

# 肺器官芯片在呼吸系统疾病诊治中的研究进展

段伟颖<sup>1</sup>, 牟泽宇<sup>1</sup>, 张彩云<sup>2</sup>, 梁志欣<sup>1</sup>

<sup>1</sup>解放军总医院第一医学中心呼吸与危重症医学科, 北京 100853; <sup>2</sup>解放军总医院第六医学中心呼吸与危重症医学科, 北京 100048

**摘要:**器官芯片作为医学界新兴的研究技术, 在疾病的体外研究领域意义重大。其中, 整合微流控器官芯片技术的肺器官芯片模型, 在肺部疾病研究中显示出超越传统细胞培养和动物实验的显著优势, 成为呼吸系统疾病研究领域前沿的体外模型。肺器官芯片能够体外模拟具有复杂病理生理过程的肺部微环境, 在疾病机制研究、药物研发和个性化医疗方面具有广阔的应用前景。本文综述了肺器官芯片在肺损伤、肺部感染、肺纤维化、肺部肿瘤和气道疾病研究中的应用进展, 并对未来的研究方向和器官芯片技术的发展前景进行了展望。

**关键词:**肺; 器官芯片; 气血屏障; 呼吸系统疾病; 肺损伤

中图分类号: R563

文献标志码: A

文章编号: 2095-5227(XXXX)XX-0001-05

DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.24122004

引用本文: 段伟颖, 牟泽宇, 张彩云, 等. 肺器官芯片在呼吸系统疾病诊治中的研究进展 [J]. 解放军医学院学报, XXXX, XX (XX): 1-5.

## Research progress of lung organ-on-a-chip in the diagnosis and treatment of respiratory diseases

DUAN Weiyang<sup>1</sup>, MU Zeyu<sup>1</sup>, ZHANG Caiyun<sup>2</sup>, LIANG Zhixin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory and Critical Medicine, the First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China;

<sup>2</sup>Department of Respiratory and Critical Medicine, the Sixth Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100048, China

Corresponding author: LIANG Zhixin. Email: liangzhixin301@163.com

**Abstract:** Organ-on-a-chip technology, as an emerging research technique in the medical field, holds significant importance in the in vitro study of diseases. Among these, the lung organ-on-a-chip model integrated with microfluidic organ chip technology has demonstrated remarkable advantages over traditional cell culture and animal experiments in pulmonary disease research, becoming a cutting-edge in vitro model in the field of respiratory system diseases. The lung organ-on-a-chip can simulate the pulmonary microenvironment with complex pathophysiological processes in vitro and has broad application prospects in disease mechanism research, drug development, and personalized medicine. This paper reviews the application progress of lung organ-on-a-chip in the research of lung injury, pulmonary infection, pulmonary fibrosis, lung tumors, and airway diseases, and looks forward to future research directions.

**Keywords:** Lung; Organ-on-a-chip; Blood-air barrier; Respiratory diseases; Lung injury

**Cited as:** DUAN Weiyang, MU Zeyu, ZHANG Caiyun, et al. Research progress of lung organ-on-a-chip in the diagnosis and treatment of respiratory diseases [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, XXXX, XX (XX): 1-5.

器官芯片(Organ-on-a-Chip, OOC)通过模拟人体器官的结构和微环境, 为疾病模型的建立和药物测试提供新的研究手段和技术<sup>[1]</sup>。肺器官芯片是一种体外研究平台, 利用微流控技术构建出高度仿生的肺部微环境, 能够模拟肺泡与血管之间的气体交换、细胞间相互作用及机械力刺激等生理过程。肺器官芯片的核心结构通常包含上下两个

微流控通道, 中间由多孔膜分隔, 上层培养肺泡上皮细胞, 下层培养血管内皮细胞, 模拟肺泡-毛细血管界面<sup>[2]</sup>。这种高度仿真的体外模型不仅有助于研究者深入理解呼吸系统疾病的病理生理机制, 也为药物筛选和个性化治疗提供了新的平台。本文综述了肺器官芯片在呼吸系统疾病研究中的进展, 以期为呼吸系统疾病的治疗和药物开发等提供新的视角。

## 1 肺器官芯片

### 1.1 一代肺器官芯片

一代肺器官芯片主要关注模拟气血屏障的结

收稿日期: 2024-12-20

基金项目: 国家重点研发计划课题(2022YFA1104704)

作者简介: 段伟颖, 女, 在读硕士。Email: duanweiyang301@163.com

通信作者: 梁志欣, 男, 博士, 主任医师, 教授。Email: liangzhixin301@163.com

构与功能,普遍采用“三明治结构”设计,创建气体流道和血液流道模拟体内的血液循环和呼吸运动。在肺器官芯片的“三明治结构”中,最顶层由气道上皮细胞构成,直接与空气接触,负责调节免疫反应;中间层为基底膜,由胶原蛋白和层粘连蛋白构成,提供结构支持;最底层则是内皮细胞,与血液直接接触,负责气体交换和血管通透性的调节。通过调节气体与液体的流速,芯片能够模拟呼吸气流和血流所产生的压力与剪切力,成功在体外构建肺部的微环境<sup>[3]</sup>。虽然一代肺器官芯片在模拟肺部微环境方面取得了一定的进展,但仍然存在局限性,不能长期维持肺泡上皮细胞的表型和功能,且一代肺器官芯片使用聚二甲基硅氧烷膜模拟呼吸运动,无法再现肺泡网络的特征以及肺泡基底膜的生物化学和物理性质,也无法模拟具有类似体内尺寸的微小肺泡阵列,不能改变膜的厚度、组成和硬度<sup>[4]</sup>。

## 1.2 二代肺器官芯片

二代肺器官芯片技术在模拟肺泡屏障方面取得了显著进展,引入了由胶原蛋白和弹性蛋白构成的生物膜,以模拟体内尺寸的微型肺泡阵列。这种生物膜不仅具有可伸缩性和生物可降解性,而且制造过程简便,能够准确模拟肺泡网络及肺泡基底膜的生化和物理特性。Zamprogno等<sup>[4]</sup>利用患者原代的肺泡上皮细胞与肺内皮细胞,成功重建了肺泡-血液屏障,并证实该模型能维持长达3周的生物学功能。二代肺器官芯片在精确模拟肺泡尺寸和曲率方面取得了显著进步,增强了模型的生理相关性,为肺部疾病研究和药物筛选提供了一个强有力的新工具。

## 1.3 新一代肺器官芯片技术

新一代器官芯片技术主要在三个核心领域取得了进展,包括3D生物打印技术的应用、器官芯片向人体芯片的演进以及人工智能在器官芯片中的集成。3D生物打印技术弥合了传统细胞培养与活体组织之间的差距,制造出针对特定应用的功能性组织<sup>[5]</sup>。尽管3D生物打印技术已取得显著进展,但在长期复制功能性合成肺组织方面仍面临诸多挑战。近年来兴起的4D生物打印技术,将显著提升对构建结构在空间与时间维度上的精准控制能力,进而更逼真地模拟自然生理环境<sup>[6-7]</sup>。新一代芯片技术的发展方向包括从单器官芯片向多器官芯片和人体芯片过渡<sup>[8]</sup>。第一个报道的多器官芯片系统是包含肺、肝脏、脂肪和其他组织四个

隔室的组合,模拟肝脏产生的羰代谢物对肺细胞的毒性,研究化合物的分布、代谢和毒理<sup>[9-10]</sup>。Novak等<sup>[11]</sup>通过将8个血管化的器官芯片——包括肠道、肝脏、肾脏、心脏、肺脏、皮肤、血脑屏障和大脑连接起来,模拟口服及静脉注射药物的药代动力学反应,并能维持这些功能长达3周。但在芯片上采集样本可能会引起干扰,进而改变各类代谢物的浓度。因此,开发更加精确的传感器至关重要。同时,也需要开发一种适用于所有器官的通用细胞培养基。随着器官芯片模型数量和功能的增加,有望在疾病机制研究中取得突破<sup>[12]</sup>。人工智能的整合,如机器学习用于评估药物效果,提升了器官芯片系统的先进性,简化了数据管理,并提高了诊断精度<sup>[13]</sup>。随着技术的不断进步,新一代肺器官芯片将不断更新与发展,为呼吸系统疾病的治疗和药物开发提供更强大的支持。

## 2 肺器官芯片在呼吸系统疾病中的应用进展

### 2.1 肺损伤

肺损伤是临床常见的危重症,肺器官芯片在揭示肺损伤病理机制方面取得了显著进展。该技术能够精确模拟肺泡-毛细血管界面,重现肺组织中辐射诱导的DNA损伤、基因表达的细胞特异性变化以及炎症反应。例如,在放射性肺损伤模型中,肺器官芯片成功模拟了辐射引起的肺组织损伤,包括DNA损伤和细胞特异性基因表达变化<sup>[14]</sup>。Gabela-Zuniga等<sup>[15]</sup>构建了模拟机械通气损伤的新型人“呼吸机芯片”模型,研究机械通气过程中不同损伤力量对肺屏障完整性的影响,发现表面张力(如肺泡重新开放时产生的损伤)是导致肺屏障破坏的主要力量,而拉伸(如肺泡过度膨胀)对屏障的影响相对较小。在肺器官芯片中添加IL-2后,Huh等<sup>[16]</sup>观察到微血管和呼吸膜通透性增加,液体从肺泡表面渗出,通过定量分析这种病理状态下肺泡——毛细血管屏障对氧气运输的阻碍程度,揭示了肺水肿对气体交换的负面影响。此外,Marhuenda等<sup>[17]</sup>运用器官芯片模拟急性呼吸窘迫综合征的病理状态,研究抗炎药物和其他因素对炎症反应的影响机制,发现去细胞化肺组织制备的水凝胶改变炎症反应的作用显著。这些研究为理解肺损伤的病理生理机制提供了重要的实验依据。

在药物研究方面,肺器官芯片技术展现出巨大的潜力。该技术能够模拟药物在肺组织中的作

用机制,为药物筛选和评估提供了新的平台。例如,Richter等<sup>[18]</sup>利用器官芯片模拟肺泡炎症,研究了动态拉伸条件下TNF $\alpha$ /IFN $\gamma$ 诱导的炎症反应对肺泡上皮屏障的影响,验证了糖皮质激素减少炎症因子释放的作用。Dasgupta等<sup>[14]</sup>利用肺器官芯片评估了多种药物对放射性肺损伤的治疗效果,发现洛伐他汀和泼尼松龙具有潜在的治疗作用。Chen等<sup>[19]</sup>使用器官芯片构建脂多糖诱导的急性肺损伤模型,研究间充质干细胞来源的细胞外囊泡(mesenchymal stem cells-derived extracellular vesicles, MSC-EVs)对急性肺损伤的治疗效果,发现MSC-EVs能通过恢复肺泡上皮和内皮屏障的完整性减轻脂多糖诱导的肺损伤。此外,研究人员还利用肺器官芯片模型,观察到血管紧张素I和TRPV4通道阻滞剂能有效抑制IL-2引起的血管渗漏<sup>[20]</sup>。这些发现为开发新的治疗策略提供了重要的实验依据,推动了肺损伤药物研究的发展。

## 2.2 肺部感染

肺器官芯片能模拟肺部微环境和细胞-病原体的相互作用,对研究肺部感染和功能损害至关重要。它通过构建肺泡结构,复现炎症环境,助力炎症因子介导的细胞迁移研究,推动肺部感染及药物筛选的研究进展。

在肺部感染机制的研究中, Van等<sup>[21]</sup>利用三通道可灌注炎症芯片系统,模拟肺部炎症环境并构建了相应的模型,探究了免疫细胞在炎症中的渗出和迁移机制,发现双向流动会显著延迟免疫细胞的渗出过程。Wang等<sup>[22]</sup>通过优化人肺泡芯片模型,实时监测单核细胞衍生的巨噬细胞在流感病毒感染过程中的级联反应,揭示了巨噬细胞在流感病毒诱导的急性肺损伤和肺纤维化中的作用机制,为研究流感和其他呼吸道病毒感染提供了新的见解。Afewerki等<sup>[23]</sup>利用器官芯片构建SARS-CoV-2病毒感染模型,通过对肺泡上皮细胞和微血管内皮细胞中病毒复制水平、细胞基因表达变化以及炎症因子释放的分析,发现该病毒在肺泡上皮细胞中感染性更高,并能引发强烈的炎症反应。Fujimoto等<sup>[24]</sup>进一步研究发现,该病毒主要通过I型干扰素介导的免疫反应导致血管损伤,且抑制干扰素信号通路可以减轻血管损伤。

在药物研究领域,Shahabipour等<sup>[25]</sup>利用肺器官芯片技术构建了SARS-CoV-2病毒感染模型,发现SARS-CoV-2主要感染表达ACE2的上皮细胞,继而引发炎症反应,而瑞德西韦能抑制病毒感染。

Satta等<sup>[26]</sup>基于肺器官芯片的研究也表明,瑞德西韦能抑制SARS-CoV-2的复制和细胞因子释放,抗疟疾药物氨甲喹能抑制SARS-CoV-2假病毒进入肺器官芯片中的上皮细胞,而抗疟疾药物氯喹或羟氯喹则对SARS-CoV-2感染无抑制作用。

## 2.3 肺纤维化

肺器官芯片凭借其精确模拟肺间质单元内细胞行为和微环境的能力,为肺纤维化进展机制的研究提供了一个可控性强的平台。通过利用人源性细胞系,对芯片内细胞外基质及多种细胞进行定向培养,并整合微流体及气液培养界面,可以高度还原肺局部微环境对肺纤维化发生发展的作用。例如,Hinz等<sup>[27]</sup>在器官芯片中引入特发性肺纤维化患者的成纤维细胞或TGF- $\beta$ 1诱导正常成纤维细胞转变成的肌成纤维细胞,成功在体外模拟了肺纤维化的特征性病理变化,包括 $\alpha$ 平滑肌肌动蛋白表达增加以及肺泡II型细胞的损伤。此外,肺囊性纤维化芯片通过在空气-液体界面下培养来自囊性纤维化患者的原代支气管上皮细胞,再现了囊性纤维化患者气道的特征,如黏液积累增加、纤毛密度提高以及纤毛摆动频率加快<sup>[28]</sup>。Plebani等<sup>[29]</sup>发现,在铜绿假单胞菌暴露下,CF芯片呈现出更有利于细菌生长的环境,且炎症细胞因子分泌和中性粒细胞募集增多。在药物研究方面,Hsia等<sup>[30]</sup>通过构建肺纤维化器官芯片模型,探索抗纤维化药物的疗效,预测药物对肺纤维化的抑制作用,结果显示与FDA批准的抗纤维化药物疗效相当。这些研究表明,肺器官芯片在模拟囊性纤维化气道的病理生理以及个体化医疗方面展现了巨大潜力<sup>[31]</sup>。

## 2.4 肺部肿瘤

肺器官芯片通过体外模拟肿瘤细胞的生理微环境,成功实现了肺癌细胞与血管内皮细胞的共培养,为评估非小细胞肺癌(non-small-cell carcinoma, NSCLC)的EGFR靶向药物提供了一个体外实验平台<sup>[32]</sup>。肺器官芯片可构建NSCLC的肿瘤微环境,研究肿瘤细胞、成纤维细胞和内皮细胞之间的相互作用,评估EGFR-TKI药物奥希替尼的抗肿瘤效果<sup>[33]</sup>。Kim等<sup>[34]</sup>利用器官芯片技术,在模拟脑肿瘤微环境的培养条件下,发现NSCLC细胞的生存率得到提高,同时其侵袭性也显著增强。Hassell等<sup>[35]</sup>利用器官芯片模拟肺部微环境,研究肺癌的生长、休眠和药物反应,发现呼吸运动对肿瘤发展和治疗反应有显著影响。Nguyen

等<sup>[36]</sup>构建了PM2.5暴露对肺腺癌细胞A549影响的器官芯片模型,研究PM2.5对细胞侵袭、迁移能力以及基因表达的影响,发现PM2.5能够增强A549细胞的侵袭和迁移能力,改变活性氧生成相关基因的表达,增加活性氧产生,并破坏线粒体膜电位。这些突破性发现为肺部肿瘤的诊断、治疗及预后提供了新的实验模型和潜在治疗靶点。

## 2.5 气道疾病

肺器官芯片能够精确模拟气道上皮的生理和病理状态,包括气道重塑和表面活性物质缺乏,为体外分析气道疾病提供了创新模型。例如,Blume等<sup>[37]</sup>利用器官芯片技术构建气道上皮细胞模型,研究花粉等有害因素刺激下细胞释放CXCL8/IL-8的机制,揭示了肺内皮和上皮细胞间细胞因子的协同作用。Benam等<sup>[38]</sup>借助器官芯片探究IL-13诱导的杯状细胞增生及细胞因子水平升高机制,进一步阐明了这种协同作用。Nesmith等<sup>[39]</sup>通过器官芯片构建组织模型,模拟IL-13环境下组织的过度收缩反应,发现选择性Rho激酶抑制剂法舒地尔通过作用于RhoA,有效增强对IL-13引起组织收缩反应的舒张作用。Viola等<sup>[40]</sup>通过构建具有半圆形微通道的气道芯片模型,模拟液体栓塞在远端气道中的传播和破裂过程,发现表面活性剂可以降低液体栓传播所需的初始压力,而液体黏度增加会减缓液体栓传播的速度,并对气道上皮细胞造成更大的损伤。Gao等<sup>[41]</sup>借助器官芯片技术构建基于胶原管的气道模型,研究正常呼吸和机械通气下弹性毛细管现象对上皮细胞的影响,发现气道反复塌陷和重新开放比过度膨胀对上皮细胞的损伤更大,提示增加呼气阻力可减少肺不张。Nawroth等<sup>[42]</sup>通过构建动态微流控气道芯片模型,研究了动态气流和拉伸对体外培养的人气道上皮细胞分化和成熟的影响,发现动态条件能加速气道芯片黏液清除功能的成熟,增加细胞极化,并降低炎症蛋白的分泌。Park等<sup>[43]</sup>利用器官芯片构建肺气道模型,研究双向气流诱导气道上皮细胞形成糖萼层的机制,对理解气道上皮屏障功能和气道疾病机制至关重要。

## 3 结语

器官芯片技术发展迅速,从最初的肺器官芯片到融合生物打印、多器官芯片系统和人工智能的新一代技术,极大地推动了生物医学研究的发展。肺器官芯片能成功模拟肺部微环境,在肺损

伤、肺部感染、肺纤维化、肺部肿瘤和气道疾病等研究中发挥了重要作用,展现出在疾病机制研究、药物研发和个体化医疗方面的广阔前景。但是,器官芯片技术仍面临高昂的成本、标准化难题和难以精确模拟人体生理机制等挑战。未来的研究应聚焦于优化芯片设计,提高器官功能模拟的准确性,并积极探索与基因编辑、生物材料、人工智能等前沿科技的融合,以增强器官芯片的实用性,其中,商业化和标准化是其发展的关键,这将助力器官芯片在生物医学研究中发挥更大的潜力,为患者提供更有效的治疗方案。

**作者贡献** 段伟颖: 文章撰写、文献调研; 牟泽宇、张彩云: 文献调研; 梁志欣: 监督指导。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突。

## 参考文献

- 1 Nithin R, Aggarwal A, Sravani AB, et al. Organ-on-A-chip: an emerging research platform [J]. *Organogenesis*, 2023, 19 (1): 2278236.
- 2 Huh D, Matthews BD, Mammoto A, et al. Reconstituting organ-level lung functions on a chip [J]. *Science*, 2010, 328 (5986): 1662-1668.
- 3 Stucki AO, Stucki JD, Hall SRR, et al. A lung-on-a-chip array with an integrated bio-inspired respiration mechanism [J]. *Lab Chip*, 2015, 15 (5): 1302-1310.
- 4 Zamprogno P, Wüthrich 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.
- 5 Petpiroon N, Netkueakul W, Sukrak K, et al. Development of lung tissue models and their applications [J]. *Life Sci*, 2023, 334: 122208.
- 6 Yang QZ, Gao B, Xu F. Recent advances in 4D bioprinting [J]. *Biotechnol J*, 2020, 15 (1): 1900086.
- 7 Sisodia Y, Shah K, Ali Sayyed A, et al. Lung-on-chip microdevices to foster pulmonary drug discovery [J]. *Biomater Sci*, 2023, 11 (3): 777-790.
- 8 Lacombe J, Soldevila M, Zenhausem F. From organ-on-chip to body-on-chip: the next generation of microfluidics platforms for in vitro drug efficacy and toxicity testing [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2022, 187 (1): 41-91.
- 9 Viravaidya K, Sin A, Shuler ML. Development of a microscale cell culture analog to probe naphthalene toxicity [J]. *Biotechnol Prog*, 2004, 20 (1): 316-323.
- 10 Leung CM, de Haan P, Ronaldson-Bouchard K, et al. A guide to the organ-on-a-chip [J]. *Nat Rev Meth Primers*, 2022, 2: 33.
- 11 Novak R, Ingram M, Marquez S, et al. Robotic fluidic coupling and interrogation of multiple vascularized organ chips [J]. *Nat Biomed Eng*, 2020, 4 (4): 407-420.
- 12 Wu Q, Liu J, Wang X, et al. Organ-on-a-chip: recent breakthroughs and future prospects [J]. *Biomed Eng Online*, 2020, 19 (1): 9.
- 13 Koyilot MC, Natarajan P, Hunt CR, et al. Breakthroughs and applications of organ-on-a-chip technology [J]. *Cells*, 2022, 11 (11): 1828.

- 14 Dasgupta Q, Jiang A, Wen AM, et al. A human lung alveolus-on-a-chip model of acute radiation-induced lung injury [J]. *Nat Commun*, 2023, 14 (1): 6506.
- 15 Gabela-Zuniga B, Shukla VC, Bobba C, et al. A micro-scale humanized ventilator-on-a-chip to examine the injurious effects of mechanical ventilation [J]. *bioRxiv*, 2024; 2024.02.26.582200.
- 16 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.
- 17 Marhuenda E, Villarino A, Narciso M, et al. Development of a physiometric model of acute respiratory distress syndrome by using ECM hydrogels and organ-on-a-chip devices [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 945134.
- 18 Richter C, Latta L, Harig D, et al. A stretchable human lung-on-chip model of alveolar inflammation for evaluating anti-inflammatory drug response [J]. *Bioeng Transl Med*, 2024, 10 (1): e10715.
- 19 Chen WW, Zhu YJ, Liu R, et al. Screening therapeutic effects of MSC-EVs to acute lung injury model on A chip [J]. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13 (8): e2303123.
- 20 Martz L. Pulmonary edema on a chip [J]. *Sci Bus eXchange*, 2012, 5 (48): 1251.
- 21 van Os L, Yeoh J, Witz G, et al. Immune cell extravasation in an organ-on-chip to model lung inflammation [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2023, 187: 106485.
- 22 Wang CG, Liu SJ, Li CY, et al. Monitoring the cascade of monocyte-derived macrophages to influenza virus infection in human alveolus chips [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16 (44): 60045-60055.
- 23 Afewerki S, Stocco TD, Rosa da Silva AD, et al. In vitro high-content tissue models to address precision medicine challenges [J]. *Mol Aspects Med*, 2023, 91: 101108.
- 24 Fujimoto K, Kameda Y, Nagano Y, et al. SARS-CoV-2-induced disruption of a vascular bed in a microphysiological system caused by type-I interferon from bronchial organoids [J]. *Lab Chip*, 2024, 24 (16): 3863-3879.
- 25 Shahabipour F, Satta S, Mahmoodi M, et al. Engineering organ-on-a-chip systems to model viral infections [J]. *Biofabrication*, 2023, 15 (2): 10.1088/1758-10.1088/5090/ac6538.
- 26 Satta S, Rockwood SJ, Wang KD, et al. Microfluidic organ-chips and stem cell models in the fight against COVID-19 [J]. *Circ Res*, 2023, 132 (10): 1405-1424.
- 27 Hinz B, Lagares D. Myofibroblasts: Methods and Protocols: Vol. 2299 [M/OL]. <https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1382-5>.
- 28 Hayward KL, Kouthouridis S, Zhang BY. Organ-on-a-chip systems for modeling pathological tissue morphogenesis associated with fibrosis and cancer [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2021, 7 (7): 2900-2925.
- 29 Plebani R, Potla R, Soong M, et al. Modeling pulmonary cystic fibrosis in a human lung airway-on-a-chip [J]. *J Cyst Fibros*, 2022, 21 (4): 606-615.
- 30 Hsia I, Asmani M, Zhao RG. Predicting the preclinical efficacy of anti-fibrosis agents using a force-sensing fibrosis on chip system [J]. *Biosens Bioelectron*, 2023, 228: 115194.
- 31 Kolanko E, Cargnoni A, Papait A, et al. The evolution of in vitro models of lung fibrosis: promising prospects for drug discovery [J]. *Eur Respir Rev*, 2024, 33 (171): 230127.
- 32 Tan JF, Sun XD, Zhang JH, et al. Exploratory evaluation of EGFR-targeted anti-tumor drugs for lung cancer based on lung-on-a-chip [J]. *Biosensors (Basel)*, 2022, 12 (8): 618.
- 33 Tan JF, Zhu LQ, Shi JY, et al. Evaluation of drug resistance for EGFR-TKIs in lung cancer via multicellular lung-on-a-chip [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2024, 199: 106805.
- 34 Kim H, Sa JK, Kim J, et al. Recapitulated crosstalk between cerebral metastatic lung cancer cells and brain perivascular tumor microenvironment in a microfluidic co-culture chip [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9 (22): e2201785.
- 35 Hassell BA, Goyal G, Lee E, et al. Human organ chip models recapitulate orthotopic lung cancer growth, therapeutic responses, and tumor dormancy in vitro [J]. *Cell Rep*, 2017, 21 (2): 508-516.
- 36 Nguyen UTN, Hsieh HY, Chin TY, et al. Evaluation of Pm2.5 influence on human lung cancer cells using a microfluidic platform [J]. *Int J Med Sci*, 2024, 21 (6): 1117-1128.
- 37 Blume C, Reale R, Held M, et al. Temporal monitoring of differentiated human airway epithelial cells using microfluidics [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (10): e0139872.
- 38 Benam KH, Villenave R, Lucchesi C, et al. Small airway-on-a-chip enables analysis of human lung inflammation and drug responses in vitro [J]. *Nat Methods*, 2016, 13 (2): 151-157.
- 39 Nesmith AP, Agarwal A, McCain ML, et al. Human airway musculature on a chip: an in vitro model of allergic asthmatic bronchoconstriction and bronchodilation [J]. *Lab Chip*, 2014, 14 (20): 3925-3936.
- 40 Viola HL, Vasani V, Washington K, et al. Liquid plug propagation in computer-controlled microfluidic airway-on-a-chip with semi-circular microchannels [J]. *bioRxiv*, 2023; 2023.05.24.542177.
- 41 Gao WY, Kanagarajah KR, Graham E, et al. Collagen tubular airway-on-chip for extended epithelial culture and investigation of ventilation dynamics [J]. *Small*, 2024, 20 (27): e2309270.
- 42 Nawroth JC, Roth D, van Schadewijk A, et al. Breathing on chip: Dynamic flow and stretch accelerate mucociliary maturation of airway epithelium in vitro [J]. *Mater Today Bio*, 2023, 21: 100713.
- 43 Park S, Newton J, Hidjir T, et al. Bidirectional airflow in lung airway-on-a-chip with matrix-derived membrane elicits epithelial glycocalyx formation [J]. *Lab Chip*, 2023, 23 (16): 3671-3682.

(责任编辑:孟晓彤)