

# 心血管驱动的多器官关联研究模型: 研究进展与科学问题

顾宁<sup>1,4\*</sup>, 盛静逸<sup>2</sup>, 王强<sup>3</sup>, 徐标<sup>4</sup>, 黄颖钰<sup>1,4</sup>, 倪海波<sup>1,4</sup>, 康丽娜<sup>4</sup>, 管翔<sup>5</sup>, 沈艳<sup>6</sup>, 金旭光<sup>7</sup>, 黄培林<sup>7</sup>

1. 南京大学医学院工程医学研究组, 南京生物与医学电子显微技术研究中心, 南京 210093
2. 东南大学生物科学与医学工程学院, 江苏省生物材料与器件重点实验室, 南京 210096
3. 南京大学医学院附属鼓楼医院心血管病中心与心脏外科, 江苏省血管信息与健康工程医学重点实验室, 南京 210008
4. 南京大学医学院附属鼓楼医院心血管病中心与心血管内科, 江苏省血管信息与健康工程医学重点实验室, 南京 210008
5. 南京医科大学第二附属医院, 心血管中心, 南京 210003
6. 南京医科大学生物医学工程与信息学院, 电磁生物环境与医学先进诊疗技术重点实验室, 南京 211166
7. 南京大学医学院附属鼓楼医院临床医学研究院, 江苏省血管信息与健康工程医学重点实验室, 南京 210008

\* 联系人, E-mail: [guning@nju.edu.cn](mailto:guning@nju.edu.cn)

2025-03-18 收稿, 2025-06-04 修回, 2025-06-04 接受, 2025-06-17 网络版发表

江苏省重大科技基础设施预研项目经费支持资助

**摘要** 人体是一个复杂的非线性系统, 多个器官通过血管、神经、内分泌等途径紧密联系, 共同维持生命的整体运转. 近年来研究显示, 心-脑、心-肾、神经-免疫等多器官复杂网络在正常生理功能维持及疾病发展过程中发挥着重要作用. 心血管系统不仅是体内物质和能量交换的通道, 还是器官间信号传递及互动的重要枢纽, 而心血管疾病的发生发展同样受到多器官、多因素的共同影响. 因此, 探究心血管疾病过程中多器官结构与功能变化、关键互动路径及动态演变过程, 对于理解其发病机制和开发新型治疗手段具有重要意义. 迄今为止, 尚缺乏一种方法能够在保留真实器官功能的同时, 模拟特定器官间交互场景, 并且直接、动态研究其交互过程. 为此, 研究团队提出并成功建立了心血管驱动的多器官循环与测控系统(multi-organ circulatory and supervision system, MOCS). 在多器官离体条件下, MOCS利用自体心血管系统在血流动力学、生物物质传递及信号传输等方面的作用, 尽可能维持多器官的正常生理功能及交互路径. 同时, MOCS模块化设计能够根据具体的研究需求动态调整模型的建立, 模拟不同器官之间的交互场景, 为研究多器官互作提供了新方法. 本文重点讨论了心血管驱动的多器官关联研究模型, 并结合本团队的研究进展, 探讨相关的科学问题.

**关键词** 多器官互作, 心血管驱动, 心血管疾病, 多模态监测

人体是一个复杂的非线性系统, 各个器官并非独立运行, 而是通过血管、神经、内分泌等多种途径紧密联系, 共同维持生命的整体运转. 近年来, 越来越多的研究揭示了不同器官和系统在生理功能调节中的协同作用, 例如心-脑<sup>[1]</sup>、心-肾<sup>[2]</sup>、神经-免疫<sup>[3]</sup>等多种器官或系统间存在交互的复杂网络. 这些交互不仅影响着正常生理功能的维持, 还在疾病的发生与发展过程中扮演重要角色<sup>[4,5]</sup>. 因此, 研究多器官交互、理解器

官间在病变过程中的互作及协同机制, 对于揭示疾病发病机理和开发有效治疗手段具有重要意义.

心血管系统是由动脉、静脉及淋巴构成的复杂网络<sup>[6]</sup>. 作为驱动并连接体内众多器官的关键枢纽, 心血管系统通过传递循环细胞、神经递质、生长因子、外泌体、microRNA等生物活性物质, 调控多个脏器的功能活动<sup>[7]</sup>. 心血管系统的整体性特征决定了其疾病的发生发展往往涉及多个器官的联动与交互, 其病变亦具

**引用格式:** 顾宁, 盛静逸, 王强, 等. 心血管驱动的多器官关联研究模型: 研究进展与科学问题. 科学通报, 2025, 70: 4551–4559

Gu N, Sheng J, Wang Q, et al. Cardiovascular-driven multi-organ crosstalk: research platform, progress, and scientific frontiers (in Chinese). Chin Sci Bull, 2025, 70: 4551–4559, doi: [10.1360/CSB-2025-0298](https://doi.org/10.1360/CSB-2025-0298)

有系统性特征。“泛血管疾病”即是一类以血管病变为共同病理特征的系统性疾病，常引发多器官连锁反应，危害心、脑、肾、四肢及大动脉等重要器官<sup>[8]</sup>。泛血管疾病引发的多器官损伤并非单器官效应的简单叠加，而涉及复杂的多器官协调机制。例如，动脉粥样硬化导致的冠心病可能通过干扰脑部血液供应，进而影响认知功能并提升脑卒中风险<sup>[9]</sup>；高血压引起的不同脏器血流动力学变化，可以间接或直接影响心脏、肾脏、肝脏等多器官功能<sup>[10]</sup>；糖尿病引起的微血管病变、炎症以及氧化应激等，会在不同脏器环境内造成特异性损伤<sup>[11]</sup>。因此，探究不同器官结构与功能变化的共性规律和差异性、多器官通讯与互作关键路径、疾病进展期间器官相互作用的动态演变过程等，对于揭示泛血管疾病等复杂疾病发病机理、开发有效的治疗手段具有重要意义。

现有多器官关联研究模型涵盖多个维度，包括细胞层面研究、动物在体研究、类器官及器官芯片技术、临床大数据分析等。通过动物上构建系统性疾病模型，结合影像学技术、生理生化指标监测等，观察各器官的损伤过程，可以分析不同器官病理变化的潜在关联性<sup>[12]</sup>。此外，近年来蓬勃发展的器官芯片和类器官技术，可将多个单器官系统如小肠、肝脏和肾脏等通过流体连接形成多器官微生理系统，从微观角度模拟器官间的相互作用，用于药代动力学和毒代动力学研究<sup>[13]</sup>。同时，结合临床大数据分析、基因组学、转录组学、代谢组学等多组学方法，研究者可以从真实患者群体中提取多器官疾病的联动特征，挖掘潜在的多器官病变机制，揭示器官间相互作用的分子机制<sup>[14]</sup>。然而，鉴于器官本身生理功能的复杂性以及多器官互作过程的动态性特点，上述研究方法在实时性、系统性和综合性方面仍存在一定的局限性。

迄今为止，尚缺乏一种既能够保留真实器官功能，又能模拟特定器官间的交互场景，并实时、动态监测交互过程的研究模型。一个理想的多器官交互研究模型需要满足以下三个关键条件：首先是器官功能的维持或模拟，即为保证研究的生理真实性，模型需最大程度保留或模拟器官的特定功能和交互路径；其次是条件参数可控，即分解交互场景，尽可能排除混杂因素，模拟特定器官间相互过程以及特定疾病模型条件，保证实验的稳定性、可靠性及可重复性；最后是实时动态监测能力，即动态捕捉交互过程中的即时反应和长期效应。鉴于此，亟需建立能够满足上述条件的多器官

复杂系统关联研究模型，以推动泛血管疾病等多器官疾病病理机制研究和精准治疗手段开发。

## 1 心血管驱动的多器官关联研究模型：构建基本原理及初步实现

为构建适用于多器官复杂系统关联研究的平台，本团队提出并成功建立了由心血管驱动的多器官循环与测控系统(multi-organ circulatory and supervision system, MOCS)<sup>[15]</sup>(图1)。MOCS系统的基本原理是在多器官离体条件下，通过保留或模拟体内心血管系统的功能，将多个器官整合并联合支持。系统主要依赖于心脏的自主搏动及泵血功能，结合血管系统在血流动力学、生物物质传递及信号传输等方面的作用，持续维持离体多器官的血液循环、氧合、营养物质供应与废物清除，从而尽可能保持多器官在离体条件的正常生理功能。进一步在系统上引入多参数实时监测与控制组件，对器官系统内、外环境及多项生理参数进行实时反馈调节，构建一个可以长期稳定模拟真实器官交互场景的模块化研究平台。

MOCS系统主要包括三个核心模块(图1)：(1) 体外多器官常温氧合与营养支持系统，利用团队自主研发的磁悬浮泵(MLP)和商用膜肺实现氧气、营养物质、药物等成分的常温循环灌注；(2) 器官外环境模拟支持舱，用于维持多器官离体后的正常生理形态和相对位置，并调控温度、湿度、无菌等环境参数；(3) 多器官生理参数实时监测和调控模块，用于监测系统内多脏器实时功能，并进行药物输注和生理调控。MOCS系统将体外多器官联合支持与多生理参数采集及反馈相融合，在有效维持多器官生理功能的基础上，可用于研究特定场景下器官互作的即时效应与长期反应。

团队以巴马小型猪心脏、肝脏和肾脏为初步研究对象，验证了MOCS系统用于多器官联合支持与测控的可行性及稳定性。实验通过肺动脉和左心耳插管将动物心、肝、肾及其相连血管的多器官系统与MOCS系统连接，建立稳定的心血管驱动多器官灌注循环，并整体转移至器官支持舱。对多器官参数进行实时监测，并根据监测数据及时给予和调整药物以维持内环境稳态。心脏、肝脏以及肾脏多器官功能持续监测结果证实，MOCS可成功支持多脏器离体联合生命维持，最长支持时间为17 h。心脏功能在离体维持期内保持相对稳定，而肝脏与肾脏功能则逐渐下降。该结果提示，在心-肝-肾三器官MOCS模型中，肝脏与肾脏的损伤发生于心脏

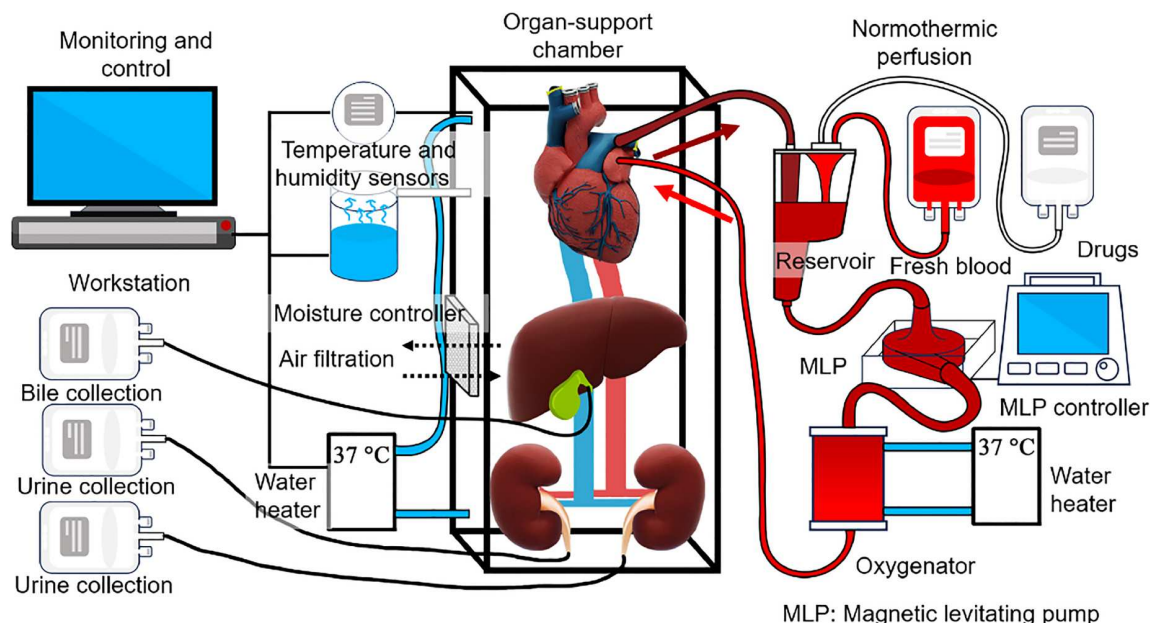


图1 MOCS用于心脏、肝脏、及肾脏的多器联合支持与测控示意图, 摘自文献[15]. MOCS系统主要包含三个核心模块, 体外多器官常温氧合与营养支持系统(normothermic perfusion)、器官外环境模拟支持舱(organ-support chamber)以及多器官生理参数实时监测和调控模块组成(monitring and control)

**Figure 1** Schematic diagram of the MOCS system for the maintenance of Bama miniature pig's heart, liver and kidney, adapted from Ref. [15]. The MOCS system primarily comprises three core modules: a normothermic perfusion system; an organ-support chamber for simulating the physiological external environment; and the real-time monitoring and regulation module to sustain the physiological functions of multiple organs

功能障碍之前, 明确了未来系统改进及研究中需要关注的关键环节。

在后续实验中, 研究团队正在探索在原有巴马小型猪心-肝-肾三器官MOCS模型基础上, 进一步整合肺脏, 构建具备自主氧合功能的心-肝-肾-肺四器官MOCS模型(图S1)。该模型通过呼吸机实现肺部的机械通气与气体交换, 从而避免对商用膜肺系统进行氧合支持的依赖, 更贴近真实生理状态。该系统在器官间血流耦合、气体代谢与内环境稳态调控方面表现出更高的功能完整性和生理相关性, 有望为研究多器官互作机制提供更为可靠的平台。未来研究将进一步尝试引入其他物种器官(如犬类及非人灵长类), 以评估系统在跨物种应用中的适用性。

## 2 多器官关联模型建立与研究的科学问题

### 2.1 多器官关联模型的生理真实性和稳定性

作为多器官关联研究模型, 其首要目标是在体外长期、稳定、真实地模拟器官本身功能和互作的真实状态。以MOCS为例, 其主要涉及问题包括器官内外环

境的模拟、器官间信号传递的真实性、以及无神经系统调控下的器官长期维持等。

内外环境的精确模拟是确保多器官关联模型生理真实性的第一步。内环境的模拟要求在多器官支持系统中精确控制灌注液的组成与流量, 这不仅包括血氧、二氧化碳的浓度, 还涉及各种电解质、酸碱平衡和代谢物的浓度。例如, 体外多器官系统需要模拟正常生理条件下, 循环中的葡萄糖、氨基酸、脂肪酸等代谢产物的浓度变化, 都直接影响各器官的生理活动<sup>[16]</sup>。外环境的模拟对于维持离体器官功能同样具有重要意义, 包括通过物理支持维持器官离体后的自然形态、器官间的相对位置等, 以维持心脏与各器官之间血压差异、血液分布与循环效率等。此外, 通过对温度、湿度、无菌等环境参数进行稳定精确控制, 以最大限度减少器官在离体状态下的干扰。

真实的器官交互过程是一个多维度、动态变化的复杂过程, 涉及多种物质交换、信号传递等。在体外模拟器官间交互的过程中, 不仅要保持各器官本身的功能, 还要维持其互通的路径。心血管系统在真实生理状态中不仅是物质和能量交换的通道, 还是器官间的信

号传递的重要枢纽<sup>[17]</sup>。心血管系统一方面负责将器官分泌的激素、细胞因子、外泌体等通过血液快速传递至远端器官,另一方面通过血管舒缩状态来调控不同器官的血流分配,以影响不同脏器循环代谢效率及多项功能<sup>[18-20]</sup>。因此,如何在系统中维持或模拟心血管系统的物质传输和调节功能,是模拟器官交互真实性的关键步骤。

中枢神经系统对心脏的跳动和心血管功能的调节主要通过脑干心血管中枢进行<sup>[21]</sup>。延髓心血管中枢通过交感神经释放去甲肾上腺素,迷走神经释放乙酰胆碱,调控不同生理状态下心脏跳动的频率和强度<sup>[22]</sup>。心脏本身具有自律性跳动,依靠自发去极化能力,通过由窦房结(SA结)、房室结(AV结)、希-浦束等组成的电传导系统可以自发产生动作电位并维持基本节律<sup>[23]</sup>。心脏跳动调控涉及中枢系统与自律系统的协同作用,共同确保心脏的节律性和适应性。前期结果证实,离体心脏在体外依旧具有持续跳动的能力,其泵血功能在低流量心室辅助支持下,可以持续维持多器官循环<sup>[15]</sup>。如何模拟自主神经对心脏调控的自然信号,调节心脏的节律、收缩力和传导速度,对于维持心血管驱动的多器官系统功能具有至关重要的意义。

## 2.2 多器官损伤与衰竭的发生机制

无论是单一脏器疾病进入终末阶段(如终末期肾病)、全身系统性疾病(如高血压、糖尿病、脓毒症等),还是外界刺激(药物、体外循环等)引发的反应,均可能导致多器官损伤与衰竭<sup>[24]</sup>。多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)是指在多种临床诱因作用下,两个或两个以上器官或系统同时或依次发生功能障碍,进而导致机体内环境稳定性失衡的临床综合征。虽然单一器官衰竭对远期预后影响有限,但一旦演变为多器官衰竭,患者死亡风险将显著上升。MODS总体病死率高达44%~76%,是重症监护病房(intensive care unit, ICU)患者的主要死亡原因之一<sup>[25,26]</sup>。单一器官功能障碍发展为MODS的机制极其复杂,涉及多种因素介导下的器官间相互依赖与调控失衡,涉及系统性炎症反应、代谢与循环紊乱、血流动力学及微循环障碍。因此,深入探究多器官损伤中多维病理因素的参与及其调控机制,厘清不同器官在结构与功能变化中的共性与差异,揭示疾病进展过程中器官互作的动态演变规律,对于开发多器官损伤的新型干预策略具有重要意义。

人体多器官衰竭的病理进程具有显著的器官特异性和功能互作特征。各器官不仅受自身特有的易损机制影响,如心肌细胞对氧供的高度敏感性、肾小球滤过屏障的结构特异性,还通过循环、神经和内分泌网络构成高度耦合的功能整体。器官间的这种紧密互联意味着单一器官功能障碍常可引发级联性器官损害。例如,心脏衰竭导致循环不畅,减少肾脏灌注,引发肾功能不全,同时也通过减少肝脏血流供应,影响其代谢功能<sup>[27]</sup>;肾功能衰竭引起的毒素蓄积可直接损害心肌细胞,诱发心功能下降<sup>[28]</sup>;而肝脏衰竭会引起毒素与药物代谢障碍,进一步累及多个器官<sup>[29]</sup>。这种多器官间的功能互依与调控失衡,是多器官衰竭发生与进展的关键病理基础。

研究多器官损伤与衰竭发生机制,首先需要明确诱发器官级联损伤的物质基础和传播机制。在多种情况下,信号分子和代谢产物的异常产生及扩散是引发多器官损伤的根源。如初始损伤(如缺血-再灌注、感染或毒素暴露)导致炎症因子、外泌体等在局部组织中过量释放,通过体液或血流迅速传播至其他器官,诱发全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)。与此同时,代谢紊乱(如乳酸堆积、游离脂肪酸增加)进一步加重能量失衡,干扰器官间代谢耦联<sup>[30]</sup>。这些相互作用构成了多器官损伤的触发链条,从局部病理进展为全身性衰竭。明确这些物质基础与传播机制对于干预关键节点、阻断病理传播具有重要意义。

血流动力学与微循环障碍是影响多器官损伤与衰竭的另一重要因素。全身性炎症、感染或严重创伤等可能导致血流动力学紊乱,如心输出量下降、血管张力异常和微血管灌注障碍等<sup>[31]</sup>。微循环系统的功能失调是导致器官功能损伤的关键环节,主要表现为血流分布不均、毛细血管堵塞以及组织缺氧。此外,内皮细胞损伤可能增加毛细血管渗透性,导致局部水肿和代谢废物堆积,而凝血系统的激活可能形成微血栓,进一步加重局部灌注不足。同时,血流动力学变化会通过激活肾素-血管紧张素系统和交感神经系统进一步恶化全身循环,扩大对其他器官的影响<sup>[32]</sup>。血流动力学与微循环障碍的复杂交互构成了多器官衰竭的病理网络,揭示这一机制对于干预和改善患者预后至关重要。

不同的细胞死亡模式如凋亡、坏死、自噬、焦亡、铁死亡等对于器官损伤的性质与传播也具有不同影响<sup>[33]</sup>。凋亡由内源性(线粒体途径)或外源性(死亡受

体途径)信号诱导,通过Caspase酶等导致细胞程序化死亡<sup>[34]</sup>,其过程相对温和,能减少炎症的过度诱发和传播,但当发生于关键细胞类型(如内皮细胞或肝细胞)时,仍会引发功能障碍<sup>[35]</sup>。坏死通常由严重缺氧、感染或毒素引起,伴随细胞膜破裂和炎性因子的释放,形成放大的局部炎症效应,造成更广泛的多器官损伤<sup>[36]</sup>。铁死亡是一种依赖铁和脂质过氧化的细胞死亡形式,广泛涉及缺血-再灌注损伤及肾衰竭等病理过程,其特征性代谢物会加重周围细胞损伤<sup>[37]</sup>。不同细胞损伤或死亡模式可通过释放损伤相关分子模式(DAMPs),触发免疫系统过度反应,形成器官间级联效应<sup>[38]</sup>。理解多器官损伤时不同器官发生的细胞死亡模式及其诱导机制,可为阻断损伤进程提供潜在干预靶点。

尽管现有研究在一定程度上揭示了多器官损伤与衰竭过程中若干关键机制,但对器官间动态互作网络的时空演变规律仍缺乏系统性认知。尤其在多重病理因素共同作用下,不同致病因素的作用权重演变、多器官功能障碍的起始顺序、相互因果关系及其调控机制等核心问题尚未明晰,严重制约了干预策略的优化与突破。因此,系统构建多器官时空互作图谱,深入解析其调控机制,是实现多器官损伤与衰竭早期预警与精准干预的关键所在。

### 3 展望

作为专为多器官研究设计的创新平台,MOCS系统在医学与生命科学基础研究及临床应用中具有巨大的潜力和广阔的前景。尽管目前MOCS在维持多器官功能的时间上和测控时效性上仍存在局限,但其在系统设计和模型构建方面具有极大的优化空间。随着系统进一步优化和技术的不断创新,MOCS有望发展成为通用的多器官关联研究平台。

#### 3.1 模型多样性与拓展性

MOCS模块化设计不仅可以支持每个器官作为独立单元的功能维持,还能够根据具体的研究需求动态调整模型的建立方法,模拟不同器官之间的交互场景(图2)。例如,在某些疾病模型中,需重点研究心脏与肾脏的相互作用、心脏与肝脏的相互作用,而其他器官在此时可以被引入。这样的设计使得研究者能够根据实验需求,在保留真实器官生理特性的基础上,灵活调整实验模型。在拓展性方面,MOCS能够将更多器官(如肺、肠道、脑等)集成到现有平台中,满足不同研究

方向的需求。MOCS平台同样具有支持多样化疾病模型构建的潜力,个性化地模拟不同疾病中的多器官相互作用。例如,针对缺血再灌注损伤的急性损伤模型,平台可在离体条件下模拟器官损伤后的恢复过程,如研究心脏缺血再灌注对肝脏、肾脏的损伤,单侧肾脏缺血对侧肾脏及心脏的损伤等。而对于慢性疾病模型,如糖尿病、动脉粥样硬化等,可在体内预先构建受损器官,并在离体条件下研究这些受损器官之间的交互作用。

#### 3.2 测控技术创新与优化

关键生理指标的实时测控是MOCS用于长期生命维持和器官互作研究的重要基础。例如,通过生物传感器、电化学、微流控芯片等实现血液、尿液多生物标志物长时间连续动态监测,评估系统维持及疾病模拟场景下各脏器及整体系统功能。同时,通过多位点、多层次的生物电信号和血流动力学参数实时监测系统,可以全面评估各脏器的电生理表现、循环灌注情况及器官应激反应。此外,数字孪生有望成为定量研究器官生理学特性、解析器官互作机制、拓展MOCS研究通量及临床指导的有力工具。通过准确模拟多器官的动态生理学特性及其互作行为,数字孪生可以构建对MOCS系统的定量复刻和数字拷贝,以此通过高通量的虚拟实验,研究病理机制、探寻创新诊疗策略。此外,通过数字孪生模拟中枢神经对多器官的调控作用,以此构建MOCS的计算机交互接口,完成由虚拟模型驱动的MOCS神经中枢控制,最终实现基于数字孪生的MOCS闭环调控。

#### 3.3 中枢神经调控模拟

中枢神经系统通过精密的神经调控机制,对心脏的节律、收缩力和血管张力等心血管功能进行动态调节,现阶段MOCS在模拟中枢神经调控方面仍存在局限。为进一步提升MOCS的生理真实性和动态响应能力,在未来研究中,可引入中枢神经调控机制的替代手段,如神经接口或电刺激技术模拟中枢神经对心脏的调节作用。例如,通过设定电刺激的频率、强度、脉宽和波形等参数,模拟交感与副交感神经对窦房结及传导系统的电信号调节,实现对离体心脏节律、搏出量和收缩同步性的精准控制。此外,可通过实时监测心率、压力及流量等参数,动态调节刺激参数,重建类似于中枢自主调控的反馈回路。在MOCS中引入中枢神经调控模拟,不仅有助于提升其在心血管驱动与多器官

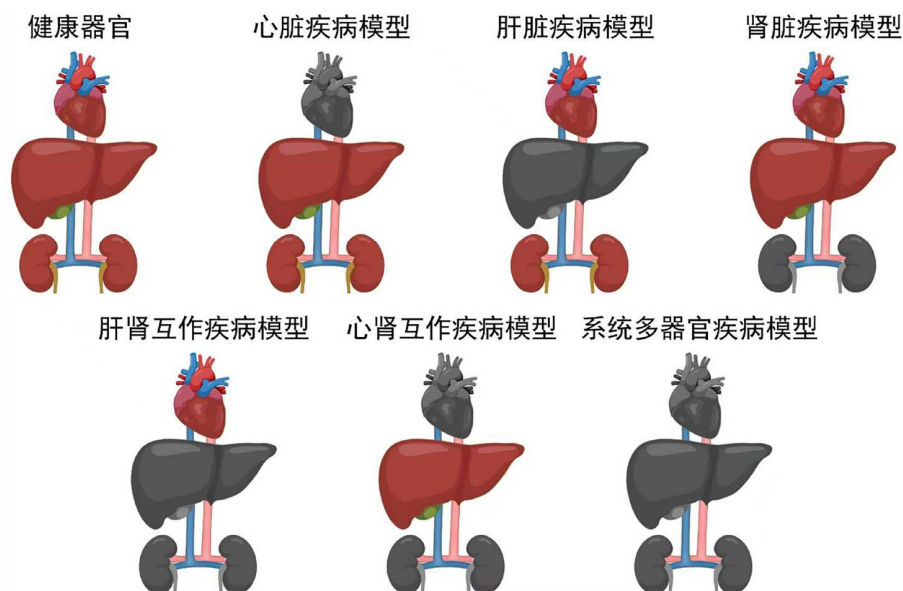


图 2 MOCS用于模拟及研究不同疾病状况下的多器官交互场景

Figure 2 Disease modeling and multi-organ crosstalk study under various pathological conditions using MOCS-based platform

协同层面的模拟精度,也将为研究神经-心血管-多器官网络的交互机制提供全新技术路径。

### 3.4 应用和转化

MOCS作为一个专为多器官互作研究设计的平台,其独特的设计使其能够模拟特定场景下多器官系统的复杂交互,揭示多器官损伤之间的时序关系、相互依赖性及潜在的病理机制,对于全面理解多器官损伤的发生机制具有重要的意义。MOCS的模块化设计可满足多种疾病的器官互作机制研究,如心血管疾病、肝脏疾病、肾脏疾病、代谢综合征与2型糖尿病、自身免疫性疾病、创伤及感染造成的脓毒症多器官功能障碍等。例如,在肝脏疾病模型中,可以模拟肝衰竭等不同阶段的病理变化,研究肝脏与肾脏、心脏、肺等其他器官之间的相互影响,揭示肝-肾综合征、肝-心综合征等并发症的发生机制。在肾脏疾病模型中,可以模拟急性肾损伤等疾病状态,探讨肾脏与心血管系统、肺等的交互作用。对于创伤及感染引起的脓毒症多器官功能障碍,可以通过模拟SIRS、MODS等病理过程,研究炎症因子风暴、微循环障碍、细胞代谢紊乱等在多器官损伤中的作用,为临床早期干预和治疗提供理论依据。同时,MOCS平台整合多器官实时监测和调控功能,能够动态采集和调节多项生理及生化参数,并实时观察特定干预措施或药物对多个器官的联动效应,将

为探索多器官损伤的治疗靶点提供全新的研究思路,加速新型治疗方法的开发。

MOCS不仅对医学与生理学基础研究具有重要价值,在临床应用领域同样具有广泛的前景。作为一种模拟多器官协同功能的体外平台,MOCS可为新型药物与医疗器械评估、再生医学、器官移植等多个领域提供创新支撑。在药物评价方面,MOCS可用于研究药物在体内吸收、分布、代谢和排泄过程,特别是在疾病状态下不同器官的代谢动力学影响,用于药物的多器官毒理学评价,以及药物造成多器官损伤的潜在风险。在干细胞移植领域,MOCS可用于追踪其在损伤器官中的迁移、分布、靶向归巢机制及多器官损伤中的修复作用。同时,MOCS也适用于基因治疗在不同器官间的传递和生物效应评估,为精准治疗策略的优化提供依据。针对新型国产医疗器械(如血液净化装置、人工心脏辅助系统、人工血管等),MOCS可模拟真实临床使用环境,在多器官系统下评价其生物相容性、安全性、有效性及长期稳定性。此外,MOCS还可用于类器官及基因编辑异种移植器官在体外多器官环境中兼容性验证的平台。通过在多器官系统中接入单个或多个类器官、基因编辑异种移植器官等,评价其在多器官系统下的生理功能以及与其他多脏器之间的协同性,评估基因编辑器官在异种宿主多器官系统中的免疫相容性,以及基因编辑技术对免疫原性的消除效果。作为一种

多器官离体生命维持系统, MOCS还能够为移植器官提供离体生命支持, 延长其体外保存时间, 降低移植过程中器官功能损伤及衰竭的风险。同时, MOCS还能用于

评估和预测器官移植后的功能恢复情况, 为制定更完善的移植方案提供实验依据, 对于推进多器官移植等前沿领域具有重要的应用潜力。

## 参考文献

- 1 Fujiu K, Shibata M, Nakayama Y, et al. A heart-brain-kidney network controls adaptation to cardiac stress through tissue macrophage activation. *Nat Med*, 2017, 23: 611–622
- 2 Edmonston D, Grabner A, Wolf M. FGF23 and klotho at the intersection of kidney and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*, 2024, 21: 11–24
- 3 Rustenhoven J, Kipnis J. Brain borders at the central stage of neuroimmunology. *Nature*, 2022, 612: 417–429
- 4 Attfeld K E, Jensen L T, Kaufmann M, et al. The immunology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*, 2022, 22: 734–750
- 5 Baaten C C F M J, Vondenhoff S, Noels H. Endothelial cell dysfunction and increased cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. *Circ Res*, 2023, 132: 970–992
- 6 Paneni F, Diaz Cañestro C, Libby P, et al. The aging cardiovascular system. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69: 1952–1967
- 7 Martins-Marques T, Girão H. The good, the bad and the ugly: the impact of extracellular vesicles on the cardiovascular system. *J Physiol*, 2023, 601: 4837–4852
- 8 Wong M, Dai Y, Ge J. Pan-vascular disease: what we have done in the past and what we can do in the future? *Cardiol Plus*, 2024, doi: 10.1097/cp9.0000000000000078
- 9 Liang J, Pan Y, Zhang W, et al. Associations between atherosclerosis and subsequent cognitive decline: a prospective cohort study. *J Am Heart Assoc*, 2024, 13: e036696
- 10 Cohuet G, Struijker-Boudier H. Mechanisms of target organ damage caused by hypertension: therapeutic potential. *Pharmacol Ther*, 2006, 111: 81–98
- 11 Rask-Madsen C, King G L. Vascular complications of diabetes: mechanisms of injury and protective factors. *Cell Metab*, 2013, 17: 20–33
- 12 Beydag-Tasöz B S, Yennek S, Grapin-Botton A. Towards a better understanding of diabetes mellitus using organoid models. *Nat Rev Endocrinol*, 2023, 19: 232–248
- 13 Clevers H. Modeling development and disease with organoids. *Cell*, 2016, 165: 1586–1597
- 14 McCracken C, Raisi-Estabragh Z, Veldsman M, et al. Multi-organ imaging demonstrates the heart-brain-liver axis in UK Biobank participants. *Nat Commun*, 2022, 13: 7839
- 15 Kang L, Sheng J, Bao X, et al. Establishment of the multi-organ circulatory and supervision system (MOCS). *Sci Bull*, 2025, 70: 488–491
- 16 Acharya M, Berger R, Popov A. The role of the ADVanced Organ Support (ADVOS) system in critically ill patients with multiple organ failure. *Artif Organs*, 2022, 46: 735–746
- 17 Zhao J, Pei L. Cardiac endocrinology. *JACC-Basic Transl Sci*, 2020, 5: 949–960
- 18 Chousterman B G, Swirski F K, Weber G F. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol*, 2017, 39: 517–528
- 19 Gebeyehu G M, Rashidiani S, Farkas B, et al. Unveiling the role of exosomes in the pathophysiology of sepsis: insights into organ dysfunction and potential biomarkers. *Int J Mol Sci*, 2024, 25: 4898
- 20 Bian X, Yang L, Jiang D, et al. Regulation of cerebral blood flow boosts precise brain targeting of vinpocetine-derived ionizable-lipidoid nanoparticles. *Nat Commun*, 2024, 15: 3987
- 21 Higuchi S, Takeshita A, Ito N, et al. Arterial pressure and heart rate responses to calcium channel blockers administered in the brainstem in rats. *Circ Res*, 1985, 57: 244–251
- 22 Uther J B, Hunyor S N, Shaw J, et al. Bulbar and suprabulbar control of the cardiovascular autonomic effects during arterial hypoxia in the rabbit. *Circ Res*, 1970, 26: 491–506
- 23 Dobrzynski H, Anderson R H, Atkinson A, et al. Structure, function and clinical relevance of the cardiac conduction system, including the atrioventricular ring and outflow tract tissues. *Pharmacol Ther*, 2013, 139: 260–288
- 24 Cecconi M, Evans L, Levy M, et al. Sepsis and septic shock. *Lancet*, 2018, 392: 75–87
- 25 Marshall J C, Deutschman C S. The multiple organ dysfunction syndrome: syndrome, metaphor, and unsolved clinical challenge. *Crit Care Med*, 2021, 49: 1402–1413
- 26 Gourd N M, Nikitas N. Multiple organ dysfunction syndrome. *J Intensive Care Med*, 2020, 35: 1564–1575
- 27 Savira F, Magaye R, Liew D, et al. Cardiorenal syndrome: multi-organ dysfunction involving the heart, kidney and vasculature. *Br J Pharmacol*, 2020, 177: 2906–2922

- 28 Nguyen T D, Schulze P C. Cardiac metabolism in heart failure and implications for uremic cardiomyopathy. *Circ Res*, 2023, 132: 1034–1049
  - 29 Luo X Y, Ying S Q, Cao Y, et al. Liver-based inter-organ communication: a disease perspective. *Life Sci*, 2024, 351: 122824
  - 30 Vincent J L, Quintairos e Silva A, Couto Jr L, et al. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care*, 2016, 20: 257
  - 31 Hariri G, Joffre J, Leblanc G, et al. Narrative review: clinical assessment of peripheral tissue perfusion in septic shock. *Ann Intensive Care*, 2019, 9: 37
  - 32 Bone R C. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med*, 1996, 125: 680–687
  - 33 Galluzzi L, Vitale I, Aaronson S A, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ*, 2018, 25: 486–541
  - 34 Haupt S, Berger M, Goldberg Z, et al. Apoptosis—the p53 network. *J Cell Sci*, 2003, 116: 4077–4085
  - 35 Wanner G A, Mica L, Wanner-Schmid E, et al. Inhibition of caspase activity prevents CD95-mediated hepatic microvascular perfusion failure and restores Kupffer cell clearance capacity. *FASEB J*, 1999, 13: 1239–1248
  - 36 Edinger A L, Thompson C B. Death by design: apoptosis, necrosis and autophagy. *Curr Opin Cell Biol*, 2004, 16: 663–669
  - 37 Fang X, Ardehali H, Min J, et al. The molecular and metabolic landscape of iron and ferroptosis in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20: 7–23
  - 38 Ma M, Jiang W, Zhou R. DAMPs and DAMP-sensing receptors in inflammation and diseases. *Immunity*, 2024, 57: 752–771
- 

## 补充材料

图S1 心-肝-肾-肺四器官MOCS模型示意图

本文以上补充材料见网络版csb.scichina.com. 补充材料为作者提供的原始数据, 作者对其学术质量和内容负责.

Summary for “心血管驱动的多器官关联研究模型: 研究进展与科学问题”

# Cardiovascular-driven multi-organ crosstalk: research platform, progress, and scientific frontiers

Ning Gu<sup>1,4\*</sup>, Jingyi Sheng<sup>2</sup>, Qiang Wang<sup>3</sup>, Biao Xu<sup>4</sup>, Yingyü Huang<sup>1,4</sup>, Haibo Ni<sup>1,4</sup>, Lina Kang<sup>4</sup>, Xiang Guan<sup>5</sup>, Yan Shen<sup>6</sup>, Xuguang Jin<sup>7</sup> & Peilin Huang<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Engineering Medicine Research Group, and Nanjing Research Center for Biomedical Electron Microscopy (NRC-BEM), Nanjing University, Nanjing 210093, China

<sup>2</sup> Jiangsu Key Laboratory for Biomaterials and Devices, School of Biological Science and Medical Engineering, Southeast University, Nanjing 210096, China

<sup>3</sup> Jiangsu Key Laboratory for Cardiovascular Information and Health Engineering Medicine, Cardiovascular Disease Center and Department of Cardiac Surgery, Affiliated Drum Tower Hospital, Medical School of Nanjing University, Nanjing 210008, China

<sup>4</sup> Jiangsu Key Laboratory for Cardiovascular Information and Health Engineering Medicine, Cardiovascular Disease Center and Department of Cardiovascular Medicine, Affiliated Drum Tower Hospital, Medical School of Nanjing University, Nanjing 210008, China

<sup>5</sup> Cardiovascular Disease Center, The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210003, China

<sup>6</sup> Key Laboratory for Bio-Electromagnetic Environment and Advanced Medical Theranostics, School of Biomedical Engineering and Informatics, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China

<sup>7</sup> Jiangsu Key Laboratory for Cardiovascular Information and Health Engineering Medicine, Institute of Clinical Medicine, Affiliated Drum Tower Hospital, Medical School of Nanjing University, Nanjing 210008, China

\* Corresponding author, E-mail: [guning@nju.edu.cn](mailto:guning@nju.edu.cn)

The human body functions as a complex, nonlinear system, wherein multiple organs are tightly interconnected through vascular, neural, and endocrine networks to maintain physiological homeostasis. Recent advances have highlighted the pivotal roles of multi-organ networks—such as the heart-brain, heart-kidney, and neuroimmune axes—in both physiological regulation and the pathogenesis of systemic diseases. Among these, the cardiovascular system serves not only as a circulatory conduit but also as a critical hub for inter-organ signaling. Cardiovascular diseases (CVDs), therefore, are rarely isolated events and are profoundly influenced by the dynamic interplay among multiple organ systems. Understanding how CVDs affect and are affected by other organs, including the structural and functional evolution of these interactions, is crucial for elucidating disease mechanisms and developing effective therapies.

Despite various research models, from animal studies to organ-on-a-chip systems, current approaches remain inadequate for elucidating real-time inter-organ interactions under physiological or pathological conditions. Addressing this gap, our team has developed a novel Multi-organ Circulatory and Supervision System (MOCS), which harnesses the *ex vivo* cardiac function to drive and sustain multiple organs within an integrated, perfused circulatory network. MOCS maintains near-physiological conditions for multiple organs while enabling controlled simulation of specific inter-organ crosstalk. Its modular design allows flexibility in experimental configurations, supporting the study of diverse disease models and therapeutic strategies. Initial validation using Bama miniature pig hearts, livers, and kidneys demonstrated that MOCS can maintain the viability and function of *ex vivo* organs for up to 17 hours. Notably, cardiac function remained stable, while hepatic and renal functions declined over time, indicating differential organ vulnerability and providing critical insights into the onset of multi-organ dysfunction.

MOCS represents a promising research platform for studying cardiovascular-driven multi-organ interactions. It facilitates real-time monitoring and manipulation of physiological parameters, enabling the study of both acute and chronic pathophysiological processes. The modular design of MOCS facilitates flexible configuration for the study of inter-organ crosstalk in various disease models, including cardiovascular diseases, hepatic and kidney disorders, metabolic syndrome, autoimmune diseases, and multi-organ dysfunction syndrome. Beyond its research value in physiology and pathophysiology, MOCS holds broad translational potential by enabling comprehensive evaluation of drug pharmacokinetics, multi-organ toxicity, stem cell and gene therapies, novel medical devices, and organoids, while also supporting organ preservation and the optimization of transplantation strategies.

In conclusion, MOCS bridges a critical gap in experimental modeling by providing a physiologically relevant, dynamic, and modular platform for multi-organ research. It holds significant potential for advancing our understanding of systemic diseases and for the development of targeted, organ-specific, and cross-organ therapeutic interventions.

**multi-organ crosstalk, cardiovascular-driven, cardiovascular diseases, multi-model monitoring**

doi: [10.1360/CSB-2025-0298](https://doi.org/10.1360/CSB-2025-0298)