

癌症晶片用於新藥開發與用藥指引之潛力

Exploring the Potential of Cancer Chips in Novel Drug Development and Clinical Drug Guidance

林巧旻、黃振煌

Chiao-Min Lin, Jen-Huang Huang

癌症研究與治療之所以困難是因為腫瘤本身的微環境其複雜性極高，從早期藥物開發到後期臨床用藥選擇都面臨種種挑戰。這歸咎於現有的體外或動物模型難以準確並再現這種複雜情境，而癌症晶片的出現為解決這一困境帶來了希望。近期隨著晶片製造的技術突破，這項技術逐漸成熟，並能夠更好地模擬腫瘤微環境。本文介紹癌症晶片的發展，以及本團隊所開發的新技術，期望能在未來提供癌症相關研究和治療藥物開發新的選項。

The complexity of cancer research and treatment is rooted in the intricate microenvironment of tumors. Challenges emerge at each phase, ranging from the initial stages of drug development to the process of selecting drugs for clinical application. This limitation arises from the challenges faced by existing in vitro or animal models in accurately reproducing this complex scenario. The development of cancer chips offers promise in addressing this challenge. Recent advancements in chip manufacturing have led to the maturation of technology that more accurately mimics the tumor microenvironment. This article presents the evolution of cancer chips and our team's novel technology, with the objective of providing innovative pathways for cancer research and the advancement of therapeutic drugs in the future.

一、前言

1. 癌症藥物開發的痛點

癌症藥物開發是一個漫長且昂貴的過程。平均而言，發展一種新藥並且推向市場需要 10 到 15 年的時間，成本在 10 億至 200 億美元之間。然而，在這個過程中，候選藥物經過嚴格的體外篩選進入臨床試驗後，大約有 80% 的藥物在試驗期間失敗，因為其有效性與體外結果的預期不符 (圖 1)。此外，在臨床治療案例中，常常出現患者對治療的反應不佳和不良的預後情況。這是由於患者之間的異質性，無法使用通用的治療指引來解決，並且沒有有效的方法來預測治療結果⁽¹⁾。

在生物醫學領域中，忠實地再現體內微環境對於精確的藥物篩選至關重要。在癌症研究領域，廣泛採用的二維 (2D) 細胞培養系統作為體外模型來進行初步的藥物有效性測試，但其未能再現人體內複雜的腫瘤生理，無法預測藥物的實際療效，潛在導致超過 80% 的潛在癌症藥物在臨床試驗的第二和第三期失敗。這凸顯了對能夠實現精確的臨床前藥物篩選的體外模型的需求。另一方面，體內模型也就是動物模型目前仍是作為臨床前驗證的黃金標準，但其具有高成本、低通量、操作複雜以及道德倫理等問題，近來，科學家嘗試找到減量動物實驗的方法，而更貼近真實體內微環境的體外模型就是其一解方。

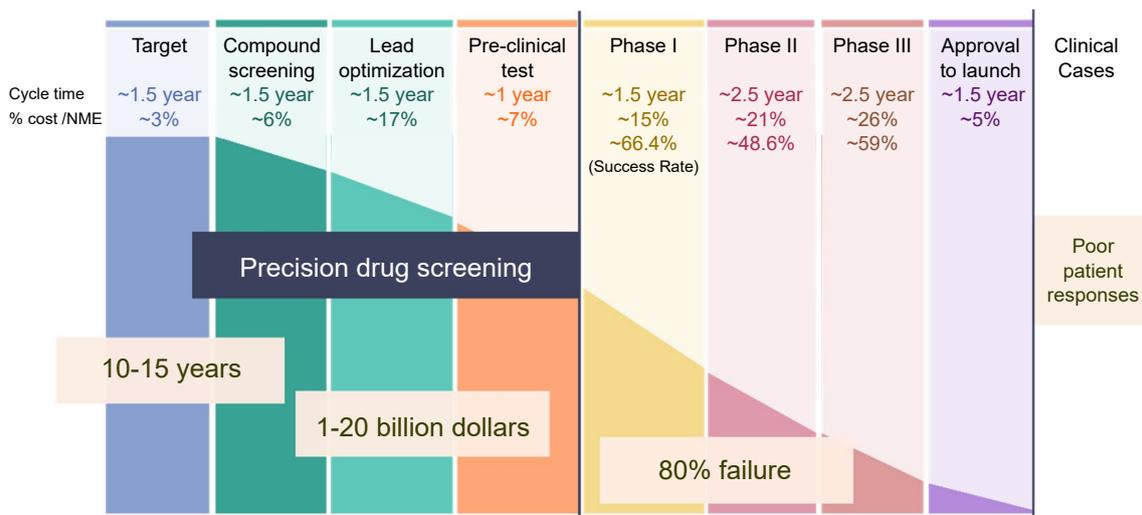


圖 1. 藥物發展的過程。

2. 腫瘤微環境

腫瘤微環境是一個由基質細胞和細胞外基質主要組成的複雜且動態演化的環境。腫瘤微環境內的動態相互作用刺激著癌細胞的異質性和發展，最終導致癌細胞對藥物的抵抗、癌症進展和轉移。在腫瘤發展過程中，由於某些區域血管形成異常和血液供應有限，癌細胞和基質細胞通常會經歷營養和氧氣匱乏。腫瘤細胞的快速代謝導致腫瘤內廢物的積累，使腫瘤的 pH 值降低。因此，在腫瘤內，細胞在飢餓、缺氧和酸性等惡劣條件下表現出不同的特徵，促進了癌症的進展。這些特徵包括改變基因表達、逃避免疫系統、增強自噬、抑制細胞凋亡、促進上皮-間質轉化、增加血管新生和促進遠端轉移。惡劣的腫瘤微環境顯示出對於傳統癌症治療的重大挑戰，並且與較差的預後情況相關。

腫瘤微環境內的細胞異質性在癌症研究中至關重要。該微環境包括各種細胞類型，如免疫細胞、肌肉細胞、血管細胞、脂肪細胞、基質細胞等，每種細胞具有不同的功能和相互作用 (圖 2)。免疫細胞如細胞毒性 T 細胞和自然殺手細胞致力於摧毀癌細胞，但它們的功能在免疫抑制的腫瘤微環境中可能受到壓制。了解腫瘤與免疫細胞之間的動態相互作用對於有效利用免疫治療至關重要，包括癌症疫苗、基於細胞的治療和免疫檢查點抑制劑等。肌肉細胞和基質細胞提供結構支持，但也可能參與癌症的生長和擴散。血管細胞促進血管新生，為腫瘤提供營養，但也可能成為癌細胞的通道。此外，脂肪細胞和基質細胞釋放生長因子和細胞因子，推動癌症的進展。細胞相互作用的多樣性影響腫瘤的生長、轉移和治療反應。因此，了解細胞異質性如何影響癌症研究和治療至關重要⁽²⁾。

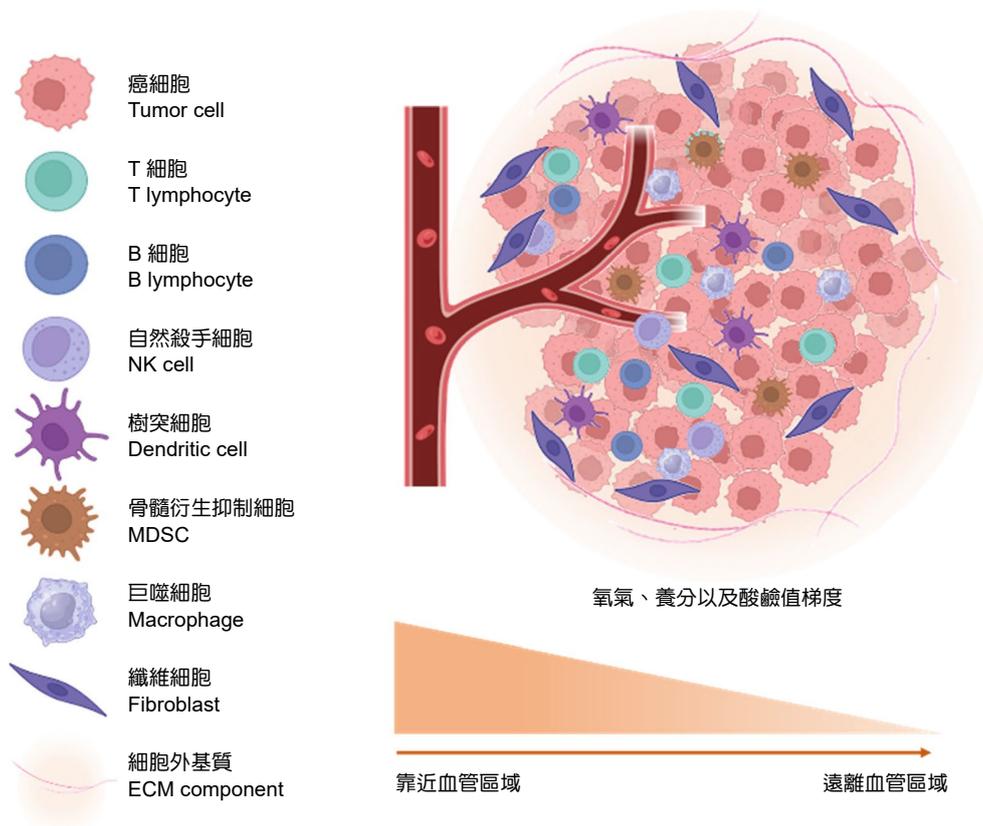


圖 2. 複雜且多樣的腫瘤微環境。

考慮到上述的腫瘤微環境特徵，雖然三維細胞培養系統的出現部分解決了二維培養的局限性。然而，傳統的二維培養仍然無法複製組織級別的複雜性，例如：血液流動、組織之間的動態流體流動、以及各種細胞類型之間的細胞間相互作用或由環境引起的區域特定的反應。因此，建立一個更準確和實用的體外模型就有其必要性。癌症晶片技術的開發有效地彌合了二維培養和動物模型留下的差距。相較於傳統的二維培養，此技術能通過利用微流體技術來傳遞信號和物質，並有效模擬體內的組織壓力，以便提供更高的藥物篩選精確度。

二、癌症晶片建立之考量因素

癌症晶片系統為一種微型細胞培養裝置，在體外模擬腫瘤組織的結構和生理特徵。這些晶片可用於模擬癌症從早期到晚期病變的進展，包括腫瘤的生長、擴張和血管生成，以及上皮間質轉化、腫瘤細胞的侵襲和轉移。

癌症晶片的製造在基礎上與器官晶片類似，需要考慮許多因素 (圖 3)⁽³⁾。首先，設計和製造晶片結構時，材料的選擇至關重要，以滿足晶片的應用需求。例如：聚二甲基矽氧烷 (polydimethylsiloxane, PDMS) 是一種常用的彈性材料，具有優異的光學透明性和生物相容性，因此適合用於製造微流體裝置。加工技術上，微影術技術是製造晶片結構的常見方法，通過使用光罩和光刻技術來定義晶片的結構，包括微通道和微結構。一項癌症轉移晶片的研​​究，便使用軟光刻技術加工 PDMS 材料，建立了一個串聯多個器官的轉移模型⁽⁴⁾。此外，微機電系統技術也可以應用在晶片的製造過程中，利用微加工技術在微米尺度上製造結構和設備，例如微流道和微幫浦等。

然而腫瘤和正常器官不同，癌症晶片具有獨特的設計來貼合多樣的腫瘤生態。由於癌症是高度異質性的疾病，相對於一般器官晶片，創造出具有良好空間分辨率的複雜結構，以還原腫瘤異質微環境是至關重要的。近年來，許多研究應用逐層列印的生物列印技術建造癌症晶片，該技術可以將各種生物材料以及不同細胞類型同時列印至生物相容之基底結構上，以利科學家研究觀察在不同空間及環境下的腫瘤樣態、疾病進展以及治療策略。另外，由於癌細胞具有遷徙至其他器官的特質，許多癌症轉移模型會在系統中加入屏障結構，或是多層水膠，來還原癌細胞侵襲至不同環境的情境。在 2016 年的一項研究中，使用了 3D 列印技術將不同種類細胞和生物材料成功定位在所需位置，無需二次細胞接種過程即可一步製造生物晶片⁽⁵⁾。

整合微流體系統也是建立癌症晶片的重要步驟。在這個步驟中，需要設計適合腫瘤組織的微流體通道結構，以模擬腫瘤微環境中的流體動力學。通過調整通道的幾何形狀、大小以及應用外部壓力或流速，可以實現對流體流動的精確控制，從而更好地模擬真實的生物環境。實體腫瘤和一般器官不同，具有血管結構異常的特性，而腫瘤組織深層無法利用血管進行物質交換之處，則仰賴間質液的流動，用擴散來達到養分及氧氣的遞送，而這樣的特性則使得實體腫瘤中生理梯度的產生。為了模擬這樣的情境，需要特殊的微流道設計，部分研究會使用額外的二氧化碳或是氧氣通道調節含氧梯度，氧氣的濃度則間接導致其他如養分或酸鹼值的梯度，藉此模擬真實腫瘤狀況^(6,7)。

癌症晶片系統與器官晶片系統另一個不同之處在於通過在組織中使用癌症衍生細胞和相關的基質來替代健康細胞和組織。即使是同一種癌種，選擇適當的癌細胞是個重要的課題，需考量要模擬疾病的哪種階段或過程，例如：在轉移模型中可依需求選擇高侵襲性的細胞或是有冬眠特質的癌細胞，來分別進行癌細胞侵襲以及復發的研究。需注意腫瘤中並不只有癌細胞，包括其他基質細胞如纖維細胞、表皮細胞以及免疫細胞等，在當中加入一種以上的細胞可幫助模擬癌症異質性。另外，癌症晶片可接軌動物以及臨床研究，利用動物或是病患來源的組織，可進行額外的處理或是擴增，再放入晶片進行培養。此應用可幫助動物減量，或是臨床端更快的取得相關數據。

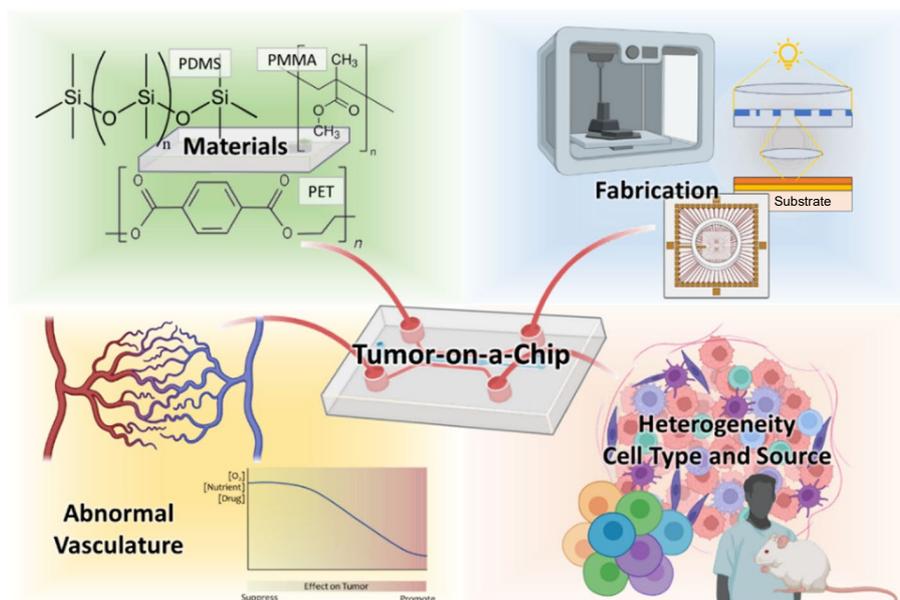


圖 3. 癌症晶片建立之關鍵考量。

三、現有癌症晶片的特點

腫瘤晶片通過整合三維組織培養系統和微流體學，可以忠實地複製腫瘤微環境。它們已被應用於各種癌症類型的晶片開發，包括肺癌、結腸直腸癌、腦癌、肝癌等。除了癌種的不同，研究者會針對特定機制以及癌症特性設計專門的癌症晶片來了解特定問題並找到解方。

1. 腫瘤細胞以及基質細胞的相互作用

微流體模型通常使用細胞外基質成分和水凝膠來再現三維腫瘤微環境。這些基質支持基質細胞的生長，實現多種細胞類型的共培養。在一項仿生腫瘤微環境模型研究中，通過模擬腫瘤、基質細胞和內皮細胞之間的複雜相互作用，重建了腫瘤微環境的關鍵組成部分。該模型利用微流體平台，成功測試了細胞外基質和基質對腫瘤細胞生理學和血管生成的影響。研究還重建了腫瘤微環境中血管生成和淋巴管生成的同時發生，以及腫瘤細胞之間的相互作用。研究結果顯示，在共培養狀態下，成纖維細胞誘導了不同類型的癌細胞顯著的形態變化，表現出增殖作用。此外，血管生成的仿生模型顯示，不同類型的癌細胞與成纖維細胞的共培養對血管生成表現出不同的影響。具體來說，一些條件下癌細胞與成纖維細胞的共培養增加了血管生成的發芽長度，由於成纖維細胞的存在，在 48 小時內癌細胞形態發生變化。細胞相互作用調節了與血管生成相關的因子分泌，在與成纖維細胞的共培養中才會誘導血管生成。這突顯了腫瘤微環境成分之間的相互作用在疾病進展中的重要性⁽⁸⁾。

2. 腫瘤異質性

腫瘤細胞由具有不同表型、細胞密度或位於腫瘤內不同空間位置的各種細胞群組成，造成了高度異質性，使疾病難以預測及監控，在癌症治療中仍然是一個重大障礙，而腫瘤晶片是觀察細胞異質性的高效工具。在一項最近的研究中，成功在一個 3D 列印的乳腺癌腫瘤微環境晶片進行定位和排列的精確控制，且該晶片中共培養了兩種細胞類型。這種方法可用於模擬腫瘤異質性，提供了研究腫瘤微環境時空解析度的機會。

這項技術的關鍵在於製備生物墨水對細胞活力和生物列印適性的評估。初步研究中，研究人員製備了含有不同比例海藻酸鹽和明膠的水凝膠，並使用具有不同直徑的噴嘴進行生物列印。他們發現使用較大直徑的噴嘴有利於細胞活力，而較小直徑的噴嘴提供了更高的分辨率。通過混合不同細胞型態的生物墨水，他們成功地製造了具有不同細胞分佈的生物列印結構。生物列印後的細胞活力得到了證實，並且觀察到細胞在 3D 矩陣中的均勻分佈。

此外，研究人員還通過微流體裝置動態生成化學梯度，模擬了腫瘤組織中的化學環境，並觀察到細胞對化學引誘劑的遷移行為。他們使用表皮生長因子 (epidermal growth factor, EGF) 作為化學引誘劑，並通過共軛焦顯微成像技術觀察了細胞在 3D 生物列印結構中的遷移情況。結果顯示，具有不同比例的癌細胞和非癌細胞的共培養物對 EGF 的反應不同，這提供了一種模擬腫瘤微環境中細胞行為的有效方法。

通過建立共培養模型，可以更好地了解不同細胞類型之間的相互作用對癌症轉移的影響。藉助於微流體裝置可以模擬腫瘤微環境中的異質性，並觀察癌細胞的遷移行為⁽⁹⁾。

3. 環境梯度

環境梯度是腫瘤微環境中的關鍵因素，對腫瘤內異質性起著重要作用。先前的研究表

明，癌症晶片可以在晶片上產生各種環境因子的梯度。Ando 等人⁽⁶⁾ 使用擴散障壁模擬腫瘤中的氧氣梯度。該裝置包括一個帶有中心柱以及上蓋的結構，並使用聚碳酸酯作為材料，以建立氧氣屏障。通過 COMSOL Multiphysics[®] 成功地模擬了裝置中氧氣的空間和時間分佈。結果顯示，裝置內部的氧氣含量在前 10 分鐘內迅速下降，30 分鐘後達到穩態。為了實際測量裝置中的氧氣梯度，作者將氧氣感測螢光標記物嵌入微型裝置中。通過對二氧化矽微粒進行螢光標記，能夠觀察到裝置中氧氣的分佈情況。結果顯示裝置中心的氧氣含量較低。此外，將氧氣感測器的螢光訊號進行了定量分析，並與 COMSOL 模擬結果進行了比較，發現兩者之間具有良好的匹配性。

進一步的實驗顯示，裝置中的細胞對缺氧環境做出了反應。通過免疫螢光分析，觀察到了缺氧標記物的上調，並且發現 Glut-1 基因在裝置中明顯上調。另外，對不同氧氣濃度下細胞的基因表現進行分析，發現在缺氧區域中，細胞增殖下調，而與細胞凋亡、糖酵解和遷移／轉移相關的基因表現上調。最後，作者對裝置中的細胞進行了藥物治療實驗，結果顯示，在缺氧狀態下，細胞對 TPZ 藥物 (一種針對缺氧區域下細胞作用的藥物) 的反應更為顯著，而在其他條件下則沒有明顯差異。這些研究結果顯示，這種新型的微型裝置可以模擬出腫瘤中的缺氧環境，並且可以用於研究細胞在不同氧氣條件下的行為和藥物反應⁽⁶⁾。

4. 環境梯度對免疫反應的影響

免疫浸潤在實體腫瘤治療中起著關鍵作用。腫瘤利用多種機制。在實體腫瘤中，惡劣的微環境可能會抑制免疫細胞功能並誘導耗竭，包括營養耗盡、酸性 pH 和廢物累積等因素。Ayuso 等人⁽⁷⁾ 在腫瘤晶片上建立養分、pH 值和壞死梯度，以評估 NK 細胞的細胞毒性和消耗。該模型中，乳癌細胞帶有或不帶有 NK 細胞嵌入了中央微室，並且通過膠原水凝膠產生內腔，模擬了營養物質的不對稱分佈。

研究發現，不同區域的細胞活力呈現不同情況，其中近端區域的腫瘤細胞活力高，而遠端區域的腫瘤細胞活力則較低。NK-92 細胞的存在導致近端區域腫瘤細胞活力下降，並且沒有觀察到 MCF7 細胞簇。進一步的分析顯示，NK-92 細胞在微裝置中表現出活力，但其細胞毒性能力下降。這種 NK 細胞的耗竭伴隨著多種基因表達的變化，包括與免疫招募和免疫抑制相關的基因的上調。與近端區域相比，遠端區域的 NK 細胞具有不同的基因表達譜，表明微裝置中的不同區域對細胞表現產生不同的影響。

此研究結果突顯了實體腫瘤微環境對免疫反應的影響。晶片上的腫瘤平台顯示出更嚴重的免疫耗竭，並且觀察到耗竭標記物的上調，這在傳統的孔板實驗中未曾觀察到。此外，研究還評估了從抑制環境中移除的疲憊免疫細胞是否可以恢復其原始表型，結果顯示腫瘤微環境對 NK 細胞的生物學產生了長期影響。這些發現提供了對克服腫瘤微環境對免疫治療的挑戰的深入理解，並強調了發展新的治療策略的重要性⁽⁷⁾。

儘管先前的研究顯示癌症晶片具備模擬腫瘤微環境的能力，但大多數仍然無法完全還原其複雜性。相關之技術與再現之腫瘤微環境列於表 1。目前，對於區域性藥物反應的實時評估缺乏有效的工具。此外，許多晶片需要複雜的製造工藝，缺乏建立氧氣梯度的簡單方法，並且缺乏清晰的可視化技術，以快速評估藥物的功效。需要進一步研究以推動技術的進步，實現精確的藥物篩選。

表 1. 已發展之癌症晶片技術與其再現之情境。

再現之情境	關鍵技術	結果	文獻
腫瘤和基質細胞之相互作用	將多種癌細胞、纖維以及內皮細胞共培養於含有水膠的不同通道中	癌細胞與纖維細胞的共培養促進血管生成	(8)
腫瘤異質性	利用 3D 列印形成具有空間分辨率的結構，並以微流體創造化學梯度	不同細胞比例共培養對 EGF 反應及遷徙行為不同	(9)
環境梯度	建立擴散屏障導致氧氣梯度生成	缺氧環境中細胞表現出對應的生理以及藥物反應	(6)
環境梯度下的免疫響應	利用水凝膠管道建立養分、pH 值和壞死梯度以評估 NK 細胞狀況	遠端腫瘤環境對 NK 細胞功能造成不可逆影響	(7)

四、新型腫瘤微環境晶片

1. 免疫合併治療的困境

免疫治療合併其他療法已成為提高癌症治療效果的重要策略，包括化學免疫療法和標靶免疫療法的結合。儘管使用單獨治療策略的成功率有限，但合併療法已顯示出改善的結果。美國食品藥物管理局在 2018 年已批准將帕博利珠單抗 (pembrolizumab, PD-1) 與化療合併，作為非小細胞肺癌的一線治療方案。在一項涵蓋 559 名患者的第三期臨床試驗中，接受合併治療 (帕博利珠單抗加卡鉑和紫杉醇或白蛋白結合型紫杉醇) 的患者的中位總存活期為 15.9 個月，而單獨接受化療患者的中位總存活期為 11.3 個月。而追究單獨使用免疫檢查點抑制劑 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 的響應率低下原因，則需要回過頭探討腫瘤微環境內的各種因素，包括缺氧、營養匱乏和酸度等，這些因子皆可導致免疫抑制。除此之外，腫瘤微環境中的基質細胞，包含功能失調 T 細胞以及纖維細胞增生，對 ICI 的有效性以及免疫細胞浸潤功能都造成了損害。

調節腫瘤微環境內部免疫抑制的合併療法有望優化免疫治療的結果。然而，由於缺乏具有生理代表性的平台，開發和篩選有效的免疫療法組合仍面臨障礙。如前所述，傳統的 2D 細胞培養模型無法準確反映腫瘤微環境中細胞的異質性和多樣性。因此，研究人員將 3D 球體作為藥物篩選的高通量平台，但仍然存在細胞球之間差異性的問題。另一方面，動物模型具有模擬人類複雜性和藥物反應的能力，但可重複性差且耗時。為了克服這些限制，本團隊開發了腫瘤微環境晶片 (tumor-microenvironment-on-chip, TMoC) 平台⁽¹⁰⁾，能夠重建腫瘤微環境的複雜特性，包括氧梯度和細胞異質性，同時具有化合物和細胞動態循環特點 (圖 4)。透過 TMoC，研究人員可以在可控和可重複的環境中評估合併免疫療法的療效，從而增強對腫瘤微環境複雜性中藥物反應的理解。

與傳統的藥物篩選方法相比，TMoC 的分析方式可加快免疫治療藥物篩選的過程。在實驗過程中，將細胞與基質溶液混合，然後植入晶片。隨後，通過連接蠕動幫浦，引入藥物模擬體內腫瘤治療。TMoC 腫瘤的建立在一小時內完成 (不含腫瘤解離時間)。藥物處理後，可以通過顯微鏡觀察或組織提取進行後續分析。總的來說，評估目標藥物的抗癌作用僅需要不到 36 小時，大大降低藥物篩選的時間。

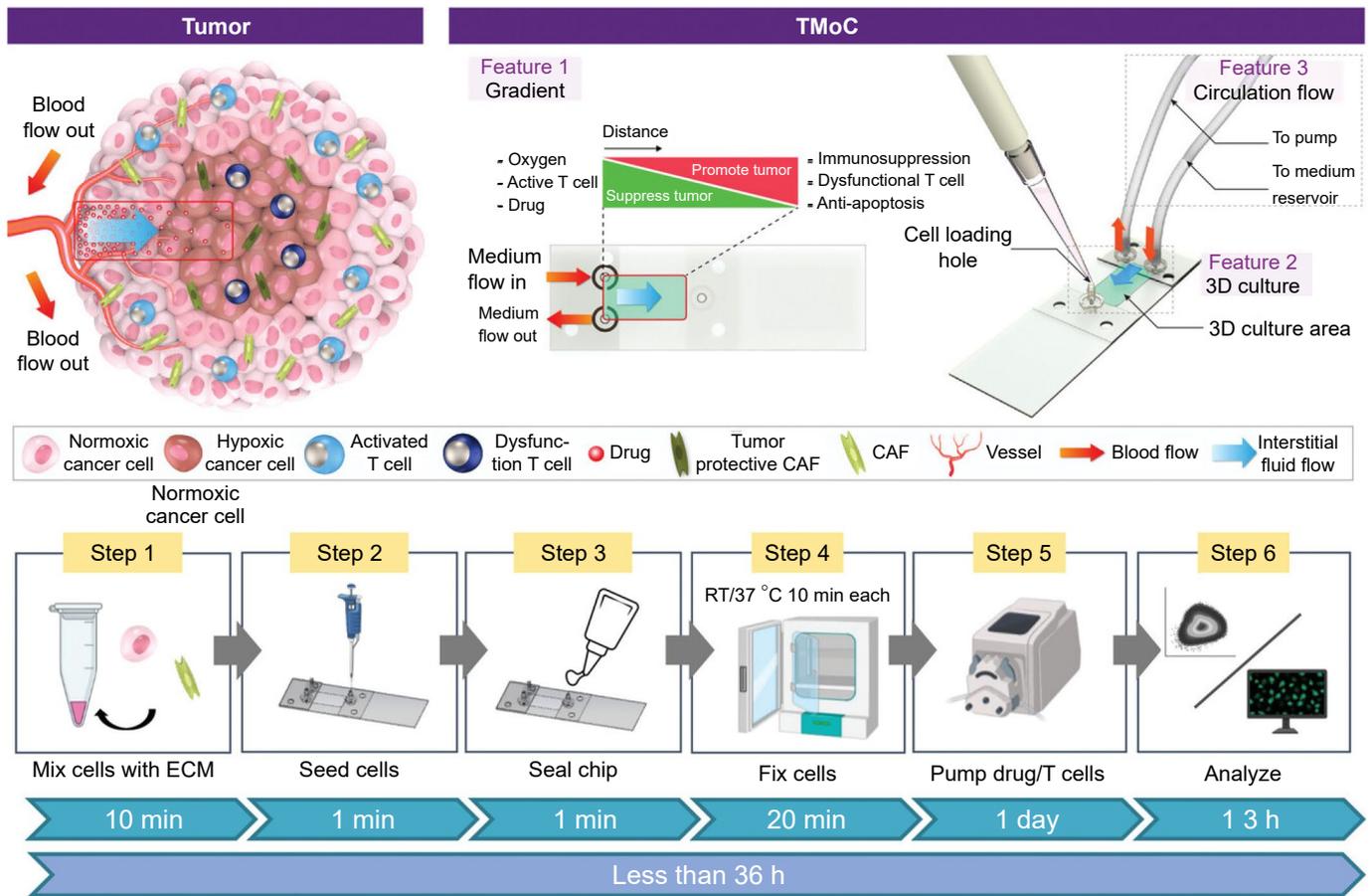


圖 4. TMOc 技術概要與操作步驟⁽¹⁰⁾。

2. TMOc 中腫瘤微環境的建立

TMOc 中的腫瘤微環境建立主要是將癌細胞、成纖維細胞或腫瘤解離細胞的混合物與基質成分 (膠原蛋白或 Matrigel) 結合，並通過細胞注入孔注射到晶片的 3D 培養區域。接著，細胞注入孔被密封且僅單邊微流道輸送機制，加上細長的培養區域設計，便可以在整個培養區域中產生營養物質、氧氣和其他生理因子的精確梯度，以達成分子梯度和缺氧誘導的腫瘤異質性 (圖 5(a))。在 3D 密閉空間內培養的植入細胞可以類比成腫瘤切片，這適用於進一步的分析，無需等待腫瘤在體外增殖。此外，晶片內的細胞能夠持續獲得新鮮培養基的供應，從而保持它們的活性。

為了探討培養面積縱橫比對培養中氧氣梯度的影響，本團隊將小鼠三陰性乳癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) 細胞和成纖維細胞培養在基質中。通過分析晶片的不同區域，團隊發現 1 : 2 (長 × 寬 : 10 × 20 mm) 是缺氧誘導因子 HIF-1 α 信號在常氧以及缺氧區間差異最大化的選擇 (圖 5(b))。使用缺氧探針螢光染色結果確認了晶片中的氧氣梯度存在，並在離循環系統較遠的地方觀察到更強的缺氧信號 (圖 5(c)、5(d))。RNA 測序顯示，與常氧區相比，缺氧區的癌細胞表現出增強的 HIF-1 誘導的信號傳導和糖酵解特徵，而 DNA 複製和細胞週期過程受到抑制 (圖 5(e))。我們同時也觀察到腫瘤異質性能在晶片上被複製 (圖 5(f))。在透過免疫治療藥物 (圖 5g) 以及免疫合併治療後的腫瘤基因表現 (圖 5(h)-5(k))，得知這些發現提供了 TMOc 系統能夠產生缺氧以及生理梯度極其有利的證據。

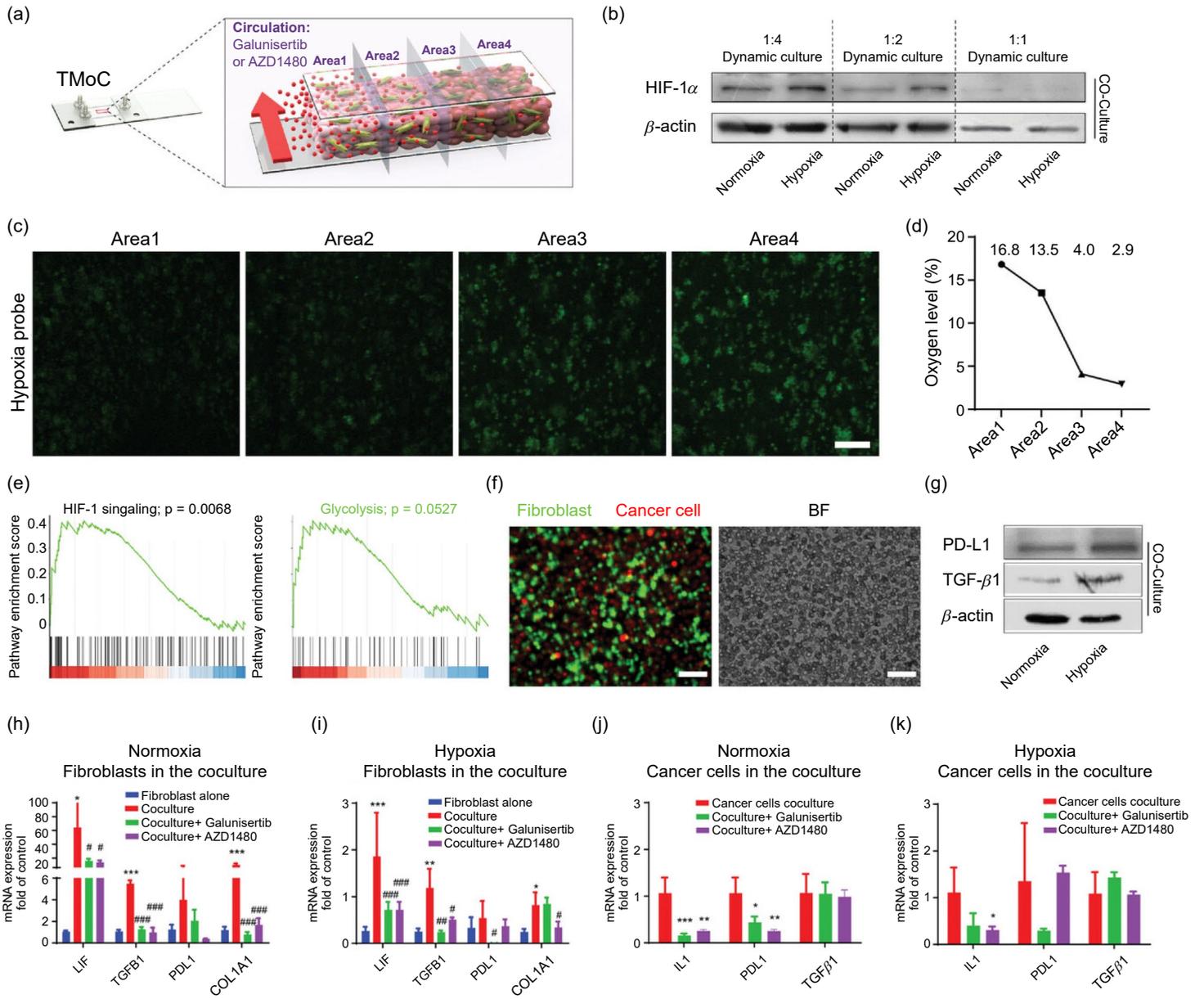


圖 5. TMoC 透過環境梯度的建立模擬腫瘤微環境⁽¹⁰⁾。

3. TMoC 作為化學免疫治療用藥指引

儘管存在通用的臨床用藥指引，但實際上評估化學免疫治療於 TNBC 的臨床療效存在著困難點。由於該癌種異質性高，且不存在賀爾蒙陽性作為靶位治療，找到符合所有情境的用藥十分艱難，因此 TMoC 作為個人化藥物篩選的平台是有潛力的。我們透過 TNBC 小鼠來源的腫瘤組織來類比藥物反應。這個過程包括解離腫瘤組織，解離成單細胞，並選擇性地使用 Annexin V 磁珠標記去除凋亡細胞。然後，研究團隊將這些細胞移植到 TMoC 平台上。在培養 24 小時後，使用螢光顯微鏡捕捉細胞凋亡信號 Caspase 3/7，並分析了從循環系統附近的近端區域（區域 1）到遠端區域（區域 8）。接著對這些區域的凋亡信號強度進行了量化分析，以建立藥物指引。凋亡強度較高的藥物被認為具有更好的療效，而凋亡強度較低的藥物則不太適合臨床使用。

在化療篩選中，我們評估了一組五種藥物：順鉑 (cisplatin)、紫杉醇 (paclitaxel)、好復注射液 (5-Fluorouracil)、甲氨蝶呤 (methotrexate) 和溫諾平 (vinorelbine) 的療效 (圖 6)。與對照組相比，結果顯示所有藥物都引起了更強的細胞凋亡信號。根據 TMoC 提供的用藥指引，紫杉醇為最有效的藥物，而順鉑則是最不推薦的。接著我們繼續進行化學免疫治療篩選。根據 TMoC 的用藥指引，順鉑與抗 PD-1 抗體合併使用有最佳療效，而溫諾平與抗 PD-1 的組合則療效最差。

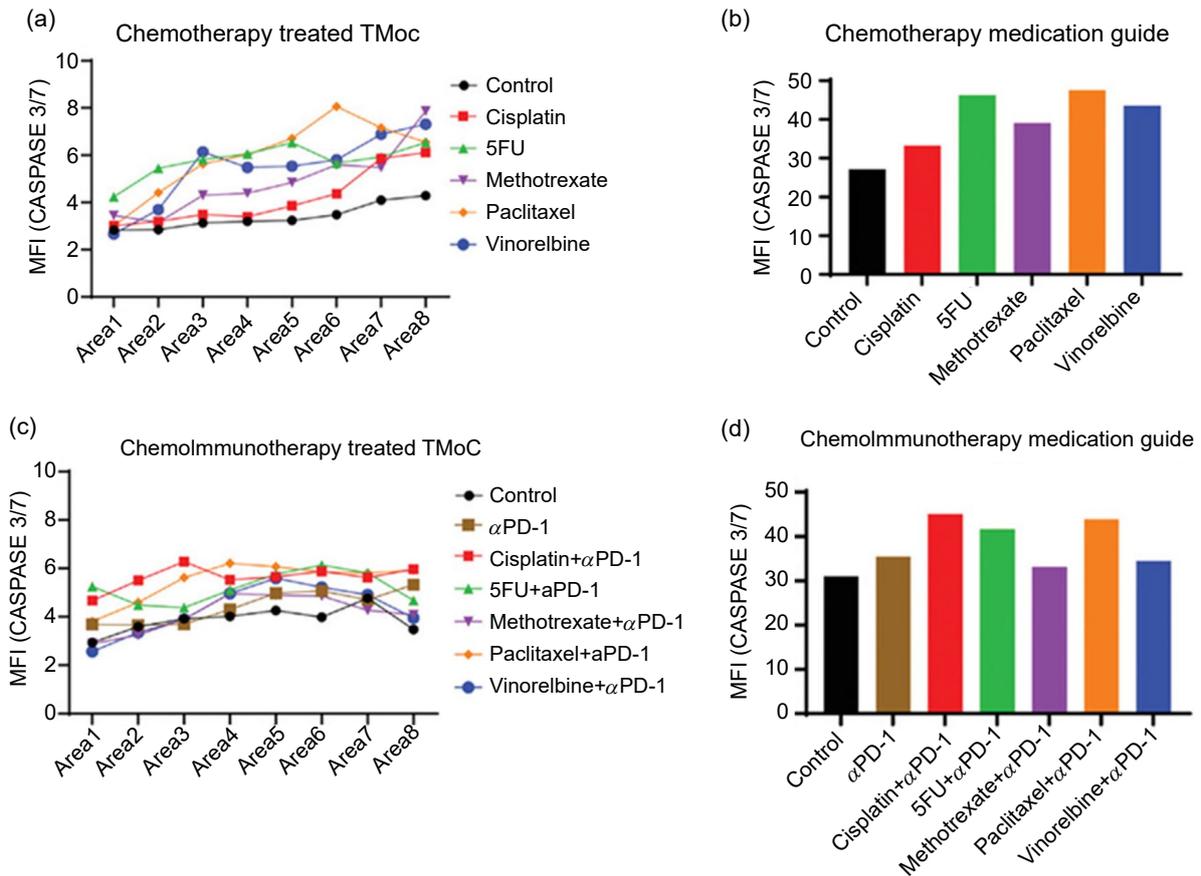
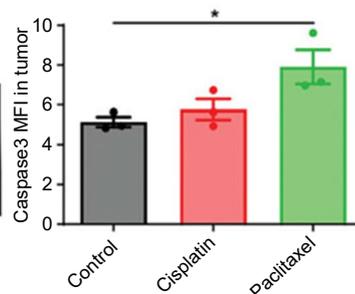
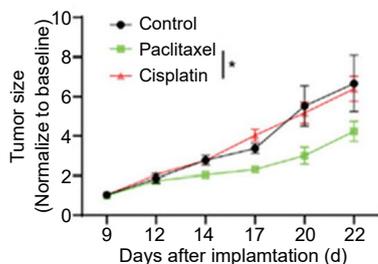


圖 6. 使用 TMoC 進行的藥物療效篩選。(a)、(b) 化療用藥指引，(c)、(d) 化學免疫治療用藥指引⁽¹⁰⁾。

為了驗證這些用藥指引的準確性，我們使用臨床文獻中報告的最大血清劑量，對小鼠 TNBC 模型進行了靜脈注射 (化療藥物) 以及腹腔注射 (抗 PD-1 抗體)，並將治療持續時間和濃度與 TMOc 循環系統中的相應參數相匹配，以類比臨床環境 (圖 7)。腫瘤大小分析結果顯示，在單一化療組別中，紫杉醇治療組腫瘤大小相較對照組減少了 28%，而順鉑只減少了 3%。在化學免疫治療組別中，順鉑聯合抗 PD-1 抗體組的腫瘤相較對照組減少了 52%，而溫諾平合併抗 PD-1 抗體組減少了 36%，和對照組相比皆存在顯著差異。以上發現也都得到了腫瘤切片分析的進一步證實。

(a)

Drug	Cisplatin	5-FU	Paclitaxel	Methotrexate	Vinorelbine
On-chip circulation (μM)	14.4	426	4.27	1.31	0.811
Intravenous (μM)	14.4	426	4.27	1.31	0.811
In-vivo (mg/kg)	2.16	10.8	4.7	0.8	0.68



(b)

Drug	Cisplatin	5-FU	Paclitaxel	Methotrexate	Vinorelbine	Anti-PD-1
On-chip circulation (μM)	14.4	426	4.27	1.31	0.811	6.67×10^{-3}
Intravenous (μM)	14.4	426	4.27	1.31	0.811	N/A
In-vivo (mg/kg)	2.16	10.8	4.7	0.8	0.68	6.65

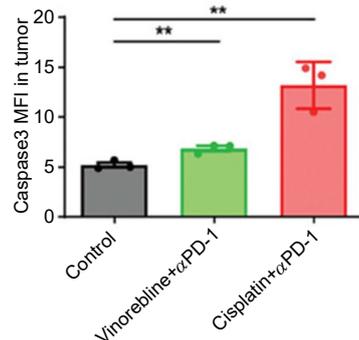
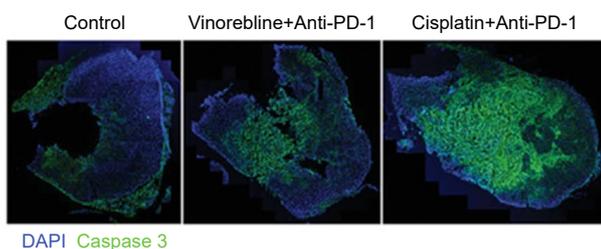
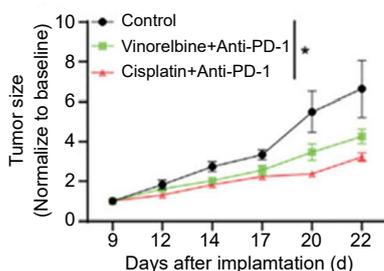


圖 7. 利用動物實驗驗證 TMoC 藥物指引的準確性。(a) 化學治療，(b) 化學免疫治療⁽¹⁰⁾。

最後，為了評估藥物組合在更類似於體內條件的環境中的反應，我們使用小鼠肉瘤細胞分泌的可溶性基底膜基質 (Matrigel[®], Corning Life Sciences, USA) 代替小鼠來源膠原蛋白，並將此改變延用至往後的實驗中。我們研究了在 TMoC 的不同時間點施用免疫原性細胞死亡誘導劑以及抗 PD-1 抗體的有效性。TMoC 不僅能評估長期的反應，而且還顯示了其應用於多樣給藥策略的能力，這是對於實際臨床應用十分關鍵。整體來說，這些結果確認了 TMoC 作為用藥指引的精準度。

五、結語

在癌症研究領域，癌症晶片作為一種全新概念的體外模型，彌合了傳統二維和三維培養系統，以及動物模型之間的差距，提供了更精確的藥物測試以及疾病模擬。考慮到腫瘤微環境的複雜性和細胞異質性對癌症研究和治療的影響，癌症晶片近來已發展需多可模擬生理情

況的技術，包括血液流動、組織間的相互作用以及由環境因素引起的反應。本研究團隊所開發的 TMoC 平台，其獨特之處在於能重建腫瘤組織中的複雜特性，包括氧氣梯度、細胞異質性以及化合物和細胞的動態循環。透過 TMoC，研究人員可在可控的環境中快速地評估藥物的抗癌作用，並提供個人化的用藥指引，使得臨床治療更加精準和有效，也為未來癌症治療策略的優化提供了重要參考。

參考文獻

1. D. Sun *et al.* *Acta Pharmaceutica Sinica B* **12**, 3049 (2022).
2. R. Baghban *et al.* *Cell Communication and Signaling* **18**, 1 (2020).
3. X. Liu *et al.* *Microsystems & Nanoengineering* **7**, 50 (2021).
4. A. Skardal *et al.* *Biotechnology and bioengineering* **113**, 2020 (2016).
5. H. Lee *et al.* *Lab on a Chip* **16**, 2618 (2016).
6. Y. Ando *et al.* *Scientific Reports* **7**, 15233 (2017).
7. J. M. Ayuso *et al.* *Science Advances* **7**, eabc2331 (2021).
8. M. Chung *et al.* *Advanced healthcare materials* **6**, 1700196 (2017).
9. N. Moghimi *et al.* *Scientific Reports* **13**, 13648 (2023).
10. H. Y. Mu *et al.* *Advanced Healthcare Materials* **13**, 2302268 (2024).

作者簡介

林巧旻女士為國立清華大學生醫工程與環境科學系學士，現為國立清華大學化學工程研究所碩士生。

Chiao-Min Lin received her B.S. in the Department of Biomedical Engineering and Environmental Sciences at National Tsing Hua University. She is currently a M.S. student in the Department of Chemical Engineering at National Tsing Hua University.

黃振煌先生為美國德州農工化學工程博士，現為國立清華大學化學工程學系副教授。

Jen-Huang Huang received his Ph.D. in Chemical Engineering from Texas A&M University, USA. He is currently an Associate Professor in the Department of Chemical Engineering at National Tsing Hua University.