

微流控芯片在年龄相关性黄斑变性中的研究进展

林碧倩¹, 刘东成^{2,3}, 秦波^{1,2,3}

引用: 林碧倩, 刘东成, 秦波. 微流控芯片在年龄相关性黄斑变性中的研究进展. 国际眼科杂志 2023;23(11):1831-1834

基金项目: 湖南省自然科学基金项目 (No.2021JJ30045); 湖南省湘江公益基金会科研基金项目

作者单位:¹(518000) 中国广东省深圳市, 暨南大学第二临床医学院;²(518032) 中国广东省深圳市, 暨南大学附属深圳爱尔眼科医院;³(518100) 中国广东省深圳市, 爱尔眼科技术研究所

作者简介: 林碧倩, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病、眼外伤。

通讯作者: 秦波, 男, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 眼底病、眼外伤. qinbozf@163.com

收稿日期: 2022-12-31 修回日期: 2023-09-22

摘要

年龄相关性黄斑变性 (ARMD) 是导致 60 岁以上人群视力严重受损与失明的重要原因。随着全球人口老龄化, 该病的发病率也在逐年上升。然而, 目前 ARMD 的发病机制和治疗方案仍需深入探究。作为一门新兴的前沿科学技术, 微流控芯片技术可以构建模拟人体组织和器官功能的综合微系统, 具有样品消耗少、分析时间短等优势。近年来, 大量研究证实微流控芯片能为 ARMD 的基础及临床研究带来全新的技术解决方案。本文对微流控芯片在 ARMD 机制研究、药物评价和临床转化等方面的应用进展予以讨论和回顾, 为进一步研究 ARMD 的诊疗提供理论参考。

关键词: 微流控芯片; 年龄相关性黄斑变性; 机制研究; 药物评价; 临床转化

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.11.12

Research progress of microfluidic chips in age-related macular degeneration

Bi-Qian Lin¹, Dong-Cheng Liu^{2,3}, Bo Qin^{1,2,3}

Foundation items: Hunan Provincial Natural Science Foundation (No. 2021JJ30045); Scientific Research Program of Hunan Xiangjiang Philanthropy Foundation

¹The Second Clinical Medical College of Jinan University, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China; ²Shenzhen Aier Eye Hospital Affiliated to Jinan University, Shenzhen 518032, Guangdong Province, China; ³Shenzhen Aier Ophthalmic Technology Institute, Shenzhen 518100, Guangdong Province, China

Correspondence to: Bo Qin. The Second Clinical Medical College of Jinan University, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China; Shenzhen Aier Eye Hospital Affiliated to Jinan University, Shenzhen 518032, Guangdong Province, China; Shenzhen Aier Ophthalmic Technology Institute, Shenzhen 518100, Guangdong Province, China. qinbozf@163.com

Received: 2022-12-31 Accepted: 2023-09-22

Abstract

• Age-related macular degeneration (ARMD) is the primary cause of severe visual impairment and blindness in people over 60 years old. With the aging of the global population, the incidence of the disease is also rising year by year. However, the pathogenesis and treatment strategy of ARMD need to be further explored. As a cutting-edge science and technology, microfluidic chips can build a comprehensive microsystem that simulates the condition and function of human tissues and organs, which has the advantages of less sample consumption and short analysis time. In recent years, many studies have confirmed that microfluidic chips can bring brand new technology solutions to the basic and clinical research of ARMD. This article will discuss and review the application progress of microfluidic chips in the areas of ARMD mechanism research, drug evaluation and clinical translation, providing a theoretical reference for further research on the diagnosis and treatment of ARMD.

• **KEYWORDS:** microfluidic chips; age-related macular degeneration; mechanism research; drug evaluation; clinical translation

Citation: Lin BQ, Liu DC, Qin B. Research progress of microfluidic chips in age-related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(11):1831-1834

0 引言

微流控是集生物、材料、医学、化学、流体等学科于一体的创新型探索热点。它不但能够通过微通道来讨论流体力学, 而且能够通过微型设备控制微流体。微流控技术具有时间和空间优势, 以及检测速度快、分辨率高、高通量检测、样品消耗少、成本低等特点, 具有集成化、小型化和便携性。借助一系列独特的流体状态, 例如层流和液滴, 微流控的性能在医学、生物学、诊断学、工业和其他学术领域都是强大的, 是具有创造性功能的新技术。微流控芯片是集成的智能微系统, 便携且易于使用^[1], 具有较高的灵敏度和特异性, 为病原体检测提供了通用平台^[2], 并可用于医学、农业、航空航天和材料加工等许多领域, 在解决临床问题中具有广阔的应用前景和发展空间。

视网膜变性 (retinal degeneration, RD) 被认为是视力损害的常见原因, 包括遗传性和退行性眼病^[3]。年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, ARMD) 是累及中央视网膜的进展性退行性眼病, 可分为“干性” (萎缩性) 和“湿性” (渗出性或新生血管性)^[4]。ARMD 被视为老年人失明的首要原因, 70 岁以上者面临高风险; 这种疾病影响着世界近 9% 人口的视力, 随着未来的全球人口老龄化, 这一数字预计将进一步增加^[5]。为了梳理微流控芯片在 ARMD 领域的应用和存在的问题, 并思考如何进一

步促进该技术在眼科疾病中的发展,本文总结了微流控芯片在 ARMD 中的研究进展,以期 ARMD 的治疗和研究提供新思路。

1 微流控芯片的介绍

1.1 微流控芯片的定义 微流控是一门前沿综合学科,是使用微通道来管理或控制微流体系统的科学和技术。微流控芯片(microfluidic chips)是微流控技术实现的主要平台和技术装置,由于集成化和微型化的优势,成为微流控探究的主要领域。利用特殊的微流体特性,微流控可以帮助实现传统方法难以完成的精确流体控制和快速响应。微流控芯片的最新进展使得传统实验室小型化成为可能,微通道系统已成为高效的工具^[6]。

1.2 微流控芯片的构成与材料 制造微流控芯片的常用材料包括单晶硅、聚二甲基硅氧烷(PDMS)、聚四氟乙烯、玻璃、纸基等。PDMS 是使用最广泛的材料,不仅易于加工,而且具备良好的光学透明度和弹性,能够生产功能部件。聚四氟乙烯具有化学惰性表面和抗黏附性,已开始用于制作微流控芯片,以解决非特异性吸附的问题。纸基具有成本低、亲水毛细作用力大和比表面积大的特点,因此特别适合用于制造便捷式微流控芯片,以满足对廉价便携医疗系统的需求。通过将疏水图案化、纵向堆砌和其他工艺相结合,可以实现多通道研究。

1.3 微流控芯片的重要应用

1.3.1 临床诊断 微流控检测芯片系统通常具备样品消耗少、检测速度快、操作简单、多功能集成、体积小等优点,因此在简化诊断步骤、提高医疗效率、扩大临床诊断使用空间等方面具有巨大潜力,非常适合应用于门急诊、基层医疗机构,甚至即时检验(point-of-care testing, POCT)。集成微流控芯片可以缩短检测时间,也可以最大限度地减少样品和试剂的消耗^[7-8]。由于小型化设备具有许多潜在优势,微流控芯片已成为新一代 POCT 的主流技术,微型化临床测定也已成为重要的研究领域^[9]。

1.3.2 体外模型 器官芯片(organ-on-a-chip, OOAC)是十大新兴技术之一,指建立在微流控芯片上的生理器官仿生系统^[10]。作为一种微型芯片,器官芯片被用于概括活体器官的微架构与功能^[11]。2010年,Huh等^[12]成功开发了第一个器官芯片——肺芯片,标志着器官芯片初级功能化的实现,具有里程碑意义。研究中重建了人肺中具有关键功能的肺泡毛细血管界面,以体外模拟肺水肿。目前,对微流控芯片的探索发展迅速,许多模型已经开始应用器官芯片和类器官,包括肠胃、肝脏、大脑、肾脏、心脏、血管等^[13]。器官芯片越来越多地应用于长期体外培养实验,更具生理性和预测性^[14]。作为颠覆性技术,器官芯片对于实现个性化治疗具有重要意义^[15]。

类器官芯片的研究和应用与器官芯片类似,基于微流控技术和仿生系统模拟人体器官的生理条件^[16]。这些芯片可以模拟灌注、机械和其他至关重要的参数,因此能够比传统细胞培养模型更好地模拟生理条件^[17]。它们有望成为即时设备,减少现场多余仪器的使用,提供快速、准确和易于使用的功能^[18]。目前的微流控器官芯片技术可以模拟器官的重要功能,具有巨大的潜力^[19]。眼睛是观察大千世界的窗口,微流控芯片在眼科方向主要用于角膜、脉络膜、视网膜、晶状体等结构。已有研究发现,体外培养3D视网膜类器官作为新兴且快速发展的技术,在视网膜退行性疾病的治疗中前景广阔^[20]。

2 微流控芯片在 ARMD 中的应用

2.1 机制研究模型 血视网膜外屏障(outer blood-retina barrier, oBRB)是重要的眼部结构之一。在 ARMD 等视觉障碍的发展过程中,脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)是主要病理特征之一,可能导致失明。我们需要 oBRB 的仿真三维细胞培养模型来更好地了解 ARMD 的病理生理学,并研究其机制和潜在治疗方法。近年来,微流控芯片被认为可能打破体外模型开发的僵局,并有望成为疾病模型,用于研究视觉障碍的复杂机制和治疗方法^[21]。

Chen等^[22]建立了眼底组织的简化微流控共培养模型,以此阐明 ARMD 病理。视网膜细胞、Bruch膜和脉络膜分别由人视网膜色素上皮细胞(ARPE-19)、多孔膜和人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC)代替。与静态培养插入板相比,微流控系统既能观测细胞间的相互影响,又提供了更符合生理要求的环境。他们迈出了第一步,在微流控设备中阐明血管生成分子机制,观察到视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)脱离和 HUVEC 侵入,这与在湿性 ARMD 中的病理性黄斑新生血管(macular neovascularization, MNV)一致。

Chung等^[23]描述了独特的眼器官芯片模型,用于体外模拟 RPE-脉络膜复合体。该模型由单层 RPE 和相邻可灌注血管网络组成,支持 oBRB 屏障功能,可成功模拟 CNV 的发病机制并重建其形态发生:CNV 穿透脉络膜血管产生芽,导致单层 RPE 破裂。虽然研究中可以看到眼器官芯片在研究病理过程中的实用性,但由于模拟程度有限,模型中 oBRB 的渗透性和转运性并未达到最佳。尽管如此,该研究也再现了湿性 ARMD 的发病机制,对 ARMD 的防治具有重要意义。

Ank等^[24]也报告了 oBRB 微流控器官芯片模型。该模型包括单层永生化 RPE 和人内皮细胞微血管,二者由半透膜隔开。借助光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT),可以检测芯片内三维血管结构的直径和密度。他们使用模型追踪 ARMD 相关病理生理过程,并研究了湿性 ARMD 的早期特征之一:活性氧(ROS)暴露导致血管通透性增加。这表明微流控器官芯片系统有助于体外研究疾病机制,在指导视觉障碍的治疗中具有巨大潜力。

研究表明,RPE 中的外泌体可能在 ARMD 的病理生理学中起着重要作用^[25]。Hsu等^[26]使用微流控芯片技术从房水中分离出外泌体,并通过房水分析发现外泌体在 ARMD、青光眼和角膜营养不良等主要致盲疾病中的新作用。尽管这种基于微流控芯片的诊断方法简单方便,可以对房水进行更多分析和研究,但目前的技术需要反复超速离心,增加了对时间和液体体积的要求,因此尚存在一些问题需要克服。

2.2 药物作用评价

2.2.1 药效测试 ARMD 是眼科领域公认的难治疾病之一,治疗手段非常有限。湿性 ARMD 患者眼部血管增生异常,如果发生破裂会加重病情。幸运的是,湿性 ARMD 的治疗取得了重大进展。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是新生血管形成和发展的关键因素,抗 VEGF 药物抑制新生血管、使血管正常化并改善患者视觉效果,目前被定为一线治疗方案。微流控技

术通过模拟细胞相互作用和生物学功能,为药物筛选提供了新机会^[27],可用于测试药物效果,为 ARMD 的防治提供科学依据。

Chung 等^[23]提出使用 3D 微流控技术培养仿生模型。该模型通过模仿 RPE-脉络膜复合体,可以在体外直接模拟 CNV。研究中使用治疗 CNV 的临床药物贝伐单抗来模拟病理性血管的缓解,验证了治疗性抗血管生成药物对 CNV 的抑制作用,并证明了微流控系统作为体外药物评价平台的实用性。同时表明,血-视网膜屏障微流控芯片不仅可以研究发病机制,还可以再现治疗过程。

2.2.2 药物输送 许多眼病如 ARMD、糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)、青光眼等,需要通过滴眼液或玻璃体腔给药进行终身治疗以维持视力,并且需要频繁给药以维持药物浓度^[28]。植入式药物输送装置将减少并发症,提供可控输送和有效药物使用,并避免频繁注射引起相关副作用。由于能够制造尺寸低至数十微米的复杂设备,微流控在药物输送应用领域得到了迅速发展,从而提高了药物的有效性和安全性。

Goudie 等^[29]调查了三种用于眼内药物输送的可再填充微流控装置,使用两种模型药物在体外测试,并与理论递送速率进行比较。结果表明,装置的表面化学性质对模型药物递送速率无显著影响,所有装置都成功提供了恒定药物日剂量。基于这些结果,目前正在研究将这些设备缩放为可植入模型,为 ARMD 患者提供更精确的药物释放。

2.3 临床转化探索

2.3.1 移植替代治疗 ARMD 是 oBRB 关键组织功能障碍的结果,通过 OCT 可以观察到异常的 RPE 细胞。视网膜变性不可逆,退化的视网膜细胞不能在人体内自发再生,目前仍未建立有效的治疗方案。作为挽救视觉功能的策略,移植替代治疗有望解决视网膜细胞损害的难题,如 ARMD、青光眼、视网膜色素变性(retinitis pigmentosa, RP)等,是一种前景广阔的治疗方法。

Lu 等^[30]报告了聚对二氯甲苯(parylene-C)微机械装置作为人工 Bruch 膜在 ARMD 治疗中的应用。为了便于手术植入,parylene-C/SU-8 混合微流控装置被设计为插入器。苏木精-伊红染色和免疫荧光染色表明,植入的 RPE 细胞很好地黏附在人工 Bruch 膜上,并能在体内保持高活力和正常形态。该研究通过验证亚微米厚的 parylene-C 膜具有与健康 Bruch 膜相似的渗透性,证实了其作为人工 Bruch 膜替代基质的可行性。

Meurs 等^[31]提取患者的脉络膜新生血管膜后,在黄斑下移植自体外周 RPE 细胞并增强其黏附性,验证了替代疗法的理论。该研究证明了无菌移植自体外周 RPE 细胞在技术上的可行性,表明替代疗法具有治疗 ARMD 的潜力,但由于部分患者发生严重并发症,移植替代效果并不理想,这种尝试已经停止。促进黄斑下移植 RPE 细胞的存活还需要不断地探索和优化。

视网膜细胞来源于多能干细胞,如视网膜类器官(retinal organoids, ROs)、RPE 细胞、感光细胞和视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs),它们为替代治疗提供了无限的细胞来源^[32]。McLelland 等^[33]将视网膜类器官薄片移植到严重 RD 的免疫缺陷大鼠,结果表明,移植的薄片分化、整合并产生功能性感光器和其他视网膜细胞,表明移植人类胚胎干细胞(human embryonic stem

cells, hESCs)衍生的视网膜类器官是恢复 RD 晚期患者视力的潜在治疗方法。

然而,由于 ARMD 病程进展缓慢,并伴随衰老过程,需要长期观察和参考各种药物及干预措施的有效性,移植替代疗法也存在伦理和安全限制,这使得有效且安全的疗法很难制定^[34]。在进一步应用于临床治疗前,还需要更多的研究和验证。

2.3.2 化学神经调节 ARMD 的发病机制复杂,目前尚不明确。通常认为 ARMD 是多因素感光系统眼病,患者视力丧失的根本原因是光感受器的进行性损伤,这可能是 RPE 功能障碍和萎缩引起的^[35]。在感光细胞退化的情况下,人工视网膜可以通过电刺激恢复基本视力,但由于电流是固有的非自然刺激,难以实现高空间分辨率。理论上,基于微流控的化学神经调节策略可以模拟光感受器功能来调节视网膜,为 ARMD 的治疗提供新启示。

Rountree 等^[36]研究了使用谷氨酸神经递质(一种视网膜自然突触通讯的主要媒介)作为电流仿生化学替代品的可行性,对感光器退化的视网膜进行神经调节。他们使用微流控设备将少量谷氨酸注入 20 个大鼠的视网膜下,以在体外完成单部位和多部位刺激。尽管结果表明用神经递质对退化的视网膜进行化学刺激是有效的治疗策略,但化学神经调节概念在动物体内模型中的适用性目前还未得到进一步证实。

以上研究结果表明,通过将 ARMD 模型与微流控芯片结合,可以实现多功能模型,更好地模拟 ARMD 的体内情况,并有潜力去研究机制和指导治疗。Wu 等^[37]认为 3D 模型需要整合 RPE、血管和光感受器,并相信具有血管生成能力的视网膜类器官、视网膜芯片和器官培养模型将完全改变我们对 ARMD 等复杂视网膜疾病的理解。模拟人眼结构的 3D 培养物将支持对照实验,以研究 ARMD 中玻璃疣的形成、沉积以及黄斑萎缩或新生血管的发展,这将促进 ARMD 领域的研究继续推进。

3 微流控芯片的优势与局限

目前,微流控芯片因样品要求小、流体控制准确、响应速度快和大规模集成等优点,被认为在临床诊断和疾病筛查中具有发展潜力。报告系统灵敏度、多通道检测等是影响芯片进入临床的关键因素。在组织分析及疾病建模中,微流控器官芯片已成为一个强有力的工具^[38]。

尽管微流控装置与传统装置相比显示出实践上的优势,其进一步应用仍有一定局限性。在大规模推广之前,还有一些实际问题需要解决。(1)通过预定方法设计并建立的微流控芯片模型,在模拟人体病理过程时,结构、条件和功能的实时变化程度是有限的^[39]。(2)微流控装置的主要材料 PDMS 已被证明具有吸附疏水性小分子的能力,这可能会显著改变溶液浓度并影响实验结果^[40]。此外,由于每个芯片的标准不统一,在大规模实验中可能会遇到困难^[41]。因此,还有待制定标准化使用策略和读数,这对于准确评估药物效果和治疗结果至关重要。微流控芯片属于新兴技术,尽管如此,仍需要进一步探索来开发更强大的设备,以更好地促进 ARMD 的研究。

4 展望

目前,微流控芯片在医疗领域的研究取得了一些进展,引起了医学界和工业界的高度关注。微流控芯片在 ARMD 乃至眼科领域有着广阔的应用前景,未来势必将改变我们体外研究眼病的方式,并提出全新的解决方案,以

弥补传统方法的局限性。此外,这项技术还为我们研究患者异质性引起的疾病表现个体差异提供了可能性^[42]。综上所述,微流控芯片技术为 ARMD 的研究提供了光明前景,其潜在应用价值仍有待进一步挖掘。我们相信微流控芯片是新环境下应对各种挑战的有力手段,未来其临床价值将愈发突出,对解决临床问题起到巨大推动作用。

参考文献

1 Poenar DP. Microfluidic and micromachined/MEMS devices for separation, discrimination and detection of airborne particles for pollution monitoring. *Micromachines* 2019;10(7):483

2 Luo YN, Shan S, Wang SL, et al. Accurate detection of Salmonella based on microfluidic chip to avoid aerosol contamination. *Foods* 2022;11(23):3887

3 Hadady H, Karamali F, Ejeian F, et al. Potential neuroprotective effect of stem cells from apical papilla derived extracellular vesicles enriched by lab-on-chip approach during retinal degeneration. *Cell Mol Life Sci* 2022;79(7):1-16

4 Kirkova R, Murgova S, Kirkov V, et al. Personalized approach in treatment of neovascular age-related macular degeneration. *J Pers Med* 2022;12(9):1456

5 Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2014;2(2):e106-e116

6 Gharib G, Büttin I, Mugaňlı Z, et al. Biomedical Applications of Microfluidic Devices; A Review. *Biosensors (Basel)* 2022;12(11):1023

7 Tseng YT, Wang CH, Chang CP, et al. Integrated microfluidic system for rapid detection of influenza H1N1 virus using a sandwich-based aptamer assay. *Biosens Bioelectron* 2016;82:105-111

8 Zhang RQ, Hong SL, Wen CY, et al. Rapid detection and subtyping of multiple influenza viruses on a microfluidic chip integrated with controllable micro-magnetic field. *Biosens Bioelectron* 2018;100:348-354

9 von Lode P. Point-of-care immunotesting; approaching the analytical performance of central laboratory methods. *Clin Biochem* 2005;38(7):591-606

10 Wu QR, Liu JF, Wang XH, et al. Organ-on-a-chip: recent breakthroughs and future prospects. *Biomed Eng Online* 2020;19(1):9

11 Manafi N, Shokri F, Achberger K, et al. Organoids and organ chips in ophthalmology. *Ocul Surf* 2021;19:1-15

12 Huh D, Matthews BD, Mammoto A, et al. Reconstituting organ-level lung functions on a chip. *Science* 2010;328(5986):1662-1668

13 Corró C, Novellasdemunt L, Li VSW. A brief history of organoids. *Am J Physiol Cell Physiol* 2020;319(1):C151-C165

14 Cox B, Barton P, Class R, et al. Setup of human liver-chips integrating 3D models, microwells and a standardized microfluidic platform as proof-of-concept study to support drug evaluation. *Biomater Biosyst* 2022;7:100054

15 Liu XX, Su QP, Zhang XY, et al. Recent advances of organ-on-a-chip in cancer modeling research. *Biosensors* 2022;12(11):1045

16 黄涛, 马淑娴, 邵毅. 微流控器官芯片与类器官在眼科的应用. *眼科学报* 2022;37(5):435-442

17 Baptista LS, Porcini C, Kronemberger GS, et al. 3D organ-on-a-chip: the convergence of microphysiological systems and organoids. *Front Cell Dev Biol* 2022;10:1043117

18 Asawakarn S, PimpinA, Jeamsaksiri W, et al. Application of a novel rectangular filtering microfluidic device for microfilarial detection. *Front Vet Sci* 2023;9:1048131

19 van der Meer AD, van den Berg A. Organs-on-chips: breaking the *in vitro* impasse. *Integr Biol* 2012;4(5):461-470

20 奚惠雨, 茅希颖, 孙洁, 等. 视网膜类器官治疗视网膜退行性疾病的研究进展. *国际眼科杂志* 2019;19(5):771-774

21 Deguchi S, Takayama K. State-of-the-art liver disease research using liver-on-a-chip. *Inflamm Regen* 2022;42(1):1-10

22 Chen LJ, Ito S, Kai H, et al. Microfluidic co-cultures of retinal pigment epithelial cells and vascular endothelial cells to investigate choroidal angiogenesis. *Sci Rep* 2017;7(1):3538

23 Chung M, Lee S, Lee BJ, et al. Macular degeneration: wet-AMD on a chip: modeling outer blood-retinal barrier *in vitro* (adv. healthcare mater. 2/2018). *Adv Healthc Mater* 2018;7(2):28557377

24 Arık YB, Buijsman W, Loessberg-Zahl J, et al. Microfluidic organ-on-a-chip model of the outer blood-retinal barrier with clinically relevant read-outs for tissue permeability and vascular structure. *Lab Chip* 2021;21(2):272-283

25 Wang AL, Lukas TJ, Yuan M, et al. Autophagy and exosomes in the aged retinal pigment epithelium; possible relevance to drusen formation and age-related macular degeneration. *PLoS One* 2009;4(1):e4160

26 Hsu MY, Chiu CC, Wang JY, et al. Paper-based microfluidic platforms for understanding the role of exosomes in the pathogenesis of major blindness-threatening diseases. *Nanomaterials* 2018;8(5):310

27 Wu J, Chen Q, Liu W, et al. Recent advances in microfluidic 3D cellular scaffolds for drug assays. *Trac Trends Anal Chem* 2017;87:19-31

28 Gaudana R, Jwala J, Boddu SHS, et al. Recent perspectives in ocular drug delivery. *Pharm Res* 2009;26(5):1197-1216

29 Goudie MJ, Ghuman AP, Collins SB, et al. Investigation of diffusion characteristics through microfluidic channels for passive drug delivery applications. *J Drug Deliv* 2016;2016:7913616

30 Lu B, Tai YC, Humayun MS. Microdevice-based cell therapy for age-related macular degeneration. *Dev Ophthalmol* 2014;53:155-166

31 van Meurs JC, ter Averst E, Hofland LJ, et al. Autologous peripheral retinal pigment epithelium translocation in patients with subfoveal neovascular membranes. *Br J Ophthalmol* 2004;88(1):110-113

32 Jin ZB, Gao ML, Deng WL, et al. Stemming retinal regeneration with pluripotent stem cells. *Prog Retin Eye Res* 2019;69:38-56

33 McLelland BT, Lin B, Mathur A, et al. Transplanted hESC-derived retina organoid sheets differentiate, integrate, and improve visual function in retinal degenerate rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(6):2586-2603

34 邢露, 贾礼伊, 孙晓莹, 等. 干性年龄相关性黄斑变性现代医药与中医药研究新进展. *国际眼科杂志* 2022;22(5):803-808

35 Fritsche LG, Fariss RN, Stambolian D, et al. Age-related macular degeneration; genetics and biology coming together. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2014;15:151-171

36 Rountree CM, Troy JB, Saggere L. Microfluidics-based subretinal chemical neuromodulation of photoreceptor degenerated retinas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(1):418-430

37 Wu A, Lu RH, Lee E. Tissue engineering in age-related macular degeneration; a mini-review. *J Biol Eng* 2022;16(1):1-12

38 Ahadian S, Civitarese R, Bannerman D, et al. Organ-on-A-chip platforms; a convergence of advanced materials, cells, and microscale technologies. *Adv Healthc Mater* 2018;7(2):29034591

39 樊倩, 王雁, 段学欣, 等. 器官芯片在眼科领域的研究进展. *眼科新进展* 2021;41(10):978-981

40 Toepke MW, Beebe DJ. PDMS absorption of small molecules and consequences in microfluidic applications. *Lab Chip* 2006;6(12):1484-1486

41 Wang RX, Zhang CH, Li DX, et al. Tumor-on-a-chip: Perfusable vascular incorporation brings new approach to tumor metastasis research and drug development. *Front Bioeng Biotechnol* 2022;10:1057913

42 Di Zazzo A, Lee SM, Sung J, et al. Variable responses to corneal grafts: insights from immunology and systems biology. *J Clin Med* 2020;9(2):586