专论 Perspectives

微流控芯片应用于皮肤领域研究的创新探索

胡阳阳，罗华菲*

（中国医药工业研究总院医药先进制造国家工程研究中心，上海 201203）

摘要：微流控芯片在药物递送、即时检测、细胞分选和器官芯片等领域已有广泛应用。文章以微流控芯片在皮肤相关研究领域中的应用为切入点，主要介绍了微流控芯片中微流体流动的基本原理、芯片的制造材料和构成，以及微流控芯片在药物经皮递送系统开发、经皮检测和皮肤病建模中的应用，以期为经皮递药系统制备、健康监测以及寻找体外皮肤模型的研究者提供参考。

关键词：微流控芯片；经皮递送；可穿戴式微流控芯片；皮肤芯片；研究进展

中图分类号：R94；TP29 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2024)05-0593-11

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.05.001

Innovative Explorations of Microfluidic Chips Applied to the Field of Skin Research

HU Yangyang, LUO Huafei*

(*National Advanced Medical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: Microfluidic chips have been widely used in drug delivery, real-time detection, cell sorting and organ chips. Based on the application of microfluidic chips in skin-related research fields, this review mainly introduces the basic principles of microfluidic flow in microfluidic chips, the manufacturing materials and compositions of chips, and the application of microfluidic chips in the development of drug transdermal delivery systems, percutaneous detection and modeling of skin diseases. It is hoped that this review can provide references for researchers in the preparation of transdermal drug delivery systems, health monitoring and looking for *in vitro* skin model.

Key Words: microfluidic chip; transdermal delivery; wearable microfluidic chip; skin-on-a-chip; research progress



罗华菲，女，博士，研究员，博士生导师。上海市药品审评核查中心外聘专家，中国药学会工业药剂学专委会委员兼秘书，世界中医药学会联合会经皮给药专业委员会副会长，《中国医药工业杂志》编委。医药先进制造国家工程研究中心副主任，经皮药物递送系统与新型黏附技术平台负责人。先后参与、主持国家“十一五”“十二五”“十三五”重大专项《符合GLP要求的新制剂与新释药系统技术平台建设》《新型缓控释药用辅料开发与应用的关键技术》《治疗“小儿多动症二类新药右哌甲酯经皮贴剂”的研究与开发》等课题项目研究；参与CDE有关透皮给药制剂指导原则的制定和专家研讨；获上海市人才发展资助资金1项；牵头、参与国家药典委课题5项。建设国家级中心经皮药物递送技术平台，建立复杂制剂微观结构表征、流变学、IVRT、IVPT等Q3/Q4/Q5皮肤局部复杂制剂和经皮给药中关键质量属性的规范化、系统化评价方法和评价模型，出版译著2部、著作2部，已发表论文60余篇，已申请专利23项，授权专利18项。科研产业化成果显著，有20余个新药项目受理申报，其中有8项临床研究批件，2项生产批件，2项新药证书，涉及心血管、呼吸、消化、精神神经、肿瘤、激素等药物及皮肤局部和儿童用药领域。致力将新型胶黏基质改性工程技术、防药物滥用安全技术、基于纳米/微米科学的新材料组装技术、1～3代经皮给药关键装备技术等应用于长效缓控释药物、精麻类药物、高剂量需求药物、赋能吸收大分子药物的产品开发中。

经皮给药是继口服、注射后的第三大给药系统，可避免药物口服后降解、与注射给药相关的疼痛等问题；但也存在药物选择面窄、药物透皮效果差、生物利用度低等缺点。此外，随着医疗水平、试验动物管理要求的提高，操作简便的经皮检测设备和体外皮肤等效物也面临极大需求。因此，经皮给药系统的研究迫切需要引入新型技术。

微流控技术已经在药物递送、即时检测、细胞分选和器官芯片等领域有广泛应用。基于微流体技术，以液滴为主要特征的液滴微流控芯片、灵敏的传感芯片以及能对细胞和细胞微环境进行操控的器官芯片分别为制备可控且均匀的微米或纳米制剂、健康监测和对皮肤状态进行体外模拟提供了新契机。微流控芯片[1]可在有限的微空间（一般为数十至数百微米的通道）内操控微量（1×10^{-18} ～ 1×10^{-19} L）流体。本文以微流控芯片在皮肤中的应用为切入点，主要介绍其中流体流动的基本原理、芯片材料和构成，以及微流控芯片在药物经皮递送、经皮检测和经皮筛选中的应用。

1　微流控芯片

1.1　微流体流动的基本原理

流体流动需要多种力的参与，这些力之间的相互作用关系可通过各种无量纲数（表1）进行表示[2—4]。其中，*Re* 代表惯性力与黏性力之比，用于区分湍流和层流。湍流可促使流体不断拉伸、折叠，缩短混合时间。*Pe* 用于区分对流和扩散，对流是流体运动产生的质量传递，扩散是分子的随机热运动，扩散距离减小则混合时间缩短。

一般认为，微米特征尺度下的流体流动仍遵循基本理论，连续介质假设理论也仍然成立。随特征尺度的减小，黏性力超越惯性力占据主导地位，微流体流动呈现出黏性、层流、扩散等特性。但在纳米尺度下，特征尺度更小，边界滑移问题显著，连续介质假设理论是否适用，还有待继续考量。

表 1　表征微流体流动的部分无量纲数

Tab.1　Partial Dimensionless Numbers for Characterizing Microfluidic Flow

无量纲数	公式[1)]	意义
雷诺数（*Re*）	$Re=\frac{\rho UL}{\mu}$	惯性力 / 黏性力
佩克莱数（*Pe*）	$Pe=\frac{UL}{D}$	对流 / 扩散
毛细管数（*Ca*）	$Ca=\frac{\mu U}{\gamma}$	黏性力 / 界面张力
韦伯数（*We*）	$We=\frac{\rho U^2L}{\gamma}$	惯性力 / 界面张力
邦德数（*Bo*）	$Bo=\frac{\Delta\rho gL^2}{\gamma}$	重力 / 界面张力

注：[1)]ρ 是流体密度；U 是流体流速；L 是特征长度；μ 是流体的动态黏度；γ 为液体的表面张力系数；D 为热扩散系数；g 是重力加速度。

1.2　微流控芯片

微流控芯片是采用微机电加工技术在不同材质芯片上构建微通道结构，然后基于重力、注射泵和微泵及微阀等原理在微尺度上操控流体，将样品制备、试验分析等过程集成于一体的微小平台。

1.2.1　芯片材料

制作微流控芯片的材料种类繁多，有无机材料、聚合物材料、纸和水凝胶等。无机材料是高温或高压条件下的理想材料，具有较好的溶剂相容性，但制造工艺复杂、成本高，部件间的黏合困难，不易集成阀门。聚合物材料又可细分为热固性材料、弹性材料和热塑性材料。其中，热固性材料（如聚酰亚胺）属于刚性材料，在固化过程中会形成交联结构，在初始热成型后不能再重塑。该材料利用光聚合可实现真正的 3D 微加工，但不适用于制造隔膜阀，且制造成本高，在微流控芯片中的应用受限[5]。弹性材料［如聚二甲基硅氧烷（PDMS）］具有低交联密度、低杨氏模量和高屈服应变等特性，表现出在拉伸后可快速恢复其原始尺寸的性质，因此易集成微泵、微阀以及多层装置，缺点是会在受热时发生降解（不会变成流体）。目前，高弹性材料被广泛应用于微流控芯片中微通道的制造、应变传感和压力 - 流量调节[6]。聚甲基丙烯酸甲酯（polymethyl methacrylate，PMMA）、环烯烃共聚物（copolymers of cycloolefin，COC）和聚碳酸酯等属于热塑性材料，该类材料可在加热和加压条件下软化而流动、塑形，

收稿日期：2023-12-22

作者简介：胡阳阳（1997—），女，硕士研究生，专业方向：经皮给药。

通信作者：罗华菲（1977—），女，博士，研究员，博士生导师，从事经皮药物递送与新型黏附技术的研究。

E-mail：luohuafci01@sinopharm.com

在随后的冷却过程中变硬，形成容器或模具，并且不会发生任何化学变化，可用于基材黏合和基材功能化处理[7]。其中，玻璃、PDMS 和 PMMA 的应用较多，因此以下对此 3 种材料做进一步介绍。

玻璃是继硅之后制备微流控芯片的材料，不仅可作为流体器件的基板材料，还可用作微泵、阀门等零部件[8]。玻璃的主要成分是二氧化硅，还含有一些氧化物，如氧化钙、氧化铝、氧化硼等，这些氧化物使玻璃具备不同的性质。玻璃的显著特征是具有良好的光学透过性，如石英玻璃具有从紫外到红外波长范围内的良好透光性[9]。相较于其他材料，玻璃还可形成相当窄的通道（约 10 nm），因此在纳流体中有更多应用[10]。玻璃不溶于大部分有机溶剂（氢氟酸和强碱除外）[11]，是一种化学惰性[12]材料。通常情况下玻璃很难进行粘连，除非达到 400 ℃以上的高温条件。FUNANO 等[13]提出一种玻璃与玻璃粘连的简单方法，即将水滴加于用中性洗涤剂清洗过的玻璃基板上，然后室温用固定夹将盖板玻璃板固定在玻璃基板上一段时间（数小时）。此法粘连所得的玻璃 6 h 内耐压达到 600 kPa。此外，玻璃设备的透气性低，这限制了它们在需要进行细胞培养的生物试验中的应用。

PDMS 对表面形貌的高保真复制能达到亚微米级别，还具有良好的透气性和生物相容性，因此在液滴微流控芯片以及器官芯片中被广范使用[5]。例如，KIM 等[14]用软光刻方法在 PDMS 上设计微流体通道，制造了由表皮和真皮层组成的人体皮肤等效模型。但 PDMS 价格相对昂贵，这给基于 PDMS 的微流控器件大规模生产带来了挑战[15]。此外，PDMS 还有一个严重缺点，其固有的疏水性会导致有机溶剂溶胀、压力变形、泄露[16]、吸附蛋白质[17]、局部浓度变化等。因此，为扩大 PDMS 的应用范围，需要对其表面进行改性或功能化处理。MARTIN 等[18]使用疏水二氧化硅纳米粒和甲基苯基硅树脂黏合剂改造 PDMS 而获得超疏水性表面，随后用氟硅烷在涂层上进行气相沉积，最终获得了超疏油性涂层。研究表明，该涂层耐磨、透光，并预计有自清洁、防污、低阻力的性能，适用于超疏水性和超疏油性的场景。

PMMA 具有较低的自荧光背景，透明度与玻璃类似[19]，被广泛用作无机玻璃的替代品。此外，PMMA 具有高机械强度和高生物相容性，因此常作为细胞生物学[20]微流控器件的首选材料。尽管 PMMA 对许多溶液和溶剂具有化学惰性，但会受乙醇、异丙醇、丙酮和其他用于微细加工和杀菌工艺的重要溶剂的影响，因此选用 PMMA 作为芯片基材时应关注这些溶剂的使用情况。

表 2 简单总结了相关芯片制造材料的性质及其应用。

1.2.2 芯片构成

液滴微流控芯片的通道一般包括入口、辅助通道、主通道和出口。不同流体经不同入口进入，在辅助通道几何结构处进行接触、开始反应，并在主通道中继续反应，最终经出口流出[27]。

表 2 不同的芯片制造材料及特点

Tab.2 Different Materials for Chip Fabrication and Their Characteristics

材料类别	杨氏模量	化学相容性	光学透明程度	工作温度 /℃	最小通道尺寸	制备方法
硅[10,21—22]	130 ～ 180 GPa	良好（氢氧化钾除外）	不透明	<1 415	<100 nm	光刻 - 蚀刻
玻璃[10,21—23]	50 ～ 90 GPa	良好（氟化氢、强碱除外）	透明	<820（石英玻璃 <1 500）	约 10 nm	光刻 - 蚀刻
PDMS[5,21—23]	1 ～ 3 MPa	差	透明	<50	约 20 nm	软光刻
聚酰亚胺[10,22]	2.5 GPa	好	透明	<400	<100 nm	铸造和光聚合
PMMA[7,10,21—22,24]	2.4 ～ 3.4 GPa	中等	透明	<70	约 100 nm	热压印、注塑成型
SU-8 光刻胶[10]（是一种负性、环氧树脂型近紫外线光刻胶）	2.0 GPa	好	透明	<150	<100 nm	光聚合、铸造
水凝胶[10,25—26]	< 3 MPa	差	中等透明	<32	约 10 μm	光聚合、3D 打印

辅助通道几何结构以 T 形、共轴流和流动聚焦结构居多。传统的乳化和微型化常在 T 形通道中进行，分散相从垂直通道进入，连续相从水平通道进入，两相相遇后，由于分散相的界面张力小于来自连续相的剪切力，造成部分分散相脱离，形成液滴[28]。共轴流通道有 2D 型和 3D 型 2 种结构；该类型通道中的分散相流体和连续相流体是在平行流中相遇的，液滴的 PDI 取决于流动条件[29]。流动聚焦结构与共轴流结构类似，也可分为 2D 型和 3D 型。前者结构一般有 3 个入流通道，速度慢的中央流体被两侧速度快的鞘流压缩，形成 2 个接触界面；后者依旧是让中央流体被外鞘液接触、包裹，但形成了 360° 的接触界面，所以可缩短扩散距离、提高混合效率[3]。

主通道即微混合器部分，用于破坏流体间的层流状态。根据破坏引入的扰动形式不同，可分为主动混合和被动混合。主动混合是利用电场、磁场、声波和热等外力进行驱动，具体可参考 LEE 等[30]的综述报道。被动混合无需外力，主要借助通道结构（如交错人字形结构、增设障碍物的结构、特斯拉环结构等）[3]的变化以及改变流体的性质参数（如总流速和流速比）来增强混合效果。由于主动混合有污染样品的可能，所以大多数研究采用被动混合方式。

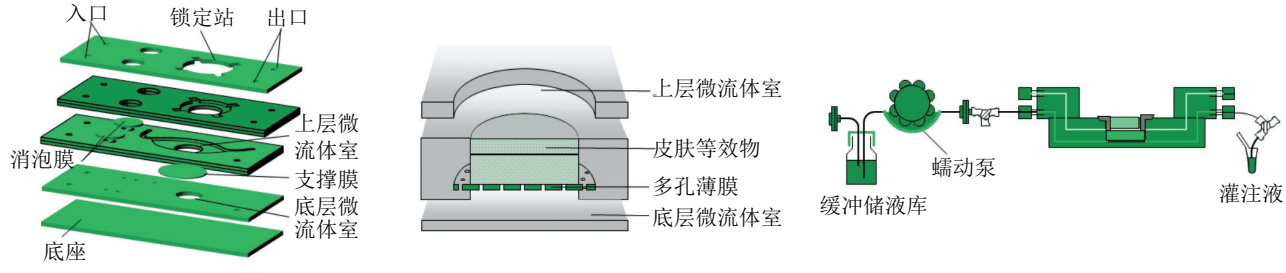
器官芯片[31—32]一般由流通室（微流体室）、微通道和执行器等组成，示意图如图 1 所示。流通室用于培养细胞，微通道为灌注流体提供场所。执行器的作用是驱动流体，驱动方式也有被动和主动 2 种。被动驱动的装置简单，只需使微流体沿着重力流系统的斜面流过微流控通道，通过培养室底部的膜被送入培养支架，以供给细胞营养并带走培养基中的废物。但重力驱动模式缺乏对流速的精细控制，随着时间的推移，容易发生静水压力变化，削弱动态皮肤芯片的优势[33]。主动驱动模式可通过注射泵、蠕动泵、微泵等长时间对流量进行可编程的微调控，但存在增加流体交叉污染的风险，因此主动驱动装置的开发仍需要进一步研究。

可穿戴皮肤芯片[34]是一种柔软、灵活、可拉伸的电子芯片，它们与表皮接触，可连续、长期、精确、非侵入性地进行测量，获得健康监测和疾病诊断所需的大多数生物指标的数据。该设备一般由微机械开口的皮肤兼容黏合剂层、微流体通道、微储液器三部分组成[35]，如图 2 所示。其中，皮肤兼容黏合剂层主要用于体液收集；微流体通道用于量化液体，与之相连的微阀用于引导液体通过设备；微储液室用于比色和电化学传感。BANDODKAR 等[36]介绍了一种具有相似结构的可穿戴皮肤芯片，该芯片将计时微流体平台与嵌入式比色测定器集成在一起，为无创、半定量跟踪生理状态提供基础。

2　微流控芯片在药物经皮递送中的应用

2.1　药物载体的制备

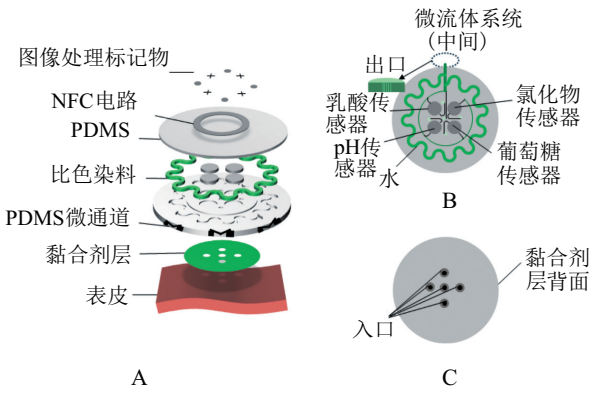
对于经皮给药系统，粒径大小、制剂稳定性直接影响药物能否透过皮肤到达局部组织或进入血液循环而发挥药效。搅拌、振荡等常规方法对混合过



A—器官芯片的结构解析；B—成纤维细胞与角质形成细胞共培养的全层皮肤等效物皮肤芯片；C—以蠕动泵为驱动力的装置模型图。

图 1　器官芯片器件和皮肤芯片等效物示意图

Fig.1　Schematic Diagrams of Organ-on-chip Device and Skin-on-chip Equivalent



A—汗液监测与集成近场通信（near field communication，NFC）系统；B—设备中间图示；C—设备背面图示。

图 2 用于汗液监测的表皮微流控生物传感器示意图

Fig.2 Schematic Illustrations of an Epidermal Microfluidic Biosensor Integrated for Sweat Monitoring

程缺乏精确控制，易造成颗粒聚集、粒度分布不均匀、批间差异大等问题，而微流控技术的显著优势便是可控地调节粒径、改善微粒的分散性，从而提高制剂的稳定性。因此，液滴微流控芯片被越来越多地用于制备透皮药物载体。

2.1.1 微乳

微乳是一种透明或半透明的热力学稳定体系，具有较强的皮肤递送能力[37]。但目前微乳几乎都是通过手动混合和涡旋混合等传统方法进行制备，因此无法精确控制制品的液滴粒径及分布。实际上，单乳液和多重乳液载体的生产可通过微流体交叉流、流动聚焦和共轴流的组合来实现；利用剪切应力与不混溶流体之间的界面张力的相互作用，就可形成液滴[38]。PATIL 等[39]报道了用于连续生产载卢立康唑微乳的新方法。试验中，首先根据伪三元相图进行处方筛选，比较了磁力搅拌器和微反应器制得微乳的粒径；然后将微反应器生产的微乳加载到壳聚糖基凝胶中，并与市售乳膏制剂进行体外皮肤渗透性的对比研究。使用微反应器制备的不同批次微乳中都可观察到 20 ～ 40 nm 的液滴，且所得凝胶的真皮通量达 (0.42±0.05) μg·cm^{-2}·h^{-1}，远高于市售乳膏制剂 [(0.09±0.02) μg·cm^{-2}·h^{-1}]。

2.1.2 聚合物颗粒

可生物降解微球聚合物作为注射剂载体日益受到关注。KWON 等[40]用流动聚焦微流控装置制造了 26.6 ～ 161 μm 的单分散聚己内酯（polycaprolactone，PCL）微球。这些 PCL 微球具有较好的形态特征，减轻了皮下注射后的不良反应。MAURIZII 等[41]通过调整壳聚糖浓度、三聚磷酸钠浓度、pH 值和微流体总流速等工艺参数，用 3D 打印的微流控芯片制备出小尺寸、粒度分布窄和长期稳定的壳聚糖纳米粒（chitosan nanoparticles，CS NPs）。将该纳米粒凝胶化后用于透皮递送模型肽 argireline，试验 48 h 后，游离肽溶液的累积渗透量为 (110.66±9.27) g/cm^2，而该凝胶（Arg@NPs）的累积渗透量为 (472.70±27.63) g/cm^2。SHAMSI 等[42]将克林霉素磷酸盐的聚（*N*- 异丙基丙烯酰胺 - 共 - 丙烯酸）水溶液、维甲酸的月桂酸纤维素酯甲醇溶液及壳聚糖溶液共混，然后将该共混物和氢氧化钠溶液以 0.05、0.1、0.2 的流速比在流动聚焦微流控几何结构中进行混合，制得了粒径可调的聚合物纳米粒。以兔和大鼠为模型进行试验，结果表明这些纳米粒没有导致模型动物皮肤产生红斑等刺激性反应，并能有效治疗痤疮。

2.1.3 脂质体

脂质体是由生物相容性和可生物降解的脂质组成的纳米囊泡结构，能够包埋亲水性、亲脂性和两亲性药物，在皮肤局部递送方面具有巨大潜力[43]。但传统方法制得的脂质体粒径大且不均匀，导致稳定性差。微流体技术平台因能克服这些缺点而受到广泛关注[44]。BOCHICCHIO 等[45]利用微流控装置生产了含有维生素 D_3、维生素 K_2、维生素 E 和姜黄素的脂质体（粒径 84 ～ 145 nm），所得制品的包封率和载药量均较高，适于药妆领域的应用。TIBONI 等[46]利用 3D 打印技术开发了一种微流体通道装置，并用以制备将甘草次酸包裹在天然大豆卵磷脂中的醇质体制剂。所得制品粒径约 200 nm，分布窄，在 30 d 内稳定性良好；与甘草次酸的饱和水凝胶相比，基于该醇质体的黄原胶水凝胶没有细胞毒性并具有更高的皮肤渗透性。HOOD 等[47—48]先将二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱、胆固醇和磷酸乙醇胺 - 甲氧基聚乙二醇 2000 聚合形成 PEG 化脂质，然后使复溶后的 PEG 化脂质及磷酸盐缓冲液分别经流动

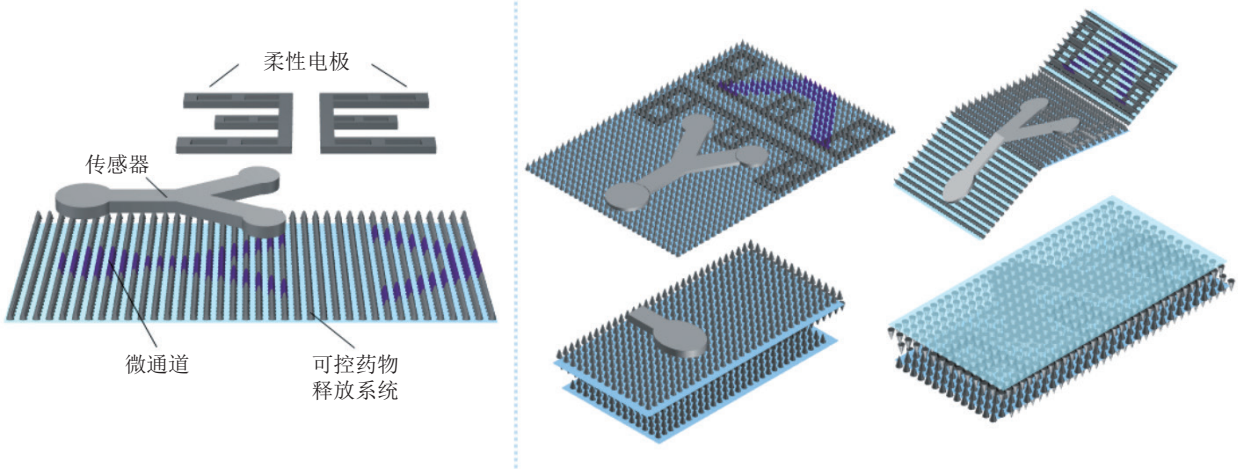
聚焦几何结构的脂质入口和缓冲溶液入口进入通道，最终制得 40 nm 以下、近单分散的脂质体。将猪耳暴露于用微流控技术制备的含有亲脂性染料的脂质体中，通过明场 / 荧光叠加图像观察，可见脂质体能被动地渗入真皮组织中。ZHU 等 [49] 用气体推动泵和三通道微流体芯片制备姜黄素脂质体，所得制品粒径为 (106.22±4.94) nm，PDI<0.3，包封率高达 (99.33±1.05) %。在体外皮肤渗透试验中，相较于姜黄素溶液，该姜黄素脂质体的皮肤渗透能力可提高 76.1 倍。

2.2 微针

除了制造复杂的药物载体，微流控芯片还可直接递送活性分子到达目标部位，从而增加药物的局部可用性、减少不良反应 [38]。在利用微流控芯片开发的无载体透皮给药平台中，微针应用较多。该装置的储液器含有一个接口，用于释放或提取液体，且微针长度被设计为能穿透表皮而不触及痛觉神经，达到促进药物渗透同时又避免注射部位疼痛的目的。ZHANG 等 [50] 使用软光刻和 3D 打印技术，开发了一种通过佩戴者的动脉脉动作用驱动的多层微流控芯片，再与 3D 打印得到的微针阵列相结合，从而达到无痛药物递送的目的。在试验中观察到，流速通常与致动压力呈正相关。基于此，该团队成功将微流控芯片装置与微针阵列组装成用于药物递送的集成原型贴片泵。PERERA 等 [51] 提出了一种基于微针阵列的透皮给药系统的设计概念。该系统包括微针阵列、微流控泵、储库和连接用的通道网络。该团队选择左旋多巴进行了仿真模拟，以评估该平台的性能，并通过优化每个组件的设计参数，成功进行了左旋多巴的递送。微针贴片在智能化伤口管理 (intelligent wound management) 方面也具有广阔的前景。WANG 等 [52] 受到昆虫翅膀高度折叠现象的启发，报道了一种具有超细微针状结构、微流控通道和多种功能的 3D 折纸微针贴片 (图 3)，用于检测生物标志物，还能可控地释放药物并监测运动以促进伤口愈合。超细微针阵列通过图案化的弹性体硅橡胶模具生产，仿生折纸结构使微流体通道和电路高度集成，而微流体通道与 pH 值和葡萄糖浓度指示剂相结合，从而使贴片具有生物标志物的检测能力。多孔结构、温度响应性水凝胶和光热敏感剂又使该微针贴片成为可控的药物释放系统。在全层皮肤损伤伤口的小鼠模型中，该微针贴片加速伤口愈合的功能得到了验证。

3　微流控芯片在经皮检测中的应用

弹性材料和其他被改造的聚合物材料具有柔性，应力消除后能恢复原状，因此常被用作刚性微通道的微阀、微型混合器和微型分离器 [53]。随着材料科学和电子技术的发展，柔性微流控芯片有了新的应



A—集成有微流体通道、电路和药物储存空间的多功能 3D 折纸微针贴片；B—3D 折纸微针贴片折叠过程示意图。

图 3　3D 折纸微针贴片

Fig.3　3D Origami Microneedle Patch

用，其中皮肤可穿戴式微流控芯片在监测生物液体方面取得很大进展。

生物液体通常来源于血液、汗液、间质液、唾液、泪液等。其中，汗液是最常用的分析物。KIM 等[54] 设计了一种具有无线传输功能、无需电池并能实时监测汗液中电解质水平的柔软微流控可穿戴设备。该设备包括一个带有集成电极的柔性微流控结构、一个可重复使用的无电池 NFC 模块和一个皮肤相容的黏合剂层。当微通道的一部分被填充，通过电阻测量值以及计算出的汗液量，便能计算得出汗液的电导率，由此可确定样本中电解质的浓度。尽管柔性微流控芯片提供了强大的液体收集功能，但它们在水下等极端环境中的使用效果不佳。为此，REEDER 等[55] 将疏水性的苯乙烯 - 异戊二烯 - 苯乙烯（styrene-isoprene-styrene，SIS）共聚物通道层和 SIS 共聚物薄平板进行粘连，并封装了比色试剂和 NFC 设备，使其能在水环境干扰下收集汗液，从而实时监测水上运动人员的关键生理指标。

微流控芯片还可通过监测汗液中营养物质和代谢物的浓度变化来评估临床风险。YANG 等[56] 设计了一种多模式监测的全激光雕刻传感器，包含三大关键部件：测量汗液中尿酸（uric acid，UA）和酪氨酸（tyrosine，Tyr）水平动态变化的激光雕刻石墨烯基化学传感器、连续测量与皮肤温度和应变相关的生理参数（如呼吸率或心率）的激光雕刻石墨烯基物理传感器和测试汗液流失及出汗率的多入口微通道模块。监测获得的数据经过蓝牙设备传输到用户手机或电脑中，以供分析。该团队还在痛风患者和健康志愿者中进行了一项受控的嘌呤饮食研究，观察到常规午餐后 2 h，高尿酸血症和痛风患者的汗液中 UA 的水平高于健康志愿者，由此证实了该设备在无创监测中的价值。

4 皮肤芯片

药物开发和精准医疗的发展依赖于药物检测技术的进步。但用于临床前测试的模型动物一方面不能完美地体现人体的复杂性，另一方面动物试验也存在伦理和监管问题，因此迫切需要在体外建立替代物以尽可能模仿人类皮肤系统。然而，皮肤的复杂性阻碍了很多体外模型的发展。2D 细胞培养发展时间久、技术成熟、易操作，但单层生长方式以及细胞外基质的缺乏使其无法对细胞 - 细胞或细胞 - 基质的相互作用和信号通路进行模拟。3D 细胞培养弥补了上述缺陷，增强了生理相关性，但仍不能高度模拟分子的动态运输、血管生成、人体组织复杂性等问题[57]。目前，微流控皮肤芯片（skin-on-a-chip，SoC）是一种有前途的体外皮肤替代物[33]，原因在于：①可驱动流体进行灌注，除去细胞产生的废物、提供新鲜的培养基，从而延长体外细胞寿命；②流体流动产生的循环拉伸和剪切应力、可控基材的刚度可模拟细胞受到的生理相关机械力的作用；③可灌注血管的引入。以下主要介绍 SoC 平台用于药物开发和皮肤病建模的研究。

4.1 用于药物开发的 SoC 平台

用于检测的 SoC 平台通常是在芯片中引入皮肤活检样本或人类皮肤等效物（human skin equivalents，HSE），或直接在芯片中生成皮肤模型[58]。LUKÁCS 等[59] 设计了一种用于测试药物经皮渗透行为的温控型微流控装置：顶部是放置待检药物的供体隔间，中间是集成的皮肤样本（或膜），底部是受体隔室。ABACI 等[60] 将人包皮成纤维细胞和角质形成细胞置于培养基中，待分化后，再将全层 HSE 转入重力驱动流体系统的无泵微流控 SoC 平台中。为了验证 HSE 芯片平台是否具有评估药物毒性的能力，该团队用抗肿瘤药多柔比星处理 HSE 芯片。培养 1 周后发现，与未处理的样品相比，多柔比星处理会导致基底层沿表皮 - 真皮界面的空间脱离，且基底角质形成细胞没有出现增殖。该试验结果证明多柔比星对人体皮肤有毒性，并具有抗增殖作用。还有实验室在微流控芯片中培养人成纤维细胞以及角质形成细胞，用于考察索拉非尼对皮肤的不良反应[61] 和对辅酶 Q_{10} 的药效作用[62]，所得试验结果与药物的临床药理活性相符。虽然 SoC 平台仍未被广泛采用，但它们在药物开发中的应用正在被不断探索。

4.2 皮肤病建模

皮肤脉管系统不仅影响物质的经皮渗透和对刺激物的反应，还参与包括急性或慢性炎症性疾病、

肿瘤生长、恶性黑色素瘤转移和伤口愈合等多种病理反应。因此，皮肤脉管系统的生成对于模拟皮肤病理和生理状况非常重要[63]。采用微流控 SoC 平台进行皮肤病建模虽然仍处于起步阶段，但它在制造血管化皮肤模型、测试皮肤刺激性方面已取得成功[33]。KWAK 等[64]制备了一种带脉管系统的 SoC 平台，用于重现皮肤组织的免疫反应。基于该平台的研究证实，在化学物质和紫外线照射的刺激下，发生了细胞因子的释放和白细胞的迁移。WUFUER 等[65]在由表皮、真皮和皮下组织组成的微流控 SoC 平台中构建了能模拟炎症和水肿的微型装置。该装置的 3 个层级均使用透明的多孔膜分离，以允许层间通信并模拟皮肤生物学特性。将 TNF-α 通过该装置灌注进入模型，以诱导芯片皮肤模型的炎症和水肿，然后对促炎性细胞因子和趋化因子水平进行分析，并用地塞米松（dexamethasone，Dex）作为模型药物来评估疗效。染色和通透性测试结果证明，Dex 减少了 TNF-α 诱导的炎症和水肿，且 Dex 能通过多孔膜从表皮层扩散到皮下组织，避免皮下组织发生炎症和水肿。由于疾病的复杂性，特应性皮炎（atopic dermatitis，AD）尚未找到生理上合适的疾病模型，KIM 等[66]先用无泵微流控芯片制造出人源性细胞组成的全层 HSE，然后用 IL-4 和 IL-13 刺激全层 HSE 以诱导 AD。该团队还对受刺激 HSE 的表皮形态学特性、基因表达、细胞因子分泌和蛋白表达进行了研究，结果显示 AD-HSE 的表皮和海绵状结构与 AD 病变相似，可见 AD 相关基因表达、大多数细胞因子高度表达，并且屏障功能相关蛋白下调，提示该 AD-HSE 可用于模拟 AD 的关键病理特征，克服了仅依赖小鼠模型且无法将其影响转化为人类现有研究的局限性。

5　总结与展望

从已有研究来看，微流控芯片在皮肤上的应用具有广阔前景。原因如下：①有利于制备粒径可控、均匀的透皮递送载体，甚至可直接进行无载体皮肤给药；②可用于经皮监测，用于疾病的早期发现；③建立的体外皮肤模型优于传统模型，并可代替动物皮肤进行药物筛选或皮肤病建模。然而，由于成熟度低，微流控芯片也存在很多不足。例如：单个微流控芯片制备单元的产量低，难以达到工业应用级别；芯片制造材料相对昂贵、制作工艺复杂、良品率低；微流控芯片多利用实验室已有的外围设备开展显示、检测研究，集成化问题存在挑战。因此，研究人员可从以下几个方向进行深入研究：①设计实施多个设备的并行化，以提高流通产量，从而实现大规模制剂制备，如国内阿卡索生物推出的千级通道微流控芯片，成功将微球的月产量提升到千升级；②寻求更价廉的材料和创新加工工艺；③寻找有利于集成的新型传感器。

参考文献：

[1] WHITESIDES G M. The origins and the future of microfluidics [J]. *Nature*, 2006, **442**(7101): 368-373.

[2] SQUIRES T M, QUAKE S R. Microfluidics: fluid physics at the nanoliter scale [J]. *Rev Mod Phys*, 2005, **77**(3): 977.

[3] 袁　洲, 刘　洁, 杨亚妮. 微流控技术制备纳米制剂的研究与应用前景 [J]. 中国医药工业杂志, 2021, **52**(4): 440-450.

[4] 李战华, 吴健康, 胡国庆, 等. 微流控芯片中的流体流动 [M]. 北京: 科学出版社，2012: 14-16, 121-122.

[5] KRISTIANSEN P M, KARPIK A, WERDER J, *et al*. Thermoplastic microfluidics [J]. *Methods Mol Biol*, 2022, **2373**: 39-55.

[6] SHAKERI A, JARAD NA, KHAN S, *et al*. Bio-functionalization of microfluidic platforms made of thermoplastic materials: a review [J]. *Anal Chim Acta*, 2022, **1209**: 339283.

[7] GENCTURK E, MUTLU S, ULGEN K O. Advances in microfluidic devices made from thermoplastics used in cell biology and analyses [J]. *Biomicrofluidics*, 2017, **11**(5): 051502.

[8] KAZOE Y, PIHOSH Y, TAKAHASHI H, *et al*. Femtoliter nanofluidic valve utilizing glass deformation [J]. *Lab Chip*, 2019, **19**(9): 1686-1694.

[9] HWANG J, CHO Y H, PARK M S, *et al*. Microchannel fabrication on glass materials for microfluidic devices [J]. *Int J Precis Eng Man*, 2019, **20**: 479-495.

[10] TANG T, YUAN Y, YALIKUN Y, *et al*. Glass based micro total analysis systems: materials, fabrication methods, and

applications [J]. *Sensor Actuat B Chem*, 2021, **339**: 129859.

[11] NIELSEN J B, HANSON R L, ALMUGHAMSI H M, *et al*. Microfluidics: innovations in materials and their fabrication and functionalization [J]. *Anal Chem*, 2019, **92**(1): 150-168.

[12] OFNER A, MOORE D G, RÜHS P A, *et al*. High-throughput step emulsification for the production of functional materials using a glass microfluidic device [J]. *Macromol Chem Phys*, 2017, **218**(2): 1600472.

[13] FUNANO S I, OTA N, TANAKA Y. A simple and reversible glass-glass bonding method to construct a microfluidic device and its application for cell recovery [J]. *Lab Chip*, 2021, **21**(11): 2244-2254.

[14] KIM K, JEON H M, CHOI K C, *et al*. Testing the effectiveness of *Curcuma longa* leaf extract on a skin equivalent using a pumpless skin-on-a-chip model [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(11): 3898.

[15] SHAKERI A, KHAN S, DIDAR T F. Conventional and emerging strategies for the fabrication and functionalization of PDMS-based microfluidic devices [J]. *Lab Chip*, 2021, **21**(16): 3053-3075.

[16] ABIDIN U, DAUD N A S M, LE BRUN V. Replication and leakage test of polydimethylsiloxane (PDMS) microfluidics channel [J]. *AIP Conf Pro*, 2019, **2062**(1): 20064.

[17] YOU J B, LEE B, CHOI Y, *et al*. Nanoadhesive layer to prevent protein absorption in a poly(dimethylsiloxane) microfluidic device [J]. *Biotechniques*, 2020, **69**(1): 404-409.

[18] MARTIN S, BHUSHAN B. Transparent, wear-resistant, superhydrophobic and superoleophobic poly(dimethylsiloxane) (PDMS) surfaces [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2017, **488**: 118-126.

[19] WILDNER W, DRUMMER D. Analysis of the processing-pressure dependent refractive index of poly(methyl methacrylate) by transmission measurements of glass-filled specimen [J]. *Polym Test*, 2018, **71**: 217-222.

[20] XIE X, ZHANG Q, ZHANG P, *et al*. Particulate poly(methyl methacrylate) could stimulate proinflammatory CD4 T cell responses in a monocyte-dependent manner, and directly mediate cell death [J]. *Hum Immunol*, 2019, **80**(12): 1012-1019.

[21] ANBARI A, CHIEN H T, DATTA S S, *et al*. Microfluidic model porous media: fabrication and applications [J]. *Small*, 2018, **14**(18): e1703575.

[22] DAMODARA S, SHAHRIARI S, WU W I, *et al*. Materials and methods for microfabrication of microfluidic devices [M]// LI X J, ZHOU Y. Microfluidic devices for biomedical applications. [S. l.]: Woodhead Publishing, 2021: 1-78.

[23] REN K, ZHOU J, WU H. Materials for microfluidic chip fabrication [J]. *Acc Chem Res*, 2013, **46**(11): 2396-2406.

[24] MA X, LI R, JIN Z, *et al*. Injection molding and characterization of PMMA-based microfluidic devices [J]. *Microsyst Technol*, 2020, **26**: 1317-1324.

[25] NIE J, FU J, HE Y. Hydrogels: the next generation body materials for microfluidic chips? [J]. *Small*, 2020, **16**(46): e2003797.

[26] BHUSAL A, DOGAN E, NGUYEN H A, *et al*. Multi-material digital light processing bioprinting of hydrogel-based microfluidic chips [J]. *Biofabrication*, 2021, **14**(1): 14103.

[27] 郭希颖, 魏 巍, 王坚成, 等. 微流控技术在纳米药物输送系统中的应用 [J]. 药学学报, 2017, **52**(10): 1515-1523.

[28] 许瑞呈, 叶思远, 尤蓉蓉, 等. 微流控制备纳米药物载体的研究进展 [J]. 传感器与微系统, 2021, **40**(10): 1-4.

[29] ZHU P, WANG L. Passive and active droplet generation with microfluidics: a review [J]. *Lab Chip*, 2016, **17**(1): 34-75.

[30] LEE C Y, CHANG C L, WANG Y N, *et al*. Microfluidic mixing: a review [J]. *Int J Mol Sci*, 2011, **12**(5): 3263-3287.

[31] 冯晓莹, 孟 倩, 陈 巍, 等. 类器官芯片在医学研究中的应用进展 [J]. 中国生物工程杂志, 2022, **42**(1/2): 112-118.

[32] SRIRAM G, ALBERTI M, DANCIK Y, *et al*. Full-thickness human skin-on-chip with enhanced epidermal morphogenesis and barrier function [J]. *Mater Today*, 2018, **21**(4): 326-340.

[33] SUTTERBY E, THURGOOD P, BARATCHI S, *et al*. Microfluidic skin-on-a-chip models: toward biomimetic artificial skin [J]. *Small*, 2020, **16**(39): e2002515.

[34] LIU Y, PHARR M, SALVATORE G A. Lab-on-skin: a review of flexible and stretchable electronics for wearable health monitoring [J]. *ACS Nano*, 2017, **11**(10): 9614-9635.

[35] KOH A, KANG D, XUE Y, *et al*. A soft, wearable microfluidic device for the capture, storage, and colorimetric sensing of sweat [J]. *Sci Transl Med*, 2016, **8**(366): 366ra165.

[36] BANDODKAR A J, GUTRUF P, CHOI J, *et al*. Battery-free, skin-interfaced microfluidic/electronic systems for simultaneous electrochemical, colorimetric, and volumetric analysis of sweat [J]. *Sci Adv*, 2019, **5**(1): eaav3294.

[37] NASTITI C M R R, PONTO T, ABD E, *et al*. Topical nano and microemulsions for skin delivery [J]. *Pharmaceutics*,

2017, **9**(4): 37.

[38] RIAHI R, TAMAYOL A, SHAEGH S A M, *et al*. Microfluidics for advanced drug delivery systems [J]. *Curr Opin Chem Eng*, 2015, **7**: 101-112.

[39] PATIL S, PANDIT A, GAIKWAD G, *et al*. Exploring microfluidic platform technique for continuous production of pharmaceutical microemulsions [J]. *J Pharm Innov*, 2021, **16**: 441-453.

[40] KWON H J, KIM S, KIM S, *et al*. Controlled production of monodisperse polycaprolactone microspheres using flow-focusing microfluidic device [J]. *BioChip J*, 2017, **11**: 214-218.

[41] MAURIZII G, MORONI S, NÚNEZ J V J, *et al*. Non-invasive peptides delivery using chitosan nanoparticles assembled via scalable microfluidic technology [J]. *Carbohyd Polym Technol Appl*, 2024, **7**: 100424.

[42] SHAMSI M, ZAHEDI P, GHOURCHIAN H, *et al*. Microfluidic-aided fabrication of nanoparticles blend based on chitosan for a transdermal multidrug delivery application [J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, **99**: 433-442.

[43] PATEL D, PATEL B, THAKKAR H. Lipid based nanocarriers: promising drug delivery system for topical application [J]. *Eur J Lipid Sci Technol*, 2021, **123**(5): 2000264.

[44] MA Z, LI B, PENG J, *et al*. Recent development of drug delivery systems through microfluidics: from synthesis to evaluation [J]. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(2): 434.

[45] BOCHICCHIO S, DALMORO A, DE SIMONE V, *et al*. Simil-microfluidic nanotechnology in manufacturing of liposomes as hydrophobic antioxidants skin release systems [J]. *Cosmetics*, 2020, **7**(2): 22.

[46] TIBONI M, BENEDETTI S, SKOURAS A, *et al*. 3D-printed microfluidic chip for the preparation of glycyrrhetinic acid-loaded ethanolic liposomes [J]. *Int J Pharm*, 2020, **584**: 119436.

[47] HOOD R R, KENDALL E L, DEVOE D L, *et al*. Microfluidic formation of nanoscale liposomes for passive transdermal drug delivery [C]// 2013 Microsystems for measurement and instrumentation: fulfilling the promise (MAMNA). Gaithersburg: IEEE, 2013: 12-15.

[48] HOOD RR, KENDALL EL, JUNQUEIRA M, *et al*. Microfluidic-enabled liposomes elucidate size-dependent transdermal transport [J]. *PLoS One*, 2014, **9**(3): e92978.

[49] ZHU Y, XIAO W, ZHONG W, *et al*. Study of the skin-penetration promoting effect and mechanism of combined system of curcumin liposomes prepared by microfluidic chip and skin penetrating peptides TD-1 for topical treatment of primary melanoma [J]. *Int J Pharm*, 2023, **643**: 123256.

[50] ZHANG S. InsulPatch: a slim, powerless microfluidic patch-pump for transdermal drug delivery [EB/OL]. (2022-05-05)[2023-03-12]. https://vtechworks. lib. vt. edu/server/api/core/bitstreams/b27052c1-2a58-4899-8dac-5bea53b156f2/content.

[51] PERERA K, AWANTHA W, WANASINGHE A T, *et al*. Design and analysis of a mems based transdermal drug delivery system [C]// 2020 Moratuwa engineering research conference (MERCon). Moratuwa: IEEE, 2020.

[52] WANG Y, GAO B, HE B. Toward efficient wound management: bioinspired microfluidic and microneedle patch [J]. *Small*, 2023, **19**(3): e2206270.

[53] FALLAHI H, ZHANG J, PHAN H P, *et al*. Flexible microfluidics: fundamentals, recent developments, and applications [J]. *Micromachines* (Basel), 2019, **10**(12): 830.

[54] KIM S B, LEE K, RAJ M S, *et al*. Soft, skin-interfaced microfluidic systems with wireless, battery-free electronics for digital, real-time tracking of sweat loss and electrolyte composition [J]. *Small*, 2018, **14**(45): e1802876.

[55] REEDER J T, CHOI J, XUE Y, *et al*. Waterproof, electronics-enabled, epidermal microfluidic devices for sweat collection, biomarker analysis, and thermography in aquatic settings [J]. *Sci Adv*, 2019, **5**(1): eaau6356.

[56] YANG Y, SONG Y, BO X, *et al*. A laser-engraved wearable sensor for sensitive detection of uric acid and tyrosine in sweat [J]. *Nat Biotechnol*, 2020, **38**(2): 217-224.

[57] LEE S, JIN S P, KIM Y K, *et al*. Construction of 3D multicellular microfluidic chip for an *in vitro* skin model [J]. *Biomed Microdevices*, 2017, **19**(2): 22.

[58] RISUEÑO I, VALENCIA L, JORCANO J L, *et al*. Skin-on-a-chip models: general overview and future perspectives [J]. *APL Bioeng*, 2021, **5**(3): 30901.

[59] LUKÁCS B, BAJZA Á, KOCSIS D, *et al*. Skin-on-a-chip device for *ex vivo* monitoring of transdermal delivery of drugs-design, fabrication, and testing [J]. *Pharmaceutics*, 2019, **11**(9): 445.

[60] ABACI H E, GLEDHILL K, GUO Z, *et al*. Pumpless microfluidic platform for drug testing on human skin equivalents [J]. *Lab Chip*, 2015, **15**(3): 882-888.

[61] JEON H M, KIM K, CHOI K C, *et al*. Side-effect test of

sorafenib using 3-D skin equivalent based on microfluidic skin-on-a-chip [J]. *J Ind Eng Chem*, 2020, **82**: 71-80.

[62] KIM J, KIM K, SUNG G Y. Coenzyme Q_{10} efficacy test for human skin equivalents using a pumpless skin-on-a-chip system [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(22): 8475.

[63] ZOIO P, OLIVA A. Skin-on-a-chip technology: microengineering physiologically relevant *in vitro* skin models [J]. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(3): 682.

[64] KWAK B S, JIN S P, KIM S J, *et al*. Microfluidic skin chip with vasculature for recapitulating the immune response of the skin tissue [J]. *Biotechnol Bioeng*, 2020, **117**(6): 1853-1863.

[65] WUFUER M, LEE G, HUR W, *et al*. Skin-on-a-chip model simulating inflammation, edema and drug-based treatment [J]. *Sci Rep*, 2016, **6**: 37471.

[66] KIM K, KIM H, SUNG G Y. An interleukin-4 and interleukin-13 induced atopic dermatitis human skin equivalent model by a skin-on-a-chip [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(4): 2116.

