

微流控芯片在眼科基础与临床研究中的应用进展

吴钰清 综述 洪佳旭 审校

复旦大学附属眼耳鼻喉科医院眼科, 上海 200031

通信作者: 洪佳旭, Email: jiaxu_hong@163.com

【摘要】 微流控芯片是一门多学科交叉技术。其中, 微流控器官芯片技术飞速发展通过在微米量级对细胞和微环境进行精确调控, 模拟体内生理环境, 克服传统动物模型和细胞培养技术的不足。在眼科领域, 微流控器官芯片模型主要集中在仿生角膜、视网膜和眼后房等以进行干眼、青光眼、年龄相关性黄斑变性和糖尿病视网膜病变等疾病模型的研究。另外, 控芯片实现对泪液、眼内液标志物的连续监测和即时诊断已成为当下的研究热点。微流控芯片在药物分析、药物研发与筛选领域还具有广泛的应用前景。本文对近年来微流控芯片在眼科体外模型构建、即时检测和药物分析等应用方面的进展和不足进行总结, 并对其未来的发展方向进行展望。

【关键词】 微流控技术; 芯片实验室; 器官芯片; 眼科

基金项目: 国家自然科学基金 (82171102)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20211115-00629

Application of microfluidic chip in basic and clinical ophthalmic research

Wu Yuqing, Hong Jiaxu

Department of Ophthalmology, Eye & ENT Hospital, Fudan University, Shanghai 200031, China

Corresponding author: Hong Jiaxu, Email: jiaxu_hong@163.com

[Abstract] Microfluidic chip or lab-on-a-chip is a multidisciplinary cross-technology. Among them, organ-on-a-chip technology enables precise regulation of cells and microenvironment at micron level. This technology is expected to simulate *in vivo* human physiology and overcome the shortcomings of traditional animal models and cell culture techniques. In ophthalmology, organ-on-a-chip models are primarily focused on creating biomimetic models of the cornea, retina and posterior chamber to study diseases such as dry eye, glaucoma, age-related macular degeneration and diabetic retinopathy. In addition, continuous monitoring and real-time diagnosis of tear and intraocular fluid biomarkers using microfluidic chips have become a current research hot topic. The microfluidic chips also have a wide range of applications in drug analysis, drug development, and drug screening. This article reviews the recent progress and shortcomings of microfluidic chip in *in vitro* model construction, point-of-care testing and drug development, and discusses its future development in ophthalmology.

[Key words] Microfluidic technique; Lab-on-a-chip; Organ-on-chips; Ophthalmology

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82171102)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20211115-00629

微流控芯片是一种集成了样品制备、反应和检测等多种操作的微米大小芯片, 具有快速、低消耗和高通量的特点^[1]。其最早起源于微型全分析系统, 旨在微芯片上实现传统实验室的分析功能^[2]。微流控芯片技术是由微机电技术发展而来的一项革命性技术, 其通过微管道网络和精准调控微流体来实现样品制备、分离和检测, 并调控流体的表面张力、毛细管力、流体粘度、剪切力等力学特征, 从而构建微流体系统, 实现一种或多种分析功能^[3]。

微流控芯片根据液体被操控的形态可分为连续微流控和液滴微流控; 根据液体移动的路径可分为基于通道和基于开放

平台的微流控^[4]; 根据微流体通道材料可分为硅、玻璃、聚合物基材和纸基微流控芯片等。最早用于微流控芯片的材料是硅和玻璃, 目前聚合物基材是最常用的材料。其中聚二甲基硅氧烷由于其低成本、高透气性、良好的透光性和生物相容性等特点而广泛应用于细胞培养等研究中。因此, 在制备微流控芯片时应根据功能需求、成本预算等因素选择合适的材料^[5]。

微流控芯片在生物医学及生命科学各个领域都有广泛应用。其中, 微流控器官芯片是一种新型生物医学应用芯片。器官芯片能够克服传统动物模型物种差异和体外模型结构简单的限制, 实现对人体微生理环境的高度仿生, 为研究疾病机制

的体外建模和药物递送筛选提供了新的平台。在体外检测方面,微流控分析芯片是新一代即时检验的关键技术。目前,血液、尿液、唾液是体外检测的主要样本。在眼科领域,泪液作为一种非侵入性获取的体液,基于其中生物标志物的连续监测和即时诊断是当下研究的热点。

近年来,微流控芯片在器官芯片、即时检测和药物分析等方面发展迅速,本文结合国内外近年的相关文献,对微流控芯片在眼科的体外模型构建、即时检测和药物分析等应用方面的进展和不足进行总结,并展望未来的发展方向。

1 微流控器官芯片在眼科基础研究中的应用

微流控器官芯片是微流控技术与细胞生物学和组织工程学紧密结合的产物。器官芯片通过将细胞培养和细胞微环境整合于芯片上并精准调控机械应力、流体剪切力、生化浓度梯度、细胞排布等多种参数,实现对人体器官和组织功能的高度仿真^[6]。相较于传统的二维细胞培养方法,微流控器官芯片能够更有效地模拟人体组织器官的复杂生理功能。此外,微流控器官芯片还克服了动物模型实验周期长、成本高、物种差异等问题^[7]。器官芯片主要有 4 大关键元件^[8]:(1)微流体网络用于细胞接种及培养过程中的营养液与废液的运输;(2)细胞培养室 依据细胞类型设计的用于排布细胞的二维或三维细胞腔室;(3)刺激信号组件 用于产生物理和化学信号的组件以模拟拟组织结构 and 功能成熟的生理微环境,如电刺激可促进心肌细胞成熟,还可通过药物递送组件给予不同的刺激信号,用于药物筛选;(4)微传感器组件 用于检测体系内各组分变化。近年来,器官芯片飞速发展,目前已实现了对肺、肝脏、肾脏、神经和心脏等单器官芯片及肠-肾脏、肝脏-肠、肠-肝脏-肿瘤等多器官芯片的构造。在眼科领域,微流控芯片模型主要运用仿生角膜、视网膜等以分析干眼、青光眼、年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)和糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)等疾病。

1.1 角膜芯片模型

角膜上皮层和基质层是限制眼局部药物渗透的重要因素。构建能够模拟眼表微环境、再现屏障功能的体外角膜组织有望促进眼表疾病的研究和新药的开发。

角膜芯片最早由 Puleo 等构建,他们利用胶原 vitrigel 膜和酶蚀蚀技术进行降解,以实现细胞培养材料的厚度和孔径等多方面的优化,从而得到具有完整屏障作用的双层角膜芯片^[9]。

除解剖因素外,泪膜动力学也是构建高仿生角膜芯片的重要因素。近年来, Bennet 等^[10]设计了具有上皮层、Bowman 层和基质层特性的多层角膜上皮芯片模型,并引入了静态、持续泪液流动和眨眼相关的 3 种不同泪流模式,以模拟泪液流动和眨眼相关的生理微环境,研究药物在此条件下的渗透性。Abdalkader 等^[11]报道了一种可模拟眨眼时泪液运动的角膜芯片,利用双向驱动的注射泵施加眨眼时的剪切应力;结果显示,剪切应力提高了人角膜上皮细胞中成熟标志物角蛋白 19 的表达量,相较于以往的角膜芯片模型,该芯片可得到培养状态更

好的角膜细胞。Seo 等^[12]则取得了眼表仿生模型的重大突破,开发了一种可自发眨眼、具有多重细胞结构的眼表微模型;他们利用模拟角膜曲率的圆顶 3D 支架培养细胞,并应用程序驱动水凝胶眼脸进行往返运动,成功构建了仅 6 μm 厚的泪膜,以再现眨眼运动和眨眼期间泪膜厚度的变化。此外,该团队通过将眨眼频率由 12 次/分钟调整为 6 次/分钟,诱导了眼表高渗和泪膜不稳定状态,实现了蒸发过强型干眼的造模^[12]。Mattern 等^[13]开发了 DynaMiTES 的动态微组织工程系统,通过在该装置中精确调控微流体的剪切应力,以研究人角膜上皮层和基质层的细胞屏障对药物渗透性的影响。

1.2 视网膜相关的芯片模型

正常的视网膜屏障包含血视网膜外屏障和内屏障,二者在调节血液循环和物质运输方面起到重要作用。任一种屏障的破坏都可能会引起视网膜上皮层水肿或脱离^[14]。因此,设计具有多层细胞结构和血流灌注的视网膜芯片模型,在微米尺度上研究流体灌注、剪切应力以及细胞因子梯度对上皮细胞迁移和新生血管生成的影响,对研究 AMD 和 DR 等疾病具有重大意义^[14-15]。目前,视网膜相关的芯片模型主要包括血视网膜外屏障芯片和完整的视网膜芯片^[15]。

最简易的血-视网膜外屏障模型通常使用聚二甲基硅氧烷多孔膜进行分隔,在 2 个相互平行排列的微通道分别种植人视网膜色素上皮细胞 ARPE-19 和脐静脉内皮细胞^[16]。Kaji 等^[16]设计了一种可在血管内皮生长因子影响下实现脐静脉内皮细胞稳定迁移的早期血-视网膜外屏障模型,可用于监测缺氧和低葡萄糖水平对脉络膜血管生成的影响,为血管生成相关疾病的研究提供了平台^[17]。Chuchuy 等^[18]报道的血-视网膜外屏障芯片使用静电纺丝技术制备 3D 纤维膜,以模拟天然细胞外基质,使得脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)可以穿过生物材料,更准确地模拟 CNV 致视网膜色素上皮层破裂的病理过程。

新型血-视网膜外屏障芯片引入了可灌注的微血管网络系统。Paek 等^[19]通过在水凝胶中嵌入视网膜血管内皮细胞和脉络膜成纤维细胞,构造了 3D 脉络膜血管床,结果表明血管灌注提高了视网膜色素上皮细胞(retinal pigment epithelial cells, RPEs)的生理功能并促进其表型转变。Chung 等^[20]设计了首个模拟湿性 AMD 中新生血管出芽和渗透进入视网膜色素细胞层的体外模型,且该模型可稳定发挥长达 48 小时的屏障功能;此外,研究人员还在该装置上验证了贝伐单抗治疗 CNV 的效果,表明其具有评估药物疗效、测定药物治疗剂量的潜能。Arik 等^[21]创新性地芯片模型中整合临床检测技术,应用光学相干断层扫描对血管的直径和密度进行可视化评估,采用荧光示踪技术动态观察屏障通透性,从而深入探究 AMD 复杂的疾病机制。此外,Arik 等^[22]还报道了基于 I 型胶原蛋白水凝胶的血-视网膜外屏障芯片具有良好的生物相容性,其集成细胞外基质蛋白的特性可为细胞外基质重塑相关疾病研究提供有力平台。

新一代的血-视网膜屏障模型在外屏障的基础上整合了血-视网膜内屏障,完善了芯片的结构层次。Yeste 等^[23]通过

将原代人视网膜内皮细胞、人神经母细胞瘤细胞和 ARPE-19 种植于 3 个平行微通道中,构建了包含内屏障、神经元中间层和外屏障的结构模型,并且实现了不同通道异型细胞的细胞接触和旁分泌,其可作为推动视网膜疾病研究的理想模型。

除血-视网膜屏障芯片外,Achberger 等^[24]报道了含有 7 种视网膜细胞和血管灌注结构的完整视网膜芯片;通过将视网膜类器官和 RPEs 整合至微流控平台,解决了类器官缺乏血流灌注的局限性,体外重现了 RPEs 与光感受器的交互界面,为研究视网膜退行性变等疾病提供了技术支持。

1.3 其他芯片模型

微流控器官芯片除了用于构建角膜、血-视网膜屏障和视网膜模型以研究干眼、AMD、DR 等疾病以外,还可应用于构建眼腔和青光眼疾病模型等。眼腔内硅油填充是玻璃体切除后的重要手段,Chan 等^[25]报道了一种可原位定量硅油乳化后液滴数量和大小眼后房芯片模型,该模型有助于标准化评估硅油填充,改善现有治疗方法。Nafian 等^[26]利用大鼠的原代视网膜神经节细胞和高精度的压力传感器芯片,设计了基于微流控芯片的青光眼模型。

2 微流控芯片在临床研究中的应用

微流控芯片在临床研究中得到广泛应用,其中器官芯片是筛选药物、评估药物生物利用度和毒性、探索疾病治疗方法的理想模型。此外,微流控技术具有高效率、高集成、便携性等优势,极大促进了其在即时检验中的应用,推动临床医学中检验诊断的发展。

2.1 疾病诊断

微流控分析芯片可快速检测和实时监测泪液中多种生物标志物,如溶菌酶、蛋白质、电解质等物质,可为干眼、青光眼、DR 的诊断提供新的思路。

研究显示,干眼患者泪液中的金属离子含量较正常人明显升高^[27]。Yetisen 等^[28]设计了一种可在 3 分钟内分析泪液电解质的纸基微流体芯片,该装置含 4 个检测尖端,通过毛细管收集样本,利用荧光螯合剂和传感器来量化离子浓度信号,有助于干眼的早期诊断、分型和分期。除了光传感器,基于免疫分析原理的微流控分析芯片检测技术也逐渐成熟。Wang 等^[29]提出了一种基于光电动平台和微磁珠富集技术的免疫分析芯片,用于检测泪液中的脂质运载蛋白 1 和血管内皮生长因子,为 DR 提供了一种准确率高达 80% 的无创筛查手段,未来有望提高糖尿病高危人群的筛查率,促进 DR 的早期诊断。

近年来,基于接触镜传感器和微流控技术的可穿戴芯片已作为一种非侵入性装置,用于疾病诊断和预后。其利用接触镜和眼表的直接接触,完成对泪液的微量采集和原位分析,最后在手机终端获取数据。Ballard 等^[30]开发了一种基于接触镜的可穿戴式芯片,用于检测泪液中的溶菌酶,实验结果表明该装置在干眼泪液组学分析和作为个体化健康监测设备具有潜力。Song 等^[31]设计了一种可测量眼压和低浓度白细胞介素(interleukin, IL)-12p70 的多功能接触镜芯片,其通过传感器表面的抗原抗体结合产生光程差的变化来检测细胞因子浓度,为

青光眼的早期诊断提供依据。Moreddu 等^[32]开发了一种集成 5 种比色传感器的接触镜纸基微流体芯片,用于检测泪液中的 pH 值、葡萄糖、蛋白质、抗坏血酸和亚硝酸盐,并表现出良好的稳定性和准确性,有助于实现多种眼部疾病的个体化即时检测。

2.2 疾病治疗

实现视网膜移植细胞的定向迁移是成功恢复视力和治疗视网膜退行性疾病的关键因素。Su 等^[33]设计了一种含有 100 个微通道阵列的芯片模型,在该模型中完成了视网膜神经元细胞的定向突触再生并对其进行了量化评估,为视网膜移植细胞质量的高通量筛查提供了手段。Mishra 等^[34]报道了一种仿生视网膜的微流体芯片,探究了人和小鼠眼睛几何形状对视网膜祖细胞(retinal progenitor cell, RPC)迁移的影响,并结合梯度浓度发生装置,揭示了基质衍生因子 1 梯度介导 RPC 靶向迁移治疗退行性视网膜疾病的可行性。Thakur 等^[35]利用 μ Lane 系统评估微流控芯片中不同基质材料中 RPC 单细胞和细胞簇位移的程度,发现层粘连蛋白可有效介导 RPC 迁移,为改善视网膜移植治疗效果提供了新策略。

2.3 药物分析

微流控芯片在药物分析领域具有广泛的应用前景,可用于药物筛选、药代动力学分析、药物毒性评价等方面。目前,适用于药物分析的微流控芯片类型包括微液滴芯片、单细胞微流控芯片、器官芯片及基于模式生物的微流控芯片等。器官芯片作为仿生模型可以用于眼科药效学和药代动力学的研究,如药物的作用机制、毒性、吸收和分布等研究,以实现药物的高通量筛选,推进新药的研发进程。

2.3.1 药物筛选 微流控器官芯片作为体外组织模型,结合基础研究的生化分析和临床检测技术,可用于评估眼局部用药的疗效和监测早期药物眼毒性,提高基础研究成果的临床转化价值。Ragelle 等^[36]设计了一种可用于药物研发和生理机制探究的血-视网膜屏障芯片,实现了拮抗血管内皮生长因子 A 促血管渗透性化合物的筛选。Lubricin 作为一种高效润滑性的黏蛋白样糖蛋白,其合成减少或缺失在干眼发病中起到重要作用^[37]。Seo 等^[12]基于眨眼仿生芯片构建了蒸发过强型干眼模型,经泪膜破裂时间、角膜上皮荧光素染色等临床检测手段验证外源性 Lubricin 通过减小摩擦系数从而治疗干眼的作用。此外,基于干眼模型芯片,该团队还发现了 Lubricin 在治疗干眼中的抗炎作用,通过促 NF- κ B 在胞质的分布,下调 toll 样受体 4,降低泪液中 IL-8、IL-1 β 、肿瘤坏死因子 α 和基质金属蛋白酶 9 的浓度。Nafian 等^[26]利用青光眼芯片证实了脑源性神经营养因子及其新型模拟物在高眼压中对 RPC 的保护作用。Achberger 等^[24]采用视网膜芯片验证了氯喹和庆大霉素对视网膜的毒副作用,并证实了视网膜色素细胞层在降低药物毒性方面的作用。

2.3.2 药物渗透性 眼表的静态屏障和动态屏障,如泪膜、眨眼清除和角膜都是限制眼前节给药效果的重要因素^[38]。通过设计合理的人工眼模型来研究药物在眼表的滞留时间和渗透性,对提高药物的生物利用度具有重大意义。Bai 等^[39]通过构建完整的角膜芯片模型和去内皮层的角膜芯片模型,检测不同

分子量葡聚糖的扩散速率,证实了相较于内皮屏障,角膜上皮屏障是影响药物扩散的主要因素。Bennet 等^[10]研究发现,基于脉冲流动模型的角膜芯片测得的药物渗透率准确性优于静态模式,并且完成了对不同剂型眼用制剂的渗透性和眼表滞留时间的评估。Mattern 等^[13]在 DynaMiTES 中利用有限单元法模拟泪液流动,并通过优化电极结构成功测量了连续的细胞跨上皮电阻以评估药物的渗透性。这些研究结果表明角膜芯片能够对微流体进行精确定量调控,可作为理想的体外模型用于药物的临床前评估、补充离体数据和预测在体数据。

2.3.3 药物靶向递送 药物递送系统是指在剂量、时间和空间上调控药物在体内分布的技术体系,对提高局部病灶处的浓度和药物疗效有显著作用^[40]。Dodson 等^[41]设计了由 12 个液体微通道和 1 个抽吸通道构成的视网膜器官芯片药物定点递送模型。该芯片中的视网膜直接来源于小鼠的离体视网膜,通过微流体技术产生负压和流体吸力,使得视网膜密封孔道,并采用实时视网膜成像进行追踪药物流向,结果表明该模型可实现药物定向递送到指定孔道处的视网膜。

3 小结与展望

微流控芯片作为生物医药研究的前沿领域,具有集成小型化、自动化、高通量、试剂消耗少及样本需求量少等优点。微流控器官芯片在疾病建模、药物筛选和个性化医疗中展现了广阔的应用前景。然而,微流控芯片仍然存在许多技术壁垒等待攻克。

器官芯片尽管发展迅速,可模拟眼组织微环境,但目前仍然存在一定的局限。首先,器官芯片内各项生物标志物的检测仍很大程度依赖人工操作。而离体检测存在所需样本量大及重复操作等缺点,会干扰器官芯片微环境,影响芯片性能^[6]。未来,克服传感器的生物相容性问题并将其集成到器官芯片中,实现对生物标志物的原位、实时、动态检测将是器官芯片的主要发展方向。其次,现有眼科的仿生模型仍较为简单,以模拟眼部的单一结构为主,如角膜、视网膜、眼腔等^[42]。然而,眼科疾病往往不仅仅影响单一组织,因此构建集成多组织结构的微流控芯片对于模拟眼内各组织间相互作用、推动疾病机制研究、促进药物分析和转化医学的发展有重大意义。如构建同时含有视网膜和血-视网膜屏障的芯片模型将更好地实现 AMD 疾病的体外模拟;设计联合小梁网和视网膜的模型可更好地推动青光眼疾病的研究^[42]。此外,在眼组织微环境模拟方面,现有的眼表组织芯片模型存在一些缺点,如尚未考虑免疫因素、微生物因素的影响以及缺乏结膜组织血流灌注等^[14];在评估药物应用方面,目前尚缺乏模拟玻璃体内给药等其他眼后节给药方式的芯片模型^[42]。最后,目前的技术尚未能实现长期稳定的细胞培养来模拟慢性疾病发展的病理过程^[15];细胞培养室中反复的培养基灌注可能会损害芯片的完整性,因此保证装置稳定性、完整性和可重复使用性也是微流控芯片发展面临的重要挑战^[23]。

在眼科疾病诊断方面,基于角膜接触镜的可穿戴微流控芯片应用前景广泛,可实现对泪液中各电解质及生物标志物的分

析,但其存在以下不足之处。首先,体外泪液诊断实验的准确性很大程度上取决于泪液的收集方法^[43]。然而,目前尚未对基于接触镜的泪液采样方法进行标准化。未来的研究可以量化该采样方法与 Schirmer 试验、玻璃毛细管等常用泪液采样方法之间的误差,分析泪液与接触镜之间的非均匀相互作用、接触镜的佩戴和摘取过程等因素对检测结果的影响。这些研究对于进一步提高疾病诊断的准确性具有重大意义^[30]。其次,目前基于接触镜的可穿戴微流控芯片主要依靠毛细管力使得泪液自动流入芯片的微流控体系,但是对于一些患者,如干眼患者,泪液分泌量不足以使其自动扩散入体系内。因此,设计能够自动调节微通道压力以泵入泪液的装置将有助于泪液采样应用^[43]。最后,用于即时诊断的微流控芯片应集成更多的功能组件,从多个角度辅助诊断疾病。如设计能够分析泪液中青光眼生物标志物并实时监测眼压芯片以提高对青光眼疾病诊断的准确度^[31];将微流控芯片终端与智能手机相结合,以实现用药期间对泪液中蛋白质组学和基因组学的实时分析^[43];此外,还可以探索泪液中未曾被分析过的生物标记物,这些都将成为疾病诊断和个性化医疗提供新策略。

最后,无论是微流控器官芯片还是用于即时检测的微流控芯片,均尚未实现芯片设计、制备及检测方法的标准化和规范化^[15],而且其制造成本昂贵,产业化程度低。标准化微流控芯片的流道设计、加工技术和检测技术是推动微流控芯片产业化重要前提,也是促进转化医学发展的关键因素。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Basha I, Ho E, Yousuff CM, et al. Towards multiplex molecular diagnosis—a review of microfluidic genomics technologies [J/OL]. *Micromachines (Basel)*, 2017, 8(9): 266 [2023-05-26]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30400456>. DOI: 10.3390/mi8090266.
- [2] Azizipour N, Avazpour R, Rosenzweig DH, et al. Evolution of biochip technology: a review from lab-on-a-chip to organ-on-a-chip [J/OL]. *Micromachines (Basel)*, 2020, 11(6): 599 [2023-05-26]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32570945>. DOI: 10.3390/mi11060599.
- [3] Sackmann EK, Fulton AL, Beebe DJ. The present and future role of microfluidics in biomedical research [J]. *Nature*, 2014, 507(7491): 181-189. DOI: 10.1038/nature13118.
- [4] Ha NS, de Raad M, Han Z, et al. Faster, better, and cheaper; harnessing microfluidics and mass spectrometry for biotechnology [J]. *RSC Chem Biol*, 2021, 2(5): 1331-1351. DOI: 10.1039/d1cb00112d.
- [5] Wongkaew N, Simsek M, Griesche C, et al. Functional nanomaterials and nanostructures enhancing electrochemical biosensors and lab-on-a-chip performances: recent progress, applications, and future perspective [J]. *Chem Rev*, 2019, 119(1): 120-194. DOI: 10.1021/acs.chemrev.8b00172.
- [6] Wu Q, Liu J, Wang X, et al. Organ-on-a-chip: recent breakthroughs and future prospects [J/OL]. *Biomed Eng Online*, 2020, 19(1): 9 [2023-05-28]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32050989>. DOI: 10.1186/s12938-020-0752-0.
- [7] Ma C, Peng Y, Li H, et al. Organ-on-a-chip: a new paradigm for drug development [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2021, 42(2): 119-133. DOI: 10.1016/j.tips.2020.11.009.
- [8] Mandenius CF. Conceptual design of micro-bioreactors and organ-on-chips for studies of cell cultures [J/OL]. *Bioengineering (Basel)*, 2018, 5(3): 56 [2023-05-28]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30029542>. DOI: 10.3390/bioengineering5030056.

- [9] Puleo CM, McIntosh Ambrose W, Takezawa T, et al. Integration and application of vitrified collagen in multilayered microfluidic devices for corneal microtissue culture[J]. Lab Chip, 2009, 9(22): 3221–3227. DOI: 10.1039/b908332d.
- [10] Bennet D, Estlack Z, Reid T, et al. A microengineered human corneal epithelium-on-a-chip for eye drops mass transport evaluation[J]. Lab Chip, 2018, 18(11): 1539–1551. DOI: 10.1039/c8lc00158h.
- [11] Abdalkader R, Kamei KI. Multi-corneal barrier-on-a-chip to recapitulate eye blinking shear stress forces[J]. Lab Chip, 2020, 20(8): 1410–1417. DOI: 10.1039/c9lc01256g.
- [12] Seo J, Byun WY, Alisafaei F, et al. Multiscale reverse engineering of the human ocular surface[J]. Nat Med, 2019, 25(8): 1310–1318. DOI: 10.1038/s41591-019-0531-2.
- [13] Mattern K, BeiBner N, Reichl S, et al. DynaMiTES - a dynamic cell culture platform for *in vitro* drug testing PART I - Engineering of microfluidic system and technical simulations[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2018, 126: 159–165. DOI: 10.1016/j.ejpb.2017.04.022.
- [14] Manafi N, Shokri F, Achberger K, et al. Organoids and organ chips in ophthalmology[J]. Ocul Surf, 2021, 19: 1–15. DOI: 10.1016/j.jtos.2020.11.004.
- [15] Ragelle H, Goncalves A, Kustermann S, et al. Organ-on-a-chip technologies for advanced blood-retinal barrier models[J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2020, 36(1): 30–41. DOI: 10.1089/jop.2019.0017.
- [16] Kaji H, Ito S, Nagamine K, et al. Characterization of retinal pigment epithelial cells and endothelial cells within a microfluidic device towards a retina on a chip[C]//18th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences, MicroTAS 2014, October 26–30, 2014, San Antonio. San Diego: Chemical and Biological Microsystems Society, 2014: 742–744.
- [17] Chen LJ, Ito S, Kai H, et al. Microfluidic co-cultures of retinal pigment epithelial cells and vascular endothelial cells to investigate choroidal angiogenesis[J/OL]. Sci Rep, 2017, 7(1): 3538 [2023-06-02]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28615726>. DOI: 10.1038/s41598-017-03788-5.
- [18] Chuchuy J, Rogal J, Ngo T, et al. Integration of electrospun membranes into low-absorption thermoplastic organ-on-chip[J]. ACS Biomater Sci Eng, 2021, 7(7): 3006–3017. DOI: 10.1021/acsbomaterials.0c01062.
- [19] Paek J, Park SE, Lu Q, et al. Microphysiological engineering of self-assembled and perfusable microvascular beds for the production of vascularized three-dimensional human microtissues[J]. ACS Nano, 2019, 13(7): 7627–7643. DOI: 10.1021/acsnano.9b00686.
- [20] Chung M, Lee S, Lee BJ, et al. Wet-AMD on a chip: modeling outer blood-retinal barrier *in vitro* [J/OL]. Adv Healthc Mater, 2018, 7(2) [2023-06-02]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28557377>. DOI: 10.1002/adhm.201700028.
- [21] Ank YB, Buijsman W, Loessberg-Zahl J, et al. Microfluidic organ-on-a-chip model of the outer blood-retinal barrier with clinically relevant read-outs for tissue permeability and vascular structure[J]. Lab Chip, 2021, 21(2): 272–283. DOI: 10.1039/d0lc00639d.
- [22] Ank YB, de Sa Vivas A, Laarveld D, et al. Collagen I based enzymatically degradable membranes for organ-on-a-chip barrier models[J]. ACS Biomater Sci Eng, 2021, 7(7): 2998–3005. DOI: 10.1021/acsbomaterials.0c00297.
- [23] Yeste J, García-Ramírez M, Illa X, et al. A compartmentalized microfluidic chip with crisscross microgrooves and electrophysiological electrodes for modeling the blood-retinal barrier[J]. Lab Chip, 2017, 18(1): 95–105. DOI: 10.1039/c7lc00795g.
- [24] 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/OL]. Elife, 2019, 8: e46188 [2023-06-06]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31451149>. DOI: 10.7554/eLife.46188.
- [25] Chan YK, Sy KH, Wong CY, et al. *In vitro* modeling of emulsification of silicone oil as intraocular tamponade using microengineered eye-on-a-chip[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56(5): 3314–3319. DOI: 10.1167/iovs.15-16728.
- [26] Nafian F, Kamali Doust Azad B, Yazdani S, et al. A lab-on-a-chip model of glaucoma[J/OL]. Brain Behav, 2020, 10(10): e01799 [2023-06-08]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32803874>. DOI: 10.1002/brb3.1799.
- [27] Gilbard JP. Human tear film electrolyte concentrations in health and dry-eye disease[J]. Int Ophthalmol Clin, 1994, 34(1): 27–36. DOI: 10.1097/00004397-199403410-00005.
- [28] Yetisen AK, Jiang N, Tamayol A, et al. Paper-based microfluidic system for tear electrolyte analysis[J]. Lab Chip, 2017, 17(6): 1137–1148. DOI: 10.1039/c6lc01450j.
- [29] Wang JY, Kwon JS, Hsu SM, et al. Sensitive tear screening of diabetic retinopathy with dual biomarkers enabled using a rapid electrokinetic patterning platform[J]. Lab Chip, 2020, 20(2): 356–362. DOI: 10.1039/c9lc00975b.
- [30] Ballard Z, Bazargan S, Jung D, et al. Contact lens-based lysozyme detection in tear using a mobile sensor[J]. Lab Chip, 2020, 20(8): 1493–1502. DOI: 10.1039/c9lc01039d.
- [31] Song C, Ben-Shlomo G, Que L. A multifunctional smart soft contact lens device enabled by nanopore thin film for glaucoma diagnostics and *in situ* drug delivery[J]. J Microelectromech Syst, 2019, 28: 810–816. DOI: 10.1109/JMEMS.2019.2927232.
- [32] Moreddu R, Elsharif M, Adams H, et al. Integration of paper microfluidic sensors into contact lenses for tear fluid analysis[J]. Lab Chip, 2020, 20(21): 3970–3979. DOI: 10.1039/d0lc00438c.
- [33] Su PJ, Liu Z, Zhang K, et al. Retinal synaptic regeneration via microfluidic guiding channels[J/OL]. Sci Rep, 2015, 5: 13591 [2023-06-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26314276>. DOI: 10.1038/srep13591.
- [34] Mishra S, Thakur A, Redenti S, et al. A model microfluidics-based system for the human and mouse retina[J/OL]. Biomed Microdevices, 2015, 17(6): 107 [2023-06-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26475458>. DOI: 10.1007/s10544-015-0002-6.
- [35] Thakur A, Mishra S, Pena J, et al. Collective adhesion and displacement of retinal progenitor cells upon extracellular matrix substrates of transplantable biomaterials[J/OL]. J Tissue Eng, 2018, 9: 2041731417751286 [2023-06-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29344334>. DOI: 10.1177/2041731417751286.
- [36] Ragelle H, Dernick K, Khemais S, et al. Human retinal microvasculature-on-a-chip for drug discovery[J/OL]. Adv Healthc Mater, 2020, 9(21): e2001531 [2023-06-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32975047>. DOI: 10.1002/adhm.202001531.
- [37] Jones L, Downie LE, Korb D, et al. TFOS DEWS II management and therapy report[J]. Ocul Surf, 2017, 15(3): 575–628. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.05.006.
- [38] Gote V, Sikder S, Sicotte J, et al. Ocular drug delivery: present innovations and future challenges[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2019, 370(3): 602–624. DOI: 10.1124/jpet.119.256933.
- [39] Bai J, Fu H, Bazinet L, et al. A method for developing novel 3D cornea-on-a-chip using primary murine corneal epithelial and endothelial cells[J/OL]. Front Pharmacol, 2020, 11: 453 [2023-06-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32410987>. DOI: 10.3389/fphar.2020.00453.
- [40] Jain KK. An overview of drug delivery systems[J]. Methods Mol Biol, 2020, 2059: 1–54. DOI: 10.1007/978-1-4939-9798-5_1.
- [41] Dodson KH, Echevarria FD, Li D, et al. Retina-on-a-chip: a microfluidic platform for point access signaling studies[J/OL]. Biomed Microdevices, 2015, 17(6): 114 [2023-06-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26559199>. DOI: 10.1007/s10544-015-0019-x.
- [42] Haderspeck JC, Chuchuy J, Kustermann S, et al. Organ-on-a-chip technologies that can transform ophthalmic drug discovery and disease modeling[J]. Expert Opin Drug Discov, 2019, 14(1): 47–57. DOI: 10.1080/17460441.2019.1551873.
- [43] Jiang N, Montelongo Y, Butt H, et al. Microfluidic contact lenses[J/OL]. Small, 2018, 14(15): e1704363 [2023-06-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29521022>. DOI: 10.1002/smll.201704363.

(收稿日期:2023-08-15 修回日期:2024-01-21)

(本文编辑:张宇 骆世平)