

中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)01-0001-07
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.01.001



器官芯片在药物研发中的应用现状*

曹涵博^{1,2,3}, 魏巍⁴, 李骁⁵, 冯润东¹, 王莉芳¹, 崔亚丽², 蔡虎^{1,3,Δ}

(1. 陕西省食品药品监督检验研究院, 陕西 西安 710065; 2. 西北大学, 陕西 西安 710069; 3. 陕西省食品药品安全监测重点实验室, 陕西 西安 710065; 4. 苏黎世大学医院, 瑞士 苏黎世 8001; 5. 西安交通大学, 陕西 西安 710000)

摘要:目的 了解器官芯片在药物研发过程中的应用现状。方法 采用计算机检索 PubMed 数据库中有关器官芯片用于药物研发的相关文献, 分析器官芯片技术发展的背景、单器官芯片和多器官芯片在药物研发中的应用现状, 以及器官芯片用于药物评价面临的机遇与挑战。结果 随着全球器官芯片的发展, 器官芯片越来越多地被用于人体生理系统的建模和研究, 疾病建模, 药物的研发与测试, 个性化医疗。除单器官芯片的研究外, 越来越多的多器官联合的器官芯片系统也逐渐被设计出, 并用于各项研究中, 为药物的研发提供了多维度的精准信息, 缩短了研发周期。结论 器官芯片可作为一种优秀的体外模型用于药物研发、疾病建模和个性化医疗, 但仍面临着从理论到实践的许多挑战。

关键词:器官芯片; 药物研发; 药物毒性; 疾病模型; 个性化医疗

Application Status of Organs - on - Chips in Drug Research and Development

CAO Hanbo^{1,2,3}, WEI Wei⁴, LI Xiao⁵, FENG Rundong¹, WANG Lifang¹, CUI Yali², CAI Hu^{1,3}

(1. Shaanxi Institute of Food and Drug Control, Xi'an, Shaanxi, China 710065; 2. Northwest University, Xi'an, Shaanxi, China 710069; 3. Key Laboratory of Food and Drug Safety Monitoring in Shaanxi Province, Xi'an, Shaanxi, China 710065; 4. University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland 8001; 5. Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, China 710000)

Abstract: Objective To understand the current application status of organs - on - chips in drug research and development. **Methods** Relevant literature on the use of organs - on - chips in drug research and development in the PubMed database was searched to analyze the background of the development of organs - on - chips technology, the current application status of organ - on - a - chip and multi organs - on - chips in drug research and development, and the opportunities and challenges faced by the application of organs - on - chips in drug evaluation. **Results** With the development of organs - on - chips worldwide, more and more organs - on - chips are being applied in the modeling and research of human physiological systems, disease modeling, drug research and development and testing, and personalized medicine. In addition to the research of organs - on - a - chip, multi - organs - on - chips systems are also increasingly being designed and applied in various research fields, which can provide multi - dimensional and accurate information for drug research and development and shorten the development cycle. **Conclusion** Organs - on - chips can be used as an excellent *in vitro* model for drug research and development, disease modeling and personalized medicine. However, organs - on - chips still face many challenges from theory to practice.

Key words: organs - on - chips; drug research and development; drug toxicity; diseases model; personalized medicine

器官芯片是指在芯片上构建的器官生理微系统, 它结合了三维组织模型构建、微流控、微纳制造等技术, 能更好地模拟人体的动态微环境, 并对其进行调控。这种组织器官模型不仅可在体外接近真实地重现人体器官的生理、病理活动, 还能使研究人员以前所未有的方式见证和研究机体的各种生物学行为, 预测人体对药物或外界不同刺激产生的反应, 在生命科学、疾病模拟、新药研发等领域具有广泛的应用价值。器官芯片有潜力为生理相关的体外药物测试提供更好的试验预测, 可节省药物的开发成本, 缩短开发时间,

并能避免由于二维(2D)细胞培养、动物实验等替代模型缺乏预测性而导致的失败。在此, 采用计算机检索 PubMed 数据库中有关器官芯片用于药物研发的相关文献, 总结了器官芯片在药物研发过程中的应用现状, 可为器官芯片在药物研发、疾病建模中的应用研究提供参考。

1 器官芯片技术发展背景

药物评价是药物研发早期临床前研究的重要一环, 对于候选药物是否能进入下一个研究环节至关重要。药物评价涵盖了药物的理化性质、毒性、生物活性、

*基金项目: 陕西省重点研发计划项目[2023-ZDLSF-08]。

第一作者: 曹涵博, 女, 博士, 主管药师, 研究方向为食品、药品质量控制及器官芯片在医药领域的应用, (电子信箱)Hannecao@163.com。

Δ通信作者: 蔡虎, 男, 大学本科, 主任药师, 研究方向为医疗器械、食品、药品质量控制, (电子信箱)zhongxincai@126.com。

有效性、安全性、代谢等多个方面,初步对候选药物潜在的有效性和安全性进行评估,为下一步的临床试验提供依据,避免无效、不安全或两者并存带来的潜在药物危害^[1-3]。传统的药物评价主要依赖2D的细胞培养模型和动物模型,但这2种模型均有其局限性。传统的体外细胞模型多为2D结构,难以形成体内组织周围的微环境等复杂因素,进而影响细胞的功能和结构模式,使其无法准确模拟人体组织和器官的复杂功能及重要信号通路^[4]。动物模型的生理和遗传相关性与人体存在巨大差异,故动物实验的结果与人体实验的结果相关性较低。此外,动物模型的成本高、制备困难、实验周期长等问题也制约了新技术如基因编辑等在医药领域的应用^[5]。

器官芯片自20世纪90年代初就已进入科学家的视线,将细胞培养系统小型化,是一种能精确重现组织生理环境的体外细胞或组织培养微流体装置,其目的是设计和工程化人体组织和器官的小型化功能单元,使疾病建模、药物测试所需高通量技术和各种新颖的试验方法成为可能。该技术的核心是使用可灌注的微流体平台,其中流体流动可维持器官芯片设备的代谢需要,基于微流控的器官芯片为细胞或组织提供了与体内生理结构相关的三维(3D)结构培养环境,且提供了可控的与人体相关的生理、生化动态培养条件,同时具有高通量、成本低等优势^[6]。和传统的2D培养模型相比,基于微流体系统的器官芯片利用其控制策略、多参数读取等性能,能实现更优的氧灌注、连续的营养交换、生理微环境和一定的组织机械力来更好地模拟生物体,尤其是人体内的生理条件^[7-9]。药物进入人体内与动物模型体内,经代谢可能产生完全不同的化学特性和药理学性质的代谢物,从而产生完全不同的生物活性、不良反应等生物学后果^[10-11]。器官芯片作为一种能更精确预测人体生理活性的新兴体外模型,已逐步被用于药物研发中,以取代动物实验。

微流体学是在微观尺度上操作和控制流体的科学技术,因其对微量流体处理效率高,控制灵敏度、精确度高,集成度、空间分辨率较高,试剂用量小等优势成为基础研究和实验科学中备受关注的工具^[12]。器官芯片作为微流控技术发展的产物,可通过精确的流体控制实现细胞在芯片上的操纵,使细胞有序排列组装成与体内器官生理结构相近的结构,以更精准地在体外模拟体内器官的功能、病理及生理微环境,能用于药物的研发过程^[13-14]。同时,就模型的物理尺度而言,微流体技术可被用于构建平行的活体细胞器官模型^[15-16],可用于高效、高通量药物种类和浓度的测试和筛选。2004年,SIN等^[17]首次发表了将微流体技术用于器官

建模和人体生理或疾病的系统功能的研究。2010年, HUH等^[18]设计的肺芯片成为器官芯片发展的里程碑。随后,脑/血脑屏障^[19-20]、肺^[21]、心脏^[22]、肝脏^[23]、肾脏^[24]、肠道^[25]、脉管系统^[26]、皮肤^[27]、骨/骨髓^[28]、视网膜^[29]、肌肉^[30]、脂肪^[31]、肿瘤^[32]等器官芯片模型相继被研发出,这些模型均有被用于药物研究的潜力。

美国2022年12月签署法案允许美国食品和药物管理局(FDA)批准经过器官芯片、类器官等替代模型实验但未经动物实验的新药进入临床,这标志着器官芯片技术在药物研发中迎来了发展机遇。器官芯片可分为单器官芯片和多器官芯片,单器官系统通常具有高度的生物真实性,主要用于评估特定器官对化合物或混合物的反应;多器官系统提供了一个框架,通过一些代谢物或可溶性信号分子的交换,评价器官与至少另一个器官的潜在相互作用。因此,单器官系统的构建原则趋向是生物学上更详细的模型,而多器官系统则使用相对简单的器官模型,更专注于研究器官间的系统性相互作用。

2 单器官芯片在药物评价中的应用

2.1 大脑/血脑屏障器官芯片

人类大脑的结构和功能是医学研究和神经药物研发的盲区,其主要障碍就是血脑屏障。血脑屏障能有选择性地控制生物分子或药物化合物进入中枢神经系统,防止一些通过血液系统传播的具有潜在神经毒性的物质进入中枢神经系统,从而保护大脑的稳态^[33]。同时,中枢神经系统疾病治疗中,药物化合物透过血脑屏障是其发挥作用的前提。这种复杂的选择透过性无法在传统2D细胞模型中实现,动物模型虽有完整的血脑屏障,但因物种差异而存在功能差异。使用人源细胞在器官芯片构建的人类的血脑屏障可更精准地模拟人体血脑屏障的结构和功能,以便更精准地测试评价治疗神经系统疾病的候选药物对血脑屏障的透过性^[34]。研究者最初设计的血脑屏障器官芯片模型包括多孔膜分隔的上下聚二甲基硅氧烷(PDMS)通道,接近于三明治的结构^[35]。一般情况下,星形胶质细胞及周细胞或其他类型的脑细胞在下层通道进行培养,而在上层通道接种和培养内皮细胞。另外,还有学者在该三明治结构模型中加入了神经血管器官芯片系统,使其成为更加仿生的血脑屏障模型^[36]。评价血脑屏障模型“紧密性”的金标准是测量跨内皮阻力(TEER),TEER值越高,表明血脑屏障模型越紧密^[33]。微流体灌注给血管内皮细胞提供生理相关的血液流体剪切力已被证明能改善屏障模型功能,能提供更有预测性的药物反应^[37]。血脑屏障芯片模型也被用于研究干细胞对缺血性中风的治疗,

模型成功地显示了缺血性损伤的临床相关反应,并反映了干细胞和宿主细胞间的相互作用^[38]。血脑屏障芯片的开发不仅能使研究者更深入地了解血脑屏障的结构,还有利于研究脑部疾病的发病原理,进而加速相关药物的研发进程。

2.2 肺器官芯片

2010年,哈佛大学研究员团队构建的全球首例器官芯片为肺芯片。该肺器官芯片通过在柔性、透明及可渗透的聚合物中接种人肺细胞,构建气-液交互界面,并通过精确控制微通道两侧腔室内压力实现多孔膜的伸展和收缩模拟肺部呼吸产生的机械力在体外重构了肺微环境,并利用肺器官芯片研究了不同药物对肺功能的影响^[20,36]。随后,该肺芯片模型被进一步优化,并用于各种不同的场景,如探讨白细胞介素2(IL-2)治疗肿瘤时可能产生的药物毒性^[20],探讨纳米颗粒可能产生的潜在肺毒性^[39]等。该模型已被FDA批准用于药物治疗新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染的研究^[40],如通过该模型发现阿莫地喹能作为SARS-CoV-2抑制剂治疗SARS-CoV-2感染^[41]。ZAMPROGNO等^[42]利用胶原蛋白和弹性蛋白构建的肺泡模型相比肺模型具有可模拟一系列具有体内样尺寸的微小肺泡,并易调节厚度、组成、刚度等,被称为第2代肺芯片。

2.3 心脏器官芯片

心脏为最重要的靶器官,心脏毒性为药物研发过程中最常见的失败原因,许多药物的研发都因其具有心脏毒性而被迫终止,浪费了大量财力、物力、人力,这也是发展心脏器官芯片的动力之一。心肌为一种拥有高度有序的致密组织,易受到药物-药物相互作用或不良反应的干扰。为了能在体外建立更加仿生且与人体心脏功能更接近的心脏模型,目前构建的心脏模型多为多种细胞类型,如心肌细胞、内皮细胞、心脏成纤维细胞等共培养模型^[43]。TAVAKOL等^[44]为改善心脏组织的功能,通过在心脏模型结构上增加锚定柱、桩和金属丝,引导心脏组织的方向性拉伸,来拉伸心脏组织。NUNES等^[45]开发的“Biowire”模型平台将微制造系统中的3D细胞培养与电刺激相结合,并通过电刺激使芯片上生成的微组织成熟,实现了利用定量结构、分子和电生理分析阐明未成熟人心肌对电刺激和起搏的反应。同时,3D生物打印也被用于构建人心肌体外模型^[21]。利用该技术构建的内皮化的人心肌组织模型在体外观测到了临床用于治疗癌症的阿霉素相关心脏毒性反应^[21]。

心肌细胞为高度分化的细胞,其自我更新的能力有限,导致其用于器官芯片培养使用的周期十分短暂。诱导多能干细胞衍生的心肌细胞,较成熟的心肌细胞

具有可定向分化、培养时间延长的优势,也已被用于心脏器官芯片的构建^[46]。同时,为了获得具有成人特征的心脏模型,采用了机械、电刺激、水动力刺激等方法来促进体外心脏组织的成熟^[47]。心脏器官芯片的设计越来越趋于成熟,已被广泛应用于药物心脏毒性的评估。2023年5月,国内第1个使用心脏器官芯片数据获新药研究(IND)批准的新药HRS-1893进入临床试验。

2.4 肝脏器官芯片

肝脏具有复杂的微生理结构,且在多种活性物质的合成和代谢中发挥至关重要的作用^[48]。药物性肝损伤是临床试验前和临床试验中导致候选药物失败的最常见原因,被批准上市的药物也常因其会造成肝损伤而被退出市场^[49]。多种基于器官芯片的体外肝脏模型已被开发出,其可准确模拟人体内肝脏复杂的生理结构和功能,并已应用于多种研究场景^[50-54]。肝脏器官芯片通常使用原代人肝细胞或细胞系,和心肌细胞一样,随着培养时间的延长,细胞活力下降,导致肝脏器官芯片的功能减弱。POLINI等^[55]通过共培养Kupffer细胞、成纤维细胞、星状细胞和内皮细胞,并对共培养系统进行持续灌注,提高了器官模型的稳定性。BIRCSAK等^[56]设计了一款高通量器官芯片设备,并在该芯片中通过对多能干细胞诱导分化的肝细胞、内皮细胞和Kupffer细胞进行共培养,构建了肝脏器官芯片,并应用该肝脏器官芯片评估了100多种药物的肝毒性,计算出了对应的毒理学优先评分。XIAO等^[57]利用构建的基于胶原蛋白的肝脏器官芯片对122种临床药物的肝毒性进行评价,显示出该模型优秀的检测敏感度。该肝脏器官芯片采用人源细胞构建的器官芯片在药物的药理、毒理测试中的灵敏度和特异性都高于动物模型,故能被用于模拟人类特异性的肝毒性^[58]。随着器官芯片技术的进一步发展,肝脏器官芯片将越来越多地应用于药物研发早期毒性的检测,减少不良反应的发生,以降低药物研发过程中的试错成本。

2.5 肾脏器官芯片

肾脏为人体中药物代谢的重要器官,主要负责代谢、排泄和再吸收,是药物安全性评价中的重要检测器官之一^[59]。药物性肾损伤在临床治疗中常发生,因此也是药物研发过程中的一个主要评价项目^[60]。肾的最小功能单位为肾元,主要包括肾小球、近曲小管、肾小球囊、远曲小管和收集管^[61-62]。2008年,有研究团队设计出了一种包含肾小球、近端小管和肾小球囊的肾元芯片,在体外模拟体内肾脏的单位功能。近端小管细胞由于其特殊的生理功能和较高的能量需求,更易受到药物毒性的影响^[63]。第一个用于肾毒性研究的肾脏器官芯片是由人肾近端小管上皮细胞组成的近端小管器官

芯片,芯片上的细胞可完全地暴露在连续灌注的流体中,使3D组织结构能和药物充分接触^[64],该模型也是预测药物肾毒性的主要器官芯片类型之一。NIESKENS等^[65]的研究表明,近端小管器官芯片平台成功地预测了药物SPC5001的肾毒性,且在该药的I期临床试验中明确观察到了其肾毒性,而在小鼠和非人类灵长类动物的临床前动物实验中并未发现其肾毒性,说明近端小管器官芯片在一定程度上能预测药物的肾毒性,且其预测能力优于动物实验。CHAPRON等^[66]设计了一款拥有双通道的器官芯片系统,在该芯片中通过人近端小管上皮细胞和人脐静脉内皮细胞共培养构建了拥有血管化的人近端小管模型,近端小管室该双通道系统化合物分泌的限速步骤,该系统有望成为评估新候选药物的肾分泌和研究慢性肾脏疾病小管药物分泌的模型。此外,肾小球滤过屏障模型也通过共培养人肾小球内皮细胞和足状突细胞被构建出,用于药物肾毒性的评价研究,这为药物肾毒性的评价提供了新的维度^[67]。其他肾脏结构包括远端小管、收集管等还未开发出相应器官芯片,肾脏器官芯片还有很大的发展空间^[68]。

2.6 其他单器官芯片

除上述器官芯片类型外,还有皮肤器官芯片、血管器官芯片、脂肪器官芯片、骨组织器官芯片、肌肉器官芯片等。随着科学技术的发展,关于器官芯片模型的构建和应用的研究会越来越多,在体外模拟体内微环境的愿景逐渐在实现。如今,科研人员设计了新的多器官联合的器官芯片,其能让人类更加深入地了解人体多器官复杂的生理交互过程,能在药物研究和开发中模拟人体进行系统性试验评价。

3 多器官芯片在药物评价中的应用

多器官芯片的构建主要是通过微流体将多个单个器官芯片通过不同方式连接到一起,模拟人体内血管灌注及器官联通,进而通过调节培养条件来模拟体内系统性稳态的体外模型。多个单个器官芯片的互相连接主要是通过毛细管连接单个器官模块,中央微流体主板单元连接单个器官芯片,流体流动状态可控的中央通道主板连接单个器官芯片^[69]。研究显示,多器官芯片能更好地模拟复杂的生理和病理生理反应,在体外更加系统、准确地评估药物毒性和药物代谢动力学/药物效应动力学(PK/PD)。

药物毒性评估为药物研发过程中非常重要的部分,而药物毒性与肝脏的代谢紧密相关,故用于检测药物毒性的器官芯片通常会包括能支持药物代谢的肝脏器官芯片和靶标器官芯片。如肝脏器官芯片结合肺器官芯片可用来检测药物呼吸系统毒性^[70],肝脏器官芯

片结合脑器官芯片可用于检测药物的神经系统毒性^[71],肝脏器官芯片结合肾器官芯片可用于检测药物的肝肾毒性^[72],肝脏器官芯片结合心脏器官芯片可用于检测药物的心脏毒性^[73]。

MA等^[74]用具有小叶样微结构肝脏器官芯片成功地分析了临床药物在肝脏代谢过程中药物-药物相互作用引起的不良反应,为体外评估药物引起的肝毒性提供了新的思路。肺-肝器官芯片系统在药物的急慢性毒性研究中能预测靶向肺候选药物的安全性和有效性^[75]。一个含有原代肝细胞和人诱导多能干细胞来源的心肌细胞(iPSC-CMs)的肝-心脏器官芯片系统能预测药物及其代谢产物的心脏毒性,同时也能用于探索肝脏代谢后脱靶药物的心脏毒性^[76]。PIRES等^[77]将肝-心脏器官芯片与皮肤芯片联合,用于评估药物经由皮肤吸收后的潜在药物毒性。由神经元-肌肉-心脏-肝脏组成的四器官联合芯片能用于评估药物的系统毒性^[78]。也有包含更多器官的芯片被设计出,用于药物毒性评估,如肝-肺-心脏-结肠-睾丸-血管-大脑器官芯片系统^[79]。

多器官联合模型能在体外更精准地模拟人体内的系统性结构及药物代谢过程,为药物的研发提供多维度的精准信息,这些信息在药物批准临床试验前能显著减少药物研发过程中的物料投入,并显著缩短研发周期。

4 器官芯片在药物评价中面临的机遇与挑战

器官芯片研究及其应用现状分析表明,器官芯片近端小管是双通路微生物学中的血管化人类近端小管模型(VPT-MPS)中化合物分泌的限速步骤,有潜力成为药物评价体系中不可缺少的技术和工具。随着器官芯片被广泛用于构建各种疾病体外模型,尤其是罕见病模型,越来越多的疾病机理及药物药理-毒理将会被揭示,并促进医药行业的快速发展。器官芯片可摆脱动物罕见病模型构建周期长、成本高、个体差异大、与人的物种差异等限制。基于罕见病芯片模型获得临床前的有效数据,药物TNT005获得了FDA的临床试验批准,表明器官芯片在罕见病病理及药物研发领域具有巨大潜力。器官芯片易集成生物传感技术,以实现长期和实时的片上器官模型的生理数据监测,以探究药物化合物的分子与细胞-组织-器官模型的动态响应行为,从而更好地研究药物在体内的作用机制。此外,器官芯片也能结合人诱导多能干细胞(iPSCs)和患者衍生的原代细胞或类器官,用于开发针对该患者的特异性、个性化模型,以筛选出最有利于治疗患者的药物,实现先进的个性化医疗。

但器官芯片的发展也具有局限性。其使用的细胞主要为人源,如人原代细胞、人源细胞系、人多能干细胞等,这些人原代细胞及细胞系培养代次有限或缺乏遗传物质保真度,与人体仍存在一定差异;iPSCs虽具有优秀的分化能力,但无法提供完全成熟的分化表型组织所需纯度,这也会影响试验的一致性。

5 结语

器官芯片可成功地在体外复现和模拟人体器官关键的生理功能,能作为一种优秀的体外模型用于药物的评估。虽然目前的器官芯片仍面临从理论到实践的许多挑战,但随着研究的深入,器官芯片有望在药物研发、疾病建模和个性化医疗中发挥极大优势。

参考文献

- [1] NIE J, GAO Q, FU J, et al. Grafting of 3D Bioprinting to *In Vitro* Drug Screening: A Review[J]. *Adv Healthc Mater*, 2020, 9(7): e1901773.
- [2] LIU Y, SUN L, ZHANG H, et al. Microfluidics for Drug Development: From Synthesis to Evaluation[J]. *Chem Rev*, 2021, 121(13): 7468 - 7529.
- [3] ROME BN, AVORN J. Drug Evaluation during the COVID - 19 Pandemic[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(24): 2282 - 2284.
- [4] LIU X, ZHENG WF, JIANG X. Cell - Based Assays on Microfluidics for Drug Screening[J]. *ACS Sens*, 2019, 4(6): 1465 - 1475.
- [5] ZHAO YN, DEMIRCI U, CHEN Y, et al. Multiscale brain research on a microfluidic chip[J]. *Lab Chip*, 2020, 20(9): 1531 - 1543.
- [6] DONNELLY H, SALMERON - SANCHEZ M, DALBY MJ. Designing stem cell niches for differentiation and self - renewal[J]. *J R Soc Interface*, 2018, 15(145): 20180388.
- [7] RONALDSON - BOUCHARD K, VUNJAK - NOVAKOVIC G. Organs - on - a - Chip: A Fast Track for Engineered Human Tissues in Drug Development[J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 22(3): 310 - 324.
- [8] LOW LA, MUMMERY C, BERRIDGE BR, et al. Organs - on - chips: into the next decade [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(5): 345 - 361.
- [9] TAN JF, GUO QW, TIAN LL, et al. Biomimetic lung - on - a - chip to model virus infection and drug evaluation [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2023, 180: 106329.
- [10] AI XN, ZHAO L, LU YY, et al. Integrated Array Chip for High - Throughput Screening of Species Differences in Metabolism[J]. *Anal Chem*, 2020, 92(17): 11696 - 11704.
- [11] KIRCHMAIR J, GOLLER AH, LANG D, et al. Predicting drug metabolism: experiment and / or computation? [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14(6): 387 - 404.
- [12] DU Z, MI S, YI X, et al. Microfluidic system for modelling 3D tumour invasion into surrounding stroma and drug screening[J]. *Biofabrication*, 2018, 10(3): 034102.
- [13] LI J, CHEN J, BAI H, et al. An Overview of Organs - on - Chips Based on Deep Learning [J]. *Research (Wash DC)*, 2022, 2022: 9869518.
- [14] TIAN C, ZHENG S, LIU X, et al. Tumor - on - a - chip model for advancement of anti - cancer nano drug delivery system[J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 338.
- [15] WHITESIDES GM. The origins and the future of microfluidics[J]. *Nature*, 2006, 442(7101): 368 - 373.
- [16] MEYVANTSSON I, BEEBE DJ. Cell culture models in microfluidic systems [J]. *Annu Rev Anal Chem (Palo Alto Calif)*, 2008, 1: 423 - 449.
- [17] SIN A, CHIN KC, JAMIL MF, et al. The design and fabrication of three - chamber microscale cell culture analog devices with integrated dissolved oxygen sensors [J]. *Biotechnol Prog*, 2004, 20(1): 338 - 345.
- [18] HUH D, MATTHEWS BD, MAMMOTO A, et al. Reconstituting organ - level lung functions on a chip [J]. *Science*, 2010, 328(5986): 1662 - 1668.
- [19] PARK TE, MUSTAFAOGLU N, HERLAND A, et al. Hypoxia - enhanced Blood - Brain Barrier Chip recapitulates human barrier function and shuttling of drugs and antibodies [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2621.
- [20] WEI W, CARDES F, HIERLEMANN A, et al. 3D *In Vitro* Blood - Brain - Barrier Model for Investigating Barrier Insults[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(11): e2205752.
- [21] HUH D, LESLIE DC, MATTHEWS BD, et al. A human disease model of drug toxicity - induced pulmonary edema in a lung - on - a - chip microdevice [J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(159): 159ra147.
- [22] ZHANG YS, ARNERI A, BERSINI S, et al. Bioprinting 3D microfibrous scaffolds for engineering endothelialized myocardium and heart - on - a - chip [J]. *Biomaterials*, 2016, 110: 45 - 59.
- [23] BIRCSAK KM, DEBIASIO R, MIEDEL M, et al. A 3D microfluidic liver model for high throughput compound toxicity screening in the OrganoPlate (R) [J]. *Toxicology*, 2021, 450: 152667.
- [24] JANG KJ, MEHR AP, HAMILTON GA. et al. Human kidney proximal tubule - on - a - chip for drug transport and nephrotoxicity assessment [J]. *Integr Biol (Camb)*, 2013, 5(9): 1119 - 1129.
- [25] GAO D, LIU H, LIN JM, et al. Characterization of drug permeability in Caco - 2 monolayers by mass spectrometry on a membrane - based microfluidic device [J]. *Lab Chip*, 2013, 13(5): 978 - 985.
- [26] LEE S, KIM S, KOO DJ, et al. 3D Microfluidic Platform and Tumor Vascular Mapping for Evaluating Anti - Angiogenic RNAi - Based Nanomedicine [J]. *ACS Nano*, 2021, 15(1): 338 - 350.
- [27] KIM K, JEON HM, CHOI KC, et al. Testing the Effectiveness

- of Curcuma longa Leaf Extract on a Skin Equivalent Using a Pumpless Skin – on – a – Chip Model[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11):3898.
- [28] CHOU DB, FRISMANTAS V, MILTON Y, et al. On – chip recapitulation of clinical bone marrow toxicities and patient – specific pathophysiology [J]. *Nat Biomed Eng*, 2020, 4(4):394 – 406.
- [29] ACHBERGER K, PROBST C, HADERSPECK J, et al. Merging organoid and organ – on – a – chip technology to generate complex multi – layer tissue models in a human retina – on – a – chip platform[J]. *Elife*, 2019, 8:e46188.
- [30] MA W, ZHANG J, LIU S, et al. Patient – derived microphysiological model identifies the therapeutic potential of metformin for thoracic aortic aneurysm [J]. *EBio Medicine*, 2022, 81:104080.
- [31] KONGSUPHOL P, GUPTA S, LIU Y, et al. *In vitro* micro – physiological model of the inflamed human adipose tissue for immune – metabolic analysis in type II diabetes[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):4887.
- [32] BAKHCHOVA L, JANTAREE P, GUPTA A, et al. On – a – Chip – Based Sensitive Detection of Drug – Induced Apoptosis in Polarized Gastric Epithelial Cells [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2021, 7(12):5474 – 5483.
- [33] KAWAKITA S, MANDAL K, MOU L, et al. Organ – On – A – Chip Models of the Blood – Brain Barrier: Recent Advances and Future Prospects[J]. *Small*, 2022, 18(39):e2201401.
- [34] ODDO A, PENG B, TONG Z, et al. Advances in Microfluidic Blood – Brain Barrier (BBB) Models [J]. *Trends Biotechnol*, 2019, 37(12):1295 – 1314.
- [35] BOOTH R, KIM H. Characterization of a microfluidic *in vitro* model of the blood – brain barrier (muBBB) [J]. *Lab Chip*, 2012, 12(10):1784 – 1792.
- [36] BROWN JA, PENSABENE V, MARKOV DA, et al. Recreating blood – brain barrier physiology and structure on chip: A novel neurovascular microfluidic bioreactor[J]. *Biomicrofluidics*, 2015, 9(5):054124.
- [37] KIMURA H, SAKAI Y, FUJII T. Organ / body – on – a – chip based on microfluidic technology for drug discovery [J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2018, 33(1):43 – 48.
- [38] LYU Z, PARK J, KIM KM, et al. A neurovascular – unit – on – a – chip for the evaluation of the restorative potential of stem cell therapies for ischaemic stroke[J]. *Nat Biomed Eng*, 2021, 5(8):847 – 863.
- [39] ZHANG M, XU C, JIANG L, et al. A 3D human lung – on – a – chip model for nanotoxicity testing [J]. *Toxicol Res (Camb)*, 2018, 7(6):1048 – 1060.
- [40] TANG H, ABOULEILA Y, SI L, et al. Human Organs – on – Chips for Virology[J]. *Trends Microbiol*, 2020, 28(11):934 – 946.
- [41] SI L, BAI H, RODAS M, et al. A human – airway – on – a – chip for the rapid identification of candidate antiviral therapeutics and prophylactics[J]. *Nat Biomed Eng*, 2021, 5(8):815 – 829.
- [42] ZAMPROGNO P, WUTHRICH S, ACHENBACH S, et al. Second – generation lung – on – a – chip with an array of stretchable alveoli made with a biological membrane[J]. *Commun Biol*, 2021, 4(1):168.
- [43] PALOSCHI V, SABATER – LLEAL M, MIDDELKAMP H, et al. Organ – on – a – chip technology: a novel approach to investigate cardiovascular diseases[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(14):2742 – 2754.
- [44] TAVAKOL DN, FLEISCHER S, VUNJAK – NOVAKOVIC G. Harnessing organs – on – a – chip to model tissue regeneration[J]. *Cell Stem Cell*, 2021, 28(6):993 – 1015.
- [45] NUNES SS, MIKLAS JW, LIU J, et al. Biowire: a platform for maturation of human pluripotent stem cell – derived cardiomyocytes[J]. *Nat Methods*, 2016, 101:21 – 26.
- [46] LAFLAMME MA, MURRY CE. Heart regeneration[J]. *Nature*, 2011, 473(7347):326 – 335.
- [47] TAVAKOL DN, FLEISCHER S, VUNJAK – NOVAKOVIC G. Harnessing organs – on – a – chip to model tissue regeneration[J]. *Cell Stem Cell*, 2021, 28(6):993 – 1015.
- [48] LI Z, HUI J, YANG P, et al. Microfluidic Organ – on – a – Chip System for Disease Modeling and Drug Development [J]. *Biosensors (Basel)*, 2022, 12(6):370.
- [49] MANCIO – SILVA L, FLEMING HE, MILLER AB, et al. Improving Drug Discovery by Nucleic Acid Delivery in Engineered Human Microlivers [J]. *Cell Metab*, 2019, 29(3):727 – 735.
- [50] MORADI E, JALILI – FIROOZINEZHAD S, SOLATI – HASHJIN M. Microfluidic organ – on – a – chip models of human liver tissue [J]. *Acta Biomater*, 2020, 116:67 – 83.
- [51] TOH YC, LIM TC, TAI D, et al. A microfluidic 3D hepatocyte chip for drug toxicity testing [J]. *Lab Chip*, 2009, 9(14):2026 – 2035.
- [52] DU Y, LI N, YANG H, et al. Mimicking liver sinusoidal structures and functions using a 3D – configured microfluidic chip [J]. *Lab Chip*, 2017, 17(5):782 – 794.
- [53] YOUNOSSI ZM, KOENIG AB, ABDELATIF D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – Meta – analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes [J]. *Hepatology*, 2016, 64(1):73 – 84.
- [54] HASSAN S, SEBASTIAN S, MAHARJAN S, et al. Liver – on – a – Chip Models of Fatty Liver Disease [J]. *Hepatology*, 2020, 71(2):733 – 740.
- [55] POLINI A, PRODANOV L, BHISE NS, et al. Organs – on – a – chip: a new tool for drug discovery [J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2014, 9(4):335 – 352.
- [56] BIRCSAK KM, DEBIASIO R, MIEDEL M, et al. A 3D microfluidic liver model for high throughput compound toxicity screening in the OrganoPlate (R) [J]. *Toxicology*, 2021, 450:

- 152667.
- [57] XIAO RR, LV T, TU X, et al. An integrated biomimetic array chip for establishment of collagen - based 3D primary human hepatocyte model for prediction of clinical drug - induced liver injury[J]. *Biotechnol Bioeng*, 2021, 118(12):4687 - 4698.
- [58] EWART L, APOSTOLOU A, BRIGGS SA, et al. Performance assessment and economic analysis of a human Liver - Chip for predictive toxicology [J]. *Commun Med (Lond)*, 2022, 2(1):154.
- [59] PERAZELLA MA, ROSNER MH. Drug - induced acute kidney injury[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2022, 17(8):1220 - 1233.
- [60] WILMER MJ, NG CP, LANZ HL, et al. Kidney - on - a - Chip Technology for Drug - Induced Nephrotoxicity Screening[J]. *Trends Biotechnol*, 2016, 34(2):156 - 170.
- [61] ZHU Y, LIU Y, WU C, et al. Enterococcus faecalis contributes to hypertension and renal injury in Sprague - Dawley rats by disturbing lipid metabolism [J]. *Hypertens*, 2021, 39(6):1112 - 1124.
- [62] CERQUEIRA DM, TAYEB M, HO J. MicroRNAs in kidney development and disease[J]. *JCI Insight*, 2022, 7(9):e158277.
- [63] ASHAMMAKHI N, WESSELING - PERRY K, HASAN A, et al. Kidney - on - a - chip: untapped opportunities [J]. *Kidney Int*, 2018, 94(6):1073 - 1086.
- [64] LIN YQ, WANG LR, PAN LL, et al. Kidney bioengineering in regenerative medicine: An emerging therapy for kidney disease[J]. *Cytotherapy*, 2016, 18(2):186 - 197.
- [65] NIESKENS TTG, MAGNUSSON O, ANDERSSON P, et al. Nephrotoxic antisense oligonucleotide SPC5001 induces kidney injury biomarkers in a proximal tubule - on - a - chip[J]. *Arch Toxicol*, 2021, 95(6):2123 - 2136.
- [66] CHAPRON A, CHAPRON BD, HAILEY DW, et al. An Improved Vascularized, Dual - Channel Microphysiological System Facilitates Modeling of Proximal Tubular Solute Secretion[J]. *ACS Pharmacol Transl Sci*, 2020, 3(3):496 - 508.
- [67] PETROSYAN A, CRAVEDI P, VILLANI V, et al. A glomerulus - on - a - chip to recapitulate the human glomerular filtration barrier[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):3656.
- [68] DOI K, KIMURA H, MATSUNAGA YT, et al. Glomerulus - on - a - Chip: Current Insights and Future Potential Towards Recapitulating Selectively Permeable Filtration Systems [J]. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2022, 15:85 - 101.
- [69] PICOLLET - D'HAHAN N, ZUCHOWSKA A, LEMEUNIER I, et al. Multiorgan - on - a - Chip: A Systemic Approach To Model and Decipher Inter - Organ Communication [J]. *Trends Biotechnol*, 2021, 39(8):788 - 810.
- [70] BOVARD D, SANDOZ A, LUETTICH K. et al. A lung / liver - on - a - chip platform for acute and chronic toxicity studies[J]. *Lab Chip*, 2018, 18(24):3814 - 3829.
- [71] KOENIG L, RAMME AP, FAUST D, et al. A Human Stem Cell - Derived Brain - Liver Chip for Assessing Blood - Brain - Barrier Permeation of Pharmaceutical Drugs [J]. *Cells*, 2022, 11(20):3295.
- [72] NGUYEN VVT, YE S, GKOUZIOTI V, et al. A human kidney and liver organoid - based multi - organ - on - a - chip model to study the therapeutic effects and biodistribution of mesenchymal stromal cell - derived extracellular vesicles [J]. *Extracell Vesicles*, 2022, 11(11):e12280.
- [73] PIRES DE MELLO CP, CARMONA - MORAN C, MCALEER CW, et al. Microphysiological heart - liver body - on - a - chip system with a skin mimic for evaluating topical drug delivery[J]. *Lab Chip*, 2020, 20(4):749 - 759.
- [74] MA C, ZHAO L, ZHOU EM, et al. On - Chip Construction of Liver Lobule - like Microtissue and Its Application for Adverse Drug Reaction Assay [J]. *Anal Chem*, 2016, 88(3):1719 - 1727.
- [75] BOVARD D, SANDOZ A, LUETTICH K, et al. A lung / liver - on - a - chip platform for acute and chronic toxicity studies[J]. *Lab Chip*, 2018, 18(24):3814 - 3829.
- [76] OLEAGA C, RIU A, ROTHEMUND S, et al. Investigation of the effect of hepatic metabolism on off - target cardiotoxicity in a multi - organ human - on - a - chip system[J]. *Biomaterials*, 2018, 182:176 - 190.
- [77] PIRES DE MELLO CP, CARMONA - MORAN C, MCALEER CW, et al. Microphysiological heart - liver body - on - a - chip system with a skin mimic for evaluating topical drug delivery[J]. *Lab Chip*, 2020, 20(4):749 - 759.
- [78] OLEAGA C, BERNABINI C, SMITH AS, et al. Multi - Organ toxicity demonstration in a functional human *in vitro* system composed of four organs[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:20030.
- [79] XIAO S, COPPETA JR, ROGERS HB, et al. A microfluidic culture model of the human reproductive tract and 28 - day menstrual cycle[J]. *Nat Commun*, 2017, 8:14584.

(收稿日期:2024 - 03 - 24;修回日期:2024 - 08 - 15)

中国科技核心期刊 中国科技论文统计源期刊

《中国药业》杂志 欢迎投稿! 欢迎订阅!

邮发代号:78 - 130,各地邮局均可订阅;补订、破月订可向本刊办理。电话兼传真:(023) 86592565
网上投稿: <http://www.zhongguoyaoye023.com> 或中国药业在线投稿系统