



电子、语音版

·综述·

## 微流控技术在脑胶质瘤治疗方面的基础研究进展

王萌<sup>1</sup>, 任翔<sup>2</sup>, 王春红<sup>3</sup>, 吉宏明<sup>3</sup>

1. 山西医科大学, 山西 太原 030001

2. 天津大学微电子学院, 天津 300000

3. 山西医科大学第五临床医学院神经外科, 山西 太原 030012

**摘要:** 脑胶质瘤是中枢神经系统最常见的恶性肿瘤, 其治疗以手术切除为主, 但患者总体预后较差。微流控技术在脑胶质瘤治疗方面提供了研究方向, 具有临床应用的可行性。该文对微流控技术在脑胶质瘤治疗方面包括脑胶质瘤药物筛选、外泌体及肿瘤微环境的基础研究新进展进行综述。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50(5): 69–73]

**关键词:** 胶质瘤; 微流控; 药物筛选; 外泌体; 肿瘤微环境

中图分类号: R739.41

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2023.05.013

### Advances in basic research of microfluidics in treatment of glioma

WANG Meng<sup>1</sup>, REN Xiang<sup>2</sup>, WANG Chunhong<sup>3</sup>, JI Hongming<sup>3</sup>

1. Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China

2. School of Microelectronics, Tianjin University, Tianjin 300000, China

3. Department of Neurosurgery, Fifth Clinical College of Medicine, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030012, China

Corresponding author: JI Hongming, Email: hongmingji@sina.com

**Abstract:** Glioma is the most common malignant tumor of the central nervous system with surgical resection as the main treatment method, but patients tend to have a poor prognosis. Microfluidic technology provides a research direction for the treatment of glioma and has feasibility in clinical application. Therefore, this article reviews the new advances in the basic research on microfluidics in the treatment of glioma, including drug screening, exosomes, and tumor microenvironment.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2023, 50(5): 69–73]

**Keywords:** glioma; microfluidic; drug screening; exosome; tumor microenvironment

脑胶质瘤是指起源于脑神经胶质细胞的肿瘤, 是最常见的原发性颅内肿瘤。根据 2021 年版 WHO 中枢神经系统肿瘤分类指南, 胶质瘤被分为 I~IV 级, 其中 I、II 级为低级别胶质瘤, III、IV 级为高级别胶质瘤<sup>[1]</sup>。近年来, 尽管人类对胶质瘤的治疗进行了不断的探索, 包括对放射治疗技术的改进及化学治疗效果的改善, 但是由于脑

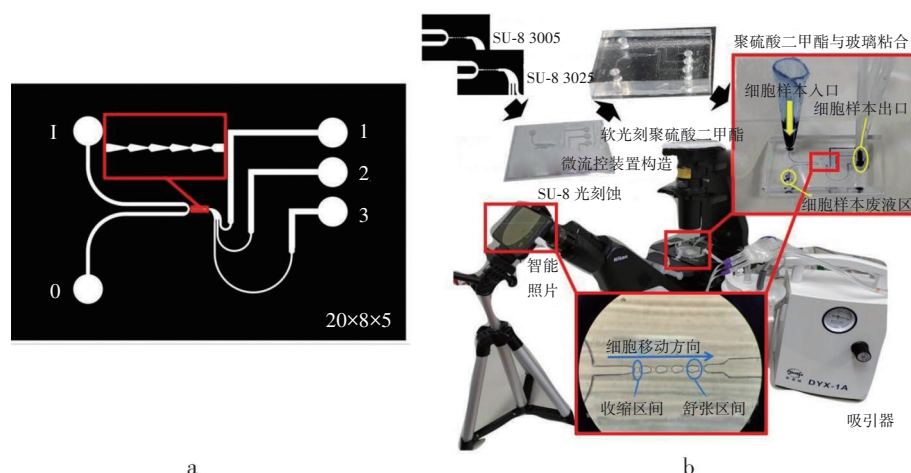
胶质瘤的异质性及肿瘤微环境的存在, 使得手术及化疗等手段效果不佳。在肿瘤电场治疗、免疫治疗及靶向治疗出现的过程中, 微流控技术崭露头角, 例如其在药理学研究与细胞识别<sup>[2]</sup>、肿瘤诊断<sup>[3]</sup>等诸多方面均有基础研究 (见图 1), 这对于目前探索脑胶质瘤精准治疗开创了新方向, 提供了可能性。

**基金项目:** 国家自然科学基金资助项目 (81903058); 山西省自然科学基金资助项目 (20210302124386); 山西省自然科学基金资助项目 (20210302124380)。

**收稿日期:** 2023-03-20; **修回日期:** 2023-06-12

**作者简介:** 王萌 (1997—), 女, 研究生在读, 主要从事微流控技术与脑胶质瘤细胞的基础研究。

**通信作者:** 吉宏明 (1963—), 男, 教授、主任医师、博士生导师, 主要从事神经重症及疑难危重神外疾病处理, 擅长颅底、脊髓脊柱和功能神外手术。Email: hongmingji@sina.com。



a:端口I为输入口,端口O为废液输出口,端口1、2、3为连接负压吸引管的输出口,红色标示区为通道多重收缩区域及放大图;  
b:微流控装置连接完成后实物图。

图1 微流控通道模式图<sup>[3]</sup>

## 1 脑胶质瘤治疗背景

目前脑胶质瘤治疗方法有手术切除、放射疗法与化学疗法<sup>[4-5]</sup>、肿瘤电场疗法<sup>[6]</sup>以及免疫治疗<sup>[7]</sup>等。尽管脑胶质瘤的诊断随着WHO诊断指南在不断更新,但是高级别脑胶质瘤的治疗效果仍不如人意,如何提高脑胶质瘤治疗效果是目前医学探索脑胶质瘤领域的重点内容。改善患者生存质量,延长患者生命周期是该疾病选用治疗手段的准则。

当下,脑胶质瘤的诊疗研究涌现出许多新思路、新方法,其中以电场治疗为代表的一部分临床试验取得了较好的效果。肿瘤电场治疗是近年来唯一获批且被纳入美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南的创新疗法,作为一种安全有效的新疗法,其机制是将中等频率、低强度的交变电场施加于脑胶质瘤细胞,破坏肿瘤细胞有丝分裂,使细胞周期停滞,诱导细胞凋亡<sup>[8]</sup>。国内研究者<sup>[9]</sup>在对替莫唑胺+贝伐单抗+肿瘤电场治疗1例O<sup>6</sup>-甲基鸟嘌呤-DNA-甲基转移酶(O<sup>6</sup>-methylguanine DNA methyltransferase, MGMT)启动子未甲基化的复发性脑胶质母细胞瘤患者的研究中,发现肿瘤电场治疗对于复发性脑胶质母细胞瘤患者的疗效与药物化疗相当,这提示肿瘤电场治疗联合其他治疗方法有可能成为复发性脑胶质母细胞瘤的新治疗策略,不足之处在于电场治疗方面需要大规模前瞻性随机对照试验的确切证据。

此外,在目前脑胶质瘤治疗的相关研究中,免疫治疗与靶向治疗占据热点地位,免疫治疗<sup>[10]</sup>旨在定向患者自身的免疫系统,使得抗肿瘤细胞成为治疗肿瘤的一种有效的临床策略。随着免疫治疗的不断进步,研究人员对脑胶质瘤的免疫特性越来越感兴趣,特别是免疫细胞浸润、免疫检查点表达等特点,使胶质瘤细胞可轻松通过微

环境中免疫细胞介导相关信号转导通路并开启免疫逃逸<sup>[11-12]</sup>,这会严重影响免疫治疗在胶质瘤治疗中的应用,此外,免疫治疗的固有获得性耐药限制了患者的获益和更广泛的应用。基于胶质瘤特异性分子的靶向治疗<sup>[13]</sup>可能使患者在手术和辅助化疗之外获得更佳预后,而发掘有效的胶质瘤特异性分子是肿瘤靶向治疗的前提。有作者称,目前除异柠檬酸脱氢酶(IDH)外,其余脑胶质瘤特异性分子争议较大,同时靶向药物也存在耐药性<sup>[14]</sup>。

综上所述,手术联合替莫唑胺化疗仍是胶质瘤患者的首要选项。替莫唑胺为一种口服的可穿透血脑屏障(blood brain barrier, BBB)的DNA烷化剂,是胶质瘤治疗中最常用的药物。该药物虽具有良好的安全性,但骨髓抑制(尤其是血小板减少)仍是其主要的剂量限制性毒性<sup>[15]</sup>,且获益主要局限于MGMT启动子甲基化的胶质母细胞瘤患者<sup>[16]</sup>。

## 2 微流控技术

微流控技术<sup>[17]</sup>是一门在微米和纳米尺度上的微型化研究,其结合流体物理在能源、环境科学、流体物理、生物学和生物医学工程中均有涉猎,因为具有高仿真、自动化、多功能集成等特征,通常被称为微流控芯片。微流控芯片技术体现在诸多医疗研究领域,目前微流控技术已广泛应用于细胞识别、核酸分子检测、药理学研究等诸多方面<sup>[2,18]</sup>,这为肿瘤精准治疗提供了研究基础。微流控芯片可模拟由肿瘤细胞、间质细胞、细胞外基质、细胞因子及多种理化因素(包括低氧、pH)等组成的局部复杂的环境,为细胞的研究提供基础,而传统细胞研究方法无法提供可控制这些因素的环境。除此之外,微流控技术所用的芯片材料具有良好的生物相容性,精进的微加工技术也使得微流控技术在生物医学方面颇受重视。

目前微流控技术已成功模拟了肿瘤血管生成<sup>[19]</sup>、肿

瘤细胞侵袭和转移的微环境,建立高通量药物筛选及分析模型和肿瘤芯片,为深入研究肿瘤微环境的相关分子机制、揭示肿瘤发生发展机制及开发新药提供了有效途径<sup>[20]</sup>。与传统脑胶质瘤治疗方法不同的是,微流控技术并不是直接对胶质瘤患者进行治疗,而是通过例如更精细更稳定的化学梯度、尺寸、形状、密度、可变形性等差异,来模拟 BBB,进行药物筛选;抑或微流体装载装置来给予外泌体药物装载以及通过模拟脑胶质瘤微环境对脑胶质瘤药物的开发及新的治疗方式进行探索,在此过程中确保相关物理性质(浓度、pH、温度、剪切力等)的一类工具。随着技术的不断发展,微流控技术也在不断发展。

### 3 微流控技术在胶质瘤治疗中的基础研究

#### 3.1 微流控技术与胶质瘤药物筛选

脑胶质瘤患者化疗失败的原因包括肿瘤微环境的异质性与获得性肿瘤耐药等,因此急需寻找一种安全、有效的替代疗法。

有研究<sup>[21]</sup>指出,微流控技术可用于模拟 BBB,胶质瘤微流控芯片(BBB-U251 芯片)中的 BBB 单元对不同分子量的异硫氰酸荧光素-右旋糖酐和模型药物在 BBB 上具有不同的通透性,结果提示,由于 BBB 的存在,药物对 BBB-U251 芯片中 U251 细胞的作用明显降低。胶质瘤的药物反应表明在开发抗胶质瘤新药时必须考虑 BBB。因此,该集成 BBB 功能的三维胶质瘤微流体模型可作为脑肿瘤抗癌药物筛选的有效平台。因此,脑屏障的高保真体外模型有助于有效地早期筛选针对大脑的候选药物。开发高保真度 BBB 体外模型将提高抗癌药物筛选的效率,并促进未来神经系统疾病治疗的发展。

研究者 Xu 等<sup>[22]</sup>利用一种由 16 个独立的功能单元组成的平行微流控 BBB 模型上测试了 8 种临床相关化疗药物穿过 BBB 的能力及其对胶质瘤细胞的细胞毒性作用,结果表明,当 BBB 存在时,只有替莫唑胺(TMZ)能诱导胶质瘤细胞凋亡。研究者蒋丽莉等<sup>[23]</sup>利用微流控芯片技术构建出易调控且接近在体微环境的体外 BBB 模型,利用荧光素钠渗透实验和微流控跨膜细胞阻抗(trans-epithelial electrical resistance, TEER)值验证了所构建屏障较为良好,这些都将为后续应用于肿瘤方面的药物筛选、神经系统基础等多项研究奠定基础。

目前脑胶质瘤的药物治疗存在几大难点:①病理机制尚未明确;②生物利用率低;③现有药物研究模型具有一定的局限性,与实体瘤微环境差异大,极大影响药效评价与药物筛选效率。种种迹象表明,开发脑部疾病的有效药物治疗方法是一项重大挑战,而这一挑战便是 BBB 的存在。由于大多数抗胶质瘤候选药物难以穿透 BBB,因此能够综合肿瘤微环境的复杂性和 BBB 结构与功能的临床前模型是胶质瘤治疗迫切需要的。微流控技术构建的模型正好为胶质瘤的药物治疗提供了方向。

#### 3.2 微流控技术在外泌体中的基础研究

外泌体是细胞产生的用于细胞间通信的纳米级囊泡,可以通过内吞、胞饮和吞噬作用将其内化到特定的神经细胞中。因此,外泌体已被研究用作递送 BBB 不渗透药物,进而靶向脑细胞,包括胶质瘤细胞的一种递送系统。

外泌体作为一种递送系统,在特异性方面具有重要的应用前景靶向。阿霉素和紫杉醇是强力抗癌药物,但是在脑胶质瘤治疗方面,由于 BBB 的存在,阻止了它们渗透到中枢神经系统发挥作用,而且阿霉素、紫杉醇等抗癌药物向外泌体的装载效率较低。为提高阿霉素与外泌体的装载效率,研究者 Thakur 等<sup>[24]</sup>通过微流体装载装置(Exo-Load)将阿霉素装载到外泌体中,表明微流体装载装置可以作为一种潜在的外泌体药物加载装置。除此之外,该研究者还通过 SF7761 GMs 的子外泌体将阿霉素传递给 SF7761 GMs 比人星形胶质瘤细胞(U251GMs)来源的外泌体更有效,证明自体外泌体可以更好地用于脑胶质瘤药物靶向。这为脑胶质瘤治疗提供了研究方向,同时表明通过收集患者自己的外泌体来制造递送系统是可行的。这主要是由于外泌体是“自然传递系统”,通常用于细胞间通信。此外,由于它们来源于患者本身,可以避免被吞噬和降解,并且根据其组成和来源,具有稳定性与固有靶向特性。这些靶向特性可针对特定其他具有特定标志物或蛋白质的疾病。正因它们能穿过 BBB,因此被允许作为递送系统递送中枢神经系统-活性药剂<sup>[25]</sup>。

对脑胶质瘤的药物疗效进行实时监测是一个主要的临床问题,因为对原发肿瘤进行再活检往往不太现实。MGMT 和 烷基嘌呤-DNA-N-糖基化酶(alkylpurine-DNA-N-glycosylase, APNG)是修复替莫唑胺诱导的 DNA 损伤的关键酶,其在组织中的水平与治疗效果呈负相关。在此基础上,Shao 等<sup>[26]</sup>提出了一个微流控芯片来分析从血液获得的富集的肿瘤外泌体中 MGMT 和 APNG 的 mRNA 水平,在临床研究过程中,这些酶的外泌体 mRNA 水平与亲本细胞中的水平密切相关,并且在 7 例患者的治疗过程中,外泌体 mRNA 水平发生了显著变化。该研究揭示了该方法可能用于预测脑胶质瘤患者的药物反应。

由于外泌体的特殊组成可增强治疗药物对于 BBB 的穿透。因此,他们也被视为潜在的治疗靶点和递送载体<sup>[27]</sup>,甚至比靶向纳米粒子疗法研究得更多。虽然其他方法已被研究用以改善各种药物的中枢神经系统递送,例如随着纳米配方的使用和聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)对结构的添加,但其仍然存在需要克服的潜在问题,例如单核细胞快速清除吞噬细胞系统和脑内分布减少<sup>[28-29]</sup>。

#### 3.3 微流控技术与肿瘤微环境

众所周知,肿瘤微环境对于肿瘤的发生、侵袭和转移



等过程起着重要作用,同时其与肿瘤耐药性也密切相关<sup>[30]</sup>,肿瘤微环境是细胞和非细胞成分的高度异质性混合,包括成纤维细胞、细胞外基质(ECM)和间充质细胞基质/干细胞(MSCs)、血管、平滑肌细胞、免疫细胞、神经和信号转导因子。因此高效模拟肿瘤微环境以及探究其中相关细胞间相互作用研究对于破解肿瘤治疗的难题至关重要。微流控芯片技术通过模拟脑胶质瘤微环境中的细胞因子、生长因子等对肿瘤细胞的影响以及能制造浓度梯度、转移模型、细胞分离及迁移等对药物的开发及新的治疗方式进行了探索。

国外研究者 Ooft 等<sup>[31]</sup>进行了一项基于 3D 微流控模型患者来源的类器官药物应答的临床试验。在该研究中,尽管 3D 微流控模型对药物敏感,但患者并未表现出临床反应,这表明该模型存在一些问题,应考虑培养成功率、标准治疗期间患者的临床恶化情况以及药物组合的比例设计,能否应用于临床研究仍需进一步努力探索。研究者<sup>[32]</sup>通过微流控芯片构建三维动态 BBB 模型,在芯片血管通道中灌注不同种类的肿瘤细胞,观察到肿瘤细胞在脑微环境中自发进行脑转移的过程,探索了此模型用于体外建立脑转移病理模型的可行性。除此之外,通过建立脑胶质瘤微环境,对于临床应用的抗肿瘤药物进行了评价,结果与临床结果一致。

此外,国内研究者<sup>[33]</sup>制备了一种集成式微流控装置用于评价白藜芦醇、替莫唑胺及药对对脑胶质瘤的抗肿瘤作用,该集成式微流控装置兼顾细胞-细胞、细胞-细胞外基质、细胞-药物刺激等三维微环境作用,为针对高侵袭性和器官特异性癌症的药物评价体系提供了新平台。除此之外,研究者<sup>[34]</sup>通过缺氧小室和微流控芯片构建出缺氧共培养系统,提供了更靠近真实肿瘤微环境内皮细胞与脑胶质瘤干细胞样细胞相互作用的平台,使得在缺氧微环境中,内皮样细胞能够表达和分泌更高 Notch 配体(Jagged1、DLL4),激活更强的 Notch 信号通路,有效地促进了脑胶质瘤细胞增殖以及对替莫唑胺抵抗,这为探究缺氧增强脑胶质瘤干细胞样细胞抵抗替莫唑胺机制提供了实验依据。

综上,现阶段微流控技术在脑胶质瘤治疗方面的知识略显空白,并且在对外泌体作为递送系统的研究中仍然存在一些局限性,例如,总体长期安全性和治疗效果尚不完全清楚,而随着近年来微流控技术的不断发展,在脑胶质瘤治疗研究进程中,微流控技术的向前发展对于抗肿瘤药物筛选方面提供了可能及帮助,并且我们有理由相信随着微流控技术的发展,深入对外泌体负载系统及肿瘤微环境中的相关研究,将会广泛应用于生物医学领域,最终为脑胶质瘤的治疗带来革命式的改变。

相信在未来,随着技术的不断发展以及研究的不断深入,微流控技术一定可以为脑胶质瘤的治疗提供帮助。

微流控技术有望成为脑胶质瘤治疗的有力工具。

#### 参 考 文 献

- [1] LOUIS DN, PERRY A, WESSELING P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary[J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(8): 1231-1251.
- [2] REN X, GHASSEMI P, STROBL JS, et al. Biophysical phenotyping of cells via impedance spectroscopy in parallel cyclic deformability channels[J]. *Biomicrofluidics*, 2019, 13(4): 044103.
- [3] 耿新. 通过多重收缩微流控通道分析单细胞生物物理学特性鉴定胶质瘤细胞的研究[D]. 太原: 山西医科大学, 2022.
- [4] YANG F, HE ZQ, DUAN H, et al. Synergistic immunotherapy of glioblastoma by dual targeting of IL-6 and CD40[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 3424.
- [5] WELLER M, VAN DEN BENT M, PREUSSER M, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(3): 170-186.
- [6] BERNARD-ARNOUX F, LAMURE M, DUCRAY F, et al. The cost-effectiveness of tumor-treating fields therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma[J]. *Neuro Oncol*, 2016, 18(8): 1129-1136.
- [7] 王一楠, 杨晓波, 袁千惠, 等. 恶性胶质瘤免疫治疗的研究进展[J]. *大连医科大学学报*, 2022, 44(5): 425-432.
- [8] FABIAN D, GUILLERMO PRIETO EIBL MDP, ALNAHHAS I, et al. Treatment of glioblastoma (GBM) with the addition of tumor-treating fields (TTF): a review[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(2): 174.
- [9] 杨博成, 蒋理, 石全红, 等. 替莫唑胺+贝伐单抗+肿瘤电场治疗 MGMT 启动子未甲基化的复发性胶质母细胞瘤一例[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2021, 21(11): 1018-1020.
- [10] ZHANG YY, ZHANG ZM. The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications[J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(8): 807-821.
- [11] WEISS T, WELLER M, GUCKENBERGER M, et al. NKG2D-based CAR T cells and radiotherapy exert synergistic efficacy in glioblastoma[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(4): 1031-1043.
- [12] MITCHELL DA, BATICH KA, GUNN MD, et al. Tetanus toxoid and CCL3 improve dendritic cell vaccines in mice and glioblastoma patients[J]. *Nature*, 2015, 519(7543): 366-369.
- [13] YANG KY, WU ZJ, ZHANG H, et al. Glioma targeted therapy: insight into future of molecular approaches[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 39.
- [14] 韩硕, 张晓华. 基于胶质瘤分子分型的靶向治疗[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2018, 45(1): 83-86.
- [15] STUPP R, MASON WP, VAN DEN BENT MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(10): 987-996.
- [16] MANSOURI A, HACHEM LD, MANSOURI S, et al. MGMT promoter methylation status testing to guide therapy for

- glioblastoma: refining the approach based on emerging evidence and current challenges[J]. *Neuro Oncol*, 2019, 21(2): 167-178.
- [17] HUANG D, MAN JX, JIANG D, et al. Inertial microfluidics: recent advances[J]. *Electrophoresis*, 2020, 41(24): 2166-2187.
- [18] REN X, GHASSEMI P, BABAHOSSEINI H, et al. Single-cell mechanical characteristics analyzed by multiconstriction microfluidic channels[J]. *ACS Sens*, 2017, 2(2): 290-299.
- [19] JIANG XJ, WANG J, DENG XY, et al. The role of microenvironment in tumor angiogenesis[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 204.
- [20] 王笛, 于敏, 陈炳南, 等. 微流控芯片在肿瘤微环境研究中的应用[J]. *解剖科学进展*, 2019, 25(4): 491-494, 496.
- [21] PRASHANTH A, DONAGHY H, STONER SP, et al. Are *in vitro* human blood-brain-tumor-barriers suitable replacements for *in vivo* models of brain permeability for novel therapeutics[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(5): 955.
- [22] XU H, LI ZY, YU Y, et al. A dynamic *in vivo*-like organotypic blood-brain barrier model to probe metastatic brain tumors[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 36670.
- [23] 蒋丽莉, 郑峻松, 李艳, 等. 基于微流控芯片的体外血脑屏障模型构建[J]. *中国生物工程杂志*, 2017, 37(12): 1-7.
- [24] THAKUR A, SIDU RK, ZOU H, et al. Inhibition of glioma cells' proliferation by doxorubicin-loaded exosomes via microfluidics[J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 8331-8343.
- [25] HA D, YANG NN, NADITHE V. Exosomes as therapeutic drug carriers and delivery vehicles across biological membranes: current perspectives and future challenges[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2016, 6(4): 287-96.
- [26] SHAO HL, CHUNG J, LEE K, et al. Chip-based analysis of exosomal mRNA mediating drug resistance in glioblastoma[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6999.
- [27] MASSEY AE, MALIK S, SIKANDER M, et al. Clinical implications of exosomes: targeted drug delivery for cancer treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(10): 5278.
- [28] PENG Q, ZHANG S, YANG Q, et al. Preformed albumin corona, a protective coating for nanoparticles based drug delivery system[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(33): 8521-8530.
- [29] VERONESE FM, CALICETI P, SCHIAVON O, et al. Polyethylene glycol-superoxide dismutase, a conjugate in search of exploitation[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2002, 54(4): 587-606.
- [30] 刘汉阳. 基于微流控平台的肿瘤微环境模拟及细胞间相互作用研究[D]. 北京: 清华大学, 2017.
- [31] OOFI SN, WEEBER F, SCHIPPER L, et al. Prospective experimental treatment of colorectal cancer patients based on organoid drug responses[J]. *ESMO Open*, 2021, 6(3): 100103.
- [32] 许慧. 微流控技术脑肿瘤微环境仿生构建及初步应用[D]. 大连: 大连理工大学, 2017.
- [33] 李娜. 基于微流控芯片的脑胶质瘤三维侵袭模型构建及白藜芦醇抗侵袭评价[D]. 大连: 大连医科大学, 2017.
- [34] 郑宗清. 基于微流控芯片平台解析缺氧诱导转分化的内皮细胞增强胶质瘤干样细胞抵抗替莫唑胺的机制[D]. 福州: 福建医科大学, 2015.

责任编辑:王荣兵