

# 仿生类器官芯片——多学科交叉研究肺纤维化疾病

孙伟<sup>1</sup>, 赵芸慕兰<sup>1, 2</sup>, 侯文钰<sup>1, 2</sup>, 王平<sup>3</sup>, 徐作军<sup>3</sup>

(1. 四川省医学科学院·四川省人民医院, 四川 成都 610072; 2. 电子科技大学临床医学院, 四川 成都 610054;

3. 中国医学科学院北京协和医院, 北京 100730)

**【摘要】** 肺纤维化是肺间质单元内肺泡上皮细胞、肺间质固有纤维细胞、巨噬细胞、炎症细胞、血管内皮细胞与周细胞等多种纤维化行为共同驱动了肺纤维化进展。受限于目前传统的研究技术, 体外试验与动物模型均不能对肺脏各型细胞的生物学行为进行实时观察与监测; 传统的体外细胞培养模式多与人体肺间质单元的微环境相差甚远, 也无法满足研究需求。仿生类器官芯片技术的迅速发展使体外模拟“肺间质”及充分研究“肺纤维化”成为可能。所以本文重点综述类器官芯片的发展及在肺脏模型中的变革与应用, 为充分研究肺纤维化疾病提供全新技术平台与检测思路。

**【关键词】** 间质性肺疾病; 肺纤维化; 仿生类器官芯片; 肺泡上皮细胞; 成纤维细胞

**【中图分类号】** R563.1+3

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-6170(2024)02-0008-05

**Biomimetic organoid chips— Interdisciplinary research on pulmonary fibrosis disease** SUN Wei<sup>1</sup>, ZHAO Yun-mu-lan<sup>1, 2</sup>, HOU Wen-yu<sup>1, 2</sup>, WANG Ping<sup>3</sup>, XU Zuo-jun<sup>3</sup> (1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China; 2. Medical College, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610054, China; 3. Department of Respiratory Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

**【Corresponding author】** XU Zuo-jun

**【Abstract】** Pulmonary fibrosis is driven by various fibrotic behaviors such as alveolar epithelial cells, interstitial fibroblasts, macrophages, inflammatory cells, vascular endothelial cells and pericytes in the interstitial unit. Limited by current traditional research techniques, animal models cannot observe and monitor the biological behavior of lung cells in real time. The traditional *in vitro* cell culture model is far away from the microenvironment of human lung interstitial unit, and does not meet the research needs. The rapid development of biomimetic organoid chip technology makes it possible to simulate "lung interstitial" *in vitro* and fully study "pulmonary fibrosis". This paper focuses on the development of organoid chips as well as their changes and applications in lung models. Therefore, it would provide a new technical platform and detection ideas for the full study of pulmonary fibrosis.

**【Key words】** Interstitial lung disease; Pulmonary fibrosis; Biomimetic organoid chip; Alveolar epithelial cells; Fibroblasts

肺脏是一类通气、换气及气血交换的器官, 结构十分复杂<sup>[1, 2]</sup>。肺纤维化的发生部位主要是肺间质结构, 该结构主要包括肺泡结构、血管结构和间质结构。肺泡结构主要包括参与气体交换与维持肺泡表面张力的肺泡上皮细胞 (alveolar epithelial cells, AECs); 肺间质结构主要包括成纤维细胞、巨噬细胞等炎症细胞; 血管结构主要包括毛细血管内皮细胞、周细胞<sup>[3~5]</sup>。在慢性损伤条件下, 上述三个结构的细胞会进行“交互会话”, AECs 首先发生损伤, 损伤后的 AECs 旁分泌的纤维化细胞因子作用于微血管的周细胞与内皮细胞, 造成微血管毁损, 产生氧化应激反应, 导致缺血缺氧, 加速肺纤维化

形成; 同时也作用于肺间质, 使肺间质中巨噬细胞的极化状态改变及成纤维细胞向肌成纤维细胞转化, 分泌细胞外基质 (Extracellular matrix, ECM), 加重肺纤维化进展<sup>[5~7]</sup> (图 1)。目前的研究多将不同单元的单细胞用二维的培养方法进行独立研究, 未能将三个单元的细胞置于同一体系下再现人体的肺间质单元环境, 与人体肺脏多种功能结构和气-液微环境相差甚远<sup>[8, 9]</sup>。近年来类器官芯片技术领域的发展, 使体外研究肺纤维化的发病机制成为可能。所以, 本文重点综述仿生类器官肺芯片技术的最新发展与设计, 明确该芯片技术在肺纤维化领域的应用进展与临床研究意义, 为将来研究肺纤维化疾病提供全新视角与新思路。

## 1 类器官芯片的发展现状

类器官芯片是对活体组织或器官的结构进行体外模拟的仿生模型, 人们利用现有的数学、物理技术对模型的具体参数进行限定及优化, 即匹配组织或器官的结构特征, 从而准确地模拟体内脏器的生理功能<sup>[10]</sup>。

**【基金项目】** 国家自然科学基金面上项目 (编号: 82070067); 北京市自然科学基金项目 (编号: 7222132); 四川省自然科学基金面上项目 (编号: 23NSFSC1556); 四川省科技厅重点研发项目 (编号: 23ZDYF1850)

**【通讯作者简介】** 徐作军, 男, 博士, 主任医师。中国研究型医院学会呼吸专委会主任委员, 中华医学会呼吸病学会间质病学组副主任委员。主要研究方向: 间质性肺疾病的临床与基础研究。

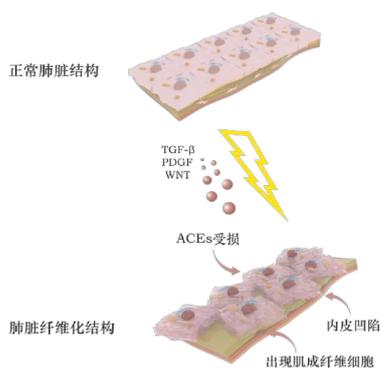


图1 肺脏不同细胞之间的纤维化行为

**1.1 类器官芯片的演变** 类器官芯片是一类整合了器官芯片和类器官培养两种技术优势的前沿技术,它可以在体外通过构建的微型细胞培养装置对人体器官进行模拟<sup>[10]</sup>。

器官芯片是由 Shuler 等提出利用芯片来构建和模拟人体组织微环境<sup>[11]</sup>。2010 年,国外学者制备出第一个仿生微流体的肺器官模型,利用软光刻技术与聚二甲基硅氧烷 (polydimethylsiloxane, PDMS) 材料对芯片分隔的区域进行划分<sup>[12]</sup>。PDMS 上部种植 AECs,下部区域种植肺血管内皮细胞,模拟肺泡-毛细血管屏障,该芯片通过真空压力泵模拟呼吸伸缩的生理过程,也是模拟肺部生理功能的最佳模型<sup>[12]</sup>(图 2)。

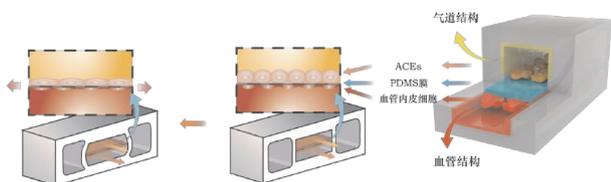


图2 第一个仿生微流体肺器官模型

随着类器官芯片技术的发展,类器官培养的相关技术也变得日渐成熟。体外 3D 培养技术对干细胞或器官祖细胞进行诱导分化,形成在结构和功能上都类似目标器官或组织的三维细胞复合体<sup>[9]</sup>。该技术已于 2009 年成功将人类成体干细胞在体外培养并形成具有增殖隐窝和高分化绒毛的小肠结构,开创了类器官研究的时代,并认定为影响力最大的生命科学技术<sup>[13]</sup>。

Science 首次提出了类器官芯片概念,把类器官置于仿生微流控芯片上,在可控微量流体的作用下,类器官芯片被视为器官芯片发展最前沿的方向<sup>[10]</sup>。有学者基于该微流控芯片技术研发了仿生肝脏类器官药物筛选平台,它可以控制单个细胞凝胶团的运动,从而达到对单个类器官的检测效果,这样既能节省类器官使用数量,又可以提高实验通量,在内环境稳态和再生医学、疾病的分子研究和

药效试验等方面均展现出巨大的应用潜力<sup>[14]</sup>。

**1.2 类器官芯片的构建** 一般来说,类器官芯片的构建主要针对微通道进行制备,材料方面多数选择 PDMS 与水凝胶<sup>[15]</sup>。虽然水凝胶可以再现体内微环境,但因 PDMS 具有透明性好、生物相容性佳及廉价性的优势成为制备材料的首选<sup>[15]</sup>。

首先,类器官芯片的构建多采用与 3D 打印技术结合的软光刻技术,对芯片进行空心结构打造,再注入多种类型的细胞和 ECM 模拟组织或器官状结构<sup>[9]</sup>。有研究学者利用生物相容性树脂打印了一种低成本的一类器官芯片,将干细胞分化来的脑部类器官置于芯片微通道中生长,最终形成了一个类似于大脑新皮层的结构的空腔<sup>[16]</sup>。其次,是芯片的相关检测技术。该技术主要有光学检测、电化学检测和质谱等方法<sup>[17]</sup>。其中,电化学检测是应用最普遍的一种方法,可通过测量微通道中的电流得到溶液浓度的变化情况,可以与荧光检测相媲美<sup>[17]</sup>。另外,因微电极可以加工到芯片上,因此更适合于微芯片的检测<sup>[17]</sup>(图 3)。

类器官芯片作为一个新兴的领域,旨在使类器官变得更易于操作和可控,从而更全面地反映人体内部复杂的内环境<sup>[9]</sup>。

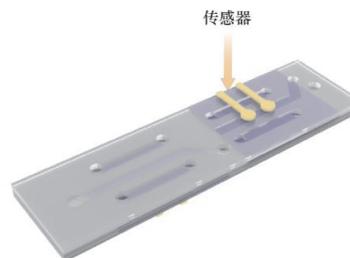


图3 带有电传感器的肺芯片示意图

**1.3 传感器在类器官芯片的应用** 生物传感器在类器官芯片中的应用可动态观察组织的生长状态及避免对后续实验操作产生干扰<sup>[18]</sup>。

生物传感器由传感元件(用于识别生物分子)、信号转换器(用于信号转换)和检测器(用于检测信号)组成,原理是将待测物质扩散至生物活性材料,识别后发生化学反应,产生的信息被换能器转变成可处理的电信号,再经二次仪处理,对细胞生命的全过程进行检测<sup>[18]</sup>。现在与仿生肺芯片结合最为紧密的传感器是通过测定气液界面细胞活性、阻抗谱法,检测系统施加变频的交流电压<sup>[18]</sup>。可系统性分析获得不同频率的阻抗幅值和电流响应参数,对细胞屏障的机械性加以评估<sup>[18]</sup>。最近已有传感器在肺癌芯片上的应用。结构方面,外层为 3D 打印的芯片夹,内部为双层玻璃、氧化钢锡电极和培养在胶原蛋白上的细胞<sup>[18]</sup>。该系统还包含了 pH 检

测仪,光学显微镜探测仪,液体泵等装置,真正构成了培养细胞的循环通路<sup>[18]</sup>。但目前该技术处于起步阶段,目前还缺乏在仿生肺间质芯片的应用。

## 2 肺间质单元各型细胞的纤维化行为

肺纤维化进展的机制主要是在慢性损伤等病理条件下 AECs、肺脏间质细胞和血管内皮细胞等在内的多种细胞之间形成交互会话,造成肺间质中肌成纤维细胞的增殖与 ECM 的过度积聚<sup>[19]</sup>。从 AECs 发生慢性损伤后的启动环节到各个肺脏细胞受到影响的整个过程中,都离不开肺间质的整体微环境<sup>[19]</sup>。接下来从不同的“单元结构”分别阐述各型细胞对肺纤维化进程的影响。

### 2.1 “肺泡”结构

肺泡是肺部气体交换的主要部位,也是基本单位,主要由 AECs 构成<sup>[4]</sup>。AECs 也叫肺泡祖细胞,具有合成和分泌肺泡表面活性物质及维持肺泡表面张力的生理功能,其功能状态的改变可启动肺纤维化的发生<sup>[20]</sup>。

考虑到肺纤维化,特别是特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是一类主要影响老年人的疾病,笔者团队借助 IPF 临床样本已经证明了 AECs 存在细胞衰老现象,其他文献也报道了 AECs 衰老是造成自身修复功能下降与再生障碍的重要原因<sup>[21,22]</sup>。一方面,AECs 衰老后的增殖、分化能力和生理功能均逐渐发生衰退,影响了自身的修复功能;另一方面,衰老后的 AECs 通过细胞衰老表型过度分泌炎症因子促进肺间质细胞成分的改变,造成 ECM 大量沉积<sup>[23]</sup>(图 4a)。

### 2.2 “肺间质”结构

肺间质主要包括成纤维细胞与巨噬细胞,是加重肺纤维化的主要执行者<sup>[24]</sup>。在 AECs 修复功能下降时,成纤维细胞会替代 AECs 执行修复功能,这种异常修复会造成大量炎症细胞聚集,肺间质增宽,影响肺换气功能<sup>[24]</sup>。另外,成纤维细胞也是肺间质中病理性肌成纤维细胞的重要来源,当成纤维细胞向成肌纤维细胞转化后会大量增殖并参与重构 ECM 以增加其密度<sup>[25]</sup>。

巨噬细胞主要参与机体免疫调节途径内的组织损伤修复过程<sup>[26]</sup>。骨髓单核细胞迁移到组织内的巨噬细胞处于休眠状态,称为 M0 巨噬细胞, M0 巨噬细胞在不同炎症因子刺激下分化为 M1 巨噬细胞与 M2 细胞亚型<sup>[27]</sup>。M1 巨噬细胞在肺纤维化的作用与其分泌的肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )有关, M1 巨噬细胞分泌的 TNF- $\alpha$  修复受损的 AECs,促进肺纤维化恢复<sup>[27]</sup>。M2 巨噬细胞主要在炎症后期产生作用,通过分泌 TGF- $\beta$  造成 AECs 功能改变,最终促进肺纤维化的发生<sup>[27,28]</sup>(图 4b)。

### 2.3 “肺血管”结构

肺脏微血管对维持气体交换和营养支持等功能起着重要的作用<sup>[29]</sup>。肺脏微血管主要由内皮细胞与血管周细胞(壁细胞)构成,不仅在解剖结构上关系密切,它们还能通过邻分泌或旁分泌信号的方式产生重要的相互作用<sup>[29]</sup>。我们团队及国外的研究均已表明低氧、缺氧造成内皮损伤,损伤后的内皮细胞会分泌细胞因子,造成周细胞脱离微血管壁向肺间质区域迁移,迁移后的周细胞会向肌成纤维细胞转化,并产生 ECM,同时周细胞的活化会丧失血管稳定性,导致血管内皮细胞发生凋亡,也会形成内皮细胞-肌成纤维细胞转分化等病理改变,最终引起组织缺血缺氧,加重肺纤维化<sup>[30]</sup>(图 4c)。

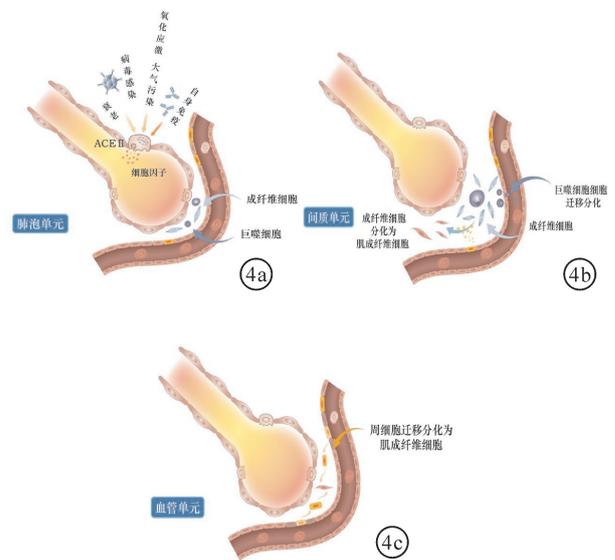


图 4 肺纤维化中各个单元的结构变化。 a:肺泡单元的结构变化,aecs 收到刺激后,分泌炎症因子导致纤维化;b:间质单元,巨噬细胞迁移到间质当中,并且成纤维细胞受到刺激变为肌成纤维细胞;c:血管单元中,周细胞迁移分化为肌成纤维细胞

## 3 肺纤维化疾病研究的全新平台——类器官芯片技术

肺纤维化主要是细胞与细胞之间、细胞与细胞因子之间、细胞与信号通路之间的广泛接触造成后续的纤维化效应<sup>[1]</sup>。上述细胞分割开来独立进行研究并不能真正反映肺纤维化的进展过程。

### 3.1 类器官芯片技术模拟肺间质单元

制作该芯片的技术主要用于研究间质性肺疾病。肺间质主要负责肺的生长发育与受损细胞的修复,肺间质中的细胞过度刺激后会导致肺间质的异常<sup>[19]</sup>。仿生类器官芯片技术恰巧可以实时观察间质细胞的生物学行为。

与小气道三腔室的结构类似,水凝胶可以模拟肺间质结构<sup>[15]</sup>。芯片中的通道包含成纤维细胞或 ECM 成分,可以同时观察三个通道的不同细胞之间

的对话以及它们对其他细胞生长和分化的影响<sup>[31]</sup>。国外目前已经研发了一种基于热塑性塑料的肺间质芯片,用于研究气道平滑肌细胞、气道上皮细胞和 ECM 之间的细胞-细胞相互作用,并利用上述模型进行刺激,同时观察肺间质中成纤维细胞增殖、转化的行为变化<sup>[31,32]</sup>。

总的来说,仿生类器官肺间质芯片技术对模拟人体微环境的模拟是复杂的。但目前依托于该技术研究肺泡-毛细血管屏障、细胞组成、分化条件及细胞间通讯等方面是最佳选择。

**3.2 仿生类器官芯片技术在肺纤维化疾病的应用** AECs 衰老后无法维持表面张力,造成肺泡结构的萎缩也是肺纤维化发生的重要机制<sup>[4]</sup>。为了研究肺泡表面张力的机械作用对肺纤维化的影响,已经报道了利用纤维连接蛋白包裹的 PDMS 来培养 AECs,并发现生理周期性机械应变严重阻碍了肺泡上皮的愈合过程<sup>[33]</sup>。更复杂细胞肺纤维化行为,如成纤维细胞、内皮细胞或免疫细胞之间的相关作用,可以利用该技术研究多种细胞行为变化对气液界面的伤口愈合的影响<sup>[33]</sup>。

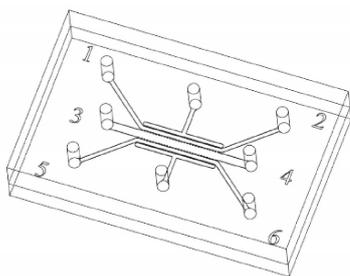


图5 “肺泡-间质-血管”类器官芯片结构示意图 1-2 通道模拟肺泡结构,3-4 通道模拟肺间质结构,5-6 通道模拟血管结构,三个通道之间通过“桥洞样”隧道结构连接

因为肺纤维化的发生主要集中于肺间质单元,所以为了更好地观察该单元内重要细胞的肺纤维化行为,笔者团队研发了仿生“肺泡-间质-血管”类器官芯片(专利号:202321130719.8)。该芯片的外观由两侧的细胞培养单元和中间的基质胶区三部分构成。两侧的细胞培养区分别代表肺泡结构单元与血管结构单元,中间的基质胶区代表肺间质结构单元。类器官专用培养基培养两侧结构的肺泡上皮细胞及血管相关细胞(周细胞与内皮细胞,接种比例为 2:1),基质胶区接种肺间质成纤维细胞与巨噬细胞(接种比例 1:1)。创新性地在两侧细胞培养单元制作“桥洞样”隧道与间质的培养区互通(图 5)。充分再现了“肺间质”单元内细胞与细胞间的信号传递,同时也可以实时观测细胞迁移、衰老、转化现象。通过负压泵精确控制流体,使这种三维微体系可以非常接近体内生理条件的微环

境,为研究肺纤维化进展机制提供可控性强的技术平台。

#### 4 展望

仿生类器官芯片因具有精确流体控制、少量样品需求、快速反应、大规模集成和自动化的优势,已逐渐成为研究肺纤维化发病机制的重要技术。但是该技术仍然面临各种挑战,如模拟气液屏障的精细参数、呼吸过程中肺泡的空气压力和流量的变化等生理功能。但相信仿生类器官肺间质芯片通过多学科相关交叉的研究,有可能作为一种全新的技术手段更加完美地接近人体生理环境,乃至实现研究器官-器官之间的相互作用。

#### 【参考文献】

- [1] Finnerty JP, Ponnuswamy A, Dutta P, et al. Efficacy of antifibrotic drugs, nintedanib and pirfenidone, in treatment of progressive pulmonary fibrosis in both idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and non-IPF: a systematic review and meta-analysis [J]. BMC Pulm Med, 2021, 21(1): 411.
- [2] Petersson J, Glenn RW. Gas exchange and ventilation-perfusion relationships in the lung [J]. Eur Respir J, 2014, 44(4): 1023-1041.
- [3] Weibel ER. Lung morphometry: the link between structure and function [J]. Cell Tissue Res. 2017, 367(3):413-426.
- [4] Kobayashi Y, Tata A, Konkimalla A, et al. Persistence of a regeneration associated, transitional alveolar epithelial cell state in pulmonary fibrosis [J]. Nat Cell Biol, 2020, 22(8):934-946.
- [5] Larson-Casey JL, Deshane JS, Ryan AJ, et al. Macrophage Akt1 Kinase-Mediated Mitophagy Modulates Apoptosis Resistance and Pulmonary Fibrosis[J]. Immunity, 2016, 44(3):582-596.
- [6] Wang YC, Chen Q, Luo JM, et al. Notch1 promotes the pericyte-myofibroblast transition in idiopathic pulmonary fibrosis through the PDGFR/ROCK1 signal pathway [J]. Exp Mol Med, 2019, 51(3):1-11.
- [7] Martin M, Zhang J, Miao Y, et al. Role of endothelial cells in pulmonary fibrosis via SREBP2 activation [J]. JCI Insight, 2021, 6(22): e125635.
- [8] Edmondson R, Broglie JJ, Adcock AF, et al. Three-dimensional cell culture systems and their applications in drug discovery and cell-based biosensors [J]. Assay Drug Dev Technol, 2014, 12(4): 207-218.
- [9] Gkatzis K, Taghizadeh S, Huh D, et al. Use of three-dimensional organoids and lung-on-a-chip methods to study lung development, regeneration and disease [J]. Eur Respir J, 2018, 52(5):1800-876.
- [10] Park SE, Georgescu A, Huh D. Organoids-on-a-chip [J]. Science, 2019, 364(6444):960-965.
- [11] Shuler ML. Modeling life [J]. Ann Biomed Eng, 2012, 40(7): 1399-1407.
- [12] Huh D, Matthews BD, Mammoto A, Montoya-Zavala M, Hsin HY, Ingber DE. Reconstituting organ-level lung functions on a chip [J]. Science, 2010, 328(5986):1662-1668.

- [13] Sato T, Vries RG, Snippert HJ, et al. Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures in vitro without a mesenchymal niche [J]. *Nature*, 2009, 459(7244): 262-265.
- [14] Au SH, Chamberlain MD, Mahesh S, et al. Hepatic organoids for microfluidic drug screening[J]. *Lab Chip*, 2014, 14: 3290-3299.
- [15] Zhang H, Bian C, Jackson JK, et al. Fabrication of Robust Hydrogel Coatings on Polydimethylsiloxane Substrates Using Micropillar Anchor Structures with Chemical Surface Modification [J]. *Acs Applied Materials & Interfaces*, 2014, 6(12):9126.
- [16] Khan I, Prabhakar A, Delepine C, et al. A low-cost 3D printed microfluidic bioreactor and imaging chamber for live-organoid imaging[J]. *Biomicrofluidics*, 2021, 15(2):24105.
- [17] Effenhauser CS, Manz A, Widmer HM. Glass chips for high-speed capillary electrophoresis separations with submicrometer plate heights [J]. *Analytical Chemistry*, 1993, 65(19):2637-2642.
- [18] Ding S, Zhang H, Wang X. Microfluidic-Chip-Integrated Biosensors for Lung Disease Models [J]. *Biosensors (Basel)*, 2021, 11(11):456.
- [19] Moss BJ, Ryter SW, Rosas IO. Pathogenic Mechanisms Underlying Idiopathic Pulmonary Fibrosis [J]. *Annu Rev Pathol*, 2022, 17: 515-546.
- [20] Adams TS, Schupp JC, Poli S, et al. Single-cell RNA-seq reveals ectopic and aberrant lung-resident cell populations in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Sci Adv*, 2020, 6(28):1983.
- [21] Yao C, Guan X, Carraro G, et al. Senescence of Alveolar Type 2 Cells Drives Progressive Pulmonary Fibrosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203(6):707-717.
- [22] Sun W, Jing X, Yang X, et al. Regulation of the IGF1 signaling pathway is involved in idiopathic pulmonary fibrosis induced by alveolar epithelial cell senescence and core fucosylation[J]. *Aging*, 2021, 13(14):18852-18869.
- [23] Liang J, Huang G, Liu X, et al. The ZIP8/SIRT1 axis regulates alveolar progenitor cell renewal in aging and idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(11): e157338.
- [24] Gajjala PR, Kasam RK, Soundararajan D, et al. Dysregulated overexpression of Sox9 induces fibroblast activation in pulmonary fibrosis[J]. *JCI Insight*, 2021, 6(20): e152503.
- [25] Liu H, Zhang X, Shao Y, et al. Danshensu alleviates bleomycin-induced pulmonary fibrosis by inhibiting lung fibroblast-to-myofibroblast transition via the MEK/ERK signaling pathway [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1):3113-3124.
- [26] Wang Q, Liu J, Hu Y, et al. Local administration of liposomal-based Srxp2 gene therapy reverses pulmonary fibrosis by blockading fibroblast-to-myofibroblast transition [J]. *Theranostics*, 2021, 11(14):7110-7125.
- [27] Wang X, Li Y, Xiao H, et al. Co-culture of spleen stromal cells with bone marrow mononuclear cells leads to the generation of a novel macrophage subset [J]. *Scand J Immunol*, 2014, 79(1): 27-36.
- [28] Arora S, Dev K, Syed MA. Macrophages: Their role, activation and polarization in pulmonary diseases [J]. *Immunobiology*, 2018, 223(4-5):383-396.
- [29] Yunna C, Mengru H, Lei W, et al. Macrophage M1/M2 polarization [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 877:173090.
- [30] Sun Y, Sun W, Yang N, et al. The effect of core fucosylation-mediated regulation of multiple signaling pathways on lung pericyte activation and fibrosis [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2019, 117:105639.
- [31] Punde TH, Wu WH, Lien PC, et al. Chang. A biologically inspired lung-on-a-chip device for the study of protein-induced lung inflammation [J]. *Integr Biol*, 2015, 7:162-169.
- [32] Felder M, Trueeb B, Stucki AO, et al. Impaired Wound Healing of Alveolar Lung Epithelial Cells in a Breathing Lung-On-A-Chip [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2019, 7:3.
- [33] Mejias JC, Nelson MR, Liseth O, et al. A 96-well format microvascularized human lung-on-a-chip platform for microphysiological modeling of fibrotic diseases [J]. *Lab a Chip*, 2020, 20(19): 3601-3611.

(收稿日期:2024-01-08;修回日期:2024-01-24)

(本文编辑:林 贇)