

微流控芯片在空间生命科学中的应用*

魏栋苹 孙联文 杨 肖

(生物力学与力生物学教育部重点实验室, 高端医疗装备与器械创新及转化工业和信息化部重点实验室,
国家医学攻关(医工结合方向) 高端医疗装备与器械产教融合创新平台, 北京航空航天大学生物与医学工程学院 北京 100191)

摘 要 微流控芯片(Microfluidic chip) 又被称为芯片实验室(Lab-on-a-Chip, LOC), 可在微米尺度对少量液体进行操控, 是近年来新兴的一种可在体外开展生命科学研究的技术, 在药物筛选和体外诊断中具有通量大、灵敏度高的优势, 可用于模拟人体特定器官的复杂微结构、微环境和生理功能. 由于微流控芯片具有体积小、样品用量少、分析时间短、功耗低等特点, 十分适合应用于空间科学实验, 可以有效弥补动物模型在复杂空间环境中的个体差异缺陷, 以及单一细胞模型无法真实模拟体内复杂环境的问题. 本文简介了微流控芯片的发展历程、制作技术及加载方式, 综述了其在地面和空间生命科学方面的应用, 为微流控芯片在空间生命科学研究中的广泛应用提供参考.

关键词 微流控芯片, 空间生命科学, 药物筛选, 器官芯片, 体外诊断, 微重力

中图分类号 V524

Applications of Microfluidic Chips in Space Life Sciences

WEI Dongping SUN Lianwen YANG Xiao

(Key Laboratory of Biomechanics and Mechanobiology (Beihang University), Ministry of Education; Key Laboratory of Innovation and Transformation of Advanced Medical Devices, Ministry of Industry and Information Technology; National Medical Innovation Platform for Industry-Education Integration in Advanced Medical Devices (Interdiscipline of Medicine and Engineering);
School of Biological Science and Medical Engineering, Beihang University, Beijing 100191)

Abstract Microfluidic chip, also known as Lab-on-a-Chip (LOC), represent a cutting-edge technology that enables the precise manipulation of small volumes of liquid at the microscale. In recent years, this innovative technology has garnered significant attention for its potential to revolutionize life science research *in vitro*. Particularly in the fields of drug screening and *in vitro* diagnostics, microfluidic chips offer remarkable advantages, including high throughput and high sensitivity, allowing for the rapid and accurate analysis of large numbers of samples. Moreover, these chips can be engineered to simulate the complex microstructures, microenvironments, and physiological functions of specific human organs, pro-

* 中央高校基本科研业务费项目 (JKF-20240586, JKF-20240765) 和载人空间站工程空间科学与应用项目 (KJZ-YY-NSM0504) 共同资助

2024-11-02 收到原稿, 2025-01-11 收到修定稿

©The Author(s) 2025. This is an open access article under the CC-BY 4.0 License
(<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

viding researchers with a powerful tool to study biological processes in a controlled and highly specific manner. Characterized by their compact size, minimal sample consumption, short analysis times, and low power requirements, microfluidic chips are especially well-suited for space science experiments, where resources are often limited and environmental conditions are highly complex. In space research, animal models may exhibit significant individual differences, and single-cell models often fail to accurately simulate the complex *in vivo* environment. Microfluidic chips effectively address these limitations by offering a more controlled and representative experimental platform. They can simulate the physiological conditions of human organs with greater accuracy and reliability compared to traditional models, making them an invaluable tool for space life science research. This article provides an overview of the development history, fabrication technology, and fluid loading methods of microfluidic chips. It traces the evolution from early concepts to today's complex devices, discusses various fabrication techniques with their respective advantages and application scenarios, and explores loading techniques that ensure precise fluid control within the chip. Beyond these, the article also highlights the application of microfluidic chips in both terrestrial and space life sciences. From the aspects of drug screening, *in vitro* diagnostics, and organ-on-a-chip, it focused on how chips can advance life science research. In the context of space research, the article discusses how chips can be utilized to study the effects of microgravity on cell behavior, tissue development, and other biological phenomena. It provides a comprehensive reference for the broader application of microfluidic chips in space life science research.

Key words Microfluidic chips, Space life sciences, Drug screening, Organ-on-a-Chip, *In vitro* diagnostics, Microgravity

0 引言

微流控芯片 (Microfluidic chip) 又被称为芯片实验室 (Lab-on-a-Chip, LOC), 是一种在微米尺度空间对少量 ($10^{-9} \sim 10^{-18}$ L) 流体进行操控的技术, 其通过芯片微结构 (例如微阀、微泵、微通道) 的设计与加工, 将生物、化学等实验室的基本功能微缩到几平方厘米的芯片上^[1], 具有体积小、重量轻、功耗低、分析速度快以及可降低污染风险和便于高通量分析的特点^[2].

近年来, 载人航天技术迅速发展, 中国空间站于 2023 年底全部建成并进入运营期. 研究发现, 在空间飞行中航天员面临的微重力、高辐射、密闭环境等一系列复杂因素会引起机体肌骨系统萎缩、视力模糊、心脏功能降低、免疫力下降等生理系统疾病^[3,4], 严重影响航天员身体健康, 阻碍人类开展长时深空探测. 因此, 开展空间生命科学研究对于深入了解航天员空间飞行时的生理病理变化机制, 完善预防 and 对抗措施方案, 以及保障航天员健康至关重要, 是载人航天发展不可或缺的重要基础科学支撑.

目前, 将生命科学研究常用的动物和细胞模型应用于空间并开展实验尚存在一定局限性. 在空间飞行

期间进行实验的成本较高, 动物模型由于生命体个体差异, 实验结果不可控; 而单一的细胞模型无法真实模拟体内的复杂环境, 难以预测复杂的细胞间相互作用^[5], 且开展一次空间实验能够获得的数据有限. 体积小、易操作、低功耗的微流控芯片作为一种实验样本载体, 不仅可以进行复杂的结构设计, 满足多种体外生命科学实验需求, 还可与驱动和受控系统集成, 用于开展地面生命科学研究, 并且在人力、资源、体积等受限的空间环境中, 还能用作监测航天员健康和生活条件的诊断工具. 由于微流控芯片中的液体受驱动流动时, 其驱动力方向垂直于重力方向, 使得这种基于扩散效应的缓慢但可控的液体流动不易受重力影响而保持层流微流动, 在开展复杂多样的空间生命科学研究方面具有巨大的应用潜力^[6].

1 发展阶段

早在 20 世纪 90 年代初, 关于微小液滴在微通道中的流动、混合和操控已有研究. 1990 年 Manz 等^[7]应用微机电系统 (Microelectromechanical Systems, MEMS) 技术在微型芯片上实现了电泳分离, 首次提出微全分析系统 (Micro-Total Analytical System,

μ TAS), 引领了微流控芯片实验室的发展. 1991 年 Manz 等^[8] 开发了一种厚度小于 5 cm、面积为 10~30 cm² 的芯片微系统, 利用电渗流驱动粒子在微芯片的毛细管中进行电泳分离. 1994 年首届国际微全分析系统学术会议在荷兰举行, 微流控芯片进入各个领域. 2002 年大规模集成化微流控芯片成功制备. 之后大量研究构建的各类芯片实验室被广泛应用于化学、生物和生命科学领域, 并被逐步引入空间站进行各类实验.

2 制作及加载方式

2.1 制作方法

微流控芯片的加工材料主要有晶体硅、玻璃和石英、纸、高分子聚合物以及其他有机聚合物等. 这些材料根据自身特点应用于不同领域, 例如纸芯片借助光刻和喷墨打印等加工技术制备而成, 常用于健康监测和食品安全等方面; 晶体硅可通过干法及湿法刻蚀等制备出稳定具有精细结构的二维图案或三维结构芯片, 但由于其易碎、透光性差、电绝缘性差等缺点, 因此更多被用于制作芯片的模具和某些微阀、微泵等控制元件. 目前实验室中最常用的芯片加工材料是有机高分子聚合物^[9], 有机聚合物的制作技术包括软光刻、热压法、模塑法等, 其中具有良好键合特性、透气性和生物相容性, 反应条件温和, 有多种表面修饰和改性方法的聚二甲基硅氧烷 (PDMS) 最为常见.

根据具体的应用需求, 微流体通道的加工工艺有软光刻和刻蚀技术、热压法、模塑法、LIGA 法 (包括集合光刻、电铸和注塑) 和激光烧灼法等传统方法以及近几年发展起来的 3D 打印等新手段^[10]. 其中光刻法和模塑法成本低, 并能精确控制通道的形状和尺寸; 3D 打印效率高, 精度可达几至几十微米, 并可设计通道的布局 and 连接方式. 微流体通道封合主要采用等离子表面处理或深紫外照射后即时贴合等方法.

2.2 加载方式

微流控芯片通过与驱动系统和受控系统集成, 进行自动化和远程控制微流体加载来实现复杂的芯片功能^[11]. 驱动系统主要利用微泵驱动微流体流动, 分为外部驱动和内部驱动, 常用的外部驱动设备有注射泵、蠕动泵、压力驱动泵等; 内部驱动泵的驱动方式分为两种, 作用在芯片的某个结构上的机械泵 (如气

动、电学相关和光驱动微泵) 和直接加载在流体上的非机械微泵 (电渗驱动和重力驱动). 外部驱动设备尤其是注射泵和蠕动泵相对体积较大, 具有集成性限制, 不适用于空间飞行的有限空间实验. 内部驱动泵则可满足减少空间和重量的需求, 更适合集成于芯片上, 但是气动微泵输送液流存在脉动现象, 且需要较大的外接气源等设备; 电渗泵需配合高电压使用并需要对电解质溶液的依赖; 而重力驱动的微泵不太适用于空间微重力环境, 低功耗和可重复使用的微泵可能更适合空间环境中的应用研究^[12]. 受控系统包括芯片自身的流道结构和外部微阀等元件, 控制微流体在流道中的流动^[11]. 芯片的微通道网络和微阀控制方式, 与微泵的组装配置方式根据应用需求进行设计^[13].

3 生命科学领域应用

将微流控芯片应用于生命科学领域, 除了可以进行分子、细胞和动物水平的高通量药物筛选指导临床疾病研究, 以及利用不同原理进行结构设计实现体外诊断之外, 还可设计为具有复杂结构的器官芯片, 进行细胞间、组织间以及细胞-组织等的共培养, 模拟人体特定器官的复杂微环境和生理功能.

3.1 药物筛选

与传统检测系统相比, 微流控芯片技术在高通量药物筛选、微尺度上建立微环境等方面具有巨大优势^[14], 可进行分子、细胞乃至组织水平的检测. 美国 Caliper Life Sciences 公司开发的 EZ Reader 系列药物筛选平台在分子水平上具有实时动力学检测的功能, 可用于大规模的酶抑制剂筛选. 其原理是在电场作用下, 含有底物、酶和待筛药物 (酶抑制剂) 的样品液通过压力驱动在蚀刻有毛细管的芯片通道中流动, 根据反应产物和底物所带电荷引起迁移速度的不同进行分离, 在不加中止试剂的情况下完成酶动力学反应检测^[15]. Card 等^[16] 在 384 孔的聚丙烯微孔板上构建了荧光标记的肽底物、激酶和不同种类激酶抑制剂的反应体系, 随后利用 Caliper 芯片 (Caliper Life Sciences 公司开发) 实时检测带有荧光基团的反应产物和底物含量, 计算底物转化比例, 从而筛选出最有效的激酶抑制剂. De Santis 等^[17] 利用 Caliper 芯片对 63 份布鲁氏菌样品进行了多位点可变数目串联重复序列分析 (Multi-locus VNTR Assay, MLVA), 对

样品基因进行分型。

在细胞水平上,微流控芯片主要发展出基于浓度梯度发生器型^[18]、液滴型^[19]和微阵列型^[20]芯片用于药物筛选。浓度梯度芯片多设计为圣诞树结构^[21,22],利用层流扩散和流体流动速度的变化^[23]形成垂直于液流方向的浓度梯度。Ye等^[24]设计了一个集成的微流控芯片系统,用于肝癌细胞(HepG2)凋亡过程的检测,该装置由8个均匀结构单元组成,其共用中央的储存库进行溶液灌注,其中每个单元包含一个上游浓度梯度发生器(Concentration Gradient Generator, CGG)和下游平行细胞培养室(Cell Culture Chamber),如图1(a)所示^[24]。单个浓度梯度发生器通过长微通道连接到细胞培养室阵列,避免细胞在从中央储存库(reservoir)加载细胞的过程中进入梯度网络。在两个入口处加载细胞培养基(图中粉色进液口)和不同浓度药物溶液(图中绿色进液口)的混合物,可以同时产生0~5 μM 的8种浓度梯度。通过对

细胞质膜通透性、核大小、线粒体跨膜电位和细胞内氧化还原状态的多参数测量,采用该芯片实现了抗癌药物阿霉素诱导的HepG2细胞凋亡过程的检测。

液滴芯片通过控制微米级通道中互不相溶的两相(连续相和分散相)形成皮升至纳升级包裹细胞的液滴,用于细胞培养并对细胞进行药物刺激^[25]。Wong等^[19]开发了由两个主通道组成的PDMS芯片,进行肿瘤药物筛选。如图1(b)所示^[19],每个主通道由48个液滴腔室孔(即细胞培养腔室)和旁路通道组成,先将含有细胞和药物的混合悬液从主通道入口打入,由于腔室孔之后通道(restriction)尺寸缩小限制了悬液流动,使得流体能够保持在腔室区(well)和旁路通道(bypass),之后从主通道入口注入添加表面活性剂的氟油FC40。由于腔室之前通道颈(neck)的压力限制,油相无法进入腔室,从而对细胞及药物悬液进行截流,使腔室中形成细胞液滴。利用该芯片进行了硼替佐米、表柔比星、顺铂和伏立诺他4种药物的筛选,

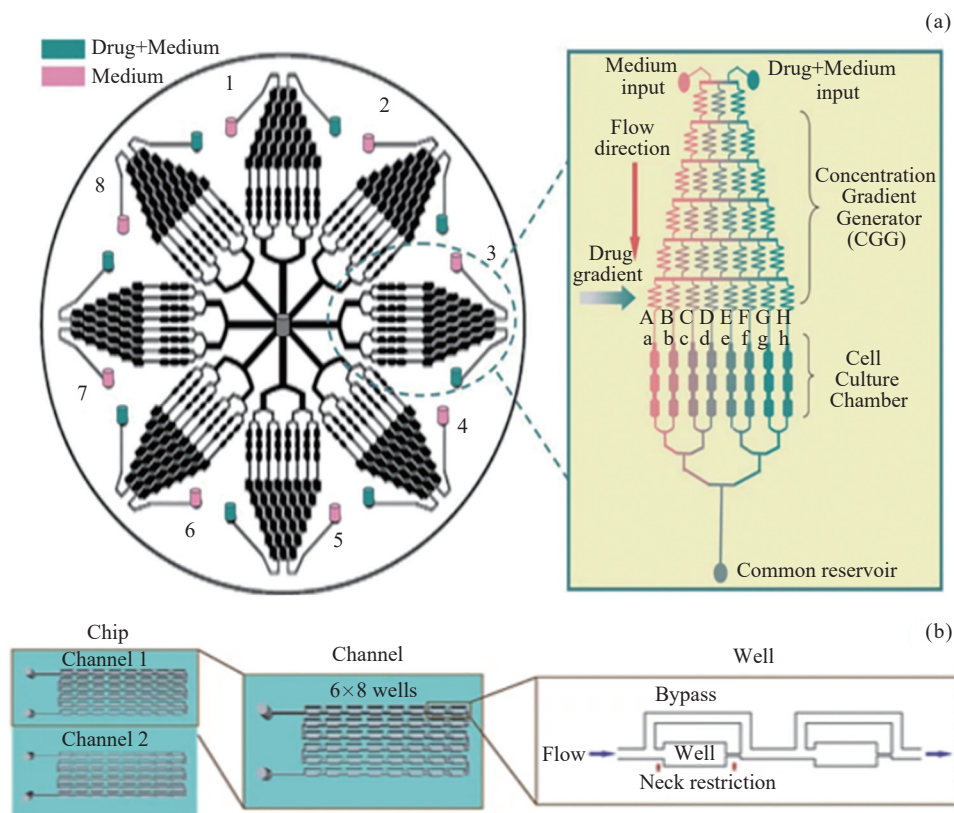


图1 基于细胞水平的芯片。(a) 具有浓度梯度发生器和细胞培养腔室的集成微流控芯片, (b) 基于液滴进行药物筛选的微流控芯片

Fig. 1 Chip based on the cellular level. (a) Integrated microfluidic chip with concentration gradient generator and cell culture chamber, (b) microfluidic chip for droplet-based drug screening

芯片显示结果与传统的 96 或 384 孔板结果相近, 是很好的可用于高效筛选肿瘤药物的平台, 对于贴壁和悬浮癌细胞系均适用. 微阵列芯片则在单一实验中常与液滴技术结合, 在细胞适应性生长的载体上设计微坑/孔/柱等微结构来操控分流细胞液滴, 并对微结构中的细胞液滴进行检测分析, 可以同时筛选大量不同药物^[26].

此外, 微流控芯片还是可实现如秀丽隐杆线虫、斑马鱼胚胎等动物药物筛选的良好平台. Yang 等^[27]设计了由浓度梯度发生器和 7 个阵列胚胎培养室组成的芯片, 评估和预测抗增殖药物 (例如阿霉素、5-氟尿嘧啶、顺铂) 对不同发育阶段斑马鱼胚胎的潜在毒性和致畸性. 将新受精卵或阶段性胚胎培养于芯片上的培养腔室, 利用注射泵将分别包含和不含药物的培养基由两个入口注入, 得到培养室中垂直于流动方向由高到低的 7 个梯度浓度, 用于刺激被困在培养室中的胚胎. 通过测定斑马鱼胚胎心率定量评估药物对胚胎发育的毒性, 并通过心包水肿、尾鳍减少或缺失、躯干弯曲、体节模糊等形态变化表征其致畸效应.

3.2 体外诊断

微流控芯片还可用来分离和检测多种病原菌、病毒、纳米级生物颗粒 (蛋白质、外泌体)、血液中各种因子等, 逐渐成为临床体外诊断的有利技术平台. 体外诊断的原理一定程度上决定了芯片的结构及所需设备, 而芯片结构的设计决定了加工精度及复杂性^[28].

在微芯片上利用细胞之间某种性质的差异, 例如细胞尺寸、电容性质、密度性质等可以实现不同细胞 (如白细胞、病变红细胞和其他细胞) 的分离. 基于细胞尺寸进行分离的微芯片大多设计为死端过滤 (全量过滤)^[29,30], 即流体垂直流过滤过膜, 较小的颗粒与流体一起通过膜, 但大于膜孔的颗粒被截留堆积在膜面上, 极易发生堵塞^[30,31]. 错流过滤分离则允许较大的颗粒保持悬浮状态, 而不是在停止后沉积^[31,32]. Li 等^[33]设计了错流过滤与高孔隙率 PDMS 微滤膜相结合的芯片, 用于从血液样品中分离白细胞, 蛇形结构芯片的设计增加了总通道长度以提高细胞分选效率. 当血液到达流道顶部入口时, 需穿过芯片顶部入口处的微滤膜, 较小细胞或颗粒可不受膜阻碍而从底部出口流出, 大于膜孔的细胞或颗粒则被限制在顶部通道中, 并被血流带往顶部出口, 从而实现高效连续流分离. 利用该芯片回收的白细胞纯度可达 $93.5\% \pm$

0.5%.

在微芯片上也可利用基于抗原抗体分子的特异性识别机制实现体外免疫检测. Jing 等^[34,35]开发了一种空气细菌捕获富集芯片和免疫分析芯片集成的微流控系统, 如图 2(a) 所示^[35], 其中空气细菌富集芯片 (见图 2a 左) 被设计为 S 形以增加通道长度, 其核心区由多个交错人字结构组成, 以产生空气混沌流, 并对通道进行亲水性修饰, 提高在通道上捕获细菌的效率. 空气细菌富集之后, 在芯片通道入口中加入裂解液并在出口收集裂解细菌后的液体, 注入免疫分析芯片 (见图 2a 右) 上进行荧光免疫吸附反应测定. 该微流控系统能够灵敏检测空气中含量低但感染性极强的结核分枝杆菌, 检测时间在 50 min 以下, 检测效率大大提高. 此外, 结合表面增强拉曼散射^[36]、表面等离子体共振^[37]、电化学检测^[38]等技术, 检测抗原抗体反应产生的信号并省去二抗标记, 已成为最近技术研究的热点. Zeming 等^[39]制备了具有微米尺寸微柱阵列的确定性横向位移检测芯片, 当含有生物颗粒的液体 (如白蛋白和纳米级囊泡) 流入芯片通道时, 颗粒被捕获或吸附到包被于芯片通道中具有特定配体的聚丙烯微球表面进行反应, 生物颗粒含量的多少引起微球表面电荷或尺寸的变化, 使微球产生横向位移, 从而可推算出生物颗粒的含量. 该芯片检测的白蛋白浓度可低至 $10 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 纳米级聚合物囊泡浓度可低至 $3.75 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$. 此外, 北京航空航天大学 Chang 等^[40]也开发了多款可用于体外诊断的微流控芯片. 其团队基于电穿孔原理开发的一款微流控芯片具有狭窄的蛇形微通道, 能够有效加强电场从而对病原真菌——隐球菌进行裂解 (Electroporation Lysis, EL), 提取核酸后对其分型进行快速检测 (Electrochemical Detection, ED). Wang 等^[41]基于挤压弹性软管产生驱动力而开发了便携式微流控芯片, 如图 2(b) 所示, 可在 1 h 内完成临床样本中革兰氏阳性菌——B 组链球菌的 DNA 提取、富集、纯化、扩增和检测过程, 实现快速检测并且结果与传统 PCR 实验结果高度一致. Dong 等^[42]研发了集循环肿瘤细胞 (Circulating Tumor Cells, CTCs) 捕获、基因检测及行为分析为一体的微流控生物芯片综合研究平台 (NICHE), 如图 2(c) 所示, 通过捕获 CTCs 使其形成单细胞阵列, 实现了对 CTCs 细胞的高效捕获, 并利用纳米电穿孔技术将一种四面体荧光探针递送至 CTCs, 从而对其

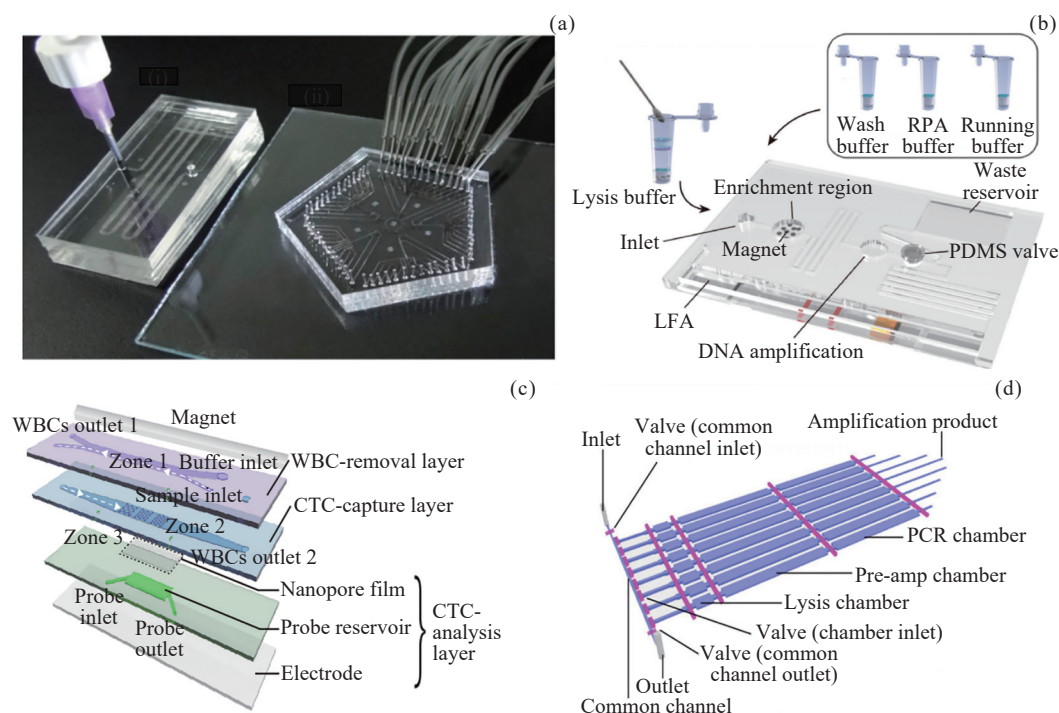


图 2 体外检测与诊断芯片. (a) 空气细菌捕获富集芯片 (左) 和免疫分析芯片集成的微流控系统 (右); (b) 挤压驱动的软管和集成的微流体芯片, 软管分别包含裂解缓冲液、洗涤缓冲液、RPA 缓冲液和电泳缓冲液; (c) NICHE 能够去除白细胞、捕获 CTC、通过纳米电穿孔技术将探针递送到活的 CTC 中, 进行细胞内基因的相对定量, 并分析响应免疫细胞的 CTC 行为以预测免疫治疗反应; (d) 单细胞 MALBAC 反应的集成微流控装置, 显示流体通道 (紫色) 和控制通道 (洋红色)

Fig. 2 *In vitro* detection and diagnostic chip. (a) Microfluidic system integrated with airborne bacterial capture enrichment chip and immunoassay chip. (b) Squeeze-driven hoses and the integrated microfluidic chip. The hoses contain lysis buffer, wash buffer, RPA buffer, and running buffer respectively. (c) NICHE enables removal of WBCs, capturing CTCs, delivery of DNAT probes into living CTCs through the nanopore-enhanced electrodelivery technique for intracellular mRNA relative quantification, and analysis of CTC behaviors in response to immune cells for immunotherapy response prediction. (d) An integrated microfluidic device designed for single-cell MALBAC reactions, showing fluid channels (purple) and control channels (magenta)

中的 PD-L1 进行检测, 并将 CTCs 与免疫 T 细胞共培养, 分析 CTCs 的增殖及表型变化。

微流控芯片还在新型体外细胞检测, 例如单细胞基因测序、蛋白质组学、代谢组学等中具有广泛的应用前景。Huang 等^[43]开发了一种由 PDMS 制成的微流控芯片, 如图 2(d) 所示^[43], 使用多次退火环状循环扩增技术 (Multiple Annealing and Looping-Based Amplification Cycles, MALBAC) 进行多重单细胞全基因组扩增 (Whole-Genome Amplification, WGA)。每个芯片有 8 个扩增单元, 可同时进行多达 8 个单细胞的 MALBAC 反应, 整个 WGA 过程, 细胞裂解以及包含预扩增和 PCR 扩增的两步 MALBAC 过程,

可在 4 h 内完成, 并且可对细胞载入和全基因组扩增的整个过程进行监控。测序结果在单个芯片的腔室之间和不同芯片之间可再现, 因此可以使用标准样品进行数据归一化, 获得高准确度的拷贝数变异 (Copy Number Variations, CNVs) 检测结果。该芯片为单细胞全基因组测序样品的前处理提供了一种简便的办法, 在尽可能减少手工操作的时间内, 降低对操作者经验需求的同时, 降低样品被污染的风险。Li 等^[44]采用表面亲水化修饰的阵列排布微坑芯片, 微坑直径约 1995 μm , 容积约 600 nL, 可对单个细胞基于亲水作用分步提取代谢物和蛋白质, 蛋白质消化后, 分别用于后续单细胞的代谢和蛋白质组学分析。

3.3 器官芯片

器官芯片 (Organs-on Chips) 是一种特殊的微流控芯片, 用于模拟人体特定器官的复杂微结构、微环境和生理功能的微流控仿生系统, 也被称为微生理系统^[45,46], 近几年已成为针对生理系统疾病机制研究、药物药理测试的新兴平台^[47].

模拟人体肺部微环境和生理作用的器官芯片结构可设计为垂直型、平行型、仿生 3D 结构等. Huh 等^[48,49] 设计的垂直双层芯片用于模拟肺泡-毛细血管微结构和动态微环境, 如图 3(a) 所示^[48], 芯片双层腔室由 PDMS 制成的多孔柔性薄膜隔开, 膜上涂有细胞外基质蛋白 (如纤连蛋白或胶原蛋白). 将人肺泡上皮细胞 (HPAEPiCs) 和肺微血管内皮细胞 (HUV-EC) 分别接种到上腔和下腔中, 并使其黏附在细胞外基质包被的膜表面, 形成紧密的肺泡上皮和毛细血管内皮组成的屏障组织. 上下 2 个腔室的出口和入口用于流体灌注, 此外在通道侧向加入两个横向微室, 用于施加循环真空抽吸, 诱导贴壁细胞层的循环机械拉伸, 模拟呼吸运动引起的肺泡-毛细血管界面的动态机械变化. Zhang 等^[50] 构建了由两个侧翼平行通道和一个凝固基质胶填充的中心通道组成的平行结构肺芯片, 如图 3(b) 所示^[50], 模拟肺泡-毛细血管屏障功能及结构特征, 研究纳米颗粒 (Nanoparticles, NPs) 的肺毒性. 该研究在两个平行通道中分别接种

人肺泡上皮细胞和血管内皮细胞, 后探究了不同浓度的 ZnO 和 TiO₂ 纳米颗粒培养基溶液对肺泡-毛细血管屏障的完整性和通透性, 以及两种细胞连接蛋白表达方面的改变, 证明该系统可用于评估纳米颗粒对人类肺部的健康和安全影响. Zhu 等^[51] 开发了一种具有呼吸可视化功能的仿生微生理肺芯片, 如图 3(c) 所示^[51], 将 PDMS 薄膜设计为阵列, 并在薄膜表面进行二氧化硅纳米颗粒 (Silica NP) 涂层包被处理, 涂层与 PDMS 薄膜之间会形成空腔以模拟肺泡; 肺泡上皮细胞 (Fibroblast, Fb) 和肺成纤维细胞 (Alveolar Cell, AC) 接种在涂层上, 模拟肺泡的细胞组成. 从 PDMS 膜下层通入气体, 在 0.25 Hz 的循环气体控制下, PDMS 膜变形模拟呼吸过程中的肺泡扩张和收缩, 从而产生类似于肥皂泡结构的颜色变化用于检测. 该芯片可将人体肺泡呼吸的过程可视化, 实时监控培养过程, 作为探索特发性肺纤维化发生机制的模型.

骨骼在支持组织结构和调节激素方面具有重要作用, 可受到复杂生物力学环境的影响^[52], 响应多种机械刺激, 例如流体剪切应力 (FSS)、压缩应力和拉伸应力等. Babaliari 等^[53] 制备了利用压力泵驱动的微流控器官芯片, 用于模拟骨的微生理环境, 如图 4(a) 所示^[53]. 实验中分别将明胶溶液/胶原蛋白溶液涂在芯片的玻璃基底上, 然后接种小鼠成骨细胞. 使用 30 $\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ 和 50 $\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ 的流速灌注 7 天后,

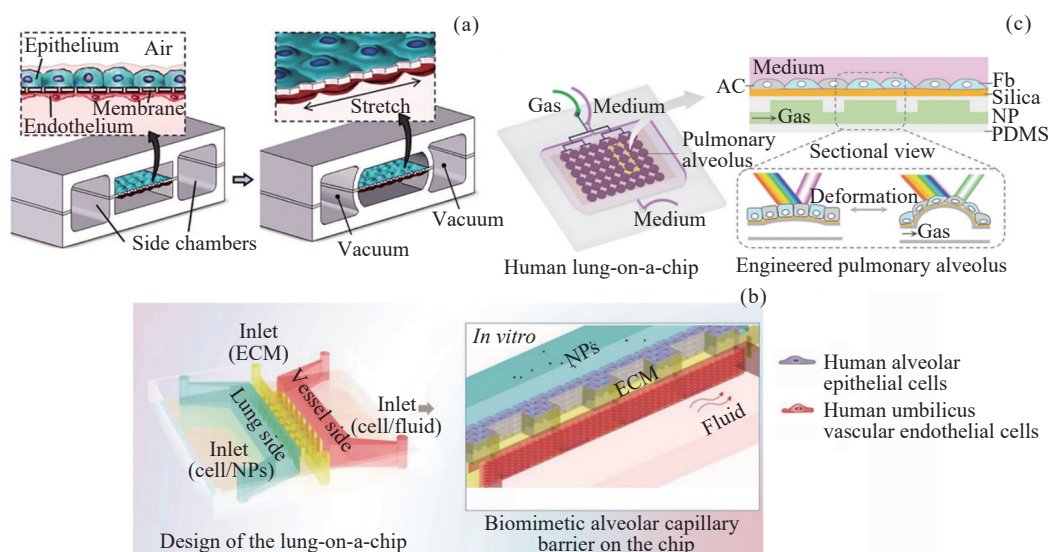


图 3 肺器官芯片. (a) 垂直结构型肺芯片, (b) 平行结构型肺芯片, (c) 具有微生理呼吸可视化的仿生 3D 肺芯片

Fig. 3 Lung organ-on-a-chip. (a) Vertical structure lung chip, (b) parallel structural lung chip, (c) bionic 3D lung chip with microphysiological respiration visualization

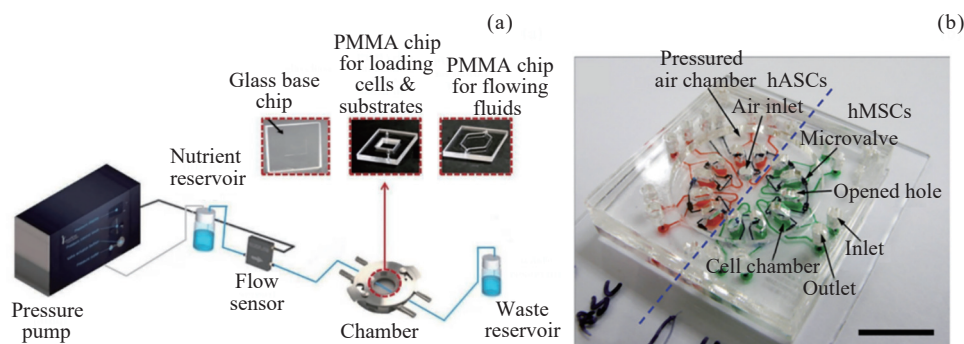


图 4 具有精确控制流量的微流体系统 (a) 与微型细胞芯片 (b)

Fig. 4 Microfluidic system with precisely controlled flow (a) and miniature cell chip (b)

具有明胶基质的两流体组与静态组相比, 细胞外基质中产生的胶原蛋白分别增加了 2.2 倍和 4.4 倍, 且成骨细胞增殖和成骨分化功能增强。

Yang 等^[54]研制了一种骨微流控器官芯片微系统, 包括柔性 PDMS 膜上方的矩形单室/双室培养层和膜下方的气室层。将骨膜祖细胞接种在 PDMS 膜上, 分别将压力为 4~7 kPa 的压缩空气施加于气室层使 PDMS 膜变形, PDMS 膜负责将拉伸应变传递至上方培养层, 诱导细胞受到单向拉伸力作用。持续 2 天刺激后, 骨膜祖细胞沿拉伸方向排列, 成骨功能相关基因表达增强; 此外 7 kPa 刺激还会促进骨膜祖细胞分化为软骨细胞。Park 等^[55]开发了以中心进气口为圆心, 沿同心圆排列的 12 个细胞培养室阵列组成的微型芯片, 左右两边分别接种骨髓来源的间充质干细胞 (hMSCs) 和脂肪组织来源的干细胞 (hASCs), 如图 4(b) 所示^[55], 由脉冲信号电路驱动快速开关电磁阀控制产生脉动压力 (频率为 1 Hz, 占空比为 50%), 脉动压力通过进气口施加到细胞培养腔室上层的气室中。脉动压力刺激期间, 控制芯片气压的管路提供大于脉动压力的气压, 控制微阀关闭连接细胞腔室的进出口通道, 防止细胞室中出现不需要的剪切应力。每隔 12 h 进行 10 min 的脉动压力刺激, 培养 7 天后结果显示, 动态压缩刺激增加了两种干细胞来源的成骨基质成分 (骨唾液蛋白、骨桥蛋白、I 型胶原蛋白) 和整合素 (CD11 b 和 CD31) 表达的产生, 且 hMSCs 对机械刺激更敏感。

4 空间生命科学领域应用

由于地基实验只能模拟空间环境产生的某种效

应, 例如模拟微重力效应, 并不能完全阐释复杂空间环境因素对生命体造成的真实影响, 因此有必要在真实空间环境中开展生命科学实验。微流控芯片因其构造复杂化、功能多样化、体积轻量化等特点, 十分适合应用于空间科学实验。2006 年 12 月微流控芯片首次进入国际空间站^[56], 检测空间站舱内物体表面的革兰氏阴性菌含量, 随后不同结构设计的微流控芯片被用于地基实验及骨质疏松、缺血性心脏病、肾结石等多种病理机制的在轨研究和新药开发^[57]。

4.1 地基模拟微重力实验

在地基模拟微重力的生命科学实验研究中, Przystupski 等^[58]利用玻璃微加工工艺制备了三个不同尺寸和微通道深度的芯片, 最终选择将人角质形成细胞 HaCaT 和皮肤黑色素瘤细胞 A375 分别接种于尺寸为 25 mm×3.5 mm、微通道深度为 800 μm 的芯片, 并将其装载于三维回转仪上模拟微重力 2 h, 研究短时微重力对上述两种细胞的影响。结果表明暴露于短时模拟微重力环境后, 两种细胞萎缩呈圆形, 细胞线粒体活性和半胱天冬酶活性增加, 细胞增殖减少。Du 等^[59]开发了由 5 个平行微通道的 PDMS 芯片和 2 个提供相反极性磁力的永磁体组成的微流控负磁电泳平台。将拟南芥种子注入芯片培养至发芽 1 天后, 使芯片悬浮在受力平衡的平面 30 min, 结果发现磁悬浮模拟微重力效应导致种子萌发初期的生长素荧光蛋白被显著抑制。Wang 等^[60]在对线虫研究的实验中, 利用微泵侧吸产生负压将线虫捕获在微流控芯片中, 并将芯片放入双面陀螺仪 (Doublesided gyroscope) 中模拟微重力 120 h, 通过双成像模块采集线虫的明场和荧光图像, 发现正常重力培养下线虫长宽比下降, 与肌肉和运动特征有关的荧光蛋白数量增

加, 模拟微重力组线虫长宽比下降速度更快, 荧光蛋白数量增加速度更快, 表明长时微重力可诱导潜在肌肉萎缩和线虫生理活动受损. 随着载人航天的迅速发展, 未来微流控芯片在地面模拟微重力的生命科学研究中将会有更广阔的应用前景.

4.2 空间飞行任务应用

21 世纪初, 国际空间站的运行推动了空间生命科学实验的发展, 基于微流控芯片的实验项目也随之发展. 第一个用于检测革兰氏菌的微流控芯片于 2006 年 12 月跟随美国发现号航天飞机 STS-116 任务组入轨^[56], 其检测系统使用鲎试剂测定法^[61](微生物感染导致鲎的血凝块的原理) 检测空间舱内物体表面内毒素表达, 确定革兰氏阴性菌含量, 被称为芯片实验室便携式检测系统 (Lab-on-a-chip Application Development Portable Test System, LOCAD-PTS), 如图 5(a) 所示^[56]. 利用 LOCAD-PTS 航天员可在 15 min 内对机舱表面进行采样, 无须将样本带回地球即可进

行分析, 如图 5(b) 所示, 且检测过程中不产生有害物质, 环境适应性强. 在此基础上, 美国研发了第二代 LOCAD-PTS^[62], 将其在轨实验功能扩展到了可检测国际空间站 (International Space Station, ISS) 舱内物体表面三种物质, 即 β -葡聚糖 (真菌细胞壁分子)、脂磷壁酸 (LTA, 革兰氏阳性细菌细胞壁成分) 和脂多糖 (LPS, 革兰氏阴性细菌细胞壁成分) 的表达.

2007 年 9 月由欧洲航天局发射的 Foton-M3 航天器搭载了一块只有邮票大小的生命迹象芯片, 发射入近地轨道并进入 BIOPAN-6 空间实验舱实施测试^[63,64]. 该芯片探测生命的原理类似家庭使用的妊娠检测试剂盒, 当探测到蛋白质或脱氧核糖核酸 (DNA) 等与生命有关的物质时, 芯片上的生命探测标本颜色将发生变化, 因此也被称为火星“怀孕测试”装置, 据称其可检测 2000 个生命标本. 2008 年, 为监测国际空间站和长期空间飞行期间航天员的健

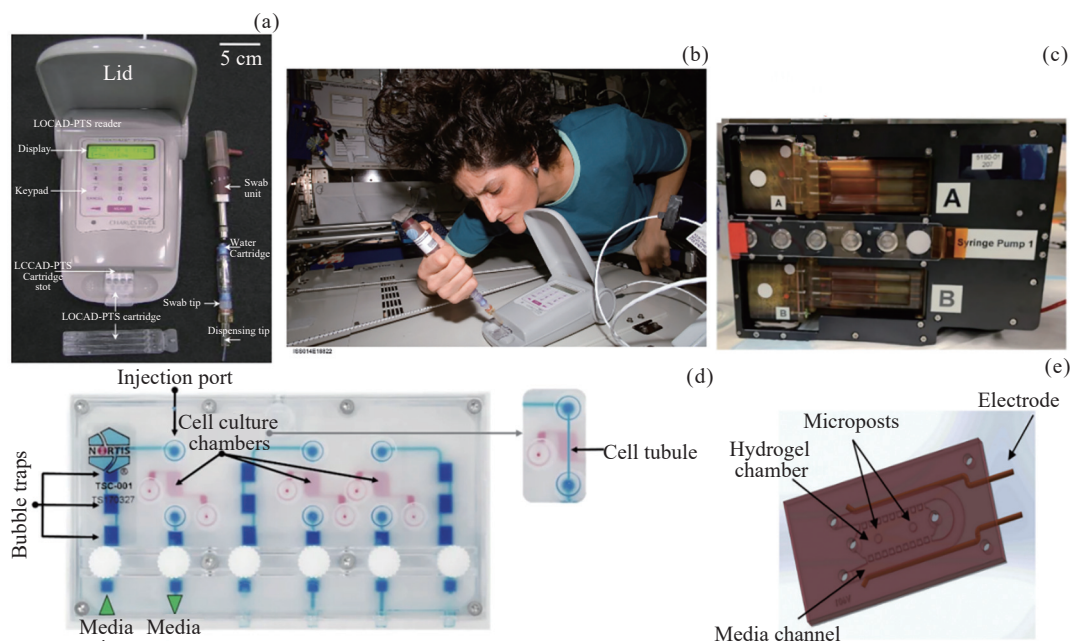


图 5 (a) 芯片实验室便携式检测系统, 由阅读器和拭子系统组成, 用来检测舱内物体表面微生物. (b) 远征 14/15 飞行工程师在空间站上将样本分配到芯片实验室便携式检测系统 (Image courtesy of NASA). (c) 6 个 Nortis Triplex 芯片集成到 KCPP 灌注平台. (d) Nortis Triplex 芯片. (e) 骨骼肌仿生组织芯片

Fig. 5 (a) A Lab-on-a-chip portable detection system, consisting of a reader and a swabbing system, is used to detect microorganisms on the surface of objects in the cabin. (b) Expedition 14/15 flight engineer dispense samples to a lab-on-a-chip portable inspection system on the space station (Image courtesy of NASA). (c) Six Nortis Triplex chips are integrated into the KCPP perfusion platform. (d) The Nortis Triplex chip. (e) Skeletal muscle biomimetic tissue chip

康状况, NASA 的 Glenn 研究中心与美国 DNA 医学研究所^[65]开发了一种便携式可重复使用的用于细胞计数、检测人体电解质和蛋白质等生物标志物的微流控芯片设备, 具备高灵敏度荧光检测、纳米带试剂及微流控技术的特点。

2016 年美国启动空间组织芯片 (Tissue Chips in Space) 资助计划 (后称为 NIH 芯片计划) 后, 微流控芯片在空间飞行任务中逐步被广泛应用于生命科学研究。由于空间不可控因素较多且数据分析较复杂, 目前仅有部分空间生命科学项目公开了初步结果。为减少灌注设备的占地面积并满足 NASA 要求的密封水平, 华盛顿大学^[66]首先在地面上开发了一种基于活塞的模拟肾小管近端和远端的半自动器官芯片灌注平台 (Kidney Chip Perfusion Platform, KCPP), 如图 5(c) 所示^[66], KCPP 将所需占地面积减少了 7/8 (136 ~ 1100 L), 利用注射泵向 Nortis Triplex 芯片注入培养基或固定液, 并搭载 CRS-17 和 CRS-22 将 KCPP 两次送入空间站, 如图 5(d) 所示^[67]。在第一次空间站实验中评估肾小管近端对维生素 D 的代谢和蛋白尿反应 (通过提高细胞培养基中的血清水平模拟蛋白尿病理状态)^[67], 结果显示微重力下肾近端小管上皮细胞代谢不受维生素 D 和培养基高血清浓度的影响, 这表明肾近端小管中的基本生理功能不会因短期暴露于微重力而显著改变。第二次空间站实验研究草酸盐微晶体对肾小管远端器官芯片的病理生理作用 (如肾结石的形成), 旨在更好地了解微重力对肾功能的影响, 从而针对肾脏疾病开发新型治疗靶点, 以期指导改善空间站机组人员健康。

麻省理工学院构建了一种软骨-骨-滑膜 (Cartilage-Bone-Synovium CBS) 组织共培养芯片, 于 2020 年 12 月 6 日随 SpaceX-21 飞船进入国际空间站, 测试低剂量地塞米松 (Dexamethasone, Dex) 和胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 改善创伤后骨关节炎 (Post-traumatic Osteoarthritis, PTOA) 的潜力^[68]。从两位供体捐赠者股骨中提取了 48 份软骨组织块和 24 份滑膜组织块, 并对软骨进行压缩冲击模拟关节创伤, 后分为 6 组分别与滑膜组织块在芯片中进行共培养, 空间飞行 21 天后与地面对照组的对比结果表明, 微重力组中滑膜组织炎症细胞因子和软骨组织糖胺聚糖释放显著增加, 在芯片中注入治疗药物 Dex 和 IGF-1 可部分改善这些变化, 但存在供体差异。

佛罗里达大学开发的骨骼肌仿生组织芯片则将年轻运动型男性 (<40 岁) 和年长久坐不动男性 (>60 岁) 志愿者的成肌细胞与基质胶原凝胶共培养在含有铂电极的芯片上形成肌肉纤维束, 如图 5(e) 所示^[69]。16 个骨骼肌仿生组织芯片集成到一个名为 Cubelab™ 的装置中, 该装置配备有流体处理系统、捕获图像的光学系统和用于近实时控制的国际空间站实验软件平台。2020 年 12 月 6 日, 该装置搭载于 SpaceX CRS-21 飞船进入国际空间站, 分两个阶段开展实验。第一阶段进行了为期 10 天的微重力实验^[69-71], 根据实时返回数据分析微重力对组织电活动的影响。实验发现, 暴露于空间环境的老年队列成肌细胞形成的肌束中特有的与肌肉代谢相关的基因发生差异性表达; 而暴露于空间环境中的年轻队列成肌细胞形成的肌束中, 与炎症途径相关的基因被调节。该项目第二阶段则通过在芯片上添加一个能够输送多种药物稀释液的给药端口, 将抗肌萎缩化合物注入组织芯片, 输送至肌纤维束, 以开发微重力下抗肌少症的新疗法及药物。

另一些 NIH 芯片计划资助的微流控芯片项目数据尚未公开或仍在分析中, 目前共有 5 个可在网上查看资料的代表性生命科学研究项目经 SpaceX 发射任务升空进入国际空间站。2018 年 12 月, 加州大学旧金山分校开发的免疫系统组织芯片^[72]进入国际空间站, 在微重力下研究 CD8+ 效应记忆 T 细胞的衰老向分化对于骨愈合 (间充质基质细胞) 和血管再生 (内皮祖细胞) 的作用, 研究免疫衰老对特定干细胞再生能力的影响。

2019 年 5 月, 费城儿童医院开展了航天员肺部感染后免疫反应机制的研究^[73]。这一项目中, 分别开发了用于国际空间站在轨测试的肺和骨髓两种器官芯片。项目空间飞行第一阶段, 采用模拟气道和血管通路的肺部器官芯片研究了微重力下革兰氏阴性杆菌 (铜绿假单胞菌) 对气道感染的影响; 而模拟骨髓的器官芯片则被用于研究微重力下生理调节剂对中性粒细胞从骨髓释放的动员作用。空间飞行第二阶段, 研究将肺部器官芯片和骨髓芯片联用, 在轨评价肺部感染后中性粒细胞从骨髓中的动员情况, 以分析微重力环境对人体呼吸系统和免疫系统的影响。此外, 参与本次发射的另一个项目研究^[74]利用美国 Emulate 公司开发的一种含神经元和血管化结构的血脑屏障器

官芯片,对来自不同时间点的图像、生化指标和转录组数据进行分析,研究微重力条件和其他空间环境因素(如缺氧)条件下正常和炎症病变对血脑屏障生理结构和功能的影响。

2020年3月NIH芯片计划资助的项目还着重研究了空间环境对肠道和心脏组织的影响。该项目研制了一种神经支配的肠器官芯片,其中包含结肠上皮细胞、固有层衍生的驻留免疫细胞、肠道感觉神经元细胞和微生物^[75]。另外,Low等^[76]将芯片送入空间站,研究益生菌存在和缺失情况下,当鼠伤寒沙门菌感染肠道感觉神经元支配的黏膜上皮时,免疫细胞对沙门菌的反应。

此外,由于空间飞行时航天员会出现心率降低、动脉压降低、心律失常、心肌萎缩和其他类似衰老的体能失调^[77],因此NIH芯片计划资助斯坦福大学通过从不同种族群体(高加索人、西班牙裔和非裔美国人)中提取多能干细胞源心肌细胞(Human-induced Pluripotent Stem Cell-derived Cardiomyocytes, hiPSC-CMs),并将hiPSC-CMs在三维细胞外基质中进行培养,构建工程化心脏组织。项目第一阶段飞行任务中着重研究了微重力影响心脏功能的机制^[78],第二次飞行实验中利用芯片进行候选药物的高通量筛选,为预防或者治疗微重力引起的心脏疾病寻求新的途径。

由于多能干细胞源心肌细胞存在结构表型缺陷,不具备成熟的心肌结构和功能^[79],因此华盛顿大学^[80]将人多能干细胞源的心肌细胞培养于心脏特异性脱细胞基质导电复合支架上,构建了一种高通量心脏微生理系统器官芯片,以促进心肌细胞成熟,再现心脏组织微结构和心肌功能,并在第一阶段在轨飞行期间通过一种新型的基于磁力计的运动传感器阵列实时评估心脏组织收缩性,研究心脏组织结构和生理功能的变化,简化了机组人员的在轨操作。该项目第二阶段将在芯片上分别利用药物和机械刺激进行干预,分析微重力下二者在改善心脏功能方面的作用,这一项目的实施有助于推动心脏疾病新治疗策略的发展。

中国在近十几年也陆续开展了一些与微流控芯片相关的空间生命科学实验。2011年11月,中国神舟八号飞船搭载了北京理工大学自主研发的微流控基因扩增(PCR)装置,成功进行8种DNA的扩增实验^[81]。这是中国首次将微流控芯片技术应用于空间

科学研究,也使得中国成为了国际上第三个能够将此技术应用于航天医学工程研究的国家。2017年6月北京理工大学改进了便携式可编程PCR装置,该装置由12个微流控PCR芯片和控制电路板组成,被命名为IGM-BIT-1(免疫基因突变-北京理工大学-1),如图6(a)(b)所示^[82]。其中PCR芯片的尺寸为23 mm×23 mm×9 mm,硬件的外部尺寸为100 mm×100 mm×406.4 mm,进样后硬件的质量小于3500 g,随SpaceX CRS-11任务(猎鹰9号全推力火箭/龙C106)发射进入国际空间站,利用IGM-BIT-1对20个免疫基因在空间环境下进行突变规律研究,进一步推动了中国在空间生命科学领域的研究进展^[82]。

2017年4月,天舟一号货运飞船搭载北京理工大学开发的用于细胞培养与蛋白质分析的空间微流控芯片有效载荷,如图6(c)(d)所示^[83,84],进行了为期2周的在轨科学实验,成功实现对SH-SY5Y神经元细胞、U87 MG神经胶质细胞、THP-1免疫细胞的长时灌注培养,并实现了空间飞行期间细胞培养基中白细胞介素IL-6的快速、灵敏、可视化检测^[83]。该芯片具有富集和检测功能^[84],其中富集芯片的尺寸为33 mm×13 mm×1.5 mm,检测芯片的尺寸为51 mm×15 mm×0.8 mm,将超顺磁免疫测定颗粒(超顺磁性粒子与IL-6抗体孵育)固定在富集芯片上,在芯片下施减弱磁场使得细胞培养液中的靶蛋白IL-6被免疫测定颗粒连续捕获。待样品完全富集后,通过流体驱动富集芯片中的颗粒转移到检测芯片中,在芯片的硝酸纤维素膜上利用抗体抗原特异性结合原理进行检测。整个检测设备的体积为15 cm×7 cm×17 cm,质量仅为445 g,检测结果可直接通过观察进行定性解释,也可以通过相机捕获的图像进行半定量分析,实现IL-6的在轨检测。2022年11月29日,神舟十五号载人飞船搭载Yang等^[85]研发的微流体集成系统(WormSpace μ -TAS)飞往中国空间站(China Space Station, CSS),对秀丽隐杆线虫进行单蠕虫水平的在轨监测,研究不同空间环境因素(例如微重力、辐射)对线虫的生物学影响。微流体集成系统带有阵列微流控芯片(WormChip-4.8.1)和可更换的微流控模块(WormChip cartridge),与CSS上的实验设施兼容。4种秀丽隐杆线虫菌株(N2, LS292, AM141, TJ356)从入口处注入芯片,之后将芯片组装到封闭的微流控模块盒中。组装好的模块质量不到2.8 kg,

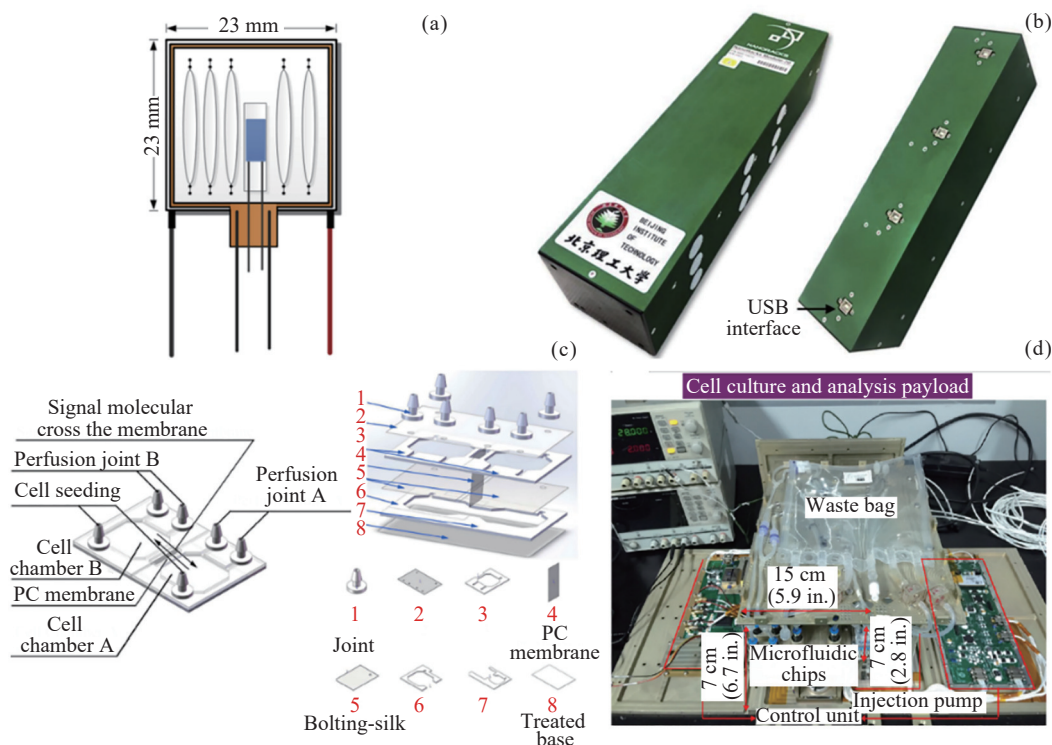


图6 (a) PCR 芯片, (b) 国际空间站实验 IGM-BIT-1 载荷, (c) 细胞共培养微流控芯片, (d) 细胞培养和分析有效载荷
Fig. 6 (a) PCR chip design, (b) IGM-BIT-1 payload on the International Space Station,
(c) cell co-culture microfluidic chip, (d) cell culture and analysis payload

尺寸约为 $224\text{ mm} \times 224\text{ mm} \times 119\text{ mm}$, 有利于飞行发射和在轨操作. 通过程序化控制技术操控蠕虫液体培养基, 并利用安装在三维运输台上的摄像头进行多功能成像, 在 CSS 上实现了基于微流控芯片的秀丽隐杆线虫菌株培养 30 天, 成功获得线虫的视频以及明场和荧光图像, 通过进行体长、体宽、体弯曲频率和荧光蛋白数量变化等分析, 表征其生长发育和运动. 此外, 神舟十五号载人飞船还搭载了东南大学苏州医疗器械研究院和中国航天员科研训练中心共同开发制作的血管组织芯片, 在 CSS 上完成了国际首例微重力条件下的空间器官芯片长期在轨培养实验. 该芯片的血管结构被制造为圆柱形, 人平滑肌细胞和凝胶混合物注射到模具中进行凝胶化后, 再将人脐静脉内皮细胞注射到血管结构内表面进行涂层, 以形成功能性内皮^[86]. 研究对其进行微流体培养以确保血管的稳定性, 同时结合影像学分析方法, 实时观察并将采集到的血管形态变化进行分析, 对长期航天飞行导致心血管系统功能失调的问题进行研究, 并筛选药物寻找对抗措施.

5 结论与展望

随着空间和深空探测任务的不断推进, 如何保障航天员长期在轨飞行时的身心健康是目前亟待解决的科学问题, 有必要在轨开展多项空间生命科学研究, 寻找空间飞行引起的多种生理病理变化的对抗措施. 由于空间环境的特殊性, 研究通常需对地面实验设备进行适应性改进, 减小空间科学实验样本体积和质量, 降低实验成本. 近年来 NASA 提出的多个项目均针对设备小型化、自动化、低功耗、密封性和与空间站接口对接等系列问题在地面对设备进行改造, 成功降低了空间飞行实验成本, 并提高了任务执行的成功率. 微流控芯片由于其小型化和多功能特性已逐步受到关注, 并开始成为空间实验样本的重要载体. 当在空间开展微流控芯片相关实验时, 开发使用的芯片须适应空间飞行环境的特殊性, 一是需满足低排放和结构密封要求, 防止空间飞行时的流体泄漏和生物污染; 二是其搭载平台应能够适应振动、温度剧变和力学环境变化, 并能够屏蔽保护芯片内样品免受辐射; 三是自主运行, 在实验过程中尽量减少人为操作.

此外, 微流控芯片的应用发展还与其他学科与技术的辅助密不可分。首先, 随着人工智能技术的快速发展, 其与微流控芯片技术相结合可辅助降低人为主观因素的干扰, 实现实时监测和反馈, 并通过机器学习和深度学习分析芯片上的数据可实现实时调整实验参数, 以优化实验结果, 研究提升实时在轨实验效率。其次, 高通量、高维度的实验数据不断涌现, 这对于利用微流控芯片开展蛋白质和基因组学研究时的大数据分析提出了更高要求, 如何存储和处理海量数据成为航天任务中硬件设备、软件和通信技术亟需解决的关键问题。此外, 由于空间环境飞行的特殊性和不可预知性, 微流控芯片的制作也对未来开发更多具有优良生物兼容性和稳定性的材料提出了更高需求。未来微流控芯片及多器官芯片在空间生命科学中的应用仍需多学科协同发展, 为长期探索空间疾病的发生发展机制、寻找防控和对抗措施提供更有力的技术支撑。

参考文献

- [1] WHITESIDES G M. The origins and the future of microfluidics[J]. *Nature*, 2006, **442**(7101): 368-373
- [2] EL-ALI J, SORGER P K, JENSEN K F. Cells on chips[J]. *Nature*, 2006, **442**(7101): 403-411
- [3] BAISDEN D L, BEVEN G E, CAMPBELL M R, *et al.* Human health and performance for long-duration space-flight[J]. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*, 2008, **79**(6): 629-635
- [4] BASNER M, DINGES D F, MOLLICONE D J, *et al.* Psychological and behavioral changes during confinement in a 520-day simulated interplanetary mission to Mars[J]. *PLoS One*, 2014, **9**(3): e93298
- [5] MATSUSAKI M, CASE C P, AKASHI M. Three-dimensional cell culture technique and pathophysiology[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2014, **74**: 95-103
- [6] KRAKOS A. Lab-on-chip technologies for space research-current trends and prospects[J]. *Microchimica Acta*, 2024, **191**(1): 31
- [7] MANZ A, GRABER N, WIDMER H M. Miniaturized total chemical analysis systems: a novel concept for chemical sensing[J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 1990, **1**(1/2/3/4/5/6): 244-248
- [8] JED HARRISON D, FLURI K, SEILER K, *et al.* Micromachining a miniaturized capillary electrophoresis-based chemical analysis system on a chip[J]. *Science*, 1993, **261**(5123): 895-897
- [9] CHRISTEN J B, ANDREOU A G. Design, fabrication, and testing of a hybrid CMOS/PDMS microsystem for cell culture and incubation[J]. *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems*, 2007, **1**(1): 3-18
- [10] VAN DEN DRIESCHE S, LUCKLUM F, BUNGE F, *et al.* 3D printing solutions for microfluidic chip-to-world connections[J]. *Micromachines*, 2018, **9**(2): 71
- [11] AU A K, LAI H, UTELA B R, *et al.* Microvalves and micropumps for BioMEMS[J]. *Micromachines*, 2011, **2**(2): 179-220
- [12] LIU Linbo, JIANG Zhuo, SHEN Xuanxuan, *et al.* Research and challenges of micropumps and microvalves in microfluidic systems[J]. *Food & Machinery*, 2024, **40**(2): 9-20,27 (刘林波, 蒋卓, 申旋旋, 等. 微流控系统中微泵和微阀的研究与挑战 [J]. *食品与机械*, 2024, **40**(2): 9-20,27)
- [13] TIAN C, TU Q, LIU W M, *et al.* Recent advances in microfluidic technologies for organ-on-a-chip[J]. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 2019, **117**: 146-156
- [14] YOUNG E W K, BEEBE D J. Fundamentals of microfluidic cell culture in controlled microenvironments[J]. *Chemical Society Reviews*, 2010, **39**(3): 1036-1048
- [15] LIU Cui, YANG Shucheng, LI Min, *et al.* Drug screening new technologies and their applications[J]. *Journal of Instrumental Analysis*, 2015, **34**(11): 1324-1330 (刘翠, 杨书程, 李民, 等. 药物筛选新技术及其应用进展 [J]. *分析测试学报*, 2015, **34**(11): 1324-1330)
- [16] CARD A, CALDWELL C, MIN H, *et al.* High-throughput biochemical kinase selectivity assays: panel development and screening applications[J]. *Journal of Biomolecular Screening*, 2009, **14**(1): 31-42
- [17] DE SANTIS R, CIAMMARUCONI A, FAGGIONI G, *et al.* High throughput MLVA-16 typing for *Brucella* based on the microfluidics technology[J]. *BMC Microbiology*, 2011, **11**(1): 60
- [18] TANG Q Q, LI X Y, LAI C, *et al.* Fabrication of a hydroxyapatite-PDMS microfluidic chip for bone-related cell culture and drug screening[J]. *Bioactive Materials*, 2021, **6**(1): 169-178
- [19] WONG A H H, LI H R, JIA Y W, *et al.* Drug screening of cancer cell lines and human primary tumors using droplet microfluidics[J]. *Scientific Reports*, 2017, **7**(1): 9109
- [20] LEE M Y, KUMAR R A, SUKUMARAN S M, *et al.* Three-dimensional cellular microarray for high-throughput toxicology assays[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2008, **105**(1): 59-63
- [21] ENGLERT D L, MANSON M D, JAYARAMAN A. Flow-based microfluidic device for quantifying bacterial chemotaxis in stable, competing gradients[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2009, **75**(13): 4557-4564
- [22] LIU D Y, WANG L H, ZHONG R T, *et al.* Parallel microfluidic networks for studying cellular response to chemical modulation[J]. *Journal of Biotechnology*, 2007, **131**(3): 286-292
- [23] SAADI W, WANG S J, LIN F, *et al.* A parallel-gradient

- microfluidic chamber for quantitative analysis of breast cancer cell chemotaxis[J]. *Biomedical Microdevices*, 2006, **8**(2): 109-118
- [24] YE N N, QIN J H, SHI W W, *et al.* Cell-based high content screening using an integrated microfluidic device[J]. *Lab on a Chip*, 2007, **7**(12): 1696-1704
- [25] KAMINSKI T S, GARSTECKI P. Controlled droplet microfluidic systems for multistep chemical and biological assays[J]. *Chemical Society Reviews*, 2017, **46**(20): 6210-6226
- [26] LIANG Yixiao, PAN Jianzhang, FANG Qun. Research advances of high-throughput cell-based drug screening systems based on microfluidic technique[J]. *Chinese Journal of Chromatography*, 2021, **39**(6): 567-577 (梁怡萧, 潘建章, 方群. 基于微流控技术的细胞水平高通量药物筛选系统的研究进展[J]. *色谱*, 2021, **39**(6): 567-577)
- [27] YANG F, CHEN Z G, PAN J B, *et al.* An integrated microfluidic array system for evaluating toxicity and teratogenicity of drugs on embryonic zebrafish developmental dynamics[J]. *Biomicrofluidics*, 2011, **5**(2): 24115
- [28] LI Shunji, XIAO Yujin, CHEN Peng, *et al.* Current advances in in-vitro diagnostic techniques based on microfluidic chip[J]. *Journal of Analytical Science*, 2020, **36**(5): 639-645 (李顺基, 肖育劲, 陈鹏, 等. 微流控芯片技术在体外诊断领域中的应用进展[J]. *分析科学学报*, 2020, **36**(5): 639-645)
- [29] HOSOKAWA M, ASAMI M, NAKAMURA S, *et al.* Leukocyte counting from a small amount of whole blood using a size-controlled microcavity array[J]. *Biotechnology and Bioengineering*, 2012, **109**(8): 2017-2024
- [30] WILDING P, KRICKA L J, CHENG J, *et al.* Integrated cell isolation and polymerase chain reaction analysis using silicon microfilter chambers[J]. *Analytical Biochemistry*, 1998, **257**(2): 95-100
- [31] KIM A S, HOEK E M V. Cake structure in dead-end membrane filtration: monte carlo simulations[J]. *Environmental Engineering Science*, 2002, **19**(6): 373-386
- [32] CHEN X, CUI D F, LIU C C, *et al.* Microfluidic chip for blood cell separation and collection based on crossflow filtration[J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2008, **130**(1): 216-221
- [33] LI X, CHEN W Q, LIU G Y, *et al.* Continuous-flow microfluidic blood cell sorting for unprocessed whole blood using surface-micromachined microfiltration membranes[J]. *Lab on a Chip*, 2014, **14**(14): 2565-2575
- [34] JING W W, ZHAO W, LIU S X, *et al.* Microfluidic device for efficient airborne bacteria capture and enrichment[J]. *Analytical Chemistry*, 2013, **85**(10): 5255-5262
- [35] JING W W, JIANG X R, ZHAO W, *et al.* Microfluidic platform for direct capture and analysis of airborne *Mycobacterium tuberculosis*[J]. *Analytical Chemistry*, 2014, **86**(12): 5815-5821
- [36] CHENG Z Y, CHOI N, WANG R, *et al.* Simultaneous detection of dual prostate specific antigens using surface-enhanced Raman scattering-based immunoassay for accurate diagnosis of prostate cancer[J]. *ACS Nano*, 2017, **11**(5): 4926-4933
- [37] IM H, SHAO H L, PARK Y I, *et al.* Label-free detection and molecular profiling of exosomes with a nano-plasmonic sensor[J]. *Nature Biotechnology*, 2014, **32**(5): 490-495
- [38] FU Y, WANG N X, YANG A N, *et al.* Highly sensitive detection of protein biomarkers with organic electrochemical transistors[J]. *Advanced Materials*, 2017, **29**(41): 1703787
- [39] ZEMING K K, SALAFI T, SHIKHA S, *et al.* Fluorescent label-free quantitative detection of nano-sized bioparticles using a pillar array[J]. *Nature Communications*, 2018, **9**(1): 1254
- [40] KONG X Z, CHENG L, DONG Z Z, *et al.* Rapid *Cryptococcus* electroporated-lysis and sensitive detection on a miniaturized platform[J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2024, **250**: 116096
- [41] WANG Z Y, YAN B, NI Y L, *et al.* A portable, integrated microfluidics for rapid and sensitive diagnosis of *Streptococcus agalactiae* in resource-limited environments[J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2024, **247**: 115917
- [42] DONG Z Z, WANG Y S, XU G L, *et al.* Genetic and phenotypic profiling of single living circulating tumor cells from patients with microfluidics[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2024, **121**(19): e2315168121
- [43] YU Z L, LU S J, HUANG Y Y. Microfluidic whole genome amplification device for single cell sequencing[J]. *Analytical Chemistry*, 2014, **86**(19): 9386-9390
- [44] LI Y Y, LI H, XIE Y P, *et al.* An integrated strategy for mass spectrometry-based multiomics analysis of single cells[J]. *Analytical Chemistry*, 2021, **93**(42): 14059-14067
- [45] BHATIA S N, INGBER D E. Microfluidic organs-on-chips[J]. *Nature Biotechnology*, 2014, **32**(8): 760-772
- [46] VAN DER MEER A D, VAN DEN BERG A. Organs-on-chips: breaking the *in vitro* impasse[J]. *Integrative Biology*, 2012, **4**(5): 461-470
- [47] INGBER D E. Human organs-on-chips for disease modeling, drug development and personalized medicine[J]. *Nature Reviews Genetics*, 2022, **23**(8): 467-491
- [48] HUH D, MATTHEWS B D, MAMMOTO A, *et al.* Reconstituting organ-level lung functions on a chip[J]. *Science*, 2010, **328**(5986): 1662-1668
- [49] DAN HUH D. A human breathing lung-on-a-chip[J]. *Annals of the American Thoracic Society*, 2015, **12**(S1): S42-S44
- [50] ZHANG M, XU C, JIANG L, *et al.* A 3D human lung-on-a-chip model for nanotoxicity testing[J]. *Toxicology Research*, 2018, **7**(6): 1048-1060
- [51] ZHU Y J, SUN L Y, WANG Y, *et al.* A biomimetic human lung-on-a-chip with colorful display of microphysiological breath[J]. *Advanced Materials*, 2022, **34**(13): 2108972
- [52] WITTKOWSKIE C, REILLY G C, LACROIX D, *et al.* In

- vitro* bone cell models: impact of fluid shear stress on bone formation[J]. *Front Bioengineering and Biotechnology*, 2016, **4**: 87
- [53] BABALIARI E, PETEKIDIS G, CHATZINIKOLAIDOU M. A precisely flow-controlled microfluidic system for enhanced pre-osteoblastic cell response for bone tissue engineering[J]. *Bioengineering (Basel)*, 2018, **5**(3): 66
- [54] YANG Y C, HONG Q H, LEI K F, *et al.* The novel membrane-type micro-system to assess the bonus effect of physiological and physical stimuli on bone regeneration[J]. *BioChip Journal*, 2021, **15**(3): 243-251
- [55] PARK S H, SIM W Y, MIN B H, *et al.* Chip-based comparison of the osteogenesis of human bone marrow- and adipose tissue-derived mesenchymal stem cells under mechanical stimulation[J]. *PLoS One*, 2012, **7**(9): e46689
- [56] MAULE J, WAINWRIGHT N, STEELE A, *et al.* Rapid culture-independent microbial analysis aboard the International Space Station (ISS)[J]. *Astrobiology*, 2009, **9**(8): 759-775
- [57] DANILO T. Tissue chips in spaces[EB/OL]. (2020-03-09) [2024-09-25]. <https://ncats.nih.gov/tissuechip/projects/space>
- [58] PRZYSTUPSKI D, GÓRSKA A, MICHEL O, *et al.* Testing Lab-on-a-Chip technology for culturing human melanoma cells under simulated microgravity[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, **13**(3): 402
- [59] DU J, ZENG L, YU Z T, *et al.* Magnetic force-based microfluidic chip for plant seed levitation to simulate microgravity environment[C]//34th IEEE International Conference on Micro Electro Mechanical Systems (MEMS). Gainesville, FL, USA: IEEE, 2021
- [60] WANG J S, MENG J, DING G G, *et al.* A novel microfluidic capture and monitoring method for assessing physiological damage of *C. elegans* under microgravity[J]. *Electrophoresis*, 2019, **40**(6): 922-929
- [61] BANG F B. A bacterial disease of *Limulus polyphemus*[J]. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*, 1956, **98**(5): 325-351
- [62] MORRIS H C, DAMON M, MAULE J, *et al.* Rapid culture-independent microbial analysis aboard the International Space Station (ISS) stage two: quantifying three microbial biomarkers[J]. *Astrobiology*, 2012, **12**(9): 830-840
- [63] ZHENG W, HSU H, ZHONG M, *et al.* China's first-phase Mars Exploration Program: Yinghuo-1 orbiter[J]. *Planetary and Space Science*, 2013, **86**: 155-159
- [64] SIMS M R, CULLEN D C, RIX C S, *et al.* Development status of the life marker chip instrument for ExoMars[J]. *Planetary and Space Science*, 2012, **72**(1): 129-137
- [65] CHAN E. The Reusable Handheld Electrolyte and Lab Technology for Humans (rHEALTH) sensor[R]. New York: NASA, 2015
- [66] JONES-ISAAC K A, LIDBERG K A, YEUNG C K, *et al.* Development of a kidney microphysiological system hardware platform for microgravity studies[J]. *Npj Microgravity*, 2024, **10**(1): 54
- [67] LIDBERG K A, JONES-ISAAC K, YANG J D, *et al.* Modeling cellular responses to serum and vitamin D in microgravity using a human kidney microphysiological system[J]. *Npj Microgravity*, 2024, **10**(1): 75
- [68] DWIVEDI G, FLAMAN L, ALAYBEYOGLU B, *et al.* Effects of dexamethasone and IGF-1 on post-traumatic osteoarthritis-like catabolic changes in a human cartilage-bone-synovium microphysiological system in space and ground control tissues on earth[J]. *Frontiers in Space Technologies*, 2024, **5**: 1358412
- [69] GIZA S, MOJICA-SANTIAGO J A, PARAFATI M, *et al.* Microphysiological system for studying contractile differences in young, active, and old, sedentary adult derived skeletal muscle cells[J]. *Aging Cell*, 2022, **21**(7): e13650
- [70] DI FILIPPO E S, CHIAPPALUPI S, FALONE S, *et al.* The MyoGravity project to study real microgravity effects on human muscle precursor cells and tissue[J]. *Npj Microgravity*, 2024, **10**(1): 92
- [71] PARAFATI M, GIZA S, SHENOY T S, *et al.* Human skeletal muscle tissue chip autonomous payload reveals changes in fiber type and metabolic gene expression due to spaceflight[J]. *NPJ Microgravity*, 2023, **9**(1): 77
- [72] SCHREPFER S. Microgravity as model for immunological senescence and its impact on tissue stem cells and regeneration[DB/OL]. (2017-06-15) [2024-09-25]. <https://reporter.nih.gov/project-details/9403001>
- [73] WORTHEN G S. Lung host defense in microgravity[DB/OL]. (2017-06-15) [2024-09-25]. <https://reporter.nih.gov/project-details/9403062>
- [74] HINOJOSA C D. Organs-on-chips as a platform for studying effects of microgravity on human physiology: Blood-brain barrier-chip in health and disease[DB/OL]. (2017-07-15) [2024-09-25]. <https://reporter.nih.gov/project-details/9402972>
- [75] HINOJOSA C D. Organ-chips as a platform for studying effects of space on human enteric physiology: interactions of epithelial mucosa with sensory neurons and microbiome[DB/OL]. (2018-09-20) [2024-09-25]. <https://reporter.nih.gov/project-details/9645490>
- [76] LOW L A, GIULIANOTTI M A. Tissue chips in space: modeling human diseases in microgravity[J]. *Pharmaceutical Research*, 2020, **37**(1): 8
- [77] HUGHSON R L, HELM A, DURANTE M. Heart in space: effect of the extraterrestrial environment on the cardiovascular system[J]. *Nature Reviews Cardiology*, 2018, **15**(3): 167-180
- [78] WU J C. Effect of microgravity on drug responses using engineered heart tissues[DB/OL]. (2018-09-20) [2024-09-25]. <https://reporter.nih.gov/project-details/9644885>
- [79] LAFLAMME M A, MURRY C E. Heart regeneration[J]. *Nature*, 2011, **473**(7347): 326-335
- [80] KIM D H. A human iPSC-based 3D microphysiological sys-

- tem for modeling cardiac dysfunction in microgravity[DB/OL]. (2018-09-20) [2024-09-25]. <https://reporter.nih.gov/project-details/9644709>
- [81] ZHAO Yingying, LI Qin, GE Yang, *et al.* Application of microfluidic chip in blood analysis and its prospects in space medicine[J]. *Space Medicine & Medical Engineering*, 2012, **25**(4): 307-312 (赵莹莹, 李勤, 葛洋, 等. 微流控芯片在血液检验中的应用及航天医学应用前景分析 [J]. 航天医学与医学工程, 2012, **25**(4): 307-312)
- [82] YANG C H, DENG Y L, REN H, *et al.* A multi-channel polymerase chain reaction lab-on-a-chip and its application in spaceflight experiment for the study of gene mutation[J]. *Acta Astronautica*, 2020, **166**: 590-598
- [83] CHEN Y, PEI S Z, YAN L B, *et al.* Design and surface modification of a microfluidic chip for intercellular interactions research during space flight[J]. *Acta Astronautica*, 2020, **166**: 619-627
- [84] LI Y R, LV X F, GENG L N, *et al.* A chip-based scientific payload technology for visual detection of proteins and its application in spaceflight[J]. *Acta Astronautica*, 2020, **170**: 601-608
- [85] YANG Q Q, ZHONG R T, CHANG W B, *et al.* Worm-Space μ -TAS enabling automated on-chip multi-strain culturing and multi-function imaging of *Caenorhabditis elegans* at the single-worm level on the China Space Station[J]. *Lab on a Chip*, 2024, **24**(14): 3388-3402
- [86] WANG L, CHEN Z Z, XU Z Y, *et al.* A new approach of using organ-on-a-chip and fluid-structure interaction modeling to investigate biomechanical characteristics in tissue-engineered blood vessels[J]. *Frontiers in Physiology*, 2023, **14**: 1210826

作者简介



魏栋苹 女, 2000年3月出生于山西省大同市, 现就读于北京航空航天大学生物与医学工程学院, 硕士研究生. 研究方向为航天生物医学工程, 空间生命科学.
E-mail: weidongping@buaa.edu.cn



杨肖 (通信作者) 女, 1985年10月出生于内蒙古呼和浩特市, 北京航空航天大学生物与医学工程学院副教授, 博士生导师, 主要研究方向为航天生物医学工程, 空间生命科学, 失重性骨丢失机制研究, 骨组织细胞的力学生物学与生物力学等.
E-mail: xiaoyang@buaa.edu.cn