

DOI: 10.13376/j.cblls/2023166

文章编号: 1004-0374(2023)11-1535-07

· 情报研究 ·

## 微生理系统发展态势及对策建议

陈琪<sup>1</sup>, 秦建华<sup>2</sup>, 张博文<sup>3</sup>, 何蕊<sup>1</sup>, 曹芹<sup>1</sup>, 桑晓冬<sup>1</sup>, 于振行<sup>1\*</sup>

(1 中国生物技术发展中心, 北京 100039; 2 中国科学院大连化学物理研究所, 大连 116023;

3 中国科学院上海营养与健康研究所, 中国科学院上海生命科学信息中心, 上海 200031)

**摘要:** 微生理系统属于生命科学与生物技术前沿交叉研究方向, 为生命科学、医学研究以及新药研发等带来了新理念、新方法、新工具, 显示出巨大发展前景。近年来, 生物技术的快速发展以及和不同学科之间的交叉融合渗透, 不仅促进了微生理系统领域的更快发展, 也拓展了传统的生物医学研究和新药研发体系, 推动生物医药创新发展进入新阶段。文章综合分析了国际微生理系统发展新阶段的特征和发展趋势, 以及我国该领域的发展现状, 在此基础上, 提出我国微生理系统发展的对策建议。

**关键词:** 微生理系统; 器官芯片; 发展态势; 对策建议

**中图分类号:** Q4-3; R318.08 **文献标志码:** A

## Development trends and suggestions of microphysiological system

CHEN Qi<sup>1</sup>, QIN Jian-Hua<sup>2</sup>, ZHANG Bo-Wen<sup>3</sup>, HE Rui<sup>1</sup>, CAO Qin<sup>1</sup>, SANG Xiao-Dong<sup>1</sup>, YU Zhen-Hang<sup>1\*</sup>

(1 China National Center for Biotechnology Development, Beijing 100039, China; 2 Dalian Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Dalian 116023, China; 3 Shanghai Information Center for Life Sciences, Shanghai Institute of Nutrition and Health, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

**Abstract:** Microphysiological system (MPS) is a cutting-edge interdisciplinary research direction of life science and biotechnology, which brings new concepts, methods and tools for life science, medical research and new drug development, and shows great prospect. Recently, the rapid advancement of biotechnology and cross-fusion with various disciplines have not only facilitated the rapid growth in MPS, but also have expanded the existing model in biological medical research and drug development, propelling the innovation of biomedicine into a new development stage. This paper delves into the characteristics and growth trends of the new phase of international microphysiological system development and the current state of this field in China. Based on this analysis, policy recommendations for the development of MPS in China are proposed accordingly.

**Key words:** microphysiological system; organ-on-a-chip; development trends; suggestions

微生理系统 (microphysiological systems, MPS) 是一种通过微流体 3D 细胞培养装置, 在体外构建的器官生理微系统, 用以模拟人体组织器官的关键结构和功能特征, 目前主要利用组织或器官芯片技术构建。作为一种新型体外研究模型, 微生理系统可以预测正常或患者对药物的治疗效果和潜在的不良反应, 减少动物试验模型的偏差, 有望颠覆性地改变疾病研究和药物研发的模式, 加快药物研发进程, 具有显著的社会和经济效益, 在生命科学、新

药研发、精准医疗、毒性评估以及生物防御等方面具有广阔应用前景。目前, 微生理系统正发展成为具有巨大潜力的、通过模拟人体关键生理过程和疾病状态来重现人类生理机能的体外工具。本文通过对国内外微生理系统战略布局和研究进展分析, 为相关技术开发和应用提供参考。

收稿日期: 2023-04-17; 修回日期: 2023-05-16

\*通信作者: E-mail: yuzh@cncbd.org.cn

## 1 全球微生理系统研究规划与监管

近几年,国际微生理系统研究快速发展,已成为主要发达国家和地区政府、科技与企业界高度关注和大力投入的重要技术领域,也是生命科学领域竞争的热点。

### 1.1 美国早期规划并分阶段实施, 欧盟积极跟进

2011年,美国国立卫生研究院(NIH)、食品药品监督管理局(FDA)和国防高级研究计划局(DARPA)牵头启动了以微生理系统研究为重点的国家战略计划,分三个五年计划支持开发针对人类脑、肠、肾、心、皮肤和骨髓等多个器官的微生理系统研究,并用于疾病建模及药物毒性预测等:第一阶段主要资助方向包括建立脑、肠、肾、心、皮肤和骨髓等在内的人体器官微生理系统;第二阶段利用微生理系统构建疾病模型,测试药物有效性并开展太空实验;第三阶段推进微生理系统进入临床试验,目标是推进该技术全面用于药物研发和精准医疗<sup>[1]</sup>。此外,美国空间科学发展中心(CASIS)联合NIH国家转化科学促进中心(NCATS),设立专项基金支持美国国家实验室(ISS-NL)利用器官芯片进行空间站试验,研究极端条件对人体多种器官功能的影响<sup>[2]</sup>。

2015年,荷兰成立人体器官和疾病模型技术研究机构(human Organ and Disease Model Technologies, hDMT),作为开发器官芯片标准化、模块化的平台<sup>[3]</sup>。2018年,欧盟成立器官芯片推进组织和跨学科研究网络(European Organ-on-Chip Network, EUROoC)机构,两年后通过“2020地平线计划”给予支持,共资助15个微生理系统研究项目,包括开发微生物菌群失调的肠芯片、退行性血管疾病芯片、肝脏感染芯片等。

### 1.2 美国修订法案推进微生理系统和器官芯片等非临床试验方式进行药物评价

2022年6月,美国众议院通过法案《2022年食品和药品修正案》(H.R.7667-Food and Drug Amendments of 2022),将药物开发“动物试验”修订为“非临床试验”,包括器官芯片和微生理系统、细胞模型、计算机建模以及动物模型等。同年9月,美国参议院通过《FDA现代化法案2.0》(FDA Modernization Act 2.0, S.5002),将新药研发中的“动物试验”调整为“非临床测试和试验”,允许采用微生理系统和器官芯片等方式进行药物评价。这些政策变化或将大大推动微生理系统、器官芯片等一系列新技术

的发展。

### 1.3 我国已部署多个项目开展研究, 形成一定研究基础

我国在微生理系统研究起步略晚,但发展迅速。在科技部和中国科学院布局下,已在器官芯片构筑、复杂疾病建模、器官互作芯片开发等方面形成了很好的基础和技术积累。2017年开始,科技部国家重点研发计划部署项目研究基于干细胞的器官芯片和人体器官芯片的精准介观测量。中国科学院“器官重建与制造”战略性先导专项A类布局了攻关项目,开展器官芯片技术构建功能类器官以及多器官芯片体系研究。“十四五”国家重点研发计划“干细胞研究与器官修复”重点专项2022年围绕微生理系统设置多个相关资助方向,支持基于干细胞的智能多器官芯片系统研究等。

### 1.4 我国政策跟进, 引起社会关注

2021年11月,国家药监局药审中心发布《基因治疗产品非临床研究及评价技术指导原则(试行)》及《基因修饰细胞治疗产品非临床研究及评价技术指导原则(试行)》,均提到在没有合适的动物模型时,类器官、二维/三维组织模型、微流体模型(类似微生理系统)等可作为替代性模型,为相关研究提供支持或补充信息。

## 2 全球微生理系统研究进展

### 2.1 研究论文总体呈上升趋势

根据ASTM国际标准组织围绕微生理系统提出的标准定义<sup>1</sup>(标准号WK75166)及关键词,制定了相关的检索式,并使用Web of Science对论文发表情况进行检索。所用关键词如下:“Organ on a chip; organs-on-chips; microphysiological systems; tissue-on-a-chip; Body-on-a Chip; Multi-organs on a chip; microphysiological model; body on a chip”。

使用Web of Science数据库对微生理系统领域的国际(除中国以外)及中国的发表论文数量进行检索,共检索到8445条发表论文结果。其中,中国发表论文共1313篇,占全球总发文量的15.5%。

图1为2012—2022年微生理系统领域国际(除中国以外)发表论文数量情况,可以看到近10年来全球的发文数量一直在稳步上升。如图标注了以年平均增长率为固定斜率的趋势线,可见近5年除

<sup>1</sup> <https://www.document-center.com/standards/show/ASTM-F3570>

2021 年外均处于稳步增长状态, 而 2021 年的发文量明显高于该年趋势线, 说明该年微生理系统的科

学研究爆发性增长。

图 2 为 2012—2022 年微生理系统领域中国发



图1 2012—2022年微生理系统领域国际(除中国以外)发表论文数量

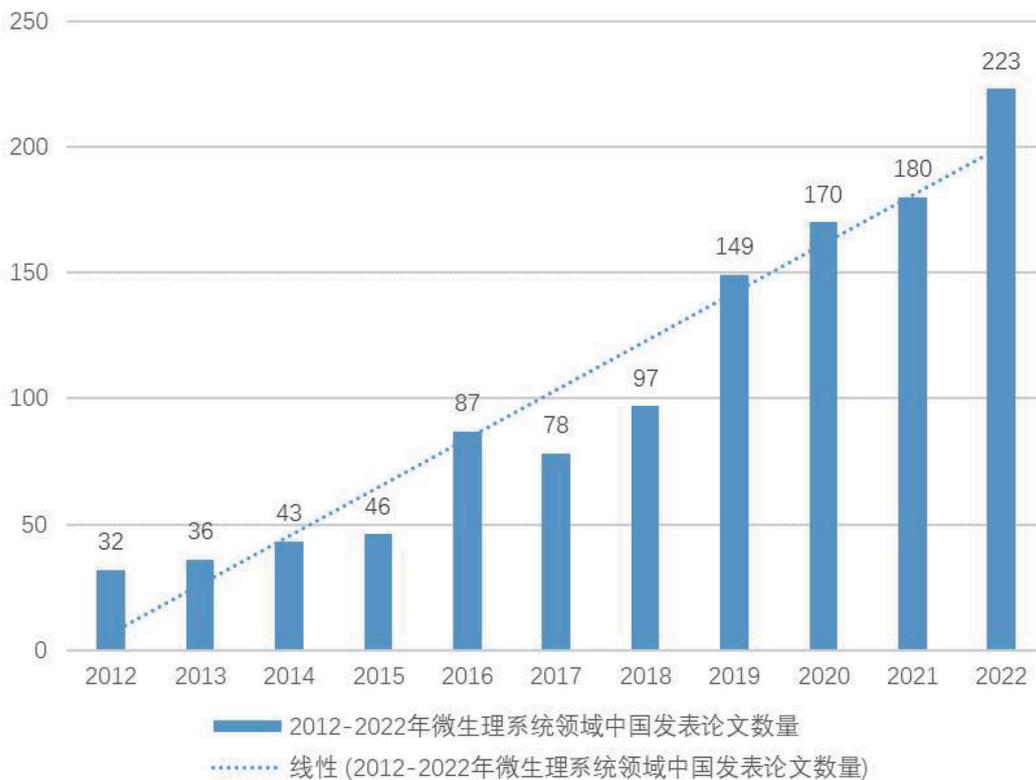


图2 2012—2022年微生理系统领域中国发表论文数量

表论文数量情况, 可以看到近 10 年来中国的发文数量趋势与国际基本一致。其中, 2022 年的发文量显著高于往年增长趋势, 说明近年来我国对微生理系统的科学研究越发重视, 科研成果也逐渐展现。

## 2.2 重点领域取得了多项突破

针对传统生物学实验模型的限制, 干细胞生物学、物理学和工程学领域专家密切合作, 以期开发基于微生理系统的先进细胞培养和实验模型技术。目前处于该领域的研究前沿方向包括建立基于干细胞的多器官微生理系统, 以及整合器官芯片与类器官技术的“类器官芯片”研究。理论上, 类器官芯片将功能性类器官作为器官芯片及微生理系统构建过程中的重要组织/细胞来源, 整合了这两种技术路线的优势, 是前沿技术交叉融合的实践。

近年, 国际上微生理系统领域的重要研究成果整理如表 1。

除国际上的显著进展外, 近年来, 我国在该领域也作出了相当的学术贡献。在器官生理、病理模型构建方面, 中国科学院大连化学物理所研究团队利用器官芯片技术, 系统建立了脑、肝、肾、肺和肠等多种功能性微生理系统, 并用于糖尿病、新型

冠状病毒感染等重大疾病模拟和药物评价, 取得系列研究成果<sup>[17-25]</sup>; 此外, 还将干细胞衍生类器官引入器官芯片体系, 为构建多种器官微生理系统提供了更为丰富的细胞来源<sup>[26-28]</sup>。上海交通大学团队开发了一种低成本、开放式结构的血管化芯片, 可以实现无泵驱动, 并形成结构较为完整的血管化网络结构<sup>[29]</sup>。东南大学研究团队构建了一种功能性皮肤芯片, 采用自动化和模块化的构建方式, 可用于研究外界因素对于皮肤功能的影响<sup>[30]</sup>。2022 年, 关于微生理系统用于肿瘤药物筛选的专家共识发表, 提出微生理系统可应用于肿瘤患者的个性化药物筛选, 具有临床指导意义<sup>[31]</sup>。近年我国微生理系统领域的重要成果总结见表 2。

总之, 微生理系统在了解新药靶标的生物学机制、为疾病的研究提供新的视角、预测新药的有效性和安全性、探索物种的差异性、减少动物试验、个性化医疗等方面具有广泛的应用价值。

## 2.3 技术逐渐商业化

微生理系统最初是 2004 年由美国康奈尔大学 Michael L. Shuler 教授提出, 此后很长时间, 微生理系统一直停留在实验室研究阶段。2010 年后, 随

表1 近年国际上微生理系统领域的重要成果

器官	年度	成果内容	参考文献
肺	2019	设计带有上皮损伤框架的微流控肺芯片, 以评估胃内容物对肺泡上皮的影响, 证实导致肺纤维化的作用要素	[4]
关节软骨	2019	开发一款仿生软骨组织芯片, 能够实现软骨组织压缩	[5]
肺	2020	开发一种新型微流控模型研究KRAS-LKB1突变对肺癌病灶及PD-1等免疫检查点抑制剂的有效性的影响, 以及对cGAS/STING路径中免疫细胞募集的作用机制	[6]
胰腺	2021	在微孔芯片上以单细胞水平分辨率的人诱导多能干细胞(hiPSC)分化为胰管样类器官, 绘制了分化期间的细胞异质性	[7]
气管	2021	开发由人支气管气道上皮细胞和肺内皮细胞排列的人体气管芯片	[8]
血脑屏障	2021	开发具有功能性血脑屏障的人神经血管芯片, 在芯片上模拟真菌脑部感染, 研究病原体的神经趋向性和屏障渗透	[9]
肝	2021	开发多类型肿瘤肝转移的微生理系统模拟肝转移肿瘤微环境, 为肝转移病灶的免疫环境、肿瘤进展特征、肿瘤干预策略的影响反馈提供研究基础	[10]
血脑屏障	2021	开发一种基于人诱导多能干细胞衍生的内皮细胞(iPSC-EC)、脑周细胞(PC)和星形胶质细胞(AC)共培养的血脑屏障培养模型, 表达神经血管膜转运蛋白、紧密连接蛋白和细胞外基质蛋白, 可重现人类脑血管通透性并用于筛选脑靶向药物或研究神经血管功能	[11]
淋巴管	2022	开发第一款淋巴管器官芯片, 模拟淋巴管的功能单元, 可用于了解淋巴管生理学和病理生理学机制	[12]
多器官	2022	开发一种模拟循环血管的连接人类心脏、肝脏、骨骼和皮肤组织的装置, 并实现各相关器官功能的变化关联。该研究临床已实现了miRNA生物标志物的反映预测价值	[13]
肺	2022	利用airway-on-a-chip装置检测呼吸上皮细胞中CLDN5的表达调控情况, 发现呼吸器官内皮屏障破坏的关键机制, 并提出潜在治疗COVID-19的策略	[14]
心脏	2022	基于微流控技术利用hiPSC构建人类心肌细胞芯片系统	[15]
多器官	2022	通过血管流动与成熟的人类肝脏、心脏、骨骼和皮肤组织壁龛相连形成多器官芯片	[16]

表2 近年中国微生理系统领域的重要成果

器官	年度	成果内容	参考文献
血脑屏障	2016	通过器官芯片, 构建一种动态三维高通量血脑屏障模型, 用于肿瘤脑转移和药效评价研究	[17]
肾脏	2017	构建含有原代肾小球组织、基质成分和血管样机械流体的动态三维肾芯片系统	[18]
脑	2017	提出一种在微柱阵列芯片上从hiPSC原位形成脑类器官的新策略	[19]
肝脏	2018	在可灌注器官芯片系统中, 结合自组织方式形成源自hiPSC的肝脏类器官, 提出“类器官芯片”	[32]
胰岛	2019	以hPSC为来源, 在多层阵列设计的可灌注器官芯片上, 实现内胚层定向诱导分化、3D动态培养, 以及胰岛组织形成	[28]
肺	2021	建立体外肺器官微生理系统, 模拟新型冠状病毒感染人体导致的肺组织损伤和免疫反应	[23]
肠道	2021	建立仿生肠芯片感染模型, 为新型冠状病毒致病机理、传播途径研究和快速药物评价等提供新思路和方法	[24]
肺	2022	设计构建了具有功能性的肺器官芯片, 并进一步构建了级联器官芯片、飞沫生成和传播系统, 允许将多种免疫细胞整合到该系统	[33]
肝脏-胰岛	2022	开发一种可重现正常和疾病状态下的hiPSC来源肝脏-胰岛组织互作、新的多器官系统	[27]
器官芯片器件	2022	研发一种胶体晶体微结构的加工方案, 可用于器官芯片中原位检测的胶体晶体微结构	[34]

着技术逐步成熟、降低药物开发成本的需求和资金涌入, 微生理系统逐步走上了商业发展的轨道。2022年8月, FDA认可基于微生理系统的临床前疗效数据, 在没有动物试验的情况下, 批准赛诺菲(Sanofi)公司的已上市孤儿药舒替利单抗(Enjaymo)新增适应罕见病症自身免疫脱髓鞘疾病治疗进入临床试验, 成为该领域里程碑事件。近年, 相关企业如雨后春笋般涌现, 代表企业有Emulate、TissUse、Mimetas、Hesperos等。在政策的推动下, 我国也涌现了一批积极布局该领域的企业, 如大橡科技、艾玮得生物、子瞻医药、骆华生物等等, 尚处于创业早期。

### 3 我国微生理系统面临的主要挑战与对策建议

当前, 全球微生理系统研发及应用整体仍处于起步阶段, 未形成统一的评价标准, 各国都在研究开发性能更优的芯片材料、设计方案、操作流程、测量技术等, 是新领域投入发展最佳的窗口期。随着技术的稳定性、可拓展性等逐步完善, 该技术正在成为药物研发中的重要平台性技术, 可减少动物试验, 将会逐步形成一系列的技术标准, 或改变全球药物研发规则。

微生理系统研发具有鲜明的技术交叉特色, 需要多领域研究团队协作攻关。目前, 我国在该领域存在一定研究基础, 具有丰富技术积累的特色性研发团队。在现阶段, 从顶层设计加强引导、加大投入、加快研发可以加速发展, 牵头或参与微生理系统国际标准和评价体系的制订, 争取全球药物研发话语

权, 对于健康中国国家战略具有重要意义。

#### 3.1 面临的主要挑战

一是现有组织体系有待改进。美国建立了政府投入基础研究、企业从事产品研发与产业化, 分工明确、知识产权明晰、多元投入的研发创新机制, 支撑了其在微生理系统研究领域的主导地位。我国在该领域目前缺乏系统性布局, 研究以科研院所为主, 内在转化动力不强, 科研成果产业化效率较低; 而企业科技创新活力不足, 与科研院所和医院等融合不紧密, 技术研发与成果转化尚存在脱节。

二是整体技术研发团队规模仍然较小。目前, 我国微生理系统研发为“散点式”分布, 研发团队多各自为战, 虽有个别领军人才和优势团队在单项技术或应用方面具有优势, 但在整体领域尚未形成合力, 未能发挥综合优势。因此, 相比美国, 重大成果产出数量较少, 复合型人才培养体系尚未建立, 产业化人才缺口较大。

三是关键技术原创性相对不足。微生理系统是新兴交叉前沿技术, 学科交叉强、研究难度大。我国部分科研成果可达国际领先水平, 但关键技术多为“Me too”或“Me better”, 创新性研发仍然较少; 在技术应用方面(如药物测试等), 积累数据比较少, 产业化应用与欧美等相比存在差距。

四是政策法规需要完善。微生理系统在我国仍处于早期发展阶段, 由于专家共识尚未形成, 相关政策法规有待完善。美国政府相关文件以及欧美医药企业的业务与产品、技术均以“微生理系统”“器官芯片”进行描述, 并以此引导行业技术发展。

### 3.2 对策建议

一是加强顶层设计, 强化企业创新主体。积极应对全球生物医药竞争加剧的严峻挑战, 从顶层设计推进领域基础研究与应用场景推广, 将微生理系统技术作为战略性底层关键技术予以重视, 切实加大财政资金对微生理系统的支持力度, 把握发展主动权; 加强科研院所、高校与企业沟通联系, 引导研发成果按市场机制向企业集聚, 培育全链条创新联合体, 带动社会资本等多元投入微生理系统创新, 打造具有国际竞争力、自主可控的领军企业。

二是加强多学科交叉融合, 扶植有影响力的领军人才。对国内微生理系统优势团队加以关注、扶植, 带动领域形成竞争力和社会影响力; 以微生理系统应用为目标, 建立跨部门协调机制, 有效组织跨领域、跨学科的交叉协同, 重视医学与工程应用, 推动多学科的复合型交叉人才培养; 加大科普宣传力度, 加强微生理系统在社会上的知情度和认知度。

三是聚焦关键技术创新突破, 推动创新成果转化应用。硬件材料和工艺方面, 需要研发针对新一代微生理系统的器官芯片材料和制备工艺, 开发具有更高生物相容性和低分子吸附的新型芯片材料, 研究探索适宜的多种组织细胞类型和规模化、标准化细胞制备技术; 组织培养方面, 深入开展多器官微生理系统研究, 开发通用细胞培养基, 突破器官功能互联难点; 数据检测和大数据分析方面, 解决器官芯片集成化、自动化和智能化, 推动微生理系统在生物学研究、药物评价、毒性预测和临床医院等多场景创新应用。

四是强化政策引领, 健全评价标准与规范。加强行政监管部门与科学研究机构协作, 完善微生理系统的评价方式和监管政策; 提出微生理系统技术指导原则, 包括完整的概念验证和研究框架, 建立微生理系统研究的标准与规范, 明确临床试验前审核的关键要点, 为多场景的应用保驾护航。

#### [参 考 文 献]

- [1] National Institutes of Health. 2012 Tissue Chip Projects: model systems[EB/OL]. [2020-03-17]. <https://ncats.nih.gov/tissuechip/projects/model2012>
- [2] National Institutes of Health. NIH awards \$15 million to support development of 3-D human tissue models[EB/OL]. [2017-09-12]. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-awards-15-million-support-development-3-d-human-tissue-models>
- [3] Health-Holland. human Organ and Disease Model Technologies (hDMT)[EB/OL]. <https://www.health-holland.com/public-private-partnerships/hdmt>
- [4] Felder M, Trueeb B, Stucki AO, et al. Impaired wound healing of alveolar lung epithelial cells in a breathing lung-on-a-chip. *Front Bioeng Biotechnol*, 2019, 7: 3
- [5] Occhetta P, Mainardi A, Votta E, et al. Hyperphysiological compression of articular cartilage induces an osteoarthritic phenotype in a cartilage-on-a-chip model. *Nat Biomed Eng*, 2019, 3: 545-57
- [6] Campisi M, Sundararaman SK, Shelton SE, et al. Tumor-derived cGAMP regulates activation of the vasculature. *Front Immunol*, 2020, 11: 2090
- [7] Wiedenmann S, Breunig M, Merkle J, et al. Single-cell-resolved differentiation of human induced pluripotent stem cells into pancreatic duct-like organoids on a microwell chip. *Nat Biomed Eng*, 2021, 5: 897-913
- [8] Si L, Bai H, Rodas M, et al. A human-airway-on-a-chip for the rapid identification of candidate antiviral therapeutics and prophylactics. *Nat Biomed Eng*, 2021, 5: 815-29
- [9] Kim J, Lee KT, Lee JS, et al. Fungal brain infection model led in a human-neurovascular-unit-on-a-chip with a functional blood-brain barrier. *Nat Biomed Eng*, 2021, 5: 830-46
- [10] Clark AM, Allbritton NL, Wells A, et al. Integrative microphysiological tissue systems of cancer metastasis to the liver. *Semin Cancer Biol*, 2021, 71: 157-69
- [11] Campisi M, Lim SH, Chiono V, et al. 3D self-organized human blood-brain barrier in a microfluidic chip. *Methods Mol Biol*, 2021, 2258: 205-19
- [12] Selahi A, Fernando T, Chakraborty S, et al. Lymphangion-chip: a microphysiological system which supports coculture and bidirectional signaling of lymphatic endothelial and muscle cells. *Lab Chip*, 2021, 22: 121-35
- [13] Ronaldson-Bouchard K, Teles D, Yeager K, et al. A multi-organ chip with matured tissue niches linked by vascular flow. *Nat Biomed Eng*, 2022, 6: 351-71
- [14] Hashimoto R, Takahashi J, Shirakura K, et al. SARS-CoV-2 disrupts respiratory vascular barriers by suppressing Claudin-5 expression. *Sci Adv*, 2022, 8: eabo6783
- [15] Huebsch N, Charrez B, Neiman G, et al. Metabolically driven maturation of human-induced-pluripotent-stem-cell-derived cardiac microtissues on microfluidic chips. *Nat Biomed Eng*, 2022, 6: 372-88
- [16] Ronaldson-Bouchard K, Teles D, Yeager K, et al. A multi-organ chip with matured tissue niches linked by vascular flow. *Nat Biomed Eng*, 2022, 6: 351-71
- [17] Xu H, Li ZY, Yu Y, et al. A dynamic *in vivo*-like organotypic blood-brain barrier model to probe metastatic brain tumors. *Sci Rep*, 2016, 6: 36670
- [18] Wang L, Tao TT, Su WT, et al. A disease model of diabetic nephropathy in a glomerulus-on-a-chip microdevice. *Lab Chip*, 2017, 17: 1749-60
- [19] Zhu Y, Wang L, Yu H, et al. *In situ* generation of human brain organoids on a micropillar array. *Lab Chip*, 2017, 17: 2941-50
- [20] Zhu YY, Yin FC, Wang H, et al. Placental barrier-on-a-chip: modeling placental inflammatory responses to

- bacterial infection. *Acs Biomater Sci Eng*, 2018, 4: 3356-63
- [21] Zhang M, Xu C, Jiang L, et al. A 3D human lung-on-a-chip model for nanotoxicity testing. *Toxicol Res*, 2018, 7: 1048-60
- [22] Li Z, Guo Y, Yu Y, et al. Assessment of metabolism-dependent drug efficacy and toxicity on a multilayer organs-on-a-chip. *Integr Biol*, 2016, 8: 1022-9
- [23] Zhang M, Wang P, Luo R, et al. Biomimetic human disease model of SARS-CoV-2-induced lung injury and immune responses on organ chip system. *Adv Sci*, 2020, 8: 2002928
- [24] Guo Y, Luo R, Wang Y, et al. SARS-CoV-2 induced intestinal responses with a biomimetic human gut-on-chip. *Sci Bull*, 2021, 66: 783-93
- [25] Wang Y, Wang P, Qin J. Human organoids and organs-on-chips for addressing COVID-19 challenges. *Adv Sci*, 2022, 9: e2105187
- [26] Wang Y, Wang L, Zhu Y, et al. Human brain organoid-on-a-chip to model prenatal nicotine exposure. *Lab Chip*, 2018, 18: 851-60
- [27] Tao TT, Deng PW, Wang YQ, et al. Microengineered multi-organoid system from hiPSCs to recapitulate human liver-islet axis in normal and type 2 diabetes. *Adv Sci*, 2022, 9: e2103495
- [28] Tao TT, Wang YQ, Chen WW, et al. Engineering human islet organoids from iPSCs using an organ-on-chip platform. *Lab Chip*, 2019, 19: 948-58
- [29] Li Q, Niu K, Wang D, et al. Low-cost rapid prototyping and assembly of an open microfluidic device for a 3D vascularized organ-on-a-chip. *Lab Chip*, 2022, 22: 2682-94
- [30] Zhang J, Chen Z, Zhang Y, et al. Construction of a high fidelity epidermis-on-a-chip for scalable *in vitro* irritation evaluation. *Lab Chip*, 2021, 21: 3804-18
- [31] 王树滨, 高静, 朱宇, 等. 类器官药物敏感性检测指导肿瘤精准治疗临床应用专家共识(2022年版). *中国癌症防治杂志*, 2022, 14: 234-9
- [32] Wang Y, Wang H, Deng P, et al. *In situ* differentiation and generation of functional liver organoids from human iPSCs in a 3D perfusable chip system. *Lab Chip*, 2018, 18: 3606-16
- [33] Chen Z, Huang J, Zhang J, et al. A storm in a teacup -- a biomimetic lung microphysiological system in conjunction with a deep-learning algorithm to monitor lung pathological and inflammatory reactions. *Biosens Bioelectron*, 2022, 219: 114772
- [34] Liu K, Ding H, Li S, et al. 3D printing colloidal crystal microstructures via sacrificial-scaffold-mediated two-photon lithography. *Nat Commun*, 2022, 13: 4563