

器官芯片技术：研究心脏疾病的新方法

周美杉

东南大学，江苏省南京市，210000；

摘要：器官芯片越来越多地应用于心血管病理生理学研究中作为传统体外细胞培养的替代品。微流控心脏芯片可以概括心脏组织水平的功能以及细胞和细胞外基质之间的通信，还可以进行更高通量的研究，有利于药物筛选。本篇综述回顾了心脏芯片制造，心肌细胞功能化，以及药物筛选和疾病建模的临床应用方面的最新进展和挑战。并在最后总结了心脏器官芯片平台的当前挑战和未来前景。

关键词：器官芯片；心脏疾病

DOI:10.69979/3029-2808.24.12.027

心血管疾病是全球导致死亡的主要原因^[1]。研究心血管疾病的发病机制，研发临床应用的药物，对于心血管疾病治疗至关重要。心血管疾病研究与医学，药物学和毒理学领域密切相关。多数研究疾病的传统模型都是单细胞组成的人体体外模型^[2]。二维细胞培养系统将单层细胞培养在平板支架^[3]。这种模型有许多局限性，它不能理想地模拟生理条件和自然微环境。要高度模拟生理条件和自然微环境，仅靠细胞培养是不够的。通常还需要活体动物模型进行验证。相比之下，动物模型可以在器官和多器官水平上呈现功能，但由于动物和人类之间一直存在的差异，基于动物模型的研究不可避免地存在缺陷^[4]。因此非常需要一种新颖的人体心脏体外模型。

器官芯片是一种更有优势和潜力的新技术，已成为填补从动物模型到人类疾病空白的强大新工具，未来甚至有可能取代动物实验，并实现降低药物开发风险。器官芯片利用微流体和三维细胞培养来设计微型人体组织和器官，可以通过解决动物模型、细胞培养和临床研究之间观察到的药物安全性和有效性方面的差异来帮助加快药物开发。其可以模拟细胞和组织的生物力学和生化微环境，以及微环境与细胞之间的相互作用。它们还概括了器官的血管灌流，并产生了组织和器官功能，这是传统的体外培养系统不可能实现的。它还可以作为一种替代的体外平台，提供细胞、组织和器官水平的表征，以及解决患者对患者药物反应的差异。器官芯片具有巨大的潜力，可以改变许多基础研究和药物开发的途径^[5]。

心脏器官芯片的目标在于重建血管网络，按照人体真实结构组织和排列心肌细胞，并促进细胞与细胞和细胞与微环境之间的相互作用，以实现细胞的统一培养，

排列，成熟和功能化^[5]。构建心脏模型要考虑合适的制作芯片的材料和芯片的几何形状，因为这会影响流动剖面、壁面剪应力、培养面积和特定模型中使用的细胞总数。微流控技术与材料的结合使人们能够从物理化学方面模拟自然的细胞外环境，从而促进了对具有更高复杂性和生理相关性的生物现象的研究。在制造过程中，为心脏器官芯片系统选择合适的制造材料是优先事项。制造材料必须对细胞无毒、对细胞呼吸具有气体渗透性以及观察具有光学透明性。其他因素也应该考察，包括材料成本、制造复杂性以及物理化学稳定性^[6]。

基于软光刻的微流控设备可以很容易地整合不同的微图形，用于细胞的排列和培养。光学透明的 PDMS 芯片提供细胞响应的实时、高分辨率光学成像。基于软光刻的微流体装置很容易结合多种微图案来进行细胞排列和培养。Plouffe 等人^[7]报道了一种有助于有效捕获细胞的设计。在这款芯片中，包覆在微流控通道上的多肽功能化海藻酸凝胶能够控制心脏成纤维细胞的捕获和释放。Kim 等人^[8]设计了聚乙二醇化的表面处理微孔，为心肌细胞培养自发和同步的搏动环境。该系统特别强调了表面形貌在诱导细胞生长和成熟方面的重要性。

构建体外心脏模型的一个重要标准是心脏组织的功能化，要求有足够数量的各向异性组织的成熟心肌细胞，加入合适的刺激来进行类体内细胞的跳动。通常采用机械、电刺激以在体外重现活组织复杂的机械和电生理微环境^[9]。Ugolini 等人^[10]加入单轴循环应变以增强人心脏成纤维细胞单分子层的功能。他们在单个设备中结合了四个拉伸单元，每个拉伸单元由公共气动回路和下部流体通道驱动。证明机械负荷对心肌成纤维细胞的

增殖有一定的影响。细胞内电生理学在心脏功能中起着重要作用,因此,心电信号代表心脏的关键生理事件^[11]。最常见的电刺激方法是使用一对电极来实现它们之间的均匀电场^[5]。当对大量细胞施加刺激时,产生的电场的分辨率可能会受到影响。为了解决这一限制,设计了一个由数千个碳或铂微电极组成的微电极阵列,以产生数千个局部电场,这些电场可以刺激每个单独的心肌细胞^[5]。Dvir 等人^[12]开发了一种将金纳米线掺入藻酸盐支架中的 3D 心脏组织培养平台,将抗电的藻酸盐孔壁桥接在一起以增强相邻心脏细胞之间的电通信。细胞形成 3D 组织,通过电刺激同步收缩。与生长在原始藻酸盐上的心脏组织相比,生长在具有金纳米线的 3D 支架上的心脏组织更厚,排列更好。

制药和生物技术行业所需要的器官芯片的主要价值在于候选药物的验证、高通量筛选以及研究药物疗效和毒性的分子机制。更复杂的器官芯片可以模拟疾病的特定表型或基因型,识别与疾病机制相关的生物标志物。可以将用动物源细胞培养的器官芯片与用人类细胞培养的器官芯片进行比较,以研究物种差异并完善体外和体内的相关性和预测。Parsa 等人^[13]开发了一种用于心脏肥大高通量药物筛选研究的气动微流体平台,该平台能够对心脏微组织进行重复和稳健的操作。他们的设计理念是需要减少组织细胞数量,并移除以前心脏组织生物反应器的复杂设置。该微流体系统由包含微孔和柱阵列的心脏组织培养层和微流控致动的控制层组成。心脏微组织被气动加载并与实时芯片分析相结合。通过以高密度加载心脏组织,概括了在心脏肥大中观察到的容量超负荷中存在的机械应力,并使研究能够以高通量的方式进行。

目前心脏器官芯片的研究还有局限性。在心脏器官芯片的设计考量中,需要平衡操作吞吐量和生物复杂性,主要挑战是明确定义需要概括的最小基本结构和功能特征^[14]。研究人员需要根据具体情况具体分析。心脏芯片的另一个限制是生成不同心脏器官芯片系统之间的方法不同。根据细胞组成、力负荷条件和培养基配方等参数,某些疾病表型在不同系统中可能有不同的表现。虽然研究小组根据熟悉程度或满足其特定需求使用不同的心脏器官芯片,但标准化系统可能特别有利于大型临床前研究,因为这些研究需要强大的验证和再现。为了解决这些问题,应该推动心脏器官芯片实验中使用的

方法进行更详细的报告并提高透明度^[15]。

参考文献

- [1]Lozano, R., et al., Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2012. 380(9859): p. 2095-2128.
- [2]Pampaloni, F., E.G. Reynaud, and E.H.K. Stehlzer, The third dimension bridges the gap between cell culture and live tissue. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2007. 8(10): p. 839-845.
- [3]Kramer, N., et al., *In vitro* cell migration and invasion assays. *Mutation Research-Reviews in Mutation Research*, 2013. 752(1): p. 10-24.
- [4]Ronaldson-Bouchard, K. and G. Vunjak-Novakovic, Organs-on-a-Chip: A Fast Track for Engineered Human Tissues in Drug Development. *Cell Stem Cell*, 2018. 22(3): p. 310-324.
- [5]Park, J., et al., Heart-on-Chip for Combined Cellular Dynamics Measurements and Computational Modeling Towards Clinical Applications. *Annals of Biomedical Engineering*, 2022. 50(2): p. 111-137.
- [6]Ding, C.Z., et al., Biomedical Application of Functional Materials in Organ-on-a-Chip. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2020. 8.
- [7]Plouffe, B.D., et al., Controlled capture and release of cardiac fibroblasts using peptide-functionalized alginate gels in microfluidic channels. *Lab on a Chip*, 2009. 9(11): p. 1507-1510.
- [8]Kim, D.H., et al., Fabrication of patterned micromuscles with high activity for powering biohybrid microdevices. *Sensors and Actuators B-Chemical*, 2006. 117(2): p. 391-400.
- [9]Zhang, B.Y., et al., Advances in organ-on-a

-chip engineering. *Nature Reviews Materials*, 2018. 3(8): p. 257-278.

[10]Ugolini, G.S., et al., On-chip assessment of human primary cardiac fibroblasts proliferative responses to uniaxial cyclic mechanical strain. *Biotechnology and Bioengineering*, 2016. 113(4): p. 859-869.

[11]Dasi, L.P., et al., FLUID MECHANICS OF ARTIFICIAL HEART VALVES. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 2009. 36(2): p. 225-237.

[12]Dvir, T., et al., Nanowired three-dimensional cardiac patches. *Nature Nanotechnology*, 2011. 6(11): p. 720-725.

[13]Parsa, H., B.Z. Wang, and G. Vunjak-Novakovic, A microfluidic platform for the high-throughput study of pathological cardiac hypertrophy. *Lab on a Chip*, 2017. 17(19): p. 3264-3271.

[14]Guo, Y.X. and W.L.T. Pu, Cardiomyocyte Maturation New Phase in Development. *Circulation Research*, 2020. 126(8): p. 1086-1106.

[15]Mourad, O., et al., Modeling Heart Diseases on a Chip: Advantages and Future Opportunities. *Circulation Research*, 2023. 132(4): p. 483-497.

作者简介：周美杉（2000 年），女，汉族，山西省，在读硕士，研究方向：心脏器官芯片