·综 述·

器官芯片技术在药物毒理学领域的研究现状及应用前景

张文庆[1#]，王璇璇[1#]，黄安琪[1]，谢 地[1]，辛梦茹[1]，刘薇芝[1*]，胡汉昆[1,2,3*]
（1. 武汉大学中南医院药学部，湖北武汉 430071；2. 湖北精微格致创新医药研究有限公司，湖北武汉 430074；
3. 苏州欧奇普系统科技有限公司，江苏苏州 215000）

摘要：传统的药物毒理学研究多以实验动物为研究对象，但动物试验易受多种因素影响，难以完全模拟药物在人体内的毒性反应，在预测药物毒性方面存在缺乏灵敏度和特异性等问题。器官芯片技术通过构建心、肝及肾脏等器官芯片，开展体外毒理学评价，在药物毒理学领域日益受到关注。文章对国内外器官芯片技术在药物毒理学领域的研究现状、存在的挑战及应用前景进行综述，为该技术的发展和应用提供参考。

关键词：器官芯片；药物毒理学；在线检测；标准化
中图分类号：TN492；R318 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2023)01-0083-07
DOI：10.13683/j.wph.2023.01.014

Research status and application prospect of organ-on-chip technology in the field of drug toxicology

ZHANG Wenqing[1#], WANG Xuanxuan[1#], HUANG Anqi[1], XIE Di[1], XIN Mengru[1], LIU Weizhi[1*], HU Hankun[1,2,3*]
(*1. Department of Pharmacy, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei Province, China;*
2. Hubei Micro-explore Innovative Pharmaceutical Research Co., Ltd., Wuhan 430074, Hubei Province, China;
3. Suzhou Organ-on-a-Chip System Science and Technology Co., Ltd., Suzhou 215000, Jiangsu Province, China)

Abstract: Traditional toxicological studies of drugs mostly focused on experimental animals. However, animal experiments were susceptible to many factors, and it was difficult to completely simulate the toxic reaction of drugs in human body, and there was a lack of sensitivity and specificity to predict drug toxicity. Organ-on- chip technology had attracted increasing attention by constructing heart, liver, kidney and other organ chips to carry out toxicological evaluation in vitro. In this paper, the research status, challenges and application prospects of the new technology in drug toxicological evaluation were reviewed, in order to provide reference for the development and application of this technology.

Key words: organ-on-chip; drug toxicology; online detection; standardization

新药研发的基本原则是安全、有效以及质量可控，在非临床研究阶段的药物毒理学是对新药进入临床试验把第一道安全关的学科，又称为非临床安全性评价。由于新药研发发展迅猛，出现如抗体药、基因治疗以及基因修饰细胞产品等各种复杂的药物类型，因此选择合适的实验动物成为业内科学家们面临的首要问题。同时，由于其他动物与人类的种属差异，导致临床前的毒性发现难以类推到临床，因此加大了新药临床试验的风险。尽管非临床阶段可用体外与体内试验相结合的方法进行评价，但体外模型缺乏体内组织的微结构和完整的生理功能，存在体外到体内的预测差异。迄今为止，动物试验

收稿日期：2022-06-14
作者简介：张文庆，硕士研究生，研究方向：新药研发新技术。
王璇璇，硕士，药师，研究方向：药学新技术和医院药学。
通信作者：胡汉昆，主任药师，研究方向：新药研发与临床药学转化。
刘薇芝，副主任药师，研究方向：药学新技术和医院药学研究。
基金项目：基于开放许可交易的湖北省生物医药产业成果转化机制研究(CXRK2022000184)；中国药学会医院药学专业委员会重点科研项目(CPA-Z05-ZC-2022-002)；湖北省揭榜制项目(2022BEC035)

仍然是药物临床前安全性和有效性评价的重要研究方法，且被各国药监部门及业内接受。但随着各种新型药物，如基因治疗、基因修饰细胞治疗以及多功能抗体等出现，临床前相关动物模型难以构建，增加临床试验的风险。

越来越多的证据表明，动物模型在预测人类药物毒性方面缺乏灵敏度和特异性[1]。2014 年，一项分析 2 366 种药物对模型动物和人类影响的研究发现，动物试验（尤其是大鼠、小鼠和兔模型）的毒理结果与人类实际毒性反应存在差异[2]。针对在欧洲和美国停药、撤市的 578 种药物的研究表明，有近一半是因上市后药物不良反应和毒性因素停止销售[3]。动物试验虽推动了安全有效的药物被应用于临床，为医学进步做出重大贡献；然而，随着创新药研发种类的迅速发展，需要建立更多、更精准的模型与动物试验结合进行全证据链分析。

随着生命科学技术的高速发展，研究者们不断探索动物试验的替代方案。动物模型具有整体性，但与人体存在种属差异；人源细胞不存在种属差异，但缺乏整体性。器官芯片技术可通过在组织特异性立体环境中培养人源细胞，实现两者优势的结合。器官芯片通常由微流体、活细胞组织和刺激（给药）装备等关键部分组成，具有以下显著特征[4]：芯片平台上组织的三维性质和排列，可呈现和整合多种细胞类型（如实质细胞、间质细胞、血管细胞等），以反映细胞的生理平衡；呈现与建模组织相关的生物力学（如肺泡组织的拉伸力等）；器官芯片具有精准的尺寸和微通道，能够精确地实现细胞有序化，调控各种流体和化学参数以提供可控的培养条件，有效反映组织和器官的体内微观结构和功能特征。器官芯片可分为单器官芯片和多器官芯片，目前研究者们已成功构建肺（第一个，2010 年）、肝、肾、肠、心、脑、血液、骨骼、皮肤、神经、胰岛和肿瘤等单器官芯片和多种多器官芯片[5]。

1 器官芯片在药物毒理学方面的研究现状

器官芯片具有较好的体外仿生性能，用于药物毒理学评价所需检测样品用量少、检测时间短，具有便捷、灵敏以及快速等优点，尤其在药物的肝、肾和心脏毒理学评价方面展现出良好的应用前景。

1.1 肝芯片在药物毒性评价方面的应用

肝脏是药物和其他外源性物质毒性的主要靶器官之一[6]，药物引起的肝功能损伤是影响药物研发和使用的最常见原因。传统体外毒理学评价试验中，肝毒性的评估主要基于二维培养的永生化肝细胞系 HepG2 和原代肝细胞，缺点是代谢活性较低、肝脏特异性功能下降较快[7]。

三维培养条件下的肝芯片能够模拟体内肝组织的结构和功能。Lee 等[8] 首次在芯片上建立肝血窦模型，是一种反映内皮细胞和原代肝细胞间质结构的芯片，在间隙外灌注培养基，可保持有效的物质交换。Ho 等[9] 利用径向电场梯度进行电泳，将肝细胞与上皮细胞分布在二甲基硅氧烷芯片上，模拟肝脏基本功能单位——肝小叶的结构。Jang 等[10] 研发了一种模拟肝脏的微流控芯片系统，采用“三明治”培养法，实现肝实质细胞与肝窦内皮细胞、库普弗细胞以及星状细胞在生理灌流条件下的共同培养，从而更好地模拟肝脏功能。

研究表明，肝芯片可作为药物性肝功能损伤体外评价的有效工具[11]。Prot 等[12] 利用肝芯片评价对乙酰氨基酚（paracetamol）对肝细胞的毒性作用，观察到对乙酰氨基酚可引起钙离子稳态失调、脂质过氧化和细胞凋亡等现象，证明肝芯片在药物毒性预测方面具有潜力。Jang 等[10] 研发的肝芯片可以检测脂肪变性、胆汁淤积和纤维化等肝毒性多种表型，并评估药物毒性作用。在 Ewart 等[13] 开展的研究中，780 个肝芯片用于检测 27 种已知肝毒性和非肝毒性药物，结果表明，肝芯片具有 80% 的灵敏度和 100% 的特异性，结合校正蛋白质可使灵敏度提高至 87%，表明肝芯片在识别肝毒性药物方面具有一定优势。利福平（rifampicin）、双氯芬酸（diclofenac）、氟康唑（fluconazole）、安非他酮（bupropion hydrochloride tablet）以及右美沙芬（dextromethorphan）等多种药物

的肝毒性已通过肝芯片进行评价。

1.2 肾芯片在药物毒性评价方面的应用

大部分药物及其代谢产物需经肾脏排出体外，药物肾毒性可能会造成肾脏滤过功能的不可逆性损伤。近 10 余年，药物性肾功能损伤发生率呈上升趋势，药物肾毒性约占严重药物不良反应的 25%[11]。肾脏负责过滤和重吸收，肾单位为最小功能单位，由肾小球、肾小囊和肾小管组成，每个肾单位都发挥着与肾脏整体相似的功能。这种超微结构非常适合体外器官芯片的构建。

Jang 等 [14] 最早使用小鼠肾脏内髓集合管细胞来模拟肾脏滤过功能，制作多层肾细胞微流控系统。该系统可提供一个仿生环境，通过流体剪切力促进细胞极化和骨架重组，模拟肾小管功能。2013 年，同样的微流控系统被用于培养人原代肾上皮细胞 [15]，该系统能够直接可视化和定量分析完整肾小管的各种生物过程，有助于研究肾功能和肾脏疾病的基本分子机制。在药物肾毒性试验中，肾芯片显示出一定优势，如流体剪切应力的存在使细胞对药物更加敏感，原代细胞的使用使体外肾毒性试验与体内试验结果在生理上更加相关。Jang 等 [15] 在芯片上培养原代肾上皮细胞用于药物转运和肾毒性评估，与常规培养条件相比，芯片的毒性测试结果更接近体内情况，在临床前安全性评价研究中具有应用潜力。Qu 等 [16] 开发了一种多层微流控装置来模拟肾单位，含肾小球、肾小囊、近端管腔以及管周毛细血管功能单元。在该微型装置中，人工肾血流和肾小球滤液流同时循环来模拟肾单位功能。为研究药物引起的肾毒性，试验组在肾血流中加入阿霉素 (adriamycin) 或顺铂 (cisplatin)，研究药物对肾细胞的损伤，通过测量多种生物标记物，研究阿霉素和顺铂引起肾细胞损伤的机制。研究表明，肾芯片可作为药物肾毒性评价的有效手段。目前，化疗药如环磷酰胺 (cyclophosphamide)、顺铂和阿霉素等，抗生素如多黏菌素 (polymyxin) 和庆大霉素 (gentamicin) 等，其肾毒性均已基于肾器官芯片进行评价。

1.3 心脏芯片在药物毒性评价方面的应用

自 20 世纪 90 年代以来，获批上市的药物中几乎有一半由于心血管并发症被撤回，大量的药物Ⅰ期临床试验失败也可归因于心血管毒性。因此，对药物心脏毒性评估的器官芯片也备受关注。

心脏被称为“生命引擎”，将血液泵送到全身，向其他器官输送营养或代谢产物，这是人体维持正常生理活动的关键功能。2017 年，Lu 等 [17] 使用人诱导多能干细胞衍生的心肌细胞 (human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocyte，hiPSC-CMs)，构建用于药物毒性筛查的功能性三维人心脏组织模型，测试部分抗菌药物、抗糖尿病药物和抗肿瘤药物。与传统的活力测定相比，该心脏模型在预测药物诱导的心脏毒性作用方面更敏感，与临床观察结果的一致性良好。Qian 等 [18] 使用 hiPSC-CMs 构建心脏芯片，测试去甲肾上腺素 (norepinephrine) 的作用效果。Maoz 等 [19] 将多电极阵列和用于经上皮电阻测量的电极集成到芯片中，使用 hiPSC-CMs 建立一个可以监测炎症反应和肾上腺素对心脏功能影响的微流控装置。Lind 等 [20] 在一种仪器化的 24 孔板平台上重现心室层状结构组织，并基于该芯片平台对 12 种不同剂量药物的心脏毒性进行评价研究。目前，去甲肾上腺素、维拉帕米 (verapamil)、异丙肾上腺素 (isoprenaline)、特非那定 (terfenadine)、阿霉素以及部分抗菌药物、抗糖尿病药物和抗肿瘤药物，其心脏毒性均已基于心脏器官芯片进行了评价。

器官芯片作为评估药物心脏毒性的一种新方法，其具有常规细胞实验和动物试验无法比拟的优势，但仍存在一些突出问题需要解决，如如何将多种类型的细胞整合到芯片上，更好地模拟体内生理环境等。

1.4 多器官芯片在药物毒性评价方面的应用

单器官芯片通过在芯片上构建某一器官的最小功能单元以及模拟体内环境，从而实现体外良好的仿生学性能，在体外毒理学评价方面展示出良好的应用前景，但仍存在一定的局限性。机体是一个复杂结构，各组织、器官之间存在相互作用及影响，

如通过多种途径代谢的药物，单一器官芯片无法有效地反映药物作用的生理过程。基于此，许多学者在单器官芯片研究的基础上，开始尝试将多种器官、组织以及微环境集成到芯片平台中，开展药物毒性研究。

1.4.1 肝脏 - 肾脏芯片系统

Choucha-Snouber 等[21] 建立了肝 - 肾细胞共培养的微流控生物芯片。肝肾细胞分别培养在 2 个培养室，肝室中的灌流液可流入肾室。为研究 2 个器官的相互作用，在灌流液中加入抗肿瘤药异环磷酰胺（ifosfamide），通过检测细胞数量、代谢物以及钙离子释放量等指标分析药物毒性。结果显示，异环磷酰胺在肝室内形成代谢产物氯乙醛，使肾细胞的数量显著减少（下降 30%）。Chang 等[22] 通过构建人体肝 - 肾器官芯片对马兜铃酸 I 的毒性研究发现，马兜铃酸 I 经肝器官芯片代谢后，对人体肾小管上皮细胞的细胞毒性显著增加。

1.4.2 肝脏 - 心脏芯片系统

Yin 等[23] 开发了一种肝脏 - 心脏多器官芯片系统，用于评估经过肝脏代谢后抗抑郁药物的心脏安全性。该芯片系统含有聚碳酸酯多孔膜分隔的分隔室，可在多孔腔中共同培养肝细胞和心肌细胞，并可维持人体器官特异性功能，如白蛋白和尿素的合成等。基于该芯片系统开展的氯丙咪嗪（clomipramine）毒性研究发现，氯丙咪嗪经过肝代谢后的产物可引起心肌细胞搏动速率异常，钙离子信号重建受损等毒性反应。

1.4.3 心脏 - 肿瘤芯片系统

除构建模拟心肌的器官芯片之外，也有学者开始进行心脏和其他组织结合的研究。Kamei 等[24] 开发了微流控装置，将人类健康心脏细胞和肝癌（hepatoma）细胞集成在芯片上，建立人工血液循环回路，对抗肿瘤药阿霉素的疗效和心脏毒性作用进行研究。Weng 等[25] 设计了可同时培养诱导多能干细胞衍生的心肌细胞、内皮细胞和肿瘤细胞的三维微流控芯片系统，实时监测心肌细胞电生理变化，评估心肌细胞功能，对阿霉素和奥沙利铂（oxaliplatin）的疗效和心脏毒性进行评估。

2 器官芯片存在的问题和挑战

尽管器官芯片在药物毒性评估方面展现出明显优势，但其发展和应用仍然存在一定的局限和挑战。

2.1 细胞来源问题

首先是活细胞的来源。通常用于构建器官芯片的活细胞包括原代细胞、细胞系和诱导多能干细胞（induced pluripotent stem cell，iPSC）。对于大多数人体器官来说，原代细胞的优势在于表型成熟且具有功能性。其功能随着培养时间下降的问题可通过细胞共培养或灌注等方法弥补[26—27]。然而原代细胞难以获取、数量有限以及增值潜力低，且须通过侵入性操作采集[28]，患者来源细胞的不可用性和不可靠性也是一个重大障碍，如缺乏功能性的人类足细胞会阻碍芯片上具有选择性过滤特性肾小球结构的形成[5]。相比之下，细胞系相对容易培养和扩增，但通常缺乏目标器官的表型功能特征。尽管使用灌注和 /（或）共培养可以实现改善，通常没有更好的选择时，器官芯片才使用细胞系[29]。iPSC 可能是器官芯片的理想细胞来源，其来源于小细胞或组织样本（如血液），具有患者特异性，能够扩展和选择性分化成多个谱系[30]，为多器官芯片提供无限的患者特异性细胞来源。iPSC 可产生自体靶器官或组织，能够构建用于个性化疾病建模和药物筛选的患者特定器官芯片。使用单个 iPSC 生成器官芯片中的所有组织单元将能够表现基因型和表型的影响。例如，由患者 iPSC 衍生的神经元、星形胶质细胞和脑微血管内皮样细胞表现出对患者特异性屏障完整性的破坏和药物的血脑通透性[31]。然而，并非所有细胞谱系均可源自同一 iPSC 系，有效实现 iPSC 分化和成熟仍然是该领域的挑战之一。目前文献[30,32] 中已成功构建不同来源的由原代细胞、细胞系以及 iPSC 衍生的肝、肾器官芯片，使用不同来源细胞构建器官芯片的优点和缺点可能会因器官芯片的设计而异，这也对器官芯片的设计能力提出了要求。

2.2 高通量筛选和在线检测问题

基于器官芯片的高通量筛选尚未实现，基础研究走向应用存在一定的技术瓶颈。当前大多数器官芯片的应用通常与离线检测结合，检测物质的品种与数量有限，且常会破坏器官芯片所模拟的生物体内环境。目前已与器官芯片结合的在线检测方法主要包括两方面：①通过电化学监测芯片微环境，确定芯片模型的部分生物学功能，包括细胞层的完整性和线粒体的功能等。②光学检测，电化学传感和不连续质谱分析等分析手段，通过与器官芯片设备集成，分析目标分子。但这些所谓“在线检测手段”，在不同程度上存在器官芯片未能完全模拟生物体内微环境以及系统的不完全在线分析等现实问题[33]。

器官芯片与高端分析仪器耦合将是未来一个重要的发展方向。以质谱为例，其可在微量样本中对已知或未知的化合物进行高灵敏度的定性与定量分析，目前已初步实现在器官芯片中的半连续在线分析应用[34]。随着检测技术的不断发展，具有高灵敏度、高质量分辨率和高质量精度、宽动态范围等优点的高分辨质谱技术，在复杂样品检测以及组学研究中的应用越来越广泛[35]，其能够将化合物相对分子量高度精确到小数点后 4 位，从而准确推断出小分子物质的确切结构，且高分辨质谱技术在定性检测含有多种物质的复杂样品时，无需借助标准品对分析物和分析条件进行逐一优化，减少分析前处理的繁琐程度，对色谱的要求也较低[36]。当进行靶向定量研究时，可用内标来制定标准曲线，已实现单次检测对 1 000 种靶标物质绝对定量的商业化检测。目前，基于超高效液相色谱 - 高分辨质谱联用技术的非靶向代谢组学方法一次便可获得上万个质谱特征峰，相信随着质谱数据库的不断完善扩充，越来越多的谱图信息被注释，在进行代谢组学、脂质组学、蛋白组学检测时将有望获得更多、更准确的物质信息。

因此，将器官芯片与基于高分辨质谱的多组学整合分析技术相结合，乃至拓展、延伸到结合在线监测手段，即时、快速、高效地评估药物心肝肾毒性，将是器官芯片技术重要的发展方向。

2.3 芯片制造材料问题

用于制造器官芯片的载体材料聚二甲基硅氧烷价格适中，具有优异的光学清晰度、柔韧性和气体渗透性，被广泛用于载体平台制造，但会非特异性吸收小分子，包括一些药物。为减少载体材料对检测结果的干扰，多家研究机构正在开展对氨酯、苯乙烯 - 乙烯 - 丁烯 - 苯乙烯聚合物、环烯烃聚合物和共聚物等新材料的探索研究，以期找到更优质的载体材料。

2.4 器官芯片的标准化问题

目前，对器官芯片的研究开发以及检测结果的可靠性和可重复性，尚未建立统一和完善的评判标准。各公司和研究单位生产的芯片质量优劣、检测结果是否可验证，尚缺乏统一的有效评判手段。因此，在器官芯片发展过程中，逐步建立行业标准和完善各项质控指标，对器官芯片的应用和工业化良性发展具有重大影响。

3 器官芯片技术发展及展望

近年来，许多国家和组织正积极推动器官芯片的相关研究。2017 年，美国 FDA 与 Emulate 公司签订协议，将器官芯片技术作为毒理学测试平台。目前，Emulate 公司的器官芯片已安装在全世界超过 150 多个实验室中，如阿斯利康和强生等公司已与其进行多次合作，将器官芯片用于识别物种特异性毒性，从而能够更准确地预测药物对人类的影响。欧洲、亚太地区（主要包括中国、新加坡、韩国和日本等）也正在推进器官芯片技术的开发及应用。在Ⅰ期临床试验前，增加基于器官芯片的安全性和有效性评价试验，准确且有效评估药物毒性，避免风险事件的发生，已成为医学科学领域研究的前沿与热点。

器官芯片技术作为近年兴起的新技术，可弥补传统二维细胞培养模式与动物试验的不足，具有建立高度仿生的体外生理学模型的潜力，为开展体外药物疗效评估、毒理研究等提供新的平台。但在器官芯片的发展过程中仍面临诸多挑战，如细胞来源

问题、如何实现高通量筛选和在线检测问题、芯片材料的优化、器官芯片的标准化问题以及多器官芯片的集成开发等，仍需要进一步探索和完善。

参考文献：

[1] Van Norman GA. Limitations of animal studies for predicting toxicity in clinical trials Sci: is it time to rethink our current approach[J]. JACC Basic Transl Sci, 2019, 4(7): 845-854.

[2] Bailey J, Thew M, Balls M. An analysis of the use of animal models in predicting human toxicology and drug safety[J]. Altern Lab Anim, 2014, 42(3): 181-199.

[3] Siramshetty VB, Nickel J, Omieczynski C, *et al*. WITHDRAWN: a resource for withdrawn and discontinued drugs[J]. Nucleic Acids Res, 2016, 44(D1): D1080-D1086.

[4] Low LA, Mummery C, Berridge BR, *et al*. Organs-on-chips: into the next decade[J]. Nat Rev Drug Discov, 2021, 20(5): 345-361.

[5] 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.

[6] Cong Y, Han X, Wang Y, *et al*. Drug toxicity evaluation based on organ-on-a-chip technology: a review[J]. Micromachines(Basel), 2020, 11(4): 381.

[7] Kyffin JA, Sharma P, Leedale J, *et al*. Impact of cell types and culture methods on the functionality of *in vitro* liver systems: a review of cell systems for hepatotoxicity assessment[J]. Toxicol In Vitro, 2018, 48: 262-275

[8] Lee PJ, Hung PJ, Lee LP. An artificial liver sinusoid with a microfluidic endothelial-like barrier for primary hepatocyte culture[J]. Biotechnol Bioeng, 2007, 97(5): 1340-1346.

[9] Ho CT, Lin RZ, Chen RJ, *et al*. Liver-cell patterning lab chip: mimicking the morphology of liver lobule tissue[J]. Lab Chip, 2013, 13(18): 3578-3587.

[10] Jang KJ, Otieno MA, Ronxhi J, *et al*. Reproducing human and cross-species drug toxicities using a liver-Chip[J]. Sci Transl Med, 2019, 11(517): eaax5516.

[11] 丛烨, 王佑平, 韩夏荷, 等. 用于药物毒性评价的微流控器官芯片技术[J]. 世界中医药, 2020, 15(23): 3536-3544.

[12] Prot JM, Bunescu A, Elena-Herrmann B, *et al*. Predictive toxicology using systemic biology and liver microfluidic "on chip" approaches: application to acetaminophen injury[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2012, 259(3): 270-280.

[13] Ewart L, Apostolou A, Briggs SA, *et al*. Qualifying a human liver-chip for predictive toxicology: performance assessment and economic implications[J]. BioRxiv, 2021, 2021: 472674.

[14] Jang KJ, Suh KY. A multi-layer microfluidic device for efficient culture and analysis of renal tubular cells[J]. Lab Chip, 2010, 10(1): 36-42.

[15] Jang KJ, Mehr AP, Hamilton GA, *et al*. Human kidney proximal tubule-on-a-chip for drug transport and nephrotoxicity assessment[J]. Integr Biol(Camb), 2013, 5(9): 1119-1129.

[16] Qu Y, An F, Luo Y, *et al*. A nephron model for study of drug-induced acute kidney injury and assessment of drug-induced nephrotoxicity[J]. Biomaterials, 2018, 155: 41-53.

[17] Lu HF, Leong MF, Lim TC, *et al*. Engineering a functional three-dimensional human cardiac tissue model for drug toxicity screening[J]. Biofabrication, 2017, 9(2): 025011.

[18] Qian F, Huang C, Lin YD, *et al*. Simultaneous electrical recording of cardiac electrophysiology and contraction on chip[J]. Lab Chip, 2017, 17(10): 1732-1739.

[19] Maoz BM, Herland A, Henry OYF, *et al*. Organs-on-chips with combined multi-electrode array and transepithelial electrical resistance measurement capabilities[J]. Lab Chip, 2017, 17(3): 2294-2302.

[20] Lind JU, Yadid M, Perkins I, *et al*. Cardiac microphysiological devices with flexible thin-film sensors for higher-throughput drug screening[J]. Lab Chip, 2017, 17(21): 3692-3703.

[21] Choucha-Snouber L, Aninat C, Grsicom L, *et a1*. Investigation of ifoshmide nephrotoxicity induced in a liver-kidney co-ulture biochip[J]. Biotechnol Bioeng, 2013, 110(2): 597-608.

[22] Chang SY, Weber EJ, Sidorenko VS, *et al*. Human liver-kidney model elucidates the mechanisms of aristolochic acid nephrotoxicity[J]. JCI Insight, 2017, 2(22): e95978.

[23] 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.

[24] Kamei KI, Kato Y, Hirai Y, *et al*. Title Integrated heart/cancer on a chip to reproduce the side effectsof anti-cancer drugs *in vitro*[J]. RSC ADV, 2017, 7(58): 36777-36786.

[25] Weng KC, Kurokawa YK, Hajek BS, *et al*. Human induced pluripotent stem-cardiac-endothelial-tumor-on-a-chip to assess anticancer efficacy and cardiotoxicity[J]. Tissue Eng Part C Methods, 2020, 26(1): 44-55.

[26] Kostadinova R, Boess F, Applegate D, *et al*. A long-term three dimensional liver co-culture system for improved prediction

of clinically relevant drug-induced hepatotoxicity[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2013, 268(1): 1-16.

[27] Bhise NS, Manoharan V, Massa S, *et al*. A liver-on-a-chip platform with bioprinted hepatic spheroids[J]. Biofabrication, 2016, 8(1): 014101.

[28] Abaci HE, Gledhill K, Guo Z, *et al*. Pumpless microfluidic platform for drug testing on human skin equivalents[J]. Lab Chip, 2015, 15(3): 882-888.

[29] Shah P, Fritz JV, Glaab E, *et al*. A microfluidics-based *in vitro* model of the gastrointestinal human-microbe interface[J]. Nat Commun, 2016, 7: 11535.

[30] Ronaldson-Bouchard K, Vunjak-Novakovic G. Organs-on-a-chip: a fast track for engineer-ed human tissues in drug development[J]. Cell Stem Cell, 2018, 22(3): 310-324.

[31] Vatine GD, Barrile R, Workman MJ, *et al*. Human iPSC-derived blood-brain barrier chips enable disease modeling and personalized medicine applications[J]. Cell Stem Cell, 2019, 24(6): 995-1005.

[32] Schepers A, Li C, Chhabra A, *et al*. Engineering a perfusable 3D human liver platform from iPS cells[J]. Lab Chip, 2016, 16(14): 2644-2653.

[33] Cho S, Islas-Robles A, Nicolini AM, *et al*. *In situ*, dual-mode monitoring of organ-on-a-chip with smartphone-based fluorescence microscope[J]. Biosens Bioelectron, 2016, 86: 697-705.

[34] Santbergen MJC, Zande MVD, Bouwmeester H, *et al*. Online and in situ analysis of organs-on-a-chip[J]. Trends Analyt Chem, 2019, 115: 138-146.

[35] Gavage M, Delahaut P, Gillard N, *et al*. Suitability of high-resolution mass spectrometry for routine analysis of small molecules in food, feed and water for safety and authenticity purposes: a review[J]. Foods, 2021, 10(3): 601.

[36] 王聪, 梁瑞强, 曹进, 等. 高分辨质谱在食品检测分析中的应用进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2018, 9(5): 1038-1044.

(编辑：刘玲玲)

(上接第50页)

[12] 李慧, 马莉, 王永霞. 宫颈癌患者阴道微生态状况分析[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(2): 276-279.

[13] 赵阅, 张丽, 任青玲. 加味二妙颗粒联合干扰素调节宫颈阴道微生态清除HR-HPV感染临床研究[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(4): 896-899.

[14] 曾琼, 周忠明, 谷晓昱, 等. 椿乳凝胶治疗湿热瘀阻型慢性宫颈炎临床观察[J]. 湖北中医杂志, 2010, 32(11): 40-41.

[15] 刘迪, 张冰洋, 姚铁, 等. 乳香化学成分及药理作用研究进展[J]. 中草药, 2020, 51(22): 5900-5914.

[16] Mealey K, Braverman PK, Koenigs LMP. Why a pelvic exam is needed to diagnose cervicitis and pelvic inflammatory disease[J]. Ann Emerg Med, 2019, 73(4): 424-425.

[17] Ma H, Huang Q, Qu W, *et al*. *In vivo* and *in vitro* anti-inflammatory effects of *Sophora* flavescens residues[J]. J Ethnopharmacol, 2018, 224: 497-503.

[18] Wang X, Chen W, Jin Y, *et al*. Effect of *Sophora* flavescens alkaloid on aerobic vaginitis in gel form for local treatment[J]. J Tradit Chin Med, 2017, 37(3): 314-320.

(编辑：沈佳婕)