

• 综 述 •

器官芯片联合物联网医学在药物疗效预测中的应用*

谢林杉¹, 李泽宁², 孙梦婷¹, 周 建^{1,3,4,5}, 宋元林^{1,3,4,5,6}, 白春学^{1,3,4,5}综述, 毛红菊², 杨达伟^{1,3,4,5,7△}审校

1. 复旦大学附属中山医院呼吸与危重症医学科, 上海 200030; 2. 中国科学院上海微系统与信息技术研究所/传感技术联合国家重点实验室, 上海 200050; 3. 上海市呼吸病研究所物联网医学研究室, 上海 200030; 4. 上海市肺部炎症与损伤重点实验室, 上海 200030; 5. 上海呼吸物联网医学工程技术研究中心, 上海 200030; 6. 上海市重大传染病和生物安全研究院, 上海 200030; 7. 复旦大学附属中山医院(厦门)呼吸与危重症医学科, 福建厦门 361000

摘 要:随着器官芯片技术的迅猛发展,器官芯片能更好地反映人体或细胞外环境的复杂作用,也可以弥补动物模型与人类在生物学上的差异而导致的结果误差,具有极好的应用前景。“物联网医学”概念的提出,有助于解决先进医疗模式与人力不足和设备资源陈旧之间的矛盾,最终消除“三低、四差、两难”的问题。将物联网医学的概念应用于疾病的诊断和治疗时,在设备和技术方面有一定的要求。文章提出将器官芯片与“物联网医学”相结合应用于医学检验学中,利用器官芯片建立疾病模型,利用物联网医学的云端共享功能,实现多中心的数据共享和实时数据监测,有助于推动疾病诊疗的进展,实现患者个体化精准诊疗的需求。

关键词:微流体; 器官芯片; 物联网医学; 呼吸道疾病; 医学检验学

DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2023. 20. 020 **中图法分类号:**R318. 1

文章编号:1673-4130(2023)20-2536-07

文献标志码:A

Organ-on-a-chip combined with medical internet of things in the application of drug efficacy prediction*

XIE Linshan¹, LI Zening², SUN Mengting¹, ZHOU Jian^{1,3,4,5}, SONG Yuanlin^{1,3,4,5,6},
BAI Chunxue^{1,3,4,5}, MAO Hongju², YANG Dawei^{1,3,4,5,7△}

1. Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200030, China; 2. State Key Laboratory of Transducer Technology/Shanghai Institute of Microsystem and Information Technology, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200050, China; 3. Department of Medical Internet of Things (MIOT), Shanghai Respiratory Research Institution, Shanghai 200030, China; 4. Shanghai Key Laboratory of Lung Inflammation and Injury, Shanghai 200030, China; 5. Shanghai Engineer and Technology Research Center of Internet of Things for Respiratory Medicine, Shanghai 200030, China; 6. Shanghai Institute of Infectious Disease and Biosecurity, Shanghai 200030, China; 7. Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Zhongshan Hospital (Xiamen), Fudan University, Xiamen, Fujian 361000, China

Abstract: With the rapid development of organ chip technology, organ-on-a-chip technology has been able to better reflect the complex effects of the human body or extracellular environment and its application can compensate for the result errors caused by biological differences between animal models and humans, which has excellent application prospects. The concept of Medical Internet of Things can solve the contradiction between the advanced medical model and the lack of manpower and obsolete equipment resources, and finally eliminate the "three low, four poor, two difficult" problems. When applying the concept of Medical Internet of Things to the diagnosis and treatment of diseases, there are certain requirements in terms of equipment and technology. In this review, the combination of the organ-on-a-chip and Medical Internet of Things in medical

* **基金项目:**国家自然科学基金项目(82170110);上海市浦江人才项目(20PJ1402400),福建省杰出青年基金项目(2022D014);上海市科学技术委员会基金项目(20DZ2254400,21DZ2200600,20DZ2261200);上海市市级科技重大专项(ZD2021CY001);上海市临床重点专科建设项目(shslczdk02201)。

△ **通信作者,** E-mail: yang. dawei@zs-hospital. sh. cn。

laboratory science was proposed, and the organ-on-a-chip was used to establish the disease model and cloud sharing function for Medical Internet of Things in order to realize the multi-center data sharing and real-time data monitoring. This will facilitate the progress of disease diagnosis and treatment, and realize the demand for individualized precise diagnosis and treatment.

Key words: microfluidic; organ-on-a-chip; Medical Internet of Thing; respiratory tract disease; medical laboratory science

器官芯片(organ-on-a-chip)技术的发展使其有望成为替代动物实验来促进药物开发和个性化医疗的新范式。目前的器官芯片多只在实验室中使用,无法进行大规模标准化生产。同时,对于希望器官芯片的结果能够实现药物开发和个性化医疗的愿景,需要克服患者细胞来源不可用性和不可靠性的重大障碍,患者的原代细胞及诱导的多能干细胞(iPSC)有望解决这一问题^[1-2]。

物联网医学是将物联网技术应用于健康和医疗,通过三级联动物联网医疗云平台可以很好地协调一、二、三级医院在慢性病管理中的分工。从而有助于解决高端设备覆盖率低、技术掌握度低和认可度低的“三低”现状;专家诊疗时预防差、保健差、管理差和康复差的“四差”缺陷,以及看病难、入院难的“两难”困境。目前物联网医学已应用于慢性阻塞性肺疾病(COPD)^[3-4]、阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)^[5]、早期肺癌^[6]等疾病的诊断与治疗中。

检验科能够在疾病的各个阶段均提供可靠的诊断信息,有利于患者进行个体化治疗。但是,目前对于个体化的检测多使用的是患者的血液样本,对药物疗效的预测存在一定的局限性。同时,各地医院的技术设备不同,使得各地检验科的水平参差不齐。本文旨在提出一种全新的系统,其结合器官芯片能够模拟人体器官的功能和反应的特点,以及物联网医学能够解决先进医疗模式与人力不足和设备资源陈旧之间的矛盾的特点,解决目前临床检验科面临的问题。

1 器官芯片的研究进展

1.1 器官芯片的历史 20 世纪 60 年代,2D 细胞培养兴起,主要是在含有液体培养基的塑料或玻璃板(如皮氏培养皿)中对细胞进行培养。这种方法的主要缺点是细胞间的接触非常有限,大多只允许一种细胞在培养基中培养,难以模拟出肺部多种细胞相互作用的微环境,而且会在一定程度上降低细胞活性,影响其生长和功能,使得试验结果的精确性受到影响。一项驱动肺癌生长的因素筛选研究中发现,无法在 2D 培养中获得与在 3D 培养和体内生长中相同的试验结果^[7]。3D 细胞培养是在微量滴定板中生产球体,创建出与人体组织结构的更具生理相关性的模型^[8],但是其主要局限性在于较大球体中心的细胞缺氧和缺乏培养基,易坏死,同时缺乏形成周围微环境的细胞,难以研究组织微环境中多种细胞的相互作

用^[9]。传统的 3D 肿瘤模型缺乏适当的评价指标,对肿瘤的行为难以进行量化,CHEN 等^[10]开发了一种自动球体监测和基于“人工智能的识别技术”(SMART),可用于分析肿瘤球体的行为。

由于传统 2D 或 3D 培养系统无法实现对功能性组织和器官环境中的细胞的生化、遗传和代谢活动进行高分辨率、实时成像和体外分析,器官芯片应运而生^[2]。在微加工设备中构建仿生体外模型,以模拟活体人体器官功能单位的三维多细胞结构^[11]。2010 年,Science 杂志报道了第一个在器官芯片上重建人肺的功能性肺泡-毛细血管界面^[12],可以模拟生理呼吸运动。这项研究表明器官芯片在重建肺器官的复杂而又完整的生理反应的可行性。后来,HUH 等^[13]运用这一装置模拟化疗药物白细胞介素(IL)-2 引起的肺水肿的模型,并且确定了潜在的新疗法。近年来,小气道器官芯片用以研究哮喘和 COPD 患者肺部炎症的药物反应^[14]。由于尚鲜见有有效的体外血栓形成模型来模拟人体内复杂的血流,微流体肺泡芯片可用于模拟体内反应,推动药物开发^[15]。HASSELL 等^[16]成功建立原位肺癌的器官芯片模型,为肿瘤治疗方法的演进提供了新思路。

1.2 器官芯片的优势与局限性 由于新药的开发在临床前阶段需要耗费大量的资金进行体外试验和动物试验,并且在晚期有较大失败的风险,造成一定程度的资源浪费^[17]。器官芯片既可以弥补体外 2D 培养不能反映人体或细胞外环境的复杂作用,也可以弥补动物模型与人类在生物学上的差异而导致的结果误差^[18],设计反映组织或器官水平功能的最小功能单元,替代动物试验与 2D 培养在新药开发中的应用,降低成本,提高准确性。器官芯片可以重现关键的动态过程,与生物传感器连接,允许实时在线测量细胞的活力和功能^[19]。器官芯片也可以以一种确定的方向和统一的方式培养细胞,克服了类器官培养时难以在自组织过程中产生均匀大小的类器官和控制细胞比例的挑战,更具有重现性。然而,芯片模型也存在一些挑战。芯片模型中合适的细胞液比和表面体积比仍然需要探索,不适合的比值会影响细胞和观察结果^[20]。此外,器官芯片没有标准化的规格,使得研究人员难以按照既定的标准进行研究^[9]。

1.3 器官芯片在药物实验中的应用 由于药物开发周期长,成本高,且动物实验与人类系统之间存在显

著差异^[21],迫切需要快速,并且能够模拟人体病理生理学的药物筛选平台来解决这些问题^[22]。在药物治疗中常常会发生药物性肾损伤^[23],了解药物引发肾毒性的机制有助于开发更加安全的药物和剂量安全地使用药物^[24]。由于肾脏体外模型难以有效模拟体内的情况,目前仍然没有合适的体外模型可以用来预测药物肾损伤。器官芯片技术的发展为评估药物肾毒性开辟了新道路。另外,在药物代谢中起关键作用的器官是肝脏,了解药物使用过程中的药物疗效与潜在肝毒性,有助于更加安全地使用药物^[25]。诱导多能干细胞衍生的肝细胞构建的模型可以用来进行高通量肝毒性药物筛选^[26]。欧洲药物性肝损伤网络的共识声明表示未来可利用肝脏芯片来预测药物诱导的肝损伤的发生^[27]。肝脏还可与其他器官形成多器官平台,更好模拟体内药物代谢与毒性产生的过程,如肝肾芯片^[28]、心脏-肝脏器官系统^[29]、肠道和肝脏芯片^[30]等。药敏检测中,药物并不是随意选择的。KINSEY 等^[31]研究发现,曲美替尼与羟氯喹联用显示出协同抗增殖作用。针对肿瘤抗原的 T 细胞双特异性抗体的药物安全性评估可以通过器官芯片技术实现^[32]。有研究表明,使用肿瘤组织切片,精确控制其在芯片上的生长条件,提供了一种有效的方法来预测药物的治疗反应,有望为患者提供个性化的治疗策略^[33]。

2 物联网医学的进展

最早出现的“物联网”概念是指利用射频识别(RFID)技术和设备,按照约定通信协议与互联网结合,实现物品信息智能化管理。随着中国社会人口老龄化加重,患者面临“三低、四差、两难”问题。物联网医学有助于解决先进医疗模式与人力不足和设备资源陈旧之间的矛盾,最终消除这一困境。物联网凭借其全面感知、可靠传输、智能处理的三大流程和十大功能(在线监测、定位追溯、报警联动、指挥调度、预案管理、安全隐私、远程维保、在线升级、领导桌面、统计决策)的优势,可以广泛应用于健康和医疗。

将物联网医学的概念应用于疾病的诊断和治疗时,在设备和技术方面有一定的要求。在应用物联网医学进行分级诊疗时,需要用户端移动医学设备支持、云计算系统资源支持、大数据分析挖掘支持、智能平台支持、智慧终端及软件支持等物联网医学体系。硬件需要包括云计算设备和端设备。通过“云”进行海量信息智能分析,不仅可以保留“云终端框架”,还可以在大数据处理上更深入地挖掘。端设备包括有线和无线传输的监测传感器,以及可移动 IT 设备。软件需要包括联网医学分级诊疗平台管理软件、医务人员使用软件以及患者使用软件。管理软件是医疗中心和技术支持平台端,用户可以授权实时管理客户端访问。医务人员可以通过医务人员软件建立个人

账号,可以查看实时患者信息,根据患者的临床需求接收传感器发出的关键预警,分析患者数据,并提供医疗建议和后续行动。患者可以通过患者软件实时创建个人账号,以允许传感器收集将上载到云平台的信息。可以支持社区医生和医疗中心之间的互动,提供关于病情变化和治疗结果的反馈。

3 器官芯片联合物联网医学在医学检验学中的应用

以往的物联网医学多关注于分级诊疗的模式,尚鲜见有人将器官芯片与物联网医学结合起来。器官芯片在药物筛选中具有巨大的潜力,在以往的研究中,利用器官芯片建立的疾病模型可以研究疾病对药物的反应^[34]。使用原代细胞、永生化细胞或干细胞^[35],在器官芯片上建立疾病模型,能够较好地模拟患者的生理状况,个性化地理解疾病的发生、发展^[36],对其进行特定的药物浓度、代谢产物,以及药物对器官影响的测试,从而达到个体化治疗的目的。如果选用合适的分析方法,比如生物传感器,并将其与物联网医学的三大流程中的全面感知联系起来,将有可能实现医务人员与患者能够实时查看试验数据,并且根据试验的结果制定下一步方案(图 1)。根据世界卫生组织(WHO)统计报告,慢性呼吸系统疾病已经成为世界发病率和死亡率升高的主要原因之一^[37],COPD 在美国、中国、欧洲约有 10% 的发病率,给健康和经济带来较为严重的后果^[38]。间质性肺病的主要风险因素包括吸烟和生活在多尘的环境中,发展中国家,如中国,特发性肺纤维化的发生频率要高于发达国家^[39]。支气管哮喘会影响儿童和成人的各个阶段,严重者甚至会因为缺乏适当的治疗而失去生命。不同中心将实验数据上传至云端后,可以实现多中心对实验数据的共享,获得多地区、多种族的药物测试的数据,有利于缩短药物开发的时间,提高药物开发的准确性,降低药物开发的成本,同时具有先进医疗模式的医疗中心检验科医生可以通过物联网医学对人力不足和设备资源陈旧的医院的患者提供远程的个体化治疗过程的指导。

当前器官芯片的观察方式主要有以下 3 种。第 1 种是通过肉眼观察,将器官芯片放置于光学显微镜下进行形态学观察,也可进行染色,对细胞的活性进行评估;第 2 种是 TEER 测量,获得的电阻值可以作为上皮完整性的替代物;第 3 种是渗透率测量,使用荧光微孔板读取器或高效液相色谱法(HPLC)收集和测量隔室中的液体,以测量药物浓度。未来需要有更加精准的微传感器发明,使实时观察、观测指标成为可能。

3.1 支气管哮喘的器官芯片模型与物联网医学结合

支气管哮喘是由多种因素引起的气道慢性炎症性疾病,但是在体外研究肺部炎症的器官层面复杂性,即使存在动物模型,其临床相关性仍然值得怀疑^[40]。

体外共培养只能模拟气道炎性疾病,不能涉及肺气道上皮和底层微血管内皮之间复杂的组织-组织相互作用,以及出现的免疫反应^[41],无法招募在哮喘中起重要作用的黏蛋白和中性粒细胞^[42]。使用微流控装置构建功能性小气道的芯片模型有效地再现了健康肺细支气管的许多结构和功能。使用 IL-13 处理芯片上的小气道,观察发现杯状细胞数量显著增加,在流出物中检测到粒细胞集落刺激因子(G-CSF)和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF),纤毛搏动频率降低,使上皮发生哮喘改变,与哮喘患者气道黏膜中观察到的结果相似^[19]。在芯片上使用托法西尼和地塞

米松治疗后观察到的结果与临床发现一致^[43]。目前临床检验科医生通常只能通过变应原检查证实哮喘患者的变态反应状态,提供个体化的哮喘发生和加重的危险因素,但对于哮喘药物的个性化使用,仍然没有可靠的方法证实。哮喘的药物治疗种类繁多,使用患者的上皮细胞构建哮喘芯片模型,测试患者的药物敏感性,利用传感器将监测指标上传至云端,医务人员与患者可以实时观察芯片上的数据变化,从而制订个体化的治疗方案,以达到最好的治疗效果,减少不良反应。

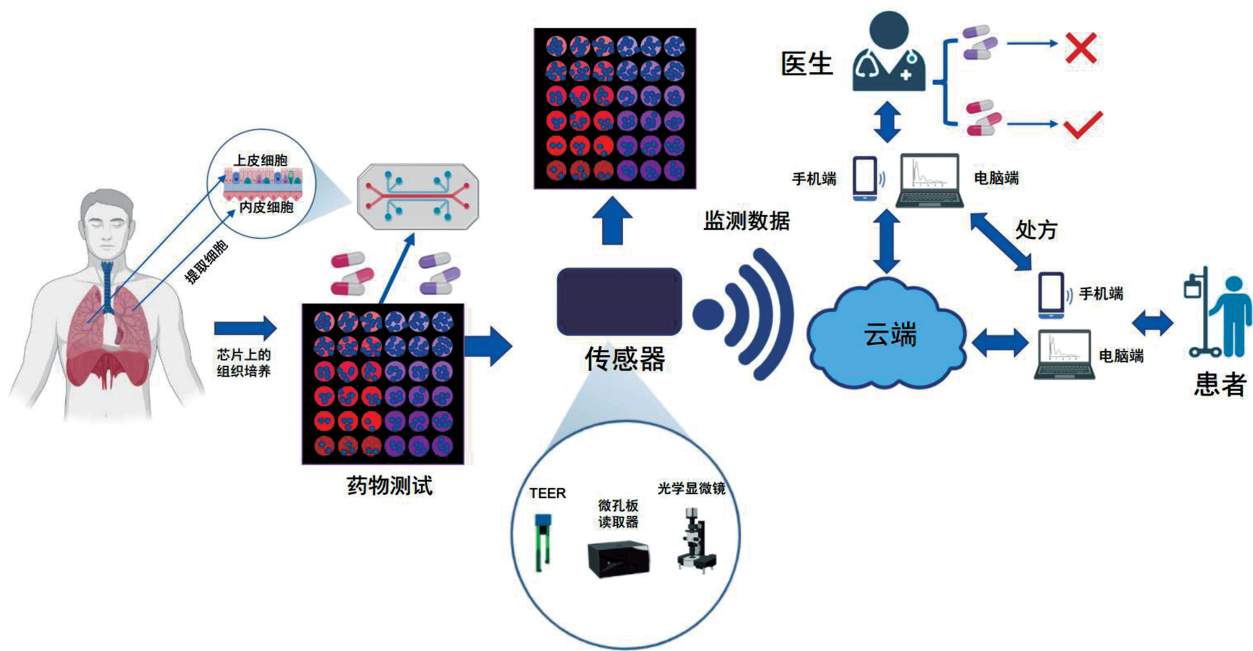


图 1 器官芯片与物联网医学相结合的过程

3.2 肺癌的器官芯片模型与物联网医学结合 原发性支气管肺癌是世界上发病率及死亡率最高的恶性肿瘤,近年来使用人类肿瘤异种移植植入小鼠的“原位”器官部位^[44],仍然难以确定微环境对肿瘤生长的贡献。器官芯片有望成为替代人类癌症体外模型的方法。使用 H1975 人肺腺癌细胞与肺上皮细胞共同培养,形成原位的非小细胞肺癌模型^[16],该模型具有上皮-内皮界面,肺泡腔内有少量非小细胞肺癌细胞,再现了器官微环境特定的癌症生长和癌症休眠,并且在器官芯片中使用第一代和第三代 TKIs(分别为厄洛替尼和罗西替尼),发现肿瘤对罗西替尼更敏感,这与临床上的药物使用结果相似。临床检验科医生常通过肿瘤化疗药物检测、个体化靶向药物检测、个体化化疗等检测方法为临床医生提供指导患者个性化治疗的信息。但是肺癌患者在用药过程中易产生耐药性,利用患者的肺癌细胞构建肺癌芯片模型,测试患者的药物敏感性,通过传感器将观测指标上传至云端,医务人员和患者可以通过物联网的在线监测

功能,实时监测芯片中的数据变化,及时制订下一步的治疗计划,有望提高患者的治疗效果,延长患者的寿命。

3.3 COPD 的器官芯片模型与物联网医学结合 COPD 是仅次于心脏病、脑血管疾病和急性肺部感染的世界第四大死因,是一种以持续气流受限为特征的可以预防和治疗的疾病。在传统的体外模型中无法招募循环免疫细胞,如中性粒细胞,它在肺部的积聚与气流限制的严重程度增加有关,这一动态过程在 COPD 的机制与药物开发研究中至关重要。器官芯片可能为这一疾病提供新的研究思路。BENAM 等^[14]建立的慢阻肺模型可以有效地模拟 COPD 患者对吸烟的反应。BAFADHEL 等^[45]采用病毒模拟聚体刺激 COPD 上皮细胞排列的小气道芯片,观察到巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)、 γ 干扰素诱导蛋白 10 (IP-10)分泌大量增加,成功构建了 COPD 急性病毒性加重器官芯片模型。在芯片上使用糖皮质激素布地奈德和含溴结构域蛋白 4(BRD4)抑制剂可模拟

COPD 和肺部炎症动物模型药物治疗的结果。COPD 患者的初始治疗方案需要进行个体化的选择,是选择单药抑制还是多药联合应用需要进行综合考虑。临床检验科暂时不能对药物的个体化治疗提供有效的检测信息,使用患者的 COPD 上皮细胞建立患者的 COPD 芯片模型,测试患者对药物的敏感性,有望提高患者初始治疗的成功率,以降低不必要的医疗费用。应用物联网的技术的在线监测功能,监测芯片中的数据变化,医生可以及时安排治疗方案以指导进一步的治疗。

4 小 结

药物开发的过程耗时长、花费大,并且常常面临失败的风险。器官芯片提供了一个极具潜能的解决方法,以较小的规模模拟人体组织和器官的体内微观结构和功能特征,弥补了 2D、3D 培养与动物体内培养的缺点,用于疾病建模和药物筛选。然而,一个中心的实验数据毕竟有限,如果想要得到更加适用于人类的药物研究数据,需要全球各地多中心的紧密合作。“物联网医学”提供了一个云平台,能够实现了以人为本的信息化、远程控制和智能化管理。将器官芯片与“物联网医学”结合起来,不仅可以有效降低药物筛选的成本,而且可以通过构建疾病模型,实现患者的个性化医疗的愿景,解决不同地区检验科人力不足和设备资源陈旧的问题。将物联网医学和器官芯片结合起来,并且能够实现实时更新数据的可能,当前仍然面临较大的挑战;其中亟须解决的问题之一就是缺乏一种实时传输各种数据的传感器。ZHANG 等^[46]研究报道了一个完全集成的模块化物理、生物化学和光学传感平台,通过一个实验板实现连续、动态和自动化的方式进行原位监测。对于正常生理机制及病理状态下的机制研究,其最佳适用方法也是不同的。未来的传感器能够提供多个维度的器官芯片数据,这是医务人员成功评估数据的重要组成部分。此外,器官芯片上的疾病模型的建立仍然不是非常成熟,能否准确地模拟各种疾病的情况,需要更多的证据证明。目前用来构建器官芯片模型的细胞多为永生化的细胞系,与人体生物学现象存在一定的区别,未来应更多尝试自体细胞来源的细胞^[47],同时使用多种类型的细胞,模拟人体复杂的微环境,以此来构建更接近与人体生物学现象的模型^[48]。因此,将器官芯片技术与“物联网医学”结合应用于药物疗效的预测中仍然具有极大的应用前景,能够为临床检验医生提供一种全新的药物疗效预测方法,同时弥补偏远地区检验科人力不足和设备资源陈旧的问题。

参考文献

- [1] MUSAH S, MAMMOTO A, FERRANTE T C, et al. Mature induced-pluripotent-stem-cell-derived human podocytes reconstitute kidney glomerular-capillary-wall function on a chip[J]. *Nat Biomed Eng*, 2017, 1:0069.
- [2] MATHUR A, LOSKILL P, SHAO K, et al. Human iP-SC-based cardiac microphysiological system for drug screening applications[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:8883.
- [3] OMBONI S, CAMPOLO L, PANZERI E. Telehealth in chronic disease management and the role of the Internet-of-Medical-Things; the Tholomeus[®] experience[J]. *Expert Rev Med Devices*, 2020, 17(7):659-670.
- [4] MORALES-BOTELLO M L, GACHET D, DE BUENAGA M, et al. Chronic patient remote monitoring through the application of big data and internet of things[J]. *Health Informatics J*, 2021, 27(3):14604582211030956.
- [5] SURREL G, AMINIFAR A, RINCON F, et al. Online obstructive sleep apnea detection on medical wearable sensors[J]. *IEEE Trans Biomed Circuits Syst*, 2018, 12(4):762-773.
- [6] FARUQUI N, YOUSUF M A, WHAIDUZZAMAN M, et al. LungNet: a hybrid deep-CNN model for lung cancer diagnosis using CT and wearable sensor-based medical IoT data[J]. *Comput Biol Med*, 2021, 139:104961.
- [7] HAN K, PIERCE S E, LI A, et al. CRISPR screens in cancer spheroids identify 3D growth-specific vulnerabilities[J]. *Nature*, 2020, 580(7801):136-141.
- [8] LANCASTER M A, KNOBLICH J A. Organogenesis in a dish: modeling development and disease using organoid technologies[J]. *Science*, 2014, 345(6194):1247125.
- [9] SHRESTHA J, RAZAVI BAZAZ S, ABOULKHEYR E S H, et al. Lung-on-a-chip: the future of respiratory disease models and pharmacological studies[J]. *Crit Rev Biotechnol*, 2020, 40(2):213-230.
- [10] CHEN Z, MA N, SUN X, et al. Automated evaluation of tumor spheroid behavior in 3D culture using deep learning-based recognition[J]. *Biomaterials*, 2021, 272:120770.
- [11] GKATZIS K, TAGHIZADEH S, HUH D, et al. Use of three-dimensional organoids and lung-on-a-chip methods to study lung development, regeneration and disease[J]. *Eur Respir*, 2018, 52(5):1800876.
- [12] HUH D, MATTHEWS B D, MAMMOTO A, et al. Reconstituting organ-level lung functions on a chip[J]. *Science*, 2010, 328(5986):1662-8.
- [13] HUH D, LESLIE D C, MATTHEWS B D, 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.
- [14] BENAM K H, 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.
- [15] JAIN A, BARRILE R, VAN DER MEER AD, et al. Primary human lung alveolus-on-a-chip model of intravascular thrombosis for assessment of therapeutics[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2018, 103(2):332-340.
- [1] MUSAH S, MAMMOTO A, FERRANTE T C, et al. Mature induced-pluripotent-stem-cell-derived human podocytes reconstitute kidney glomerular-capillary-wall function on a chip[J]. *Nat Biomed Eng*, 2017, 1:0069.

- [16] HASSELL B A, 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.
- [17] WARING M J, ARROWSMITH J, LEACH A R, et al. An analysis of the attrition of drug candidates from four major pharmaceutical companies[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14(7):475-486.
- [18] CHANDRASEKERA P C, PIPPIN J J. Of rodents and men: species-specific glucose regulation and type 2 diabetes research[J]. *ALTEX*, 2014, 31(2):157-76.
- [19] BENAM K H, NOVAK R, NAWROTH J, et al. Matched-comparative modeling of normal and diseased human airway responses using a microengineered breathing lung chip[J]. *Cell Syst*, 2016, 3(5):456-466. e4.
- [20] ZHANG B, RADISIC M. Organ-on-a-chip devices advance to market[J]. *Lab Chip*, 2017, 17(14):2395-2420.
- [21] FRANZEN N, VAN HARTEN W H, RETEL V P, et al. Impact of organ-on-a-chip technology on pharmaceutical R&D costs[J]. *Drug Discov Today*, 2019, 24(9):1720-1724.
- [22] 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.
- [23] PAUL S M, MYTELKA D S, DUNWIDDIE C T, et al. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9(3):203-214.
- [24] WILMER M J, NG C P, LANZ H L, et al. Kidney-on-a-chip technology for drug-induced nephrotoxicity screening[J]. *Trends Biotechnol*, 2016, 34(2):156-170.
- [25] KULSHAROVA G, KURMANGALIYEVA A. Liver microphysiological platforms for drug metabolism applications[J]. *Cell Prolif*, 2021, 54(9):e13099.
- [26] BIRCSAK K M, DEBIASIO R, MIEDEL M, et al. A 3D microfluidic liver model for high throughput compound toxicity screening in the OrganoPlate® [J]. *Toxicology*, 2021, 450:152667.
- [27] FERNANDEZ-CHECA J C, BAGNANINCHI P, YE H, et al. Advanced preclinical models for evaluation of drug-induced liver injury-consensus statement by the European Drug-Induced Liver Injury Network[J]. *J Hepatol*, 2021, 75(4):935-959.
- [28] LIN N, ZHOU X, GENG X, et al. Repeated dose multi-drug testing using a microfluidic chip-based coculture of human liver and kidney proximal tubules equivalents[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):8879.
- [29] YIN F, ZHANG X, WANG L, et al. HiPSC-derived multi-organoids-on-chip system for safety assessment of antidepressant drugs[J]. *Lab Chip*, 2021, 21(3):571-581.
- [30] HERLAND A, MAOZ B M, DAS D, et al. Quantitative prediction of human pharmacokinetic responses to drugs via fluidically coupled vascularized organ chips[J]. *Nat Biomed Eng*, 2020, 4(4):421-436.
- [31] KINSEY C G, CAMOLOTTO S A, BOESPFLUG A M, et al. Protective autophagy elicited by RAF → MEK → ERK inhibition suggests a treatment strategy for RAS-driven cancers[J]. *Nat Med*, 2019, 25(4):620-627.
- [32] KERNS S J, BELGUR C, PETROPOLIS D, et al. Human immunocompetent Organ-on-Chip platforms allow safety profiling of tumor-targeted T-cell bispecific antibodies[J]. *Elife*, 2021, 10:e67106.
- [33] CHAKRABARTY S, QUIROS-SOLANO W F, KUIJTEN M M P, et al. A microfluidic Cancer-on-Chip platform predicts drug response using organotypic tumor slice culture[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(3):510-520.
- [34] CABALLERO D, KAUSHIK S, CORRELO V M, et al. Organ-on-chip models of cancer metastasis for future personalized medicine: From chip to the patient[J]. *Biomaterials*, 2017, 149:98-115.
- [35] RUBIN LL. Stem cells and drug discovery: the beginning of a new era? [J] *Cell*, 2008, 132(4):549-552.
- [36] VUNJAK-NOVOAKOVIC G, RONALDSON-BOUCHARD K, RADISIC M. Organs-on-a-chip models for biological research[J]. *Cell*, 2021, 184(18):4597-4611.
- [37] GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990 – 2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017 [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(6):585-596.
- [38] GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990 – 2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 [J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(9):691-706.
- [39] DAWEI Y, KECHENG L, DANNY M C, et al. Application of internet of things in chronic respiratory disease prevention, diagnosis, treatment and management[J]. *Clin eHealth*, 2022, 5:10-16.
- [40] HYDE D M, HAMID Q, IRVIN C G. Anatomy, pathology, and physiology of the tracheobronchial tree: emphasis on the distal airways[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124(6 Suppl):S72-S77.
- [41] TEIJARO J R, WALSH K B, CAHALAN S, et al. Endothelial cells are central orchestrators of cytokine amplification during influenza virus infection[J]. *Cell*, 2011, 146(6):980-991.
- [42] DI STEFANO A, CAPELLI A, LUSUARDI M, et al. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 158(4):1277-1285.
- [43] BUSH A, HEDLIN G, CARLSEN K H, et al. Severe childhood asthma: a common international approach? [J]. *Lancet*, 2008, 372(9643):1019-1021.

- [44] GOULD S E, JUNTILA M R, DE SAUVAGE F J. Translational value of mouse models in oncology drug development[J]. Nat Med, 2015, 21(5): 431-439.
- [45] BAFADHEL M, MCKENNA S, TERRY S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 184(6): 662-671.
- [46] ZHANG Y S, ALEMAN J, SHIN S R, et al. Multisensor-integrated organs-on-chips platform for automated and continual in situ monitoring of organoid behaviors[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114(12): E2293-E2302.
- [47] PALASANTZAS V, TAMARGO-RUBIO I, LE K, et al. iPSC-derived organ-on-a-chip models for personalized human genetics and pharmacogenomics studies[J]. Trends Genet, 2023, 39(4): 268-284.
- [48] DEL PICCOLO N, SHIRURE V S, BI Y, et al. Tumor-on-chip modeling of organ-specific cancer and metastasis[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2021, 175: 113798.
- (收稿日期: 2023-06-10 修回日期: 2023-08-16)

• 综 述 •

CRISPR/Cas 系统在感染性疾病诊断中的应用进展^{*}

潘 兴¹, 林永红², 杨 柳², 马 可²综述, 于 霞^{2△}审校

1. 重庆医科大学检验医学院, 重庆 400016; 2. 电子科技大学医学院附属妇女儿童医院/
成都市妇女儿童中心医院检验科, 四川成都 610091

摘 要: 感染性疾病对人类与动物的健康会造成重大威胁, 尤其是新发和大流行发作的传染病。开发快速、灵敏、特异的诊断方法能有效防控感染性疾病。规律间隔成簇短回文重复序列及其相关蛋白 (CRISPR/Cas) 系统作为原核生物抵御病毒的获得性免疫系统, 近年来已开发成为一种高效的分子诊断工具, 其与核酸扩增、荧光标记、侧向横流等技术结合, 创建了快速、灵敏、便携的检测系统, 在病原体诊断中展现了极佳的发展前景。文章综述了 CRISPR/Cas 系统的结构、分类、工作原理, 重点阐述了 CRISPR 操作系统在感染性疾病诊断中的应用进展。

关键词: CRISPR/Cas; 感染性疾病; 病原体; 分子诊断

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.20.021

中图法分类号: R511

文章编号: 1673-4130(2023)20-2542-07

文献标志码: A

Advances in the application of CRISPR/Cas systems in the diagnosis of infectious diseases^{*}

PAN Xing¹, LIN Yonghong², YANG Liu², MA Ke³, YU Xia^{2△}

1. College of Laboratory Medicine, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Women's and Children's Hospital Affiliated to
School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China/
Chengdu Women's and Children's Hospital, Chengdu, Sichuan 610091, China

Abstract: Infectious diseases pose a major threat to human and animal health, especially emerging and pandemic outbreaks. Development of rapid, sensitive, and specific diagnostic methods can effectively prevent and control infectious diseases. As the acquired immune system of prokaryotes against viruses, a cluster of regularly spaced short palindrome repeats and its associated protein (CRISPR/Cas) system, has been developed as an efficient molecular diagnostic tool in recent years. It combines with nucleic acid amplification, fluorescent labeling, lateral cross flow, and other technologies to establish a fast, sensitive and portable detection system, which has shown excellent potential in pathogen diagnosis. Therefore, this article reviews the structure, classification, and mechanisms of CRISPR/Cas system, and focuses on the application of CRISPR operating system in the diagnosis of infectious diseases.

Key words: CRISPR/Cas; infectious diseases; pathogen; molecular diagnosis

^{*} 基金项目: 北京康华中西医发展基金会 2021 年度第一批“妇科肿瘤专项研究基金”项目 (KH-2021-LLZX-008); 2021 年成都市医学科研课题 (2021031)。

[△] 通信作者, E-mail: irisye2021@uestc.edu.cn.

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20230804.1334.002.html> (2023-08-04)