛选和机制初探,但其生理相关性低,难以还原真实组织的三维(three-dimensional, 3D)结构和功能^[2],而动物模型虽在生理相关性中具有优势,但存在成本、物种差异和伦理等问题^[3]。这些局限性推动了对新型研究模型的探索,类器官模型由此应运而生。类器官技术是指在体外通过 3D 培养构建微型器官模型,由胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESCs)、小鼠诱导多能干细胞、成人干细胞等细胞群分化为功能性细胞,通过生物工程、自组织或 3D 打印等多种策略,构建出能清晰展现体内器官结构和功能的微组织模型^[4]。在心血管领域,类器官模型为心脏发育研究、疾病机制解析、药物筛选和再生医学提供了革命性平台。本文系统综述了心血管类器官模型的构建策略,评估其在基础研究与临床应用中的价值,并探讨现存技术挑战及未来发展方向。

1 心血管类器官模型的构建

心血管类器官技术的发展呈现出阶段性特征。早期的研究主要基于 2D 单层细胞培养体系,虽然操作简便但难以模拟真实心脏的复杂结构。2007 年人类诱导多能干细胞(human induced pluripotent stem cells, hiPSCs)技术的突破性进展,使得从患者来源细胞重编程获得心肌细胞成为可能^[5]。此后 10 年研究偏向诱导干细胞定向分化为心肌细胞的技术优化随着生物工程、自组织、3D 生物打印及类器官芯片等技术的突破,心血管类器官构建进入新阶段,不再是简单细胞聚集^[6]。当前研究致力于构建具有精确解剖结构和完整生理功能的 3D 仿生模型,类器官的精准性、功能性和可重复性均得到了提升。

1.1 生物工程技术

生物工程心脏组织的技术核心在于整合多能干细胞、培养条件和支架材料以开发包含多样化细胞成分的心脏样组织,这些 3D 组织在结构和功能上与正常心脏相似,为疾病建模和药物筛查提供了新模型^[7]。GOLDFRACHT 等^[8]创新性

地通过调控骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)、Wnt 和视黄酸(retinoic acid, RA)信号通路,成功实现人类 ESCs 向心室和心房心肌细胞的定向分化,该团队将这些细胞嵌入胶原水凝胶中,构建出具有明确表型差异的功能性环状工程化心脏组织(engineered heart tissue, EHT)。为提升组织功能,TANI 等^[9]比较了不同器官来源(心脏、脾脏、肺和皮肤等)的胶原蛋白,首次证实心脏来源胶原蛋白能显著增强 EHT 的收缩功能和成熟度。2021 年有研究将 hiPSCs 分化成心肌细胞,通过优化几何结构和培养条件成功生成了 EHT 贴片,在动物模型冷冻损伤 7 d 后分 4 组分别移植含有约 4.5、8.5、 12×10^6 细胞或无细胞的 EHT 贴片,移植后 4 周高剂量组瘢痕再肌化率达 12.3%,低剂量组仅 1.4%,且仅高剂量组显著改善左心室功能,证明了 EHT 贴片移植的剂量依赖性疗效,为心肌梗死后心力衰竭的再生治疗奠定了实验基础^[10]。YANG 等^[11]则使用人类 ESCs 及 hiPSCs 分化的心肌细胞和成纤维细胞开发了一种可用于模拟心肌梗死后病理重塑过程的 EHT,包括缺氧应激、纤维化和电生理功能障碍,使心脏修复药物的快速筛选有了新的高效平台。

目前生物工程心脏类器官通过精确的宏观空间控制和可调控的材料特性为心血管研究提供了重要研究模型,但其缺乏成熟心脏中发现的多种细胞类型,难以完全模拟正常心脏的复杂结构和功能,技术仍需进一步优化。

1.2 自我组织

心脏发育是一个高度复杂的过程,涉及精确的时空调控机制。基于自组织原理构建的心血管类器官模型摆脱了对外源性支架材料的依赖,能够自主建立复杂细胞网络,再现接近生理状态的细胞间通讯和信号传导机制,重现心脏发育的动态过程^[12],在疾病建模及药物毒性筛查等方面展现出独特的优势^[13]。ANDERSEN 等^[14]利用小鼠 ESCs 和 hiPSCs 分别构建了前心脏类器官模型,在体外模拟了胚胎心脏发育中第一心区和第二心区的形成过程,揭示了 BMP 和 Wnt 信号通路在心脏发育早期的关键作用。为后续研究奠定了重要基础。有研究将小鼠 ESCs 衍生的胚状体,转移到涂有 $85.7 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 层粘连蛋白-巢蛋白

复合物的培养皿中,并加入含成纤维细胞生长因子 4 的培养基,在培养的第 9 天向培养基中添加 BMP4(50 ng/mL)、Wnt 激活剂(2.5 $\mu\text{mol/L}$)和白白血病抑制因子(1000 units/mL),以促进分化,经培养超过 10 d(最多 15 d)自组织形成了具有心房和心室样结构的功能性小鼠心脏类器官模型^[15]。HOFBAUER 等^[16]通过精确调控 Wnt、BMP 等关键心脏发育信号通路,在无外源细胞外基质的条件下,引导 hiPSCs 分化为心肌细胞、内皮细胞和心外膜细胞,首次成功构建了具有腔室结构的人类自组织心脏类器官模型,并通过基因编辑和冷冻损伤,为先天性心脏缺陷和心脏损伤研究提供了新工具。另有研究利用化学抑制剂(CHIR99021 和 Wnt-C59)和生长因子(BMP4 及 Activin A)分阶段激活或抑制 Wnt 信号,开发出一种自组织人类心脏类器官模型,能够高度模拟心脏发育过程及妊娠前糖尿病诱导的先天性心脏病,揭示了高血糖对心脏发育的负面影响^[17]。GHOSHEH 等^[18]基于自组织的电生理刺激,成功构建出多细胞、自组织的血管化心脏类器官,其腔室特异性遗传表达和自主功能与人体心脏类似,为心律失常研究开发了新的体外模型。VOLMERT 等^[19]则通过模拟子宫内环境,使自组织心脏类器官模型在转录和形态上与 6~10 周龄的人类胚胎心脏高度相似,成功再现了多个关键心脏发育步骤,同时还以抗呕吐药物昂丹司琼为例(剂量梯度:1、10 及 100 $\mu\text{mol/L}$),验证了该体外模型在模拟药物致先天性心脏缺陷中的应用价值。新近相关研究团队开发出的搅拌悬浮培养系统显著提升了自组织类器官心肌细胞成熟度和批次间一致性^[20]。

上述研究已实现早期心脏发育过程模拟且在先天性心脏病模型构建上展现出显著应用潜力,但现有自组织心脏类器官模型在血管化、免疫微环境和功能成熟度等方面仍存在一定局限,结合微流控技术和免疫细胞共培养,构建更接近生理状态的动态模型或将是下一阶段的研究重点^[21]。

1.3 3D 生物打印

3D 生物打印通过精确沉积生物材料、细胞和生物活性因子,协助构建可模拟天然结构和功能的生物组织,打印方式主要分挤出式、喷墨式和

激光辅助 3 种,挤出式因高剪切应力导致细胞存活率最低(40%~95%),且受喷嘴直径限制,分辨率偏低(100~500 μm);喷墨式虽因热/机械应力限制,但凭借非接触打印,存活率有所提升(70%~90%),并能通过微液滴实现较高分辨率(20~100 μm);激光辅助式则因无喷嘴设计,避免了剪切应力,故细胞存活率最高(85%~95%),同时借助精准的激光聚焦,分辨率是三者中最高(10~50 μm)^[22]。且激光辅助技术利用包括天然聚合物(如胶原蛋白、海藻酸盐)、合成材料(如聚己内酯、聚乙二醇)及其复合物在内的多种生物墨水^[23],已在心血管研究中展现出重大应用价值。MAIULLARI 等^[24]使用微流控打印头,结合人脐静脉内皮细胞和小鼠诱导多能干细胞衍生的心肌细胞,通过高分辨率多细胞 3D 生物打印,构建出具有血管网络和定向排列心肌细胞的 3D 功能性心肌组织,为心肌修复和药物测试创建了新体外研究模型。NOOR 等^[25]将 hiPSCs 分化成心肌细胞和内皮细胞,同时将细胞外基质加工成个性化水凝胶作为生物墨水,通过挤出式打印,制备出具有血管网络的厚壁、可灌注的心脏补片和心脏结构。在材料方面,CHOI 等^[26]的团队开发了一种新型水凝胶墨水,利用 3D 打印技术构建了自支撑的心室模型,且该模型可表现出类似正常心脏的电生理各向异性和收缩功能。这种新型墨水结合了纤维的力学调控和生化信号,同时解决了打印精度和细胞导向问题,如表 1 所示。ZHANG 等^[27]利用机器人辅助多方向打印技术,成功制造出具有血管网络且能长期收缩的心脏组织,通过视频记录发现该组织在长达 6 个月的培养中保持了良好的节律性收缩,且频率未见显著衰减;该团队还利用组织学分析证实培养 30 d 与 180 d 的样本均呈现出清晰的肌节结构、内皮网络及 Z 线,未见明显组织退化,进一步表明该心脏组织的结构与功能能够长期维持;但此研究中依赖的机器人及生物反应器系统操作复杂、维护成本高,在一定程度上限制了该技术的广泛推广和应用。

上述这些进展共同推动着 3D 生物打印心脏类器官模型从基础研究向临床转化的进程,但还存在血管网络精细构建、长期功能维持和规模化生产等关键问题要需解决。

表 1 不同打印系统及生物墨水比较

Table 1 Comparison of different printing systems and bio-inks

打印系统 Printing system	生物墨水配比 Bioink formulation	交联时间、固化条件 Crosslinking time, curing conditions
定制微流控打印头, 配合同轴针头 (内径 25G, 外径 19G) ^[24] Custom microfluidic print head, paired with coaxial needle (inner diameter 25G, outer diameter 19G)	基础配方: 4% (w/w) 海藻酸钠 + 1% (w/w) 聚乙二醇-纤维蛋白原, 溶解于 25 mmol/L HEPES 缓冲液中 光引发剂: 0.01% (w/w) Irgacure 2959 心肌细胞专用墨水: 基础配方 + 1% (w/w) 二丙烯酸聚乙二醇 Base formulation: 4% (w/w) sodium alginate + 1% (w/w) polyethylene glycol-fibrinogen, dissolved in 25 mmol/L HEPES buffer Photoinitiator: 0.01% (w/w) Irgacure 2959 Myocardial cell-specific ink: base formula + 1% (w/w) polyethylene glycol diacrylate	首次交联 (离子交联): 在打印头出口即时 (秒级) 发生, 形成可打印的纤维 二次交联 (化学交联): 光引发自由基聚合。打印完成后, 样品进行紫外线固化; 固化条件: 波长 365 nm, 强度 4~5 mW/cm ² , 时间 5 min Primary crosslinking (ionic crosslinking): occurs instantaneously (within seconds) at the printhead outlet, forming printable fibers Secondary crosslinking (chemical crosslinking): photoinitiated radical polymerization. After printing, the sample undergoes UV curing; curing conditions: wavelength 365 nm, intensity 4~5 mW/cm ² , duration 5 min
3D Discovery 打印机, 针头尺寸: 30G ^[25] 3D Discovery printer, needle size: 30G	心肌细胞生物墨水: 个性化水凝胶 (1% w/v) + 心肌细胞 (细胞密度: 1×10 ⁸ /mL) 血管生成生物墨水: 明胶 (15% w/v, 溶于 EBM-2 培养基) + 内皮细胞 (1.5×10 ⁷ /mL) 和成纤维细胞 (3×10 ⁶ /mL) Cardiac myocyte bioink: customized hydrogel (1% w/v) + cardiac myocytes (cell density: 1×10 ⁸ /mL) Angiogenic bioink: gelatin (15% w/v, dissolved in EBM-2 medium) + endothelial cells (1.5×10 ⁷ /mL) and fibroblasts (3×10 ⁶ /mL)	主要生物墨水通过物理交联-热诱导凝胶化; 触发条件: 温度从室温 (22 °C) 升高至 37 °C; 交联时间: 常规补片: 30 min; 复杂结构: 45 min Primary bioink crosslinks via physical crosslinking: thermally induced gelation. Triggering condition: temperature increase from room temperature (22 °C) to 37 °C. Crosslinking time: standard patches: 30 min; complex structures: 45 min
Bio X TM 打印机, 喷嘴尺寸: 23G 直喷嘴; 27G 锥形喷嘴 ^[26] Bio X TM printer, nozzle size: 23G straight nozzle; 27G tapered nozzle	最终配比: 5~10 wt% (通常为 8 wt%) 预制明胶纤维 + 2.4 wt% 明胶 + 2.4 wt% 海藻酸钠 Final formulation: 5~10 wt% (typically 8 wt%) gelatin fiber + 2.4 wt% gelatin + 2.4 wt% sodium alginate	离子交联: 使用 1 wt% 的氯化钙溶液处理 5 min, 以交联墨水中的海藻酸钠 酶交联: 使用 2~8 wt% 的微生物谷氨酰胺转氨酶溶液处理 1 h (室温), 以交联明胶成分 Ion crosslinking: treat with a 1 wt% calcium chloride solution for 5 min to crosslink the sodium alginate in the ink Enzymatic crosslinking: treat with a 2~8 wt% microbial glutamine transaminase solution for 1 h (room temperature) to crosslink the gelatin component

1.4 类器官芯片

类器官芯片技术是生物医学工程领域的一项突破性进展, 能够高度模拟真实器官的 3D 结构、细胞组成和动态微环境^[28]。REXIUS-HALL 等^[29]使用包含两条蛇形通道 (宽: 550 μm, 深: 100 μm) 的聚二甲基硅氧烷微流控设备, 构建出体外类器官芯片用以模拟心肌梗死边界区并发现氧梯度显著影响心肌组织钙循环和收缩功能,

突破了传统实验模型无法模拟空间异质性的局限。DI CIO 等^[30]通过光刻与软光刻技术开发了一种三通道微流控芯片, 其中央细胞培养区直径为 3 mm, 两侧为培养基通道, 成功构建出具有持续收缩功能、可灌注的血管化心脏类器官模型, 同时他们还以酪氨酸激酶抑制剂凡德他尼为模型药物进行测试, 发现相较于传统悬浮球体模型, 包含功能性微血管网络的复杂体外芯片系

统能够更准确地模拟体内药物递送与组织相互作用的生理过程,在药物毒性评估中更具生理相关性。当前类器官芯片为心脏病理研究和药物开发创建了全新体外动态平台,但在通量和长期稳定性上仍有一定局限。

综上,不同的构建策略在复杂性与可控性两方面各有侧重,共同构成了一个互补的技术体系。生物工程策略核心在于利用外源性的生物材料支架预先定义 3D 结构,以此引导细胞生长与组织形成^[7]。自我组织策略依赖细胞自发的自组装与程序化分化能力,通过调控发育信

号来引导类器官形成^[13]。3D 生物打印技术核心则基于计算机辅助设计,通过高精度打印系统将生物墨水以逐层堆积的方式构建成预设的复杂 3D 结构,其关键环节在于打印路径的规划与生物墨水的制备^[22]。类器官芯片策略核心是集成微流控技术,为类器官提供动态、可控的微环境,以模拟生理或病理条件,整体操作难度更高。策略的选择需要在研究目标的复杂程度、模型的可控性、通量以及成本之间寻求平衡^[28]。本文对不同构建策略进行的横向对比如表 2 所示。

表 2 不同构建策略横向对比

Table 2 Comparative analysis of different construction strategies

构建策略 Strategy development	培养周期 Cultivation cycle	细胞成熟度 (vs. 成人心脏) Cell maturity (vs. adult heart)	模型稳定性 /可重复性 Model stability/ repr-oducibility	主要适用场景 Primary application scenarios	操作难度 Operational difficulty
生物工程 ^[8,9] Bioengineering	中等 (4~8 周)	中等 (50%~70%) 结构: 可实现腔室细胞特异性分化, 但常缺乏 T 小管, 成熟度相关基因表达较低 功能: 在传导速度等功能参数上优于多数以往的 2D 或 3D 模型, 更接近生理状态, 但收缩力及电生理特性仍未到达成人心肌组织成熟水平	高 High	1. 药物筛选与毒性评估 2. 疾病建模 (特别是心律失常) 3. 再生医学探索 1. Drug screening and toxicity assessment 2. Disease modeling (particularly arrhythmia) 3. Regenerative medicine exploration	中 Moderate
	Moderate (4~8 weeks)	Moderate Structure: enables chamberspecific cell differentiation, but often lacks T-tubules and exhibits lower expression of maturity-related genes Function: superior to most previous 2D or 3D models in functional parameters such as conduction velocity, more closely approximating physiological conditions, however, contractility and electrophysiological properties have not yet reached the maturity level of adult myocardial tissue			
自我组织 ^[15,16] Self-organization	短 (2~4 周)	低 (30%~40%) 结构: 可具有肌节、线粒体、闰盘、T 小管等超微结构, 但类器官大小和形态存在一定异质性, 亦未形成完整的血管网络 功能: 可表现出自发收缩、钙瞬变和动作电位, 但仅类似于胚胎心脏	中低等 Lower-middle	1. 早期心脏发育研究 2. 高通量药物初筛 3. 毒性初筛 1. Early cardiac development research 2. High-throughput drug screening 3. Toxicity screening	低 Low
	Short (2~4 weeks)	Low (30%~40%) Structure: may exhibit ultrastructural features such as sarcomeres, mitochondria, intercalated discs, and T-tubules, but organoid size and morphology show considerable heterogeneity, and no complete vascular network is formed Function: may demonstrate spontaneous contraction, calciumtransients, and action potentials, but these are only embryoniclike			

续表2

构建策略 Strategy development	培养周期 Cultivation cycle	细胞成熟度 (vs. 成人心脏) Cell maturity (vs. adult heart)	模型稳定性 /可重复性 Model stability/ repr-oducibility	主要适用场景 Primary application scenarios	操作难度 Operational difficulty
3D 生物打印 ^[26] 3D bioprinting	长 (数周至 数月) Long (several weeks to several months)	中等 (40% ~ 60%) 结构: 最大优势在于可精确控制宏观结构, 甚至可控微观细胞排列, 但打印分辨率差异大, 且血管化不足, 多层组织构建难以实现 功能: 成熟度较大程度上取决于打印后培养策略, 目前功能水平仍低于成年心肌细胞 Moderate (40% ~ 60%) Structure: the primary advantage lies in precise control over macroscopic structure, even enabling controllable microscopic cellular arrangement. However, printing resolution varies significantly, vascularization remains inadequate, and multilayered tissue construction is challenging to achieve Function: maturity largely depends on post-printing culture strategies. Current functional levels still fall below those of adult cardiomyocytes	中 Moderate	1. 构建复杂病理模型 2. 类器官芯片/植入物开发 1. Development of complex pathology models 2. Organoids on a chip/implant development	高 High
	短至中等 (2~6 周) Short to medium (2~6 weeks)	中等 (50% ~ 65%) 结构: 可实现多细胞共同培养, 血管化程度可高于其他构建策略 功能: 可实时、原位监测电生理和力学指标 (阻抗、收缩力), 易于施加机械力 (拉伸)、流体剪切力等。但长期培养结构和功能维持有待验证 Moderate (50% ~ 65%) Structure: enables multicellular co-culture with higher vascularization levels than other construction strategies Function: supports real-time, <i>in situ</i> monitoring of electrophysiological and mechanical parameters (impedance, contractility), and facilitates application of mechanical forces (tension) and fluid shear stress. However, long-term maintenance of structural and functional integrity requires further validation		高 High	

注: T 小管: 肌膜向肌浆内垂直凹陷形成的管状结构; 闰盘: 相邻心肌纤维末端形成的阶梯状凹凸嵌合结构。

Note. T-tubules, Tubular structures formed by perpendicular invaginations of the sarcolemma into the sarcoplasm. Intercalated discs, Step-like interlocking structures formed at the ends of adjacent myocardial fibers.

2 心血管类器官模型的应用

近年类器官技术突破了传统研究模型的局限性, 在心脏发育机制研究、获得性心脏病建模、药物开发与毒性评估以及再生医学等领域展现出广阔的应用前景。

2.1 疾病建模

先天性心脏病是常见的出生缺陷之一, 其病理机制尚未完全阐明, 心脏类器官技术的兴起使

体外探索先天性心脏病的发育障碍机制成为可能。SCHMIDT 等^[31]开发的多腔室模型成功模拟了胚胎心脏主要结构的发育过程, 虽未涵盖瓣膜、间隔形成等后期阶段, 但仍为研究遗传突变、药物和环境因素对心脏发育的影响做出了贡献。同时 WIJNKER 等^[32]利用 EHT 模拟了肥厚性心肌病 (hypertrophic cardiomyopathy, HCM) 早期舒张功能障碍和收缩力增强的病理特征, 并发现钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂 (sodium-glucose

cotransporter 2 inhibitors, SGLT2i), 尤其是卡格列净, 能显著增强 HCM 心肌细胞的舒张功能, 且通过调节钠钙交换体活性发挥作用, 在探索 HCM 病理新模型的同时也为 SGLT2i 治疗 HCM 提供了实验基础。MAURISSEN 等^[33] 则通过基因编辑 (靶向 KCNH2 基因 N588D/N588K 突变) 和 3D 生物工程技术构建的 hiPSCs 衍生体外心脏组织, 开发出了长/短 QT 综合征模型, 为心律失常机制研究和药物筛选创建了更可靠的平台。此外, 类器官技术在体外建模获得性心血管疾病方面也取得了重要突破。有学者利用 hiPSCs 构建出多细胞心脏类器官模型, 且经过缺氧和缺血-再灌注损伤及 10 $\mu\text{mol/L}$ 转化生长因子- β 1 处理 7 d 后, 类器官表现出心肌细胞凋亡、生物标志物释放、钙超载、电生理异常、胶原沉积和传导速度减慢等特征, 模拟了急性心肌梗死和心脏纤维化的病理过程^[34]。但考虑到未包含免疫细胞和平滑肌细胞, 可能影响炎症和血管功能的模拟, 模型的细胞多样性仍有改进空间。ARHONTOULIS 等^[35] 采用人类心脏类器官模型, 通过白细胞介素-1 β 刺激复现了新型冠状病毒相关心脏损伤的病理特征, 并发现地塞米松虽能显著改善类器官收缩功能, 但可能增加血栓风险; 而托珠单抗与巴瑞替尼对功能恢复的作用较为有限。

这是类器官技术在新冠肺炎相关心脏损伤建模的一次创新性尝试, 期待未来模型能够进一步优化以促进对炎症性心肌病的深入探索。

2.2 再生医学

心力衰竭是全球性健康问题, 心脏移植则是终末期心力衰竭的主要治疗方法, 面对目前心脏供体严重不足的问题, 干细胞衍生的心肌细胞被视为潜在的再生治疗来源, 但存在肿瘤形成风险和移植后细胞存活率低的问题^[36]。KAWAGUCHI 等^[37] 将 hiPSCs 分化为心肌细胞并聚集形成 3D 心脏供体 (cardiac spheroid, CSs), 进行心肌内移植, 显著改善了小型和大型心衰动物射血分数、面积变化分数、左心室压力最大变化率等心功能指标, 同时并未观察到肿瘤形成, 并发现 CSs 可分泌血管内皮生长因子促进血管生成, 加快组织修复, 促进了 hiPSC-CSs 移植治疗心力衰竭的临床转化。此外, GAO 等^[38] 构建了一种包含心肌细胞、平滑肌细胞和内皮细胞的人类心脏

肌肉补片, 在猪心肌梗死模型中, 研究人员发现该补片移植能促进心脏功能恢复、减小梗死面积, 且未增加心律失常风险。

尽管这些研究在观察时长等方面尚需完善, 但它们仍为类器官技术应用于再生医学提供了重要的临床前证据。

2.3 药物筛选与毒性评估

在药物开发领域, 心血管类器官模型则为药物筛选和毒性评估创建了更可靠的体外平台。早在 2019 年就有学者将心脏类器官模型用于高通量药物筛选, 揭示了甲羟戊酸通路在心肌细胞增殖中的关键作用^[39]。RICHARDS 等^[40] 则开发出可模拟心肌梗死后组织病理变化的 3D 心脏类器官模型, 验证了抗纤维化药物 JQ1 减少纤维化并改善同步收缩, 阿霉素在低剂量下 (0.1 $\mu\text{mol/L}$) 即加重心肌梗死类器官模型的细胞凋亡和纤维化。2024 年 YANG 等^[41] 构建出一种新型人类血管化和腔室化心脏类器官模型, 将之应用于疾病建模和药物毒性测试; 该团队发现经冷冻损伤后类器官模型出现纤维化和功能紊乱, 并证实血管紧张素转换酶抑制剂可显著改善纤维化; 此外, 为评估药物心脏毒性, 该研究应用不同剂量阿霉素 (0、0.1、1、10 和 50 $\mu\text{mol/L}$) 分别处理类器官模型 24、48 和 72 h, 发现其细胞活力 (通过 CCK8 法与 ATP 含量检测评估) 与收缩功能均呈现剂量与时间依赖性下降^[41]。近期国内研究团队通过类器官建立起体外心肌梗死及缺血再灌注损伤模型, 并发现阿霉素 (1、5、10、25 $\mu\text{mol/L}$) 剂量依赖性抑制跳动频率、细胞活力, 诱导凋亡, 与上述研究中阿霉素对类器官的毒性反应结果一致; 与此同时该团队还发现曲妥珠单抗 (1 $\mu\text{mol/L}$) 降低类器官模型的收缩力与钙处理能力, 再次展示了类器官模型应用于化疗药物和靶向药物心脏毒性评价的潜力^[42]。不同构建策略类器官模型对阿霉素毒性的响应对比如表 3 所示。范斯文等^[43] 使用苯肾上腺素 (500 $\mu\text{mol/L}$, 处理 72 h) 诱导类器官建立了心脏肥大模型, 并发现冠心宁注射液可显著逆转苯肾上腺素引起的类器官模型直径增大、改善线粒体功能等, 这是一次将类器官模型应用于中药药效评价与机制解析的全新尝试。此外, 心脏移植后长期存活率受限于免疫抑制剂的副作用, 他克莫司和西罗莫司是常用的免疫抑制

表 3 不同构建策略类器官模型对阿霉素毒性的响应对比

Table 3 Comparison of organoid models responses to doxorubicin toxicity across different construction strategies

构建策略 Strategy development	细胞组成 Cell composition	结构特点 Structural features	收缩功能 Contraction function	细胞活力 Cell vitality	细胞凋亡率 Apoptosis rate
生物工程 ^[41] Bioengineering	hiPSCs 分化的心肌细胞、内皮细胞、成纤维细胞、心脏前体细胞、神经细胞和间充质细胞 hiPSCs-derived cardiomyocytes, endothelial cells, fibroblasts, cardiac progenitor cells, neural cells, and mesenchymal cells	约 80% 具有腔室样结构,兼具血管化 Approximately 80% exhibit a chamber-like structure with vascularization	视频记录分析 10 μmol/L 处理 72 h, 50 μmol/L 处理 48 h 几乎完全抑制搏动 Video analysis revealed that 10 μmol/L treatment for 72 h and 50 μmol/L treatment for 48 h nearly completely inhibited pulsation	CCK8: 1 μmol/L (24 h): 85%~95% 10 μmol/L (24 h): 70%~90% 1 μmol/L (48 h): 70%~85% 10 μmol/L (48 h): 50%~70%	TUNEL 阳性率: TUNEL positive rate: 1 μmol/L (24 h): 10 μmol/L (48 h): 30% ~ 40% 10 μmol/L (48 h): 40% ~ 60%
自我组织 ^[42] Self-organization	hiPSCs 分化的心肌细胞、成纤维细胞、内皮细胞 hiPSCs-derived cardiomyocytes, fibroblasts, and endothelial cells	单腔室结构,血管化不足 Single-chamber structure, inadequate vascularization	搏动次数(次/分): Pulse rate (beats per minute): 0 μmol/L (24 h): 27~30 1 μmol/L (24 h): 22~25 10 μmol/L (24 h): 15~20	CCK8: 1 μmol/L (24 h): 80%~95% 10 μmol/L (24 h): 60%~75%	TUNEL 阳性率: TUNEL positive rate: 1 μmol/L (24 h): 15% ~ 20% 10 μmol/L (24 h): 35% ~ 40%

注:TUNEL 法:末端脱氧核苷酸转移酶 dUTP 缺口末端标记法(用于细胞凋亡检测)。

Note. TUNEL assay, Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick-end labeling assay (used for apoptosis detection).

剂,但二者对心脏结构和功能的影响尚不明确。近期研究通过心脏类器官模型和单细胞 RNA 测序技术,揭示了他克莫司(10 nmol/L、100 nmol/L、1 μmol/L)通过促进纤维化导致不良心脏重塑,而西罗莫司具有抗纤维化作用(10、50 nmol/L 均抑制胶原生成),这在一定程度上可协助优化心脏移植后的免疫抑制治疗方案^[44]。

综上,心血管类器官模型在药物筛选及毒性评估中展现出重要的应用价值,但其生理一致性不足、标准不一和长期动态响应缺失等问题需得到重视。

2.4 复合模型的应用

人体是由多个器官协同构成的有机整体,类器官技术的发展使体外重现器官间的相互作用成为可能,有助于研究人体复杂的病理生理过程。NG 等^[45]通过时序调控 hiPSCs 分化为心脏和肺前体细胞,之后将双谱系前体细胞转入悬浮培养体系,构建出 3D 心脏-肺微组织的同时,发现心脏谱系对肺泡成熟具有促进作用,以及在 Wnt 信

号撤除后,心脏和肺组织通过主动迁移实现空间分离,模拟了胚胎中的器官边界建立。这为探索人类心-肺共同发育的机制创造了条件,未来有望应用于先天性心肺疾病建模和药物筛选。心脏和肾脏在生理上紧密关联,相关研究将 hiPSCs 分化的心脏微组织和肾脏类器官,在微流控芯片中实现体外共培养,模拟了生理条件下的器官间信号传递和功能耦合,但是共培养时间较短(72 h),长期交互效应有待验证^[46]。心脏功能受自主神经系统的调控,近期有学者结合微流控芯片和 hiPSCs 技术,构建出交感神经元和心肌细胞的共培养系统,揭示了神经元对心肌细胞钙信号的动态调控,助力进一步体外探索神经-心脏的相互作用^[47]。

3 总结与展望

近年类器官作为突破性的研究模型取得了显著进展,为心血管研究带来了革命式转变。相较于传统细胞培养和动物模型,该技术具有显著优

势,已成功应用于先天性/获得性心脏疾病建模、心脏发育机制解析、药物筛选与安全性评估以及再生医学治疗的探索。然而,目前类器官模型临床转化仍面临三大核心挑战:(1)标准化与规模化生产瓶颈。批次间差异较大,大规模培养技术尚不成熟,且类器官成熟度和复杂性不足。(2)功能验证与统一评价体系缺失。如何定量评价一个类器官的功能性并将其与临床终点(如心律失常、心力衰竭改善)相关联,尚无统一标准。(3)伦理与监管审批不完善。使用 hiPSCs 可能涉及供体知情同意、隐私保护等问题。若对细胞进行基因编辑,其脱靶效应和长期安全性则会引发更严格的伦理审查。同时,类器官模型的用途决定了其监管路径,作为“药物筛选工具”或“诊断工具”,通常被视为医疗器械进行监管,核心审核标准包括:分析有效性、临床有效性及风险控制等;作为“再生医疗产品”,审核核心则在于安全性、有效性、质量可控性及生产流程验证等^[48,49]。

为推动心血管类器官技术的临床转化与应用,需从生产体系、临床验证、监管合规与前沿探索多层面系统推进。开发成分明确的统一培养及催熟体系并进一步推动自动化生产^[50],或是缩小批次间差异,促进成熟类器官模型规模化生产的可行方向。而在临床验证设计方面,虽已有多种独立评价技术,仍需整合高通量显微成像(收缩分析)、微电极阵列(电生理)、力传感器(收缩力)、代谢组学/转录组学分析,构建全面的功能评价图谱。在监管层面,首先则需明确类器官模型的最终临床用途,这决定了整个研发策略和资源投入方向。在研发早期引入监管思维,与监管机构及时沟通明确申报路径和数据要求可促进转化落地。以 MILLS 等^[39]研究为例,其在将类器官模型作为药物筛选工具时,通过统一分化协议与培养基确保结构一致性;在药敏实验中设置多浓度梯度、双读值(功能与增殖)及阳性/阴性对照,同时结合 2D、3D 与动物模型进行体内外一致性比对,最终将类器官模型药效数据与临床疗效进行关联验证。以上都是控制风险、提升分析/临床有效性的手段。与此同时开展类器官相关研究必须坚持伦理先行。伦理审查应重点关注细胞来源的合规性与知情同意、生物安全与遗传物质管理。针对供体遗传信息隐私保护,需在申请中明确去

标识化措施,如使用代码或加密存储^[51]。对于嵌合类器官研究,应设定人源细胞比例上限并实施动态监测。未来通过类器官芯片与人工智能的深度整合,结合多学科交叉创新,发展具有时空动态调控能力的四维培养系统,或许是推动该领域突破的重要方向。总体而言,随着技术的进步,类器官模型有能力彻底改变心血管研究的各个方面,并为精准医疗做出贡献。

参考文献:

- [1] GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2018, 392(10159): 1736-1788.
- [2] JENSEN C, TENG Y. Is it time to start transitioning from 2D to 3D cell culture [J]. *Front Mol Biosci*, 2020, 7: 33.
- [3] SCHÜTTLER D, BAPAT A, KÄÄB S, et al. Animal models of atrial fibrillation [J]. *Circ Res*, 2020, 127(1): 91-110.
- [4] LANCASTER M A, KNOBLICH J A. Organogenesis in a dish: modeling development and disease using organoid technologies [J]. *Science*, 2014, 345(6194): 1247125.
- [5] 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.
- [6] CLANCY C E, SANTANA L F. Advances in induced pluripotent stem cell-derived cardiac myocytes: technological breakthroughs, key discoveries and new applications [J]. *J Physiol*, 2024, 602(16): 3871-3892.
- [7] ZHUANG R Z, LOCK R, LIU B, et al. Opportunities and challenges in cardiac tissue engineering from an analysis of two decades of advances [J]. *Nat Biomed Eng*, 2022, 6(4): 327-338.
- [8] GOLDFRACHT I, PROTZE S, SHITI A, et al. Generating ring-shaped engineered heart tissues from ventricular and atrial human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 75.
- [9] TANI H, KOBAYASHI E, YAGI S, et al. Heart-derived collagen promotes maturation of engineered heart tissue [J]. *Biomaterials*, 2023, 299: 122174.
- [10] QUERDEL E, REINSCH M, CASTRO L, et al. Human engineered heart tissue patches remuscularize the injured heart in a dose-dependent manner [J]. *Circulation*, 2021, 143(20): 1991-2006.
- [11] YANG P, ZHU L, WANG S, et al. Engineered model of heart tissue repair for exploring fibrotic processes and

- therapeutic interventions [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 7996.
- [12] 董竹君, 张璟, 李扬, 等. 利用人诱导多能干细胞构建心脏类器官方法的研究 [J]. *心肺血管病杂志*, 2024, 43(6): 635-642.
- DONG Z J, ZHANG J, LI Y, et al. Research on methods for constructing cardiac organoids using human induced pluripotent stem cells [J]. *J Cardiovasc Pulm Dis*, 2024, 43(6): 635-642.
- [13] MIYAMOTO M, NAM L, KANNAN S, et al. Heart organoids and tissue models for modeling development and disease [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2021, 118: 119-128.
- [14] ANDERSEN P, TAMPAKAKIS E, JIMENEZ D V, et al. Pre-cardiac organoids form two heart fields via Bmp/Wnt signaling [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 3140.
- [15] LEE J, SUTANI A, KANEKO R, et al. In vitro generation of functional murine heart organoids via FGF4 and extracellular matrix [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4283.
- [16] 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.
- [17] LEWIS-ISRAELI Y R, WASSERMAN A H, GABALSKI M A, et al. Self-assembling human heart organoids for the modeling of cardiac development and congenital heart disease [J]. *Nat Commun*, 2021, 12: 5142.
- [18] GHOSHEH M, EHRlich A, IOANNIDIS K, et al. Electro-metabolic coupling in multi-chambered vascularized human cardiac organoids [J]. *Nat Biomed Eng*, 2023, 7(11): 1493-1513.
- [19] VOLMERT B, KISELEV A, JUHONG A, et al. A patterned human primitive heart organoid model generated by pluripotent stem cell self-organization [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 8245.
- [20] PRONDZYNSKI M, BERKSON P, TREMBLEY M A, et al. Efficient and reproducible generation of human iPSC-derived cardiomyocytes and cardiac organoids in stirred suspension systems [J]. *Nat Commun*, 2024, 15: 5929.
- [21] 孙珂, 王婷, 李静颐, 等. 血管化类器官的构建思路与技术挑战 [J]. *中国比较医学杂志*, 2023, 33(2): 126-133.
- SUN K, WANG T, LI J Y, et al. Construction ideas and technical challenges of vascularized organoids [J]. *Chin J Comp Med*, 2023, 33(2): 126-133.
- [22] GUPTA S, BIT A. 3D bioprinting in tissue engineering and regenerative medicine [J]. *Cell Tissue Bank*, 2022, 23(2): 199-212.
- [23] NG W L, CHUA C K, SHEN Y F. Print me an organ! Why we are not there yet [J]. *Prog Polym Sci*, 2019, 97: 101145.
- [24] MAIULLARI F, COSTANTINI M, MILAN M, et al. A multi-cellular 3D bioprinting approach for vascularized heart tissue engineering based on HUVECs and iPSC-derived cardiomyocytes [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 13532.
- [25] NOOR N, SHAPIRA A, EDRI R, et al. 3D printing of personalized thick and perfusable cardiac patches and hearts [J]. *Adv Sci*, 2019, 6(11): 1900344.
- [26] CHOI S, LEE K Y, KIM S L, et al. Fibre-infused gel scaffolds guide cardiomyocyte alignment in 3D-printed ventricles [J]. *Nat Mater*, 2023, 22(8): 1039-1046.
- [27] ZHANG Z, WU C, DAI C, et al. A multi-axis robot-based bioprinting system supporting natural cell function preservation and cardiac tissue fabrication [J]. *Bioact Mater*, 2022, 18: 138-150.
- [28] ZHAO Y, WANG E Y, LAI F B L, et al. Organs-on-a-chip: a union of tissue engineering and microfabrication [J]. *Trends Biotechnol*, 2023, 41(3): 410-424.
- [29] REXIUS-HALL M L, KHALIL N N, ESCOPETE S S, et al. A myocardial infarct border-zone-on-a-chip demonstrates distinct regulation of cardiac tissue function by an oxygen gradient [J]. *Sci Adv*, 2022, 8(49): eabn7097.
- [30] DI CIO S, MARHUENDA E, HADDRICK M, et al. Vascularised cardiac spheroids-on-a-chip for testing the toxicity of therapeutics [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 3370.
- [31] SCHMIDT C, DEYETT A, ILMER T, et al. Multi-chamber cardioids unravel human heart development and cardiac defects [J]. *Cell*, 2023, 186(25): 5587-5605.
- [32] WIJNKER P J M, DINANI R, VAN DER LAAN N C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy dysfunction mimicked in human engineered heart tissue and improved by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors [J]. *Cardiovasc Res*, 2024, 120(3): 301-317.
- [33] MAURISSEN T L, KAWATOU M, LÓPEZ-DÁVILA V, et al. Modeling mutation-specific arrhythmogenic phenotypes in isogenic human iPSC-derived cardiac tissues [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 2586.
- [34] SONG M, CHOI D B, IM J S, et al. Modeling acute myocardial infarction and cardiac fibrosis using human induced pluripotent stem cell-derived multi-cellular heart organoids [J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(5): 308.
- [35] ARHONTOULIS D C, KERR C M, RICHARDS D, et al. Human cardiac organoids to model COVID-19 cytokine storm induced cardiac injuries [J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2022, 16(9): 799-811.
- [36] KIR D, PATEL M J, MUNAGALA M R. What is the status of regenerative therapy in heart failure [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2021, 23(10): 146.
- [37] KAWAGUCHI S, SOMA Y, NAKAJIMA K, et al. Intramyocardial transplantation of human iPSC cell-derived

- cardiac spheroids improves cardiac function in heart failure animals [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2021, 6(3): 239–254.
- [38] GAO L, GREGORICH Z R, ZHU W, et al. Large cardiac muscle patches engineered from human induced-pluripotent stem cell-derived cardiac cells improve recovery from myocardial infarction in swine [J]. *Circulation*, 2018, 137(16): 1712–1730.
- [39] MILLS R J, PARKER B L, QUAIFFE-RYAN G A, et al. Drug screening in human PSC-cardiac organoids identifies pro-proliferative compounds acting via the mevalonate pathway [J]. *Cell Stem Cell*, 2019, 24(6): 895–907.
- [40] 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.
- [41] YANG J, LEI W, XIAO Y, et al. Generation of human vascularized and chambered cardiac organoids for cardiac disease modelling and drug evaluation [J]. *Cell Prolif*, 2024, 57(8): e13631.
- [42] 龚雪, 樊雍扬, 罗开元, 等. 利用人诱导多能干细胞构建的心脏类器官在心脏疾病建模及药物评价中的应用价值 [J]. *南方医科大学学报*, 2025, 45(11): 2444–2455.
GONG X, FAN Y Y, LUO K Y, et al. Application value of cardiac organoids constructed from human-induced pluripotent stem cells in modeling heart diseases and evaluating drugs [J]. *J South Med Univ*, 2025, 45(11): 2444–2455.
- [43] 范斯文, 赵玉涵, 肖光旭, 等. 3D 类器官心脏肥大模型的建立及在心血管病治疗中药作用机制解析中的应用 [J]. *药学学报*, 2022, 57(10): 3067–3076.
FAN S W, ZHAO Y H, XIAO G X, et al. Establishment of 3D organoids model of cardiac hypertrophy and its application in the mechanistic analysis of cardiovascular traditional Chinese medicine [J]. *Acta Pharm Sin*, 2022, 57(10): 3067–3076.
- [44] SALLAM K, THOMAS D, GADDAM S, et al. Modeling effects of immunosuppressive drugs on human hearts using induced pluripotent stem cell-derived cardiac organoids and single-cell RNA sequencing [J]. *Circulation*, 2022, 145(17): 1367–1369.
- [45] NG W H, JOHNSTON E K, TAN J J, et al. Recapitulating human cardio-pulmonary co-development using simultaneous multilineage differentiation of pluripotent stem cells [J]. *eLife*, 2022, 11: e67872.
- [46] GABBIN B, MERA VI GLIA V, ANGENENT M L, et al. Heart and kidney organoids maintain organ-specific function in a microfluidic system [J]. *Mater Today Bio*, 2023, 23: 100818.
- [47] BERNARDIN A A, COLOMBANI S, ROUSSELOT A, et al. Impact of neurons on patient-derived cardiomyocytes using organ-on-a-chip and iPSC biotechnologies [J]. *Cells*, 2022, 11(23): 3764.
- [48] 国家药品监督管理局药品审评中心. 基因治疗产品非临床研究及评价技术指导原则(试行) [EB/OL]. (2021–12–03) [2025–7–28]. <https://www.cde.org.cn/zdzyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=3c3eef7964f7950ca9a18b9ce095088c>.
- National Medical Products Administration Center for Drug Evaluation. Technical guidance on nonclinical studies and evaluation of gene therapy products (Trial) [EB/OL]. (2021–12–03) [2025–7–28]. <https://www.cde.org.cn/zdzyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=3c3eef7964f7950ca9a18b9ce095088c>.
- [49] 国家药品监督管理局药品审评中心. 基因修饰细胞治疗产品非临床研究技术指导原则(试行) [EB/OL]. (2021–12–03) [2025–7–28]. <https://www.cde.org.cn/zdzyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=b7dfbba537d5ecc30659d715f5045acb>.
- National Medical Products Administration Center for Drug Evaluation. Technical guidance principles for non-clinical studies of gene-modified cell therapy products (Trial) [EB/OL]. (2021–12–03) [2025–7–28]. <https://www.cde.org.cn/zdzyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=b7dfbba537d5ecc30659d715f5045acb>.
- [50] 王慧斌, 赵东东, 张璐, 等. 基于多肽水凝胶材料的肿瘤类器官培养体系的建立 [J]. *生物工程学报*, 2024, 40(11): 4157–4170.
WANG H B, ZHAO D D, ZHANG L, et al. Development of a tumor organoid culture system with peptide-based hydrogels [J]. *Chin J Biotechnol*, 2024, 40(11): 4157–4170.
- [51] 国家药品监督管理局. 关于印发干细胞临床研究管理办法(试行)的通知. [EB/OL]. (2015–07–20) [2025–7–28]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypfgwj/ypfgbmgzh/20150720120001607.html>.
- National Medical Products Administration. Notice on issuing the administrative measures for stem cell clinical research (Trial). [EB/OL]. (2015–07–20) [2025–7–28]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypfgwj/ypfgbmgzh/20150720120001607.html>.

[收稿日期] 2025–08–08