

文章编号:1004-7220(2019)03-0320-07

微流体器官芯片研究进展

苏皓然^{1,2}, 赵萍^{1,2}, 邓小燕^{1,2}, 樊瑜波^{1,2}, 刘肖^{1,2}

(1. 北京航空航天大学 生物与医学工程学院,生物力学与力生物学教育部重点实验室,北京 100083;

2. 北京航空航天大学 生物医学工程高精尖创新中心,北京 102402)

摘要:微流体技术是指通过操控亚毫米尺度的流体,从而实现流体精确控制的技术。近年来,利用微流体技术,实现了器官芯片的构建。器官芯片是指具有生理功能的微模型,在连续灌注的微米级腔室中培养活细胞,以模拟组织和器官的生理功能。由于具有生理功能的器官芯片具有功能明确、微环境可控、测量信息丰富、实验试剂消耗量小、成本低、有望实现自动化和高通量等众多优点,在药物开发领域具有巨大的应用前景,有望解决药物开发中细胞培养和动物实验中的瓶颈问题,近年来引起学术界的极大关注。目前为止,虽然器官芯片还是很年轻的行业,但是研究人员已开发了部分微流体器官芯片,并探索其潜在的应用可能,包括药物靶点优化、药物筛选和毒性试验、生物标志物鉴定等。分析近年来利用微流控技术制造的器官芯片所取得的进展,以及这些结果对临床研究的意义。

关键词:微流体技术;器官芯片;药物筛选

中图分类号: R 318.01 **文献标志码:** A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2019.03.016

The Research Progress of Microfluidic Organ-on-Chips

SU Haoran^{1,2}, ZHAO Ping^{1,2}, DENG Xiaoyan^{1,2}, FAN Yubo^{1,2}, LIU Xiao^{1,2}

(1. Key Laboratory for Biomechanics and Mechanobiology of Ministry of Education, School of Biological Science and Medical Engineering, Beihang University, Beijing 100083, China; 2. Beijing Advanced Innovation Centre for Biomedical Engineering, Beihang University, Beijing 102402, China)

Abstract: Microfluidic technology refers to the technique of precise fluid control by manipulating submillimeter-scale fluids. In recent years, the use of microfluidic technology has realized the construction of organ-on-chips. The organ-on-chip refers to a micro-model with physiological functions, and cultivating living cells in a continuously perfused micro-chamber to simulate the physiological functions of tissues and organs. As the physiological function of the organ-on-chip has many advantages such as definite function, controllable microenvironment, rich measurement information, low chemical consumption, low cost, promising automation and high throughput, it has a huge application prospect in the field of drug development to solve the bottleneck problems in cellular and animal experiments, which has caused a great concern in the academic community. Although the organ-on-chip is still a very young research field, some microfluidic organ-on-chips have been developed and their potential applications are explored, including drug target optimization, drug screening and toxicity tests, and biomarker identification. In this review, the progress made in microfluidic organ microchips and their potential significance in clinical research were analyzed.

Key words: microfluidic technology; organ-on-chips; drug screening

收稿日期:2018-04-15; 修回日期:2018-06-08

基金项目:国家自然科学基金项目(31570947,61533016,11332003,11421202),中国科协青年人才托举工程项目(2016QNRC001)

通信作者:刘肖,副教授,硕士研究生导师,E-mail:liuxiao@buaa.edu.cn

微流体技术是使用微管道(尺寸为数十到数百微米),处理或操纵微小流体(体积为纳升到阿升)系统所涉及的科学和技术。微流控技术经过几十年来的不断发展,已运用到很多领域,包括分子、细胞、生理、病理检测等;在分子和细胞,甚至是单分子、单细胞层面,实现了不同的单元操作。基于该技术,研究人员在临床诊断和药物筛选等领域已经做出很多努力。尤其近 10 年来,随着微流体技术不断发展,以其为基础的器官芯片也取得不俗的成绩。器官芯片是具有生理功能的微模型,其在微流体通道中三维培养人体微组织,微流道为微组织提供相关的微环境,从而再现器官的关键功能,在体外重建整合器官和组织水平的病理生理特性。需要说明的是,不同于组织工程的目标,微组织目标不是要建立一个完整的活体器官,而是要构建最小的功能单元,这也有别于常规的细胞培养技术。常规培养的细胞只有细胞层次的功能,不具有组织层次的功能。目前,器官芯片技术还不成熟,仍然存在大量问题有待解决。但不可否认的是,器官芯片具有巨大的应用前景。本文简单介绍了微流控技术概念,并概括近年来几个代表性器官芯片——肺芯片、心脏芯片、肾芯片、心脑血管芯片的构建进展,分析它们的不足,总结其需要迎接的挑战。

1 微流控芯片概述

在过去 60 年里,生物学家一直试图利用物理学和化学的技术和方法从微观尺度研究生物学。微流控技术应运而生,它是在 $1 \sim 1\,000\ \mu\text{m}$ 微通道里操控流体来研究生物问题^[1]。另外,随着微米和纳米加工技术的成熟,微流控装置加工技术也在不断成熟。例如,软光刻技术的发展解决了半导体洁净室设备需要长时间加工制造的问题,从而使得在实验室中加工微装置变得快速和可行^[2]。微流控装置具有独特和重要的优势。首先,由于微流控装置具有微尺寸的特点,故减少了试剂的使用量和样品损失。其次,它能够精确地操纵、控制流体。流体在这样微装置中的流动是层流,一般没有涡流和旋涡^[3]。另外,微流控装置还能产生力学和液体浓度梯度,可在体外研究生物组织内复杂的力学环境,如剪切应力、拉伸和压缩等,对器官发育、器官

生理和疾病产生不同的影响^[4]。近年来,微流控装置精密度也大幅提高,可以对单细胞进行测定,并且实现了高通量,可在单细胞分辨率下同时进行数千个的定量分析^[5]。过去 10 年里,微流控装置日益增多,参与研究的团队也不断增加,新的研究问题不断突破,其中一个关键研究方向就是基于微流体控技术的器官芯片。

2 器官芯片

尽管传统的二维细胞培养在生物医学研究中已使用了多年,并且具有重要的价值,但它们不能研究组织特异性、分化功能或准确地预测体内组织的某些功能和药物活性^[6]。为了解决这个问题,细胞三维模型的开发使其更好地再现活组织复杂的空间结构和化学组成^[7]。但是三维培养也有局限性。它们不但很难做到在与生理相同环境下培养细胞,而且很难对包埋细胞进行功能分析,还难以收集细胞成分,来用于生物化学和遗传分析。另外,通常三维培养的细胞也没有受到力的作用^[8]。Skorupska 等^[9]开发了微流体器官芯片,它在一个微装置中培养代表不同组织和器官的不同种类的细胞,并且可以研究细胞之间的相互作用,同时还能研究外部因素对细胞的影响。但应该注意的是,器官芯片目前是代表最小功能单元的工具,研究器官和组织的生理功能和反应,而不是指整个活体器官^[10-11]。器官芯片的概念如图 1 所示。

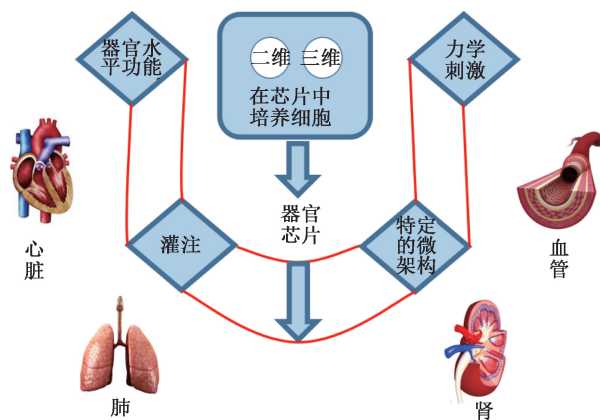


图 1 器官芯片的概念

Fig.1 Concept of organ-on-chips

经过近年来的快速发展,研究人员在微流控芯片基础上已经初步实现了众多人体器官芯片的

开发,如肝芯片、肺芯片、肠芯片、肾芯片、血管芯片、心脏芯片等。研究者们已经在微装置芯片中培养了肾、脑、心脏、肺等细胞,生成了具有分化功能的上皮或内皮组织^[12-15](见图2)。不仅如此,知名

研究机构和制药公司之间的合作也使器官芯片进入了实用阶段。据报道,荷兰生物技术公司 Mimetas 研发了一种肾芯片,并与几家制药公司达成了合作协议,有望将其应用于药物筛选。

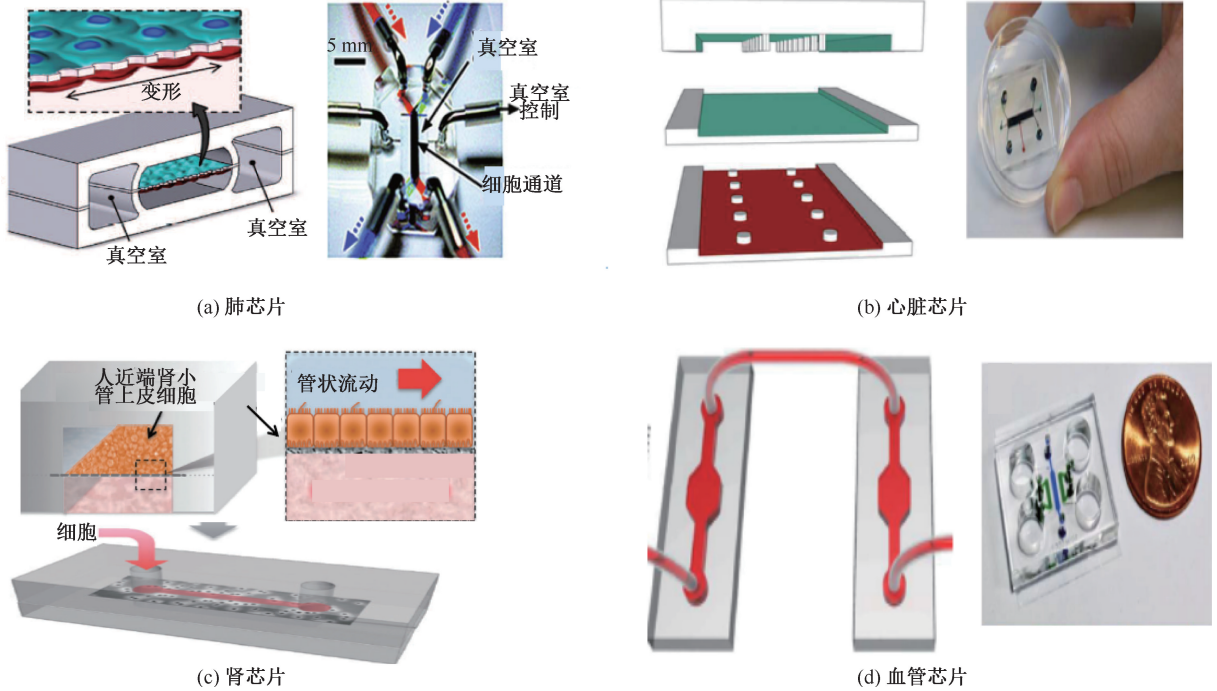


图2 不同的器官芯片

Fig.2 Different organ-on-chips (a) Lung-on-a-chip, (b) Heart-on-a-chip, (c) Kidney-on-a-chip, (d) Vascular-on-a-chip

2.1 肺芯片

肺芯片微装置能够模拟人肺单元的关键结构和功能。肺芯片微装置中诱导培养了内皮和上皮细胞,它们表现出复杂的器官层次的生理功能,这在传统体外培养中观察不到。肺芯片再现了人肺泡-毛细血管界面的关键结构,功能和力学特性,这也是肺的基本功能单元^[16]。

该芯片设计了上下两个通道,两通道由多孔膜隔开。在下通道中,种植了内皮细胞;在上通道内,种植了人肺泡上皮细胞。该芯片还模拟由呼吸运动引起的肺泡-毛细血管界面的动态力学性质。在正常吸气时,胸腔内压力下降,导致肺泡扩张;空气吸入肺中,导致肺泡上皮细胞和邻近毛细血管中内皮细胞的伸展。在该微装置中,通过增加两个较大的侧向微通道来模拟这种低于大气压的压力拉伸行为。当侧向微通道处于负压状态,侧向的薄壁发生弹性变形,导致连接的聚二甲基硅氧烷 (polydim-

ethylsiloxane, PDMS) 多孔膜和组织层的拉伸^[17]。当负压消失时,PDMS 的弹性回缩导致膜和贴壁细胞松弛至原始大小。另外,利用微装置的间隔化通道,可以独立地操纵流体流动以及细胞和营养素传送到上皮细胞和内皮细胞。肺芯片还能研究肺血管通透性和肺水肿的问题。它揭示了由呼吸运动而产生力学因素能够促成血管渗漏和肺水肿的发生^[18]。肺芯片这些功能表明,能够通过器官芯片的方法独立地改变细胞类型、化学刺激和力学作用^[19]。当然,该肺芯片微装置中的膜也有自身的不足:施加到多孔薄膜上的应变依赖于拉伸材料(其为 PDMS)的力学特性和侧壁尺寸。基于此,Stucki 等^[20]利用仿生驱动机制,研究三维循环力学应变的作用,揭示了力学应变对细胞的重要性。后来在支架材料的支持下,细胞可以自由延伸、极化、迁移和聚集,就像真实的生理和病理情况一样。另外,为研究病理情况下的肺, Yang 等^[21]设计了测试抗

癌药物的肺芯片微装置。然而,这些模型仍然有一些局限性,因为实际的组织或器官为了能够执行各种生理功能通常具有特殊的形状,尺寸和结构。

2.2 心脏芯片

心脏病是导致人类死亡的主要原因之一,然而目前相关的药物开发遇到了瓶颈,需要开发能够模拟心脏组织水平功能,并且廉价、可靠地测试治疗药物的相关体外平台^[22]。

最近,Agarwal等^[23]已经开发出一种高通量的心脏芯片,该芯片采用半自动化制造技术。它使用一个薄膜来模拟肌肉在收缩期间产生的舒张压和收缩压,还使用了一种微装置研究心肌收缩力的作用。随后,Zhang等^[24]使用高速阻抗检测技术设计了用于评估药物心脏功效的心脏芯片。该芯片是在含有设计图案的非导电基板上制造,它能够用来测试药物的作用。另外,研究表明,循环应变可控的平台可以显著改善心脏组织收缩性能,提高其成功率。为此,Kane等^[11]、Morgan等^[25]开发了一种能够三维培养细胞的心脏芯片,它还能够模拟心肌细胞受到的力学刺激。该装置包括3层,选用的材料均为聚二甲基硅乙烷。上下两层形成细胞培养室,上层有两排柱子,而底层是一个开放空间,用来控制柱子;柱与柱间隙之间的距离均设定为50 μm,便于研究细胞所受力学的作用;第3层是动力隔室;一旦加压,两层之间的膜发生变形。

近年来,Schimek等^[26]开发了一个心脏微装置,用于探索局部的心脏病理问题。另外,这种芯片的关键特征是能够将一种简单的机制应用到微流体平台中,该机制能够将压力信号转换为提供给三维培养细胞的均匀单轴循环应变。这种装置还能够在传统的细胞培养或动物模型中,在受控的条件下产生心脏微小组织,并进行直接的可视化和定量分析。芯片上产生的周期性应变使得这种微装置成为一种筛选平台,以提高体外模型的预测能力^[27]。

干细胞疗法可能是治疗心脏疾病的最有前景的技术之一。Conant等^[28]开发了基于心脏细胞培养和干细胞生物学的心脏芯片系统。在心脏芯片中,细胞在与体内条件相似的环境下生长,成功地将干细胞分化为心脏细胞。这将有助于更好地了解这些细胞的增殖和再生能力。

2.3 肾芯片

肾脏在人体中发挥着重要作用:过滤血液、清除废物、控制离子浓度并维持酸碱稳态。但是,当肾脏受到一些细菌或病毒的感染时,可能引起肾脏疾病甚至急性肾脏炎症和纤维化。因此,近年来研究者设计了不同的微流控心脏芯片,研究肾脏的相关问题。

Essig等^[29]首次开发了微流控肾脏芯片,简单地在流动条件下培养了小鼠和牛细胞系的近端肾小管细胞。随后又出现了很多改进的装置。由于细胞受到剪切应力的作用,许多重要组分如氨基酸、药物代谢物和葡萄糖都是通过上皮细胞的主动转运,肾模型不能充分分析这些细胞的生理表型特征^[30]。为了更好地理解与剪切应力相关的现象和肾功能,研究者已经开发许多微流体平台,这些平台具有传统静态培养系统不具有的功能^[31]。例如,Jang等^[32]设计了用于培养原代肾脏上皮细胞的微流体平台。该微系统由一个主培养室组成,这个培养室由多孔聚酯膜分隔成两个相邻的通道,聚酯膜上加了细胞外基质中存在的成分,然后在膜的上方通道进行细胞培养来获得特定的微体系结构,并且在膜上方通道加载流体剪切应力。该系统不仅研究了动力学条件下细胞生理表征,还能使用该肾近端肾小管系统检测肾毒性和药物筛选。

另外,为了在体外检测肾脏对毒性药物的反应,Jang等^[33]开发了一种微流控肾芯片。它包括一个细胞质基质包被的多孔膜和一个通道。该装置通道里种着人类肾上腺上皮细胞,并且加载低流量(20 mPa)的流动,模拟生理条件下肾小管上皮细胞的生长条件。它有效地展示了肾近端的肾小管间质界面。为研究肾毒性,装置的间质隔室中注射化学治疗药物和近端肾小管肾毒素顺铂,可靠地预测毒性。该装置还能实时分析跨上皮运输,这是更深层次研究肾的间质空间。

以上的装置都是以水凝胶、胶原和多孔膜作为支架来阻断细胞,并仅允许细胞因子的传递来控制不同细胞的接触。Zhang等^[34]开发了一种微装置,芯片上设计有蜿蜒通道,是侏儒结构(dwarf structures),能够增强流动阻力,防止细胞流入另一个腔室。此外,由于矮小通道的高度,细胞能够很好地被操纵。该装置展示了一种潜在的可用于研究肾

脏免疫反应的微流体模型。

肾芯片可能为研究肾脏生理和肾脏疾病以及肾毒性提供了一个体外模型。这种新型的体外模型也可能为研究肾药理学、肾药物转运提供了一种低成本工具。

2.4 心血管芯片模型

血管的成分和力学微环境复杂,相关体外实验模拟较难实现。首先,动脉、小动脉、静脉、小静脉和毛细血管都是血管系统的一部分,但是它们有着不同的结构和细胞成分。此外,由于血流的脉动特性,血管还经受一系列复杂的力学刺激。血管腔内的内皮细胞受到血液流动引起的脉动壁剪切应力和跨壁压。血管平滑肌细胞则承受循环力学拉伸。为了模拟血管的结构和功能,近年来研究人员设计了不同的血管芯片,以研究血管的不同问题。例如:体外血管模型的构建、血管血流动力学和毛细血管模型的构建等。这些模型不仅能研究力学环境下血管的生物学特性,同时可为血管药物的开发提供平台^[35-37]。

建造具有可靠的血管功能模型的重要目标是在体外建立可灌注三维微血管模型。这些血管模型准确地模拟内皮细胞的动态和反应,生长成具有可灌注性和功能性的3D血管网络。例如:Kim等^[38]等利用PDMS柔软的特性制造了一个功能性、可灌注性的微血管网络芯片[见图2(d)]。该装置是包含纤维蛋白基质的微流体装置,它包括5条通道:中间通道和左右外侧两个培养内皮细胞通道,两个培养细胞通道被流体通道隔开。这样一个多通道细胞共培养微装置能够研究血管生成,也能研究流体流动对内皮细胞衍生物的影响,验证了一些像肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)诱导的炎症反应。另一方面,由于血流动力学的稳定对维持血管壁的稳态具有至关重要的作用,便开发了微流体模型研究血流动力学。Schimek等^[39]设计了一个微流体芯片,其重点在于设计芯片上蠕动微型泵,以便向血管网络提供脉动剪切应力。前面提到的血管模型大部分主要用作单个平台,当与其他器官模型一起使用时缺乏足够的灵活性。针对这一不足,Zhang等^[40]设计了一种利用塑料管和金属棒作器具、PDMS作为载体的血管模型[见图2(d)]。金属棒是内部模板,塑料管是外部模板,制成具有

可调节直径和壁厚的PDMS管,管内种上人脐静脉内皮细胞;不仅能够模拟血管的形态和性质,还具有高透明度、高透气型、高度模仿血管等优势。另外,近年来研究者构建了一个毛细血管网络芯片^[41],把两个芯片串联到一起作为一个平台,故提出多器官芯片模型的概念。该芯片将包裹纤维蛋白凝胶的人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)和脂肪衍生的基质细胞,在培养室中共培养,组合成一个动态培养的双芯片,更加精确模拟了生理组织。

另外,Wan等^[42]开发了一种多个弯曲通道的三维胶原基质微流体系统。重要的是,与其他PDMS微通道装置相比,这种设计创新在于脉管结构置于三维胶原基质中,其含有与生理结构相关的聚合物,而不仅仅是PDMS。Chen等^[43]研究设计了一个微流体装置,它能够形成微血管网络,通过检测、实时观察,量化研究肿瘤细胞外渗问题。该测定还可以用于筛选与外渗阶段相关的遗传因素的治疗剂。

3 结论

微流控装置不仅在实验中较大地节约成本,而且能够使细胞生长的环境相似于生理力学环境。微流体装置也提高了对流体控制的精确度,微尺度的流体流动是有序的,相邻的流体在相对较长的距离上以“层”或层移动。这种层流特性由流速、通道尺寸和流体特性(在无量纲雷诺数 Re 中组合在一起)确定。

作为传统细胞培养和动物模型的替代方法,人体器官芯片可以改变许多基础研究并用于药物开发领域。但器官芯片目前不适合某些生物医学研究领域,如慢性病、适应性免疫反应或内分泌、骨骼或神经系统的复杂行为。综上所述,人体器官芯片对于研究在相对较短的时间范围(小于约1个月)内发生的生理和疾病过程是有效的。另外,这些器官芯片是主要模拟器官的某个功能单元,而不是整个器官的作用。受限于技术问题,现在仍然难以将这些芯片串联一起研究,整合到一个装置维持几个月的生理功能。因此,未来的研究依然面临巨大的挑战。但不能忽视其应用于组织工程的潜力,它在药物筛选、仿生等具有良好方面发展前景。

参考文献:

- [1] DUNCOMBE TA, TENTORI AM, HERR AE. Microfluidics: reframing biological enquiry [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2015, 16 (9): 554-567.
- [2] DUFFY DC, MCDONALD JC, SCHUELLER OJ, *et al.* Rapid prototyping of microfluidic systems in poly (dimethylsiloxane) [J]. *Anal Chem*, 1998, 70 (23): 4974-4984.
- [3] SHI Q, QIN L, WEI W, *et al.* Single-cell proteomic chip for profiling intracellular signaling pathways in single tumor cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109 (2): 419-424.
- [4] HU X, CUBAUD T. Viscous wave breaking and ligament formation in microfluidic systems [J]. *Phys Rev Lett*, 2018, 121(4): 044-502.
- [5] 卢斯媛,蔡绍哲,戴小珍,等. 浓度与压力梯度可调的三维细胞培养微流控芯片的研制 [J]. *医用生物力学*, 2011, 26 (4): 335-340.
- LU SY, CAI SX, DAI XZ, *et al.* Development of three-dimensional cell culture microfluidic chip with adjustable concentration and pressure gradient [J]. *J Med Biomech*, 2011, 26 (4): 335-340.
- [6] LANCASTER MA, RENNER M, MARTIN CA, *et al.* Cerebral organoids model human brain development and microcephaly [J]. *Nature*, 2013. 501(7467): 373-379
- [7] BHATIA SN, INGBER DE. Microfluidic organs-on-chip [J]. *Nat Bio*, 2014, 32 (8): 760-768.
- [8] CHEN CS, MRKSICH M, HUANG S, *et al.* Geometric control of cell life and death [J]. *Science*, 1997, 276 (5317): 1425-1428.
- [9] FOLCH A, TONER M. Cellular micropatterns on biocompatible materials [J]. *Bio Prog*, 1998, 14 (3): 388-392.
- [10] ERGIR E, BACHMANN B, REDL H, *et al.* Small force, big impact: Next generation organ-on-a-chip systems incorporating biomechanical cues [J]. *Front Phys*, 2018, 9: 1417.
- [11] KANE RS, TAKAYAMA S, OSTUNI E, *et al.* Patterning proteins and cells using soft lithography [J]. *Biomaterials*, 1999, 20(23-24): 2363-2376.
- [12] HUH D, MATTHEWS BD, MAMMOTO A, *et al.* Reconstituting organ-level lung functions on a chip [J]. *Science*, 2010, 328(5986): 1662-1668.
- [13] ZHANG YS, ALEMAN J, ARNERI A, *et al.* From cardiac tissue engineering to heart-on-a-chip: Beating challenge [J]. *Biomed Mater*, 2015, 10 (3): 034006.
- [14] MARSANO A, CONFICCONI C, LEMME M, *et al.* Heart on a chip: A novel microfluidic platform to generate functional 3D cardiac microtissues [J]. *Lab Chip*, 2016, 16 (3): 599-610.
- [15] ZHANG YZ, ALEMAN J, AMERI A, *et al.* Human iPSC-based cardiac microphysiological system for drug screening applications [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 8883.
- [16] HUN 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): 147-159.
- [17] HOU X, ZHANG Y, I SANTIAGO GT, *et al.* Interplay between materials and microfluidics [J]. *Nat Rev Mater*, 2017, 2(5), DOI: 10.1038/natrevmats.2017.16.
- [18] PAGUIRIGAN AL, BEEBE DJ. Microfluidics meet cell biology: Bridging the gap by validation and application of microscale techniques for cell biological assays [J]. *Bioessays*, 2008, 30(9): 811-821.
- [19] HOBI N, STUCKI J, GALIMOV A, *et al.* The breathing lung-on-chip model for routine laboratory application [J]. *Toxicology Letters*, 2017, 280: S272-S272.
- [20] STUCKI AO, STUCKI JD, HALL SR, *et al.* A lung-on-a-chip array with an integrated bio-inspired respiration mechanism [J]. *Lab Chip*, 2015, 15 (5): 1302-1310.
- [21] YANG X, LI K, ZHANG X, *et al.* Nanofiber membrane supported lung-on-a-chip microdevice for anti-cancer drug testing [J]. *Lab Chip*, 2018, 18(3): 486-495.
- [22] UGOLINI GS, VISIONE R, CRUZ-MOREIRA, *et al.* Tailoring cardiac environment in microphysiological systems: An outlook on current and perspective heart-on-chip platforms [J]. *Future Sci OA*, 2017, 3(2): 191-192.
- [23] AGARWAL A, GOSS JA, CHO A, *et al.* Microfluidic heart on a chip for higher throughput pharmacological studies [J]. *Lab Chip*, 2013, 13(18): 3599-3608.
- [24] ZHANG X, WANG T, WANG P, *et al.* High-throughput assessment of drug cardiac safety using a high-speed impedance detection technology-based heart-on-a-chip [J]. *Micromachines*, 2016, 7(7): 122-129.
- [25] MORGAN JP, DELNERO PF, ZHENG Y, *et al.* Formation of microvascular networks *in vitro* [J]. *Nat Pro*, 2013, 8 (9): 1820-1829.
- [26] SCHIMEK K, BUSEK M, BRINCKER S, *et al.* Integrating biological vasculature into a multi-organ-chip microsystem [J]. *Lab Chip*, 2013, 13(18): 3588-3598.
- [27] RIBAS J, SADEGHI H, MANBACHI A, *et al.* Cardiovascular organ-on-a-chip platforms for drug discovery and development [J]. *Appl In Vitro Toxicol*, 2016, 2 (2): 82-96.
- [28] CONANT G, LAI BFL, LU RXZ, *et al.* High-content assessment of cardiac function using heart-on-a-chip devices as drug screening model [J]. *Stem Cell Rev*, 2017, 13 (3): 335-346.
- [29] ESSIG M, TERZI F, BURTIN M, *et al.* Mechanical strains induced by tubular flow affect the phenotype of proximal tu-

- bular cells [J]. *Am J Phys Ren Phys*, 2001, 281(11): F751-F762.
- [30] JANG KJ, MEHR AP, HAMILTON GA, *et al.* Human kidney proximal tubule-on-a-chip for drug transport and nephrotoxicity assessment [J]. *Integr Bio*, 2013, 5(9): 1119-1129.
- [31] DUAN Y, WEINSTEIN AM, WEINBAUM S, *et al.* Shear stress-induced changes of membrane transporter localization and expression in mouse proximal tubule cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(50): 21860-21865.
- [32] JANG KJ, CHO HS, KANGDO H, *et al.* Fluid-shear-stress-induced translocation of aquaporin-2 and reorganization of actin cytoskeleton in renal tubular epithelial cells [J]. *Integr Biol*, 2011, 3(2): 134-141.
- [33] WILMER MJ, NG CP, LANZ HL, *et al.* Kidney-on-a-chip technology for drug-induced nephrotoxicity screening [J]. *Trends Bio*, 2016, 34(2): 156-170.
- [34] Zhang BJ, HUANG CW, CHANG KW, *et al.* Microfluidic chip of immunoassay system for kidney studies [C]//Proceedings of 19th International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems. Kaohsiung: IEEE, 2017.
- [35] CHIU JJ, CHIEN S. Effects of disturbed flow on vascular endothelium: Pathophysiological basis and clinical perspectives [J]. *Physiol Rev*, 2011, 91(1): 327-387.
- [36] WONG KH, CHAN JM, KAMM RD, *et al.* Microfluidic models of vascular functions [J]. *Annu Rev Biomed Eng*, 2012, 14: 205-230.
- [37] 白帆, 刘有军, 谢进生, 等. 血流动力学的医学应用与发展 [J]. *医用生物力学*, 2013, 28(6): 677-683.
- BAI F, LIU YJ, XIE JS, *et al.* Medical application and development of hemodynamics [J]. *J Med Biomech*, 2013, 28(6): 677-683.
- [38] KIM S, LEE H, CHUANG M, *et al.* Engineering of functional perfusable 3D microvascular networks on a chip [J]. *Lab Chip*, 2013, 13(12): 1489-1500.
- [39] SCHIMEK K, BUSEK M, BRINCKER S, *et al.* Integrating biological vasculature into a multi-organ-chip microsystem [J]. *Lab Chip*, 2013, 13(10): 3588-3598.
- [40] ZHANG W, ZHANG YS, BAKHT SM, *et al.* Elastomeric free-form blood vessels for interconnecting organs on chip systems [J]. *Lab Chip*, 2016, 16(9): 1579-1586.
- [41] HASENBERG T, MUNLEDR S, DOTZLER A, *et al.* Emulating human microcapillaries in a multi-organ-chip platform [J]. *J Biotechnol*, 2015, 216: 1-10.
- [42] WAN L, SKOKO J, YU J, *et al.* Mimicking embedded vasculature structure for 3D cancer on a chip approaches through micromilling [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 16724.
- [43] CHEN MB, WHISLER JA, FROSE J, *et al.* On-chip human microvasculature assay for visualization and quantification of tumor cell extravasation dynamics [J]. *Nat Pro*, 2017, 12(5): 865-880.