

• 综 述 •

类器官技术在中医药防治高血压领域研究中的应用价值

杨 继^{1,2}, 张 垚^{1,2}, 杨培丽³, 赵英强^{4*}

1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300381

2. 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300381

3. 天津中医药大学, 天津 301617

4. 天津中医药大学第二附属医院, 天津 300250

摘 要: 高血压是全球重大慢性非传染性疾病, 其复杂的发病机制涉及多系统功能失调。传统研究模型如二维细胞培养和动物模型在精确模拟人类生理病理过程方面存在局限, 尤其难以完整阐释中医药多成分、多靶点、整体调节的复杂作用机制。类器官技术作为一种新兴三维细胞培养平台, 能高度模拟人体器官的微结构、细胞组成与功能, 为高血压病理生理研究和药物开发提供创新工具。通过系统阐述类器官技术在高血压及相关器官模型构建的最新进展, 分析其如何弥补传统方法的不足, 并重点探讨类器官在中医药防治高血压研究中的独特应用价值, 为提升中医药在该领域的影响力与转化应用提供科学依据。

关键词: 类器官; 高血压; 中医药; 疾病模型; 药物筛选

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)21-7973-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.21.026

Application value of organoid technology in research of traditional Chinese medicine for prevention and treatment of hypertension

YANG Ji^{1,2}, ZHANG Yao^{1,2}, YANG Peili³, ZHAO Yingqiang⁴

1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China

2. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300381, China

3. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

4. The Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300250, China

Abstract: Hypertension is a major global chronic non-communicable disease characterized by a complex pathogenesis involving dysfunction across multiple physiological systems. Traditional research models, such as two-dimensional cell cultures and animal models, face limitations in accurately simulating human physiological and pathological processes. These models are particularly unable to fully elucidate the intricate mechanisms of traditional Chinese medicine (TCM), which features multiple components, multiple targets, and holistic regulatory effects. Organoid technology, as an emerging three-dimensional cell culture platform, can highly simulate the microarchitecture, cellular composition, and functions of human organs. This technology provides a novel and powerful tool for investigating the pathophysiology of hypertension and for advancing drug discovery. This article aims to provide a comprehensive overview of recent advances in the development of hypertension-related organoid models, evaluate how these models address the limitations of conventional approaches, and highlight the unique potential of organoids in advancing TCM research for prevention and treatment of hypertension. It aims to provide a scientific basis for enhancing the influence and translational application of TCM in this field.

Key words: organoids; hypertension; traditional Chinese medicine; disease models; drug screening

收稿日期: 2025-07-10

基金项目: 天津中医药大学第一附属医院“拓新工程”基金科研课题(院 2023004); 天津市教委科研计划项目(2024KJ036); 国家重点研发计划(2019YFC1710005)

作者简介: 杨 继, 博士, 医师, 从事中西医结合防治心脑血管疾病及相关危重症临床与基础研究。E-mail: yangjitcm@163.com

*通信作者: 赵英强, 教授, 主任医师, 从事中医药防治慢性心血管疾病的临床与基础研究。E-mail: zhaoyingqiang1000@126.com

高血压作为全球性慢性疾病，患病率持续上升，已成为心脑血管事件、肾脏疾病等严重并发症的首要可控危险因素^[1-2]。血压维持涉及复杂的神经、体液和内分泌网络，其病理生理基础包含遗传易感性、炎症反应、氧化应激、内皮功能障碍、肾素-血管紧张素-醛固酮系统（renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS）过度激活等机制^[3-5]。尽管现代医学在高血压治疗方面取得显著进展，但其复杂性和异质性仍使部分患者出现难治性高血压，深入探索其机制并开发更有效治疗策略仍是研究重点^[6]。

传统高血压研究主要依赖二维细胞培养和动物模型^[7-8]。二维培养虽操作简便，但其平面化环境无法真实反映体内三维结构、细胞间相互作用及细胞外基质的动态影响，限制了其模拟器官功能和疾病过程的准确性^[9]。动物模型（如自发性高血压大鼠模型、左旋硝基精氨酸甲酯诱导高血压模型等）虽提供体内环境，但物种间差异使结果转化存在障碍，且高成本、伦理限制及低通量特性阻碍了大规模筛选和个性化研究^[10-11]。

中医药在高血压防治中具有悠久历史，其整体观念、辨证论治及多成分、多靶点协同作用的特点展现出独特优势^[12-13]。然而，中药复方多成分、多途径、多靶点协同作用机制的阐明一直是制约其现代化发展的瓶颈^[14-15]，传统模型难以全面解析中药的复杂药效学和药动学特征。

类器官技术的发展为上述挑战提供了新的解决方案^[16]。类器官通过干细胞在体外三维环境中自组装形成，保留来源器官的细胞类型、空间结构和部分生理功能^[17-18]。这种“体内器官，体外研究”的特性，使其成为连接基础研究与临床应用的理想平台。本文旨在探讨类器官技术在高血压研究中的最新进展，并分析其在中医药防治高血压现代化研究中的关键作用，为中医药防治高血压等重大慢病提供科学支撑。

1 类器官技术及其在高血压相关器官构建中的应用

类器官技术是生物医学领域的重大突破，利用干细胞 [包括诱导多能干细胞（induced pluripotent stem cells, iPSCs）和成体干细胞] 的自我组织能力，在体外精确构建出具有复杂三维结构和部分生理功能的微型器官^[19-21]。这些类器官在细胞组成、空间排布和功能上高度模拟真实体内器官，相较于传

统二维细胞培养，其生理相关性和模拟疾病病理过程的准确性显著提升^[22]。鉴于高血压作为一种系统性疾病，其发生发展与多个器官功能异常密切相关，类器官模型在此研究中至关重要。目前，研究者已成功构建并用于高血压研究的类器官包括肾脏、血管、肾上腺、脑类器官及多器官互联模型，为深入理解高血压病理生理学提供了前所未有的机遇^[23-27]。

在这些高血压相关模型中，肾脏类器官能够形成肾单位结构并表达 RAAS 关键组分，在血管紧张素 II、高盐等刺激下可复现高血压性肾病的典型病理变化，为阐明肾损伤机制提供平台^[28-34]。血管类器官由内皮细胞与周细胞共培养，形成微血管网络，在高压等病理刺激下能再现血管损伤与重塑，对研究血管重构具有独特优势^[35-40]。肾上腺类器官已成功构建并具备内分泌功能，可用于肾上腺疾病及个体化治疗研究^[41-42]。脑类器官和血脑屏障类器官则能用于研究高血压对神经元损伤、神经炎症及血脑屏障通透性的影响^[43-47]。考虑到高血压的系统性特点，单一器官模型存在局限。因此，将不同类器官集成构建“多器官芯片”系统，模拟多器官协同的生理过程，将是高血压研究的热点和未来发展趋势^[48]（图 1）。

2 类器官技术在高血压疾病研究中的优势

类器官技术在高血压疾病研究中展现多方面独特优势，超越传统二维细胞培养和动物模型，为深入理解疾病机制和开发新型治疗策略提供了强有力工具。其核心优势在于高度模拟体内环境，提供更具生理相关性的研究平台。

2.1 高度反映结构和功能的生理相关性

2.1.1 高度模拟生理结构与功能 类器官是与真实器官高度相似的三维结构，包含来源器官多种细胞类型，按特有空间排布自组装，形成类似体内器官的复杂微环境。这种三维结构不仅形态相似，更能实现部分关键生理功能^[49]。肾脏类器官可形成肾小球与肾小管结构，实现初步离子转运及重吸收，并对 RAAS 系统调节因子做出反映^[30,50]。血管类器官能形成具有管腔的微血管网络，展现内皮屏障功能、血管舒缩特性，并响应血流剪切力^[51-53]。

2.1.2 再现高血压病理变化及长期培养优势 研究表明，肾脏和血管类器官系统能模拟高血压相关早期病理变化（如血管内皮损伤、足细胞病变、肾小管间质纤维化和醛固酮分泌异常），增强其在疾

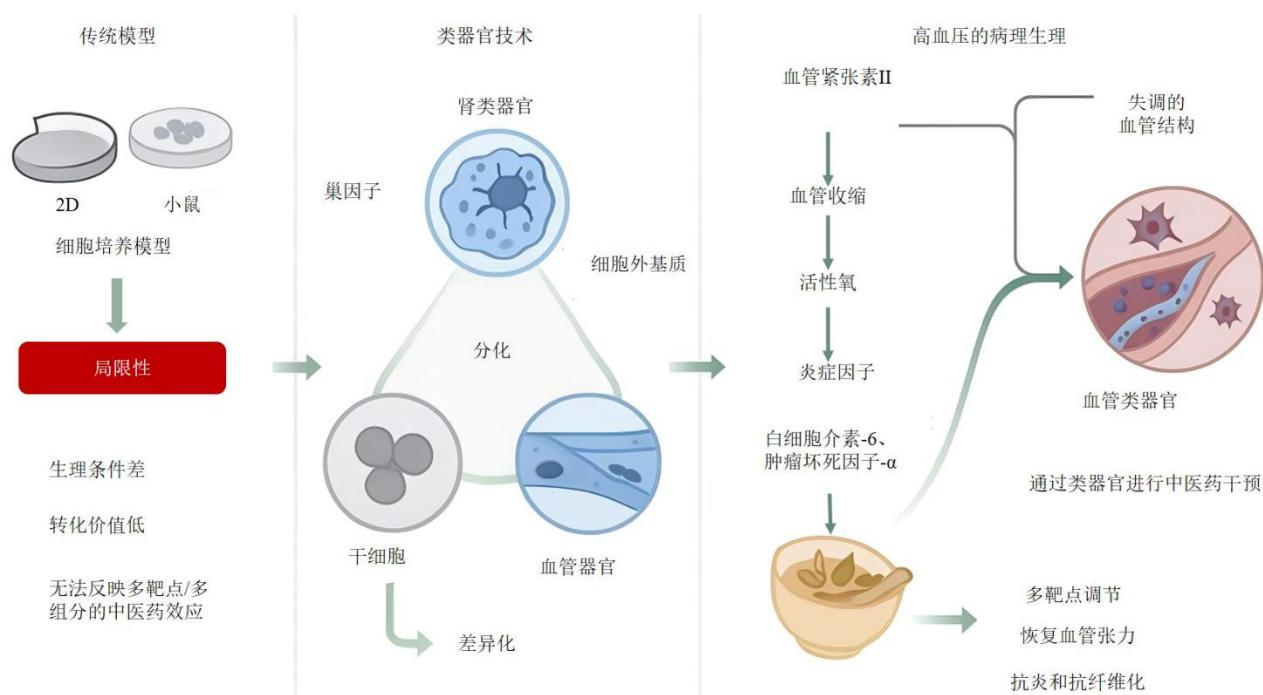


图 1 基于类器官的高血压病理生理和中医药干预

Fig. 1 Pathophysiology of hypertension and intervention of traditional Chinese medicine based on organoids

早期病理变化（如血管内皮损伤、足细胞病变、肾小管间质纤维化和醛固酮分泌异常），增强其在疾病机制研究和药物筛选中的准确性与可信度^[54-56]。类器官可长期培养，传代后仍保持原发组织关键特征，使研究者能观察高血压长期进展及药物长期干预效果，为慢性疾病研究提供独特优势^[57]。

2.1.3 结合微流控技术模拟动态微环境 结合微流控芯片技术，类器官可置于动态流体环境中，模拟体内血液循环剪切力等机械刺激，甚至血压脉动波形，为研究高血压血流动力学因素及其对血管和器官的直接影响提供更精细、动态的体外模型。

2.2 模拟复杂的细胞间相互作用

2.2.1 模拟多细胞网络与细胞间互作 高血压发生发展涉及多细胞网络动态互作，免疫细胞、细胞因子等发挥关键作用^[58]。传统二维细胞培养因均一性，难以再现复杂细胞间串扰与组织微环境。类器官通过自组装形成多细胞复合结构，在体外模拟关键细胞间相互作用^[59]。血管类器官中，内皮细胞与平滑肌细胞共存再现血管壁功能单元；肾脏类器官中，足细胞与肾小管上皮细胞互作对维持肾小球滤过功能至关重要^[60-61]。

2.2.2 整合免疫与神经细胞，构建复杂共培养体系 通过共培养技术，研究者可将巨噬细胞、淋巴细胞等免疫细胞及神经细胞、成纤维细胞整合入类器官

系统，构建能模拟高血压背景下炎症反应、神经血管耦合失调与组织纤维化等复杂病理过程的共培养体系^[62-63]。将免疫细胞引入血管或肾脏类器官，可直接研究炎症介质释放、免疫细胞浸润及其对器官结构损伤。Gijzen 等^[64]建立了具人类免疫系统组成的三维肾近端小管类器官-芯片模型，联合微流控平台实现动态灌注下免疫细胞共培养，为高血压等慢性炎症性疾病提供可靠体外研究平台。

2.3 为个体化研究提供了新的可能

2.3.1 患者来源类器官实现精准个体化模型 个体化医疗是未来医学核心趋势。高血压患者对降压药物反应差异显著，制定个性化治疗方案至关重要^[65]。基于患者来源 iPSCs 构建的特异性类器官，为实现高血压精准诊疗和个性化医学研究提供强大工具。通过重编程患者体细胞，可生成保留其独特遗传背景、基因变异与疾病表型的肾脏、血管或肾上腺类器官^[66]。

2.3.2 模拟遗传疾病表型与药物体外预筛选 该模型可在体外模拟患者特有遗传疾病状态，如引入特定基因突变建立的肾上腺皮质类器官能模拟原发性醛固酮增多症的激素过分泌特征，含高风险基因型的肾类器官则可复现家族性高血压肾病关键表型^[67-68]。在个性化类器官模型中进行药物筛选，使研究直接测试不同降压药物或组合疗效与安全

性,评估其对血管舒张反应、醛固酮分泌及钠离子转运等关键生理指标影响。个性化类器官平台为个体化治疗提供更精确药物反应数据,通过模拟患者特定生理背景,帮助优化降压策略^[69]。这种“药物体外预筛选”模式有望指导临床医生制定最有效、不良反应最小的个体化治疗方案,显著提高疗效,减少不良反应,尤其对难治性高血压患者具有重要临床应用前景,推动高血压治疗进入个性化时代。

3 中医药防治高血压的优势与挑战

中医药防治高血压具有独特理论体系和实践经验,除平稳降压外,尚能改善临床症状、逆转危险因素、改善患者生活质量、保护靶器官损害等优势^[70]。然而,中医药自身复杂性带来了研究和国际推广挑战,尤其在于如何用现代科学语言阐明其作用机制。

3.1 中医药整体调节、多靶点协同优势

中医药治疗高血压具整体调节、多靶点协同作用优势。中医理论强调“天人合一”“整体观念”,认为人体有机整体,脏腑、经络、人与自然环境间相互联系、影响,构成动态平衡系统^[71]。高血压在中医常归属“眩晕”“头痛”等范畴,病机多涉肝肾阴虚、肝阳上亢、痰湿内蕴、瘀血阻滞等,强调心、肝、肾、脾等脏腑功能失调在血压异常中的核心作用^[72]。中医药治疗高血压注重整体辨证论治,调节脏腑功能,平衡阴阳气血,实现血压稳定及全身状态改善。

3.2 中药复方多成分、多途径、多靶点整合效应

中药复方是中医药治疗疾病主要形式,由多味药材按君、臣、佐、使原则合理配伍。每味药材含多种化学成分,不同药材、成分间通过复杂协同、拮抗作用,共同发挥“多成分-多靶点-多途径”整合效应^[73]。这种多靶点协同作用特点,使中药复方能同时作用于高血压多个病理环节,主要涉及改善内皮功能、抑制 RAAS 激活、抑制炎症、减少氧化应激、改善胰岛素抵抗、靶器官保护、调节肠道菌群及代谢物等机制。这与现代医学单一靶点药物策略形成鲜明对比,为高血压综合防治提供广阔思路^[74]。

3.3 传统体外模型解析中药复杂作用机制的局限性

中医药独特的整体调节和多靶点协同作用复杂性,为其作用机制深入研究带来挑战。传统体外研究模型,特别是二维细胞体系,在模拟体内复杂生理环境和揭示中药多层次、多维度整合效应方面,表现出明显局限性^[75-76]。

3.3.1 缺乏真实三维结构与微环境 二维细胞体系平面化生长环境无法模拟细胞体内真实三维结构和微环境,限制了细胞间相互作用和组织功能再现准确性,使中药成分对细胞形态、骨架、细胞外基质的深层影响难以捕捉。

3.3.2 无法模拟多细胞异质性与协同效应 二维细胞体系通常是均一化的单一细胞系,无法充分模拟体内组织细胞异质性和多类型细胞协同效应。在高血压这种涉及多种细胞类型(如内皮细胞、平滑肌细胞等)和多种病理过程的疾病研究中尤为突出。中药复方通过调节复杂信号网络发挥作用,二维细胞体系难以提供此种复杂细胞间通讯环境。

3.3.3 缺乏复杂细胞外基质和流体动力学条件 二维细胞体系不能提供复杂的细胞外基质和流体动力学条件,而这些因素对于血管功能、肾脏滤过及药物在组织中的渗透和分布至关重要。这些局限性使得二维细胞体系在阐释中药复方“多成分-多靶点”整合机制时面临严峻困境,难以全面揭示中药在高血压防治中的深层生物学机制,也直接制约了其核心有效成分的精确筛选。

3.4 现有药物筛选技术在中药研发中的挑战

由于缺乏能充分反映体内复杂相互作用的实验平台,现有药物筛选技术难以高效准确识别中药复方的关键活性成分及其独特配伍规律。中药复方疗效源于多药材、多成分复杂相互作用,但其关键有效成分筛选长期面临效率与准确性挑战,构成中药现代化及新药研发主要瓶颈。现代分子对接、高通量筛选及细胞膜色谱技术虽广泛用于药物筛选,但其固有局限,包括对化合物数据库依赖、靶点选择不精确、缺乏多成分协同效应考虑及对体内复杂代谢过程忽视,均导致筛选结果不确定。同时,现有技术难以全面评估中药成分药动学过程及其多靶点网络互作,限制了中药机制深度解析和现代化制剂开发^[77-79]。

4 类器官技术在中医药防治高血压领域研究中的策略与应用价值

类器官技术凭借其高度生理相关性、可控性及构建患者特异性模型能力,为中医药防治高血压研究带来革命性机遇,有望在多个层面推动中医药现代化与国际化进程。

4.1 利用类器官模型进行中药活性成分的高通量筛选与优化策略

中药复方化学成分复杂,活性成分筛选是中

药现代化研究长期瓶颈。类器官模型的高度仿生性使其成为高通量、高效率筛选中药关键有效成分的理想平台。该策略利用类器官模型精确模拟高血压对特定靶器官造成的生理病理损伤,系统评估中药成分或复方对这些损伤的修复和保护作用。如肾脏类器官暴露于高盐或血管紧张素 II 环境下,可模拟肾小球硬化、上皮间质转化、氧化应激增强等高血压性肾病典型特征^[80]。依托高通量成像与单细胞测序技术,该平台能自动筛选出具有抗纤维化、抗凋亡作用的候选中药成分。血管类器官可有效模拟高血压早期血管内皮功能障碍和重塑过程,如内皮素-1 分泌增加、一氧化氮生成减少、血管平滑肌细胞异常增殖等病变。研究者开发了微流控芯片与血管类器官结合平台,能评估多种天然药物在促进一氧化氮释放、清除活性氧、改善通透性方面的保护作用^[81]。

类器官技术结合自动化液体处理系统、高内涵成像技术和分子传感器,已被用于大规模、多靶点、多机制活性成分筛选。如一项研究开发了基于三维细胞外基质包裹类器官的自动化筛选系统,实现化合物快速筛选,准确识别低剂量高效药物^[82]。另一研究设计出双层微流控稀释芯片,可对 2 种化合物生成多种浓度组合,用于分析类器官对药物的响应与耐药机制^[83]。类器官与器官芯片的融合发展正不断提高系统稳定性与生理还原度,研究者提出将其作为中药筛选标准化平台,有望推动中药从经验配伍向精准筛选转化。

4.2 构建多器官互联模型,解析中药多靶点协同作用机制的策略

中药复方通过多成分、多靶点、多途径综合调控实现治疗效果,传统二维细胞和单一动物模型难以全面反映其作用机制。类器官与微流控技术结合构建的“类器官芯片”平台,具备多细胞、多空间结构,能模拟类器官与微环境复杂交互,为解析中药复方多靶点协同效应提供新策略^[84]。

该策略通过构建模拟高血压发病机制的肾脏和血管类器官,在体外复现多细胞间复杂信号传递网络,如肾小球足细胞、近曲小管细胞、内皮细胞与免疫细胞共同参与血压调节。研究者指出,结合中药复方干预与器官芯片动态模拟环境,有望精确评估其在抗氧化、抗炎及钠钾代谢等环节上的协同作用^[81]。在此基础上,研究者采用集成化“多器官芯片”系统,将肾脏、肾上腺及血管类器

官模块耦合,模拟 RAAS 完整调控通路,观察中药对 RAAS 轴各级调控节点的多靶点干预效应,如中药活性成分同时抑制肾素分泌、调控血管紧张素 II 生成、抑制醛固酮合成,实现整体系统层级的血压调节^[85]。

类器官芯片中也尝试使用中药复方或核心有效成分进行高通量干预组合筛选。有研究开发了筛选多种复方组分在心脑血管类器官模型中协同抑制内皮炎症反应和血管收缩的芯片系统,为中药“君臣佐使”理论现代验证提供实验依据^[86]。另有研究强调,借助类器官模型模拟高血压肾损伤微环境,有助于评价中药复方在纤维化抑制、氧化应激减轻等通路上的综合效果^[87]。可见,类器官芯片技术为中药复方多靶点机制研究提供了更接近人体真实生理条件的体外实验系统。未来结合高通量筛选和多组学数据分析,有望系统性揭示中药在高血压治疗中的协同作用网络,加快中医药现代化转化进程。

4.3 运用类器官模型评估中药药动力学及毒理学安全性策略

药物的吸收、分布、代谢、排泄及毒理学评价是新药研发至关重要环节。人源类器官和类器官芯片模型更贴近人体真实生理环境,能更准确模拟中药成分体内药动力学行为和毒性作用。

该策略利用基于人类多能干细胞(human pluripotent stem cells, hPSCs)构建的心脏类器官,有效预测中药引起心律失常等心脏毒性,尤其适用于评估高血压治疗中药复方对心肌细胞潜在影响。这些类器官可进行电生理监测,结合离子通道功能评价,实现更全面心脏毒性预测,为中药心血管安全性提供重要参考^[88]。肝脏类器官亦广泛用于中药毒性筛选。研究者利用肝类器官结合高内涵成像技术,成功区分何首乌不同异构体的肝毒性差异,提示类器官平台能在早期筛选阶段识别潜在有毒成分,指导中药安全性优化^[89-90]。可见,类器官及器官芯片技术在模拟中药体内过程及毒性效应方面具备显著优势,尤其在中医药防治高血压领域,为中药候选成分筛选与安全性评估提供了科学、精准、个体化的体外研究平台,具有广阔应用前景。

4.4 基于患者来源类器官模型,实现中医药防治高血压的精准医疗策略

类器官技术为中医药个体化精准医疗提供新的技术支撑和科学路径。高血压发病机制高度个体

化, 患者遗传背景、生活方式、药物反应等差异, 使传统治疗面临“同病异治”和“异病同治”挑战。中医药“辨证论治”思想强调针对个体差异制定个性化治疗方案, 类器官技术能实现此理念, 并提供现代科学手段验证。iPSCs 衍生的类器官模型可用于评估中药药效机制、个体化用药和安全性筛查, 为中医药现代化提供理论与技术支持^[91]。结合高通量平台如器官芯片, 类器官在高血压等慢病中药筛选与个性化干预前景良好^[92]。

鉴于目前中药复方直接干预高血压相关类器官研究有限, 以心力衰竭(高血压常见并发症)为例, 范斯文^[93]利用原代乳鼠心脏细胞自组装构建三维体外心脏类器官模型, 结合体内主动脉弓缩窄术诱导的心力衰竭小鼠模型, 系统评价丹参-川芎药对组成的冠心宁注射液药效及其作用机制。该研究成功建立具心肌细胞和成纤维细胞良好分布、可长期

培养的类器官, 在此模型上重现苯肾上腺素诱导的心脏损伤, 发现冠心宁注射液能显著逆转病理变化。体内实验证实冠心宁注射液可改善心功能、减轻心肌肥大和纤维化。研究深入揭示冠心宁注射液通过调控白细胞介素-17A 信号通路中的 p38/c-Fos/基质金属蛋白酶 1 通路, 治疗心脏损伤所致的心脏肥大和心肌纤维化。此工作不仅展现类器官模型在评价中药对心血管疾病药效和机制研究方面的独特优势, 其结合体外与体内验证, 为中医药干预心血管并发症提供有效实验路径, 也为体外研究中医药多靶点效应提供可能(图 2)。

4.5 基于类器官技术在中医药防治高血压领域研究方案

综合上述 4 大核心策略, 为系统性地类器官技术在中医药防治高血压领域的应用价值落到实处, 特制定分阶段、多层次的技术研究方案(表 1)。

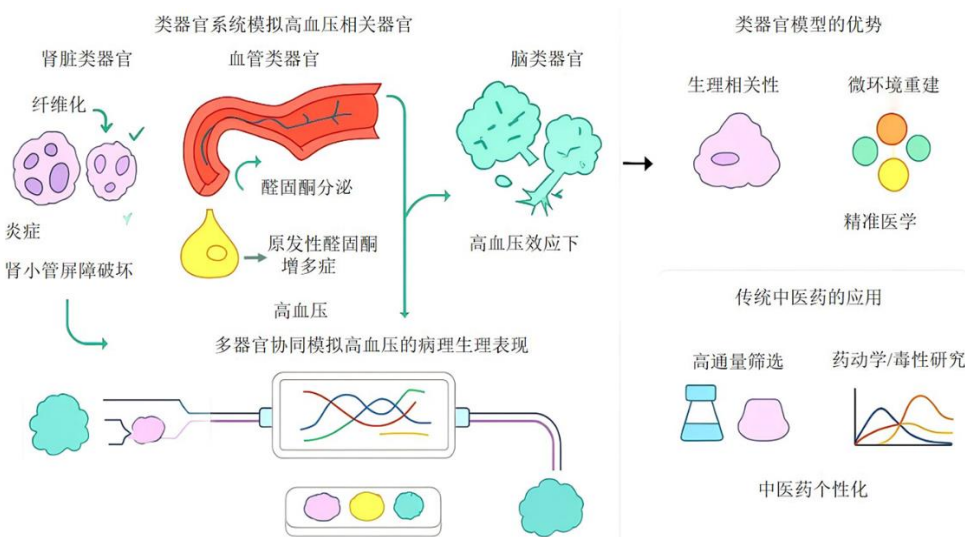


图 2 基于类器官的高血压模型研究及中医药应用

Fig. 2 Research on hypertension models based on organoids and application of traditional Chinese medicine

5 结语与展望

类器官技术在中医药防治高血压领域具有巨大应用价值与广阔前景。未来核心研究方向在于构建更复杂、生理功能更成熟的类器官模型, 重点实现有效血管化、免疫系统及神经系统整合, 以期更真实模拟体内微环境与复杂细胞间通讯。此举可支撑多器官互联“人体芯片”系统开发, 进而更精准模拟高血压多系统协同失调病理网络, 深入解析中药整体调节及器官间协同作用机制。同时, 类器官模型与人工智能、高通量筛选技术结合, 有望加速中药有效成分筛选、配伍优化及作用机制解析, 提

高中药研发效率。延长类器官培养周期有助于探索中药对高血压慢性进展的长期干预与靶器官修复作用, 为中医药现代化和精准应用提供前所未有的研究平台。

尽管前景广阔, 类器官技术在中医药研究中应用仍面临多重挑战。其制约因素涵盖模型成熟度、批次间异质性、功能性整合不足, 中药成分极端复杂性与多靶点作用模式解耦, 及药动学在体外模型中的精确评估。然而, 随着细胞生物学、生物工程、微流控、基因编辑及人工智能等前沿技术持续进步与深度交叉融合, 上述瓶颈有望逐步克服。类器官

表1 基于类器官技术在中医药防治高血压领域研究方案

Table 1 Research program in the field of hypertension prevention and treatment based on organoid technology in traditional Chinese medicine

研究阶段	研究内容	研究方法
核心基础平台建设	(1) 模型构建与标准化: 建立能够模拟高血压性肾病特征的模型(如肾小球硬化、上皮-间质转化), 构建可再现血管内皮功能障碍、血管重塑和血管平滑肌细胞异常增殖的模型, 建立具备电生理功能、可用于心脏毒性评估的类器官模型; (2) 多器官互联平台搭建: 开发集成化“类器官芯片”平台, 将肾脏、血管、肾上腺等不同类器官模块进行耦合, 在芯片上模拟复杂的生理病理通路, 如 RAAS, 以复现高血压的系统性发病机制	(1) 利用 hPSCs、iPSCs 或原代细胞进行类器官的体外分化和三维培养; (2) 通过高内涵成像、免疫荧光、qPCR 和单细胞测序等技术对模型进行多维度表征, 确保其生理相关性; (3) 结合微流控技术与自动化液体处理系统, 实现不同类器官模块间的精准液体循环和信号物质传递
高效药物筛选与作用机制解析	(1) 高通量药物筛选: 在肾脏类器官模型上, 高通量筛选具有抗纤维化、抗凋亡作用的中药成分; 在血管类器官模型上, 筛选能促进一氧化氮释放、改善内皮功能和清除活性氧的天然药物; 利用多器官芯片平台, 筛选对多个靶器官和通路具有协同作用的中药复方; (2) 深入作用机制解析: 精确解析中药复方或核心成分对 RAAS 系统等重要血压调控通路的系统性干预效应; 结合多组学技术(如转录组、蛋白组)和生物信息学分析, 系统性揭示中药的多靶点协同作用网络, 为“君臣佐使”理论提供现代科学依据	(1) 搭建自动化液体处理系统和高内涵成像筛选平台; (2) 设计和使用特异性功能性生物传感器或报告基因, 进行实时功能性指标检测; (3) 在多器官芯片上进行中药干预实验并收集样本; 进行高通量测序, 通过生物信息学方法构建和分析中药作用的信号通路网络图
安全性评估与精准医疗转化	(1) 药动学与毒理学评估: 利用肝脏类器官进行早期毒性筛选, 识别并剔除潜在的肝毒性成分(如何首乌的毒性差异); 在心脏类器官上进行电生理监测, 预测中药可能引起的心律失常等心脏毒性风险; 探索构建“肠道-肝脏-肾脏”多器官芯片, 模拟中药成分的吸收、代谢与排泄过程; (2) 基于患者来源类器官的精准医疗: 利用高血压患者来源的 iPSCs, 构建患者特异性类器官模型; 在此模型上, 评估不同患者对特定中药处方的药效反应, 以筛选出最有效的个体化治疗方案	(1) 使用多通道微电极阵列对心脏类器官进行电生理活性监测, 对类器官进行药物剂量依赖性毒性测试; (2) 从小样本量患者体内获取细胞, 进行 iPSCs 重编程并分化为靶器官类器官, 在个性化类器官模型上进行小规模药效和安全性评估, 将结果与患者的临床表现进行比对
成果转化与临床应用	将基于类器官研究获得的多靶点作用机制和个体化用药策略, 转化为指导高血压患者精准用药的临床依据; 推动中医药理论“辨证论治”与现代科学技术的深度融合, 加快中医药新药的研发与转化进程	最终将研究成果转化为指导临床指南或新药研发的依据

技术将成为连接中医药与现代医学关键桥梁, 显著加速中医药在高血压病理机制研究、有效成分筛选、新型降压中药研发及个体化精准治疗方案优化等方面进程, 最终为全球高血压患者带来更有效、更安全、更具个体化特征的治疗策略, 为人类健康事业贡献独特而深远力量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] He C, Lu S E, Yu H J, *et al.* Global, regional, and national disease burden attributable to high systolic blood pressure in youth and young adults: 2021 Global Burden of Disease Study analysis [J]. *BMC Med*, 2025, 23(1): 74.

[2] 郭丽娜, 盛雯, 何盈犀, 等. 药食同源中药复方改善肠道菌群结构和调节血清代谢物对高血压大鼠治疗作用 [J]. *中草药*, 2023, 54(20): 6743-6752.

[3] Sebastian S A, Padda I, Johal G. Cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) syndrome: A state-of-the-art review [J].

Curr Probl Cardiol, 2024, 49(2): 102344.

[4] Kittelson K S, Junior A G, Fillmore N, *et al.* Cardiovascular-kidney-metabolic syndrome - an integrative review [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2024, 87: 26-36.

[5] Kadowaki T, Maegawa H, Watada H, *et al.* Interconnection between cardiovascular, renal and metabolic disorders: A narrative review with a focus on Japan [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2022, 24(12): 2283-2296.

[6] Shariati F, Tandan N, Lavie C J. Resistant hypertension [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2024, 39(4): 266-272.

[7] Rachev A, Shazly T. A two-dimensional model of hypertension-induced arterial remodeling with account for stress interaction between elastin and collagen [J]. *J Biomech Eng*, 2020, 142(4): 041008.

[8] 都梦岩, 吴威, 李威莹, 等. 高血压动物模型的造模方法与评价 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2023, 25(10): 3254-3263.

[9] Chunduri V, Maddi S. Role of *in vitro* two-dimensional

- (2D) and three-dimensional (3D) cell culture systems for ADME-Tox screening in drug discovery and development: A comprehensive review [J]. *ADMET DMPK*, 2022, 11(1): 1-32.
- [10] 赵洲, 刘为朋, 李宗睿, 等. 高血压大鼠模型的研究现状 [J]. 国际医药卫生导报, 2025, 31(9): 1465-1470.
- [11] 沈智洁, 张志辉, 杨侃. 高血压实验动物模型的研究进展 [J]. 中国循环杂志, 2014, 29(3): 232-234.
- [12] 邹冲, 方祝元. 基于“治未病”理念的中医药全周期防治高血压策略 [J]. 南京中医药大学学报, 2024, 40(10): 1129-1135.
- [13] 张瑾, 樊佳溶, 陶诗怡, 等. 口服中成药对原发性高血压患者动脉僵硬度影响的 Meta 分析 [J]. 中草药, 2023, 54(21): 7142-7155.
- [14] 王忠, 陈寅莹, 张盈颖, 等. 多组分多靶点中药药理作用机制研究中的问题和解决策略 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(5): 1-6.
- [15] 王升启. 中药作用分子机制研究新策略 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(9): 647.
- [16] 韩欣, 沈培亮, 马月美, 等. 类器官和器官芯片: 中医药现代化的前沿策略 [J]. 南京中医药大学学报, 2025, 41(7): 847-855.
- [17] Saorin G, Caligiuri I, Rizzolio F. Microfluidic organoids-on-a-chip: The future of human models [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2023, 144: 41-54.
- [18] Fernandes T G. Organoids as complex (bio)systems [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1268540.
- [19] Tao B, Li X L, Hao M, *et al.* Organoid-guided precision medicine: From bench to bedside [J]. *MedComm*, 2025, 6(5): e70195.
- [20] Ma Q F, Tao H D, Li Q, *et al.* OrganoidDB: A comprehensive organoid database for the multi-perspective exploration of bulk and single-cell transcriptomic profiles of organoids [J]. *Nucleic Acids Res*, 2023, 51(D1): D1086-D1093.
- [21] Jensen K B, Little M H. Organoids are not organs: Sources of variation and misinformation in organoid biology [J]. *Stem Cell Reports*, 2023, 18(6): 1255-1270.
- [22] 汪祺, 邵子轩, 文海若. 类器官在药物筛选及安全性评价中的应用进展 [J]. 药物评价研究, 2025, 48(8): 2065-2074.
- [23] Huang B, Zeng Z P, Kim S, *et al.* Long-term expandable mouse and human-induced nephron progenitor cells enable kidney organoid maturation and modeling of plasticity and disease [J]. *Cell Stem Cell*, 2024, 31(6): 921-939.
- [24] Du X C, Jia H, Chang Y, *et al.* Progress of organoid platform in cardiovascular research [J]. *Bioact Mater*, 2024, 40: 88-103.
- [25] 黄楚月, 冷强, 周炳文, 等. 气液交互法构建患者来源的结直肠癌类器官模型及其在扶正类中药多糖活性评价中的应用 [J]. 中草药, 2024, 55(20): 6964-6972.
- [26] 郭雅婕, 王逸夫, 郭冰倩, 等. 类固醇激素分泌功能的肾上腺三维培养体系的建立 [J]. 广西医科大学学报, 2022, 39(2): 195-201.
- [27] 周鑫, 顾忠泽. 三维导电聚合物微纳电极在脑类器官研究中的应用与展望 [J]. 科学通报, 2025, 70(18): 2981-2997.
- [28] Wang G M, Li L J, Fan L Y, *et al.* Renin inhibitors versus angiotensin receptor blockers for primary hypertension [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2025, 2(2): CD012570.
- [29] 王钢, 王谊晴, 梁菊, 等. 肾脏类器官的研究及应用 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2024, 33(3): 245-253.
- [30] Yanofsky S M, Dugas C M, Katsurada A, *et al.* Angiotensin II biphasically regulates cell differentiation in human iPSC-derived kidney organoids [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2021, 321(5): F559-F571.
- [31] Chung H, Rahmani W, Sinha S, *et al.* Nephron progenitor fate is modulated by angiotensin type 1 receptor signaling in human kidney organoids [J]. *Stem Cells*, 2025, 43(5): sxaf012.
- [32] Kulkarni K, Patel S, Ali R, *et al.* Angiotensin II type 2 receptor activation preserves megalin in the kidney and prevents proteinuria in high salt diet fed rats [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 4277.
- [33] Spennati G, Regier M C, Ward H H, *et al.* Elevated glucose in kidney organoids induces tissue-intrinsic inflammation driving epithelial detachment [J]. *bioRxiv*, 2025, doi: 10.1101/2025.09.05.669416.
- [34] Khoshdel-Rad N, Ahmadi A, Moghadasali R. Kidney organoids: Current knowledge and future directions [J]. *Cell Tissue Res*, 2022, 387(2): 207-224.
- [35] Suzuki Y, Giles W R, Zamponi G W, *et al.* Ca²⁺ signaling in vascular smooth muscle and endothelial cells in blood vessel remodeling: A review [J]. *Inflamm Regen*, 2024, 44(1): 50.
- [36] Markou M, Kouroupis D, Badounas F, *et al.* Tissue engineering using vascular organoids from human pluripotent stem cell derived mural cell phenotypes [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8: 278.
- [37] Sivarapatna A, Ghaedi M, Xiao Y, *et al.* Engineered microvasculature in PDMS networks using endothelial cells derived from human induced pluripotent stem cells [J]. *Cell Transplant*, 2017, 26(8): 1365-1379.
- [38] Naderi-Meshkin H, Eleftheriadou M, Carney G, *et al.* Impaired function in diabetic patient iPSCs-derived blood vessel organoids stem from a subpopulation of vascular cells [J]. *bioRxiv*, doi: 10.1101/2022.07.18.500478.
- [39] Hsieh H J, Liu C A, Huang B, *et al.* Shear-induced

- endothelial mechanotransduction: The interplay between reactive oxygen species (ROS) and nitric oxide (NO) and the pathophysiological implications [J]. *J Biomed Sci*, 2014, 21(1): 3.
- [40] Gallo G, Volpe M, Savoia C. Endothelial dysfunction in hypertension: Current concepts and clinical implications [J]. *Front Med*, 2022, 8: 798958.
- [41] 贾珊珊, 刘凯, 陈晓平. 原发性醛固酮增多症全程血压管理 [J]. 中华高血压杂志, 2022, 30(8): 734-740.
- [42] 郭雅婕. 人胚胎肾上腺细胞来源类器官培养体系的建立及鉴定 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2022.
- [43] 蔡巧燕, 许瑶瑶, 林雨星, 等. 清达颗粒通过调控 miR-124/STAT3 信号轴减轻自发性高血压大鼠脑损伤 [J]. 南方医科大学学报, 2025, 45(1): 18-26.
- [44] Acharya P, Choi N Y, Shrestha S, *et al.* Brain organoids: A revolutionary tool for modeling neurological disorders and development of therapeutics [J]. *Biotechnol Bioeng*, 2024, 121(2): 489-506.
- [45] Park D S, Kozaki T, Tiwari S K, *et al.* iPS-cell-derived microglia promote brain organoid maturation via cholesterol transfer [J]. *Nature*, 2023, 623(7986): 397-405.
- [46] Crouch E E, Diafos L N, Valenzuela E J, *et al.* Profiling human brain vascular cells using single-cell transcriptomics and organoids [J]. *Nat Protoc*, 2024, 19(3): 603-628.
- [47] 杜宏英, 薛志峰, 夏忠庭, 等. 3D 血脑屏障类器官氧糖剥夺模型的构建及冠心宁注射液的保护作用探究 [J]. 药科学报, 2022, 57(10): 3086-3094.
- [48] Shah A M, Han J J. Individualized human physiology modeled in the first multi-organ chip of engineered human tissue [J]. *Artif Organs*, 2022, 46(8): 1457-1458.
- [49] Verstegen M M A, Coppes R P, Beghin A, *et al.* Clinical applications of human organoids [J]. *Nat Med*, 2025, 31(2): 409-421.
- [50] Low J H, Li P, Chew E G Y, *et al.* Generation of human PSC-derived kidney organoids with patterned nephron segments and a *de novo* vascular network [J]. *Cell Stem Cell*, 2019, 25(3): 373-387.
- [51] Warren E, Gerecht S. Beyond the endothelium: The role of mural cells in vascular biology: *In vitro* systems to study endothelial/pericyte cell interactions [J]. *Vasc Biol*, 2023, 5(1): e220021.
- [52] Meijer E M, Koch S E, van Dijk C G M, *et al.* 3D human iPSC blood vessel organoids as a source of flow-adaptive vascular cells for creating a human-relevant 3D-scaffold based macrovessel model [J]. *Adv Biol*, 2023, 7(1): e2200137.
- [53] Blazeski A, Floryan M A, Zhang Y Z, *et al.* Engineering microvascular networks using a KLF2 reporter to probe flow-dependent endothelial cell function [J]. *Biomaterials*, 2024, 311: 122686.
- [54] Dilmen E, Orhon I, Jansen J, *et al.* Advancements in kidney organoids and tubuloids to study (dys)function [J]. *Trends Cell Biol*, 2024, 34(4): 299-311.
- [55] Sun D, Wang J J, Wang W, *et al.* Human podocyte injury in the early course of hypertensive renal injury [J]. *World J Clin Cases*, 2019, 7(22): 3698-3710.
- [56] Arendshorst W J, Vendrov A E, Kumar N, *et al.* Oxidative stress in kidney injury and hypertension [J]. *Antioxidants*, 2024, 13(12): 1454.
- [57] Yang S Q, Hu H J, Kung H, *et al.* Organoids: The current status and biomedical applications [J]. *MedComm*, 2023, 4(3): e274.
- [58] Guzik T J, Nosalski R, Maffia P, *et al.* Immune and inflammatory mechanisms in hypertension [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2024, 21(6): 396-416.
- [59] Suarez-Martinez E, Suazo-Sanchez I, Celis-Romero M, *et al.* 3D and organoid culture in research: Physiology, hereditary genetic diseases and cancer [J]. *Cell Biosci*, 2022, 12(1): 39.
- [60] da Silva Feltran G, Augusto da Silva R, da Costa Fernandes C J, *et al.* Vascular smooth muscle cells exhibit elevated hypoxia-inducible Factor-1 α expression in human blood vessel organoids, influencing osteogenic performance [J]. *Exp Cell Res*, 2024, 440(2): 114136.
- [61] Imig J D, Zhao X Y, Elmarakby A A, *et al.* Editorial: Interactions between podocytes, mesangial cells, and glomerular endothelial cells in glomerular diseases [J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 849693.
- [62] Papp D, Korcsmaros T, Hautefort I. Revolutionizing immune research with organoid-based co-culture and chip systems [J]. *Clin Exp Immunol*, 2024, 218(1): 40-54.
- [63] Jowett G M, Coales I, Neves J F. Organoids as a tool for understanding immune-mediated intestinal regeneration and development [J]. *Development*, 2022, 149(8): dev199904.
- [64] Gijzen L, Bokkers M, Hanamsagar R, *et al.* An immunocompetent human kidney on-a-chip model to study renal inflammation and immune-mediated injury [J]. *Biofabrication*, 2024, doi: 10.1088/1758-5090/ad9fdf.
- [65] Le N N, Frater I, Lip S, *et al.* Hypertension precision medicine: The promise and pitfalls of pharmacogenomics [J]. *Pharmacogenomics*, 2025, 26(5/6): 183-206.
- [66] Cui S, Fang X Y, Lee H B, *et al.* Modeling of Fabry disease nephropathy using patient derived human induced pluripotent stem cells and kidney organoid system [J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 138.
- [67] Rege J, Turcu A F, Rainey W E. Primary aldosteronism

- diagnostics: KCNJ5 mutations and hybrid steroid synthesis in aldosterone-producing adenomas [J]. *Gland Surg*, 2020, 9(1): 3-13.
- [68] Limou S, Nelson G W, Kopp J B, *et al.* APOL1 kidney risk alleles: Population genetics and disease associations [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2014, 21(5): 426-433.
- [69] Mutchler S M, Baty C J, Kleyman T R. Sodium status modulates the effects of aldosterone on renal transporter expression and tubular remodeling [J]. *FASEB J*, 2022, 36(S1): R4090.
- [70] 朱炳旭, 张儒奇, 陈林, 等. 中药活性成分调控线粒体自噬治疗高血压及其并发症的研究进展 [J]. *中草药*, 2025, 56(12): 4453-4463.
- [71] 王杨淑怡, 张治祥, 赵明君. “三因制宜”论治高血压病 [J]. *中医学报*, 2020, 35(11): 2302-2305.
- [72] 方祝元. 中医药治疗高血压病临床述评 [J]. *江苏中医药*, 2019, 51(8): 1-6.
- [73] 吕昀, 程文倩, 牛可敬, 等. 基于多维整合策略的中药复方制剂质量评价研究 [J]. *中草药*, 2024, 55(22): 7847-7856.
- [74] 王立英, 李天星, 白帆, 等. 中药防治高血压的现代生物学机制研究进展 [J]. *世界中医药*, 2023, 18(18): 2690-2695.
- [75] Zhang S, Kan E L, Kamm R D. Integrating functional vasculature into organoid culture: A biomechanical perspective [J]. *APL Bioeng*, 2022, 6(3): 030401.
- [76] Yang J Y, Jiang Y, Li M X, *et al.* Organoid, organ-on-a-chip and traditional Chinese medicine [J]. *Chin Med*, 2025, 20(1): 22.
- [77] Zhang H X. Exploring herbal compounds as targeted therapies for breast cancer: Insights from network pharmacology, molecular docking, MD simulation, ADME-toxicity and DFT profiles [J]. *Iran J Pharm Res*, 2024, 23(1): e153579.
- [78] Rigby S P. Uses of molecular docking simulations in elucidating synergistic, additive, and/or multi-target (SAM) effects of herbal medicines [J]. *Molecules*, 2024, 29(22): 5406.
- [79] Thakur A, Sharma B, Parashar A, *et al.* 2D-QSAR, molecular docking and MD simulation based virtual screening of the herbal molecules against Alzheimer's disorder: An approach to predict CNS activity [J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2024, 42(1): 148-162.
- [80] Czerniecki S M, Cruz N M, Harder J L, *et al.* High-throughput screening enhances kidney organoid differentiation from human pluripotent stem cells and enables automated multidimensional phenotyping [J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 22(6): 929-940.
- [81] Wang H, Zhu W, Xu C, *et al.* Engineering organoids-on-chips for drug testing and evaluation [J]. *Metabolism*, 2025, 162: 156065.
- [82] Xu Z T, Yang H, Zhou Y R, *et al.* Whole-process 3D ECM-encapsulated organoid-based automated high-throughput screening platform accelerates drug discovery for rare diseases [J]. *Life Med*, 2025: lna021.
- [83] Yan X Y, Tan D, Yu L, *et al.* A high-throughput and logarithm-serial-dilution microfluidic chip for combinational drug screening on tumor organoids [J]. *ACS Pharmacol Transl Sci*, 2024, 7(12): 4135-4143.
- [84] 黄蕊, 苏联麟, 季德, 等. 类器官技术在中医药领域的应用全景: 从基础机制到临床实践的机遇与挑战 [J]. *南京中医药大学学报*, 2025, 41(7): 856-868.
- [85] Zhao Y M, Landau S, Okhovatian S, *et al.* Integrating organoids and organ-on-a-chip devices [J]. *Nat Rev Bioeng*, 2024, 2: 588-608.
- [86] Liu K L, Chen X W, Fan Z, *et al.* From organoids to organoids-on-a-chip: Current applications and challenges in biomedical research [J]. *Chin Med J*, 2025, 138(7): 792-807.
- [87] Man Y Q, Liu Y F, Chen Q W, *et al.* Organoids-on-a-chip for personalized precision medicine [J]. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13(30): e2401843.
- [88] 孙昊堃, 高原, 朱明军, 等. 人诱导多能干细胞与类器官: 用于优化中药的致心律失常风险预测 [J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(20): 5404-5409.
- [89] Liu J, Li T T, Li R H, *et al.* Hepatic organoid-based high-content imaging boosts evaluation of stereoisomerism-dependent hepatotoxicity of stilbenes in herbal medicines [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 862830.
- [90] 丁明宁, 薛晓勇, 李晓骄阳. 肝胆类器官在中药研究中的应用进展 [J]. *中草药*, 2021, 52(18): 5789-5795.
- [91] Mou X, Zhang A L, He T, *et al.* Organoid models for Chinese herbal medicine studies [J]. *Acta Mater Med*, 2023, 2(1): 64-71.
- [92] Liu B, Wang S, Ma H, *et al.* Heart-on-a-chip: A revolutionary organ-on-chip platform for cardiovascular disease modeling [J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 132.
- [93] 范斯文. 基于体外心脏类器官和体内压力超负荷心衰模型的冠心病注射液抗心力衰竭药效评价和作用机制研究 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2022.

[责任编辑 赵慧亮]