

器官晶片技術之發展現況

The Current Development of Organ-on-a-chip Technology

黃念祖、熊彥程、王嘉珮

Nien-Tsu Huang, Yen-Cheng Hsiung, Chia-Pei Wang

器官晶片是一種新穎的體外平台用於類器官的培養，主要架構由實驗室晶片所衍生，其中關鍵元件如微流道、微感測器、微致動器等，皆可使用微機電或是軟微影製程技術製作，因此可整合多種生化分析功能於單一微小化晶片。由於可微型化或是陣列式高通量製作，器官晶片可以處理微量的檢測體積並進行多工平行檢測，因此可大幅降低試劑成本及檢測時間。本文介紹器官晶片系統的主要組成元件，包含微流道晶片之結構、材料的選擇，微感測器晶片、流體控制系統等設計考量。此外亦介紹近年來器官晶片在學術界的代表性研究及商業化器官晶片的公司及產品。最後本文亦探討器官晶片目前的挑戰及未來的發展方向。

Organ-on-a-chip is a novel platform for ex vivo organoid cultivation. The design is based on the lab-on-a-chip concept, consisting of various components such as microfluidics, microsensors, and microactuators. The above components were fabricated by the standard micro-electro-mechanical systems (MEMS) or soft lithography fabrication processes, enabling various biochemical analysis functions to be integrated into a single miniaturized chip. Due to its miniaturization and high-throughput cell incubation and sensing capability, organ-on-a-chip can handle small volumes of test samples and perform multiplex or multiparallel assay testing, significantly reducing reagent costs and testing time. In this article, we introduce the key components of organ-on-a-chip systems, including the geometry design and material selection of microfluidic chips, microsensors, and fluidic control systems. We also list several representative organ-on-a-chip systems in academic fields and commercialized organ-on-a-chip products in recent years. Finally, the challenges and future development directions of organ-on-a-chip are also discussed in this article.

一、前言

類器官 (organoid) 是一種源自於多功能幹細胞或是體細胞衍生的立體微型器官結構，相較於傳統的二維細胞培養和動物模型，屬於三維培養的類器官可複製關鍵的器官組織架構和功能特徵，因此能獲得許多重要的生理資訊或是模擬人體體內器官對於藥物之反應，對於再生醫學或是疾病檢測等應用皆具有極大的幫助。然而類器官雖可複製器官結構和功能，但往

往缺乏能有效檢測動態性分子的交互作用以了解體內細胞互動的複雜性，因此如何在培養類器官的同時進行原位 (in-situ) 且即時的細胞表型或是分子檢測為近年來主要的研究發展方向之一。為使類器官的培養條件能更模擬體內環境，許多研究利用器官晶片 (organ-on-a-chip) 技術，提供了一種新穎的體外平台進行類器官的培養。器官晶片的主要架構是由實驗室晶片 (lab-on-a-chip) 所衍生，可整合多種生化分析功能於單一微小化晶片，其中的關鍵元件如微流道 (microfluidics)、微感測器 (microsensors)、微致動器 (micro actuators) 等，皆是使用微機電 (micro electro mechanical system, MEMS) 或軟微影 (soft lithography) 製程技術所製作。由於可微型化或是陣列式高通量製作，器官晶片可以處理微量的檢測體積並進行多工平行檢測，因此可大幅降低試劑成本及檢測時間。此外，器官晶片若能搭配流體控制系統，可進行時序上或平行的多種流體控制，重建人體器官的生理和組織學環境，能夠比傳統基於單純細胞培養的模型更準確地再現體內組織的生理功能。目前器官晶片的技術目標為在體外模擬人體器官功能、微生理學和形態學的實驗，取代傳統細胞培養及動物實驗模型，實現不同的器官功能，用於建構複雜疾病的模型，了解新藥開發時之藥物動力學模型，使研究人員更深入地瞭解疾病機制，確定新的治療靶點並推動藥物開發和個人化醫療的應用。

二、器官晶片的組成

2.1. 器官晶片設計

在設計器官晶片進行細胞培養時，主要有四點參數需要考量：(1) 器官晶片架構設計；(2) 器官晶片材料選擇和製程技術；(3) 細胞來源的選擇 (細胞株、初代細胞、幹細胞)；(4) 微感測晶片及流體控制系統。圖一展示了器官晶片中所包含的各項模組及細胞可能生長的型態。在器官晶片的設計階段時，需要考慮目標實驗的特性。許多晶片都包含微流道，可為組織提供所需的營養和功能因子，並施加必要的生物力學力，如細胞在血管旁受到的剪應力。然而因為通道直徑、角落和輸入、輸出端都會影響流速，進而影響組織的性能，因此微流體設計必須仔細模擬，計算出對組織產生的力。進出的流道通口也須設計可保持細胞培養所需的無菌環境，並能進行培養液的更換。由於微流道中的氣泡可能會阻塞液體流動，在某些情況亦需加入氣泡捕捉器。儘管器官晶片設計架構有許多變化，但通常可以分為兩類：第一類是固體形式的器官晶片 (solid organ chips)，細胞被培養成三維組織塊，這種組織形式可以讓細胞和培養液穩定的相互作用。這種架構常用於肝臟、腫瘤、心臟和脂肪器官晶片的微柱和微孔陣列。第二類是屏障組織的器官晶片 (barrier tissue chips)，其中晶片裝置可使細胞在不同液體區域之間形成自然屏障，進而對屏障上選擇性的傳輸過程進行研究。這些架構通常存在於腸道、肺部和皮膚器官晶片中。選擇上述兩種架構和培養方式主要取決於器官晶片的最終目標功能。每個平台的目標實驗內容亦會影響其架構設計。舉例來說，屏障組織晶片最具代表性的例子就是肺臟晶片，其利用微流道晶片製程最常使用的聚二甲基矽氧烷 (polydimethylsiloxane, PDMS) 有機聚合物，利用 PDMS 具有彈性的材料特性，肺臟晶片設計在多孔 PDMS 膜的一側培養肺泡細胞，另一側培養肺內皮細胞，並在其旁設計了可流入空氣的微流道通道。利用規律性地產生負壓導致薄膜材料變形，進而使貼覆其上的細胞拉伸和放鬆，模擬肺泡組織的拉伸力。這種設計已經應用於許多其他組織，包括腸道、心臟、血腦屏障和腎小球，突顯了一個簡單的設計概念可對應到多個器官晶片之應用。

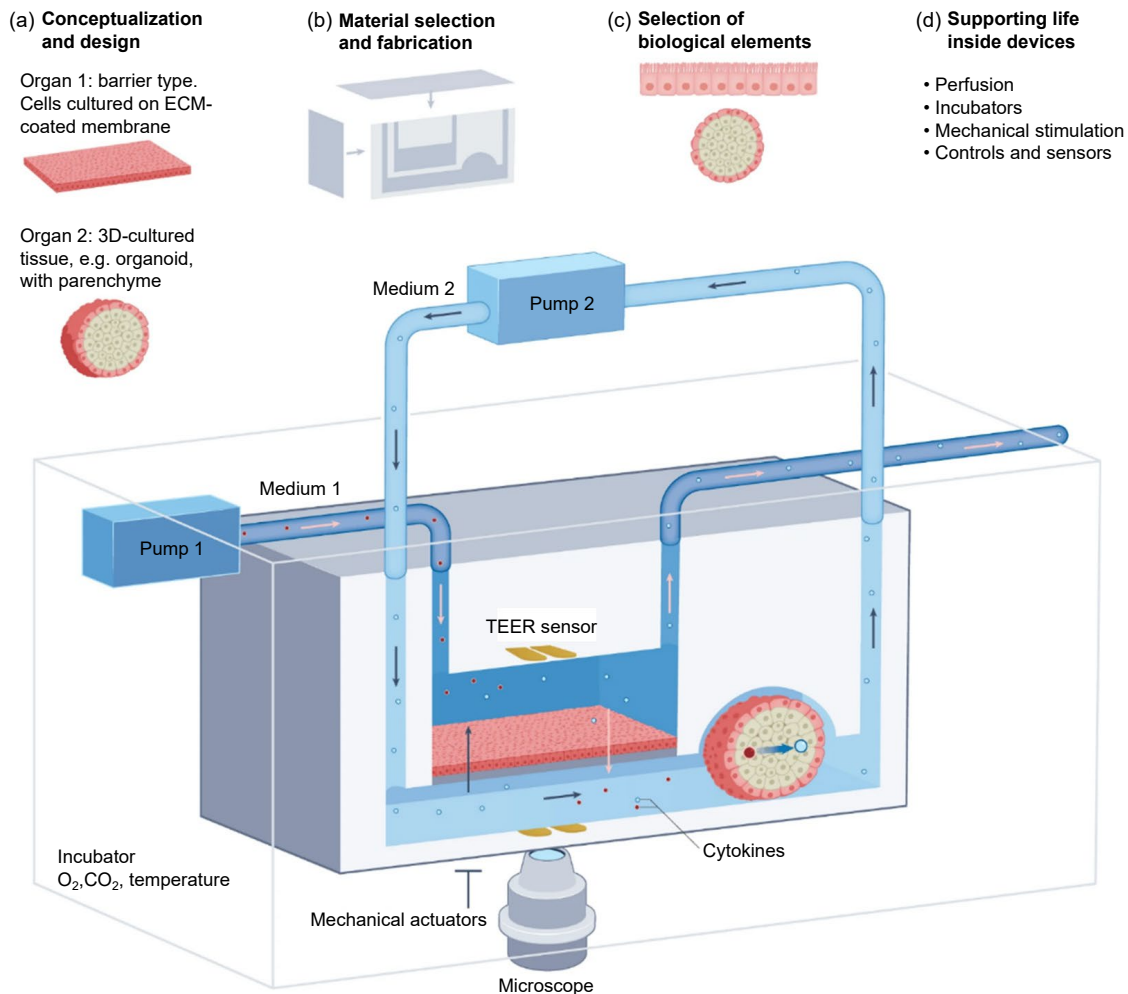


圖 1. 器官晶片的設計及架構 (圖片出處：Nat Rev Methods Primers 2, 33 (2022))⁽¹⁾。

2.2. 微感測晶片

在器官晶片中可使用微感測晶片實現營養物或代謝物的原位測量，這種方法可進行即時且連續性的動態監測。例如，可利用染料配合光學式微感測器來測量溶解氧 (dissolved oxygen)，對於評估肝臟代謝功能至關重要。此外，微探針或 pH 貼片亦可同時測量溶解氧和 pH 值。然而光學之檢測方法通常需要顯微鏡或光纖，因此最好能使用自動化量測方式以減少長時間培養所需的時間和人力成本。另外細胞培養時所衍生的物質，如葡萄糖和乳酸，可使用電化學酵素的微感測晶片測量。這些近乎連續的測量非常重要，因為能即時捕捉重要的波動，與定時測量相比，這種連續性的測量方法可提供更準確的數據。此外，將感測器或貼片組合成陣列，並與組織結構在近距離或直接接觸，可以解析分析物濃度在空間上的分布。光學式顯微鏡和高內容成像 (high-content imaging) 是常用的分析方法，也是器官晶片系統中常見的細胞和組織功能測量方式。由於大多數器官晶片都是由具光學透明材料所製成，如玻璃、PDMS 和熱塑性材料，可符合傳統螢光顯微鏡或共軛焦顯微鏡成像深度的結構。因此，可在器官晶片中對細胞和組織進行原位染色，例如利用螢光染料或抗體來評估細胞存活率或特定生物標誌物數量。近年來，由於顯微鏡技術、樣本前處理 (如清洗、染色等) 和分析方面已有顯著進步，提供大量細胞和組織形態學資訊，有助於研究人員評估新型療法。此外穿

透膜電阻 (TEER) 測量可提供對任何屏障組織 (如消化道、腎臟和血腦屏障) 的完整性和滲透性觀測，微電極陣列 (MEAs) 和懸臂梁則可測量細胞的電活性和機械力的功能性，進而提供豐富的器官功能資訊。

在實驗中選擇上述何種類型的微感測晶片主要和器官晶片的種類有關。例如，模擬心臟功能的晶片可能需要使用顯微鏡觀測，並且晶片材料須由光學透明材料製成，以便觀察心臟收縮。模擬氧氣分區的肝臟晶片可以利用微流體流速來創造不同的氧氣飽和區。神經或肌肉 (心肌或骨骼肌) 平台應該包括多電極陣列或更微小的感測器以檢測細胞活動。將器官晶片及生物微感測晶片整合可達成對細胞功能 (如，代謝、活動或特定分子通路的激活) 進行即時監測。最近的自動化多組織器官系統整合了一系列晶片感測器，包括與微電極相連的電化學激發免疫生物感測器 (chemically activated immunobiosensors)、極小型顯微鏡和光學 pH、氧氣和溫度監測器。這一技術可在器官晶片的微環境中進行非侵入式且連續地訊號監測⁽²⁾。總體而言，選擇器官晶片系統中合適的檢測方式主要取決於要解決的問題。與傳統的動物模型相比，器官晶片系統更容易實現直接、原位且即時的檢測。近年來，由於微感測晶片的應用性大幅提高，此可有助於器官晶片系統的開發，擴展器官晶片系統可能的即時檢測參數。

2.3. 流體控制系統

器官晶片中的流體控制系統主要用於模擬體內的循環系統，促進營養物質和廢物的運輸。主要推進流體的設備為各式幫浦，包括注射幫浦 (syringe pump)、微閥驅動幫浦 (microvalve-driven actuator pump) 和蠕動幫浦 (peristaltic pump)，或者無幫浦的靜水壓系統。幫浦的選擇取決於灌注流的類型：(1) 一次通過流或 (2) 循環流。一次通過流能確保穩定的營養物質供應，但組織間物質傳輸只能由上游沿著流體下游的單一方向。循環流則可提供器官晶片間的化學分子的傳輸和接收，但可能導致廢物積聚。上述的灌注方法被稱為器官晶片的物理性耦合 (physical coupling)。另一種驅使器官晶片相互作用的方法是功能性耦合 (functional coupling)，即在單一器官晶片 (如肝臟) 和另一器官晶片 (如腎臟) 之間按順序傳遞介質。功能性耦合消除了幫浦的複雜性，以及在不同器官晶片模組之間建立連結的需求。不過，由於某些細胞分泌的因子具有高度可降解的特性，因此從一個器官晶片轉移介質到另一個器官晶片可能導致細胞分泌因子的有效數量下降，剩餘的因子數量不足以在目標器官晶片中引發反應。在此情況下，物理耦合的流體灌注方式較為合適。

三、器官晶片的近年研究介紹

3.1. 整合微感測器及多通道微流道之器官晶片

近年來許多研究提出整合各式微感測器及多通道微流道晶片進行類器官培養和即時監測之器官晶片，其中圖二整理了目前相關研究的系統示意圖。舉例來說，Dornhof 等人建立了一種整合電化學感測器的微流道裝置，用於測量氧氣、乳糖和葡萄糖，如圖 2(A) 所示⁽³⁾。這些感測器可以監測三維細胞培養液中腫瘤細胞的氧氣和營養攝取動態。他們的研究中使用了乳癌幹細胞 (BCSC1)。該晶片由兩個帶有相鄰微通道的細胞培養區所組成。兩個隔間腔體可以進行細胞的共同培養，同時培養區之間的相互作用亦可被中間通道中斷。另一個例子是 Zhang 等人製作的微流道系統，其中包含串聯兩個獨立的器官晶片及使用電阻抗感測器來進行即時類器官分子分泌的監測，如圖 2(B) 所示⁽⁴⁾。此感測器可每兩小時由自動流體控制面

板更新。透過整合到系統中的感測器，可以監測心臟和肝臟晶片器官在 DOX 誘導的類器官毒性下的相互作用。最後一個例子是 Bavli 等人創建一個肝臟晶片，能夠透過電化學感測器即時監測代謝功能和粒線體功能障礙，如圖 2(C) 所示⁽⁵⁾，藉由電腦控制的微流體控制系統可依序對生物反應器流出物進行採樣、清洗並重新校準感測器。這種創新方法提供了對粒線體功能障礙的更動態的理解，突顯了其對藥物毒性和疾病過程的潛在影響。

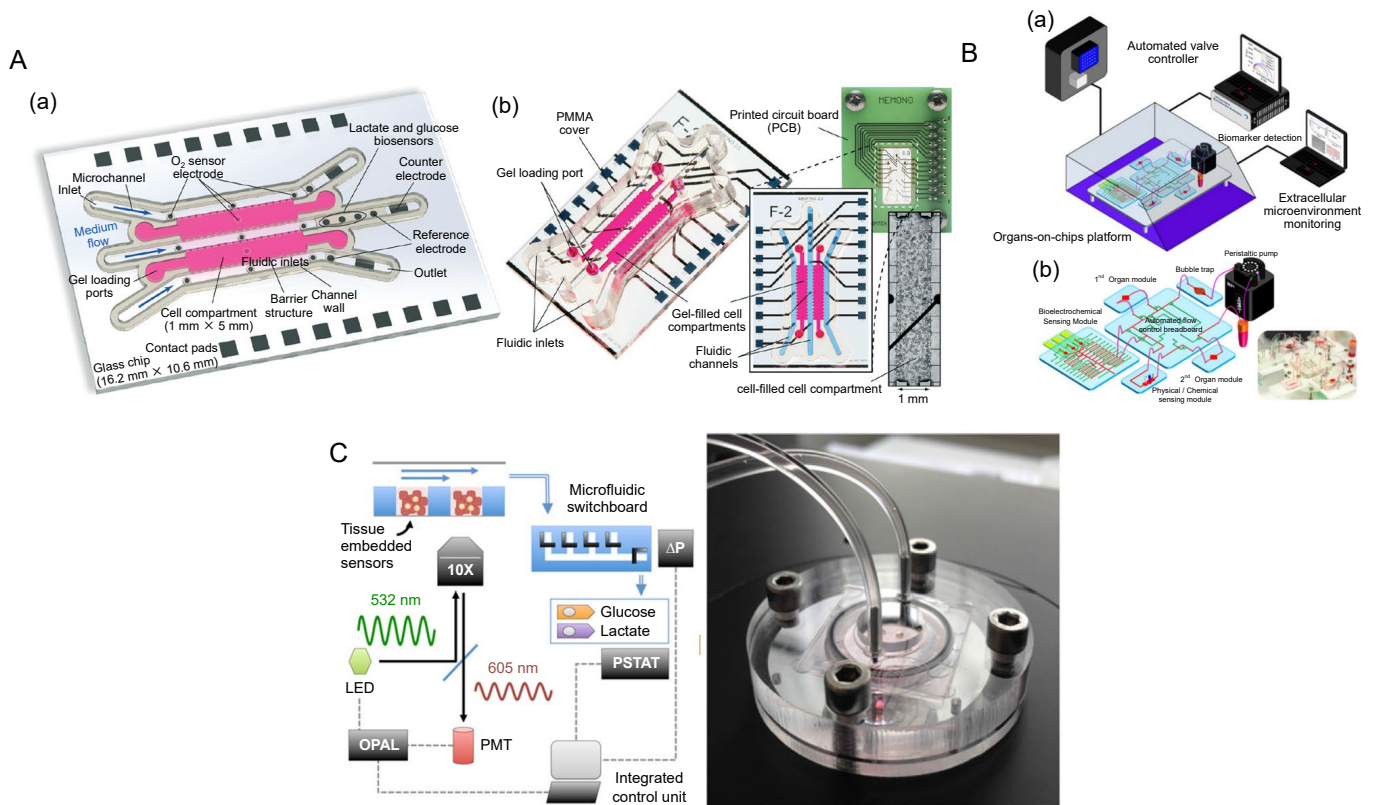


圖 2. 用於類器官培養之微流道晶片示意圖 (A) 整合電化學感測器的微流道裝置，用於測量氧氣、乳糖和葡萄糖⁽³⁾，(B) 串聯兩個獨立的器官晶片及使用電阻抗感測器來進行即時類器官分子分泌的監測⁽⁴⁾，(C) 電化學感測器即時監測代謝功能和粒線體功能障礙⁽⁵⁾。

3.2. 培養淋巴器官的微流道控制系統

本實驗室過去已有多項使用微流道控制系統進行器官晶片的開發經驗。舉例來說，我們過去開發由三維圓柱形水凝膠微流道所構建的淋巴晶片系統。如圖 3 所示，該微流道之液體流動由脈動流微流體控制系統所控制。流道晶片部份，我們使用模板製程技術製造兩個平行排列的三維水凝膠微流道以模擬毛細血管和淋巴管，由於水凝膠具有易變形及較高的氣體和水滲透性，可以更容易的產生因流體流動所造成的力學刺激（脈動流或靜水壓力）並監測特定生物分子在流道中擴散或是從一個流道傳輸到另一個流道的現象。此系統另一個重要的模組是流體控制系統，主要是由訊號產生器所控制的蠕動幫浦所組成，可產生各種脈動流模式以模擬淋巴系統中的真實流體流動狀況。最後，我們預期將所有模組裝入一個具有壓力控制的封閉腔室中。其產生的高壓力環境可以對三維水凝膠微流道晶片產生均質性等向性壓縮作用，用於模擬淋巴水腫或肌肉收縮等生理條件。此外此微型化的系統體積可直接放置於螢光顯微鏡的載物台上即時觀察細胞形態或生物分子（例如細胞因子、生長因子、胞外體）在微

流道之間的擴散。總體而言，此淋巴晶片系統是一個可調控多種力學及化學刺激參數的器官晶片平台，將可幫助臨床醫生及研究人員在體外模擬各種淋巴系統之生理或病理狀況，並進行免疫治療方法研究及抗癌藥物開發，進而節省臨床試驗成本和動物試驗中的動物犧牲。

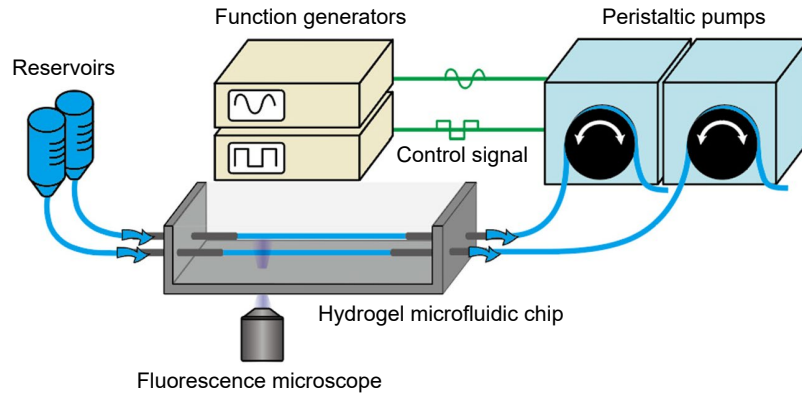


圖 3. 三維圓柱形水凝膠微流道所構建的淋巴晶片系統實驗架構示意圖 (圖片出處：國立臺灣大學黃念祖教授生醫光微流道系統實驗室)。

3.3. 可進行剪應力及缺氧環境刺激的細胞培養微流道系統

另一個器官晶片的研究案例是開發出可培養人類靜脈內皮細胞 (Human umbilical vein endothelial cell、HUVEC) 的微流道晶片。該晶片可藉由通道寬度和流速控制，在細胞培養過程中施加不同的剪應力強度。將細胞接種到晶片中後，可將此微流道晶片連接到注射幫浦，如圖 4(A) 所示。注射幫浦可控制流速和流動時間，以實現培養液交換。透過這個系統，也可固定流速或以各式的流動模式，如脈動流或任何機械力來刺激細胞，亦可在培養液中引入藥物並控制刺激細胞的時間。另一個可對培養中細胞產生刺激的參數是氧氣濃度，我們在細胞培養流道區的上方製作一可即時吸取氧氣的微流道，藉由在流道中混合連苯三酚和 NaOH 來消耗氧氣，由於 PDMS 材料具有透氧性，當缺氧通道下方的氧氣被消耗後，氧氣將再次擴散回介質中並引起再氧合，因此可以在培養細胞的微流道晶片中建立氧氣梯度。此外，此氧氣梯度也可同樣透過注射幫浦控制，以產生循環缺氧條件。為了解流道中氧氣濃度分布的情形，我們使用了多重物理有限元素分析軟體 COMSOL 進行模擬，如圖 4(B) 所示，可發現在缺氧流道的正下方氧氣濃度趨近於零，在其下游區域則因 PDMS 的透氧性造成的回氧效應，會有一氧氣濃度梯度產生。為達到即時量測微流道中氧氣濃度梯度，我們使用 PreSens 公司開發之氧氣感測器來即時監測氧氣濃度。氧氣測量的方式為透過在微流道中打一個 2 mm 的孔，將感測器插入，感測器內部的螢光材料即可被透過光纖傳輸的雷射激發。之後，反射光將傳輸回讀取器，其相位和強度將被記錄，透過這些數值計算將可推估出氧氣濃度。如圖 4(B) 所示，當我們停止連苯三酚的導入，氧氣消耗停止，氧氣水平在 15 分鐘內恢復到正常狀態，接著重新注入連苯三酚，開始新的缺氧循環。為了解細胞在此培養過程中的即時反應，我們使用活性氧 (reactive oxygen species, ROS)、一氧化氮 (Nitric oxide, NO) 和 F-肌動蛋白 (F-actin) 的螢光染劑，監測細胞受到剪應力和缺氧的刺激下，上述分子的分泌量變化。目前我們是使用標準的螢光顯微鏡進行量測，但未來也希望可整合模組化及高通量的免標定 (label-free) 式的表面電漿共振 (surface plasmon resonance, SPR) 或是電化學 (electrochemical) 感測模組對細胞的代謝物實現即時、連續且長期的監測。這部份的檢測挑戰在於如何功能化修飾目標分子的抗體或適體在感測晶片上，使感測的專一性提高。

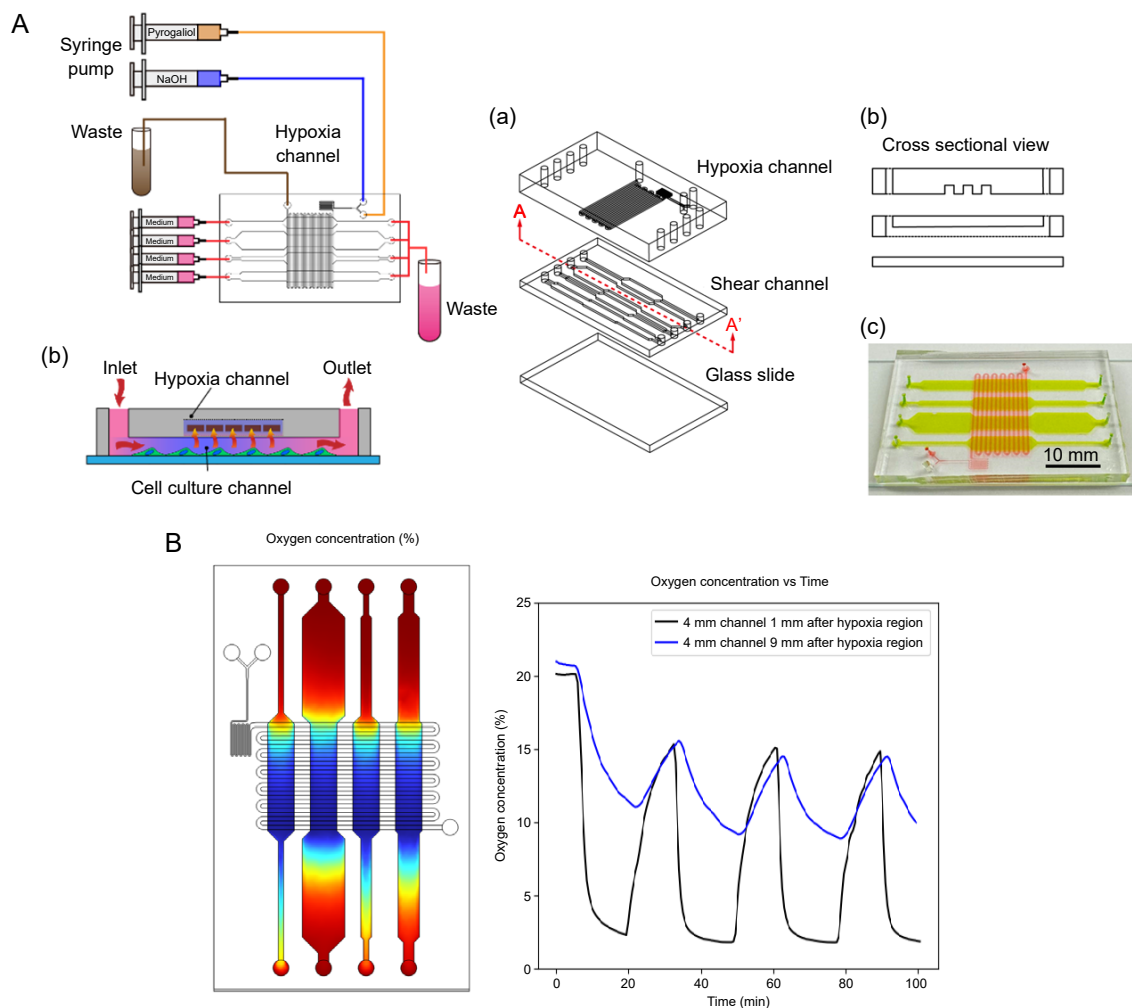


圖 4. (A) 可進行剪應力及缺氧環境刺激的細胞培養微流道晶片及控制系統示意圖，(B) 使用 COMSOL 模擬及氧氣感測器量測之氧氣濃度分布圖（圖片出處：國立臺灣大學黃念祖教授生醫光微流道系統實驗室）。

四、商業化器官晶片的公司及產品

隨著器官晶片的技術日益重要，市面上亦有許多新創公司投入器官晶片的開發與生產，讓研究者能以更低的門檻進行器官晶片的相關研究。即使都使用微流道技術，各家公司所著重的方向皆不同並各具特色。以下將介紹四家致力於將器官晶片商用化的新創公司。

4.1. Emulate

Emulate 公司是由哈佛大學 Donald E. Ingber 教授之研究團隊在 2023 年所創立。創始人 Ingber 教授在 2010 年研發了世界上第一個成功的肺器官晶片。現在該公司致力於研發各式器官晶片，旨在模擬人體器官的微環境，以便於進行更精確的生物醫學研究和藥物開發。該公司主要的產品結構如圖 5(a) 所示。該晶片是由 PDMS 所製成，分為上下兩個通道，中間用一層透孔 PDMS 膜分開。在上通道培養肺泡細胞，膜的另一側培養血管內皮細胞，就可以完成模擬肺部的肺晶片，此外兩側的真空通道 (vacuum channel) 是個類似氣囊的結構，可

通入或抽出氣體使得中間的細胞受到週期性伸展的壓力，模擬人體呼吸。肝臟、腸道等等器官都可以透過在不同的通道培養不同的細胞而在這個簡單的流道內方式製作出來。除晶片設計外，Emulate 公司亦提供專屬的機台提供培養液循環換液的功能，如圖 5(b) 所示，可免去使用者需要額外使用幫浦以及針筒幫浦僅有單向供給而無循環功能的困擾，循環使用的培養液更可以抽取其中累積的細胞分泌物進行分析。

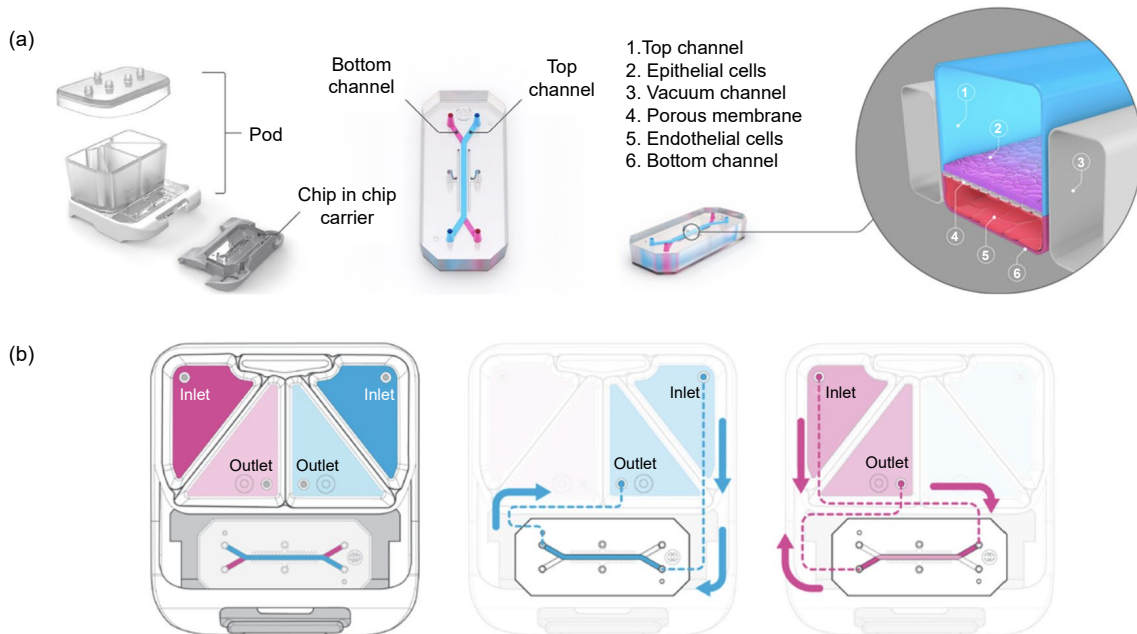


圖 5. Emulate Chip-A1 基本器官晶片套組 (a) 包含一個流體交換系統以及微流道器官晶片。細胞培養區由兩個流道上下夾一 PDMS 膜所組成，兩側夾以真空通道，(b) 流體交換系統示意圖。(圖片出處：<https://emulatebio.com/resources/a1-basic-research-kit-data-sheet/>)⁽⁶⁾。

4.2. Hesperos

Hesperos 是 2015 年創立於美國的器官晶片公司，相比於製作構造相對簡單的晶片，該公司更注重新於多器官間的交互作用，希望能做到人體晶片 (human-on-chip) 的目的，將人體的多個器官功能同時模擬在同一片晶片上，如圖 6(a) 所示。因設計的晶片有著更大的體積也更複雜的分區，在圖 6(b) 中，PDMS 的晶片中三層結構，最上層用來連接流體的出入口，第二層則是定義了流體的流動方向，第三層則是定義細胞培養區。細胞培養區分為五個區域，如圖 6(b) 中所示，這五個區域構成兩個系統，第一個是肝臟骨髓系統 (1、3 號區)，用來研究藥物經由肝臟代謝後所影響骨髓的生長情形。另一個是肝臟、心臟、癌症細胞系統 (1、2、5 號區)，用來研究化療藥物在殺死癌細胞的同時也會對心臟產生危害。各個器官透過連通的培養液進行互動，而非之前介紹的晶片，直接將不同的細胞養在一起使其交互作用，此器官晶片彼此之間有較遠的距離，因而較類似於器官在人體內的架構。開發者甚至將電極整合其中，如使用微懸臂梁來量測心肌細胞的機械力或用微電極陣量測心肌細胞的電流及給與心肌刺激，這也展示了未來可以整合更多種類的感測器到晶片中來監控器官的活動，相比於直接把感測器嵌入人體中可帶來更多安全及方便性。

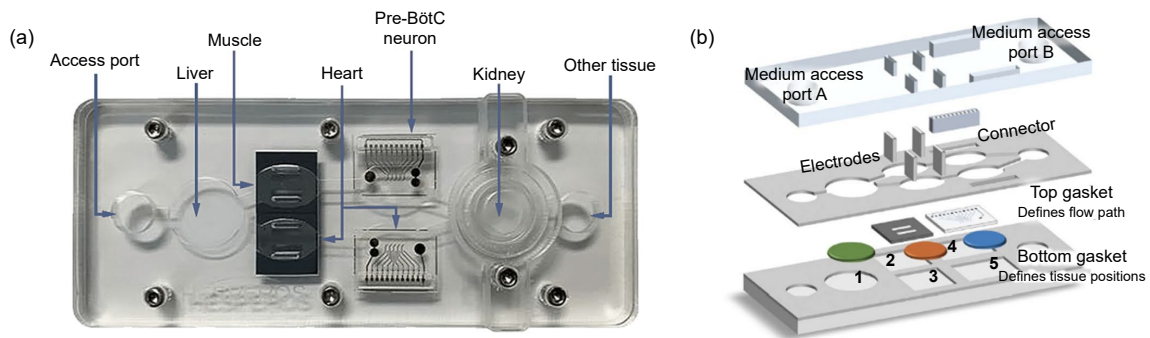


圖 6. Hesperos 開發的人體晶片 (a) 人體晶片示意圖，晶片中包含肝、心臟、腎、神經元等，(b) 晶片三層示意圖，1 號區：肝臟細胞、2 號區：心臟細胞、3 號區：骨髓細胞、4 號區：微電極陣列、微懸臂梁感測區、5 號區：乳癌細胞 (圖片出處：<https://hesperosinc.com/>)⁽⁷⁾。

4.3. Mimetas

相較於前兩者公司主要為設計器官晶片流道和整合感測晶片，2013 年在德國成立的 Mimetas 公司著重於可進行高通量檢測的微流道晶片開發。該公司的產品 OrganoPlate 可同時具有四十個以上獨立的器官晶片 (圖 7(a))，透過在中間注入水膠，兩側的流道可各自培養不同的細胞，再將其上方加上裝有培養液的儲存槽，可藉由左右搖晃的方式達到循環換液的目的，解決了如此多個獨立的器官晶片需要大量管線及幫浦交換液體的問題。其晶片架構如圖 7(b) 所示，兩個通道一側是培養血管內皮細胞模擬血管，另一側則是培養腫瘤細胞及纖維母細胞模擬腫瘤細胞在胞外基質的環境，中間的通道被通以水膠，水膠能作為物理阻礙來隔開兩個通道內的細胞的同時，仍具有通透性，如此癌細胞得以與血管細胞互動。這樣的模型可以模擬癌細胞在體內的微環境，進而研究癌細胞的入侵、轉移的行為，有別於傳統使用培養皿的細胞培養，此類型的培養方式為三維培養，因血管內皮細胞不是生長在一個平面上，而是形成管狀，此外癌細胞也被種在非平面的結構上，讓癌細胞可以在三維的結構中移動，能更有效重現體內的環境。接著利用晶片盤具有高通量的特性，研究者得以同時測試

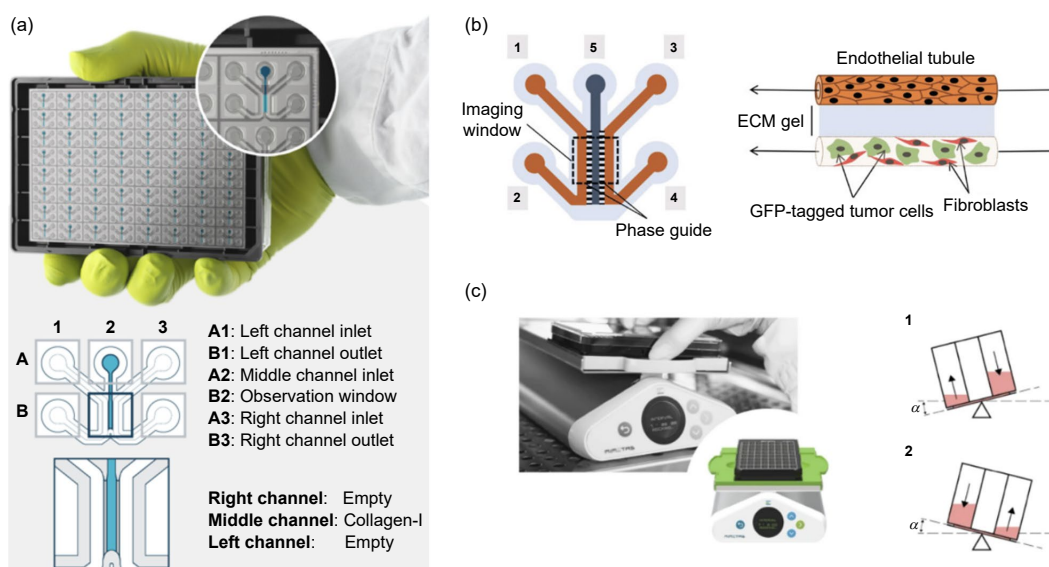


圖 7. Mimetas OrganoPlate (a) OrganoPlate 示意圖 (圖片出處：<https://www.mimetas.com/en/organoplate-sup-sup-product-overview/>)，(b) 癌細胞入侵血管模型⁽⁸⁾，(c) 液體循環系統⁽⁹⁾。

多樣不同的藥物，蒐集大量藥物的測試資料，進一步加速藥物開發。圖 7(c) 則展示另一個使用 OrganoPlate 的器官晶片案例，由 Morelli 等人所開發之腸道器官晶片用以研究上皮細胞對於腸毒素的反應，為進行長時間及連續的培養液交換，此 OrganoPlate 放置在一震盪平台 (OrganoFlow rocker) 上進行連續且持續晃動的培養液交換，藉以進行長時間的細胞培養。

4.4. PreciGenome

PreciGenome 公司提供數種可自訂條件的器官晶片系統，該系統能夠重建動態體內條件，以模擬細胞天然環境的生化和生物物理特徵。此系統需要結合外部的流體控制系統和微流道晶片，提供多通道導入或試劑再循環功能，確保細胞能培養多達數週。圖 8 展示了兩種使用 PreciGenome 器官晶片系統架構圖⁽¹⁰⁾。第一個例子是肝臟／心臟器官晶片 (圖 8(a))，主要模擬肝臟和心臟器官的交互作用。細胞株主要培養於培養液可再循環的微流道晶片上模擬心臟和肝臟。藉由 PG-MFC 的流量控制器提供壓力源，透過 2 位元 / 6 端口閥門將試劑從儲液器 1 透過肝臟／心臟晶片泵送到儲液器 2。該系統亦可將 PG-MFC 流量控制器與一個 2 位元 / 6 通閥和兩個三通閥結合，讓兩個獨立儲液器中的緩衝液來回流動，但仍可保

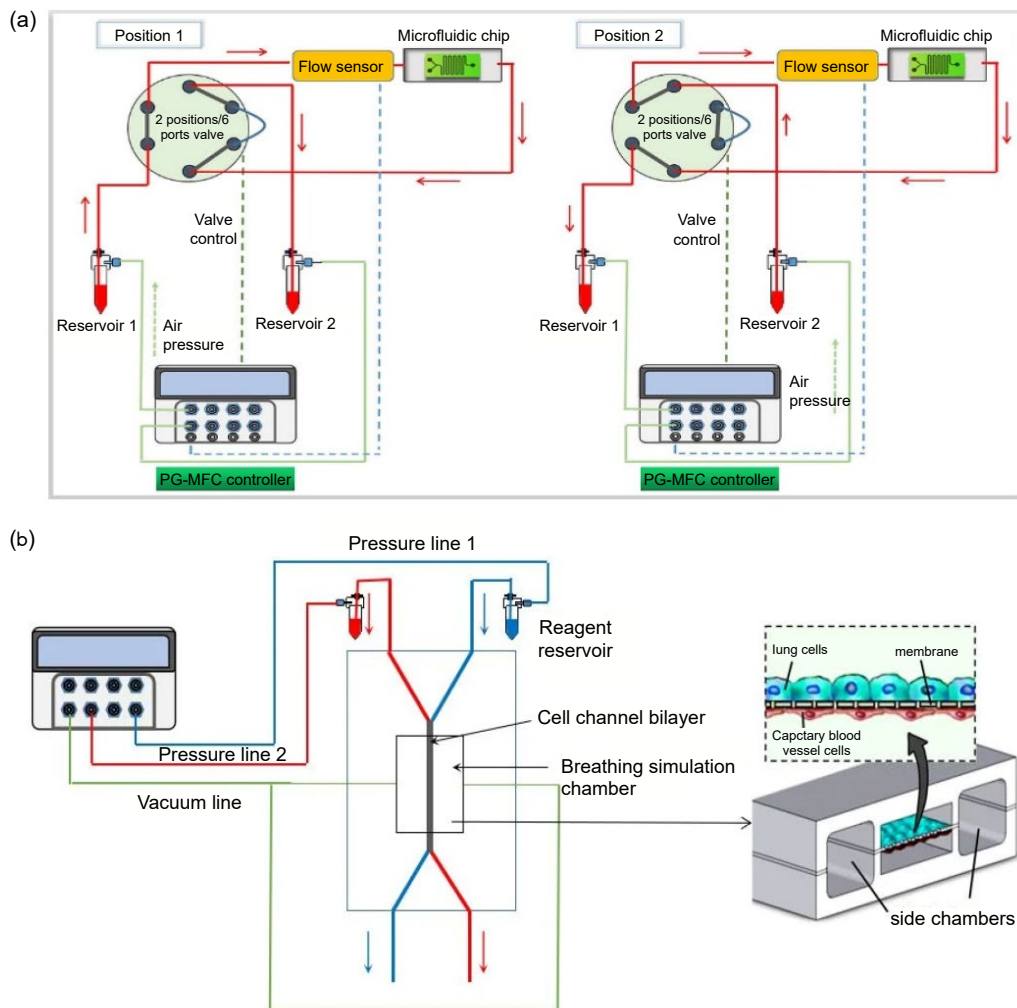


圖 8. PreciGenome 之微流道控制系統可進行連續性或即時培養液輸入輸出示意圖。(a) 肝臟／心臟器官晶片，(b) 肺臟器官晶片 (圖片出處：<https://www.precigenome.com/microfluidic-fluidic/organ-on-a-chip-system>)⁽¹⁰⁾。

持微流道晶片中的單向流動。另一個例子是肺臟器官晶片 (圖 8(b))，主要使用兩個壓力源和一個真空源，透過 PG-MFC 流量控制器連接到晶片的不同入口。兩條壓力線推動不同的培養基輸送到晶片中，以模擬血液流入肺部並透過細胞通道雙層交換化學物質。此外真空管線連接到微流道晶片的側室中進行膨脹和收縮，以模擬肺部的呼吸過程。在上述的例子中，皆需具有可多重獨立控制的流量控制系統，搭配流量感測器的回授控制，對於需穩定且連續提供培養液的類器官晶片極為重要。

五、結論

目前主要使用微流道晶片進行類器官培養的架構多為學術單位或是新創公司，然而上述開發的系統能進行的細胞培養時間皆有限，若需進行複雜的流體控制或進行即時、原位之多重生物標誌物量測，也會面臨系統操作複雜，不易使用的問題，因此如何降低使用者其操作門檻，提供和市售醫療儀器可相比或是更好的檢測結果，使醫生或是醫療相關研究人員願意嘗試使用或進行合作，獲取更多的臨床試驗樣本及成果，是本領域日後發展仍需持續努力發展的目標，也期許未來有更多國內外的公司投入資源在器官晶片系統的開發，使其能應用於臨床治療、再生醫學、新藥開發和早期疾病檢測等方向。

參考文獻

1. Leung, C.M., de Haan, P., Ronaldson-Bouchard, K. et al., *Nat Rev Methods Primers.*, **2** (34), 33 (2022).
2. Low, L.A., Mummery, C., Berridge, B.R. et al., *Nat Rev Drug Discov.*, **20**, 345 (2021).
3. J. Dornhof, J. Kieninger, H. Muralidharan, J. Maurer, G. A. Urban, and A. Weltin, *Lab on a Chip*, 22 (2), 225 (2022).
4. Y. S. Zhang et al., *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114 (12), E2293 (2017).
5. D. Bavli et al., *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 113 (16), E2231 (2016).
6. McAleer, C. W., Long, C. J., Elbrecht, D., Sasserath, T., Bridges, L. R., Rumsey, J. W., ... & Hickman, J. J., *Science translational medicine*, 11 (497), eaav1386 (2019).
7. Ozer, L. Y., Fayed, H. S., Ericsson, J., & Al Haj Zen, A., *Frontiers in Oncology*, 13, 1269376 (2024).
8. Morelli, M., Cabezuelo Rodriguez, M., & Queiroz, K., *Scientific Reports*, 14 (1), 5797 (2024).
9. Please refer to the website: <https://www.precigenome.com/microfluidic-fluidic/organ-on-a-chip-system>

作者簡介

黃念祖先生為美國密西根大學安那堡分校機械工程所博士，現為國立臺灣大學電機系及生醫電子與資訊學研究所教授。

Nien-Tsu Huang received his Ph.D. in Mechanical Engineering from University of Michigan, Ann Arbor. He is currently a Professor in the Department of Electrical Engineering and Graduate Institute of Biomedical Electronics and Bioinformatics at National Taiwan University.

熊彥程先生現為國立臺灣大學生醫電子與資訊學研究所碩士生。

Yen-Cheng Hsiung is currently a M.S. student in the Graduate Institute of Biomedical Electronics and Bioinformatics at National Taiwan University

王嘉珮小姐現為國立臺灣大學電機工程系大學生。

Chia-Pei Wang is currently a B.S student in the Department of Electrical Engineering at National Taiwan University.