

## 【类器官进展】

## 心脏类器官模型的构建策略及在药物评价中的应用进展

李思仪<sup>1,2</sup>, 潘东升<sup>2#</sup>, 张 阔<sup>1\*</sup>, 王三龙<sup>1,2\*</sup>

1. 沈阳药科大学, 辽宁 沈阳 110016

2. 中国食品药品检定研究院 安全评价研究所 细胞及基因治疗药物质量和非临床研究与评价北京市重点实验室, 北京 100176

**摘要:** 心血管疾病仍是全球主要死亡原因, 而许多药物在临床中引发的心脏毒性不仅危及患者, 也因早期未能预测风险而导致研发失败和经济损失, 因此迫切需要更精准的心脏毒性评估与药物筛选工具。心脏类器官作为一种由多能干细胞衍生的三维微器官, 能够高度模拟人类心脏的细胞异质性、空间结构和生理功能, 为心血管疾病建模、药物筛选与安全性评价带来了革命性突破。系统阐述心脏类器官的构建策略, 涵盖工程化构建与自组装构建。进一步总结涵盖形态学、电生理学、代谢组学与基因表达的多维度评估体系, 探讨类器官在药物活性筛选与心脏毒性评价中的成功应用。尽管心脏类器官前景广阔, 该技术迈向临床转化仍面临标准化、血管化、功能成熟度等科学与技术的挑战, 以及监管路径尚不清晰等问题。未来, 通过推动技术标准化、构建高级功能化模型并与监管科学深度结合, 心脏类器官有望重塑心血管药物的研发范式, 实现从基础研究向临床决策的可靠跨越。

**关键词:** 心脏类器官; 药物筛选; 心脏毒性; 工程化构建; 自组装; 监管科学

中图分类号: R965 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2026)02-0377-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.02.001

## Construction strategies of cardiac organoid models and their application progress in drug evaluation

LI Siyi<sup>1,2</sup>, PAN Dongsheng<sup>2</sup>, ZHANG Kuo<sup>1</sup>, WANG Sanlong<sup>1,2</sup>

1. Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

2. Beijing Key Laboratory of Quality control and Non-clinical Research and Evaluation for Cellular and Gene Therapy Medicinal Products, Institute for Safety Evaluation, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100176, China

**Abstract:** Cardiovascular diseases remain a leading cause of death worldwide. Moreover, many drugs induce cardiotoxicity in clinical settings, which not only threatens patient safety but also leads to drug development failures and economic losses due to the inability to predict risks at an early stage. As such, there is an urgent need for more precise tools for cardiotoxicity assessment and drug screening. Cardiac organoids, derived from pluripotent stem cells, are three-dimensional micro-organs that can faithfully simulate the cellular heterogeneity, spatial structure, and physiological functions of the human heart. These organoids have brought revolutionary breakthroughs in cardiovascular disease modeling, drug screening, and safety evaluation. This review systematically discusses the strategies for constructing cardiac organoids, including engineered and self-assembled approaches. The article further summarizes a multidimensional assessment system that includes morphological, electrophysiological, metabolomic, and gene expression evaluations, and highlights the successful applications of cardiac organoids in drug efficacy screening and cardiotoxicity evaluation. Despite their vast potential, the clinical translation of cardiac organoids faces challenges in standardization, vascularization, and functional maturity, as well as issues with unclear regulatory pathways. In the future, by advancing technological standardization, developing higher-functionality models, and integrating with regulatory science, cardiac organoids are expected to reshape the paradigm of cardiovascular drug development and enable a reliable transition from basic research to clinical decision-making.

**Key words:** cardiac organoids; drug screening; cardiac toxicity; engineered construction; self-assembly; regulatory science

收稿日期: 2025-11-12

作者简介: 李思仪, 女, 硕士研究生, 研究方向为药物非临床安全性评价。E-mail: 13470404303@163.com

#共同第一作者: 潘东升, 女, 副研究员, 研究方向为药物非临床安全性评价。E-mail: pandongsheng@nifdc.org.cn

\*通信作者: 王三龙, 男, 主任药师, 研究方向为药物非临床安全性评价。E-mail: wangsanlong@nifdc.org.cn

张 阔, 男, 教授, 研究方向为抑郁症的分子机制和创新药物研发。E-mail: kzhanghn@163.com

心血管疾病是全球范围导致死亡的首要原因。最新流行病学数据显示,全球患病人数已超过 5.23 亿,世界卫生组织报告表明每年约有 1 700 万人死于心血管疾病,约占全球总死亡人数的 31%<sup>[1]</sup>。由于心血管疾病治疗周期长,药物毒性成为影响疗效的关键因素,因此亟需在临床前阶段建立更准确、更早期的药物筛选模型,以评估药效和毒性<sup>[2]</sup>。

传统心血管疾病及药物研究主要依赖二维细胞培养和动物模型。二维细胞培养通常仅涉及单一细胞类型,缺乏细胞与细胞、细胞与基质间的三维相互作用,难以模拟真实生理环境<sup>[3]</sup>。动物模型虽能部分模拟人体生理过程,但由于种属差异,其研究结果临床转化率低<sup>[4]</sup>。

心脏类器官是由诱导多能干细胞 (iPSCs) 或胚胎干细胞在特定条件下分化形成的三维微器官,能够高度模拟真实心脏的细胞组成、空间结构与生理功能。与传统的研究模型相比,心脏类器官在保持个体遗传背景的同时,提供了更接近人体生理状态的体外模型,为心血管疾病机制研究、药物筛选与毒性评价带来了革命性突破。

## 1 心脏类器官发展历程

心脏类器官技术的发展经历了从简单到复杂、从单一到系统的演变过程。2015 年, Kevin Healy 团队<sup>[5]</sup>通过调控细胞分化构建出具有自发搏动功能的微腔室结构类器官,开创了心脏类器官研究的新纪元。2019 年, Noor 团队<sup>[6]</sup>采用患者组织 3D 打印出具备完整细胞、血管及腔室结构的心脏,但在长期培养、生物材料、重力与结构支撑方面仍面临挑战。2020 年被认为是心脏类器官技术的突破之年,日本 Lee 团队<sup>[7]</sup>与 Yonatan Israeli 团队<sup>[8]</sup>分别利用小鼠胚胎干细胞和人多能干细胞培育出具有心房心室样结构及心肌传导组织的类器官,推动技术进一步发展。

近年的研究更注重类器官的功能成熟与复杂性。Rossi 等<sup>[9]</sup>基于原肠胚发育模型构建出在结构与传导功能上与胚胎发育阶段相似的心脏类器官。Lewis Israeli 团队<sup>[10]</sup>则开发出能模拟胎儿心脏结构、转录组及细胞特征的复杂类器官。2021 年, Robert Zweigerdt 团队<sup>[11]-[12]</sup>建立人多能干细胞自组装类器官技术,生成具有前胚层结构的类器官,并实现 14 d 内快速培育用于药物筛选与毒性测试。2022 年, Mendjan 团队<sup>[13]</sup>通过激活胚胎发育信号通路,构建出自发形成空腔结构并呈现自主

搏动特性、具有损伤修复功能的类器官; Volmert 团队<sup>[14]</sup>通过在多能干细胞自组装过程中模拟早期心脏发育环境,成功构建出包含相同细胞类型的原始心管模型。2025 年心脏类器官研究在功能成熟方面取得重要突破。Pocock 等<sup>[15]</sup>通过定向成熟策略调控代谢、肌节结构及电生理特性,使心脏类器官在疾病建模和药物响应预测中的可靠性明显提升。此外,心脏类器官正与微流控和智能分析技术融合<sup>[16]</sup>,为心血管疾病机制研究和药物筛选提供更具生理相关性的体外模型。这些进展标志着心脏类器官向更高复杂性迈进,为心血管研究提供了强大工具。

心脏类器官技术的发展历程见图 1。

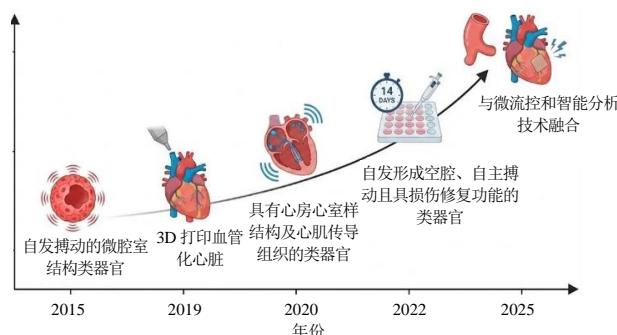


图 1 心脏类器官技术的发展历程

Fig. 1 Development history of cardiac organoid technology

## 2 心脏类器官的构建策略

### 2.1 工程化心脏类器官

工程化心脏类器官通过精确控制细胞排列、基质组成和生物物理刺激,构建具有特定结构与功能的心脏样组织。该类器官在细胞组成、结构和功能上高度模拟天然心脏组织,为疾病模拟与药物筛选提供了重要模型<sup>[17]-[18]</sup>。

Goldfracht 等<sup>[19]</sup>将人胚胎干细胞分化的心房/心室细胞与牛胶原蛋白等材料结合,成功构建出工程化心脏组织,并验证了其腔室特异性标志物与药理反应差异。Tani 等<sup>[20]</sup>利用人诱导多能干细胞分化的心肌细胞与成纤维细胞,结合提纯的猪源胶原蛋白等基质材料,成功制备出功能化心脏组织; Querdel 团队<sup>[21]</sup>在药品生产质量管理规范条件下构建出适用于移植的工程化心脏补片。Hwang 等<sup>[22]</sup>利用脱细胞基质水凝胶作为生物墨水,3D 打印出可模拟左心室扭转运动的工程化心脏模块; Min 团队<sup>[23]</sup>则利

用脱细胞猪心基质与多种细胞复合构建出可模拟长 QT 间期综合征与心脏纤维化的药物测试平台。这些研究通过精准模拟心脏的细胞异质性、空间结构和功能，它们能够提供更接近临床的测试环境，显著提高药物筛选的准确性与效率，并为心血管疾病的个性化治疗提供了潜在的新路径。

## 2.2 自组装心脏类器官

自组装心脏类器官依赖于干细胞自组织能力，通过模拟胚胎心脏发育过程，形成具有心肌细胞、内皮细胞、成纤维细胞、起搏细胞及神经元等多种细胞类型的类器官，从而高度模拟真实心脏的复杂性，重现胚胎心脏发育过程<sup>[24]</sup>。

Hofbauer 团队<sup>[13]</sup>通过精确调控参与心脏发育的关键信号通路，诱导人 iPSCs 自组织形成具有封闭腔室、能够自主搏动的类器官，并观察到肌节和闰盘等成熟超微结构。该类器官在损伤后可启动成纤维细胞介导的修复反应。与依赖外源支架的工程化方法不同，该技术完全基于心脏发育的内在机制，更贴近自然发育轨迹。Lee 等<sup>[25]</sup>利用自组装类器官的机械收缩特性进行药物评估，证实高剂量硝苯地平可能引发心脏停搏风险，体现了其在药物安全性评价中的应用潜力。

自组装策略在疾病建模方面展现出独特优势，通过整合患者特异性 iPSCs，研究人员成功构建了多种遗传性心脏病模型，包括长 QT 综合征、致心律失常性右室心肌病等。这些模型不仅重现了疾病表型，还为个性化药物筛选提供了平台。

总体来看，工程化与自组装心脏类器官代表了 2 种不同但互补的构建思路。工程化策略以外源支架和物理调控为核心，能够在细胞组成、组织结构和力学环境等方面实现高度可控，具有良好的重复性和标准化潜力，更适用于以药物筛选和安全性评价为导向的应用场景，尤其适合对模型一致性和高通量要求较高的研究。

相比之下，自组装心脏类器官更依赖干细胞内在的发育程序，能够较好地重现心脏发生过程中的时空动态和细胞异质性，在心脏发育机制研究和遗传性疾病建模方面具有明显优势。然而，该策略在结构一致性和批间稳定性方面仍存在一定挑战，限制了其在大规模标准化药物评价中的直接应用。

因此，在实际研究和药物开发过程中，2 种构建策略并非相互替代，而是可根据研究目的进行选择或组合应用：工程化模型更适合用于标准化药物

评价体系的建立，而自组装模型则为复杂疾病机制解析和个体化医学研究提供了重要补充。

## 3 心脏类器官的评估体系

### 3.1 形态学评估

类器官的形态学评估涵盖形状、尺寸、表面与内部结构、细胞组成与活性等参数<sup>[26]</sup>。显微镜技术是基础手段，但心脏类器官内部结构复杂，常需借助共聚焦、光片或多光子显微镜等先进成像技术。

共聚焦显微镜在观测较厚类器官时存在光子散射问题，限制其成像深度与速度<sup>[27]</sup>。光片显微镜扫描速度快，但穿透能力有限。Richards 等<sup>[28]</sup>结合光片与双光子显微镜，利用长波长减少散射，实现了活体心脏类器官钙瞬变信号的记录。Ming 等<sup>[29]</sup>采用光学相干断层扫描技术实现无需切片的纵向观测，实时捕捉类器官的生长、搏动与腔室形成过程。Hao 等<sup>[30]</sup>开发的光学相干断层扫描-荧光双模态系统，可在三维结构成像基础上实现特定分子的功能成像。对于固定后的样本，组织透明化策略可提高成像分辨率，但可能引起样本形变，需根据评估目标合理选择处理方法。

人工智能辅助分析正在改变传统的形态学评估方式。深度学习算法可自动识别和量化肌节结构、线粒体分布和细胞排列等形态特征。最新研究<sup>[31]</sup>显示，基于卷积神经网络的图像分析系统能够准确预测类器官的成熟度，与基因表达谱的符合率超过 90%。

### 3.2 电生理学评估

电生理特性是评估心脏类器官功能的核心。膜片钳技术可在单细胞水平记录动作电位与离子电流，但难以实现高通量检测<sup>[32]</sup>；微电极阵列技术则能同步检测多孔板中的细胞外场电位，更适用于高通量研究<sup>[33]</sup>。

针对三维心脏类器官，传统膜片钳与微电极阵列技术面临信号获取困难的挑战。解决方案之一是将类器官解离为单细胞后进行膜片钳检测，但可能改变其原始电生理特征。微电极阵列技术的改进包括可弯曲薄膜微电极阵列及三维微电极阵列，但电极植入可能干扰类器官发育<sup>[34]</sup>。钙成像与电压敏感染料技术可分别记录钙瞬变与膜电位动态，但染料毒性限制了其长期应用，需进一步优化<sup>[35]</sup>。

高通量电生理评估技术的发展是当前研究的重点。新型高通量膜片钳系统可在一天内完成数百个细胞的记录，大大提高了三维类器官功能表征的

效率<sup>[36]</sup>。可拉伸微电极阵列的出现,解决了传统刚性电极与类器官机械性能不匹配的问题,实现了长期稳定的电信号记录。

### 3.3 代谢功能评估

心脏类器官的功能依赖于化学能向机械能的转化,因此代谢成熟度是评估心脏类器官功能的关键指标。研究显示,在人 iPSCs 向心肌细胞分化及类器官自组织过程中,代谢模式由糖酵解逐渐转向线粒体呼吸<sup>[37]</sup>。耗氧量与细胞外酸化率是评估代谢状态的关键参数,分别反映线粒体呼吸功能与糖酵解水平<sup>[38]</sup>。线粒体染色也成为评估类器官代谢功能的新兴手段<sup>[39]</sup>。

代谢成像技术的发展使得在体监测成为现实。新型还原型辅酶 I (NADH) 荧光寿命成像可无创评估氧

化还原状态,傅里叶变换红外光谱可定量检测脂质堆积和糖原含量。这些技术为了解类器官代谢发育提供了有力工具。

### 3.4 基因表达评估

基因表达分析显示,与二维培养相比,心脏类器官能提供更接近体内的微环境,有利于多种心血管细胞类型的维持。单细胞 RNA 测序可全面解析细胞组成、代谢及分化轨迹,尤其适用于稀有细胞类型的识别,但解离过程会丢失空间信息。空间转录组学技术可弥补这一局限,识别形态发生过程中的细胞分化,但在成本控制与空间信息完整性方面仍面临挑战<sup>[40]</sup>。

心脏类器官的主要检测指标及其代表性技术概况见表 1。

表 1 心脏类器官的主要检测指标及其代表性技术与应用案例

Table 1 Main detection indexes of cardiac organs and their representative technologies and application cases

评估维度	主要检测指标	常用技术/方法	研究或应用案例	药物评价中的意义
形态学评估	尺寸、形状	显微镜成像	类器官生长与细胞聚集定量分析	结构异常与发育毒性评估 <sup>[26]</sup>
	内部三维结构、腔室形成	共聚焦、光片、多光子显微镜	光片+双光子成像记录活体心脏类器官钙瞬变	药物对心脏结构发育影响 <sup>[28]</sup>
	组织超微结构	光学相干断层扫描成像	无需切片纵向观察心脏类器官内部结构	长期、无损药物效应监测 <sup>[29]</sup>
电生理学评估	动作电位	膜片钳	单细胞离子通道功能分析	心脏毒性机制研究 <sup>[32]</sup>
	电信号传播与同步性	可弯曲/三维微电极阵列技术 (MEA)	网状电极记录整体电活动	传导系统毒性评估 <sup>[34]</sup>
代谢功能评估	钙瞬变、膜电位动态	钙成像、电压敏感染料	药物诱导钙处理异常检测	兴奋-收缩偶联功能评价 <sup>[35]</sup>
	线粒体呼吸能力	耗氧率 (OCR)	类器官代谢成熟度分析	心脏功能预测 <sup>[37]</sup>
	糖酵解水平	细胞外酸化率	能量代谢状态评估	代谢相关心脏毒性 <sup>[38]</sup>
基因表达评估	线粒体功能	线粒体荧光染料	线粒体密度与功能检测	慢性药物损伤评估 <sup>[39]</sup>
	心肌标志基因表达	实时荧光定量逆转录聚合酶链反应 (qRT-PCR)	与二维模型对比	模型生理相关性验证 <sup>[40]</sup>
	细胞类型组成	单细胞 RNA 测序	解析多细胞类型共存	疾病建模与机制研究 <sup>[40]</sup>
	空间分化模式	空间转录组学	追踪心脏发育相关分区	关联结构-功能-分子信息 <sup>[40]</sup>

## 4 心脏类器官在药物研发中的应用

### 4.1 心脏类器官在药物筛选中的应用

心脏类器官凭借其三维结构与真实心脏微环境的高度相似性,能够更准确地模拟药物与细胞的相互作用,在临床前药物筛选中展现出重要价值。

Mills 等<sup>[41]</sup>在不同成熟度的心脏类器官中筛选了 105 种具有促再生潜力的小分子,鉴定出 p38 $\alpha/\beta$  抑制剂和转化生长因子- $\beta$  受体激酶抑制剂/骨形态发生蛋白受体激酶 (GF- $\beta$ R/BMPR) 抑制剂 2 种对

心脏功能无不利影响的促增殖化合物,并揭示其通过协同激活甲羟戊酸途径和细胞周期网络发挥作用。Kitsuka 等<sup>[42]</sup>利用心脏类器官系统评估了腺苷类似物 COA-Cl 在心脏中的作用,证实其作为磷酸二酯酶抑制剂可提高心率并提高环磷酸腺苷 (cAMP) 水平。这些研究不仅提升了药物安全性与有效性预测的准确性,也为高通量筛选提供了新方向。尽管类器官在多维成像方面仍存在挑战,光学相干断层扫描等新型成像技术正逐步优化观测流程,为药物

筛选提供更客观、直观的研究手段。

此外,利用已建立的心脏类器官库,研究人员可快速评估现有药物对新适应证的潜在效果。如通过类器官筛选发现抗糖尿病药物二甲双胍具有改善心肌代谢的作用<sup>[43]</sup>,而抗抑郁药氟西汀可能影响心脏复极过程<sup>[44]</sup>,这些发现为药物安全性预警提供了重要信息。

## 4.2 心脏类器官在药物安全性评价中的应用

心脏类器官在药物安全性评价中的应用已从实验室探索走向临床转化与产业应用。尤其在药物心脏毒性评价中具有重要应用价值,能够模拟心律失常、收缩功能障碍及纤维化等关键毒性表型。

Beck 等<sup>[45]</sup>利用心脏类器官证实抗肿瘤药物曲美替尼可导致类器官直径减小和收缩力下降,结果与体内实验一致。Kopljar 等<sup>[46]</sup>建立了基于钙瞬变的心脏电生理风险评分系统,用于评估抗心律失常药物的潜在毒性。Sharma 团队<sup>[47]</sup>则通过多参数评估开发了“心脏安全指数”,量化酪氨酸激酶抑制剂类药物的心脏毒性,揭示其通过抑制血管内皮细胞生长因子受体 2 (VEGFR2)/血小板衍生生长因子受体 (PDGFR) 诱发毒性,并发现胰岛素/胰岛素样生长因子 (IGF) 通路激活可部分缓解该作用。在纤维化模型方面, Sallam 等<sup>[48]</sup>发现他克莫司可上调心脏纤维化标志物,提示钙神经蛋白抑制剂可能促进不良心脏重塑; Richards 团队<sup>[28]</sup>构建的心梗模型证明阿霉素在缺氧条件下可诱导波形蛋白高表达,模拟其临床心脏纤维化效应。

这些研究表明,基于心脏类器官的药物安全性评价体系正逐步形成。从电生理风险预测到收缩功能与纤维化反应的多维监测,类器官能够高度重建药物诱发的关键心脏毒性,并与临床或动物数据保持良好一致性。由此,心脏类器官正成为连接早期体外筛选与临床转化的重要桥梁,有望显著提升新药研发过程中的心脏安全性预测能力。

## 5 心脏类器官面临的挑战、监管考量与标准化路径

### 5.1 科学与技术层面的核心挑战

在科学与技术层面,标准化不足与可重复性有限是当前制约心脏类器官进一步应用的关键瓶颈。首先,不同实验室在细胞来源、分化方案、培养体系、支架材料以及功能评估方法上的差异,导致类器官在结构与功能表型上的可比性较差。其次,即使在同一实验室内,不同批次类器官之间仍可能存在显著差异,影响实验结果的稳定性与可靠性<sup>[49]</sup>。

此外,血管化、神经化及免疫成分的缺失限制了类器官的长期培养、功能成熟及其对复杂生理和病理过程的模拟能力。最核心的问题在于成熟度不足,现有模型多模拟胎儿心脏特征,在电生理特性、代谢模式和应激响应方面与成人心脏存在明显差距,从而影响其在成人疾病建模及药物评价中的预测价值<sup>[50]</sup>。

### 5.2 监管科学层面的核心考量因素

在监管科学层面,美国食品药品监督管理局 (FDA)、欧洲药品管理局 (EMA) 及中国药品监督管理局 (NMPA) 等监管机构均强调,新型体外模型在用于药物评价前,必须充分证明其科学可靠性、预测相关性和数据可审计性<sup>[51]</sup>。然而,目前尚未针对心脏类器官模型建立专门的验证标准和技术指导原则,其作为药物评价工具的法规接受路径仍不清晰。

监管机构关注的核心问题主要集中在 3 个方面。首先是模型的验证与质量控制。根据国际干细胞学会 (ISSCR) 2023 版指南及 FDA 近期相关规范,模型应建立涵盖结构和功能等多维度的质量控制体系,包括关键指标的批间变异控制、多批次重复验证以及操作流程的可追溯性<sup>[52]</sup>。这要求对心脏类器官的构建流程及核心功能指标 (如搏动频率、收缩力、场电位时程等) 形成统一、可审计的质量标准。

其次是预测性能的确认。模型需通过系统性验证研究证明其能够预测人体内的药效和毒性反应,通常需要利用大量已知临床效应的药物 (包括阳性和阴性对照),对类器官结构和功能变化进行统计学评估,并建立清晰的“体外生物标志物-临床终点”关联及判断阈值<sup>[53]</sup>。

最后是数据标准化与提交规范。类器官产生的高维数据 (如成像、电生理、组学数据) 的采集、分析和报告需要标准化,以确保不同研究平台之间的数据具有可比性,并能够满足监管审评对透明性和可重复性的要求。

### 5.3 面向科学挑战与监管需求的标准化体系建设

在上述科学挑战和监管考量的双重背景下,标准化体系建设应被视为连接基础研究与监管应用的关键路径,而非独立于前述问题之外的概括性目标。针对“5.1 项”中提出的批间差异和可重复性不足问题,标准化体系首先应明确心脏类器官构建的最小信息集,包括细胞来源、分化关键节点、培养周期及

核心功能表型指标，从源头降低模型变异性。

针对“5.2 项”中监管关注的模型验证问题，应推动建立基于应用场景的分级验证框架。例如，在药物筛选场景下重点验证模型对电生理异常和收缩功能变化的灵敏性，而在安全性评价场景中则需强调对已知心脏毒性药物的预测准确性。通过多中心、多批次和多药物的系统性验证研究，逐步形成可量化的预测性能标准。

在数据规范方面，标准化体系还应覆盖数据采集、分析和报告全过程，推动形成统一的数据格式和分析流程，以支持跨实验室数据整合和监管提交。这不仅有助于提高研究结果的透明度和可重复性，也为监管机构对类器官数据的科学审评提供技术基础。

从更宏观的层面看，应加快建立我国针对类器官及器官芯片等新技术的验证方法和监管认证程序，推动其在药物研发中的规范化应用。通过将标准化目标直接对应科学瓶颈和监管需求，心脏类器官有望逐步从探索性研究工具，发展为具有监管接受度的非临床评价模型。

## 6 结语与展望

当前心脏类器官技术正从基础研究走向转化应用，其在药物心脏安全性评价中展现出显著优势。该模型通过模拟人体心脏的复杂结构与功能，能够有效预测药物诱发的心律失常、收缩功能障碍及纤维化等毒性反应，在机制研究、毒性评估及保护策略开发中体现出高度临床相关性。目前，基于多能干细胞的自组装与工程化策略已成功构建出具备多种细胞类型、腔室结构与电生理功能的类器官，结合器官芯片、高内涵成像与多组学分析技术，初步实现了对药物心脏毒性的多维度、高通量评价。

未来，该技术的发展与监管接纳需要多方共同努力。(1)推动技术标准化与监管科学建设：产业、学术、研究、医疗、监管各方需协同合作，建立心脏类器官的基准测试模型和最小信息标准，明确其作为药物评价工具的适用范围。监管机构应积极参与并引导监管科学研究，制定基于类器官的非临床研究技术指导原则，为新产品注册申报提供清晰路径。(2)构建高级功能化模型：未来的研究应致力于构建具有完整心腔结构与血管网络的高级类器官模型及建立包含免疫与神经成分的复杂微环境模拟系统，模拟更复杂的生理病理过程，以解决血管化、神经化和免疫细胞整合问题。建立高通量筛

选与个性化医疗平台：自动化、微型化技术将推动心脏类器官在高通量药物筛选中的应用，提升新药研发效率。结合患者特异性 iPSCs，构建“患者衍生的类器官”库，开发具有年龄特异性特征和疾病特异性的类器官模型，为精准医疗和个体化用药风险预测提供强大工具。(3)探索作为监管决策工具的新路径：随着证据的积累，心脏类器官数据未来或可部分替代传统动物实验，用于支持某些药物的首次人体试验，或作为特定情况下（如罕见病）的主要非临床药效学证据。监管机构可考虑建立“基于人类证据的预测模型”的资格认定程序，鼓励该类技术的发展与应用。

尽管挑战依然存在，但是通过持续的技术创新、严格的标准化建设和积极的监管对话，心脏类器官技术有望重塑心血管药物的研发范式，最终实现从实验室基础研究到临床应用决策的可靠跨越。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Zhang H Y, Qu P, Liu J, et al. Application of human cardiac organoids in cardiovascular disease research [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2025, 13: 1564889.
- [2] 徐洪琳, 刘莹娟, 蔡汶捷. 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 [J]. 药学进展, 2023, 47(12): 915-924.  
Xu H L, Liu Y J, Cai W J. Progress of research on the application of cardiac organoid in cardiovascular disease modelling and drug development [J]. *Prog Pharm Sci*, 2023, 47(12): 915-924.
- [3] Wang Y H, Ouyang Q, Zhao S, et al. Advances in cardiac organoids [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2023, 28(9): 221.
- [4] 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.
- [5] Ma Z, Wang J, Loskill P, et al. Self-organizing human cardiac microchambers mediated by geometric confinement [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7413.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Israeli Y, Gabalski M, Ball K, et al. Generation of heart

- organoids modeling early human cardiac development under defined conditions [J/OL]. bioRxiv, 2020: 2020.06.25.171611.
- [9] Rossi G, Broguiere N, Miyamoto M, et al. Capturing cardiogenesis in gastruloids [J]. Cell Stem Cell, 2021, 28(2): 230-240.e6.
- [10] 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(1): 5142.
- [11] 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.
- [12] Drakhlis L, Devadas S B, Zweigerdt R. Generation of heart-forming organoids from human pluripotent stem cells [J]. Nat Protoc, 2021, 16(12): 5652-5672.
- [13] 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.
- [14] Volmert B, Riggs A, Wang F, et al. A patterned human heart tube organoid model generated by pluripotent stem cell self-assembly[J/OL]. bioRxiv, 2022: 2022.12.16.519611.
- [15] Pocock M W, Reid J D, Robinson H R, et al. Maturation of human cardiac organoids enables complex disease modeling and drug discovery [J]. Nat Cardiovasc Res, 2025, 4(7): 821-840.
- [16] Chauhdari T, Zaidi S A, Su J L, et al. Organoids meet microfluidics: Recent advancements, challenges, and future of organoids-on-chip [J]. In Vitro Model, 2025, 4(1): 71-88.
- [17] Campostrini G, Windt L M, van Meer B J, et al. Cardiac tissues from stem cells: New routes to maturation and cardiac regeneration [J]. Circ Res, 2021, 128(6): 775-801.
- [18] Pomeroy J E, Helfer A, Bursac N. Biomaterializing the promise of cardiac tissue engineering [J]. Biotechnol Adv, 2020, 42: 107353.
- [19] 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.
- [20] Tani H, Kobayashi E, Yagi S, et al. Heart-derived collagen promotes maturation of engineered heart tissue [J]. Biomaterials, 2023, 299: 122174.
- [21] 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.
- [22] Hwang D G, Choi H, Yong U, et al. Bioprinting-assisted tissue assembly for structural and functional modulation of engineered heart tissue mimicking left ventricular myocardial fiber orientation [J]. Adv Mater, 2024, 36(34): e2400364.
- [23] Min S, Kim S, Sim W S, et al. Versatile human cardiac tissues engineered with perfusable heart extracellular microenvironment for biomedical applications [J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 2564.
- [24] 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.
- [25] Lee S G, Kim Y J, Son M Y, et al. Generation of human iPSCs derived heart organoids structurally and functionally similar to heart [J]. Biomaterials, 2022, 290: 121860.
- [26] Kim H, Kamm R D, Vunjak-Novakovic G, et al. Progress in multicellular human cardiac organoids for clinical applications [J]. Cell Stem Cell, 2022, 29(4): 503-514.
- [27] Schermelleh L, Heintzmann R, Leonhardt H. A guide to super-resolution fluorescence microscopy [J]. J Cell Biol, 2010, 190(2): 165-175.
- [28] 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.
- [29] Ming Y X, Hao S Y, Wang F, et al. Longitudinal morphological and functional characterization of human heart organoids using optical coherence tomography [J]. Biosens Bioelectron, 2022, 207: 114136.
- [30] Hao S Y, Ren C, Wang F, et al. Dual-modality imaging system for monitoring human heart organoids beating *in vitro* [J]. Opt Lett, 2023, 48(15): 3929-3932.
- [31] 孙渝, 黄凤良, 张瀚文, 等. 类器官图像深度感知技术研究综述 [J]. 生物医学工程学杂志, 2024, 41(5): 1053-1061.
- Sun Y, Huang F L, Zhang H W, et al. A review on depth perception techniques in organoid images [J]. J Biomed Eng, 2024, 41(5): 1053-1061.
- [32] Gao J, Liao C Y, Liu S J, et al. Nanotechnology: New opportunities for the development of patch-clamps [J]. J Nanobiotechnology, 2021, 19(1): 97.
- [33] Passaro A P, Stice S L. Electrophysiological analysis of brain organoids: Current approaches and advancements [J]. Front Neurosci, 2021, 14: 622137.
- [34] Le Floch P, Li Q, Lin Z W, et al. Stretchable mesh nanoelectronics for 3D single-cell chronic electrophysiology from developing brain organoids [J]. Adv Mater, 2022, 34(11): e2106829.

- [35] Hou J H, Kralj J M, Douglass A D, et al. Simultaneous mapping of membrane voltage and calcium in zebrafish heart *in vivo* reveals chamber-specific developmental transitions in ionic currents [J]. *Front Physiol*, 2014, 5: 344.
- [36] Beghin A, Grenci G, Sahni G, et al. Automated high-speed 3D imaging of organoid cultures with multi-scale phenotypic quantification [J]. *Nat Methods*, 2022, 19(7): 881-892.
- [37] Gaspar J A, Doss M X, Hengstler J G, et al. Unique metabolic features of stem cells, cardiomyocytes, and their progenitors [J]. *Circ Res*, 2014, 114(8): 1346-1360.
- [38] Ferrick D A, Neilson A, Beeson C. Advances in measuring cellular bioenergetics using extracellular flux [J]. *Drug Discov Today*, 2008, 13(5/6): 268-274.
- [39] Little A C, Kovalenko I, Goo L E, et al. High-content fluorescence imaging with the metabolic flux assay reveals insights into mitochondrial properties and functions [J]. *Commun Biol*, 2020, 3(1): 271.
- [40] Mantri M, Scuderi G J, Abedini-Nassab R, et al. Spatiotemporal single-cell RNA sequencing of developing chicken hearts identifies interplay between cellular differentiation and morphogenesis [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1771.
- [41] Mills R J, Parker B L, Quaife-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.e6.
- [42] Kitsuka T, Itoh M, Amamoto S, et al. 2-Cl-C.OXT-a stimulates contraction through the suppression of phosphodiesterase activity in human induced pluripotent stem cell-derived cardiac organoids [J]. *PLoS One*, 2019, 14(7): e0213114.
- [43] Wang X, Tan X, Zhang T, et al. Modeling diabetic cardiomyopathy using human cardiac organoids: effects of high glucose and lipid conditions [J]. *Chemico-Biol Interact*, 2025, 411: 111421.
- [44] Shen Y, Brown CE, Li X, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors induce cardiac toxicity through dysfunction of mitochondria and sarcomeres [J]. *Comm Biol*, 2025, 8(1): 736.
- [45] 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.
- [46] Kopljari I, Lu H R, Van Ammel K, et al. Development of a human iPSC cardiomyocyte-based scoring system for cardiac hazard identification in early drug safety de-risking [J]. *Stem Cell Reports*, 2018, 11(6): 1365-1377.
- [47] Sharma A, McKeithan W L, Serrano R, et al. Use of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes to assess drug cardiotoxicity [J]. *Nat Protoc*, 2018, 13(12): 3018-3041.
- [48] 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.
- [49] 程玮璐, 王泽华, 张译丹, 等. 类器官技术在医疗领域的应用和监管挑战 [J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(1): 202-210.
- Cheng W L, Wang Z H, Zhang Y D, et al. Application and regulatory challenges of organoid technology in medical field [J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2025, 29(1): 202-210.
- [50] Sarkhel D, Muduli P P. Transforming heart disease research with cardiac organoid technologies [J]. *Int J Cardiovasc Res Innov*, 2024, 2(4): 23-31.
- [51] Gopallawa I, Gupta C, Jawa R, et al. Applications of organoids in advancing drug discovery and development [J]. *J Pharm Sci*, 2024, 113(9): 2659-2667.
- [52] Ahn S J, Lee S, Kwon D, et al. Essential guidelines for manufacturing and application of organoids [J]. *Int J Stem Cells*, 2024, 17(2): 102-112.
- [53] 俞月, 周晓冰, 耿兴超, 等. 用于药物毒理学评价的器官芯片认证和验证研究进展 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(1): 180-186.
- Yu Y, Zhou X B, Geng X C, et al. Research progress on qualification and validation of organ-on-chip (s) for drug toxicology evaluation [J]. *Drug Eval Res*, 2023, 46(1): 180-186.

[责任编辑 刘东博]