

用於藥物測試之灌流式三維細胞培養微流體晶片

Perfusion 3-D Cell Culture Microfluidic Chip for Drug Testing

吳旻憲

Min-Hsien Wu

能忠實地反映出藥物在人體反應的體外細胞測試模式，不僅能避免實驗動物的使用，這種仿生模式亦能節省藥物研究的時間和成本。為此，利用微流體晶片來進行灌流式三維細胞培養被認為具有潛力。本文章首先將提供一些背景資訊，其包含細胞培養在藥物研發的角色、灌流式三維細胞培養的意義、利用微流體技術來執行這種細胞培養的優缺點及建構這種細胞培養模式需考量的議題。最後，本文章將介紹一項簡單且易操作的灌流式三維細胞培養系統。

An in vitro cell culture model that can faithfully reflect the response of drugs in the human body not only avoids the use of experimental animals, but this biomimetic model can also save time and cost in drug research. To achieve this goal, the use of microfluidic chips for perfusion-based three-dimensional (3-D) cell culture is considered to have potential. This article will first provide some background information, including the role of cell culture in drug development, the significance of perfusion 3D cell culture, the advantages and disadvantages of using microfluidic technology to perform this type of cell culture, and the considerations for constructing this cell culture model. Finally, this article will introduce a simple and easy-to-operate microfluidic-based perfusion 3-D cell culture system.

一、細胞培養在藥物開發過程的角色

新藥的研發是一項漫長且成本高昂的過程，其主要涉及藥物發現、藥物開發及臨床試驗等重要階段。以新藥研發為例，在新藥研發的早期階段，生化分析模式通常用於快速篩選所謂的先導藥物化合物，然而，這種相對簡化測試模式所獲得的資訊，可能無法忠實地代表藥物化合物在複雜的生物系統中，其與藥物標的之間的實際作用情形。因此，細胞培養一般被用於細胞層面的藥物測試，以彌補簡化的生化測試模式和後續動物測試模式之間的差異。透過這種方式，可以排除具有細胞毒性或無功能的藥物化合物。除此之外，在使用實驗動物的所謂「三R」(減少、精緻化和替代)指導原則下，減少(甚至未來禁止)實驗動物的使用已是一項全球性的趨勢。除了倫理的考量之外，事實上，由於人類和實驗動物之間的物種差異

性，動物模型的研究結果可能無法充分代表人類對於藥物化合物的真實反應。為此，全世界各大藥廠無不積極地開發和驗證可靠的體外測試模式，來替代傳統的實驗動物模型。在各種可能的體外測試模式當中，體外細胞測試模式被認為具有前景。理想上，能忠實地反映出藥物在人體內反應的體外細胞測試模式，不僅能避免實驗動物的使用，這種仿生體外細胞測試模式亦能大幅節省藥物研究的時間和成本。

二、灌流式三維細胞培養的意義

細胞培養技術已被廣泛應用於生命科學或醫學相關的研究工作上。然而，傳統的細胞培養模式有其局限。傳統的細胞培養操作大多使用多孔微盤或培養皿作為細胞培養的容器，在這種模式下，細胞培養大多採用靜態式培養及二維單層式細胞培養。這種細胞培養方式有下列缺點：(1) 靜態式細胞培養需要周期性的培養液更換，這可能會造成相對不穩定的細胞培養環境(圖 1)⁽¹⁾。在不穩定的培養條件下，實驗條件不易被精確地定量與控制，因而影響實驗結果的精確性。(2) 傳統的細胞培養操作常涉及周期性的培養液更換及其它人工操作過程。因此，實驗工作不但費時及費力，且可能因為實驗人員操作上的差異而影響實驗結果。(3) 傳統細胞培養大多採用二維單層式細胞培養，在此模式下，細胞貼附在細胞培養容器的底部表面生長。在這種情況下，細胞的型態及生理可能跟其在真實的生理狀態下有所不同。因此，利用此種細胞培養模式進行研究工作，其實驗結果可能會失去真實性。為了要創造一項能提供穩定(實驗條件易定量與控制)且相對仿生的細胞培養模式，灌流式三維細胞培養是一項不錯的選擇，其具有下述優點：(1) 灌流式三維細胞培養以連續式的方式，供給細胞新鮮的培養液，並同時移除細胞培養廢液，因此能提供相對穩定(圖 1)⁽¹⁾、不易受污染且仿生的細胞培養環境。(2) 三維細胞培養是近年來受到重視的細胞培養方式，在三維的細胞培養環境下，生物細胞的型態及生理會更接近它們在真實生物體內的狀態。因此，以三維細胞培養來進行研究工作，其實驗結果會比較具有生理意義。

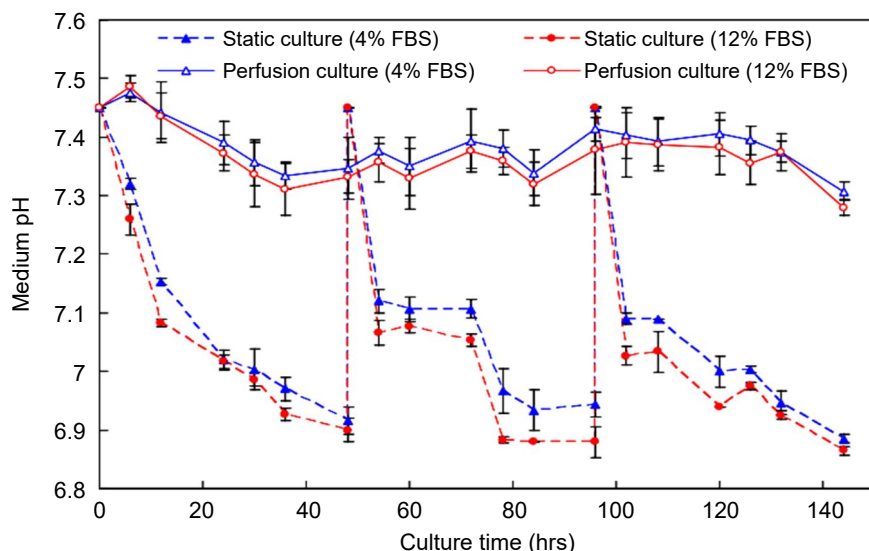


圖 1. 比較灌流式培養 (perfusion culture) 以及靜態式培養 (static culture) 環境中酸鹼值的波動情形。無論是在含 4% 牛血清 (FBS) 還是含 12% 牛血清的細胞培養中，可觀察到在灌流式培養下，環境的酸鹼值較為穩定均一；相對而言，在靜態式培養下，因為細胞培養液是藉由人工週期性的更換，使得培養環境中的酸鹼值相較波動較大⁽¹⁾。

三、利用微流體技術來執行灌流式三維細胞培養：優點與缺點

透過微流體技術，我們可以使用尺寸在數十到數百微米的微結構（例如：微管道或微型腔體）來操控微量（例如： 10^{-9} 至 10^{-18} 公升）的液體。在這種尺寸範圍內，微流體裝置特別適合用於細胞相關的研究工作，這是因為其中微結構的尺規與細胞的天然微環境相符⁽²⁾，這項特點使得微流體細胞培養晶片能提供相對仿生的細胞培養條件（圖 2）⁽³⁾。此外，由於微型化的特性，利用微流體生物晶片來進行細胞培養相關的研究工作，能大幅降低實驗資源（例如：細胞、培養液或藥物）的需求。這項特點對於藥物研究工作特別具有意義，因為在藥物研發的過程中，測試的藥物化合物或細胞的數量通常都非常有限。在另一方面，微流體系統的另一項物理特性是高表面積與體積比（surface to volume ratio），這意味著在微流體系統中，表面現象會變得相對明顯，例如氣體擴散及熱傳會變得更有效率，這項優點將有利於細胞培養過程中之氣體及溫度精確控制。

然而，上述的高表面積與體積比特性，亦可能造成微流體系統中一些物質（例如：蛋白質或藥物）的吸附現象變得明顯。大多數的微流體細胞培養晶片都是以聚二甲基矽氧烷（polydimethylsiloxane, PDMS）為材料來建構，PDMS 具有生物相容性、無毒、光學透明及高透氣性，因此這項材料特別適合用來製作微流體細胞培養晶片。然而，由於其疏水性的特性，PDMS 的表面容易發生非特異性的蛋白質吸附現象，這問題在細胞培養相關的研究工作上特別需要被關注，這是因為細胞培養液當中含有許多蛋白質（例如：來自血清或細胞分泌的蛋白質），這些蛋白質對於細胞的生理扮演一定的角色，而蛋白質的吸附可能會影響細胞的生理。除了蛋白質之外，PDMS 表面亦可能吸附一些藥物化合物，上述的表面吸附問題都可能影響藥物測試的準確性。而這些問題，可以透過 PDMS 表面處裡（例如：Pluronic[®] 界面活性劑⁽⁴⁾）而獲得改善。除了物質吸附問題外，高表面積與體積比特性也容易造成液體（例如：細胞培養液）的蒸散現象，特別是在細胞培養所需之溫度條件（37 °C）之下。這現象會進而影響細胞培養液的條件（例如：測試藥物或養分濃度），而讓藥物測試工作變得不精確。這項基本的技術問題可以透過連續式的細胞培養液灌注或採用其它不透氣的材料來解決。

除了前述特性之外，由於微型化的因素，微流體系統的另一項特點是其流體的流動型態為層流（laminar flow）。在層流狀態下，在微流體系統中的物質傳遞（mass transfer）主要是依賴擴散（diffusion）現象。在微流體系統中，利用層流流體型態和擴散主導的物質傳遞現象，我們能夠在時間和空間上操縱物質（例如：藥物濃度）的分佈或梯度，這項特點是我們使用其它傳統細胞培養裝置所無法實現。基於這項技術特點，舉例來說，我們可以在微流體細胞培養系統中創造出擬研究的藥物濃度梯度，來測試細胞對於藥物濃度的反應，抑或是創造出具有特殊氣體、養分或其它物質分佈的仿生細胞培養微環境，再利用這類具有生理意義的仿生細胞培養模式來進行各項藥物測試工作。

四、仿生灌流式三維細胞培養晶片需考量的議題

為了忠實地探索人體細胞對於藥物的真實反應，在體外創造一項具有生理意義的仿生細胞培養模式為其關鍵。為了實現這目標，首先我們必須瞭解擬模擬組織（例如：某一種腫瘤組織）的生理資料，這些資料包含其 3D 組織之組成、該組織所處之特殊生化及生物物理微環境。就 3D 組織而言，我們必須瞭解其中所含的細胞種類與分佈及細胞外基質

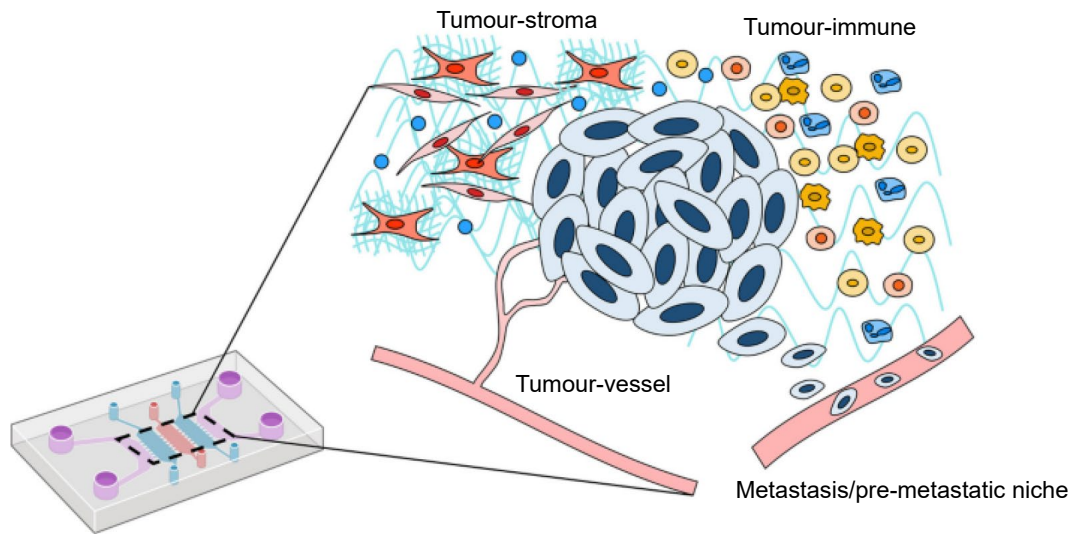


圖 2. 利用微流體細胞培養晶片能提供相對仿生的細胞培養環境來研究腫瘤微環境⁽³⁾。

(extracellular matrix, ECM) 的組成與分佈。另外，就生化微環境而言，我們必須瞭解擬模擬組織所處的重要生化微環境因子 (例如：養分、氣體、或生長因子之濃度梯度)。最後，就生物物理微環境而言，我們必須瞭解在正常生理條件下，擬模擬的組織所受到的物理刺激有哪些 (例如：流體剪切力或機械壓迫力刺激)。在充分瞭解上述生理資料後，整體而言，我們可以透過組織工程和生物材料的相關技術，在體外創造 (相對) 仿生的 3D 細胞培養結構物，來進行細胞培養及後續的藥物研究工作。其中，生物材料的選擇、製備或修飾扮演關鍵因素，生物材料不僅為細胞培養提供基礎的 3D 支架模板，而且還透過複雜的細胞-材料交互作用，給予細胞特殊的生物訊號而影響其細胞生理。另外，就測試細胞的來源議題，一般來說，使用人類細胞可以消除物種差異所造成之藥物測試結果偏差問題。然而，利用人類細胞進行藥物研究可能會受限於取得性問題。隨著幹細胞技術的發展，各種人類幹細胞 (可用於分化成所需要的細胞種類) 有望成為藥物研發過程中所需要之人類細胞來源。

另一方面，就生化或生物物理微環境而言，如前述我們可以透過微流體系統中，層流流體的特性及擴散主導的物質傳遞現象，我們可以在微流體系統內模仿生理相關的生化微環境。此外，透過特殊的微結構或制動機制設計，我們可以在微流體細胞培養系統中，精確地產生各種流體效應 (例如：流體剪切力) 或機械力刺激 (例如：機械壓迫力⁽⁵⁾ 或張應力⁽⁶⁾) 來創造一些重要的生物物理微環境。整體而言，上述的 3D 細胞培養模式及各項細胞培養微環境之建立，在細胞的生理上扮演重要的角色，這些都是實現仿生灌流式三維細胞培養晶片的成敗關鍵。

五、一項簡單且易操作的灌流式三維細胞培養系統

自從 2005 年以來，特別是在學術研究領域，各種微流體細胞培養系統被廣泛地提出，其近年的發展情形可參考相關領域之綜論性期刊論文⁽⁷⁻⁹⁾。就展示如何建構一項基本的灌流式三維細胞培養微流體系統而言，本文章將以我們先前開發的一項微流體系統 (稱之為 microCulture)⁽¹⁰⁾ 來舉例說明。該系統的開發主要結合細胞/組織培養及微流體生物晶片等相

關領域的知識及技術，旨在開發一項能提供穩定、均一、仿生、高通量化、低實驗資源需求及操作方便的高效率細胞培養工具。該系統的可能利基市場有：(1) 進行新藥研發的各大藥廠、(2) 進行細胞培養相關實驗之生命科學或醫學研究機構、以及 (3) 進行臨床醫療檢驗或個人化醫療評估之醫療機構。接下來，我們將以 **microCulture** 為例來說明如何建立一項用於灌流式三維細胞培養之微流體系統。**microCulture** 主要包含兩個部份：「微流體細胞培養晶片」及「電腦控制裝置」，該系統的整體外觀如圖 3 所示。在 **microCulture** 系統中，微流體細胞培養晶片被置放於電腦控制裝置之中心部位，微流體細胞培養晶片的下方則貼附著 ITO (indium tin oxide；錒錫氧化物) 溫控玻璃。此外，微流體細胞培養晶片以空氣氣管聯結電腦控制裝置上之負氣壓孔，用以同時驅動多管道的細胞培養液輸送。**microCulture** 系統內電腦控制裝置分別控制所輸出之氣壓 (包含壓力大小及頻率) 及電壓大小，以分別調控細胞培養液之輸送流量及細胞培養環境之溫度。以下就 **microCulture** 的各項設計進行說明：

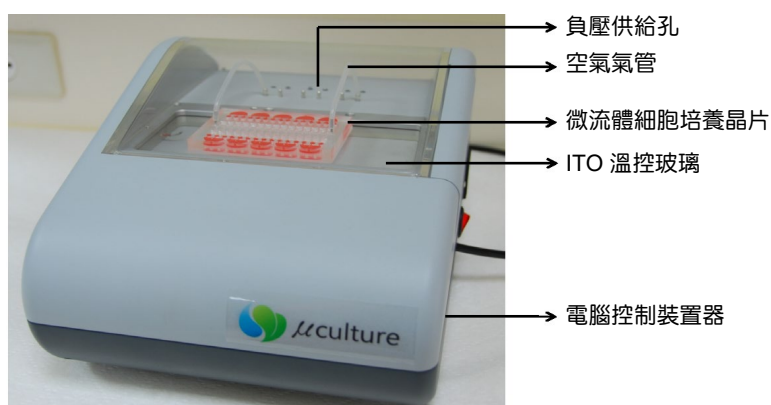


圖 3. 用於灌流式三維細胞培養之微流體系統 (**microCulture**) 之外觀照片⁽¹⁰⁾。

1. 微流體細胞培養晶片設計

微流體細胞培養晶片設計之上視圖及實際照片圖分別如圖 4(a) 及 (c) 所示。在設計上，每一細胞培養液槽體供給 3 個獨立之細胞培養微反應槽 [圖 4(b)]，此設計可使每一測試條件 (例如：藥物種類或濃度) 能進行三重複實驗。整體而言，本細胞培養晶片中共有 30 個細胞培養微反應槽，可用於測試 10 種不同的細胞培養條件。以下就每一組測試單元 [圖 4(b)] 的組成加以說明：(1) 細胞培養液輸入孔：配製完成之細胞培養液，可藉由 **pipette tip** 直接插在此輸入孔。(2) 細胞培養液槽體：細胞培養液從 **pipette tip** 流出後進入此槽體。(3) 細胞培養微反應槽：進行三維細胞培養的區域，細胞培養液經負氣壓源驅動後，會從細胞培養液槽體流經此處與生物細胞接觸。(4) 微流道：微流體細胞培養晶片內連通細胞培養液槽體、細胞培養微反應槽及細胞培養廢液槽的微細管道。(5) 細胞培養廢液槽：用以收集使用過的細胞培養液，細胞培養液與細胞接觸後會經由負氣壓源驅動而流至此收集槽。(6) 氣體微管道：本系統內將負氣壓槽內之負氣壓均勻傳送至各細胞培養單元的氣體微管道。(7) 負氣壓槽：本細胞培養晶片於此施加負氣壓源以同時驅動多管道 (30 個) 細胞培養液輸送。(8) 負壓孔：本細胞培養晶片利用此孔與電腦控制裝置以管路連接而施以負氣壓。

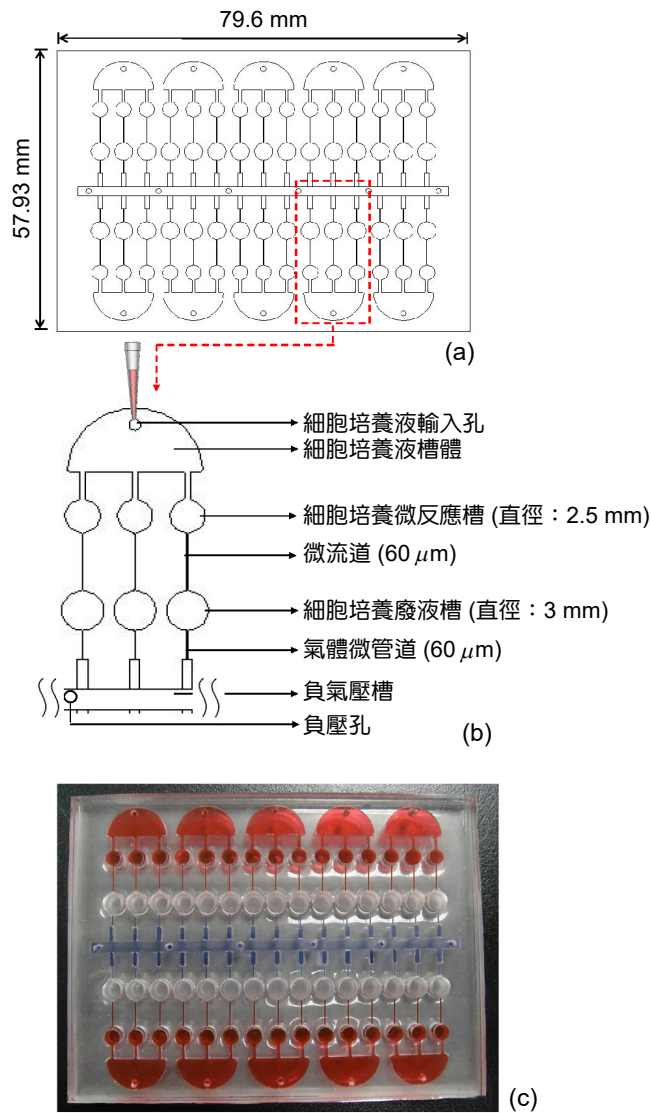


圖 4. 微流體細胞培養晶片：(a) 上視設計圖、(b) 細部架構圖及 (c) 實際照片圖⁽¹⁰⁾。

就結構而言，微流體細胞培養晶片之構成如圖五所示，其各結構層分別描述如下：(1) 流道層：以 PDMS 為材料製成，內部主要包含細胞培養液槽體、液體微流道、氣體微管道及負氣壓槽腔體。(2) 中介層：以 PDMS 為材料製成，內含許多中空腔體，此層用於接合「流道層」及「底層」。(3) 底層：以聚甲基丙烯酸甲酯 (polymethylmethacrylate, PMMA) 為材料製成，此層包括「細胞培養微反應槽」與「細胞培養廢液收集槽」兩模組，(如圖 5) 較外緣的中空圓柱體為用於裝載三維細胞膠體的腔體；內側的中空槽體為細胞培養廢液之收集槽體。

就一般細胞培養相關的研究工作而言，大部份的研究會收集細胞培養廢液以進行後續的生化分析，以探討細胞對於培養條件 (例如：藥物的添加) 的反應。然而以微流體裝置進行細胞培養時，因為培養液或細胞樣品的使用量較少，造成少量細胞培養廢液在收集上較為困難。為了解決這問題，本微流體細胞培養晶片的底層設計有細胞培養廢液收集槽模組，

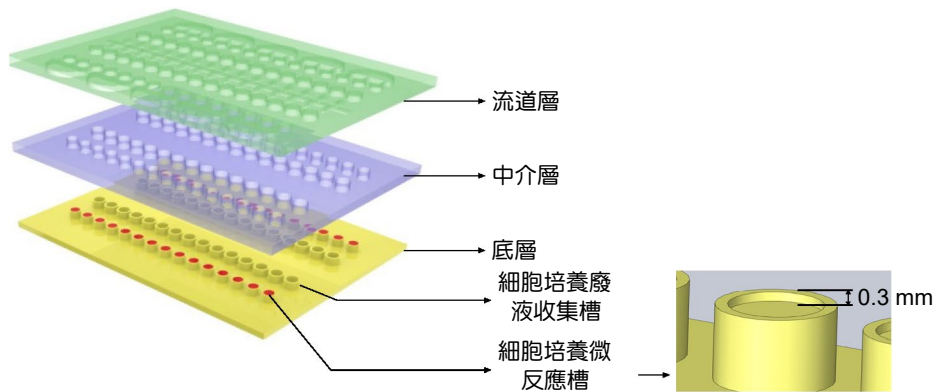


圖 5. 微流體細胞培養晶片之分層構成圖⁽¹⁰⁾。

此模組之陣列設計與市售多孔微盤內之凹槽陣列配置相同。在操作上，當細胞培養工作完成後，此細胞培養廢液收集槽模組 (如圖 5 底層) 可以被卸下，而直接利用多孔微盤讀取機 (microplate reader) 進行實驗結果分析 (其概念如圖 6 所示)。有別於其它微流體細胞培養裝置，microCulture 利用一般生化實驗室常有的多孔微盤讀取機來進行後續之高通量生化分析工作，這使得研究工作更加便利及有效率。

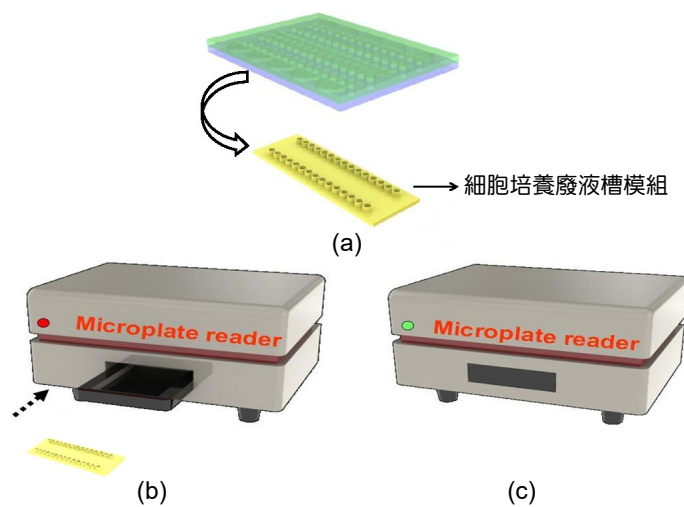


圖 6. (a) 微流體細胞培養晶片中之「細胞培養廢液收集槽模組」可直接從晶片上拆卸下來；(b)-(c) 由於收集槽模組陣列是針對多孔微盤讀取機所設計，因此在完成細胞培養測試後，可以直接以一般研究機構常有之多孔微盤讀取機 (microplate reader) 進行高通量生化分析⁽¹⁰⁾。

2. 利用負壓來驅動多管道之培養液輸送

microCulture 利用氣體負壓來同時驅動多管道之培養液輸送，來連續性地提供細胞新鮮培養液並同時移除培養液廢液。一般灌流式細胞培養操作上，常常利用注射式或蠕動式幫浦來輸送細胞培養液，因為這些市售的幫浦體積大且價格貴，因此可能限制其在高通量實驗工作上之使用 (例如：以細胞培養為基礎之藥物篩選)。針對這項議題，本項微流體細胞培養晶

片利用一負氣壓源來同時驅動多管道之培養液輸送。在操作上，微流體細胞培養晶片上之負壓孔用以連接負氣壓源 (圖 7左側) 以同時驅動多管道 (30 組) 細胞培養液輸送。氣體負壓式細胞培養液之輸送機制如圖七所示，當微流體細胞培養晶片完成三維細胞培養樣品及細胞培養液之進樣後 [圖 7(a)]，負氣壓源藉由空氣氣管聯結至細胞培養晶片上之負壓孔並施予負氣壓 [圖 7(b)]，此時負氣壓槽之壓力會快速下降並同時驅動各微管道之培養液往前輸送經過細胞培養微反應槽 [圖 7(b)]，而最終至細胞培養廢液收集槽 [圖 7(c)]，最後細胞培養廢液則會被儲存於細胞培養廢液收集槽內 [圖 7(d)]。在培養液灌流控制上，使用者可由 microCulture 的電腦控制裝置來調控負氣壓源之大小及其作動頻率，來調控培養液灌流之流量。此簡易之細胞培養液體輸送方式，可大幅降低裝置成本及操作與控制上之技術需求，進而提升 microCulture 之實際應用性。

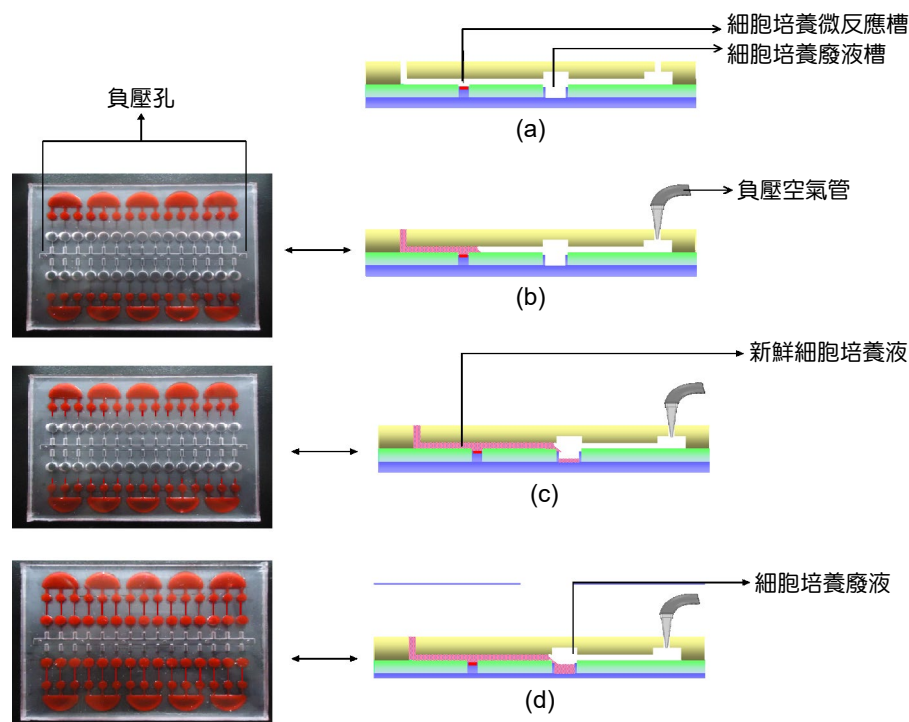


圖 7. 負壓氣動式培養液灌流機制：(a) 微流體細胞培養晶片完成三維細胞培養樣品及細胞培養液之進樣；(b)-(c) 負氣壓源藉由空氣氣管聯結至細胞培養晶片上之負壓孔以驅動培養液往前輸送經過細胞培養微反應槽；(d) 最後細胞培養廢液則會流至並儲存於細胞培養廢液收集槽內⁽¹⁰⁾。

3. 高效率三維細胞培養樣品進樣機制

利用微流體生物晶片來進行三維細胞培養的一項重要技術議題是細胞培養樣品的進樣問題。一般而言，三維細胞培養樣品 (例如：細胞懸浮液及生物材料的混合物) 因其黏稠特性而不易進行定量分注，特別是針對微量樣品的精確分注與進樣。為了以高效率及高精確性的方式來進行微量三維細胞樣品之定量及進樣，在細胞培養晶片之設計上，在結構之底層 (如圖 5 所示)，除了有前述之細胞培養廢液收集槽模組外，還有一「細胞培養微反應槽」模組。在細胞培養微反應槽模組上，有許多圓柱形單元體 (圖 5)，而三維細胞培養樣品進樣

機制之重點在於圓柱單元體頂部表面的凹槽設計 (如圖 5 右)，該凹槽用以裝載所進樣的三維細胞培養樣品 (既細胞懸浮液及生物材料的混合物)，如圖 5 (右) 所示，凹槽之深度為 0.3 mm，直徑 2.5 mm，我們透過這凹槽的體積來定量三維細胞培養樣品之體積。除此之外，此三維細胞培養樣品進樣機制亦包含一項「膠體分散平台」之設計，如圖 8(a) 所示，「膠體分散平台」為以 PMMA 材料所構成，而「膠體分散平台」內之中空單元部份，其尺規與細胞培養晶片底層之細胞培養微反應槽模組互相搭配。操作上，先將細胞培養晶片底層之「細胞培養微反應槽模組」與「膠體分散平台」內之中空單元部份對合 [圖 8(b)] 使之成為平面。接下來，將少量混有細胞之膠體懸浮液 (未凝膠狀態) 注於此平面上，再使用一平板物 (例如：玻璃平板)，以水平方向平均分佈所注入之膠體懸浮液，這操作使膠體懸浮液能均勻地注入每一個圓柱形單元體表面所設計之凹槽中 [圖 8(c) 標為紅色]，如此便可有效率且定量性地進樣許多三維細胞膠體單元。等待膠體凝膠成型後，再將「細胞培養微反應槽模組」與「膠體分散平台」分開 [圖 8(d)]，最後將裝載許多三維細胞膠體單元的細胞培養微反應槽模組與細胞培養晶片底層另一模組「細胞培養廢液收集槽模組」結合 [圖 8(e)]，接下來，就可與細胞培養晶片的其它層結構組合 [圖 8(e)-(g)]。利用此方式，操作者可進行高效率及高精確性之三維細胞培養樣品之進樣。

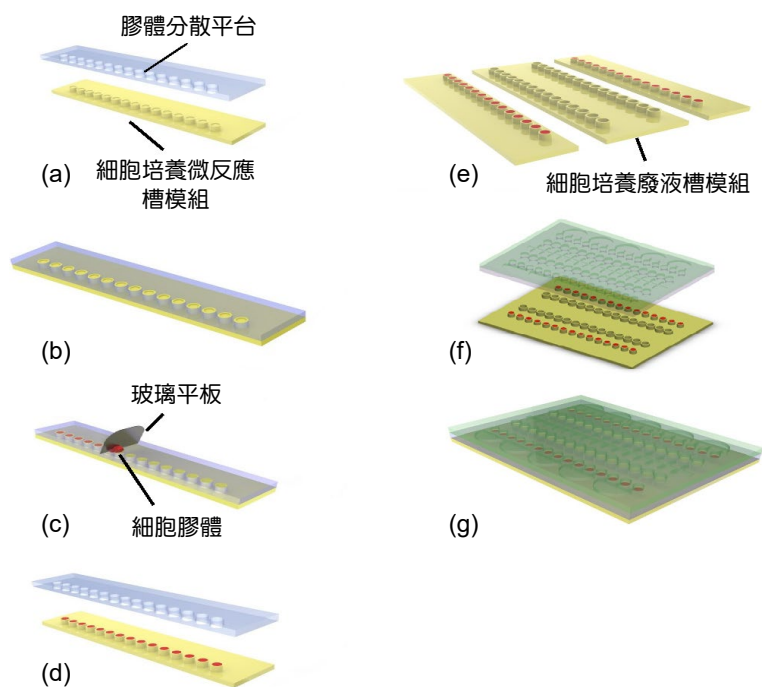


圖 8. 三維細胞培養樣品進樣機制：(a) 細胞培養微反應槽模組與「膠體分散平台」之圖示；(b) 將細胞培養微反應槽模組與「膠體分散平台」組合而形成一平面，此平面上露出許多可供細胞／膠體進樣之凹槽；(c) 將少量含有細胞之膠體懸浮液注於平面上，並使用一玻璃平板以水平方向刮抹，這操作使得細胞膠體均勻地進樣至細胞培養微反應槽模組上之凹槽；(d) 待細胞膠體進樣至凹槽後，將「膠體分散平台」拆除；(e)-(g) 將已裝載細胞膠體之細胞培養微反應槽模組與細胞培養廢液收集槽模組結合，並與晶片其它層結構組合，既完成三維細胞培養樣品之進樣操作⁽¹⁰⁾。

4. ITO 溫控玻璃模組

為了維持細胞培養溫度環境的穩定，於電腦控制裝置器內，microCulture 利用 ITO 玻璃 (規格：15 cm × 8 cm、厚度 0.7 mm、片電阻值 120 Ω) 來進行溫度控制，如圖 9 所示，ITO 玻璃是一種透明的導電材料，當電流通過時，其電阻效應會產生熱。本系統藉由回饋控制機制 (PID 恆溫控制器與溫度感測器) 穩定地輸出電壓於 ITO 玻璃，進而產生恆定的熱場。由於 ITO 玻璃的透明特性，放置於上方之微流體細胞培養晶片可直接以顯微鏡進行細胞觀察。相較於傳統細胞培養所使用的恆溫培養箱，整合了 ITO 玻璃及其溫控機制能提供一穩定且均勻的溫度環境，這設計除了免除使用大型且固定式的細胞培養箱外，也方便使用者在恆溫的環境下進行細胞培養的相關觀察活動。

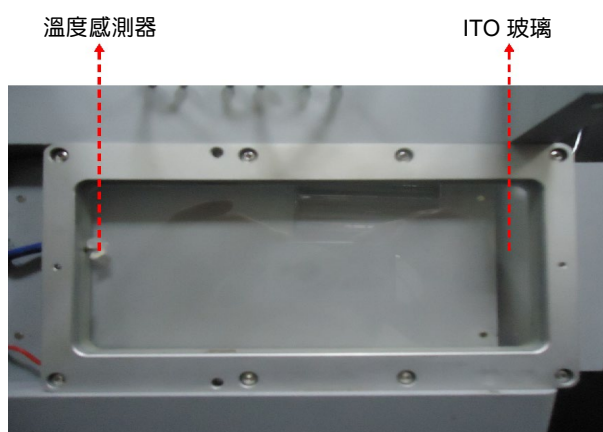


圖 9. ITO 溫控玻璃模組之外觀⁽¹⁰⁾。

六、未來與挑戰

在藥物的研究工作上，儘管微流體細胞培養系統將帶來許多技術優勢。然而，這項新興研究工具的使用，似乎尚未引起革命性的變革。目前相關領域的研究工作，大多數仍只是概念驗證展示，從概念驗證到實際應用之間，仍有許多技術障礙需要被克服。其主要的挑戰包括：(1) 微流體細胞培養系統的開發者 (工程師) 與使用者 (醫藥研究人員) 之溝通、(2) 生物驗證、及 (3) 高通量檢測。就第一項挑戰而言，成功地開發一項微流體細胞培養系統，有賴於工程師與醫藥研究人員之密切溝通，其裝置設計應避免醫藥研究人員在執行藥物測試時出現太多操作障礙，並且使醫藥研究人員能夠獲取有意義之研究數據。就生物驗證而言，當使用一項新穎的研究工具時，如何解釋其所獲得的研究數據常常充滿挑戰。不可避免地，這需要進行許多基礎研究來彌合新式與傳統研究方法間之差異，同時也要進行有效的臨床試驗來驗證其功效。而第三項挑戰則是關於如何利用微流體細胞培養系統來進行高通量研究工作，藥物研究工作常常涉及高通量篩選或測試，而這些工作常常是依賴技術成熟的高通量分析或檢測設備 (例如：高通量多孔盤讀取機) 來執行。然而，這些高通量設備與微流體細胞培養系統似乎不相容，因此開發可適用於微流體細胞培養系統之高通量檢測與分析方案將會是當務之急。

參考文獻

1. M. H. Wu, *Biomedical Microdevices*, **13**,131 (2011).
2. G. M. Walker, *Lab Chip*, **4**, 91 (2004).
3. K. Seaman, *Med-X*, **1**, 11 (2023)
4. M. H. Wu, *Surface and Interface Analysis*, **41**, 11 (2009).
5. M. H. Wu, *Sensors and Actuators B: Chemical*, **176**, 86 (2013).
6. M. H. Wu, *Biomedical Microdevices*, **13**, 789 (2011)
7. J. Ko, *Nature Review Bioengineering*, (2024) <https://doi.org/10.1038/s44222-024-00163-8>
8. A. D. Castiaux, *Anal. Methods*, **11**, 4220 (2019)
9. B. D. Cardoso, *Adv. Healthcare Mater.* **12**, 2202936 (2023)
10. S. B. Huang, *Lab on a Chip*, **13**, 1133 (2013).

作者簡介

吳旻憲為英國牛津大學工程科學博士，現為長庚大學生物醫學工程系特聘教授。

Min-Hsien Wu received his Ph.D. in the Department of Engineering Science at University of Oxford. He is currently a Distinguished Professor in the Department of Biomedical Engineering at the Chang Gung University.