

微流控芯片赋能个性化癌症诊疗的研究进展

王子琪, 余果*

中国药科大学基础医学与临床药学院, 江苏 南京

收稿日期: 2026年3月27日; 录用日期: 2026年4月17日; 发布日期: 2026年4月28日

摘要

肿瘤精准治疗的发展对体外药效评估模型的生理相关性和预测可靠性提出了更高要求。传统二维细胞培养和动物模型在反映肿瘤微环境复杂性及个体差异方面存在明显局限, 难以满足个体化用药决策和联合治疗策略优化的需求。近年来, 患者来源模型(Patient-Derived Models, PDMs)与微流控芯片技术的融合, 为构建高仿生、可控且具有转化潜力的体外肿瘤研究平台提供了新的解决思路。该类平台能够在微尺度空间内重建肿瘤微环境的关键组成要素, 实现肿瘤细胞、免疫细胞及基质成分的动态互动, 并支持对抗肿瘤药物疗效、治疗反应差异及耐药机制的系统评估。已有研究表明, 基于患者来源微流控模型的体外评估结果与临床治疗结局具有较好的相关性, 在疗效判别、联合用药筛选及个体化治疗方案优化方面显示出明确的应用潜力。本文系统综述了患者来源模型与微流控芯片的主要整合策略, 重点总结其在抗肿瘤治疗反应评估、耐药机制解析及转化应用中的研究进展, 并讨论当前面临的标准化、可重复性及临床转化挑战, 以期微流控肿瘤模型在精准药学研究和个体化治疗决策中的进一步应用提供参考。

关键词

微流控芯片, 患者来源模型, 类器官, 肿瘤微环境, 精准药学, 药效评估

Advances in Microfluidic Chip-Enabled Personalized Cancer Diagnosis and Therapy

Ziqi Wang, Guo Yu*

School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu

Received: March 27, 2026; accepted: April 17, 2026; published: April 28, 2026

Abstract

The development of precision oncology requires *in vitro* efficacy assessment models with high physiological relevance and reliable predictive power. Conventional 2D cell culture and animal models

*通讯作者。

often fail to capture the complexity of the Tumor Microenvironment (TME) and inter-patient heterogeneity, limiting their utility for individualized treatment decisions and optimization of combination strategies. In recent years, the integration of Patient-Derived Models (PDMs) with microfluidic chip technology has provided a new solution for constructing controllable, biomimetic, and translational platforms that reconstruct key TME components at the microscale, support dynamic tumor-immune-stroma interactions, and facilitate systematic evaluation of anti-tumor drug efficacy, therapeutic response variability, and resistance mechanisms. Accumulating evidence indicates that treatment responses measured in patient-derived microfluidic models correlate well with clinical outcomes, highlighting their potential for response stratification, combination screening, and regimen optimization. This review summarizes major integration strategies between PDMs and microfluidic chips, highlights recent progress in anti-tumor therapeutic response assessment, resistance dissection, and translational applications, and discusses remaining challenges in standardization, reproducibility, and clinical implementation, thereby providing a reference for the further application of microfluidic tumor models in precision pharmacy research and individualized therapeutic decision-making.

Keywords

Microfluidic Chip, Patient-Derived Model, Organoid, Tumor Microenvironment, Precision Pharmacology, Drug Response Evaluation

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言：肿瘤免疫治疗的成就与困境

癌症免疫治疗，尤其是免疫检查点抑制剂(ICI)，被认为是过去十年肿瘤学领域最重要的突破之一。通过激活患者自身免疫系统来对抗癌细胞，ICI 在多种癌症类型中展现出卓越的疗效和持久的临床益处，包括黑色素瘤、肺癌、乳腺癌(尤其是三阴性乳腺癌，TNBC)、头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)、胃癌、宫颈癌和子宫内膜癌等[1]-[9]。然而，尽管取得了这些成就，癌症免疫治疗仍面临巨大挑战。首先，疗效获益比例低且耐药性普遍存在。大多数患者对当前的 ICI 治疗无应答或应答有限，许多免疫疗法的总患者疗效获益比例低于 30% [1] [2] [4] [6] [7] [9] [10]。其次，缺乏精准的评估工具。目前尚无可靠的生物标志物来准确评估哪些患者将从免疫治疗中获益[1] [3] [10]。此外，免疫相关不良事件(irAEs)也给临床管理带来巨大挑战[1] [2] [10]。

肿瘤微环境(TME)在肿瘤的发生、发展、转移以及对治疗的反应中起着核心作用[1] [2] [6]。TME 是一个由癌细胞、免疫细胞、基质细胞、细胞外基质(ECM)等组成的复杂生态系统，其高度的异质性和免疫抑制性是导致治疗失败的主要原因。TME 通过招募和极化免疫抑制性细胞(如 M2 型肿瘤相关巨噬细胞 TAMs、髓系来源抑制细胞 MDSCs、调节性 T 细胞 Tregs)，并分泌免疫抑制性因子，从而抑制效应 T 细胞的功能，导致免疫逃逸和耐药[2]-[4]。因此，开发能够准确模拟 TME 并评估药物反应的体外模型至关重要。然而，传统的二维(2D)细胞培养和动物模型在模拟 TME 复杂性和评估个体化反应方面存在显著局限性[6]。

为应对这些挑战，患者来源模型与微流控芯片的融合应运而生。通过将患者来源类器官(PDO)、类器官肿瘤球体(PDOTS)或原代细胞与微流控芯片技术结合，可以构建高度仿生且个性化的 TME 模型[11]-[13]。微流控芯片能够精确控制流体环境、构建化学和力学梯度、集成血管化结构，并支持高通量和实时成像，为治疗反应评估、耐药机制解析及联合策略开发提供强大的表征工具[14] [15]。本综述将系统回顾微流控芯片如何推动癌症治疗向精准化、高效化发展，并探讨其在实现真正个性化医疗中的潜在意义。

2. 患者来源模型与微流控芯片的整合策略

为了克服传统体外和动物模型的局限性, 研究人员越来越多地将患者来源模型与微流控技术相结合, 以构建更具生理相关性的癌症研究平台。这种整合策略的核心在于利用微流控芯片精确控制微环境的能力, 来培养和维持能够反映患者肿瘤真实生物学特性的模型。

患者来源模型的类型与制备

患者来源模型(Patient-Derived Models)因其能够最大程度保留原始肿瘤的遗传、表型和微环境(TME)异质性, 在肿瘤发生机制研究和药物筛选领域中具有不可替代的价值。目前常用的模型及其制备方法见表 1。

Table 1. Patient-derived models and their preparation methods

表 1. 患者来源模型及其制备方法

模型类型	英文简称	制备方法	主要特点与优势	主要局限性	参考文献
患者来源类器官	PDO	将患者肿瘤组织经物理和酶消化处理, 获取细胞并在细胞外基质(如 Matrigel)中 3D 培养, 通过自组织形成类器官。	高度模拟原始肿瘤的上皮组织结构、基因和表型特征; 可长期培养和建立生物库; 适用于高通量药物筛选。	通常缺乏基质和免疫细胞组分; 对培养基和生长因子依赖性较强; 可能无法完全代表肿瘤整体异质性。	[12] [16]
患者来源类器官肿瘤球体	PDOTS/MDOTS	将新鲜肿瘤组织经物理和酶解离, 筛选出 40~100 μm 的肿瘤球体, 然后在胶原蛋白凝胶中培养, 通常嵌入微流控设备。	保留了自体肿瘤浸润的免疫细胞(T 细胞、B 细胞)和髓系细胞群(巨噬细胞、单核细胞); 能反映体内对免疫检查点阻断(ICB)的动态响应。	培养时间相对较短(1~2 周); 免疫组分可能随时间减少; 制备过程可能损失部分细胞。	[13] [16] [17]
原代细胞联合培养	Co-culture	将从患者肿瘤组织中分离出的原代肿瘤细胞与一种或多种基质细胞(如成纤维细胞)或免疫细胞(如 PBMCs)在芯片上共同培养。	可研究特定细胞类型之间的相互作用和信号传导; 能够模拟 TME 中的部分关键互作, 如肿瘤-基质或肿瘤-免疫互作。	无法完全重现 TME 的复杂细胞组成和空间结构; 细胞比例和分布难以精确控制。	[11] [16]
肿瘤切片样本	Tissue Slices	将新鲜肿瘤组织切成薄片(通常为几百微米), 直接在微流控芯片中进行培养和药物处理。	最大程度地保留了原始肿瘤的组织结构、细胞组成和 TME 的完整性, 包括血管网络和基质。	培养时间有限, 细胞活力难以长期维持; 样本获取和处理要求高; 切片厚度可能影响药物和营养渗透。	[18]-[20]
患者来源异种移植	PDX/humanized PDX	将肿瘤碎块/细胞植入免疫缺陷小鼠; 人源化需移植人 HSC/PBMC。	长期维持肿瘤谱系; 适用于共临床研究。	耗时、成本高; 物种差异; 伦理与通量问题。	[21]-[23]
微流控/肿瘤芯片	Tumor-on-chip/microfluidics	将 PDO/PDOTS/切片或原代细胞置入微流控腔室, 控制流体、梯度、血管样结构。	动态模拟血流/免疫细胞迁移; 高精度操控。	制备与标准化难; 对临床转化仍需验证。	[24]
3D 生物打印	3D-bioprinting	将患者细胞与 bioink 按设计打印成具有多区室的肿瘤结构。	可构建多细胞/分区结构, 调节 ECM 刚度; 可包含免疫细胞。	打印标准化与生物相容性挑战。	[25]
去细胞基质/ECM 重建	Decellularized ECM scaffolds	去细胞化患者/同种 ECM, 重新种植肿瘤细胞或 organoids。	自然 ECM 组成与力学环境有利于细胞功能。	ECM 批次差异, 制备复杂。	[26]

首先, 患者来源类器官(PDOs)是目前应用最广泛的三维培养模型之一。其制备通常需将患者肿瘤组织经机械剪切和酶消化处理, 获得单细胞或小细胞团后, 置于基于 ECM 的水凝胶(如 Matrigel)中进行三维培养, 通过细胞自组织能力形成类器官结构。PDO 能真实重构肿瘤上皮细胞的组织结构、基因突变谱及药物反应特征, 同时易于长期传代并可建立生物样本库。然而, PDO 模型通常缺乏间质、免疫细胞等关键 TME 成分, 并依赖富含生长因子的培养基, 因此在模拟完整肿瘤生态系统方面仍存在一定局限。为解决这些问题, 一些微流控平台通过精准控制培养条件、营养梯度及机械力环境, 成功减少 PDO 对 Matrigel 的依赖, 并改善其对有限细胞量样本(如内镜活检)的适配性[12]。

相比 PDO, 患者来源类器官肿瘤球体(PDOTS 或 MDOTS)在保留 TME 方面更具优势。PDOTS 通过对新鲜肿瘤组织进行温和酶解和筛网过滤, 选取 40~100 μm 的肿瘤球体, 并保持其中的肿瘤细胞、基质细胞、浸润的 T 细胞、B 细胞及髓系细胞等自体免疫组分。随后将其嵌入胶原水凝胶体系中, 可结合微流控芯片进行短期体外培养。该模型能够在维持免疫细胞功能的前提下动态观察肿瘤-免疫细胞互作, 尤其适用于免疫检查点阻断(ICB)疗效评估, 被认为是更接近原位免疫微环境的 *ex vivo* 平台[13][17]。但由于免疫细胞在体外时间有限, PDOTS 的培养一般仅能维持 1~2 周, 其 TME 组成仍会随时间减少。

除 PDO 与 PDOTS 外, 近年来多种基于患者来源材料的肿瘤模型也被广泛使用。例如, 原代细胞联合培养(Co-culture)通过将患者肿瘤细胞与成纤维细胞、免疫细胞或内皮细胞等按需组合, 可重建特定的细胞互作网络, 用于探究细胞间信号通路或 T 细胞介导的肿瘤杀伤反应。肿瘤组织切片(Tissue Slices)则通过数百微米厚度的组织切片最大限度保留肿瘤原始空间结构、基质与免疫细胞, 是目前在 *ex vivo* 条件下保留 TME 完整性最强的模型之一, 尤其适用于短期药物反应分析。

在动物模型方面, 患者来源异种移植(PDX)通过将患者肿瘤碎块植入免疫缺陷小鼠, 可在体内维持肿瘤的长期生长和演化; 若联合人源化策略, 还可部分恢复免疫微环境, 因此适用于免疫治疗相关研究。然而, PDX 的建立周期较长、成本较高且通量有限, 在临床前研究中仍存在实际应用限制。

此外, 一系列新兴平台正快速发展, 包括微流控肿瘤芯片(Tumor-on-chip)、3D 生物打印模型以及去细胞基质(Decellularized ECM)模型。这些技术分别通过精准操控流体环境、营养梯度与力学刺激, 按空间结构构建多细胞肿瘤组织, 以及利用天然 ECM 的成分与力学特性重建高度仿生的微环境, 为患者来源材料的 *ex vivo* 研究提供了更高的可控性和更接近生理状态的微环境补偿。

综上, 这些患者来源模型在药物筛选、免疫治疗评估及机制研究中发挥着关键作用, 并推动了个体化治疗策略的发展。

3. 微流控芯片的设计与功能集成

微流控芯片为患者来源材料(PDO、PDOTS、肿瘤切片等)提供了高度可控的体外微环境与分析平台, 其设计与功能集成通常围绕灌流、血管化、梯度控制、高通量、多模态监测与 ECM 力学调控展开。首先, 灌流与动态培养是微流控肿瘤芯片的基础能力之一: 通过设计连续或间歇性的微通道灌流系统, 芯片能够模拟体内血液或组织液的流动, 从而维持营养与代谢废物交换、产生生理剪切力, 并改善培养期间细胞存活与功能表现[27]。

此外, 血管化与微血管网络的构建是实现更高生理相关性的关键。通过在腔室内共培养内皮细胞并引导其自组装, 或引入微型血管样通道, 可在芯片上形成具有屏障功能的微血管结构, 用于研究肿瘤血管生成、药物经血管递送以及肿瘤细胞跨内皮转移等过程; 将血管化结构与类器官/微组织结合, 有助于把体外药物暴露与体内输送机制更紧密地联系起来[28][29]。

同时, 化学与物理梯度的精确产生与维持是模拟肿瘤空间异质性的核心手段。微流控结构(如树状流体网络、并行微通道阵列)能够产生稳定的药物浓度梯度、氧分压梯度和趋化因子梯度, 从而在单一芯片

上重建肿瘤外周到内核的微环境差异(包括缺氧带与营养限制区), 这对于研究肿瘤耐药、细胞侵袭/迁移和免疫细胞趋化尤为重要[30]。

此外, 多通道阵列化与高通量化设计使微流控芯片更适配临床样本受限及转化研究需求。通过在同一芯片上并行布置多个独立通道或微腔, 可同时测试不同药物、不同浓度或不同免疫-肿瘤组合, 从而提高数据产出率并减少样本与试剂消耗; 与自动化液体处理、成像读出及算法分析相结合, 有望进一步提升平台的可扩展性与可重复性[14] [31]。

与此同时, 实时光学成像与多模态分析集成是芯片从“培养载体”转变为“分析工具”的关键。芯片材料(如 PDMS、COP、PMMA)通常具有良好透光性, 可实现细胞运动跟踪及荧光标记的免疫活性监测; 进一步结合嵌入式电极、生物传感器或在线取样口, 可对代谢物、细胞因子及药物代谢产物进行连续监测, 从而支持更高内涵的功能表型评估[32]。

此外, 力学与 ECM 微环境的可调控性也是微流控芯片的重要优势。通过改变基质配方、交联密度或引入可控流变的水凝胶, 可以精细调节 ECM 刚度、孔隙结构与黏附位点, 从而重建不同肿瘤类型的力学特征并研究其对细胞迁移、药物渗透与免疫细胞功能的影响; 去细胞化 ECM 或患者来源 ECM 的片上重构, 则为保持患者特异性的基质化学信息提供了可行路径[33] [34]。

然而, 标准化与可扩展性仍是该领域从学术验证走向临床转化的瓶颈。不同平台在加载流程、培养条件、读出指标和批次间变异方面仍存在差异, 限制了多中心结果的直接比对; 推动方法学标准化、共享数据与多中心验证研究, 是实现微流控芯片在精准肿瘤医学中广泛应用的必要步骤[27] [29]。

4. 治疗反应评估与耐药机制解析

在精准用药和个体化治疗不断推进的背景下, 如何在体外条件下实现对抗肿瘤治疗疗效的可靠评估, 并同步解析耐药相关机制, 已成为肿瘤药理学与转化医学领域关注的核心问题之一。微流控芯片结合患者来源模型(如 PDO、PDOTS、肿瘤切片等)的优势在于它不仅能够评估个体对治疗的反应, 还可在可控条件下机制性揭示耐药性的来源, 为临床决策支持和新疗法开发提供依据。

4.1. 表征方法

为了从芯片上的微型肿瘤模型提取丰富信息, 研究人员已开发并应用多种高内涵、多维度表征技术, 包括实时活细胞成像追踪免疫细胞迁移与杀伤、荧光探针检测凋亡、免疫荧光或流式检测细胞表型、灌流液细胞因子多重检测、转录组/基因组学解析以及人工智能辅助图像分析等(见表 2)。这些方法的综合应用, 使得研究人员能够在微流控平台上对肿瘤-免疫互作进行系统、动态和定量分析, 从而将复杂的生物学过程转化为可解读的数据。

Table 2. Common readouts on microfluidic platforms and their applications

表 2. 微流控平台常用表征方法与用途

表征方法	具体技术/指标	应用目的	参考文献
动态成像与细胞追踪	活细胞成像、荧光显微镜、高内涵筛选	实时追踪免疫细胞(如 CD8 ⁺ T 细胞)向肿瘤区域的迁移、浸润过程; 动态监测肿瘤细胞的生长、凋亡和形态变化。	[17] [31]
细胞凋亡与活力检测	活性荧光探针(如 Caspase-3/7)、Live/Dead 染色 (Calcein-AM/PI)	定量评估药物或免疫细胞诱导的肿瘤细胞凋亡水平和杀伤效能; 评估细胞在芯片培养环境中的存活率。	[12] [35]
细胞表型与活化状态	免疫荧光(IF)、流式细胞术(FACS)	检测肿瘤细胞标志物(如 CK19、EpCAM)、增殖标志物 (Ki67)、免疫细胞标志物(CD45, CD8)以及活化(GZMB)和耗竭(PD-1, TIM-3)标志物表达。	[12] [17]

续表

细胞因子分泌谱	多重分析(如 Luminex)、ELISA	收集芯片灌流液, 定量分析多种细胞因子和趋化因子(如 IFN- γ 、TNF- α 、IP-10)水平, 以评估免疫反应类型与强度。 [17]
转录组与基因组学	RNA 测序(Bulk/Single-cell RNA-seq)、全外显子测序(WES)	分析药物处理前后或不同条件下的基因表达谱变化, 识别与耐药相关的关键信号通路(如 PI3K-Akt、NF- κ B); 验证模型与原始肿瘤的基因突变谱一致性。 [12] [36]
人工智能辅助分析	卷积神经网络(CNN)	对显微图像进行自动分析, 识别细胞形态学特征, 从而高精度地分类和预测不同程度的药物耐药性。 [37]

4.2. 评估临床应答：体外模型与体内/临床结果的一致性证据

微流控芯片结合患者来源模型显示出较为明确的转化应用潜力的重要原因之一, 是其体外评估结果与体内或临床数据具有一定一致性。胰腺癌(PDAC)研究中, 微流控芯片培养的原代肿瘤球体用于测试吉西他滨(Gem)与 S-1 联合化疗, 芯片上显示来自特定患者的肿瘤球体更耐药, 与该患者术后随访出现多发转移的临床结局一致[35]。

在非小细胞肺癌(NSCLC)患者来源类器官模型中, 研究者在微流控芯片上测试 KRASG12C 抑制剂阿达格拉西布(Adagrasib), 发现携带 KRASG12C 突变的 PDOs 对药物敏感, 且测得的 IC50 具有临床相关性, 与患者临床反应相匹配[38]。

此外, 为解决抗 CAIX CAR-T 疗法的脱靶毒性问题, 有研究利用微流控 PDOTS 模型评估亲和力微调的 G9 CAR-T 细胞, 显示其在保持肿瘤杀伤的同时显著降低对正常细胞的毒性; 该体外结果进一步在原位小鼠模型中得到验证, 提示该平台可用于指导更安全有效的个性化细胞免疫疗法优化[17]。

4.3. 用芯片解构耐药机制

微流控芯片平台不仅能评估药物反应, 还可用于解析耐药的潜在机制。其一, TME 介导的免疫抑制与耐药: 在 NSCLC PDO 模型中, 与成纤维细胞相关条件(如成纤维细胞上清)共培养可显著降低肿瘤对阿达格拉西布的敏感性, 使 IC50 升高两倍以上, 提示基质成分可诱导药物耐受并影响治疗结局[38]。

其二, 物理屏障与药物递送限制: 在血管化微流控模型中, 血管屏障的存在可能改变药物在微组织内的分布与有效暴露, 导致抗癌药物对肿瘤细胞的表现效应降低, 强调了在体外评估中纳入递送与屏障因素的重要性[39]。

其三, 分子信号通路改变: 结合转录组学分析, 3D 生物打印肺癌模型提示 3D 微环境可能激活与耐药相关的 PI3K-Akt、NF- κ B 等通路, 为从分子层面理解耐药并寻找联合干预靶点提供线索[36]。

4.4. 微流控芯片助力开发靶向 TME 的联合治疗策略

鉴于单一疗法的局限性, 开发靶向 TME 的联合治疗策略已成为当前癌症研究的重要方向。微流控芯片的阵列式与多通道设计使其能够并行测试多种药物组合, 从而高效筛选具有协同效应的联合方案。例如, 可在血管化模型中评估“ICI+ 抗血管生成药物”是否改善免疫细胞递送与疗效; 在包含癌症相关成纤维细胞(CAF)的模型中评估“ICI+ CAF 抑制剂”是否逆转免疫抑制与耐药[38]。

在整合微流控肿瘤培养阵列(IMITA)平台上, 研究者对结直肠癌(CRC)PDX 肿瘤球体筛选 5 种药物及其组合, 发现对单药耐受的肿瘤对联合用药(5-FU+ 奥沙利铂)更敏感, 为临床联合用药策略提供体外证据[40]。

4.5. 个性化用药指导

微流控芯片结合患者来源模型的最终目标是为患者提供更贴近个体差异的治疗方案选择。通过将患

者肿瘤组织或细胞构建为体外模型, 可在治疗前对不同药物或联合疗法进行“预演”, 筛选更有效且毒副作用更可控的方案。在多发性骨髓瘤(MM)研究中, 微流控平台共培养患者来源 MM 细胞与间充质基质细胞并评估来那度胺和硼替佐米反应性, 为个体化治疗提供参考[41]。

在胰腺癌研究中, 芯片上模型的药物反应与患者临床结局高度一致, 提示其具备伴随诊断工具的潜力[35]。此外, 在口腔癌免疫治疗研究中, 阶梯式微流控芯片可区分并定量唾液中不同来源的 PD-L1 阳性细胞外囊泡, 发现应答与非应答患者的动态变化模式存在差异, 为免疫治疗疗效评估提供非侵入性生物标志物思路[42]。

5. 临床转化路径与障碍

尽管患者来源微流控肿瘤模型在体外疗效评估和机制研究中显示出较高的生理相关性, 但其能否真正进入临床决策流程, 取决于平台在时间效率、成本效益、监管合规性以及与现有诊断体系的协同性等多个维度的综合表现。因此, 与其仅笼统讨论“当前挑战”, 更有必要从临床转化路径的角度重新审视该类技术的落地条件与关键障碍。

首先, 不同患者来源模型在“样本获取 - 模型建立 - 药物处理 - 结果输出”链条中的时间成本存在明显差异, 这直接决定了其能否匹配临床治疗决策窗口。一般而言, PDO 通常需要约 2~4 周完成建模、扩增和药物测试, 更适合药物筛选和机制研究; PDOTS 及肿瘤切片由于保留原始组织结构和免疫组分, 常可在数天至 1 周内完成初步评估, 更接近临床实际需求; PDX 或人源化 PDX 虽然在体内外推性方面更具优势, 但建模周期往往以月计, 难以用于实时个体化用药指导。微流控平台的价值之一, 即在于通过微尺度培养、低样本消耗和并行测试策略, 将部分检测流程压缩至约 7~10 d, 从而提高其进入临床转化流程的可能性。

其次, 临床转化并不只取决于技术可行性, 还取决于其是否具备可接受的成本 - 效益比及明确的监管路径。一方面, 微流控平台在样本用量、试剂消耗和多药并行筛选方面具有潜在优势, 但芯片制造、设备配置、操作培训、图像分析和数据解释等环节仍可能显著增加总体成本, 因此未来有必要引入健康经济学框架, 对其在“增加有效治疗概率”“减少无效用药”和“降低不必要毒性”方面的增益进行系统评估。另一方面, 若该类平台被定位为伴随诊断或治疗决策支持工具, 则需满足体外诊断产品在分析性能、临床性能和多中心一致性验证方面的监管要求, 并建立可被临床和监管机构共同接受的证据链。与此同时, 该类模型更现实的定位, 可能并非替代现有分子分型和基因测序, 而是作为功能性补充手段, 与 NGS、转录组学、病理评估和临床分层指标形成“基因型 - 表型 - 药效”联合判断框架, 以提升治疗方案筛选的准确性与可解释性。

5.1. 样本至结果的时间窗口与适用场景

从转化应用角度看, 不同模型的核心差异之一在于结果返回速度与临床场景的匹配程度。对于新辅助治疗、复发后快速换药或免疫治疗早期分层等场景, 检测平台通常需在 1~2 周内输出可解释结果, 因此 PDOTS、肿瘤切片及部分微流控快速培养体系更具现实潜力; 而对于术后辅助治疗优化、耐药机制研究或个体化药物库构建, 则 PDO 等较长周期模型仍具有重要价值。未来应进一步推动以“样本 - 结果”时间为核心指标的标准化报告体系建设, 使不同平台在临床适用性上具有可比性。

5.2. 成本效益模型与监管审批路径

微流控平台的临床推广需要从“技术先进”走向“经济可接受、监管可落地”。在成本效益层面, 建议未来研究不仅报告芯片制备和实验成本, 还应结合无进展生存获益、无效治疗减少比例、住院费用

变化和严重不良反应减少情况, 建立面向精准治疗场景的成本-效果分析框架。在监管层面, 若该类平台作为 LDT 或 IVD 相关工具进入临床, 其分析验证、临床验证、批间一致性和质量管理体系将成为关键审评要点; 而若仅作为科研辅助平台, 则其与临床真实决策之间仍存在较大距离。因此, 明确产品属性、使用场景和证据级别, 是该领域实现规范化转化的前提。

5.3. 与现有临床诊断工具的整合策略

现阶段更具可行性的路径, 是将患者来源微流控模型嵌入现有精准医疗流程, 而非孤立使用。基因测序可提供驱动突变、拷贝数变化及耐药相关分子线索, 病理评估和免疫组化可反映组织学分型与标志物表达, 而微流控平台则补充“功能性药效读出”。三者结合有望实现从“分子异常识别”到“真实药物反应验证”的闭环, 提高个体化治疗方案选择的可信度。对于免疫治疗而言, 若进一步整合肿瘤突变负荷、PD-L1 表达、TCR 谱系分析及片上免疫杀伤结果, 则更可能形成具有临床解释力的复合决策模型。

5.4. 局限性与争议

为提高综述的客观性, 有必要指出, 患者来源微流控模型的预测结果并非始终与临床结局保持一致。已有研究提示, 在部分肿瘤类型或特定治疗场景中, 体外敏感性结果未能准确外推患者实际疗效, 其原因可能涉及模型未完整保留关键免疫细胞群、片上培养过程导致原始肿瘤异质性丢失、药物体内暴露过程难以被充分模拟, 以及样本质量与前处理差异引入的系统偏倚等。

此外, 领域内仍存在若干争议观点。其一, 微流控模型是否能够替代动物模型, 目前尚无定论; 在药代动力学、全身免疫反应和远端器官相互作用方面, 动物模型仍具有不可替代的优势。其二, 不同癌种、不同样本来源和不同治疗类型下的平台适用性并不一致, 缺乏统一评价标准。其三, 微流控结果在临床决策中究竟应作为“辅助证据”还是“关键依据”, 目前亦缺乏前瞻性研究支持。正因如此, 未来除持续提升模型复杂度外, 更需要通过失败案例报告、多中心验证和标准化终点设定, 推动该领域从“概念可行”走向“证据充分”。

6. 结论

综上所述, 基于患者来源模型的微流控芯片技术为应对癌症免疫治疗及组合策略开发中的核心挑战提供了创新平台。通过在体外高保真地重现个性化肿瘤微环境, 该技术不仅能够较为精准地评估患者对特定疗法的反应, 与临床结局呈现一定相关性, 还可用于解析复杂耐药机制并支持联合策略筛选。尽管在标准化、临床转化与法规路径方面仍面临挑战, 但随着材料与制造改进、自动化与数据分析能力提升, 以及与 AI 和多组学技术的融合, 微流控芯片有望在精准药学研究与个体化治疗决策中发挥更大作用。

参考文献

- [1] Zhang, W., Liu, Q. and Zhou, T. (2023) Advancements and Future Directions of Immunotherapy in Cancer Treatment. *Journal of Innovations in Medical Research*, **2**, 73-79. <https://doi.org/10.56397/jimr.2023.10.08>
- [2] Rui, R., Zhou, L. and He, S. (2023) Cancer Immunotherapies: Advances and Bottlenecks. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1212476. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1212476>
- [3] Cole, K., Al-Kadhimi, Z. and Talmadge, J.E. (2023) Highlights into Historical and Current Immune Interventions for Cancer. *International Immunopharmacology*, **117**, Article ID: 109882. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.109882>
- [4] Debien, V., De Caluwé, A., Wang, X., Piccart-Gebhart, M., Tuohy, V.K., Romano, E., et al. (2023) Immunotherapy in Breast Cancer: An Overview of Current Strategies and Perspectives. *npj Breast Cancer*, **9**, Article 7. <https://doi.org/10.1038/s41523-023-00508-3>
- [5] Fan, X. (2023) Recent Highlights of Cancer Immunotherapy. *Holistic Integrative Oncology*, **2**, Article 37. <https://doi.org/10.1007/s44178-023-00057-6>

- [6] Xie, J., Wang, S., Zhong, Y., Gao, M., Tian, X., Zhang, L., *et al.* (2023) Oncolytic Herpes Simplex Virus Armed with a Bacterial GBP1 Degradator Improves Antitumor Activity. *Molecular Therapy-Oncolytics*, **29**, 61-76. <https://doi.org/10.1016/j.omto.2023.04.006>
- [7] Lahiri, A., Maji, A., Potdar, P.D., Singh, N., Parikh, P., Bisht, B., *et al.* (2023) Lung Cancer Immunotherapy: Progress, Pitfalls, and Promises. *Molecular Cancer*, **22**, Article No. 40. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01740-y>
- [8] Grau-Bejar, J.F., Garcia-Duran, C., Garcia-Illescas, D., Mirallas, O. and Oaknin, A. (2023) Advances in Immunotherapy for Cervical Cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, **15**, 1-18.
- [9] Wang, J. (2023) Current Status and Clinical Research Progress of Immunotherapy for Advanced Gastric Cancer. *Proceedings of Anticancer Research*, **7**, 30-34. <https://doi.org/10.26689/par.v7i5.5245>
- [10] Kandasamy, G., Karuppasamy, Y. and Krishnan, U.M. (2023) Emerging Trends in Nano-Driven Immunotherapy for Treatment of Cancer. *Vaccines*, **11**, Article 458. <https://doi.org/10.3390/vaccines11020458>
- [11] Zou, Z., Lin, Z., Wu, C., Tan, J., Zhang, J., Peng, Y., *et al.* (2023) Micro-Engineered Organoid-on-a-Chip Based on Mesenchymal Stromal Cells to Predict Immunotherapy Responses of HCC Patients. *Advanced Science*, **10**, Article ID: 2302640. <https://doi.org/10.1002/advs.202302640>
- [12] Choi, D., Gonzalez-Suarez, A.M., Dumbava, M.G., Medlyn, M., de Hoyos-Vega, J.M., Cichocki, F., *et al.* (2023) Microfluidic Organoid Cultures Derived from Pancreatic Cancer Biopsies for Personalized Testing of Chemotherapy and Immunotherapy. *Advanced Science*, **11**, e2303088. <https://doi.org/10.1002/advs.202303088>
- [13] Domingues, A.C.M., Palin, C., Sun, Y., Xie, H., Woods, E.C., Jenkins, R.W., *et al.* (2025) Preparation and Analysis of Monotypic and Organotypic Tumor Spheroids. In: *Methods in Cell Biology*, Vol. 196, Elsevier, 139-159. <https://doi.org/10.1016/bs.mcb.2024.11.003>
- [14] Ngo, H., Amartumur, S., Tran, V.T.A., Tran, M., Diep, Y.N., Cho, H., *et al.* (2023) *In Vitro* Tumor Models on Chip and Integrated Microphysiological Analysis Platform (MAP) for Life Sciences and High-Throughput Drug Screening. *Biosensors*, **13**, Article 231. <https://doi.org/10.3390/bios13020231>
- [15] Li, C., Holman, J.B., Shi, Z., Qiu, B. and Ding, W. (2023) On-Chip Modeling of Tumor Evolution: Advances, Challenges and Opportunities. *Materials Today Bio*, **21**, Article ID: 100724. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2023.100724>
- [16] Guan, D., Liu, X., Shi, Q., He, B., Zheng, C. and Meng, X. (2023) Breast Cancer Organoids and Their Applications for Precision Cancer Immunotherapy. *World Journal of Surgical Oncology*, **21**, Article No 343. <https://doi.org/10.1186/s12957-023-03231-2>
- [17] Wang, Y., Buck, A., Piel, B., Zerefa, L., Murugan, N., Coherd, C.D., *et al.* (2024) Affinity Fine-Tuning Anti-Caix CAR-T Cells Mitigate On-Target Off-Tumor Side Effects. *Molecular Cancer*, **23**, Article No. 56. <https://doi.org/10.1186/s12943-024-01952-w>
- [18] Horowitz, L.F., Rodriguez, A.D., Dereli-Korkut, Z., Lin, R., Castro, K., Mikheev, A.M., *et al.* (2020) Multiplexed Drug Testing of Tumor Slices Using a Microfluidic Platform. *npj Precision Oncology*, **4**, Article No. 12. <https://doi.org/10.1038/s41698-020-0117-y>
- [19] Chakrabarty, S., Quiros-Solano, W.F., Kuijten, M.M.P., Haspels, B., Mallya, S., Lo, C.S.Y., *et al.* (2022) A Microfluidic Cancer-on-Chip Platform Predicts Drug Response Using Organotypic Tumor Slice Culture. *Cancer Research*, **82**, 510-520. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-21-0799>
- [20] Komar, Z.M., van Gent, D.C. and Chakrabarty, S. (2023) Establishing a Microfluidic Tumor Slice Culture Platform to Study Drug Response. *Current Protocols*, **3**, e693. <https://doi.org/10.1002/cpz1.693>
- [21] Cogels, M.M., Rouas, R., Ghanem, G.E., Martinive, P., Awada, A., Van Gestel, D., *et al.* (2021) Humanized Mice as a Valuable Pre-Clinical Model for Cancer Immunotherapy Research. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 784947. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.784947>
- [22] Chuprin, J., Buettner, H., Seedhom, M.O., Greiner, D.L., Keck, J.G., Ishikawa, F., *et al.* (2023) Humanized Mouse Models for Immuno-Oncology Research. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **20**, 192-206. <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00721-2>
- [23] Kametani, Y., Ito, R., Manabe, Y., Kulski, J.K., Seki, T., Ishimoto, H., *et al.* (2024) PBMC-Engrafted Humanized Mice Models for Evaluating Immune-Related and Anticancer Drug Delivery Systems. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **11**, Article 1447315. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2024.1447315>
- [24] Xu, H., Wen, J., Yang, J., Zhou, S., Li, Y., Xu, K., *et al.* (2024) Tumor-Microenvironment-on-a-Chip: The Construction and Application. *Cell Communication and Signaling*, **22**, Article No. 515. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01884-4>
- [25] Sun, H., Wang, Y., Sun, M., Ke, X., Li, C., Jin, B., *et al.* (2025) Developing Patient-Derived 3D-Bioprinting Models of Pancreatic Cancer. *Journal of Advanced Research*, **74**, 165-174. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2024.09.011>
- [26] Varinelli, L., Guaglio, M., Brich, S., Zanutto, S., Belfiore, A., Zanardi, F., *et al.* (2023) Decellularized Extracellular Matrix as Scaffold for Cancer Organoid Cultures of Colorectal Peritoneal Metastases. *Journal of Molecular Cell Biology*, **14**, mjac064. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjac064>

- [27] Leung, C.M., de Haan, P., Ronaldson-Bouchard, K., *et al.* (2022) A Guide to the Organ-on-a-Chip. *Nature Reviews Methods Primers*, **2**, Article No. 33.
- [28] Zhu, J., Ji, L., Chen, Y., Li, H., Huang, M., Dai, Z., *et al.* (2023) Organoids and Organs-on-Chips: Insights into Predicting the Efficacy of Systemic Treatment in Colorectal Cancer. *Cell Death Discovery*, **9**, Article No. 72. <https://doi.org/10.1038/s41420-023-01354-9>
- [29] Man, Y., Liu, Y., Chen, Q., Zhang, Z., Li, M., Xu, L., *et al.* (2024) Organoids-on-a-Chip for Personalized Precision Medicine. *Advanced Healthcare Materials*, **13**, e2401843. <https://doi.org/10.1002/adhm.202401843>
- [30] Qi, Z., *et al.* (2024) An Oxygen Gradient Generator Array to Simulate a Hypoxic Microenvironment for *in Vitro* Tumor Models. *Langmuir*, **40**, 17773-17784.
- [31] Ajikumar, A. and Lei, K.F. (2024) Microfluidic Technologies in Advancing Cancer Research. *Micromachines*, **15**, Article 1444. <https://doi.org/10.3390/mi15121444>
- [32] Shinde, A., Illath, K., Kasiviswanathan, U., Nagabooshanam, S., Gupta, P., Dey, K., *et al.* (2023) Recent Advances of Biosensor-Integrated Organ-on-a-Chip Technologies for Diagnostics and Therapeutics. *Analytical Chemistry*, **95**, 3121-3146. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.2c05036>
- [33] Sarrion, P., *et al.* (2023) Microfluidic-Based Organoid-on-a-Chip Platforms for Cancer Research and Precision Medicine: Current Status and Challenges. *Biointerphases*, **18**, 061003.
- [34] Rodrigues, R.G., Condelipes, P.G.M., Rosa, R.R., Chu, V. and Conde, J.P. (2023) Scalable Processing of Cyclic Olefin Copolymer (COC) Microfluidic Biochips. *Micromachines*, **14**, Article 1837. <https://doi.org/10.3390/mi14101837>
- [35] Song, T., Zhang, H., Luo, Z., Shang, L. and Zhao, Y. (2023) Primary Human Pancreatic Cancer Cells Cultivation in Microfluidic Hydrogel Microcapsules for Drug Evaluation. *Advanced Science*, **10**, e2206004. <https://doi.org/10.1002/advs.202206004>
- [36] Zou, S., Ye, J., Wei, Y. and Xu, J. (2023) Characterization of 3D-Bioprinted *in Vitro* Lung Cancer Models Using RNA-Sequencing Techniques. *Bioengineering*, **10**, Article 667. <https://doi.org/10.3390/bioengineering10060667>
- [37] Tak, S., Han, G., Leem, S., Lee, S., Paek, K. and Kim, J.A. (2024) Prediction of Anticancer Drug Resistance Using a 3D Microfluidic Bladder Cancer Model Combined with Convolutional Neural Network-Based Image Analysis. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **11**, Article 1302983. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1302983>
- [38] Luan, Q., Pulido, I., Isagirre, A., *et al.* (2024) Microfluidic Chip for Drug Response Studies in Non-Small Cell Lung Carcinoma Patient-Derived Organoids. *Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting*, San Diego, 5-10 April 2024, Article No. 234.
- [39] Gao, M., Xin, S., Jiang, T. and Wei, Z. (2023) A Microfluidic Vascular Chip for *in Vitro* Studying Responses of Anti-Cancer Drugs. *2023 7th International Conference on Biomedical Engineering and Applications (ICBEA)*, Hangzhou, 21-23 April 2023, 111-114. <https://doi.org/10.1109/icbea58866.2023.00027>
- [40] Venkatesalu, S., Dilliyappan, S., Satish Kumar, A., Palaniyandi, T., Baskar, G., Ravi, M., *et al.* (2024) Prospectives and Retrospectives of Microfluidics Devices and Lab-on-a-Chip Emphasis on Cancer. *Clinica Chimica Acta*, **552**, Article ID: 117646. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2023.117646>
- [41] Yahng, S.A., Kim, H.J., Lee, S.B., Yoo, S., Yoon, J. and Lee, J.H. (2024) Development of a Personalized Microfluidic Platform for Improving Treatment Efficiency in Multiple Myeloma. *Blood*, **144**, 3604-3604. <https://doi.org/10.1182/blood-2024-211827>
- [42] Yu, Z., Wu, Z., Liu, X., Ji, C., Wang, X., Fu, Q., *et al.* (2024) Predictive Analysis in Oral Cancer Immunotherapy: Profiling Dual PD-L1-Positive Extracellular Vesicle Subtypes with Step-Wedge Microfluidic Chips. *Analytical Chemistry*, **96**, 14980-14988. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.4c03101>