

藥物與免疫反應篩選之腫瘤微環境晶片開發

Tumor Microenvironments on a Chip for Drug and Immune-response Screening

胡尚秀、江銘仁、邱凱雯

Shang-Hsiu Hu, Min-Ren Chiang, Hoi Man Iao

根據美國國家癌症研究所 (NCI) 的新統計研究顯示，未來 30 年美國老年人口罹患癌症的數量將大幅增加。預估到 2040 年，美國癌症患者數量將增加 1100 萬，從目前的 61% 上升至 73%，形成未來 30 年的「癌症銀海嘯」。臺灣同樣正面臨人口老齡化的挑戰，預料罹癌人數將急速上升。根據衛生福利部統計，臺灣罹癌死亡率接近 30%，是國人十大死因之首。儘管許多研究人員致力於開發有效的藥物傳遞系統以提高治癒率並降低化療副作用，但成效仍然有限。主要原因在於腫瘤微環境的複雜性，導致體外藥物篩選時存在誤差，進而造成許多臨床藥物測試失敗。為了實現精準模擬腫瘤微環境的目標，許多研究開發了模擬腫瘤微環境晶片 (tumor microenvironment on a Chip, TMoC)。這些晶片可用於快速篩選和評估藥物載體系統在腫瘤中的穿透性，並評估化學藥物和免疫治療的特性，以了解腫瘤微環境對藥物和免疫治療的影響。TMoC 包含數百顆三維腫瘤細胞，包括血管、纖維母細胞、癌細胞、癌幹細胞和巨噬細胞，並且可以及時評估藥物載體的穿透和治療效果，觀察各種細胞之間的相互作用，並評估在 T 細胞作用下整體細胞的變化。

According to a new statistical study published by the National Cancer Institute (NCI), the number of cancers in older adults in the United States will increase significantly in the next 30 years. It is estimated that the number of cancer patients in the United States will increase by 11 million in 2040 (from 61% to 73%), will be the cancer silver tsunami in the next 30 years. Taiwan's aging society will also lead to a rapid increase in the number of cancer cases. According to statistics from the Ministry of Health and Welfare, Taiwan's cancer mortality rate is close to 30%, ranking first among the top ten causes of death in the country. Although many researchers are committed to developing effective drug delivery systems to improve cure rates and reduce chemotherapy side effects, the results are still limited, mainly due to the complexity of the tumor microenvironment, which results in errors in in vitro drug screening and causes many clinical problems. In order to achieve the purpose of accurately simulating the tumor microenvironment in vitro, many research concepts are to develop tumor microenvironment on a chip (TMoC), which can be used to quickly screen and evaluate the penetration of drug carrier systems into tumors, and screen Characteristics of chemical drugs and immunotherapy, and understanding the impact of tumor microenvironment

on drugs and immunotherapy. The TMOc contains more than hundreds of three-dimensional tumors (including blood vessels, fibroblasts, cancer cells, cancer stem cells, and macrophages). The penetration and therapeutic effect of the drug carrier can be evaluated in a timely manner, and the correlation between each cell can be observed and assess overall cellular changes under the influence of T cells.

一、癌症銀海嘯來襲

「癌症可望全面治癒！」這樣的報導幾乎每年都會出現在新聞上。在 1970 年代，美國總統尼克森簽署施行國家癌症法，投入大量預算以期徹底研究癌症治療。然而，經過了 45 年，臨床上確實增加了上百種癌症藥物，包括傳統化療藥物、標靶藥物、單株抗體等等。癌症的存活率和存活時間也隨之提升。然而，2016 年美國國家癌症研究所 (National Cancer Institute, NCI) 發表的新統計研究指出，未來 30 年美國罹癌人數將大幅增加，特別是 65 歲及以上的癌症人數。預估到 2040 年，美國癌症患者數量將增加 1100 萬，從 2016 年的 1550 萬增加到 2040 年的 2610 萬。這將是未來 30 年的「癌症銀海嘯」^(1,2)，在醫療與照護上需要警慎面對的議題。這些數字顯示，儘管當今的癌症診斷技術不斷提升，新藥不斷推出，仍無法阻止這一波癌症銀海嘯的來襲。目前，根據衛生福利部統計，臺灣每年新增罹癌人數超過 14 萬人，死亡率接近 30%，是國人十大死因之首。

許多研究人員致力於開發有效的藥物傳遞系統，以提升治癒率和降低化療副作用，但成效仍然有限。主要原因在於腫瘤本身具有極大的變異性。就算在臨床上定義為同一種腫瘤，其中的差異性也相當大。因此，同一種治療對不同腫瘤的效果會有明顯差異，造成許多臨床藥物測試的失敗。

問題所在正是腫瘤的微環境 (tumor microenvironment, TME) 的複雜度和個體差異。一般免疫治療藥物開發初期，通常只利用單純的癌細胞作為藥物和治療的模型。然而，腫瘤並非僅由癌細胞構成。腫瘤中還存在許多正常的原組織細胞、纖維母細胞、血管、免疫細胞等，錯綜複雜地交錯在一起。此外，腫瘤內的癌細胞本身也具有多種特性。例如，靠近腫瘤外側的癌細胞因為營養豐富，生長複製速度較快，而腫瘤內部的癌細胞則生長較慢，且可能因缺氧和營養不足而表現不同^(3,4)。並且，癌細胞可能產生新的突變，導致抗藥性和差異性。在腫瘤微環境中，許多化療藥物必須與氧反應，以破壞癌細胞結構。然而，在腫瘤內部缺氧的環境中，這些藥物的作用受限⁽⁵⁻⁷⁾。而化療藥物通常透過多種機制毒殺腫瘤細胞。這些機制包括直接或間接損傷 DNA、抑制微管、阻止 DNA 或 RNA 合成、調控細胞週期以及抑制腫瘤血管新生等。不同的藥物擁有不同的作用機制，這取決於藥物的類型和腫瘤的生物學特徵。因此，會根據腫瘤的類型、期程和患者的個體情況，選擇最適合的化療藥物。大部分化療藥物雖然對外圍快速複製的細胞有效，但相對較無法影響腫瘤內部已停止複製的細胞，從而使癌症有復發的風險^(8,9)。此外，標靶藥物雖可精確鎖定特定癌細胞，但僅對特定類型的癌細胞有效，對於發生其他突變的癌細胞則束手無策。最後，藥物破壞癌細胞後可能產生各種細胞碎片，促使周邊正常細胞釋放促進發炎和壓力反應的因子，有時可能影響藥效。

腫瘤微環境是指腫瘤細胞周圍的組織和細胞，包括血管、免疫細胞、間質細胞等，以及這些成分之間的相互作用。腫瘤微環境對於腫瘤的發展、生長和轉移至關重要^(10,11)。它可

以提供腫瘤細胞生存和增殖所需的營養和生長因子，同時還能影響免疫細胞的活性，從而影響免疫系統對腫瘤的反應。腫瘤藥物治療通常會影響腫瘤微環境⁽¹²⁾。例如，化療藥物可以直接殺死腫瘤細胞，同時也可能影響到腫瘤微環境中的其他細胞，例如血管內皮細胞或免疫細胞。然而，真實腫瘤微環境和研究中模擬的腫瘤微環境之間存在一些差異。在體外或動物模型中研究時，難以完全模擬人體腫瘤微環境的複雜性。此外，不同類型的腫瘤微環境可能對同一種藥物產生不同的反應，這增加了研究和治療的挑戰性。因此，要更好地理解 and 應對腫瘤微環境對藥物治療的影響，需要進一步的研究和臨床實踐。

二、免疫治療的限制

除了上述複雜度外，癌細胞擁有許多掩蔽和防禦機制。例如，它們可以偽裝成正常細胞、表現可抑制免疫細胞攻擊的配體 (ligand)，釋放細胞激素來壓抑免疫反應，躲藏在正常的纖維母細胞或組織細胞之中，或者產生新的突變以削弱抗癌藥物的效果。而腫瘤微環境提供了癌細胞生存、生長和轉移所需的支持，同時也是癌細胞逃避免疫系統攻擊的重要場所。例如，癌細胞可以通過偽裝成正常細胞或躲藏在正常組織細胞之中，來避免免疫系統的識別和攻擊。此外，腫瘤微環境中的免疫抑制細胞和分子，如腫瘤相關巨噬細胞和 T 細胞表面的免疫檢查點分子，也可以被癌細胞利用來抑制免疫反應。這些相互作用使得腫瘤微環境成為癌症發展和治療中的關鍵因素⁽¹³⁾。在了解腫瘤微環境的挑戰之後，就不難理解為什麼過去的抗癌藥物難以逆轉戰局，甚至可能會對各種治療在如此艱困的條件下仍能發揮一定作用感到驚訝。然而，隨著現代免疫療法 and 化療藥物的開發，出現了曙光與契機。免疫療法 (cancer immunotherapy) 利用身體自身的免疫細胞攻擊癌症，因此可能避開傳統化療 and 標靶藥物在腫瘤微環境中受到的限制。若能與抗癌藥物進行協同治療，將有機會大幅提升治療效果⁽¹⁴⁻¹⁷⁾。

腫瘤微環境的主要特徵是會強力抑制免疫反應，使免疫細胞無法發現並攻擊癌細胞。免疫療法中的免疫檢查點抑制劑 (checkpoint inhibitors)，如鎖定 CTLA-4 分子的 ipilimumab、鎖定 PD-1 分子的 nivolumab 和 pembrolizumab、以及鎖定 PD-L1 分子的 atezolizumab，能夠解除腫瘤微環境對免疫系統的抑制作用，讓體內和腫瘤內的免疫細胞能夠對抗癌細胞⁽¹⁸⁻²⁰⁾。目前的臨床結果顯示，這些免疫檢查點抑制劑對非小細胞肺癌、轉移性黑色素瘤、淋巴瘤、腎細胞癌、膀胱癌和攝護腺癌等癌症有極佳的效果，甚至能夠使部分末期癌症患者完全康復。儘管新的療法推陳出新，每當進行新的測試皆要損耗大量的時間與人力，特別是針對動物實驗，需要投入的資金與時間更為龐大，如能夠開發一種可以進行模擬體內腫瘤微環境與評估免疫治療的系統，期盼將對全世界相關研究帶來巨大幫助，降低龐大動物實驗與節省時間外，更可以直接觀察圍觀腫瘤結構的變化，評估免疫治療與藥物所帶來的影響，甚至評估細胞間的作用。因此，在精準醫療上之精準模擬腫瘤微環境晶片 (tumor microenvironment on a Chip, TMoC)，其可用於快速篩選與評估藥物載體系統於腫瘤的穿透性，並篩選治療藥物結合免疫治療之特性，直接觀察腫瘤微環境對藥物與免疫治療的影響，為世界首創之體外晶片系統^(21, 22)。該 TMoC 內含三維腫瘤 (包含血管、纖維母細胞、癌細胞、癌幹細胞與巨噬細胞)⁽²³⁾，及時評估藥物載體的穿透與治療效果，觀察各細胞之間的關聯性，抑或評估在 T 細胞作用下整體細胞的變化。

三、三維腫瘤為環境建構之目的

近年在藥物傳遞劑型與免疫療法的蓬勃發展，在腫瘤治療上也有重大的進展，藥物傳遞系統包括結合標靶治療、即時診斷、免疫療法等都有大量的研究突破。然而，科學家發現對於動物個體差異或病原體組織變異性，藥物載體系統的代謝或是累積會有不同的行為，導致藥物治療效果有極大的差異，這將是未來必須面臨的問題。克服這個問題需要更好地了解血液載體如何進入其目標組織並在細胞均勻分布^(24, 25)。體內動物模型可用於評估一般藥物動力學，但不可能評估腫瘤組織運輸與血液清除率、血管通透性、組織清除率和淋巴引流。動物研究也受到全動物成像技術的有限分辨率。因此，針對這個議題，研究人員利用三維多細胞腫瘤球狀體 (multicellular tumor spheroid, MCTS) 系統評估載體與細胞的作用，對載體－細胞相互作用的了解主要來自體外細胞單層實驗，了解腫瘤結構對於藥物載體與藥物的影響。這些研究可以評估藥物與細胞腫瘤球的結合行為、親和力與攝取特性等等，也可評估細胞反應和毒性。然而，過去的 MCTS 缺乏三維組織結構和與動物體中動態流動，造成與實際體內狀況不同，因此發展具類似組織流動性的系統對模擬腫瘤微環境相當重要^(26, 27)。

為了達到個人化精準醫療的目的，針對不同的個體腫瘤治療如能針對其變異性達到精準治療的目的，勢必帶來巨大的醫療進步，然而目前臨床的治療體系與技術依然差臨門一腳去完成這項個人腫瘤精準化治療的目標，如上述的三微腫瘤模型，如能針對病患的個體進行體外藥物的快篩，能夠快速找到最佳化藥物治療，期望能夠對癌症的抑制或是存活率能大幅的提升。因此，找尋一個好的體外模型進行藥物測試相當重要，優良的測試系統能夠更貼近真實腫瘤環境。傳統上，單層細胞培養用作體外模型來研究腫瘤行為並鑑定有效的抗腫瘤療法，然而，其由於不能複製細胞駐留在腫瘤組織中的細胞外微環境，在動物研究或臨床試驗中，二維 (2-D) 單層培養中觀察到的治療效果通常不易於動物體內實踐。因此，強大需求在於細胞培養模型的發展幫助彌補常規單層細胞研究和動物實驗之間的差距。近年，三維 (3-D) 多細胞腫瘤球狀體 (multicellular tumor spheroid, MCTS) 模型為體外鑑定潛在抗癌藥物靶點提供了新的契機與突破。與常規細胞單層相比，MCTS 的異質結構與體內實體瘤更為相似。通過外部周圍快速增殖細胞、中間存活細胞、靜止生長細胞和中心壞死核心組織形成大的 MCTS (直徑 > 200 μm) (圖 1)^(28, 29)。

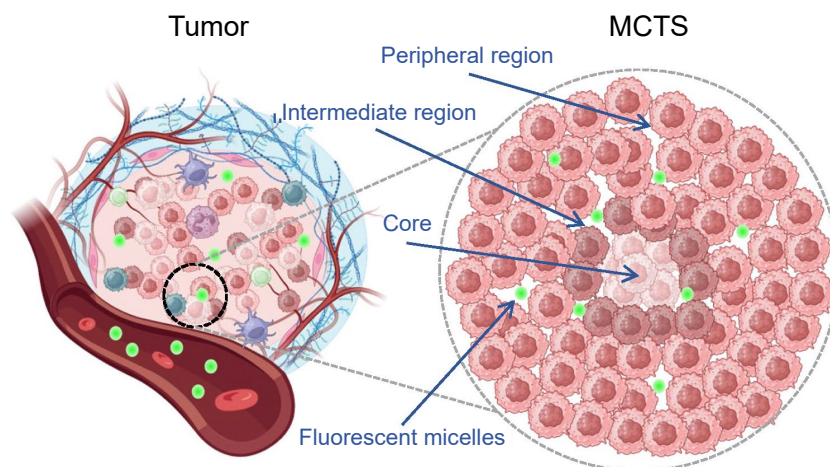


圖 1. 三維 (3-D) 多細胞腫瘤球狀體 (MCTS) 模型為體外評估潛在抗癌藥物靶點提供新的契機。

此外，與體內腫瘤類似的廣泛的細胞和細胞－細胞外基質相互作用，促進了生物自主性的恢復功能。細胞間和細胞外間質伴隨著間質壓力的升高，也為藥物擴散提供了有助於耐藥性的物理屏障。因此，MCTS 可以為抗癌藥物測試提供有價值的 3-D 體外微量腫瘤模型，其可以在模擬無血管性腫瘤結節時更具預測性和更精確性。已經開發了各種技術來產生 MCTS 中，傳統使用具有非黏附表面的塑料培養皿或旋轉細胞培養系統形成球體。這些培養系統允許單細胞自組裝，並最終形成多細胞聚集體。然而，傳統的研究方法會導致腫瘤球體大小與均勻度較差，而近期開發之懸滴培養，雖然可以克服這個問題，但是將各個球體的均勻分隔或是大規模生產制被則依然無法達到。因此，發展高度穩定與可以量化的腫瘤微球系統更顯微相當重要。

四、腫瘤為環境微流道運用在藥物與免疫篩選

利用微流道系統 (microfluid) 裝置作為可控制體外腫瘤平台更具突破性，其可控腫瘤球外部的流量條件，評估使用微量試劑於複雜細胞結構的影像，貼近腫瘤體內行為。最近，新發展的微流道系統已經可用於培養細胞、產生組織微環境、模擬器官、或離體評估器官組織⁽³⁰⁻³²⁾。然而，大部分的研究依然沒有提供關於分子或藥物傳遞系統 (載體) 在通過腫瘤組織的行為，評估其物理與化學性質的影響⁽³³⁾。雖然當今微流道系統設計可用於模擬腫瘤系統和分析藥物機轉，但是還沒有使用動物模型進行驗證，因此難以評估這些微流道裝置用於預測體內結果的準確性。雖然這類的研究將微流道作為快速和具有成本效益的藥物預測及篩選，但模擬體內腫瘤系統的最佳微流道設計仍不清楚，如果能突破此限制，相信對未來的研究相當有意義。舉例來說，藥物載體大小、形狀和表面化學能影響腫瘤的積累，然而，載體於腫瘤內的動力學與腫瘤內間質流速的行為依然尚未明確，對微流道系統的設計將是一大挑戰。因此，科學家在微流道腫瘤晶片上模擬在流動狀態下的腫瘤對載體作用的行為分析，在微流道上放置一顆腫瘤球，在利用不同微流道控制不同流速通入載體，研究發現當載體小於 110 nm 時，腫瘤更容易累積載體，並不會受到液體循環而消失^(34, 35)。此外，在控制不同流速的同時，並不會增加載體的在腫瘤球累積，只會增加周邊組織的累積，然而要進行腫瘤穿透時，必須要有更小的載體。這個研究第一次利用微流道系統評估載體對腫瘤穿透的影響，然而，要達到轉譯醫學腫瘤微流道晶片的目標與個人化精準治療則需要有更多的統計數據，更易使用的系統，並進行全方位的評估才更具未來的前瞻性。

除了提升腫瘤的累積之外，針對藥物／載體於腫瘤的穿透性也是一個重要的議題，唯有進入腫瘤深層組織中，才有機會有效毒殺癌細胞。然而，頑強的腫瘤卻還是有面相當緻密的屏蔽，許多文獻指出，藉由主動、被動標靶，累積效果呈現後，卻發現藥物的累積都是於新生血管附近，藥物根本無法穿透緻密的細胞外間質並深入腫瘤內部進行治療⁽³⁵⁻³⁷⁾，而此微流道系統則提供非常良好的篩選目的。舉例來說，目前臨床上利用奈米藥物輸送系統治療腫瘤，可藉由腫瘤血管通透效應達到累積效果，然而奈米藥物載體於腫瘤的穿透能力依然有限，無法直接進入腫瘤深部的位置，造成於腫瘤局部無法到達藥物有效濃度。去年，*Nature Review Materials* 的一篇研究統整了近 10 年奈米藥物對於腫瘤累積的狀況，作者分析了近兩萬篇關於奈米藥物累積於腫瘤的學術文獻，發現到平均只有 0.7%ID 的劑量 (% injected dose) 累積在腫瘤位置，對於奈米藥物的發展來說，提升累積的效果是相當低的，在文中提到，雖然大部分奈米劑型可以累積於腫瘤位置，不過由於身體的循環代謝，很快的將載體清除，更

重要的是，腫瘤所帶來的自然屏蔽 (如腫瘤間質液壓力與腫瘤周圍高密度纖維細胞)，讓載體無法穿透腫瘤深處，造成累積效果有限，因此藥物設計勢必要加入主動且專一性的標靶功能與提升載體／藥物於腫瘤的穿透，來達到更有效的藥物治療⁽³⁸⁾。

五、不同階段微流道與腫瘤微環境設計

在微流道上可建構不同的腫瘤微環境，兩個部分可以進行探討 (圖 2)：(1) 模擬腫瘤微環境晶片：應用於快速篩選與評估藥物載體系統於腫瘤的穿透性，並篩選化學藥物與免疫治療的特性，了解腫瘤微環境對藥物與免疫治療的影響。(2) 主動型腫瘤穿透載體 (active tumor-penetration) 與協同免疫療法，其中包含外泌體 (exosomes)、酸鹼應答性樹枝狀聚合物及抗癌藥物或是細胞免疫檢查點抑制劑等療效評估。在 TMoC 上，利用 3D 列印技術製備多層結構，並在單一晶片上放置高通量三維腫瘤，該腫瘤球除了有腫瘤細胞外，也包含血管、纖維母細胞、癌細胞、癌幹細胞與巨噬細胞，在 TMoC 可以利用 3D 列印技術的多變性調控腫瘤大小，並配合流道設計與調整流速，更精準模擬腫瘤微環境。在晶片上，也可利用高精度之三維腫瘤掃描系統，建立腫瘤形態對藥物治療的數據系統，可利用免疫螢光染色評估細胞間作用、細胞凋亡、細胞死活與光鉗評估腫瘤球機械強度等。

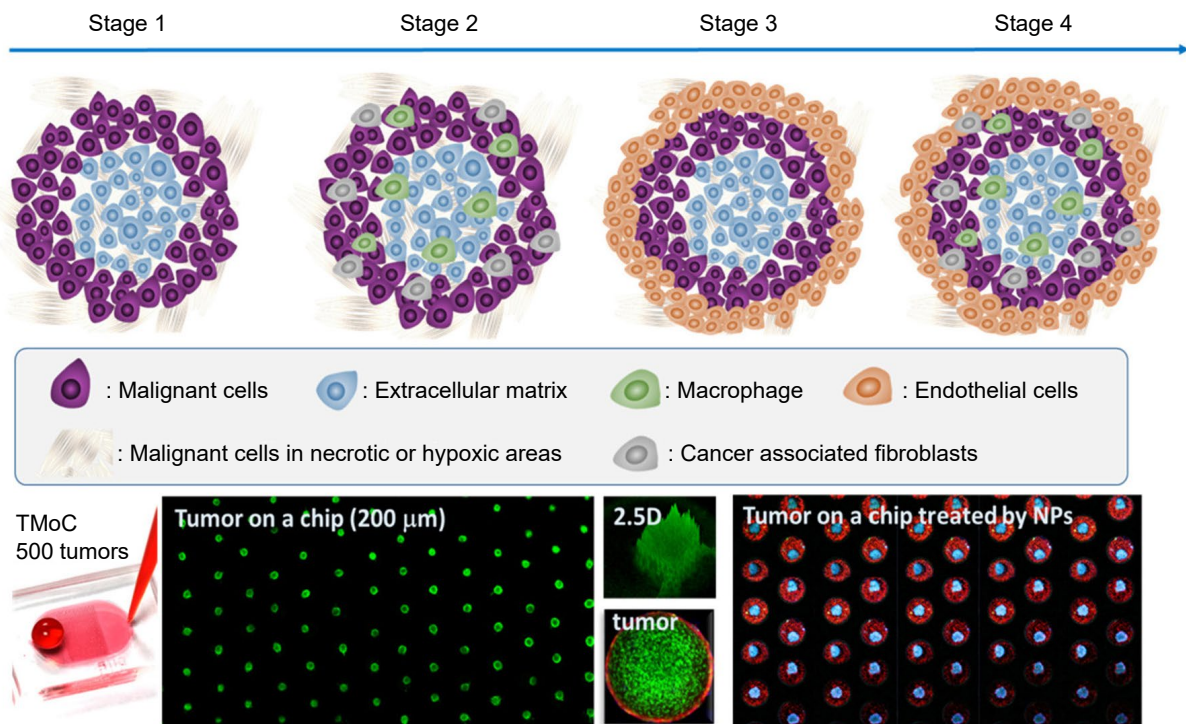


圖 2. 模擬腫瘤微環境晶片 (TMoC)：第一階段，先利用不同癌細胞建構腫瘤微球在晶片上，此類型在腫瘤周圍可以形成緻密細胞骨架；第二階段則會加入腫瘤纖維細胞 (cancer associated fibroblast) 與巨噬細胞進一步模擬腫瘤環境。第三階段將嘗試將血管上皮細胞 (endothelial cells) 建構於腫瘤微球周圍，該結構可以評估藥物與載體通過血管的情形；第四階段期待接先前所建構的部分整合，並利用流道設計，在腫瘤生成後通入不同的免疫細胞。
(下排) 在先前技術上，已將病患大腸癌細胞培養與晶片系統上。

六、建構其他其他技術與微流道藥物篩選

建立高通量 TMoC 所帶來的檢測優勢在於可以利用快速利用光學系統達到數項目的：(1) 利用各項抗體與染色技術達到多重特性評估；(2) 精準觀測細胞／細胞的關係；(3) 了解載體與藥物的滲透情況；(4) 快速掃描與建立龐大資料庫；(5) 重建三維影像系統與 (6) 新型光學檢測技術開發。在多項的技術協助下，載體與藥物對於腫瘤球細胞的關係更能夠掌控，如圖 3 所示，載體可藉由不同流速通入 TMoC，模擬腫瘤微環境，隨後在不同時間點可觀察載體、藥物與細胞間的作用，藉由細胞核與肌動蛋白絲 (filamentous action, F-actin) 的染色可建立三微腫瘤模型，藉以觀察藥物／載體穿透特性，並且長時間追蹤建立穿透動力學 (kinetics) 與藥物分佈，也可利用共軛焦 (confocal) 掃描了解在各個縱切深度的藥物／載體分部，對於載體穿透腫瘤 (penetration) 研究相當有幫助；另外，在藥物作用後，可以直接於 TMoC 上評估細胞的存活率，藉由快速掃描技術與統計，建立可靠的藥物作用指標，在化療藥物作用下，評估細胞凋亡情況；另外，在外界刺激作用下 (如光、聲與磁)，可以建立細胞的形變情況，評估細胞微球所受到的影響，抑或評估癌細胞是否脫離腫瘤造成轉移的可能性。

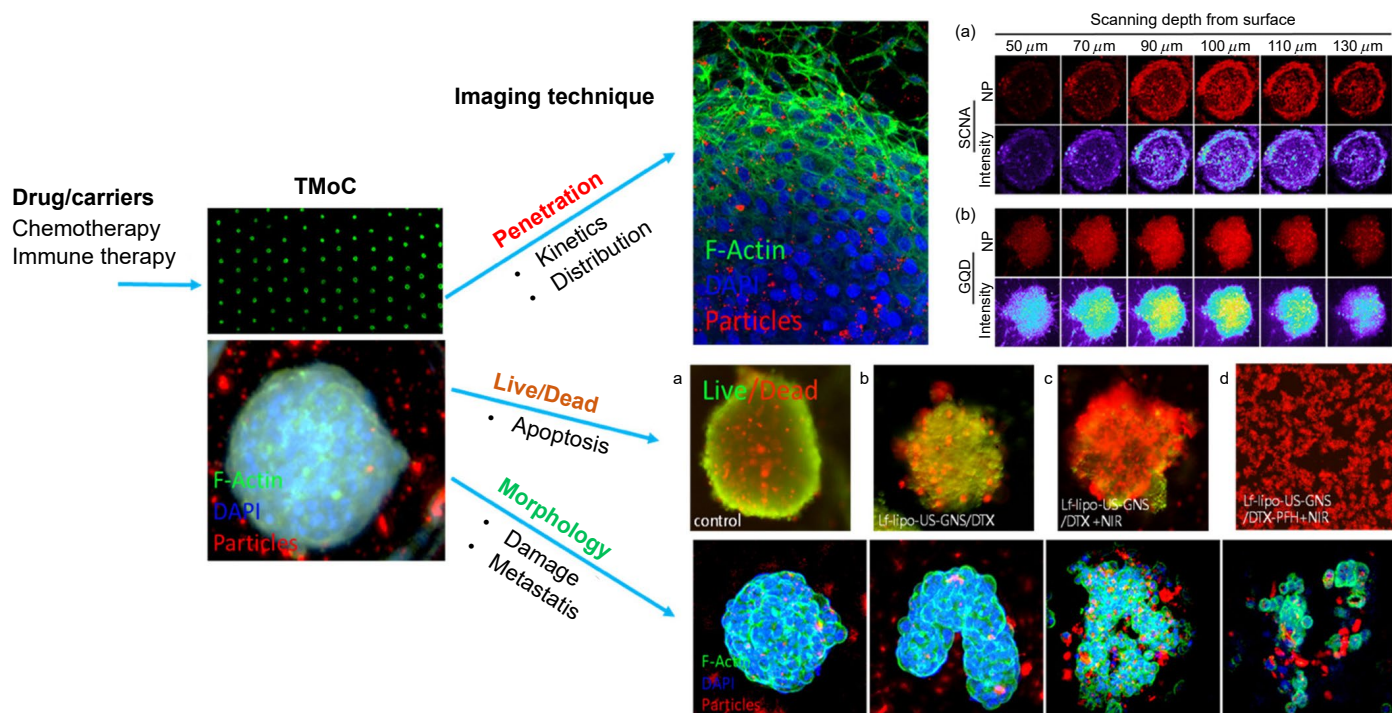


圖 3. 高通量 TMoC 可達目的：(1) 利用各項抗體與染色技術達到多重特性評估；(2) 精準觀測細胞／細胞的關係；(3) 了解載體與藥物的滲透情況；(4) 快速掃描與建立龐大資料庫；(5) 重建三維影像系統與 (6) 新型光學檢測技術開發。

七、結論

新藥開發耗費大量時間與金錢，往往超過 10 億美元，且每 1 萬個新藥研發計畫僅有 5 個能成功上市。因此，新劑型新藥成為應對之道，而腫瘤微環境藥物篩選開發的平台具有卓

越的潛力。這種平台利用微流道技術，模擬腫瘤微環境的生理條件，包括細胞間的交互作用和局部化學環境，從而更準確地評估藥物的效果和安全性。透過腫瘤微環境藥物篩選開發，研究人員可以更有效地篩選出對腫瘤微環境具有特定效應的候選藥物，並加速這些藥物的開發和上市過程。因此，微流道藥物篩選開發平台與腫瘤微環境晶片的結合，為癌症治療的個性化和精準化提供了新的途徑和可能性。新劑型的開發經費較低，且可縮短開發時程，因此有望為國家帶來新的新藥開發契機。

參考文獻

1. L. Rahib, M. R. Wehner, L. M. Matrisian, and K. T. Nead, *JAMA Network Open*, **4**, e214708 (2021).
2. Y. Xi, and P. Xu, *Translational oncology*, **14**, 101174 (2021).
3. T. P. Brown, and V. Ganapathy, *Pharmacology & therapeutics*, **206**, 107451 (2020).
4. V. Infantino, A. Santarsiero, P. Convertini et al., *International journal of molecular sciences*, **22**, 5703 (2021).
5. A. E. Kabakov, and A. O. Yakimova, *Cancers*, **13**, 1102 (2021).
6. A. Klemba, L. Bodnar, H. Was et al., *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, 9492 (2020).
7. A. Emami Nejad, S. Najafgholian, A. Rostami et al., *Cancer Cell International*, **21**, 1 (2021).
8. E. Dratkiewicz, A. Simiczjew, J. Mazurkiewicz et al., *Cells*, **10**, 862 (2021).
9. X. Sun, X. Lv, Y. Yan et al., *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **130**, 110623 (2020).
10. Y. Xiao, and D. Yu, *Pharmacology & Therapeutics*, **221**, 107753 (2021).
11. N. M. Anderson, and M. C. Simon, *Current Biology*, **30**, R921 (2020).
12. L. Bejarano, M. J. Jordão, and J. A. Joyce, *Cancer Discovery*, **11**, 933 (2021).
13. H. Sadeghi Rad, J. Monkman, M. E. Warkiani et al., *Medicinal Research Reviews*, **41**, 1474 (2021).
14. S. Tan, D. Li, and X. Zhu, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **124**, 109821 (2020).
15. J. D. Martin, H. Cabral, T. Stylianopoulos, and R. K. Jain, *Nature Reviews Clinical oncology*, **17**, 251 (2020).
16. Y. Wang, M. Wang, H. X. Wu, and R. H. Xu, *Cancer Communications*, **41**, 803 (2021).
17. S. Peng, F. Xiao, M. Chen, and H. Gao, *Advanced Science*, **9**, 2103836 (2022).
18. Y. R. Murciano-Goroff, A. B. Warner, and J. D. Wolchok, *Cell research*, **30**, 507 (2020).
19. R. Shi, Y. Q. Tang, and H. Miao, *MedComm*, **1**, 47 (2020).
20. B. Wang, Q. Zhao, Y. Zhang et al., *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **40**, 1 (2021).
21. L. Wan, C. Neumann, and P. LeDuc, *Lab on a Chip*, **20**, 873 (2020).
22. H.-F. Wang, Y. Liu, T. Wang et al., *ACS Biomaterials Science & Engineering*, **6**, 5040 (2020).
23. X. Cui, C. Ma, V. Vasudevaraja et al., *Elife*, **9**, e52253 (2020).
24. S. H. Lee, R. Bajracharya, J. Y. Min et al., *Pharmaceutics*, **12**, 68 (2020).
25. L. C. Nelemans, and L. Gurevich, *Materials*, **13**, 366 (2020).
26. T. Azimi, M. Loizidou, and M. V. Dwek, *Scientific reports*, **10**, 12020 (2020).
27. T. Collins, E. Pyne, M. Christensen et al., *Biomicrofluidics*, **15** (2021).
28. S. J. Han, S. Kwon, and K. S. Kim, *Cancer Cell International*, **21**, 1 (2021).
29. K.-H. Lee, and T.-H. Kim, *Biosensors*, **11**, 445 (2021).
30. B. Kundu, D. Caballero, C. M. Abreu et al., *Microfluidics and Biosensors in Cancer Research: Applications in Cancer Modeling and Theranostics*, Berlin:Springer, 115 (2022).
31. X. Cai, R. G. Briggs, H. B. Homburg et al., *Biomedical Microdevices*, **22**, 1 (2020).
32. Y. Li, H. Fan, J. Ding et al., *Frontiers in Genetics*, **13**, 969723 (2022).
33. Q. Zhang, G. Kuang, L. Wang et al., *Materials Today* (2024).
34. K. Illath, S. Kar, P. Gupta et al., *Biomaterials*, **280**, 121247 (2022).
35. M. Souri, M. Soltani, F. M. Kashkooli, and M. K. Shahvandi, *Journal of Controlled Release*, **341**, 227 (2022).
36. J. Hu, X. Yuan, F. Wang et al., *Chinese Chemical Letters*, **32**, 1341 (2021).
37. H. S. Abyaneh, M. Regenold, T. D. McKee et al., *Theranostics*, **10**, 1960 (2020).
38. M. J. Mitchell, M. M. Billingsley, R. M. Haley et al., *Nature Reviews Drug Discovery*, **20**, 101 (2021).

作者簡介

江銘仁先生現為國立清華大學生醫工程與環境科學系博士候選人。

Min-Ren Chiang is currently a Ph.D. candidate in the Department of Biomedical Engineering and Environmental Sciences at National Tsinghua University.

邱凱雯小姐現為國立清華大學生醫工程與環境科學系博士班學生。

Hoi Wen Iao is currently a Ph.D. student in the Department of Biomedical Engineering and Environmental Sciences at National Tsinghua University.

胡尚秀先生為國立交通大學材料科學與工程學系博士，現為國立清華大學生醫工程與環境科學系教授。

Shang-Hsiu Hu received his Ph.D. in Materials Science and Engineering from National Yang Ming Chiao Tung University. He is currently a Professor in the Department of Biomedical Engineering and Environmental Sciences at National Tsinghua University.