

诱导多能干细胞构建心脏和血管类器官研究新进展

刘昱圻^{1, 2} 陈韵岱^{1, 2}

【摘要】 心血管疾病 (CVD) 是全球死亡和致残的首要疾病, 其机制和治疗研究依赖于有效的疾病模型, 但传统 2D 细胞培养和动物模型因种属差异和病理机制的不同, 一定程度上限制其临床转化。近年来, 诱导多能干细胞 (iPSC) 与类器官技术的融合为心血管研究开辟新范式, 通过体细胞重编程获得患者特异性 iPSC, 结合 3D 生物打印与微流控技术, 成功构建出具备电传导、收缩功能和血管网络的心脏类器官及多器官芯片系统。这些模型不仅能精准模拟心肌损伤、动脉粥样硬化等疾病的动态进程, 还可用于药物心脏毒性的评估、构建疾病模型, 以及疾病机制的探索和再生医学等。然而, 当前技术仍存在类器官成熟度低、批次间异质性和神经-免疫微环境缺失等瓶颈。未来研究将聚焦于生物工程的建立、多疾病微环境构建, 以及 CRISPR-Cas9 基因编辑联合移植治疗等方面, 以推动心血管精准医疗与再生医学的临床转化。

【关键词】 诱导多能干细胞; 心血管; 类器官; 共培养; 疾病模型; 3D 生物打印

Progress of inducing multipotent stem cells to construct cardiac and vascular organoids

Liu Yuqi^{1,2}, Chen Yundai^{1,2}. ¹Department of Cardiology, the Sixth Medical Centre, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100037, China; ²Department of Cardiology, the First Medical Centre, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: Chen Yundai, Email: cyundai@vip.163.com

【Abstract】 Cardiovascular disease (CVD) remains the leading cause of global mortality and disability, and its mechanisms and treatment research rely on effective disease models. However, the clinical translation of research findings has been limited by the inherent constraints of traditional two-dimensional cell cultures and animal models, which often fail to fully recapitulate human pathophysiology due to interspecies differences. In recent years, the convergence of induced pluripotent stem cell (iPSC) technology and organoid systems has established a transformative paradigm for cardiovascular research. By reprogramming patient-derived somatic cells into iPSC and leveraging three-dimensional bioprinting and microfluidic platforms, researchers have successfully engineered cardiac organoids and multi-organ chip systems that exhibit functional electrophysiology, contractility, and vascular networks. These advanced models not only faithfully replicate dynamic disease processes, such as myocardial injury and atherosclerosis, but also enable applications in drug cardiotoxicity assessment, disease modeling, mechanistic investigations and regenerative medicine. Nevertheless, critical challenges persist, including low organoid maturity, batch-to-batch heterogeneity, and the absence of neuro-immune crosstalk in current systems. Future research will focus on bioengineering innovations, constructing multi-disease microenvironments, and combinatorial approaches like CRISPR-Cas9 gene editing coupled with transplantation therapy to accelerate the translation of precision medicine and regenerative therapies for CVD.

【Key words】 Induced pluripotent stem cell; Cardiovascular; Organoids; Co-culture; Disease models; 3D bioprinting

心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 是全球范围重要的公共卫生问题, 每年导致数百万人死亡, 并造成巨

额医疗开支^[1]。《全球心血管疾病负担报告》显示, 2022 年 CVD 导致全球约 1 980 万人死亡, 同时致使伤残损失健康寿命年达 4 490 万年, 且约 34 % 的心血管死亡事件发生在 70 岁之前^[2]。1990 年至 2022 年, 全球年龄标准化 CVD 死亡率从 358.4/10 万降至 233.2/10 万, 心血管死亡人数却从 1 240 万激增至 1 980 万, 反映出全球人口增长、老龄化加剧, 以及代谢、行为和环境等危险因素的综合影响。

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2025.05.006

基金项目: 国家自然科学基金区域创新发展联合基金 (U23A20109)

作者单位: 100037 北京, 解放军总医院第六医学中心心血管内科¹;

100853 北京, 解放军总医院第一医学中心心血管内科²

通信作者: 陈韵岱, Email: cyundai@vip.163.com

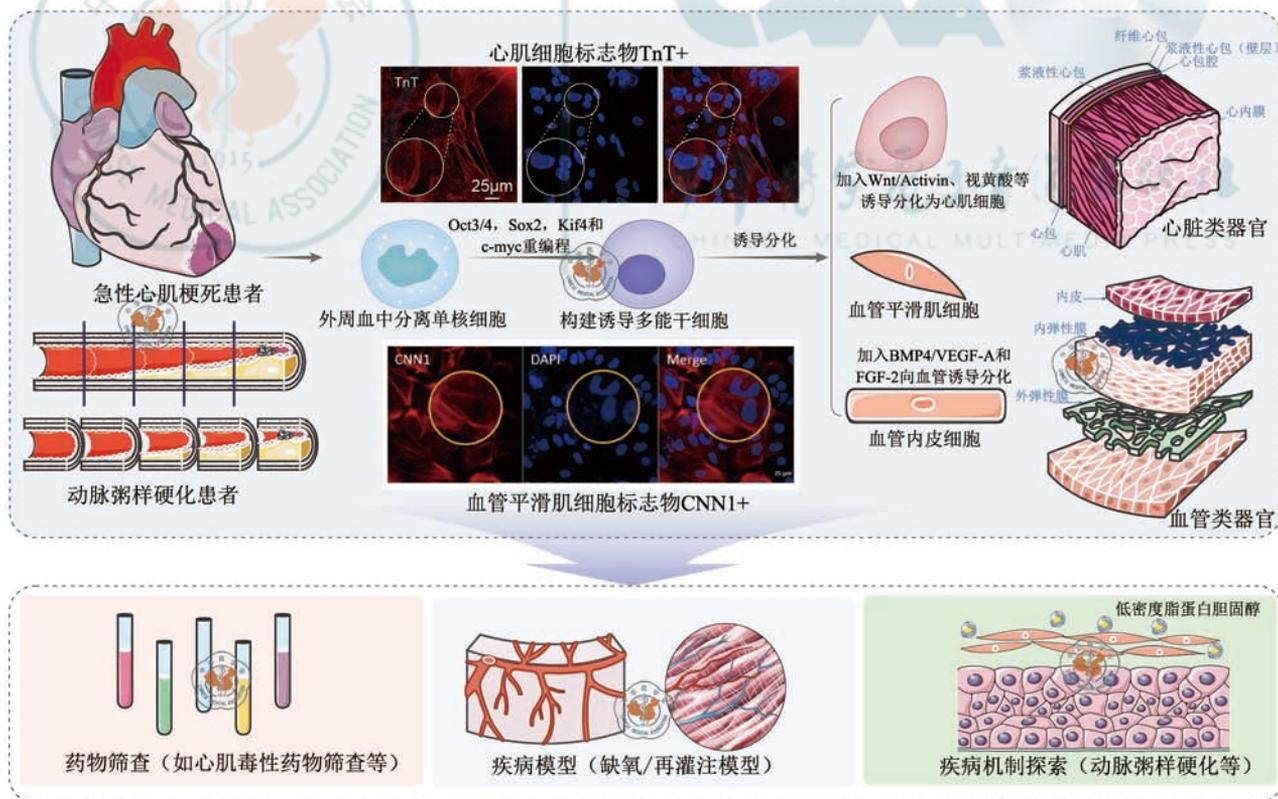
为应对这一严峻挑战, CVD 的基础与转化研究不断深入。近年来, 表观遗传学修饰在 CVD 中的作用日益受到关注, 相关研究为心血管衰老和疾病机制提供新视角^[3]。同时, 心血管基因组学领域也取得重要进展, 特别是通过 H3Africa 项目和百万退伍军人计划等大型研究, 在队列人群中与 CVD 相关的新遗传变异^[4]。然而, 目前 CVD 研究面临的困境, 主要包括传统的二维 (two-dimensional, 2D) 细胞培养和动物模型难以全面再现人类心血管系统的复杂生理环境, 例如, 啮齿类动物 (小鼠和大鼠) 缺乏人类动脉粥样硬化斑块破裂的病理特征^[5]。大型动物 (猪和犬) 心脏结构与人类接近, 但实验成本高昂且操作周期长 (≥ 6 个月), 阻碍高通量筛选^[6]。动物模型往往无法模拟人类免疫微环境, 例如在啮齿动物中无法完全模拟心肌炎免疫应答微环境等问题。此外, 大量新药在临床前通过细胞或动物模型筛选, 却在 III 期临床试验中失败。分析其主要原因在于传统模型无法准确预测人体内的药物效应与毒性等。为克服这些长期存在的挑战, 诱导多能干细胞 (induced pluripotent stem cells, iPSC) 与类器官 (organoids) 技术迅速兴起, 成为 CVD 研究的新平台。iPSC 技术可以从患者体细胞重编程获得多能状态的干细胞, 进一步分化成各种细胞类型。类器官技术则通过三维 (three-dimensional, 3D) 培养模拟组织器官的结构和功能。

二者相结合, 研究者可以构建更接近人体生理状态的体外模型, 对 CVD 的建模、药物筛选、毒性测试和机制研究具有重要意义^[7] (图 1)。

2 iPSC 与类器官技术的兴起

2.1 iPSC 的生物学特性

iPSC 由 Takahashi 和 Yamanaka^[8] 于 2006 年首次报道。他们通过导入关键转录因子 Oct4、Sox2、Klf4 和 c-Myc 等, 将成体体细胞重编程为类似胚胎干细胞的状态。iPSC 具有与胚胎干细胞相似的多能性, 能够在适当条件下分化为三胚层的各种细胞类型^[9-10]。例如, iPSC 可分化成功能性细胞, 并保留供体患者的疾病基因特征, 用于体外研究和药物筛选^[11-12]。iPSC 在分化过程中会保留供体细胞的表现遗传记忆, 这种“起源记忆”特性使其在特定谱系分化中表现出优势^[13]。iPSC 还具有可扩增性和可冻存特性, 因具有几乎无限的增殖能力可以持续提供实验所需细胞^[14-15]。与胚胎干细胞相比, iPSC 的获取主要从外周血单核细胞, 减少伦理问题^[16]。因此, iPSC 被认为是再生医学和疾病建模的理想细胞来源, 可以进行个性化疾病机制研究和药物筛选等^[17]。最新研究发现, iPSC 可通过非侵入性方式从尿液细胞获得, 提高患者接受度^[17]。在临床应用方面, iPSC 已成功分化为间



注: TnT 为肌钙蛋白 T; CNN1 为钙调蛋白 1; Wnt/activin 为 Wnt/activin 信号通路; VEGF-A 为血管内皮生长因子 A; FGF-2 为成纤维细胞生长因子 -2; BMP4 为骨形态发生蛋白 4。从心肌梗死或者动脉粥样硬化等疾病患者的外周血, 分离单核细胞, 经体外重编程, 构建 iPSC 细胞系, 分别通过激活 Wnt/Activin 或 BMP4/VEGF 等信号通路, 分化为心肌细胞 (TnT+)、平滑肌细胞 (CNN1+), 最终经 3D 培养分别组装成心脏类器官和血管类器官模型。构建的心脏和血管类器官模型, 可用于药物筛选 (如心肌毒性评估)、疾病建模 (如缺氧再灌注损伤模型) 和机制研究 (动脉粥样硬化的形成机制等) 多种应用场景

图 1 iPSC 体外重编程构建心脏及血管 3D 结构示意图

充质干细胞和视网膜神经节细胞等多种功能细胞,并用于开发新型免疫细胞疗法^[18-19]。然而,iPSC技术仍面临分化效率、基因表达稳定性等挑战,还需要进一步优化培养条件和分化方案^[20-22]。

2.2 类器官技术的发展

类器官是由 iPSC 或成体干细胞,在体外 3D 培养条件下,通过自组织形成的,具有类似真器官的组织结构和功能^[23]。传统 2D 培养和动物模型存在的局限,使类器官成为一种重要的替代方案。类器官技术于 2009 年由 Clevers 团队率先将小鼠肠道成体干细胞培育成功,随后迅速扩展到脑、肝、肺、肾、视网膜和心脏等多种组织^[24]。类器官内存在自我更新的干(祖)细胞和多种分化细胞类型,其基因表达、结构与真实器官高度一致,能够稳定培养并传代^[23]。相比传统 2D 体系,类器官可以更好地模拟体内组织基因型、结构和功能,特别适用于疾病机制研究和药物筛选^[25]。例如,在药物研发中,类器官可以模拟人体组织对药物的吸收动力学和毒性效应,有助于提高筛选效率和准确性^[26]。近年来,随着基因组编辑技术如 CRISPR-Cas9 的发展,类器官技术在精准模拟疾病模型方面取得进展^[27]。在肿瘤研究领域,这种保留肿瘤分子特征的患者来源类器官模型,被广泛应用于药物筛选和个性化治疗方案的制定^[28]。此外,3D 生物打印技术的引入进一步推动类器官构建的标准化和规模化,使其在组织工程和再生医学领域展现出巨大潜力^[29-30]。但类器官技术目前仍面临肿瘤微环境模拟不足、批次间差异和标准化流程缺乏等问题^[31],需要通过多学科交叉合作来优化培养体系并拓展临床应用范围^[32]。

3 iPSC 诱导心脏类器官在 CVD 研究中的应用

3.1 iPSC 构建心脏和血管类器官的关键技术

iPSC 采用体外分化诱导或 3D 培养等方法构建心脏及血管类器官。首先将 iPSC 向中胚层诱导,再通过诱导分化剂,包括骨形态发生蛋白 4 (bone morphogenetic protein 4, BMP4)、激活素 A 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 等,分别向心肌或血管内皮细胞和平滑肌细胞诱导分化。其次,在 3D 结构或悬浮培养系统中共培养心肌细胞、内皮细胞和成纤维细胞等多种心血管细胞。当前的技术包括胚体球 (embryoid body, EB) 法、微流控芯片和生物打印等。有研究者通过 iPSC 技术构建包含多种关键心脏细胞类型的心脏类器官,并结合微流控芯片技术模拟污染物对心脏的动态损伤^[33],这种微流控平台通过精确控制流体剪切力、灌注速率和生化梯度等,提高类器官的血管化程度和电生理功能成熟度^[34]。血管类器官方面,有研究者通过同时激活 ETV2 和 NKX3.1 转录因子,实现 iPSC 大规模、快速生成直径约 250 μm 的功能性血管类器官,无须基质胶就可以进行快速分化^[23],该策略通过多种转录因子联合调控内皮细胞分化进程,突破传统血管类器官依赖外源生长因子的限制^[35]。最新研究显示,将人 iPSC 来源的心肌细胞 (human iPSC-derived cardiomyocytes, hiPSC-CM)

与心脏成纤维细胞 (human iPSC-derived cardiac fibroblasts, hiPSC-CF) 共培养形成的自组装心脏类器官,能提高心肌收缩功能和电生理特性^[36]。此外,基于生物打印技术的最新进展,可实现心肌与血管细胞在 3D 空间中的精确排布,构建具有仿生血管网络结构和层次化腔室的心血管类器官^[37]。这些进展表明,通过多细胞共培养、基因编程和微环境优化等手段,可以得到结构更成熟、功能更完善的心脏和血管类器官^[26]。特别是微流控芯片与 3D 生物打印技术的整合推动高通量药物筛选和个性化医疗的发展^[37]。人 iPSC 来源的心脏类器官 (human iPSC derived cardiac organoids, hiPSC-COs) 在药物毒性研究中优于传统 2D 模型^[38]。

3.2 iPSC 构建类器官模拟 CVD

iPSC 衍生的心脏类器官已广泛用于遗传性和获得性心脏病的体外模型^[39]。特别是对于遗传性心肌病,包括扩张型心肌病 (dilated cardiomyopathy, DCM)、肥厚型心肌病 (hypertrophic cardiomyopathy, HCM) 和心律失常等多种疾病,可利用患者来源的 iPSC 构建类器官,模拟疾病表型^[40]。早在 2015 年研究者就通过 iPSC 技术构建携带肌节蛋白 titin 突变 (TTN-truncating variants, TTNtvs) DCM 患者来源的心肌细胞,并证实 titin 蛋白功能异常,使心肌细胞对机械应力和 β 肾上腺素能刺激反应能力受损,导致 DCM^[41]。2019 年,另一项研究通过该技术构建携带罕见的 c.740C >T (p.T247M) 突变 HCM 患者来源的心肌细胞系,发现 HCM 患者心肌细胞表现出肥大、肌原纤维紊乱、高收缩性、松弛受损和肌丝 Ca^{2+} 敏感性更高,伴有动作电位持续时间延长和 L 型 Ca^{2+} 电流增强^[42]。此后,研究者通过 iPSC 构建携带 KCNH2 基因 N588K 突变的短 QT 综合征 (short QT syndrome, SQTS) 患者的心肌细胞,并使用膜片钳在细胞水平上评估动作电位 (action-potential, AP) 和 IKr 电流特性,探索心律失常的机制^[43]。上述研究表明,患者 iPSC 分化形成的心肌细胞在多种离子通道和收缩性方面与健康对照不同,并证实基因突变导致病理表型^[44]。值得注意的是,最新研究通过整合血管细胞提升心脏类器官的疾病模拟能力,含有内皮细胞和成纤维细胞的血管化心脏类器官能更准确地模拟心肌缺血后微环境的变化^[45]。对于缺血性心脏病,包括心肌梗死和心力衰竭等,研究者通过给予刺激因子或缺氧条件,模拟心肌损伤环境^[46]。例如,Thomas 等^[47]利用 SARS-CoV-2 感染的心脏类器官筛选趋化因子配体 2 (chemokine ligand 2, CCL2) 抑制剂,成功缓解病毒介导的心功能损伤,为病毒感染导致心血管损伤提供直接证据以及新的干预靶点。另有研究通过患者特异性类器官,检测 HCM 药物的疗效,避免临床试验中的潜在风险^[44]。

iPSC 衍生的血管类器官 (blood vessel organoid, BVO) 是一种能够高度模拟人体血管结构与功能的体外模型,由内皮细胞和血管平滑肌细胞等多种细胞类型自组装形成 3D 血管样结构,为研究血管疾病提供新颖且可靠的平台^[48]。近年来,研究者进一步开发出可模拟动脉粥样硬化病理微环境的 BVO 模型,通过引入流体剪切应力、低密度脂蛋白、促炎细

胞因子及单核细胞共培养等多种因素,成功构建出动脉粥样硬化性 BVO^[49]。在该模型中,可观察到一系列典型动脉粥样硬化病理表型的出现,包括内皮功能障碍、炎症反应激活、泡沫细胞形成、纤维斑块积聚乃至斑块钙化等现象,提升 BVO 在 CVD 机制研究的应用价值。此外,结合基因编辑技术,如 CRISPR/Cas9,修复 iPSC 中致病的突变基因后,研究类器官病理及功能的变化,探索突变基因在 CVD 发生中的作用及机制^[50],为 CVD 机制研究提供新的方向。

3.3 iPSC 构建类器官构建药物筛选平台

心脏类器官的多细胞 3D 结构使其成为体外药物筛选的优异平台。与传统 2D 细胞不同,心脏类器官能更真实地模拟心肌细胞在组织环境中的功能和结构状态,因此在药效和毒性评价上更具有代表性^[51-52]。通过类器官微流控芯片结合自动化成像系统,可实现高通量药物筛查,例如, Tigar 等^[53]使用 3D 结构的人源性心脏类器官芯片,结合微型荧光显微镜以及人体类器官的光学钙分析技术,对影响心脏电生理的药物,包括多非利特、奎尼丁和毒胡萝卜素等多种药物的心脏毒性进行测定。此外,通过 AI 辅助分析,例如基于新的算法进行深度学习,结合新的成像技术,对心脏类器官的形态和功能进行精准分析。例如,通过光学相干断层扫描结合 AI 深度学习算法,实现对心脏类器官的快速、非侵入性成像和自动分割,进一步通过 3D 分割网格和“数字类器官查看器”工具进行可视化分析^[54]。此外,通过流形学习 (manifold learning) 和无监督机器学习方法,对 230 种不同几何模型的心脏类器官根据其功能相似性进行聚类分析,揭示钙瞬时上升时间在区分类器官几何模式和聚类结果中的关键作用^[55]。越来越多的研究证实心脏类器官在药物筛选方面具有独特的优势。例如, hiPSC-COs 可通过模拟 Na⁺、Ca²⁺ 和 hERG 通道抑制等作用机制,为心脏毒性筛查提供电生理相关性更高的研究模型^[56]。有研究从 hiPSC-CM 中筛选出 30 种诱导增殖的化合物,并重点研究其中 5 种多靶点活性化合物的作用及机制^[57]。此外,为验证药物反应,研究采用临床常用药物洛伐他汀对动脉粥样硬化 BVO 模型进行处理,并观察到动脉粥样硬化表型缓解。同时,该研究还评估纳米氧化石墨烯 (nano-sized graphene oxides, NGO) 的治疗潜力,发现 NGO 可通过其抗炎特性促进巨噬细胞向 M2 型极化,从而有效减轻类器官的病理损伤^[49]。综上,心脏类器官在筛选新型药物、探究新药靶点和评估潜在心脏毒性方面都取得进展,通过提升筛查通量和预测准确性,有望加速心血管药物的发现与优化。

3.4 构建类器官模型探索 CVD 机制

利用 iPSC 技术构建心脏类器官,研究者可以在体外探究复杂的心血管病理过程。一方面,通过生物化学和组学分析类器官,可以揭示疾病过程中关键调控分子和信号通路的变化。利用 hiPSC-CM 和 hiPSC-CF 构建心脏类器官,通过转录组分析发现共培养可改善类器官的形态和基因表达谱,模拟心脏病理机制包括纤维化、收缩功能障碍等^[56]。此外,自组装心脏类器官 (self-organizing cardiac organoids, SCOs)

通过基因表达分析验证从干细胞标志物 (OCT4 等) 向心脏标志物 (TNNT2 等) 的转变,并利用内皮素-1 (endothelin-1, ET-1) 处理成功诱导心力衰竭特征^[58]。另一方面,利用多细胞共培养类器官,还可以研究细胞间的相互作用在疾病发展中的作用^[59]。例如,目前已有研究利用类器官重建心肌纤维化^[60]和动脉粥样硬化^[49]等病理过程,并通过转录组等多组学分析证实病理改变与细胞周期、炎症通路的相关性。最近,研究者通过将 BVO 包封在黏弹性明胶/ β -环糊精组装动态水凝胶或甲基丙烯酸酯明胶非动态水凝胶中,研究发现与非动态水凝胶比较,动态水凝胶机械微环境通过提高间充质干细胞中 Notch 受体 3 的信号传导和下调内皮细胞中血小板衍生生长因子 B (platelet-derived growth factor-B, PDGF-B) 的表达促进血管小动脉分化,和心肌梗死后功能恢复^[61]。此外, iPSC 具有可编辑特性,利用 CRISPR/Cas9 在 iPSC 水平纠正突变后,验证特定突变是否引起病理表型。例如,在 TNNT2 基因突变 (p.R183W) 导致的 DCM 模型中,突变的 iPSC-CM 表现出线粒体功能受损,而通过 CRISPR/Cas9 纠正突变后,线粒体和心肌功能得到改善^[62]。研究结果表明 iPSC 类器官为 CVD 发病机制研究提供理想的实验平台。

3.5 心脏-血管类器官共培养系统的应用

心脏与血管系统在生理上高度耦合,但研究单一心脏或血管难以反映心血管整体情况。因此,心脏-血管共培养体系逐渐成为研究热点。研究者将心脏类器官与血管类器官或微血管网络结合,模拟完整的心血管微环境^[63]。例如, Ghosheh 等^[64]构建心脏类器官和血管腔共培养 3D 结构,嵌入心腔内的传感器能够同时测量氧气摄取、细胞外电位和心脏机械收缩,也表明这种共培养体系更好的地对压力负荷。还有研究者通过将 iPSC 分化出的内皮细胞/血管壁细胞与心脏类器官共培养,可在心脏类器官中生成血管结构,提高氧气和营养供应,延长培养的生存性。研究进一步证实,内皮衍生的层粘连蛋白 $\alpha 5$ 链 (laminin subunit alpha-5, LAMA5) 调节成熟肌节蛋白的表达和收缩性,血管细胞的旁分泌血小板衍生生长因子受体 β (recombinant platelet derived growth factor receptor beta, PDGFR β) 信号上调基质沉积,以增强心脏类器官的收缩力。并且研究还发现血管细胞可以影响炎症因子引起的舒张功能障碍程度,并通过旁分泌作用影响内皮素功能,进一步证实血管细胞在类器官共培养模型中的重要性^[45]。此外,有研究者将心脏类器官集成到微流控芯片中,形成“心脏-血管芯片”平台^[63, 65]。最近,动脉芯片模型成功再现动脉壁结构和血流动力学对管腔细胞的影响,通过蛋白质组学分析揭示血管平滑肌细胞在生理和病理拉伸条件下的差异表达^[66]。以上这些共培养体系的应用,包括整体心血管模型的构建,可用于研究心脏与血管之间的病理交叉机制,在药物筛选时可以更加真实地评估药物在心血管系统内的整体作用。总体而言,心脏-血管共培养技术使类器官研究从单一组织迈向多器官协同,为更真实模拟体内心血管系统功能提供重要工具。

3.6 iPSC 诱导心血管类器官在再生医学领域应用进展

成人心脏的再生能力极为有限,其心肌细胞年更新率约 1%^[67]。因此,通过促进原位心肌细胞增殖或直接移植功能完整的心肌细胞以替代坏死组织,已成为心脏再生领域的重要策略。近年来,研究人员通过 iPSC 技术构建多种心脏和血管细胞,包裹于 I 型胶原内的 3D 人类心脏类器官。将该类器官植入 3D 打印的聚乳酸支架并缝合至裸鼠腹膜腔后,移植术后 1 个月,心肌细胞在转录组和超微结构层面均有显著的成熟度。此外,该类器官内初步形成的血管网络能够支持氧气与营养物质交换及代谢废物清除,其血管生成因子富集的微环境还可促进宿主内皮细胞向类器官内迁移和整合^[68]。另一方面,研究还开发出源自 iPSC 的 BVO,该类器官由内皮细胞和周细胞构成,经中胚层诱导后通过血管出芽形成内皮网络,并进一步成熟为周细胞覆盖且具有完整基底膜的稳定血管结构,这一进展为人体器官再生提供重要平台^[69]。

心血管器官移植长期以来是终末期 CVD 的主要治疗手段,但供体严重短缺与需求持续增长的矛盾日益突出,iPSC 技术进步推动类器官的发展,为 CVD 器官移植提供可行路径。使用患者或供体来源细胞构建的类器官还具有极少引发移植排斥反应的突出优势。在一项临床研究中,研究人员通过开胸手术将无致癌基因突变的自体或同种异体 iPSC 来源心肌细胞贴片移植至缺血性心脏病患者的左心外膜^[70]。心肌梗死小鼠模型中,iPSC-CM 构建的细胞膜贴片移植到心肌梗死区,可以促进移植区室壁运动功能恢复,且未发生严重不良事件,表明细胞贴片具有良好的耐受性与安全性^[71]。Tan 等^[72]采用导电硅纳米修饰心脏类器官,将其与 hiPSC-CM 及非肌细胞,构建复合类器官。在移植至缺血/再灌注损伤的大鼠心脏后,纳米修饰类器官增强心肌细胞的成熟度和电耦合性,促进心脏收缩功能的恢复,并有效减轻左心室不良重构。上述研究凸显 iPSC 构建类器官在应对移植挑战、推动心血管再生治疗方面的重要潜力。

4 iPSC 类器官技术的挑战与局限性

尽管 iPSC 和类器官技术潜力巨大,但目前仍面临多方面挑战^[73-74]。技术与生物学挑战包括:

4.1 成熟度不足

目前多数 iPSC 衍生心肌细胞的成熟度偏低,接近胎儿期特征,尚不能完全模拟成人心肌细胞的生理功能,包括动作电位,离子通道电生理特征等^[75]。

4.2 异质性和可重复性

iPSC 分化和类器官培养存在异质性,主要原因包括供体来源的 iPSC 保留原始细胞的表现遗传特征,导致分化过程中的倾向性差异^[76];细胞密度、传代次数和基质胶批次(如 Matrigel)会影响类器官形态和基因表达谱^[77];血管类器官对流体剪切力、氧梯度敏感和静态培养易导致内皮-周细胞比例失衡等^[78]。当前欧洲干细胞研究联盟提出标准化的干细胞分化流程,适用于类器官构建的全流程:首先在

类器官生成阶段,标准化初始细胞接种密度,尽可能采用自动化技术,例如微流控平台,控制细胞聚集过程以减少人为误差^[79];其次,培养过程中需规范基质的选择,如 Matrigel 等支架材料,同时通过高通量生物打印技术实现复杂结构的精确构建^[80];第三,建立统一的实验室建设标准和质量控制体系,具体包括 iPSC 质量检测、培养条件监控(pH 值、温度)及建立标准操作文档。这些措施组成从细胞分离到功能评估的全流程标准化框架,有助于提高 iPSC 分化和类器官培养的可重复性。

4.3 微环境构建不足限制模型应用范围

目前类器官多局限于单一器官系统,缺少免疫细胞、神经纤维和内分泌等其他系统成分的参与^[81-82]。缺乏多系统协同作用的模拟环境,例如,在研究心肌炎症损伤和神经调控心律失常等涉及多系统交互的病理过程中,目前心脏类器官不能完全模拟免疫微环境以及心脏与其他器官之间复杂的交互作用。生理力学与电信号缺失:心脏在发育和收缩周期中经历多种机械力作用,包括组织弹性、收缩力、血流和拉伸等。目前心脏类器官尚未有效引入生理性的力学改变与心电信号,而这些因素对心肌细胞分化成熟、收缩同步性和钙离子稳态具有重要的影响^[83]。导致当前大多数类器官表现出类似胎儿期的功能特征,其电生理和力学参数尚不能完全模拟成人心肌电生理特性^[84]。

4.4 血管化不足

缺氧和营养供应不足是体外 3D 培养的常见问题。虽然已有部分突破,例如通过正向编程生成血管类器官,但构建可灌注、与宿主快速融合的血管网络仍有一定难度^[64]。

4.5 伦理与法规问题

虽然 iPSC 来源于成体细胞,相对避免胚胎干细胞的伦理争议,但仍涉及供体知情同意和基因隐私等伦理问题。此外,对于类器官的质量标准、分级管理和临床应用等方面,现行法规尚不完善,需要建立标准化的规范和专职的监管部门。

这些挑战表明,当前类器官技术在成熟度、多样性和规范化方面仍有待提升。对于 iPSC,如何保持遗传稳定性和避免肿瘤化风险也是未来必须解决的问题。监管机构和伦理委员会需要明确标准,确保类器官研究和应用的安全性和可持续性。

5 未来心血管类器官研究发展方向

5.1 技术优化与成熟度提升

通过生物工程手段优化培养条件,如引入电刺激、3D 生物打印和生长因子梯度等,促进 iPSC 衍生心肌和血管细胞成熟。同时,整合微流控和纳米技术,构建更精细的培养体系,实现自动化和标准化培养。纳米材料和递送系统可用于改善类器官的供养和刺激,比如纳米纤维支架为细胞提供物理支撑^[45]。

5.2 个性化医疗

利用患者自身 iPSC 和组织,制备患者特异的心脏类器官,用于药物筛选和耐受性评估,实现精准用药。如为

心力衰竭或心肌病患者筛选合适的药物组合,避免大规模临床试验造成不良后果。此外,结合基因组学和人工智能技术,通过高通量测序与模型预测优化疾病模型和个体化治疗策略^[63]。

5.3 再生医学与基因编辑结合

将 iPSC 类器官用于组织再生和移植是未来临床应用的重要前景。未来可通过基因编辑改造 iPSC, 增强其再生能力或修复致病基因, 如通过 CRISPR/Cas9 纠正突变基因, 修正突变基因后恢复细胞功能, 为遗传性心脏病提供治愈的希望。此外, 还可以改良分化策略, 将 iPSC 诱导分化成熟的心脏类器官移植到动物模型中, 评估其修复功能, 为临床治疗奠定基础。也可通过 iPSC 类器官构建动态病理评估平台, 针对心力衰竭亚型, 包括左室射血分数保留的心功能不全等, 进行个性化治疗; 同时, 将免疫细胞共培养与类器官芯片结合, 形成完整的生理系统模拟不同病因导致的心肌炎等。类器官作为细胞治疗载体, 例如装载抗纤维化 miRNA 的水凝胶或基因编辑的药物递送平台, 是未来再生医学的新方向^[81-82]。

5.4 构建多种疾病微环境

多种细胞类型的类器官能更准确地模拟组织复杂性, 对研究多病因 CVD 尤为重要^[58]。例如, 建立免疫细胞(如巨噬细胞)共培养模型, 模拟炎症反应等病理过程; 与神经细胞共培养, 模拟心脏的神经调控机制; 与内分泌细胞共培养, 探索多种激素对心脏功能的影响及分子机制。

5.5 构建力-电-流耦合微环境

未来构建力-电-流耦合微环境有望提高类器官的功能成熟度^[62], 使其更接近成人心肌状态, 如通过外加电场模拟心脏电活动, 促进心肌细胞成熟和电生理功能; 应用周期性机械拉伸模拟心脏搏动, 增强同步收缩功能和细胞排列; 通过血流剪切力, 促进血管网络形成和内皮细胞功能。

随着技术的进步和多学科交叉, iPSC 心脏/血管类器官将在 CVD 研究和治疗中发挥更大作用。它们不仅有望成为新药研发和病理学研究的平台, 将成为未来干细胞临床应用的重要组成部分, 推动个性化精准医疗的落地。

6 总结与展望

综上所述, iPSC 诱导的心脏和血管类器官作为新兴的 3D 体外模型, 为 CVD 研究带来变革性的工具。与传统模型相比, 类器官更能反映人体器官的结构和功能特征, 使得疾病建模、药物筛选和毒性评估更加精准。当前研究已在遗传性心肌病、缺血性心脏病、药物心脏毒性和再生医学等领域取得一系列成果, 并通过多细胞共培养和基因编辑进一步增强模型的结构和功能。然而, 类器官技术还存在成熟度、异质性和标准化等挑战, 需要不断优化培养体系和完善法规监管。未来, 随着纳米技术、生物工程和人工智能等技术的融合发展, 心血管类器官技术将向临床应用和治疗方向发展。研究者有望通过这一平台揭示 CVD 发病的深层机制和加速新药物研发, 并最终实现细胞和组织再生治

疗的临床应用, 为减轻 CVD 负担, 改善患者预后提供强有力的支持。

参 考 文 献

- 1 Leong DP, Joseph PG, McKee M, et al. Reducing the global burden of cardiovascular disease, part 2: prevention and treatment of cardiovascular disease[J]. *Circ Res*, 2017, 121(6):695-710.
- 2 Mensah GA, Fuster V, Murray CJL, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risks, 1990-2022[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 82(25):2350-2473.
- 3 Qiu Y, Xu Q, Xie P, et al. Epigenetic modifications and emerging therapeutic targets in cardiovascular aging and diseases[J]. *Pharmacol Res*, 2025, 211:107546.
- 4 Jurado VJ, Anderson N, Datcher I, et al. Striving towards equity in cardiovascular genomics research[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2025, 27(1):34.
- 5 Laskary AR, Hudson JE, Porrello ER. Designing multicellular cardiac tissue engineering technologies for clinical translation[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2025, 171:103612.
- 6 Li P, Chang Y, Song J. Advances in preclinical surgical therapy of cardiovascular diseases[J]. *Int J Surg*, 2024, 110(8):4965-4975.
- 7 Dutta D, Heo I, Clevers H. Disease modeling in stem cell-derived 3D organoid systems[J]. *Trends Mol Med*, 2017, 23(5):393-410.
- 8 Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors[J]. *Cell*, 2006, 126(4):663-676.
- 9 Graffmann N, Adjaye J. Editorial for special issue: iPSC cells (iPSCs) for modelling and treatment of human diseases[J]. *Cells*, 2022, 11(15):2270.
- 10 Yu P, Liu B, Dong C, et al. Induced pluripotent stem cells-based regenerative therapies in treating human aging-related functional decline and diseases[J]. *Cells*, 2025, 14(8):619.
- 11 Mohite P, Puri A, Dave R, et al. Unlocking the therapeutic potential: odyssey of induced pluripotent stem cells in precision cell therapies[J]. *Int J Surg*, 2024, 110(10):6432-6455.
- 12 Du H, Huo Z, Chen Y, et al. Induced pluripotent stem cells and their applications in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Cells*, 2023, 12(6):971.
- 13 Pei H, Li H, Xu L, et al. Preferential hematopoietic differentiation in induced pluripotent stem cells derived from human umbilical cord arterial endothelial cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2023, 43(5):697-712.
- 14 Cerneckis J, Cai H, Shi Y. Induced pluripotent stem cells (iPSCs): molecular mechanisms of induction and applications[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1):112.
- 15 Tavares-Marcos C, Correia M, Bernardes DJB. Telomeres as hallmarks of iPSC aging: a review on telomere dynamics during stemness and cellular reprogramming[J]. *Ageing Res Rev*, 2025, 109:102773.
- 16 Esteves F, Brito D, Rajado AT, et al. Reprogramming iPSCs to study age-related diseases: models, therapeutics, and clinical trials[J]. *Mech Ageing Dev*, 2023, 214:111854.
- 17 Yin X, Li Q, Shu Y, et al. Exploiting urine-derived induced pluripotent stem cells for advancing precision medicine in cell therapy, disease modeling, and drug testing[J]. *J Biomed Sci*, 2024, 31(1):47.
- 18 Lien CY, Chen TT, Tsai ET, et al. Recognizing the differentiation degree of human induced pluripotent stem cell-derived retinal pigment epithelium cells using machine learning and deep learning-based

- approaches[J]. *Cells*, 2023, 12(2):211.
- 19 Fang M, Allen A, Luo C, et al. Unlocking the potential of iPSC-derived immune cells: engineering iNK and iT cells for cutting-edge immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2024, 15:1457629.
- 20 Edwards MM, Wang N, Massey DJ, et al. Incomplete reprogramming of DNA replication timing in induced pluripotent stem cells[J]. *Cell Rep*, 2024, 43(1):113664.
- 21 McKenna DH, Perlingeiro R. Development of allogeneic iPSC cell-based therapy: from bench to bedside[J]. *EMBO Mol Med*, 2023, 15(2):e15315.
- 22 Zhang L, Liang L, Su T, et al. Regulation of the keratocyte phenotype and cell behavior derived from human induced pluripotent stem cells by substrate stiffness[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2023, 9(2):856-868.
- 23 Gong L, Zhang Y, Zhu Y, et al. Rapid generation of functional vascular organoids via simultaneous transcription factor activation of endothelial and mural lineages[J]. *Cell Stem Cell*, 2025, 32(8):1200-1217.e6.
- 24 Yang S, Hu H, Kung H, et al. Organoids: the current status and biomedical applications[J]. *MedComm*, 2023, 4(3):e274.
- 25 Naderi-Meshkin H, Cornelius VA, Eleftheriadou M, et al. Vascular organoids: unveiling advantages, applications, challenges, and disease modelling strategies[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14(1):292.
- 26 张冰也, 吴羿霏, 杜新. 类器官技术在新药研发中的应用[J]. *药学进展*, 2023, 11(47):849-863.
- 27 Zhou H, Ye P, Xiong W, et al. Genome-scale CRISPR-Cas9 screening in stem cells: theories, applications and challenges[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2024, 15(1):218.
- 28 Rao J, Song C, Hao Y, et al. Leveraging patient-derived organoids for personalized liver cancer treatment[J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(13):5363-5374.
- 29 Huang S, Wu Y, Zhao H, et al. Advancements in bone organoids: perspectives on construction methodologies and application strategies[J]. *J Adv Res*, 2025, 11:S2090-1232(25)00397-2.
- 30 Ho YH, Liao Y, Liao L, et al. Advances of cell printing technology in organoid engineering[J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2025.
- 31 Mei J, Liu X, Tian HX, et al. Tumour organoids and assembloids: patient-derived cancer avatars for immunotherapy[J]. *Clin Transl Med*, 2024, 14(4):e1656.
- 32 Roberto DBN, Wang C, Maity S, et al. Engineered organoids for biomedical applications[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2023, 203:115142.
- 33 Zhang T, Yang S, Ge Y, et al. Unveiling the heart's hidden enemy: dynamic insights into polystyrene nanoplastic-induced cardiotoxicity based on cardiac organoid-on-a-chip[J]. *ACS Nano*, 2024, 18(45):31569-31585.
- 34 Li Y, Huang D, Zhang Y, et al. Microfluidic-assisted engineering of hydrogels with microscale complexity[J]. *Acta Biomater*, 2025, 199:1-17.
- 35 Abilez OJ, Yang H, Guan Y, et al. Gastruloids enable modeling of the earliest stages of human cardiac and hepatic vascularization[J]. *Science*, 2025, 388(6751):eadu9375.
- 36 Patino-Guerrero A, Ponce WR, Kodibagkar VD, et al. Development and characterization of isogenic cardiac organoids from human-induced pluripotent stem cells under supplement starvation regimen[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2023, 9(2):944-958.
- 37 Wang X, Luo Y, Ma Y, et al. Converging bioprinting and organoids to better recapitulate the tumor microenvironment[J]. *Trends Biotechnol*, 2024, 42(5):648-663.
- 38 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.
- 39 Feyen D, McKeithan WL, Bruyneel A, et al. Metabolic maturation media improve physiological function of human iPSC-derived cardiomyocytes[J]. *Cell Rep*, 2020, 32(3):107925.
- 40 Li J, Li Y, Song G, et al. Revolutionizing cardiovascular research: human organoids as a beacon of hope for understanding and treating cardiovascular diseases[J]. *Mater Today Bio*, 2025, 30:101396.
- 41 Hinson JT, Chopra A, Nafissi N, et al. HEART DISEASE. Titin mutations in iPSC cells define sarcomere insufficiency as a cause of dilated cardiomyopathy[J]. *Science*, 2015, 349(6251):982-986.
- 42 Prondzynski M, Lemoine MD, Zech AT, et al. Disease modeling of a mutation in alpha-actinin 2 guides clinical therapy in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *EMBO Mol Med*, 2019, 11(12):e11115.
- 43 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.
- 44 Ye L, Liu J, Lei W, et al. Disruption of cTnT-mediated sarcomere-mitochondrial communication results in dilated cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 2025, 152(6):397-415.
- 45 Voges HK, Foster SR, Reynolds L, et al. Vascular cells improve functionality of human cardiac organoids[J]. *Cell Rep*, 2023, 42(5):112322.
- 46 Du X, Jia H, Chang Y, et al. Progress of organoid platform in cardiovascular research[J]. *Bioact Mater*, 2024, 40:88-103.
- 47 Thomas D, Noishiki C, Gaddam S, et al. CCL2-mediated endothelial injury drives cardiac dysfunction in long COVID[J]. *Nat Cardiovasc Res*, 2024, 3(10):1249-1265.
- 48 Wimmer RA, Leopoldi A, Aichinger M, et al. Human blood vessel organoids as a model of diabetic vasculopathy[J]. *Nature*, 2019, 565(7740):505-510.
- 49 Kong D, Ryu JC, Shin N, et al. In vitro modeling of atherosclerosis using iPSC-derived blood vessel organoids[J]. *Adv Healthc Mater*, 2025, 14(1):e2400919.
- 50 Mallick S, Chakrabarti J, Eschbacher J, et al. Genetically engineered human pituitary corticotroph tumor organoids exhibit divergent responses to glucocorticoid receptor modulators[J]. *Transl Res*, 2023, 256:56-72.
- 51 Tu C, Cunningham NJ, Zhang M, et al. Human induced pluripotent stem cells as a screening platform for drug-induced vascular toxicity[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:613837.
- 52 Xue G, Li X, Kalim M, et al. Clinical drug screening reveals clofazimine potentiates the efficacy while reducing the toxicity of anti-PD-1 and CTLA-4 immunotherapy[J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(5):780-796.e6.
- 53 Tirgar P, Vikstrom A, Sepulveda J, et al. Heart-on-a-miniscope: a miniaturized solution for electrophysiological drug screening in cardiac organoids[J]. *Small*, 2025, 21(6):e2409571.
- 54 Wang B, Ganjee R, Khandaker I, et al. Deep learning based characterization of human organoids using optical coherence tomography[J]. *Biomed Opt Express*, 2024, 15(5):3112-3127.
- 55 Kowalczewski A, Sun S, Mai NY, et al. Design optimization of geometrically confined cardiac organoids enabled by machine learning techniques[J]. *Cell Rep Methods*, 2024, 4(6):100798.
- 56 Shi R, Reichardt M, Fiegler DJ, et al. Contractility measurements for cardiotoxicity screening with ventricular myocardial slices of pigs[J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(14):2469-2481.
- 57 Woo LA, Wintruba KL, Wissmann B, et al. Multi-omic analysis reveals

- VEGFR2, PI3K, and JNK mediate the small molecule induction of human iPSC-derived cardiomyocyte proliferation[J]. *iScience*, 2024, 27(8):110485.
- 58 Bissoli I, Alabiso F, Cosentino C, et al. Modeling heart failure by induced pluripotent stem cell-derived organoids[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2025, 1871(6):167861.
- 59 Fang Y, Jo SK, Park SJ, et al. Role of the circadian clock and effect of time-restricted feeding in adenine-induced chronic kidney disease[J]. *Lab Invest*, 2023, 103(1):100008.
- 60 Tian Y, Tsujisaka Y, Li VY, et al. Immunosuppressants tacrolimus and sirolimus revert the cardiac antifibrotic properties of p38-MAPK inhibition in 3D-multicellular human iPSC-heart organoids[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10:1001453.
- 61 Sun D, Zhang K, Zheng F, et al. Matrix viscoelasticity controls differentiation of human blood vessel organoids into arterioles and promotes neovascularization in myocardial infarction[J]. *Adv Mater*, 2025, 37(5):e2410802.
- 62 Perea-Gil I, Seeger T, Bruyneel A, et al. Serine biosynthesis as a novel therapeutic target for dilated cardiomyopathy[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(36):3477-3489.
- 63 Bai B, Li J, Wang Z, et al. Neural organoids protect engineered heart tissues from glucolipototoxicity by transferring versican in a co-culture system[J]. *Cell Prolif*, 2025, 3:e70070.
- 64 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.
- 65 Gu B, Han K, Cao H, et al. Heart-on-a-chip systems with tissue-specific functionalities for physiological, pathological, and pharmacological studies[J]. *Mater Today Bio*, 2023, 24:100914.
- 66 Liu Y, Zheng J, Zhong L, et al. Vessel-on-a-chip coupled proteomics reveal pressure-overload-induced vascular remodeling[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(19):e2415024.
- 67 Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans[J]. *Science*, 2009, 324(5923):98-102.
- 68 Varzideh F, Pahlavan S, Ansari H, et al. Human cardiomyocytes undergo enhanced maturation in embryonic stem cell-derived organoid transplants[J]. *Biomaterials*, 2019, 192:537-550.
- 69 Wimmer RA, Leopoldi A, Aichinger M, et al. Generation of blood vessel organoids from human pluripotent stem cells[J]. *Nat Protoc*, 2019, 14(11):3082-3100.
- 70 Miyagawa S, Kainuma S, Kawamura T, et al. Case report: transplantation of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocyte patches for ischemic cardiomyopathy[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:950829.
- 71 Chang D, Wen Z, Wang Y, et al. Ultrastructural features of ischemic tissue following application of a bio-membrane based progenitor cardiomyocyte patch for myocardial infarction repair[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10):e107296.
- 72 Tan Y, Coyle RC, Barrs RW, et al. Nanowired human cardiac organoid transplantation enables highly efficient and effective recovery of infarcted hearts[J]. *Sci Adv*, 2023, 9(31):eadf2898.
- 73 Yu F, Liu F, Liang X, et al. iPSC-derived airway epithelial cells: progress, promise, and challenges[J]. *Stem Cells*, 2023, 41(1):1-10.
- 74 Suchy F, Yamaguchi T, Nakauchi H. iPSC-derived organs *in vivo*: challenges and promise[J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 22(1):21-24.
- 75 Hwang JW, Desterke C, Feraud O, et al. iPSC-derived embryoid bodies as models of c-met-mutated hereditary papillary renal cell carcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19):4867.
- 76 Nath SC, Menendez L, Friedrich BI. Overcoming the variability of iPSCs in the manufacturing of cell-based therapies[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(23):16929.
- 77 Pavon N, Sun Y, Pak C. Cell type specification and diversity in subpallial organoids[J]. *Front Genet*, 2024, 15:1440583.
- 78 Cai H, Tian C, Chen L, et al. Vascular network-inspired diffusible scaffolds for engineering functional midbrain organoids[J]. *Cell Stem Cell*, 2025, 32(5):824-837.e5.
- 79 Zieger, Frejek D, Zimmermann S, et al. Towards automation in 3D cell culture: selective and gentle high-throughput handling of spheroids and organoids via novel pick-flow-drop principle[J]. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13(9):e2303350.
- 80 Gornicki T, Lambrinow J, Golkar-Narenji A, et al. Biomimetic scaffolds-anovel approach to three dimensional cell culture techniques for potential implementation in tissue engineering[J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2024, 14(6):531.
- 81 Vo QD, Nakamura K, Saito Y, et al. iPSC-derived biological pacemaker-from bench to bedside[J]. *Cells*, 2024, 13(24):2045.
- 82 Treacy NJ, Clerkin S, Davis JL, et al. Growth and differentiation of human induced pluripotent stem cell (hiPSC)-derived kidney organoids using fully synthetic peptide hydrogels[J]. *Bioact Mater*, 2022, 21:142-156.
- 83 Huang Z, Jia K, Tan Y, et al. Advances in cardiac organoid research: implications for cardiovascular disease treatment[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2025, 24(1):25.
- 84 Mohr E, Thum T, Bar C. Accelerating cardiovascular research: recent advances in translational 2D and 3D heart models[J]. *Eur J Heart Fail*, 2022, 24(10):1778-1791.

(收稿日期: 2025-07-01)

(本文编辑: 蔡晓珍)

刘昱圻, 陈韵岱. 诱导多能干细胞构建心脏和血管类器官研究新进展 [J/OL]. 中华细胞与干细胞杂志(电子版), 2025, 15(5): 293-300.