



申颖, 中山大学肿瘤防治中心华南恶性肿瘤防治全国重点实验室副研究员、博士生导师。在德国海德堡大学附属外科医院(UKHD)、海德堡大学生物化学所(BZH)、欧洲分子生物学实验室-细胞生物物理所(EMBL-CBB)完成博士训练, 获得博士学位, 并在欧洲分子生物学实验室细胞生物物理所和欧洲血管科学中心(ECAS)完成两期博士后训练。博士期间工作获得德国外科医师协会(DGCH)最高奖项von-Langenbeck-Preis。研究方向为生物力学在肿瘤进展中的作用, 借助原子力显微镜等手段探究生物力学例如肿瘤硬度在肿瘤发展、转移及治疗抵抗中的作用。已在*Cancer Cell*、*Sci Signal*、*Cancer Res*等高质量的学术期刊上发表论文10余篇, 近5年累计引用量700余次, 主持包括国家自然科学基金委面上在内的多个项目。

靶向肿瘤硬度: 从实验到临床

邓慧琳[#] 王南舟[#] 吴海燕 王子超 康巍瀚 申颖^{*}

(华南恶性肿瘤防治全国重点实验室, 广东省恶性肿瘤临床医学研究中心, 中山大学肿瘤防治中心, 广州 510060)

摘要 近年来, 生物力学在肿瘤研究中的重要性逐渐被认识, 肿瘤的发生和进展不仅受到遗传变异和分子信号通路的影响, 还与其力学变化密切相关。细胞外基质(ECM)的硬度等物理特征能够通过力敏分子调控肿瘤细胞的行为, 进而影响肿瘤发展、转移和治疗效果。生物力学的研究不仅为理解肿瘤的复杂性提供了新视角, 还为未来的肿瘤治疗开辟了新思路, 特别是通过调控力学环境或靶向力学信号分子来抑制肿瘤进展并提高治疗效果。该综述旨在探讨肿瘤生物力学特征在肿瘤发展、转移及治疗抵抗中的作用, 分析肿瘤组织硬度、细胞刚性及相关信号通路的调控机制, 并探讨这些因素在肿瘤治疗中的潜在应用。

关键词 生物力学; 肿瘤; 细胞外基质; 力学信号; 肿瘤治疗

Targeting on the Tumor Stiffness: from Bench to Bed

DENG Huilin[#], WANG Nanzhou[#], WU Haiyan, WANG Zichao, KANG Weihang, SHEN Ying^{*}

(State Key Laboratory of Oncology in South China, Guangdong Provincial Clinical Research Center for Cancer, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China)

Abstract In recent years, the importance of biomechanics in tumor research has been increasingly recognized. Studies have shown that tumor initiation and progression are not only influenced by genetic mutations and molecular signaling pathways but are also closely related to mechanical changes. The physical properties of the ECM (extracellular matrix): such as stiffness, can regulate tumor cell behavior through mechanosensitive molecules,

收稿日期: 2025-01-02 接受日期: 2025-02-10

国家自然科学基金(批准号: 82273314)资助的课题

[#]共同第一作者

^{*}通信作者。Tel: 19872813395, E-mail: shenying@sysucc.org.cn

Received: January 2, 2025

Accepted: February 10, 2025

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.82273314)

[#]These authors contributed equally to this work

^{*}Corresponding author. Tel: +86-19872813395, E-mail: shenying@sysucc.org.cn

thereby affecting tumor development, metastasis, and therapeutic outcomes. Research in biomechanics provides a new perspective for understanding tumor complexity and opens new avenues for cancer treatment, particularly by modulating the mechanical environment or targeting mechanosensitive molecules to inhibit tumor progression and enhance treatment efficacy. This review explores the role of tumor biomechanical characteristics in tumor progression, metastasis, and treatment resistance, analyzing regulatory mechanisms of tissue stiffness, cellular stiffness, and related signaling pathways, and discusses the potential applications of these factors in cancer therapy.

Keywords biomechanics; tumor; extracellular matrix; mechanical signals; cancer treatment

近十年来, 越来越多证据证实肿瘤的发生与进展不仅仅归因于遗传变异和化学信号的异常, 还与肿瘤的力学特征息息相关。肿瘤的生物力学特征, 包括细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的硬度、固态应力等物理属性, 能够直接转化为力学信号调控肿瘤的细胞行为和组织功能。这些力学信号通过特定的力敏分子, 如整合素、黏附斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK)、YAP/TAZ 等, 参与调控肿瘤的发生、发展、转移, 对治疗产生影响。

肿瘤基本上由 ECM 和细胞组成, 它们通过微妙的协同作用共存: ECM 由细胞沉积, 并与其强烈相互作用。除 ECM 结构本身固有的力学特性之外, 它们还参与细胞信号转导 (生化信号或力学信号转导): 这对细胞的力学特性有直接或间接影响。ECM 力学特征和细胞力学特征紧密相连, 共同影响肿瘤行为。

得益于生物体的结构和功能的层次性, 力学信号可以在不同尺度间有效传递, 具体而言, 从分子到细胞, 再到组织和器官, 不同尺度上的结构可以通过物理连接 (如细胞间连接、细胞-细胞外基质等) 或相互作用实验力学信号传递和整合向下转导。

组织硬度增加是肿瘤中最明显、最容易识别的力学特征异常。传统上被用作诊断标志物, 最近又被用作预后因素。本综述探讨了肿瘤生物力学特性在肿瘤发展、转移及治疗抵抗中的作用, 分析了肿瘤组织硬度、细胞硬度及力学信号分子的调节机制, 并讨论了这些因素在癌症治疗中的潜在应用。

1 肿瘤的生物力学特征及力学信号敏感分子

在肿瘤中, 机械刺激由不同的生物力学特征^[1-2]和机械应力所构成^[3-4](图1)。它们相互平衡并相互作用所构成的复杂生物力学系统, 与肿瘤发生发展互为因果。从这些复杂交错的力学信号网络中辨别出主导信息对于预测肿瘤生物学行为和指导临床治疗

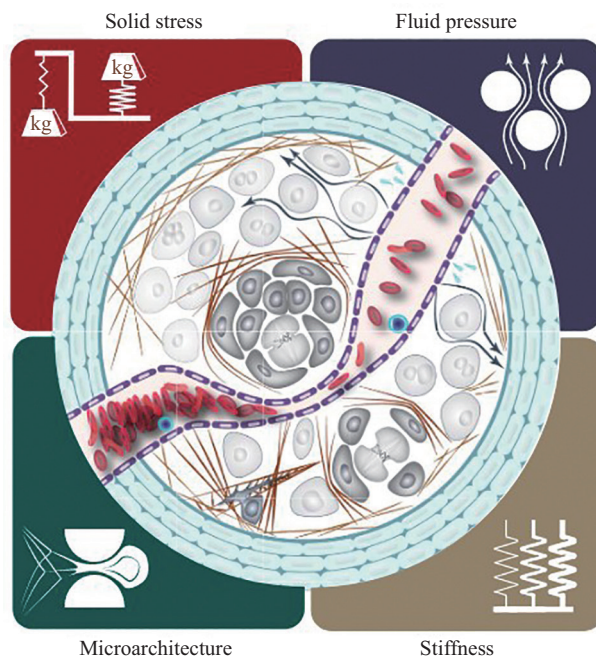
决策非常重要。这些信号网络由不同的分子、细胞、组织和器官在多个尺度协调调节^[5](图2): 理解其传递和调控机制具有重要意义。

1.1 肿瘤组织的生物力学特征

在生物体内, 机械应力和生物力学特征因器官或组织的组成、结构和功能而异。例如, 血管和淋巴管分别承受血液和淋巴液的剪切力与压力^[6], 消化道受到来自食糜或粪便的剪切力以及平滑肌的节律性拉伸力^[7], 呼吸道则承受空气剪切力和胸膜的节律性牵拉^[8]。组织的硬度由 ECM 的硬度、细胞张力和细胞密度共同决定, 而间质液体的静水压力与 ECM 的拓扑结构也会影响其机械性能^[9]。

针对肿瘤的生物力学异常, JAIN 等^[4]总结出四种关键特征: (1) 固态应力升高; (2) 间质静水压力升高; (3) 硬度增加及材料特性改变; (4) 组织微结构紊乱。固态应力来源于细胞增殖的挤压或细胞张力对周围组织的拉伸, 可压缩肿瘤及其周围的血管和淋巴管, 阻碍血流、氧气、营养物质、药物及免疫细胞的运输^[10-12]。间质静水压力的升高则是由于肿瘤异常血管的渗漏和淋巴引流受阻所致的。这种压力可引发水肿, 影响药物和生长因子的分布, 并通过流体剪切应力促进肿瘤侵袭和转移^[13]。组织硬度的增加主要由 ECM 的沉积和重塑引起, 传统上被用于诊断标志物, 近期也作为预后因素^[14-16]。通常认为硬度增加会激活促进癌细胞增殖、侵袭和转移的信号通路^[2, 17-20]。此外, 肿瘤生长和侵袭会破坏正常组织的结构, 导致微结构的紊乱^[4]。这种变化使基质细胞、肿瘤细胞及 ECM 在空间排列上无序、成分失衡, 并进一步影响肿瘤细胞与周围环境的相互作用, 从而促进肿瘤侵袭与转移。

相比健康组织和良性肿瘤, 实体恶性肿瘤如乳腺癌^[21-22]、胰腺癌^[23]、肝癌^[24]、前列腺癌^[25]通常表现出更高的硬度^[26](图3): 因此, 硬度不仅常被用作诊断标志物和癌症风险评估指标^[27-28], 也是重要的



JAIN等^[4]将癌症的物理特征归纳为四大类: (1) 固体应力(solid stress)升高; (2) 间质静水压力(fluid pressure)升高; (3) 组织微结构(microarchitecture)紊乱; (4) 硬度(stiffness)增加及材料特性变化。固体应力是指实体肿瘤因增殖对周围组织结构施加的机械压力; 而间质静水压力则源于肿瘤脉管系统受压, 导致间质中异常升高的静水压力和流体剪切应力。硬度的增加主要归因于肿瘤细胞外基质(extracellular matrix, ECM)中胶原纤维的异常交联, 其强度通常以杨氏弹性模量衡量。组织微结构的改变包括 ECM孔隙率、纤维方向性及其他纤维特性的拓扑学变化。

JAIN et al^[4] summarized the physical traits of cancer into four main categories: (1) elevated solid stress; (2) elevated interstitial hydrostatic pressure; (3) altered microarchitecture; (4) increased stiffness and changes in material properties. Solid stress refers to the mechanical pressure exerted by solid tumors on the surrounding tissue structure due to proliferation; whereas interstitial hydrostatic pressure arises from the compression of the tumor vascular system, resulting in abnormally high hydrostatic pressure and fluid shear stress in the interstitium. The increase in stiffness is mainly attributed to abnormal cross-linking of collagen fibers in the tumor extracellular matrix (ECM), the strength of which is usually measured by Young's modulus of elasticity. Alterations in tissue microstructure include topological changes in ECM porosity, fiber orientation, and other fiber properties.

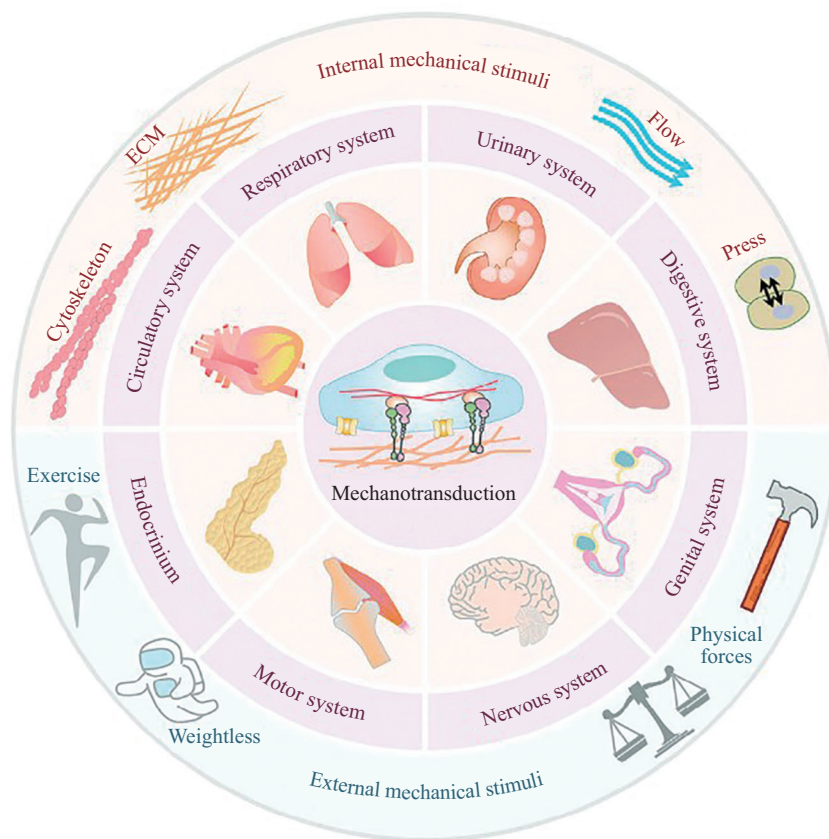
图1 肿瘤生物力学特征(引用自参考文献[4])

Fig.1 Physical traits of cancer (quoted from reference [4])

预后因素(如生存率和复发率)^[15,29]。

在临床中, 可通过多种技术测量并比较肿瘤组织、周围组织及正常组织的硬度。其中, 磁共振弹力成像(magnetic resonance elastography, MRE)和超声剪切波弹力成像(ultrasound shear wave elastography, SWE)是常见的检测手段。尽管不同方法测得的硬度数值可能差异较大, 但肿瘤组织硬度显著高于正常组织这一趋势始终存在。例如, 在肝脏组织中, MRE在宏观尺度测量时, 肠癌肝转移瘤的平均硬度约为40 kPa, 而正常肝组织的平均硬度为20 kPa。在纳米尺度上, 采用原子力显微镜(atomic force microscopy, AFM)对冷冻或解冻的人体肝脏组织切片进行弹性模量分析显示, 肝转移瘤的间质硬度约为10 kPa, 而正常肝组织仅为0.5 kPa^[30]。这些硬度差异主要归因于测量技术的频率和空间分辨率不同。MRE和SWE适用于宏观尺度的硬度检测, 具有非侵入性的优势, 能够测量组织在自然环境中的硬度; 而

AFM具有更高的空间分辨率, 可精确分析新鲜或冷冻组织的微观机械性能^[21,31-32], 并展现更细致的硬度分布特征, 使其成为肿瘤硬度分析中的重要工具^[31]。磁镊可应用于测定肿瘤局部组织及单细胞的黏弹性, 且相较于原子力显微镜, 其可通过调节磁场控制其自身位置与运动, 具有更好的稳定性与操作便利性。且磁镊无需与样本表面直接接触, 可有效降低损伤样本风险^[33]。光镊可应用于单细胞力学特性研究, 其利用光操纵微粒, 显著降低损伤样本风险。此外, 选择合适的低吸收波长可使光镊对生物组织热损伤达到极小水平, 也增加了其对生物组织样本测量的适配性^[34]。血液中检测ECM相关标志物(如纤连蛋白、整合素、层黏连蛋白和骨膜素)也可间接利用物理特性评估预后^[35-37]。此外, 肿瘤硬度因组织类型而异^[1]。且肿瘤ECM与其他材料类似, 在硬化的基础上展现复杂的机械特性, 例如黏弹性^[38]和机械塑性^[39]。



力学信号可以在不同尺度间有效传递, 从宏观到微观(从分子、亚细胞结构、细胞、组织、器官、系统到全身水平): 人体都受到内部(流体剪切力、固态应力、ECM硬度、细胞骨架等)和外部(运动、锻炼、失重、物理攻击等)的机械刺激, 该多尺度力学耦合系统感知机械刺激并转化为生化信号, 增强了整体的响应能力。

Mechanical signals can be efficiently transmitted across scales, from macroscopic to microscopic (from molecular, subcellular structure, cellular, tissue, organ, systemic to whole-body level): the human body is subjected to mechanical stimuli both internally (fluid shear, solid-state stress, ECM stiffness, cytoskeleton, etc.) and externally (motion, exercise, weightlessness, physical forces, etc.), and this multiscale mechanically-coupled system senses mechanical stimuli and translates them into biochemical signals, enhancing the overall response. signals, enhancing the overall responsiveness.

图2 机械传导: 从宏观到微观(引用自参考文献[5])

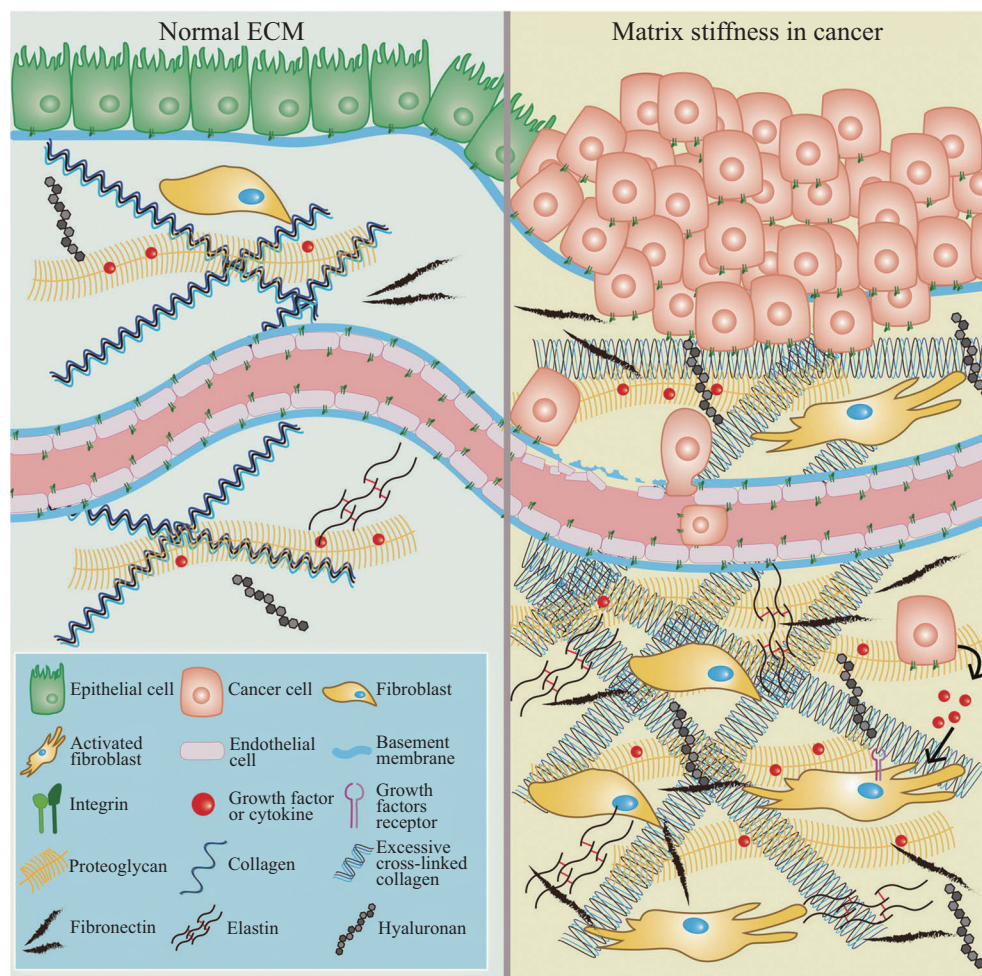
Fig.2 Mechanotransduction: macro to micro (quoted from reference [5])

在本文中, 我们需要明确的是硬度(或刚性, stiffness)被定义为组织或细胞在外力作用下的整体抗变形能力。在细胞或组织研究中, 我们可以通过量化组织或细胞在外力作用下的响应(例如通过AFM测量组织硬度或细胞刚度)来反映组织材料性质或细胞的机械行为。AFM测量结果的本质是准静态杨氏模量, 是加载于材料的应力和应变之间的关系。在组织或细胞中, 它被描述为拉伸或压缩力和形变之间的关系。我们和大多数同行一样, 将该参数和常识性的“刚度”相关联。用杨氏模量对硬度进行描述。

肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)的力学特征变化主要由肿瘤细胞和活化的基质细胞分泌并重构ECM所致^[40-42]。基质细胞常分泌转化生长

因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β): 诱导胶原蛋白、纤连蛋白、弹性蛋白和透明质酸等ECM成分的过度沉积^[43-45]。ECM的沉积与交联共同导致其硬度增加, 这不仅影响了肿瘤细胞表型, 还决定了肿瘤的生物行为^[46]。硬化的ECM可激活成纤维母细胞, 促使其向 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α SMA)阳性肌性成纤维细胞表型转变。这些细胞进一步分泌、交联并收缩ECM, 形成正反馈机制, 持续加剧细胞外基质硬化^[47]。

ECM硬化与多种实体瘤包括乳腺癌^[21,48]、胰腺癌^[49-50]、结直肠癌^[51]和脑癌^[52]等的进展密切相关。硬度增加不仅促进癌细胞侵袭和转移, 还通过力敏感分子感知并调控细胞行为^[49,53-55]。整合素是重要的力敏分子, 作为跨膜受体, 它感知ECM的硬度



正常组织(左)与肿瘤微环境(TME, 右)的细胞外基质(ECM)成分示意图显示, 与正常组织相比, 实体恶性肿瘤通常具有更高的硬度。这种硬度的增加主要源于TME中胶原蛋白和透明质酸(HA)的过度积累, 以及这些分子异常交联和排列的结构特性。在此过程中, 癌细胞和活化的成纤维细胞共同参与了ECM的重塑, 增强其刚性。这种变化从根本上影响了癌症发展中的诸多关键生物学过程。

Schematic representation of the ECM (extracellular matrix) composition of normal tissue (left) and TME (tumor microenvironment, right) shows that solid malignant tumors usually have higher stiffness compared to normal tissue. This increased stiffness is mainly due to the excessive accumulation of collagen and HA (hyaluronic acid) in the TME, as well as to the structural properties of these molecules, which are abnormally cross-linked and aligned. In this process, cancer cells and activated fibroblasts together participate in the remodeling of the ECM, enhancing its stiffness. Such changes fundamentally affect many key biological processes in cancer development.

图3 正常组织与肿瘤微环境中细胞外基质组成对比(引用自参考文献[26])

Fig.3 Schematic illustration of ECM components in normal tissue and the TME (quoted from reference [26])

和应力, 并通过FAK等信号分子, 将机械信号转化为生化信号^[56]。ECM硬度升高会导致整合素在细胞膜上聚集, 激活FAK, 并触发一系列下游信号通路(如Rho家族GTPase和YAP/TAZ): 调控细胞的迁移、增殖和存活^[21]。

研究表明, ECM硬化通过胶原蛋白交联激活整合素 $\beta 1$ -FAK通路, 增强了肿瘤细胞的迁移和侵袭能力^[57]。此外, ECM硬化促进了上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT): 上皮细胞失去极性并转变为具有迁移能力的间质细胞。LEVENTAL等^[16]研究证实, 硬化的ECM显著促进癌

基因激活和EMT发生, 增强了肿瘤细胞侵袭性。硬化的ECM不仅是肿瘤发展的伴随现象, 而且是其驱动因素。ECM硬化还可通过调控肿瘤细胞对生长因子和促炎因子的响应, 加剧细胞外基质的异常重塑。例如, 在乳腺癌和胰腺癌中, 硬化的ECM提高了肿瘤细胞对TGF- β 等促炎因子的敏感性, 从而形成了间质细胞-ECM-肿瘤细胞的正反馈, 推动了肿瘤进展。此外, 硬化的ECM通过形成物理屏障抑制免疫细胞浸润并阻碍药物渗透, 从而为肿瘤提供保护。

ECM的力学特性还与肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)的维持密切相关。CSC是一小群具有自我

更新能力和多能分化潜力的细胞,在肿瘤发生、复发和治疗抵抗中起关键作用。在硬化的ECM中,CSC比例显著增加,其自我更新和存活能力也得到增强。这主要通过整合素-FAK信号通路激活YAP/TAZ途径实现^[58-59],从而进一步促进CSC扩展并加剧肿瘤恶性程度。HUANG团队^[60]发现,细胞物理特性中的柔软性是具有干性的肿瘤细胞的固有标志。在混合肿瘤细胞群体中,绝大多数肿瘤细胞硬度大于0.7 kPa,少量肿瘤细胞硬度小于0.4 kPa,而硬肿瘤细胞不具有成瘤性,仅少量软肿瘤细胞具有以BCL9L调节蛋白作为标志物的成瘤性及干性。除此之外,软机械力微环境可通过ITGB8-YAP-MAFG信号通路调控中等硬度肿瘤细胞去分化^[61]。这样软物理特性使得肿瘤再生细胞通过MYH9介导的穿孔素成孔力削弱,导致软肿瘤再生细胞难以被T细胞杀死^[62]。

此外,ECM硬度的改变还会影响TME中的其他细胞成分,如血管内皮细胞和免疫细胞等。这种变化可能促进肿瘤组织内新生血管的形成(血管生成)以及免疫逃逸现象的发生。这些非肿瘤细胞通过与肿瘤细胞的相互作用,共同构成一个复杂的细胞社

区,从而显著影响肿瘤的生物学行为。因此,靶向调控肿瘤硬度或干预肿瘤细胞对ECM力学特性的反应,已成为肿瘤治疗研究的新方向。

1.2 肿瘤细胞的生物力学特征

总体而言,细胞是一种软物质,其力学特征可以通过不同技术进行表征。最常见也是最重要的技术之一是AFM,大多数细胞(包括癌细胞)弹性模量在0.1~10.0 kPa,几乎不会随细胞类型而变化^[63-68](表1)。

然而,在亚细胞层面,细胞具有显著的异质性。尽管整个细胞是柔软的,但其不同细胞成分却差异巨大。细胞骨架纤维在千兆范围内^[69]。其中中间丝、肌动蛋白丝和微管对形变的响应方式各不相同。微管和肌动蛋白主要抵抗压缩力,而中间丝则在承受张力方面表现最为优越^[70]。肌动蛋白丝不仅决定细胞的形态,还在指导细胞生长、迁移、分裂和分化等生物学行为中发挥重要作用。肌动蛋白还与肌球蛋白共同组成“应力纤维”(stress fiber):负责细胞骨架的收缩功能^[71]。

在大多数动物细胞中,细胞的弹性模量(又称刚度)主要由位于细胞膜下方的一种被称为“皮质肌动

表1 不同类型细胞的机械模量
Table 1 Mechanical moduli of distinct cells

细胞类型 Cell types	检测技术 Detection technology	模量 Modulus	模量值/kPa(条件) Modulus values /kPa (condition)
MSCs in differentiation	Micropipette aspiration	E	0.89 (osteogenic), 0.22 (adipose)
MSCs	AFM indentation	E	2.50 (spherical) ^a , 3.20 (extended) ^b
Smooth muscle cells	AFM indentation	E	5.90-7.70
Hepatocytes	AFM indentation	E	0.75-1.00
Hepatocellular carcinoma cells	AFM indentation	E	0.50-2.83
Thyroid cells	AFM indentation	E	1.20-2.60
Thyroid cancer cells	AFM indentation	E	1.30
Breast epithelial cells	AFM indentation	E	0.47-1.98
Breast cancer cells	AFM indentation	E	0.31-0.66
Kidney epithelial cells	AFM indentation	E	9.38
Kidney adenoma cells	AFM indentation	E	7.41
Kidney adenocarcinoma cells	AFM indentation	E	2.48
Bladder urothelial cells	AFM indentation	E	10.0
Bladder cancer cells	AFM indentation	E	1.40
Cervical epithelial cells	AFM indentation	E	1.20-1.32
Cervical squamous carcinoma cells	AFM indentation	E	0.35-0.47
Lens cells	AFM indentation	E	4.83 (nucleoli); 0.22 (cortical cells)

AFM: 原子力显微镜; E: 单轴弹性杨氏模量; MSCs: 间充质干细胞。a: 球形细胞因培养时间短而呈现圆形形态。b: 在持续培养中,细胞失去最初的球形形态,并在表面上扩展。

AFM: atomic force microscopy; E: uniaxial elastic Young's modulus; MSCs: mesenchymal stem cells. a: spherical cells take on a rounded morphology due to the short incubation time. b: in continuous incubation, the cells lose their initial spherical morphology and expand on the surface.

蛋白网”(cortex actin)的结构所决定。皮质肌动蛋白网是一种兼具机械刚性和高度可塑性的结构,以“张拉整体系统”(tensegrity structure, TS)的方式维持细胞的形状和完整性^[72]。此外,细胞骨架纤维产生的张力可以通过细胞-细胞和细胞-ECM的连接传播。这种张力不仅能够在细胞内应力纤维中积累,且作为细胞骨架与黏着斑(focal adhesion, FA)之间的纽带,对于细胞力学信号的传导和整合转导,以及组织的结构和功能都具有重要意义。

需要注意的是,细胞刚性并不仅仅由细胞骨架系统决定,还涉及细胞骨架与细胞内外环境的复杂相互作用。例如,在细胞迁移过程中,细胞膜表面最初形成的局部凸起(blebs)是一个典型案例。早期理论认为,这些凸起是由于皮质肌动蛋白纤维的局部切断导致弹性模量降低,结合渗透效应引发的静水压力升高,促使膜向外凸起。随后,肌动蛋白在该区域扩散并聚合稳定,最终形成丝状伪足^[73]。然而,另一种更可能的机制提出,皮质肌动蛋白的局部收缩压缩了邻近细胞质,进而增加了局部静水压力,从而推动了blebs的形成^[74]。

不同于水凝胶模型,细胞膜-细胞骨架-细胞器共同组成了一种被称为“活性凝胶”(active gel)的系统。由于肌球蛋白等分子马达的作用,细胞骨架纤维始终保持动态平衡,细胞膜也处于持续的流动状态。它们协同作用,传递并整合来自细胞-细胞以及细胞-ECM界面的各种力学信号。因此,在讨论细胞刚性时,必须充分考虑其异质性。此外,细胞的铺展程度^[75]和形状^[76]也会对刚性产生显著影响。

除此之外,细胞膜组分变化也会影响细胞的力学特征。细胞膜的经典模型,即脂质筏漂浮在流体环境中,还存在锚定在细胞骨架上的跨膜蛋白^[77],这些物体创造了一个动态围栏网络,阻碍了机械刺激在膜上的传播并导致了机械不均匀的环境^[78]。细胞膜张力被定义为单位长度的膜的二维变形所需的力,包括表面张力(与表面积相关)和面内张力(与膜曲率相关)。不同脂质、蛋白质和其他分子(即聚糖)之间的相互作用涉及膜形变有助于产生张力。胞吞胞吐过程中的膜脂质数量变化通过膜表面积调节膜张力的变化^[79-80]。原子力显微镜测量发现,配体与膜蛋白的结合会诱导纳米级细胞膜变形并增加细胞膜刚度^[81]。糖萼也已被证明会影响不同的膜形状和张力^[82],并被认为有利于膜变形以催化黏附蛋白的聚集^[83]。

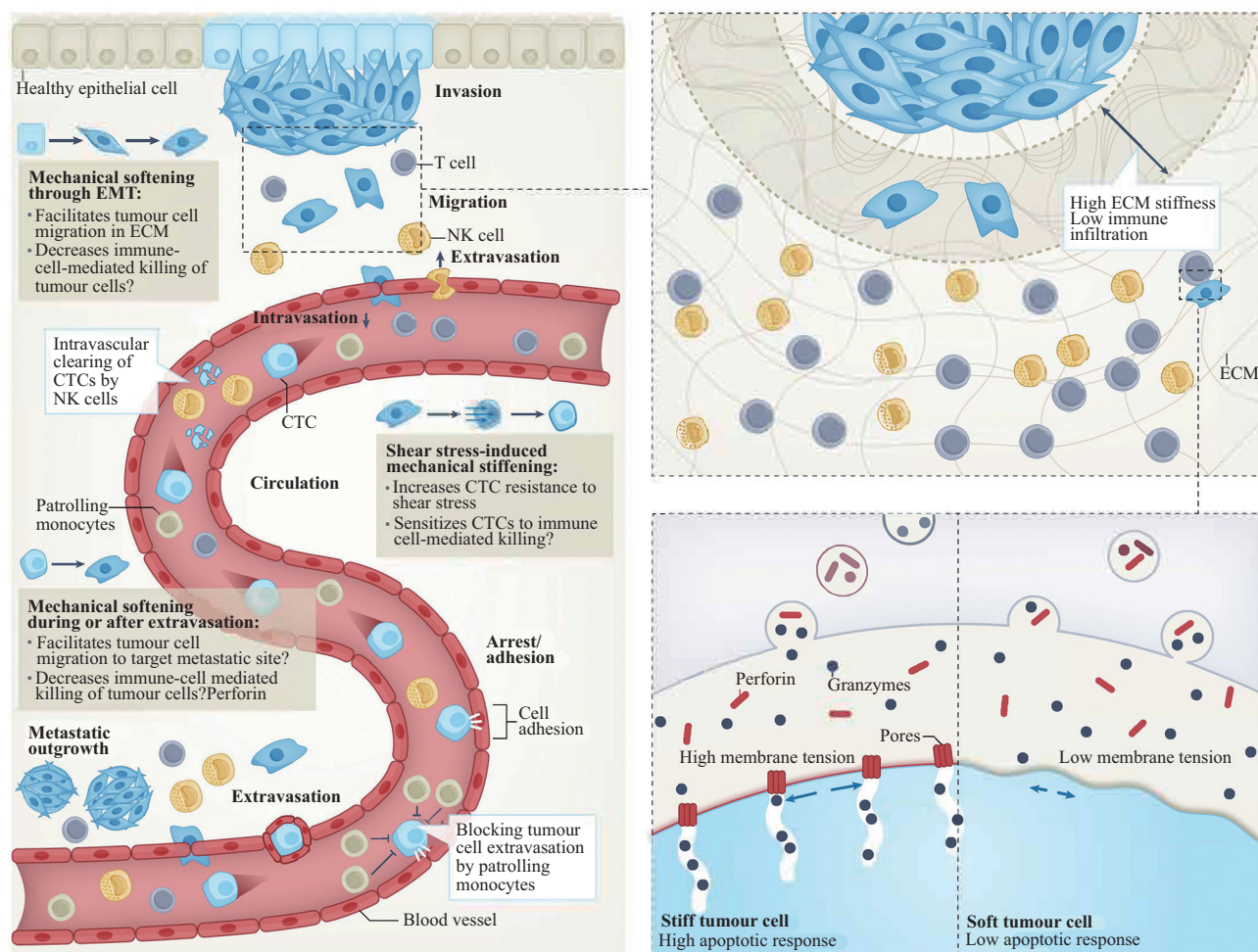
与正常细胞相比,癌细胞的力学特性发生显著变化,但这种变化的方向并不统一。一些研究发现癌细胞比正常细胞更硬^[84],另一些研究则认为癌细胞更软^[85-86]。显然,这种差异具有组织来源的特异性^[87]。癌细胞中的异常信号通路会影响细胞骨架相关蛋白的表达或细胞骨架的力学信号传递^[88]。这些变化不仅决定了癌细胞的力学特性,还可能影响整个肿瘤组织的力学环境。因此,癌细胞的信号转导具有高度异质性,这种异质性不仅在不同癌症类型之间存在差异,即使是同一种癌症内也有所不同,从而进一步导致细胞刚性的变化。

通常情况下,正常细胞的刚性较高,这主要归因于其稳定的细胞骨架和紧密的细胞-ECM连接。然而,在恶性转化过程中,癌细胞的骨架发生重组,刚性降低,柔软性增强^[89]。以乳腺癌为例,癌细胞刚度的下降使其能够更容易地在硬化的微环境中迁移^[19]。这种柔软性的增强通常与肌动蛋白和微管结构的解聚有关。降低细胞骨架的稳定性,癌细胞变得更易变形,从而提高了其在致密基质中的穿透能力。

细胞刚度的降低与癌细胞更强的转移能力密切相关^[90](图4)。SWAMINATHAN等^[91]研究发现,柔软的癌细胞比刚度更高的正常细胞更容易通过ECM中的狭窄孔隙,并且能够更快地离开原发部位。SURESH等^[69]则证明,癌细胞降低硬度,适应不同硬度的ECM,这使得癌细胞能够更容易地突破血管系统,并在远隔部位定殖。癌细胞刚性的变化不仅增强了其迁移和转移能力,还显著影响了肿瘤对治疗的抵抗能力。例如,在化疗过程中,较为柔软的癌细胞能够通过快速改变形状和刚性,增强对药物的抵抗作用并提高存活率^[92]。此外,STYLIANOPOULOS等^[93]的研究表明,癌细胞通过改变细胞骨架的排列,增强了药物外排泵的活性,从而减少了化疗药物的细胞内积累,导致了治疗抵抗。总而言之,肿瘤细胞的力学特性决定了其生物学行为。

1.3 生物力学信号敏感分子

从工程学角度看,肿瘤是一个多尺度力学耦合系统,由多个层面张拉的整体结构组成。该系统使细胞-细胞、细胞与ECM之间的信号能够有效传递,并增强了整体的响应能力。同时,系统中的元件既是感受器,也是效应器,使得细胞能够感知外部(其他细胞或ECM)力学信号,并将其转导到细胞内部,转化为生物化学反应,从而实现力学信号的感知和



左: 肿瘤细胞可能在其转移过程中调整自身的机械特性。在健康上皮细胞发生转化并形成原发性肿瘤之后, 部分癌细胞会在经历上皮-间质转化(EMT)并进行侵袭和迁移时变得更柔软。随后, 当它们进入血液循环并成为循环肿瘤细胞(CTCs)时, 它们会再次变硬。在这个过程中, 自然杀伤(NK)细胞可以在血管内清除CTCs, 巡逻的单核细胞可以阻止肿瘤细胞的外渗。右上: 肿瘤原发部位的特征表现为硬化的细胞外基质(ECM)和软化的肿瘤细胞。其机械特性对NK细胞和T细胞的抗肿瘤活性并不理想。右下: 肿瘤细胞的刚性有利于免疫突触(IS)的形成, 并增强免疫细胞依赖穿孔素和颗粒酶的细胞毒性活性。综上所述, 利用免疫细胞与变硬的肿瘤细胞之间最有可能发生相互作用的最佳时间窗口, 可能是一个有潜力的治疗策略。

Left: tumor cells may adapt their mechanical properties during their metastatic process. After healthy epithelial cells transform and form primary tumors, some cancer cells become softer as they undergo EMT (epithelial-mesenchymal transition) and undergo invasion and migration. Subsequently, they harden again when they enter the circulation and become CTCs (circulating tumor cells). During this process, NK (natural killer) cells can clear CTCs within the blood vessels, and patrolling monocytes can prevent tumor cell extravasation. Top right: The tumor primary site is characterized by a hardened ECM (extracellular matrix) and softened tumor cells. Their mechanical properties are not ideal for the anti-tumor activity of NK cells and T cells. Bottom right: Stiffness of tumor cells facilitates the formation of IS (immune synapses) and enhances the cytotoxic activity of immune cells dependent on perforin and granzyme. In summary, exploiting the optimal time window in which interactions between immune cells and stiffened tumor cells are most likely to occur may be a promising therapeutic strategy.

图4 肿瘤细胞通过调节其机械特性助力转移与侵袭(引用自参考文献[90])

Fig.4 Tumor cells facilitate metastasis and invasion by modulating their mechanical properties (quoted from reference [90])

响应。需要注意的是, 力学信号的传导与转导并非孤立发生, 而是通过多层次的相互作用和反馈机制紧密协调, 形成一个高度复杂的调控网络。力学信号的传导与转导本质上是细胞与ECM之间的信号交换, 确保肿瘤细胞能够有效感知和响应外界的力学微环境(即肿瘤微环境中的力学特征总和): 从而

实现增值、迁移、侵袭和耐药等多方面的适应性调节。其中, 力敏分子在这一过程中起着至关重要的作用^[94]。例如, 整合素(integrins)、FAK、YAP/TAZ和Rho家族GTPases等是肿瘤力学信号转导中的关键分子^[130](图5)。

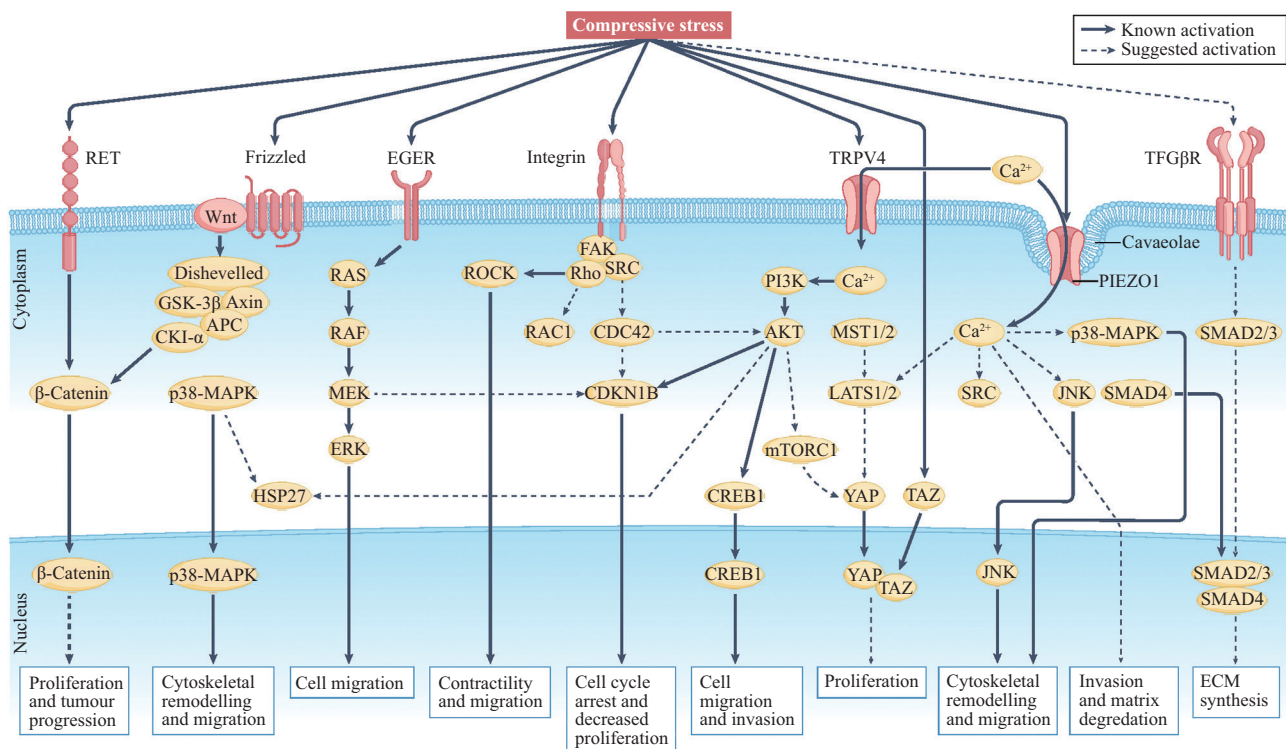
1.3.1 整合素 整合素在各种癌症类型中普遍高表

达,并具有独特的功能。CHANDRASHEKAR等^[95]的研究比较了24种整合素在肿瘤组织和正常组织中的表达水平:在头颈部鳞状细胞癌(16/24)、食管癌(13/24)、多形胶质母细胞瘤(15/24)、胆管癌(16/24)和胃腺癌(14/24)中均高表达,而在肺鳞状细胞癌(13/24)和肾嫌色细胞腺瘤(14/24)中则表现为低表达。整合素受体是一类异二聚体跨膜蛋白,通常由一个 α 亚基和一个 β 亚基组成,其不同力学特征的细胞外基质中表现出不同的表达模式和功能状态^[1](图6)。

作为跨膜受体分子,整合素不仅在力学信号转导中起桥梁作用,通过细胞膜连接ECM与细胞骨架,传递细胞外ECM的机械力。同时,整合素也是主要的机械感受器。力学信号,如ECM硬度和细胞间张力,通过整合素-黏着斑复合物传递进入细胞,激活下游信号通路^[96]。由于整合素不属于激酶家族,其信号转导激活需要招募细胞质激酶蛋白,如SRC家族激酶(Src family kinases, SFKs)、FAK和整合素连接激酶(integrin-linked kinase, IFL)。FAK在癌细胞中的

整合素信号转导中至关重要^[97],该过程中FAK的激活能够直接或间接激活下游信号通路,如PI3K/PKB、MEK/ERK和YAP/TAZ信号通路。

整合素在多个肿瘤生物学过程中发挥重要作用。在血管新生方面,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)可以上调 $\alpha v\beta 3$ 整合素表达并增强其与配体的结合能力^[98];EGFL7通过与 $\alpha v\beta 3$ 和 $\alpha 5\beta 1$ 整合素相互作用,促进血管生成^[99]; $\alpha 9$ 整合素在 β -catenin相关的肿瘤血管新生中发挥关键作用^[100]。在肿瘤转移方面,整合素 $\alpha 6\beta 1$ 和 $\alpha 6\beta 4$ 与肝转移相关,而 $\alpha v\beta 3$ 和 $\alpha v\beta 5$ 分别与前列腺和肺转移相关^[101-102]。肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)的整合素 $\alpha 11$ 与PDGFR β 结合,促进JNK信号转导,进而促进肌腱蛋白C(Tenascin-C, TNC)的表达,增强癌细胞的侵袭性^[103]。此外,整合素通过与其他信号通路的交互调控,维持肿瘤细胞的增殖信号。在乳腺癌中,整合素与EGFR和IGFR信号交互^[104-105],而在前列腺癌中,整合素与JNK1和TBK1信号交互^[106-107]。在免疫调控方面,



力敏分子和信号通路在肿瘤发展中的作用。实线表示已知的相互作用,虚线表示已知的路径交互作用,但尚未在受压缩应力的癌细胞中确认。Role of force-sensitive molecules and signaling pathways in tumor development. Solid lines indicate known interactions and dashed lines indicate known pathway interactions that have not been identified in cancer cells subjected to compressive stress.

图5 细胞外机械刺激诱导的癌细胞信号通路(引用自参考文献[130])

Fig.5 Extracellular mechanical stimuli induced signaling pathways in cancer cells (quoted from reference [130])

整合素通过调控 TGF- β 信号影响 IFN- γ 和 IL-2 的表达, 抑制 CD8⁺ T 细胞增殖, 促进 Treg 细胞中 Foxp3 的表达^[108-110]。

1.3.2 YAP/TAZ YAP(Yes-associated protein)和 TAZ(transcriptional co-activator with PDZ-binding motif)是关键的机械应力传感器, 主要受到机械转导的调节。尽管 YAP/TAZ 本身不直接结合 DNA, 它们需要 DNA 结合伴侣才能与染色质上的顺式调控元件结合。一旦细胞核中 YAP/TAZ 积累超过临界阈值, 伴侣诱导的基因表达程序就会增强癌细胞的基本特性, 如可塑性、耐药性、细胞增殖和转移能力等, 还包括一些非细胞自主机制, 如基质细胞激活、炎症、衰老、免疫反应和血管新生等。基于多形性胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)的单细胞分析表明, YAP/TAZ 处于维持 GBM 细胞可塑性和侵袭性基因调控网络的核心。YAP/TAZ 的抑制可能与肿瘤低分化和更强侵袭性相关^[58]。

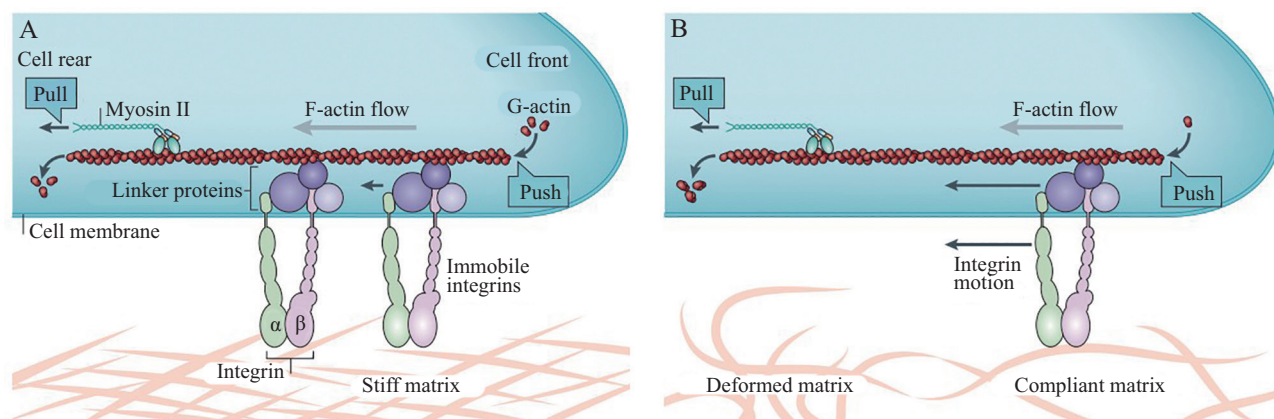
在体外, YAP/TAZ 在癌细胞系中通过转录直接诱导有丝分裂和 DNA 复制因子, 推动细胞周期进程并维持致癌转录因子的表达^[111]。YAP/TAZ 能够增强多种肿瘤类型对细胞毒性药物(如紫杉醇、阿霉素、顺铂)以及放疗和靶向治疗(如 RAF、MEK、ER、CDK4/6 和 ERBB2 抑制剂)的耐药性^[112-113]。有趣的是, 在结直肠癌治疗中, 化疗药物诱导的 FAK 依

赖性 YAP/TAZ 激活促进疾病复发, 这涉及细胞-ECM 黏附的重构, 并可能影响细胞骨架的重组。在肝癌中, YAP/TAZ 能预防索拉非尼诱导的铁死亡, 从而导致对索拉非尼的耐药性^[114-115]。

YAP/TAZ 在肿瘤远处的多个步骤中促进肿瘤播散。首先, 它们通过增强细胞迁移和侵袭性促进肿瘤扩散^[116], 其次, 它们有助于肿瘤细胞在循环系统中的存活^[117]以及跨越内皮细胞迁移^[118]。播散的肿瘤细胞通过 L1CAM 介导的血管内皮黏附, 表现出类似周皮细胞的行为, 从而唤醒休眠状态的转移细胞^[118]。

此外, YAP/TAZ 在肿瘤微环境中的基质细胞[如 CAFs、内皮细胞(endothelial cells, ECs)和周皮细胞(pericytes)]中也发挥重要作用^[119]。它们是肿瘤血管化的驱动因子, 肾细胞癌中 YAP/TAZ 缺失通过调节 VEGF 信号抑制血管新生^[120-121]。在肺癌中, YAP/TAZ 的高表达则能激活周围 ECs 中的 YAP/TAZ, 促进血管新生^[122]。

YAP/TAZ 的激活还会重新激活肿瘤微环境中的免疫调控, 使肿瘤细胞逃避免疫监视。在胰腺癌和前列腺癌中, YAP/TAZ 通过引起骨髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)的募集, 导致效应 T 细胞的免疫耐受^[123]。在结直肠癌中, YAP 过度活跃也会增加 MDSC 的密度, 进而导致不良的



刚性基质(A): 刚性基质能够有效抵抗整合素施加的拉力, 使得结合的整合素保持相对静止不动。这种力的稳定传递维持了高的加载率(loading rate): 从而触发细胞的特定响应。柔性基质(B): 柔性基质在受到力时会变形(如图中压缩的ECM所示): 使结合的整合素也向后移动。这种后退运动降低了所有受力元件的净加载率, 从而改变了细胞的响应模式。F-actin: F肌动蛋白; myosin II: 肌球蛋白II; integrin: 整合素。

Stiff matrix (A): the stiff matrix effectively resists the tensile forces exerted by the integrins, allowing the bound integrins to remain relatively stationary. This stable transmission of force maintains a high loading rate: thus triggering a specific cellular response. Compliant matrix (B): the compliant matrix deforms when subjected to force (as shown by the compressed ECM in the figure): this causes the bound integrins to move backwards. This backward movement reduces the net loading rate of all stressed elements, thus altering the cellular response pattern.

图6 力介导的整合素黏附(引用自参考文献[1])

Fig.6 Force-mediated regulation of integrin adhesions (quoted from reference [1])

临床预后。值得注意的是, YAP/TAZ在幼稚CD4⁺ T细胞中未检测到, 但在肿瘤Treg细胞中上调, 促进免疫耐受的微环境^[124]。效应CD4⁺和CD8⁺ T细胞中的YAP基因敲除可增强T细胞活化和肿瘤浸润^[125]。此外, 效应T细胞上的YAP激活受到机械转导的控制, 淋巴结硬化会增强YAP/TAZ的活性, 并促进效应T细胞的扩增^[126]。

1.3.3 Rho GTPases Rho GTPases是一类小G蛋白家族, 主要分为三类: Rho(RhoA、RhoB、RhoC)、Rac(Rac1、Rac2、Rac3、RhoG)和Cdc42(Cdc42、RhoQ、RhoJ)^[127], 它们充当分子开关, 在活性GTP结合状态和非活性GDP状态之间循环, 受鸟嘌呤核苷酸交换因子(guanosine nucleotide exchange factor, GEF)、GTP酶激活蛋白(GTPase-activating proteins, GAP)和鸟嘌呤核苷酸解离抑制剂(guanosine nucleotide dissociation inhibitor, GDI)的调控。

Rho GTPases在肿瘤的发生、进展、转移以及微环境相互作用中起着关键作用。例如, Rac1和Cdc42主要参与细胞的方向性运动。Rac1促进板状伪足的形成, 帮助细胞进行横向迁移; Cdc42则通过调控丝状伪足的形成, 确保细胞的定向迁移。在肿瘤微环境中, Rho GTPases与整合素和YAP/TAZ协同作用, 共同调控肿瘤细胞的运动能力和侵袭性。RIDLEY等^[128]总结了Rho GTPases在肿瘤细胞迁移中的核心作用。

通过基因敲除和药物抑制技术, 研究发现RhoA、Rac1和Cdc42在肿瘤细胞的迁移和侵袭中发挥不同但相辅相成的作用。RhoA促进细胞收缩和黏附斑动力学, 而Rac1和Cdc42则调控伪足的形成和细胞前进方向。研究表明, RhoA和Rac1在侵袭性较强的乳腺癌细胞中活性显著增强^[129]。值得注意的是, 在较为刚性的基质中, 细胞-ECM黏附比细胞间接触更为显著, RhoA的活性显著提高。这证明RhoA是机械转导的核心因子, 并通过FAK与增强的ECM黏着斑信号转导相关, 进而促进肿瘤进展^[130]。

此外, 成纤维细胞的激活、收缩、胶原的分泌和交联均依赖于RhoA激酶(Rho-associated coiled helix kinase, ROCK)的活性^[131]。肿瘤相关成纤维细胞中RhoA/ROCK的失调会导致异常的ECM沉积和重构, 从而改变肿瘤组织和细胞的生物力学特性, 进一步推动肿瘤的发生和进展。

2 生物力学在肿瘤治疗中的作用

肿瘤的力学特征对抗癌治疗的影响体现在化疗、放疗、免疫疗法及靶向疗法等多个方面, 其不仅影响肿瘤细胞的生物学特性, 还直接影响各种治疗策略的效果^[93]。

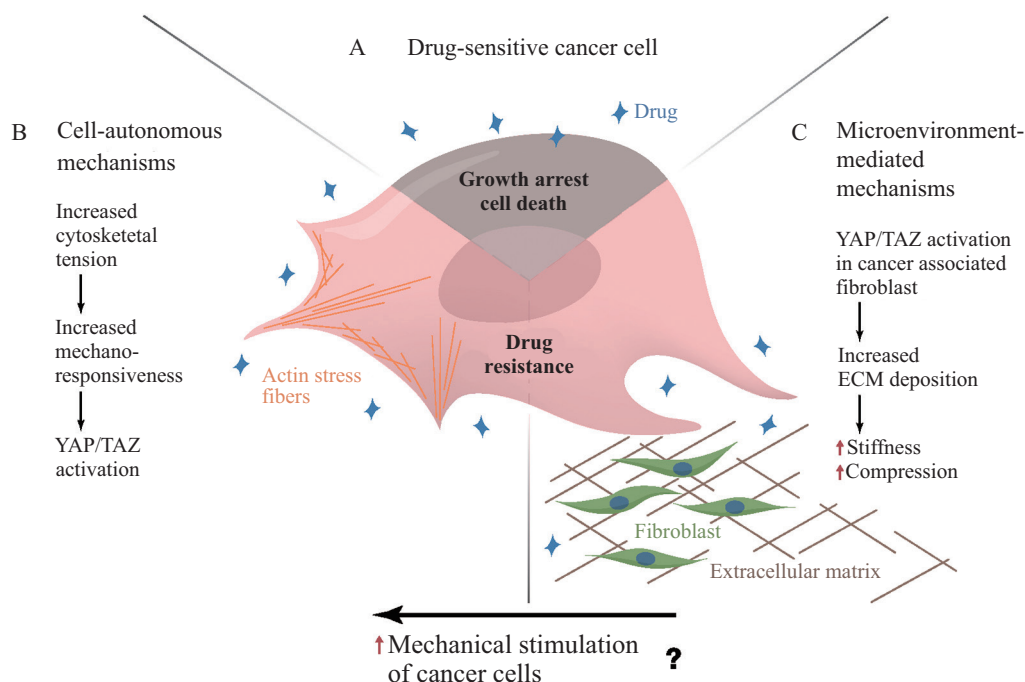
2.1 力学特征改变对化疗效果的影响

化疗是目前临床上常用的肿瘤治疗方法之一, 但由于肿瘤细胞的耐药性和药物递送效率有限, 化疗往往面临治疗效果不佳的问题。在硬化的ECM中, 肿瘤细胞通过增强与ECM的黏附力增加细胞刚性, 从而提高对化疗药物的抗性^[132]。此外, 肿瘤组织中的高间质压力和异常沉积的胶原限制了药物的有效渗透, 同时促进了细胞内药物外排泵的活性, 进一步增加了细胞的耐药性^[133]。

ECM硬度增高对肿瘤化疗耐药的影响是一个复杂的过程。细胞外基质硬度的增加可以通过以下途径影响肿瘤化疗耐药性: (1) 诱导多药耐药蛋白的表达; (2) 维持肿瘤细胞干性; (3) 促进细胞DNA修复; (4) 抑制肿瘤细胞凋亡; (5) 诱导肿瘤细胞发生EMT; (6) 激活肿瘤细胞内连接蛋白(如YAP)相关信号通路^[56](图7); (7) 激活肿瘤细胞整合素相关信号通路; (8) 诱导肿瘤细胞自噬; (9) 诱导肿瘤细胞药物外排转运蛋白的表达。

例如, 使用模拟GBM肿瘤微环境的多空壳聚糖透明质酸支架进行3D培养时, 高硬度支架下的GBM细胞下调基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的表达: 对替莫唑胺的敏感性降低, 其机制与多药物转运蛋白和缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)等耐药相关基因表达上调有关^[134]。此外, 研究发现, 基质硬度增高抑制RAP2-MAP4K信号通路, 减少泛素分子磷酸化, 进而通过去磷酸化的泛素分子激活RNF8诱导的泛素化信号, 招募下游DNA修复分子, 增强肿瘤细胞的DNA修复效率和遗传毒性药物敏感性^[135]。在肝细胞癌中, STEAP3和PD-L2确定了基质刚度损害铁死亡和抗肿瘤免疫, 培养在高硬度底物上的肿瘤细胞在顺铂作用下的细胞凋亡明显少于在低硬度底物上培养的细胞^[136]。

此外, 在胰腺癌中, 基质硬度增高可以诱导肿瘤细胞发生上皮-间质转化并激活相关分子与信号通路(包括波形蛋白表达水平的增加、E-钙黏蛋白表达水平的降低、Wnt/ β -catenin、YAP/TAZ核定位



A: 药物敏感性癌细胞。B: YAP/TAZ激活的机制涉及细胞自主事件, 例如细胞骨架重排导致细胞对机械刺激的敏感性增加。C: 细胞外事件也可以激活YAP/TAZ, 例如细胞外微环境的重构导致局部硬度和压力的增加。这两种机制的潜在协同作用, 可能诱导癌细胞中YAP/TAZ的核积累, 从而导致癌细胞的药物抵抗。

A: drug-sensitized cancer cells. B: the mechanism of YAP/TAZ activation involves cell-autonomous events, such as cytoskeletal rearrangement leading to increased cellular sensitivity to mechanical stimuli. C: extracellular events can also activate YAP/TAZ, such as remodeling of the extracellular microenvironment leading to increased local stiffness and pressure. The potential synergistic effect of these two mechanisms may induce nuclear accumulation of YAP/TAZ in cancer cells, leading to drug resistance in cancer cells.

图7 YAP/TAZ的激活促进肿瘤耐药(引用自参考文献[56])

Fig.7 YAP/TAZ activation facilitates drug resistance in tumors (quoted from reference [56])

以及细胞形状向间充质表型的变化), 从而降低胰腺癌对紫杉醇的敏感性^[137]; 在胃癌中, 钙调蛋白1(calponin 1, CNN1)高表达 CAFs介导基质硬化, 激活 ROCK1/MLC通路并促进YAP的核转位, 诱导胃癌对5-氟尿嘧啶的抗性^[138]。在乳腺癌中, 低硬度ECM通过抑制ILK介导的整合素信号通路上调肿瘤细胞的自噬水平, 从而抑制其对他莫昔芬的治疗反应^[139]。在胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)中, 基质硬度增高诱导肿瘤细胞CD44受体的表达上调, CD44与透明质酸相互作用, 进而介导药物转运蛋白的增加, 促进化疗药物的外排^[140]。

为了克服这些问题, 研究人员提出了几种策略, 例如通过使用基质降解酶(如PEGPH20)来破坏硬化的ECM, 从而增强药物的渗透性^[141]。此外, 靶向整合素-FAK信号通路的药物也已被证明能改善肿瘤微环境的渗透性, 进而提高化疗效果。JAIN等^[142]探讨了ECM硬化如何影响药物递送效率。研究表明了基质硬化显著降低了药物在肿瘤组织中的渗透性。

通过联合使用ECM降解酶和化疗药物, 研究人员成功提高了药物的递送效率和治疗效果^[142]。STYLIANOPOULOS等^[143]则研究了间质压力对药物递送的影响。肿瘤内部的高间质压力通过压缩血管和阻碍药物扩散, 显著降低了化疗药物的有效性。通过降低间质压力, 研究人员显著提高了药物在肿瘤组织中的渗透性, 并有效抑制了肿瘤的生长。

2.2 力学特征改变对放疗效果的影响

放疗是一种通过高剂量辐射破坏肿瘤细胞DNA的治疗方法, 但其效果受肿瘤微环境力学特性的显著影响。肿瘤微环境中的高内压、硬化的ECM和细胞间张力可能通过改变肿瘤细胞的形态和结构, 进而影响其对辐射的敏感性。研究表明, 硬化的ECM和高内压降低了肿瘤细胞的氧合作用, 从而增强了它们的耐辐射性。在肿瘤微环境中的低氧区域, 细胞通过激活HIF-1 α 等应激信号通路提高了放射耐受性^[39]。此外, 增加的细胞张力通过增强癌细胞的抗氧化能力, 抑制了放疗引起的细胞凋亡。在放疗

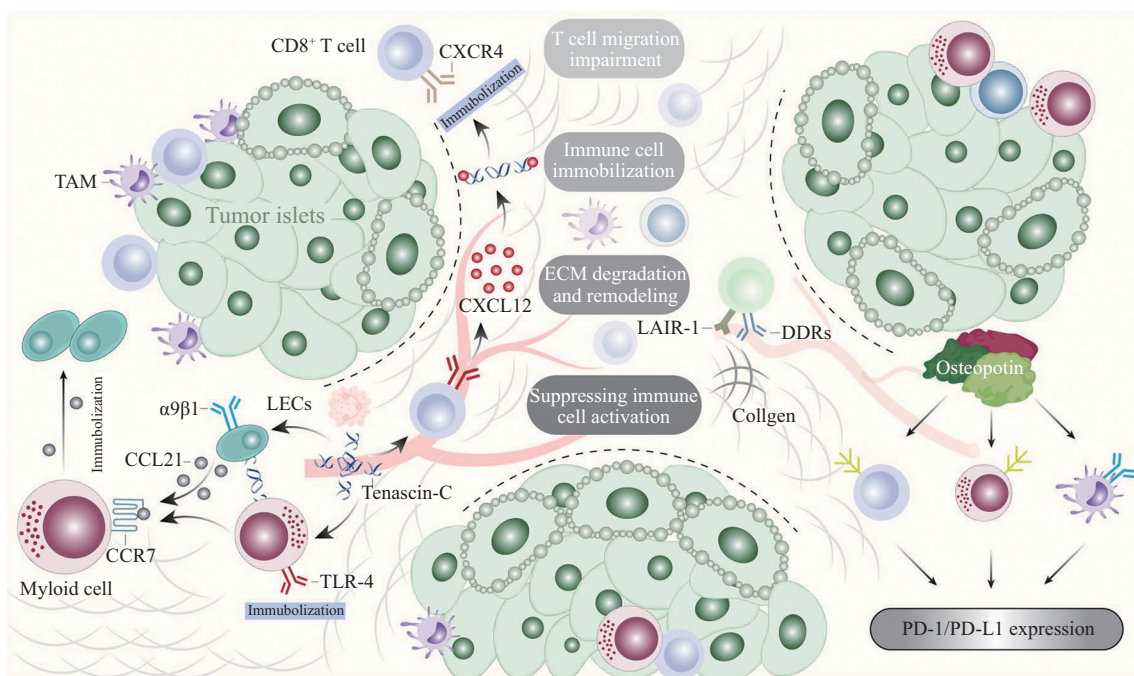
过程中, RhoA通过激活ROCK激酶, 促进肌动蛋白应力纤维的形成, 增加细胞对外部机械力的适应能力, 从而提高了放射抗性。因此, 细胞的氧合状态和骨架稳定性在放疗效果中起着至关重要的作用。研究人员正在探索通过靶向细胞骨架重组, 或改善肿瘤的缺氧状态来增强放疗效果。例如, 使用肿瘤微环境调节剂(如低氧修饰剂、血管生成抑制剂等)可以改善肿瘤的氧供, 从而提高放疗效果^[40]。

另外, 特定的力学信号通路的激活也直接导致了放疗治疗的耐药性。YAP/TAZ在这一过程中起着重要作用。作为机械应力的传感器, YAP/TAZ能够被硬化的ECM激活, 并在细胞核内调控与存活和增殖相关的基因表达^[41]。LAMAR等^[42]的研究表明, YAP/TAZ的活性与肿瘤细胞的放疗耐药性密切相

关, 放疗后肿瘤组织中的YAP/TAZ活性显著增加。

2.3 力学特征改变对免疫治疗的影响

免疫疗法近年来成为肿瘤治疗中的新兴领域, 主要通过激活机体免疫系统来清除肿瘤细胞。然而, 正常的微环境经历成纤维细胞转化成CAF、ECM重塑、胶原蛋白、层黏连蛋白和蛋白聚糖沉积形成高硬度纤维化环境及免疫抑制环境启动等变化成为肿瘤微环境, 肿瘤微环境的力学特性对免疫细胞的渗透和功能发挥了负面作用。硬化的ECM和高内压通过物理屏障限制免疫细胞的浸润^[159](图8), 影响T细胞和自然杀伤细胞(natural killer cell, NK细胞)的活性。同时, ECM成分和机械变化导致机械信号转导增加, 可调节癌细胞中的下游因子, 包括Twist相关蛋白1(Twist1)、锌指蛋白(Snail)、 β -catenin、



肿瘤微环境(TME)中的细胞外基质(ECM)通过多种机制构建免疫抑制环境, 从而促进免疫逃逸。首先, ECM组分的密度增加及其修饰显著提高了基质刚性, 通过形成物理屏障阻碍免疫细胞向肿瘤巢内迁移, 或通过与免疫细胞表面受体(如DDRs和LAIR-1)的相互作用直接抑制免疫功能。其次, ECM中的Tenascin-C将免疫细胞固定在基质中, 与免疫抑制性细胞或间质细胞相互作用, 限制其迁移能力。此外, 骨桥蛋白(osteopontin)还能够诱导免疫细胞表面PD-1/PD-L1的表达, 进一步增强免疫抑制作用。通过以上机制, ECM从物理屏障、细胞固定到信号转导, 全方位削弱了免疫细胞的抗肿瘤功能。

The ECM (extracellular matrix) in the TME (tumor microenvironment) facilitates immune escape by constructing an immunosuppressive environment through multiple mechanisms. First, the increased density of ECM components and their modifications significantly increased matrix stiffness, which hindered the migration of immune cells into tumor nests by forming a physical barrier, or directly suppressed immune function through interactions with immune cell surface receptors (e.g., DDRs and LAIR-1). Second, Tenascin-C in the ECM anchors immune cells in the stroma, interacts with immunosuppressive or mesenchymal cells, and restricts their migratory ability. In addition, Osteopontin induces the expression of PD-1/PD-L1 on the surface of immune cells, which further enhances the immunosuppressive effect. Through the above mechanisms, ECM impairs the anti-tumor function of immune cells from physical barriers, cell immobilization to signal transduction.

图8 ECM阻碍免疫细胞的激活和迁移(引用自参考文献[159])

Fig.8 ECMs attenuate activation and migration of immune cells (quoted from reference [159])

HIF-1 α 和原癌基因酪氨酸蛋白激酶Src, 这些下游因子在抗肿瘤免疫治疗中发挥重要的作用。硬化的ECM通过ROCK-肌球蛋白IIA-F-肌动蛋白机械信号通路来促进TRIM14清除产生的非肌球蛋白重链IIA(NMHC-IIA)-F-肌动蛋白应激纤维, 从而加速环磷酸鸟苷(GMP)-AMP合酶(cGAS)的自噬降解以减弱肿瘤免疫原性。抑制这种机械信号通路可以提高免疫治疗效果, 从而有效治疗实体瘤^[144]。在肿瘤浸润的淋巴结中, 显著增加的固体应力损害了淋巴细胞的归巢能力, 导致了免疫功能失效, 进而促进了肿瘤细胞在淋巴结中的存活和逃逸^[144]。

在肿瘤微环境中, 硬化的ECM促进肿瘤相关成纤维细胞(CAF)分泌抑制免疫反应的细胞因子(如TGF- β): 同时调节肿瘤细胞表面的免疫检查点分子表达, 抑制免疫系统有效识别和清除肿瘤细胞。例如, 肿瘤细胞在硬化的微环境中通过增强PD-L1表达来逃避免疫系统的监视。

为了解决这些问题, 研究人员提出了多种策略, 如靶向TGF- β 通路以解除免疫抑制, 或使用免疫检查点抑制剂增强免疫反应。此外, 改善肿瘤微环境的力学特性(如基质降解、减压等)来提高免疫细胞的渗透性和活性, 已成为提升免疫治疗效果的热研究方向。目前正在使用小分子赖氨酰氧化酶(lysyl oxidase, LOX)抑制剂PXS-5505A与阿替利珠单抗和贝伐珠单抗联合进行评估肝细胞癌患者的I/II期试验[NCT05109052]。对于进行性NF2突变的脑膜瘤患者, FAK抑制剂康太替尼(CT-707)与PD-1抑制剂特瑞普利单抗和化疗药吉西他滨联合使用, 目前正处于Ib/II期试验。最有前途的FAK抑制剂地法替尼(VS-6063)与PD-1阻断抗体帕博利珠单抗的联合治疗试验也在进行中(NCT02758587、NCT03727880)。对抗纤维化最有效的氯沙坦作为血管紧张素II受体的拮抗剂, 可抑制I型胶原蛋白的产生, 用于治疗局部晚期胰腺癌患者的II期试验。ARB氯沙坦可以通过抑制RhoA-YAP轴抑制I型胶原在CAFs中的表达, 还可以在体内将“披甲冷肿瘤”的表型彻底逆转为软和热, 使肿瘤对免疫检查点抑制剂治疗的反应更高^[145]。HOU等^[146]通过原位纳米复合水凝胶系统LOS&FeOX@Gel, 将治疗药物有效和特异性地输送到肿瘤中, 其中氯沙坦的缓释通过减少ECM沉积及其降低相关的固体应力来有效重塑肿瘤机械微环境, 从而增强奥沙利铂的功效及其免

疫作用, 这种水凝胶系统极大地使化疗后肿瘤对检查点阻断疗法敏感, 显示出对癌症转移的协同治疗效果。

2.4 力学特征改变对靶向治疗的影响

靶向治疗通过特异性靶向肿瘤细胞的信号分子或通路来实现抗肿瘤效果。然而, 在肿瘤微环境的力学重塑过程中, 力学信号通过调节肿瘤细胞的信号通路, 影响靶向治疗药物的效果。在硬化的ECM中, 肿瘤细胞通过增强整合素-FAK-RhoA信号通路来调控细胞骨架重构, 从而影响细胞膜表面靶点分子的丰度, 获得对靶向药物的耐药性^[147]。

新血管的形成, 是由各种促血管生成和抗血管生成分子调节的复杂、动态过程, 在肿瘤生长、侵袭和转移中起重要的作用。基于肿瘤血管新生而形成的抗肿瘤血管生成治疗已成为靶向治疗的重要手段之一^[148]。然而, 抗肿瘤血管生成治疗抵抗已成为影响病人长期生存的重要原因。其中, 外基质硬度已被证实为抗肿瘤血管生成治疗抵抗的重要因素。研究发现在结直肠肝转移病灶中, 肝转移相关成纤维细胞构建的高基质硬度环境通过诱导肿瘤血管内皮连接结构被破坏, 抑制抗血管生成药物的递送^[149]。同时, SHEN等^[149]研究发现基质硬度通过YAP/TAZ入核激活诱导内皮细胞增殖, 对抗血管生成药物的疗效产生抗性。此外, LIAO等^[150]研究发现以贝伐珠单抗为代表药物的抗血管生成治疗方案可诱导肝星状细胞通过脂滴丢失方式激活, 进而诱导肝转移灶基质硬度增加, 同时肝星状细胞与肿瘤细胞间发生脂质代谢串扰诱导肿瘤细胞脂肪酸氧化重编程, 从而促进肿瘤细胞增殖。

除抗肿瘤血管生成治疗外, 也有研究团队发现以其他分子为治疗靶点的靶向治疗抵抗与外基质硬度密切相关。例如, SU等^[151]研究发现曲妥珠单抗可与CD16⁺成纤维细胞相互作用, 通过SYK-VAV2-RhoA-ROCK-MLC2-MRTFA信号通路促进CD16⁺成纤维细胞基质生成增加及基质收缩增强, 从而增加外基质硬度, 进而导致血管压缩, 削弱曲妥珠单抗的治疗作用。

多项临床试验尝试使用外基质硬度相关靶点药物与靶向治疗策略联合使用(如NCT04676529: LOX抑制剂与JAK1/2抑制剂联用; NCT02627274: FAP抑制剂与曲妥珠单抗或西妥昔单抗联用; NCT03900793: 氯沙坦与舒尼替尼

联用; NCT05512208/NCT04720417/NCT05787561/NCT04620330/NCT04625270/NCT05669482: FAK抑制剂与RAF/MEK抑制剂联用), 有望改善病人生存质量。

在转移性结直肠癌的抗血管生成治疗中, 硬化ECM能够通过YAP/TAZ独立于VEGF激活肿瘤血管新生, 影响抗血管生成治疗的疗效^[30]。研究表明, 降低ECM硬度能够增强抗血管生成治疗的效果, 显著提高转移性结直肠癌患者的生存期。力学特征改变在肿瘤靶向治疗中的作用至关重要, 正常化这些力学特征, 可能成为克服治疗抵抗并提高疗效的有效策略之一。

3 力学靶向治疗与力医学

力学靶向治疗是专门设计开发用于改善组织的机械环境的特殊治疗手段, 也被称为机械疗法。大多数细胞毒性癌症治疗, 如化疗、靶向治疗和免疫治疗, 通过肿瘤细胞死亡和消耗来缓解实体瘤压力, 手术切除肿瘤也可以实现固体应力缓解。与此相辅相成的力学治疗方法是多种多样的, 力学信号沿胞外-胞膜-胞内多位点多通路传递, 关键在于通过介导ECM合成与降解调控ECM硬度, 靶向力学传感器及其下游力学转导途径。

3.1 力敏分子靶点的治疗前景

3.1.1 整合素、FAK、YAP/TAZ等力学信号靶点的抑制剂 近年来的研究进展主要探索了细胞力学信号转导在肿瘤进展中的作用, 尤其是关键效应分子(如Piezo、整合素、YAP/TAZ)和信号转导途径(如TGF- β /Smad、JAK/STAT、RhoA/ROCK)在肿瘤机制中的重要性。这些研究为识别与力学信号相关的机制和治疗靶点提供了有力的支持, 特别是在整合素、FAK、YAP/TAZ等机械信号靶标在癌症进展和转移中的作用。

整合素作为药理学靶点的研究已有近40年历史, 临床试验中, 基于整合素的治疗药物类型包括小分子、抗体、合成模拟肽、抗体-药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC)、嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR) T细胞疗法等^[45]。最近的临床试验(如NCT04389632和CTR20221496)开始研究选择性靶向 $\beta 6$ 和 $\alpha v \beta 3$ 的ADC和PDC, 以靶向实体瘤。基于isoDGR或RGD肽的纳米治疗剂输送至整合素受体, 有望提高药物结合与释放的效率, 展示出整合

素在癌症治疗中的重要应用前景^[43,152-154]。目前, 靶向 $\beta 7$ CAR T细胞治疗的OPC-415已进入II期研究, 整合素 $\alpha v \beta 3$ -和 $\alpha v \beta 6$ -CAR T细胞在黑色素瘤、三阴性乳腺癌和胆管癌等实体瘤中的治疗潜力也显示出希望^[155-156]。关于YAP/TAZ抑制药物, 研究分为三类: I类药物作用于YAP/TAZ活性刺激剂的上游调节因子; II类药物直接作用于YAP/TAZ或TEAD, 破坏它们的相互作用; III类药物靶向YAP/TAZ的致癌下游转录基因^[157]。目前, 几种靶向FAK激酶活性或其非依赖性支架功能的分子正在临床前试验阶段, 前景广阔的候选药物包括小分子ATP竞争性抑制剂^[158]。

3.1.2 力学信号调控药物与传统化疗的联合治疗策略 机械信号调节药物与常规化疗的联合治疗策略为提高癌症治疗效果提供了一种有前途的方法。通过靶向特定力学信号分子并结合不同的化疗药物, 研究人员旨在改善癌症治疗的效果, 并为患者提供更有效的治疗选择。

研究表明, 整合素通过与PI3K/AKT、MAPK和Wnt信号通路的相互作用, 促进顺铂(Cisplatin, CDDP)耐药, 并调节CDDP介导的肿瘤细胞凋亡。这表明整合素作为改善肿瘤细胞对CDDP反应的治疗靶点具有潜力^[159]。此外, 最近的临床前研究表明, FAK与抗癌治疗耐药性密切相关。FAK/Src激酶抑制剂目前正在临床试验中进行测试, 并与靶向治疗或化疗(例如NCT03875820和NCT02389309)联合使用时显示出有希望的结果。FAK抑制剂与其他药物联合使用, 已在临床中被证明能有效逆转化疗或靶向治疗的失败, 并提高基于免疫的实体瘤治疗效果^[160]。小分子抑制剂GNE-7883通过与转录增强相关结合域(transcription enhanced associate domain, TEAD)脂质口袋结合, 变构性地阻断YAP/TAZ与所有人类TEAD旁系同源物的相互作用, 从而有效降低染色质的可及性(特别是TEAD 基序处), 进而抑制多种细胞系模型中的细胞增殖, 并在体内表现出强大的抗肿瘤效应。此外, GNE-7883还能有效克服对KRAS G12C抑制剂的内在和获得性耐药, 显示出在多种临床前模型中的优异表现^[161]。

3.2 基质调控与肿瘤微环境的力学调节

3.2.1 ECM硬度调控的辅助治疗策略 ECM通过重塑过程在肿瘤进展和免疫逃逸中起着关键作用^[162]。调节ECM硬度和肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophages, TAM)的极化方向被认为是一种潜在的

肿瘤免疫逃逸补救策略^[163]。靶向ECM硬度作为癌症进展的治疗策略, 已被认为是一种有前途的方案^[164]。研究表明, 靶向ECM硬度有望改善乳腺癌在辅助放疗后的治疗效果^[165]。此外, CHAUHAN等^[166]探讨了通过物理手段调节ECM硬度的可能性, 研究人员发现通过超声波成功降低了肿瘤微环境中的ECM硬度, 显著增强了化疗药物的渗透性和治疗效果。因此, 机械生物学策略, 特别是靶向ECM硬度, 为改善癌症治疗结局提供了一条有前景的途径^[167]。

癌细胞招募并激活CAF, 通过胶原蛋白和纤连蛋白等基质成分的沉积, 诱导ECM硬度增加和ECM成分变化, 而抗纤维化药物可缓解纤维组织介导的固体应力, 其中氯沙坦诱导CAF活性正常化, 通过减少胶原蛋白I和透明质酸, 改善肿瘤灌注和药物递送, 在与其他抗肿瘤治疗相结合的试验中表现出可观的疗效^[168]。例如氯沙坦与FOLFIRINOX和9-ING-41(GSK-3 β 酶的阻断剂)的II期试验(NCT05077800): 一项在头颈部鳞状细胞癌中联合氯沙坦、放疗和抗PD-1单抗的Ib期试验(NCT06211335)。其他抗纤维化药物如曲尼司特和吡非尼酮, 都具有与洛沙坦相似的TME重塑益处, 目前分别处于鼻咽癌的II期试验(NCT05626829)以及头颈部鳞状细胞癌和非小细胞肺癌的I/II期试验(NCT06211335、NCT03177291)。

3.2.2 基质降解酶在肿瘤治疗中的应用 基质降解酶在肿瘤治疗中通过调节ECM, 发挥增强抗肿瘤疗效的重要作用。主要参与基质重塑的酶包括MMPs、纤溶酶原激活剂、非典型蛋白酶、胶原酶、透明质酸酶和菠萝蛋白酶^[169-170]。这些酶通过修饰ECM蛋白聚糖, 影响肿瘤进展^[171]。尽管临床前研究了其他用于基质消化的酶, 例如给予外源性MMPs和胶原酶, 但是这些研究的效果并不一致, 可能是由于这些酶及其基质底物在癌细胞侵袭和肿瘤抑制中的双重参与^[172-173]。

在癌症免疫疗法中, 使用ECM降解酶(如PEGPH20)进行肿瘤预处理, 可以增强CAR T细胞的疗效^[174]。重组透明质酸酶(如PEGPH20)已在多种实体瘤类型中显示出潜力, 特别是在PDAC中。THORNE等^[175]的研究表明, PEGPH20能够显著降低肿瘤组织的固态应力, 并提高化疗药物的渗透性和疗效。其他试验正在进行中, 包括PEGPH 20和利伐扎班(NCT02921022)或PEGPH20和抗PD-

L1(NCT03193190)的化疗组合。因此, 靶向ECM等非细胞成分是癌症治疗中一个有前景的方向^[176]。

3.3 力医学的未来方向

相关研究表明, 利用患者肿瘤及其周围微环境的独特机械特性来定制治疗方案, 可能改善肿瘤治疗效果。这些研究进展凸显了个性化力学治疗的巨大潜力。将弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)等患者特异性临床数据整合到连续机械模型中, 可以提高对多形性GBM肿瘤发生发展过程与治疗反应的预测准确性^[177]。此外, 利用患者特异性MRI数据初始化的生物力学模型可预测乳腺癌患者对新辅助治疗的个体反应, 其效果优于传统的预测模型^[178]。

肿瘤微环境的机械特性, 如ECM的硬度和结构, 在肿瘤进展和耐药性中起着至关重要的作用。针对这些机械特性提供的治疗策略, 可能为癌症治疗带来新的突破^[179-180]。例如, 超声波和磁场等机械刺激可用于推动癌症治疗, 并与其他治疗方法产生协同效应^[181]。此外, 源自患者的体内外模型, 如肿瘤器官组织和生物打印肿瘤芯片模型, 可以复制原生肿瘤的结构、生化和生物物理特性, 这些模型可用于评估患者对化疗、放疗和其他治疗的特异性反应^[182-184]。

另外, 运动和机械刺激在肿瘤治疗中的潜力也得到了关注。在晚期乳腺癌和溶骨性骨转移患者中, 通过有针对性的运动进行机械刺激, 已显示出抑制肿瘤生长和促进骨骼保存的潜力^[185]。因此, 基于患者的特定机械特征定制肿瘤治疗方案不仅可行, 而且有望显著改善治疗效果。

力医学作为一门新兴的肿瘤治疗领域, 展示了广阔的应用前景。未来的力医学将不仅仅局限于靶向力敏分子, 还将通过调控整个肿瘤微环境的力学特性, 结合免疫治疗等新型疗法, 进一步提高肿瘤治疗效果。个性化力学治疗是未来力医学发展的重要方向。通过结合患者的特定力学特征, 如基质硬度、血管渗透性等, 制定个性化的机械力学治疗方案, 能够显著提高治疗的精准性和效果。这一理念与精准医学的趋势相吻合, 有望成为未来肿瘤治疗的核心策略。

4 结论与展望

生物力学在肿瘤的发生、发展、转移及治疗抵抗中扮演着至关重要的角色。深入研究肿瘤微环境

中的力学特性及力敏分子的调控机制,不仅能够帮助我们更好地理解肿瘤的复杂性,也为开发新的治疗策略提供了坚实的理论基础。机械力学靶向治疗和力医学作为新兴的肿瘤治疗领域,展现了针对肿瘤微环境力学特性的治疗策略在提高疗效方面的巨大潜力。未来,随着机械力学治疗与免疫治疗、精准治疗的有机结合,力医学有望成为肿瘤治疗的重要组成部分,为患者提供更加个性化和高效的治疗方案。

参考文献(References)

- [1] HUMPHREY J D, DUFRESNE E R, SCHWARTZ M A. Mechanotransduction and extracellular matrix homeostasis [J]. *Nat Rev Mol Cell Bio*, 2014, 15(12): 802-12.
- [2] CHARRAS G, SAHAI E. Physical influences of the extracellular environment on cell migration [J]. *Nat Rev Mol Cell Bio*, 2014, 15(12): 813-24.
- [3] CHEN C S. Mechanotransduction: a field pulling together [J]? *J Cell Sci*, 2008, 121(20): 3285-92.
- [4] NIA H T, MUNN L L, JAIN R K. Physical traits of cancer [J]. *Science*, 2020, 370(6516): eaaz0868.
- [5] CAO R, TIAN H, TIAN Y, et al. A hierarchical mechanotransduction system: from macro to micro [J]. *Adv Sci*, 2024, 11(11): e2302327.
- [6] HAHN C, SCHWARTZ M A. Mechanotransduction in vascular physiology and atherogenesis [J]. *Nat Rev Mol Cell Bio*, 2009, 10(1): 53-62.
- [7] KIM M, HEO G, KIM S Y. Neural signalling of gut mechanosensation in ingestive and digestive processes [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2022, 23(3): 135-56.
- [8] POLING H M, WU D, BROWN N, et al. Mechanically induced development and maturation of human intestinal organoids *in vivo* [J]. *Nat Biomed Eng*, 2018, 2(6): 429-42.
- [9] BARNES J M, PRZYBYLA L, WEAVER V M. Tissue mechanics regulate brain development, homeostasis and disease [J]. *J Cell Sci*, 2017, 130(1): 71-82.
- [10] CHAUHAN V P, CHEN I X, TONG R, et al. Reprogramming the microenvironment with tumor-selective angiotensin blockers enhances cancer immunotherapy [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(22): 10674-80.
- [11] CHEN I X, CHAUHAN V P, POSADA J, et al. Blocking CXCR4 alleviates desmoplasia, increases T-lymphocyte infiltration, and improves immunotherapy in metastatic breast cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(10): 4558-66.
- [12] PROVENZANO PAOLO P, CUEVAS C, CHANG AMY E, et al. Enzymatic targeting of the stroma ablates physical barriers to treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Cancer Cell*, 2012, 21(3): 418-29.
- [13] CHAUHAN VIKASH P, BOUCHER Y, FERRONE CRISTINA R, et al. Compression of pancreatic tumor blood vessels by hyaluronan is caused by solid stress and not interstitial fluid pressure [J]. *Cancer Cell*, 2014, 26(1): 14-15.
- [14] COCHLIN D L, GANATRA R H, GRIFFITHS D F R. Elastography in the detection of prostatic cancer [J]. *Clin Radiol*, 2002, 57(11): 1014-20.
- [15] MASKARINEC G, PAGANO I S, LITTLE M A, et al. Mammographic density as a predictor of breast cancer survival: the multiethnic cohort [J]. *Breast Cancer Res*, 2013, 15(1): R7.
- [16] BOYD N F, LI Q, MELNICHOUK O, et al. Evidence that breast tissue stiffness is associated with risk of breast cancer [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e100937.
- [17] BORDELEAU F, MASON B N, LOLLIS E M, et al. Matrix stiffening promotes a tumor vasculature phenotype [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(3): 492-7.
- [18] LEVENTAL K R, YU H, KASS L, et al. Matrix crosslinking forces tumor progression by enhancing integrin signaling [J]. *Cell*, 2009, 139(5): 891-906.
- [19] WIRTZ D, KONSTANTOPOULOS K, SEARSON P C. The physics of cancer: the role of physical interactions and mechanical forces in metastasis [J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(7): 512-22.
- [20] PATHAK A, KUMAR S. Independent regulation of tumor cell migration by matrix stiffness and confinement [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(26): 10334-9.
- [21] ACERBI I, CASSEREAU L, DEAN I, et al. Human breast cancer invasion and aggression correlates with ECM stiffening and immune cell infiltration [J]. *Integrative Biology*, 2015, 7(10): 1120-34.
- [22] EVANS A, WHELEHAN P, THOMSON K, et al. Differentiating benign from malignant solid breast masses: value of shear wave elastography according to lesion stiffness combined with greyscale ultrasound according to BI-RADS classification [J]. *Brit J Cancer*, 2012, 107(2): 224-9.
- [23] CARRARA S, DI LEO M, GRIZZU F, et al. EUS elastography (strain ratio) and fractal-based quantitative analysis for the diagnosis of solid pancreatic lesions [J]. *Gastrointest Endosc*, 2018, 87(6): 1464-73.
- [24] SHAHRYARI M, TZSCHÄTZSCH H, GUO J, et al. Tomoelastography distinguishes noninvasively between benign and malignant liver lesions [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(22): 5704-10.
- [25] ROUVIÈRE O, MELODELIMA C, HOANG DINH A, et al. Stiffness of benign and malignant prostate tissue measured by shear-wave elastography: a preliminary study [J]. *Eur Radiol*, 2017, 27(5): 1858-66.
- [26] HUANG J, ZHANG L, WAN D, et al. Extracellular matrix and its therapeutic potential for cancer treatment [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 153.
- [27] ICHIKAWA S, MOTOSUGI U, ENOMOTO N, et al. Magnetic resonance elastography can predict development of hepatocellular carcinoma with longitudinally acquired two-point data [J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(2): 1013-21.
- [28] NORTHEY J J, BARRETT A S, ACERBI I, et al. Stiff stroma increases breast cancer risk by inducing the oncogene ZNF217 [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(11): 5721-37.
- [29] WANG J, SHAN Q, LIU Y, et al. 3D MR Elastography of hepatocellular carcinomas as a potential biomarker for predicting tumor recurrence [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2019, 49(3): 719-30.
- [30] SHEN Y, WANG X, LU J, et al. Reduction of liver metastasis stiffness improves response to bevacizumab in metastatic colorectal cancer [J]. *Cancer Cell*, 2020, 37(6): 800-17.

- [31] ZANETTI-DÄLLENBACH R, PLODINEC M, OERTLE P, et al. Length scale matters: real-time elastography versus nanomechanical profiling by atomic force microscopy for the diagnosis of breast lesions [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018(1): 3840597.
- [32] SHEN Y, SCHMIDT T, DIZ-MUÑOZ A. Protocol on tissue preparation and measurement of tumor stiffness in primary and metastatic colorectal cancer samples with an atomic force microscope [J]. *STAR Protocols*, 2020, 1(3): 100167.
- [33] SLEEBOOM J J F, van TIENDEREN G S, SCHENKE-LAYLAND K, et al. The extracellular matrix as hallmark of cancer and metastasis: from biomechanics to therapeutic targets [J]. *Sci Transl Med*, 2024, 16(728): eadg3840.
- [34] LIANG Y, YAN S, WANG Z, et al. Simultaneous optical trapping and imaging in the axial plane: a review of current progress [J]. *Rep Prog Phys*, 2020, 83(3): 032401.
- [35] DESGROSELLIER JS, CHERESH D A. Integrins in cancer: biological implications and therapeutic opportunities [J]. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10(1): 9-22.
- [36] UTISPAN K, SONONGBUA J, THUWAJIT P, et al. Periostin activates integrin $\alpha 5 \beta 1$ through a PI3K/AKT dependent pathway in invasion of cholangiocarcinoma [J]. *Int J Oncol*, 2012, 41(3): 1110-8.
- [37] KATAYAMA M, FUNAKOSHI A, SUMII T, et al. Laminin gamma2-chain fragment circulating level increases in patients with metastatic pancreatic ductal cell adenocarcinomas [J]. *Cancer Lett*, 2005, 225(1): 167-76.
- [38] CHAUDHURI O, GU L, DARNELL M, et al. Substrate stress relaxation regulates cell spreading [J]. *Nat Commun*, 2015, 6(1): 6365.
- [39] JUNTILA M R, DE SAUVAGE F J. Influence of tumour micro-environment heterogeneity on therapeutic response [J]. *Nature*, 2013, 501(7467): 346-54.
- [40] HANAHAN D, WEINBERG ROBERT A. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-74.
- [41] ZANCONATO F, BATTILANA G, FORCATO M, et al. Transcriptional addiction in cancer cells is mediated by YAP/TAZ through BRD4 [J]. *Nat Med*, 2018, 24(10): 1599-610.
- [42] LAMAR J M, STERN P, LIU H, et al. The Hippo pathway target, YAP, promotes metastasis through its TEAD-interaction domain [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(37): E2441-50.
- [43] CHENG Y, JI Y. RGD-modified polymer and liposome nanovehicles: recent research progress for drug delivery in cancer therapeutics [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2019, 128: 8-17.
- [44] JONES D, WANG Z, CHEN I X, et al. Solid stress impairs lymphocyte infiltration into lymph-node metastases [J]. *Nat Biomed Eng*, 2021, 5(12): 1426-36.
- [45] PANG X, HE X, QIU Z, et al. Targeting integrin pathways: mechanisms and advances in therapy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 1.
- [46] KAI F, DRAIN A P, WEAVER V M. The extracellular matrix modulates the metastatic journey [J]. *Dev Cell*, 2019, 49(3): 332-46.
- [47] WISDOM K M, ADEBOWALE K, CHANG J, et al. Matrix mechanical plasticity regulates cancer cell migration through confining microenvironments [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4144.
- [48] PASZEK M J, ZAHIR N, JOHNSON K R, et al. Tensional homeostasis and the malignant phenotype [J]. *Cancer Cell*, 2005, 8(3): 241-54.
- [49] MILLER B W, MORTON J P, PINESE M, et al. Targeting the LOX/hypoxia axis reverses many of the features that make pancreatic cancer deadly: inhibition of LOX abrogates metastasis and enhances drug efficacy [J]. *EMBO Mol Med*, 2015, 7(8): 1063-76.
- [50] ALVAREZ R, MUSTEANU M, GARCIA-GARCIA E, et al. Stromal disrupting effects of nab-paclitaxel in pancreatic cancer [J]. *Brit J Cancer*, 2013, 109(4): 926-33.
- [51] RAHBARI N N, KEDRIN D, INCIO J, et al. Anti-VEGF therapy induces ECM remodeling and mechanical barriers to therapy in colorectal cancer liver metastases [J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(360): 360ra135.
- [52] MIROSHNIKOVA Y A, MOUW J K, BARNES J M, et al. Tissue mechanics promote IDH1-dependent HIF1 α -tenascin C feedback to regulate glioblastoma aggression [J]. *Nat Cell Biol*, 2016, 18(12): 1336-45.
- [53] LANG N R, SKODZEK K, HURST S, et al. Biphasic response of cell invasion to matrix stiffness in three-dimensional biopolymer networks [J]. *Acta biomaterialia*, 2015, 13: 61-7.
- [54] GILKES D M, SEMENZA G L, WIRTZ D. Hypoxia and the extracellular matrix: drivers of tumour metastasis [J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(6): 430-9.
- [55] ISENBERG B C, DIMILLA P A, WALKER M, et al. Vascular smooth muscle cell durotaxis depends on substrate stiffness gradient strength [J]. *Biophys J*, 2009, 97(5): 1313-22.
- [56] HYNES R O. The extracellular matrix: not just pretty fibrils [J]. *Science*, 2009, 326(5957): 1216-9.
- [57] PIETRAS K, OSTMAN A. Hallmarks of cancer: interactions with the tumor stroma [J]. *Exp Cell Res*, 2010, 316(8): 1324-31.
- [58] ZANCONATO F, CORDENONSI M, PICCOLO S. YAP/TAZ at the roots of cancer [J]. *Cancer Cell*, 2016, 29(6): 783-803.
- [59] BISSELL M J, HINES W C. Why don't we get more cancer? A proposed role of the microenvironment in restraining cancer progression [J]. *Nat Med*, 2011, 17(3): 320-9.
- [60] LÜ J, LIU Y, CHENG F, et al. Cell softness regulates tumorigenicity and stemness of cancer cells [J]. *EMBO J*, 2021, 40(2): e106123.
- [61] LÜ J, LIU X, ZHOU Y, et al. YAP Inactivation by soft mechanotransduction relieves MAFK for tumor cell dedifferentiation [J]. *Research*, 2023, 6:0215.
- [62] LIU Y, ZHANG T, ZHANG H, et al. Cell softness prevents cytolytic T-cell killing of tumor-repopulating cells [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(2): 476-88.
- [63] WEN W, ZHANG B P, BAI Z T, et al. Effect of Young's modulus and cytoskeleton remodeling on invasion of hepatocarcinoma cell [J]. *Chin J Dig*, 2015, 35(6): 371-6.
- [64] RIANNA C, RADMACHER M. Comparison of viscoelastic properties of cancer and normal thyroid cells on different stiffness substrates [J]. *Eur Biophys J*, 2017, 46(4): 309-24.
- [65] WANG Y, XU C, JIANG N, et al. Quantitative analysis of the cell-surface roughness and viscoelasticity for breast cancer cells discrimination using atomic force microscopy [J]. *Scanning*, 2016, 38(6): 558-63.
- [66] REBELO LM, DE SOUSA JS, MENDES FILHO J, et al. Comparison of the viscoelastic properties of cells from different kidney cancer phenotypes measured with atomic force microscopy

- [J]. *Nanotechnology*, 2013, 24(5): 055102.
- [67] LEKKA M, LAIDLER P, GIL D, et al. Elasticity of normal and cancerous human bladder cells studied by scanning force microscopy [J]. *Eur Biophys J*, 1999, 28(4): 312-6.
- [68] ZHAO XUEQIN, ZHONG YUNXIN, YE TING, et al. Discrimination between cervical cancer cells and normal cervical cells based on longitudinal elasticity using atomic force microscopy [J]. *Nanoscale Res Lett*, 2015, 10(1): 482.
- [69] SURESH S. Biomechanics and biophysics of cancer cells [J]. *Acta Biomaterialia*, 2007, 3(4): 413-38.
- [70] FLETCHER D A, MULLINS R D. Cell mechanics and the cytoskeleton [J]. *Nature*, 2010, 463(7280): 485-92.
- [71] KUMAR S, MAXWELL I Z, HEISTERKAMP A, et al. Viscoelastic retraction of single living stress fibers and its impact on cell shape, cytoskeletal organization, and extracellular matrix mechanics [J]. *Biophys J*, 2006, 90(10): 3762-73.
- [72] INGBER D E. Tensegrity-based mechanosensing from macro to micro [J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2008, 97(2): 163-79.
- [73] CONDEELIS J. Life at the leading edge: the formation of cell protrusions [J]. *Annu Rev Cell Biol*, 1993, 9: 411-44.
- [74] CHARRAS G T, YARROW J C, HORTON M A, et al. Non-equilibration of hydrostatic pressure in blebbing cells [J]. *Nature*, 2005, 435(7040): 365-9.
- [75] LEKKA M, LAIDLER P. Applicability of AFM in cancer detection [J]. *Nat Nanotech*, 2009, 4(2): 72.
- [76] TEE S Y, FU J, CHEN C S, et al. Cell shape and substrate stiffness both regulate cell stiffness [J]. *Biophys J*, 2011, 100(5): L25-7.
- [77] KUSUMI A, SUZUKI K G, KASAI R S, et al. Hierarchical mesoscale domain organization of the plasma membrane [J]. *Trends Biochem Sci*, 2011, 36(11): 604-15.
- [78] GHISLENI A, GAUTHIER N C. Mechanotransduction through membrane tension: it's all about propagation [J]? *Curr Opin Cell Biol*, 2024, 86:102294.
- [79] BOULANT S, KURAL C, ZEEH J C, et al. Actin dynamics counteract membrane tension during clathrin-mediated endocytosis [J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(9):1124-31.
- [80] GAUTHIER N C, FARDIN M A, ROCA-CUSACHS P, et al. Temporary increase in plasma membrane tension coordinates the activation of exocytosis and contraction during cell spreading [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(35):14467-72.
- [81] KOLAY J, ZHANG P, ZHOU X, et al. Ligand binding-induced cellular membrane deformation is correlated with the changes in membrane stiffness [J]. *J Phys Chem B*, 2023, 127(46): 9943-53.
- [82] SHURER C R, KUO J C, ROBERTS L M, et al. Physical principles of membrane shape regulation by the glycocalyx [J]. *Cell*, 2019, 177(7): 1757-70.
- [83] PASZEK M J, DUFORT C C, ROSSIER O, et al. The cancer glycocalyx mechanically primes integrin-mediated growth and survival [J]. *Nature*, 2014, 511(7509): 319-25.
- [84] LI Q S, LEE G Y H, ONG C N, et al. AFM indentation study of breast cancer cells [J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2008, 374(4): 609-13.
- [85] CROSS S E, JIN Y S, RAO J, et al. Nanomechanical analysis of cells from cancer patients [J]. *Nat Nanotechnol*, 2007, 2(12): 780-3.
- [86] CROSS S E, JIN Y S, TONDRE J, et al. AFM-based analysis of human metastatic cancer cells [J]. *Nanotechnology*, 2008, 19(38): 384003.
- [87] LEKKA M. Discrimination between normal and cancerous cells using AFM [J]. *BioNanoScience*, 2016, 6(1): 65-80.
- [88] LIN H H, LIN H K, LIN I H, et al. Mechanical phenotype of cancer cells: cell softening and loss of stiffness sensing [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(25): 20946-58.
- [89] PLODINEC M, LOPARIC M, MONNIER C A, et al. The nanomechanical signature of breast cancer [J]. *Nat Nanotech*, 2012, 7(11): 757-65.
- [90] MITTELHEISSER V, GENSBITTEL V, BONATI L, LI W, et al. Evidence and therapeutic implications of biomechanically regulated immunosurveillance in cancer and other diseases [J]. *Nat Nanotechnol*, 2024, 19(3): 281-97.
- [91] SWAMINATHAN V, MYTHREYE K, O'BRIEN E T, et al. Mechanical stiffness grades metastatic potential in patient tumor cells and in cancer cell lines [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(15): 5075-80.
- [92] NIA H T, LIU H, SEANO G, et al. Solid stress and elastic energy as measures of tumour mechanopathology [J]. *Nat Biomed Eng*, 2016, 1(1): 0004.
- [93] STYLIANOPOULOS T, MARTIN J D, SNUDERL M, et al. Co-evolution of solid stress and interstitial fluid pressure in tumors during progression: implications for vascular collapse [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(13): 3833-41.
- [94] WILDE C, MITGAU J, SUCHÝ T, et al. Translating the force-mechano-sensing GPCRs. [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2022, 322(6): C1047-60.
- [95] CHANDRASHEKAR D S, BASHEL B, BALASUBRAMANYA S A H, et al. UALCAN: a portal for facilitating tumor subgroup gene expression and survival analyses [J]. *Neoplasia*, 2017, 19(8): 649-58.
- [96] HAMIDI H, IVASKA J. Every step of the way: integrins in cancer progression and metastasis [J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(9): 533-48.
- [97] EKE I, DEUSE Y, HEHLGANS S, et al. β_1 Integrin/FAK/cortactin signaling is essential for human head and neck cancer resistance to radiotherapy [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(4): 1529-40.
- [98] BYZOVA T V, GOLDMAN C K, PAMPORI N, et al. A mechanism for modulation of cellular responses to VEGF: activation of the integrins [J]. *Mol Cell*, 2000, 6(4): 851-60.
- [99] NIKOLIC I, STANKOVIC N D, BICKER F, et al. EGFL7 ligates $\alpha\beta_3$ integrin to enhance vessel formation [J]. *Blood*, 2013, 121(15): 3041-50.
- [100] WANG Z, LI Y, XIAO Y, et al. Integrin α_9 depletion promotes β -catenin degradation to suppress triple-negative breast cancer tumor growth and metastasis [J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(10): 2767-80.
- [101] HOSHINO A, COSTA-SILVA B, SHEN T L, et al. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis [J]. *Nature*, 2015, 527(7578): 329-35.
- [102] KRISHN S R, SINGH A, BOWLER N, et al. Prostate cancer sheds the $\alpha\beta_3$ integrin *in vivo* through exosomes [J]. *Matrix biology*, 2019, 77: 41-57.
- [103] PRIMAC I, MAQUOI E, BLACHER S, et al. Stromal integrin α_{11} regulates PDGFR- β signaling and promotes breast cancer progression [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(11): 4609-28.

- [104] ARTEAGA C L, SLIWKOWSKI M X, OSBORNE C K, et al. Treatment of HER2-positive breast cancer: current status and future perspectives [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011, 9(1): 16-32.
- [105] MOORE K M, THOMAS G J, DUFFY S W, et al. Therapeutic targeting of integrin $\alpha\beta 6$ in breast cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106(8): dju169.
- [106] LU H, WANG T, LI J, et al. $\alpha\beta 6$ integrin promotes castrate-resistant prostate cancer through JNK1-mediated activation of androgen receptor [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(17): 5163-74.
- [107] SEGUIN L, KATO S, FRANOVIC A, et al. An integrin $\beta 3$ -KRAS-RalB complex drives tumour stemness and resistance to EGFR inhibition [J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16(5): 457-68.
- [108] DAS L, LEVINE A D. TGF-beta inhibits IL-2 production and promotes cell cycle arrest in TCR-activated effector/memory T cells in the presence of sustained TCR signal transduction [J]. *J Immunol*, 2008, 180(3): 1490-8.
- [109] NAGANUMA H, SASAKI A, SATOH E, et al. Transforming growth factor-beta inhibits interferon-gamma secretion by lymphokine-activated killer cells stimulated with tumor cells [J]. *Neurol Med-chir*, 1996, 36(11): 789-95.
- [110] TONE Y, FURUUCHI K, KOJIMA Y, et al. Smad3 and NFAT cooperate to induce Foxp3 expression through its enhancer [J]. *Nat Immunol*, 2008, 9(2): 194-202.
- [111] TOTARO A, PANCIERA T, PICCOLO S. YAP/TAZ upstream signals and downstream responses [J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(8): 888-99.
- [112] CORDENONSI M, ZANCONATO F, AZZOLIN L, et al. The Hippo transducer TAZ confers cancer stem cell-related traits on breast cancer cells [J]. *Cell*, 2011, 147(4): 759-72.
- [113] BAIA G S, CABALLERO O L, ORR B A, et al. Yes-associated protein 1 is activated and functions as an oncogene in meningiomas [J]. *Mol Cancer Res*, 2012, 10(7): 904-13.
- [114] OHTA Y, FUJII M, TAKAHASHI S, et al. Cell-matrix interface regulates dormancy in human colon cancer stem cells [J]. *Nature*, 2022, 608(7924): 784-94.
- [115] GOEL H L, KARNER E R, KUMAR A, et al. YAP/TAZ-mediated regulation of laminin 332 is enabled by $\beta 4$ integrin repression of ZEB1 to promote ferroptosis resistance [J]. *J Biol Chem*, 2024, 300(4): 107202.
- [116] PASTUSHENKO I, MAURI F, SONG Y, et al. Fat1 deletion promotes hybrid EMT state, tumour stemness and metastasis [J]. *Nature*, 2021, 589(7842): 448-55.
- [117] HAEMMERLE M, TAYLOR M L, GUTSCHNER T, et al. Platelets reduce anoikis and promote metastasis by activating YAP1 signaling [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 310.
- [118] GU J J, ROUSE C, XU X, et al. Inactivation of ABL kinases suppresses non-small cell lung cancer metastasis [J]. *JCI insight*, 2016, 1(21): e89647.
- [119] ZANCONATO F, CORDENONSI M, PICCOLO S. YAP and TAZ: a signalling hub of the tumour microenvironment [J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(8): 454-64.
- [120] BOOPATHY G T K, HONG W. Role of hippo pathway-YAP/TAZ signaling in angiogenesis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2019, 7: 49.
- [121] XU S, ZHANG H, CHONG Y, et al. YAP promotes VEGFA expression and tumor angiogenesis through Gli2 in human renal cell carcinoma [J]. *Arch Med Res*, 2019, 50(4): 225-33.
- [122] MARTI P, STEIN C, BLUMER T, et al. YAP promotes proliferation, chemoresistance, and angiogenesis in human cholangiocarcinoma through TEAD transcription factors [J]. *Hepatology*, 2015, 62(5): 1497-510.
- [123] WANG G, LU X, DEY P, et al. Targeting YAP-dependent MDSC infiltration impairs tumor progression [J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(1): 80-95.
- [124] NI X, TAO J, BARBI J, et al. YAP is essential for Treg-mediated suppression of antitumor immunity [J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(8): 1026-43.
- [125] STAMPOULOGLOU E, CHENG N, FEDERICO A, et al. Yap suppresses T-cell function and infiltration in the tumor microenvironment [J]. *In PLoS biology*, 2020, 18(1): e3000591.
- [126] MENG K P, MAJEDI F S, THAULAND T J, et al. Mechano-sensing through YAP controls T cell activation and metabolism [J]. *J Exp Med*, 2020, 217(8): e20200053.
- [127] HODGE R G, RIDLEY A J. Regulating Rho GTPases and their regulators [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, 17(8): 496-510.
- [128] HEASMAN S J, RIDLEY A J. Mammalian Rho GTPases: new insights into their functions from *in vivo* studies [J]. *Nat Rev Mol Cell Bio*, 2008, 9(9): 690-701.
- [129] RIDLEY A J. Rho GTPase signalling in cell migration [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2015, 36: 103-12.
- [130] PONIK S M, TRIER S M, WOZNIAK M A, et al. RhoA is down-regulated at cell-cell contacts via p190RhoGAP-B in response to tensional homeostasis [J]. *Mol Biol Cell*, 2013, 24(11): 1688-99.
- [131] YAMAMOTO M, QUANTOCK A J, YOUNG R D, et al. A selective inhibitor of the Rho kinase pathway, Y-27632, and its influence on wound healing in the corneal stroma [J]. *Mol Vis*, 2012, 18: 1727-39.
- [132] SUN Y, YIN Z, LI S, et al. Losartan rewires the tumor-immune microenvironment and suppresses IGF-1 to overcome resistance to chemo-immunotherapy in ovarian cancer [J]. *Brit J Cancer*, 2024, 131(10): 1683-93..
- [133] LINKE J A, MUNN L L, JAIN R K. Compressive stresses in cancer: characterization and implications for tumour progression and treatment [J]. *Nat Rev Cancer*, 2024, 24(11): 768-91.
- [134] ZHU D, TRINH P, LI J, et al. Gradient hydrogels for screening stiffness effects on patient-derived glioblastoma xenograft cell-fates in 3D [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2021, 109(6): 1027-35.
- [135] DENG M, LIN J, NOWSHEEN S, et al. Extracellular matrix stiffness determines DNA repair efficiency and cellular sensitivity to genotoxic agents [J]. *Sci Adv*, 2020, 6(37): eabb2630.
- [136] WANG S, CHEN L, LIU W. Matrix stiffness-dependent STEAP3 coordinated with PD-L2 identify tumor responding to sorafenib treatment in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Cell Int*, 2022, 22(1): 318.
- [137] RICE A J, CORTES E, LACHOWSKI D, et al. Matrix stiffness induces epithelial-mesenchymal transition and promotes chemoresistance in pancreatic cancer cells [J]. *Oncogenesis*, 2017, 6(7): e352.
- [138] LU Y, JIN Z, HOU J, et al. Calponin 1 increases cancer-associated fibroblasts-mediated matrix stiffness to promote chemoresistance in gastric cancer [J]. *Matrix Biol*, 2023, 115: 1-15.
- [139] ANLAŞ A A, NELSON C M. Soft microenvironments induce chemoresistance by increasing autophagy downstream of integrin-linked kinase [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(19): 4103-13.
- [140] LESAVAGE B L, ZHANG D, HUERTA-LÓPEZ C, et al. En-

- gineered matrices reveal stiffness-mediated chemoresistance in patient-derived pancreatic cancer organoids [J]. *Nat Mater*, 2024, 23(8): 1138-49.
- [141] JAIN R K, STYLIANOPOULOS T. Delivering nanomedicine to solid tumors [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2010, 7(11): 653-64.
- [142] JAIN R K, MARTIN J D, STYLIANOPOULOS T. The role of mechanical forces in tumor growth and therapy [J]. *Annu Rev Biomed Eng*, 2014, 16: 321-46.
- [143] STYLIANOPOULOS T, MARTIN J D, CHAUHAN V P, et al. Causes, consequences, and remedies for growth-induced solid stress in murine and human tumors [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(38): 15101-8.
- [144] LIU Y, YAO X, ZHAO Y, et al. Mechanotransduction in response to ECM stiffening impairs cGAS immune signaling in tumor cells [J]. *Cell Reps*, 2023, 42(10): 113213.
- [145] MEI J, CHU J, YANG K, et al. Angiotensin receptor blocker attacks armored and cold tumors and boosts immune checkpoint blockade [J]. *J Immunother Cancer*, 2024, 12(9): e009327.
- [146] HOU X, SHEN Y, HUANG B, et al. Losartan-based nanocomposite hydrogel overcomes chemo-immunotherapy resistance by remodeling tumor mechanical microenvironment [J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1):667.
- [147] PARDO-PASTOR C, ROSENBLATT J. Piezo1 activates noncanonical EGFR endocytosis and signaling [J]. *Science advances*, 2023, 9(39): eadi1328.
- [148] LIU Z L, CHEN H H, ZHENG L L, et al. Angiogenic signaling pathways and anti-angiogenic therapy for cancer [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 198.
- [149] SHEN Y, WANG X. Reduction of liver metastasis stiffness improves response to bevacizumab in metastatic colorectal cancer [J]. *Cancer Cell*, 2020, 37(6): 800-17.
- [150] ZHENG Y, ZHOU R. Matrix stiffness triggers lipid metabolic cross-talk between tumor and stromal cells to mediate bevacizumab resistance in colorectal cancer liver metastases [J]. *Cancer Res*, 2023, 83(21):3577-92.
- [151] LIU X, LU Y, HUANG J, et al. CD16⁺ fibroblasts foster a trastuzumab-refractory microenvironment that is reversed by VAV2 inhibition [J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(11):1341-57.
- [152] GHITTI M, SPITALERI A, VALENTINIS B, et al. Molecular dynamics reveal that isodgr-containing cyclopeptides are true $\alpha\beta3$ antagonists unable to promote integrin allostery and activation [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2012, 51(31): 7702-5.
- [153] RAGELLE H, COLOMBO S, POURCELLE V, et al. Intracellular siRNA delivery dynamics of integrin-targeted, PEGylated chitosan-poly (ethylene imine) hybrid nanoparticles: a mechanistic insight [J]. *J Control Release*, 2015, 211: 1-9.
- [154] AHMAD K, LEE E J, SHAIKH S, et al. Targeting integrins for cancer management using nanotherapeutic approaches: recent advances and challenges [J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 69:325-36.
- [155] PHANTHAPHOL N, SOMBOONPATARAKUN C, SUWANCHIWASIRI K, et al. Chimeric antigen receptor t cells targeting integrin $\alpha\beta6$ expressed on cholangiocarcinoma cells [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 657868.
- [156] WALLSTABE L, MADES A, FRENZ S, et al. CAR T cells targeting $\alpha\beta3$ integrin are effective against advanced cancer in preclinical models [J]. *Adv Cell Gene Ther*, 2018, 1(2): e11.
- [157] POBBATI A V, HONG W. A combat with the YAP/TAZ-TEAD oncoproteins for cancer therapy [J]. *Theranostics*, 2020, 10(8): 3622-35.
- [158] SULZMAIER F J, JEAN C, SCHLAEPFER D D. FAK in cancer: mechanistic findings and clinical applications [J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(9): 598-610.
- [159] NASIMI SHAD A, MOGHBELI M. Integrins as the pivotal regulators of cisplatin response in tumor cells [J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1):265.
- [160] DAWSON J C, SERRELS A, STUPACK D G, et al. Targeting FAK in anticancer combination therapies [J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(5): 313-24.
- [161] HAGENBEEK T J, ZBIEG J R, HAFNER M, et al. An allosteric pan-TEAD inhibitor blocks oncogenic YAP/TAZ signaling and overcomes KRAS G12C inhibitor resistance [J]. *Nat Cancer*, 2023, 4(6): 812-28.
- [162] YUAN Z, LI Y, ZHANG S, et al. Extracellular matrix remodeling in tumor progression and immune escape: from mechanisms to treatments [J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 48.
- [163] YU K X, YUAN W J, WANG H Z, et al. Extracellular matrix stiffness and tumor-associated macrophage polarization: new fields affecting immune exclusion [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2024, 73(6): 115.
- [164] MUNIR M T, KAY M K, KANG M H, et al. Tumor-associated macrophages as multifaceted regulators of breast tumor growth [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6526.
- [165] GAO W, HASAN H, ANDERSON D E, et al. The role of mechanically-activated ion channels Piezo1, Piezo2, and TRPV4 in chondrocyte mechanotransduction and mechano-therapeutics for osteoarthritis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 885224.
- [166] CHAUHAN V P, STYLIANOPOULOS T, BOUCHER Y, et al. Delivery of molecular and nanoscale medicine to tumors: transport barriers and strategies [J]. *Annu Rev Chem Biomol Eng*, 2011, 2: 281-98.
- [167] JIANG Y, ZHANG H, WANG J, et al. Targeting extracellular matrix stiffness and mechanotransducers to improve cancer therapy [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 34.
- [168] DIOP-FRIMPONG B, CHAUHAN V P, KRANE S, et al. Losartan inhibits collagen I synthesis and improves the distribution and efficacy of nanotherapeutics in tumors [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(7): 2909-14.
- [169] PIPERIGKOU Z, KYRIAKOPOULOU K, KOUTSAKIS C, et al. Key matrix remodeling enzymes: functions and targeting in cancer [J]. *Cancers*, 2021, 13(6): 1441.
- [170] ZHANG X, ZHANG X, YONG T, et al. Boosting antitumor efficacy of nanoparticles by modulating tumor mechanical microenvironment [J]. *eBioMedicine*, 2024, 105: 105200.
- [171] PRAKASH J, SHAKED Y. The interplay between extracellular matrix remodeling and cancer therapeutics [J]. *Cancer Discov*, 2024, 14(8): 1375-88.
- [172] BUDDEN T, GAUDY-MARQUESTE C, PORTER A, et al. Ultraviolet light-induced collagen degradation inhibits melanoma invasion [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 2742.
- [173] ALONSO A, DE LA GALA F, VARA E, et al. Lung and blood perioperative metalloproteinases in patients undergoing oncologic lung surgery: prognostic implications [J]. *Thorac Cancer*, 2024, 15(4): 307-15.
- [174] BACHILLER M, PÉREZ-AMILL L, BATTRAM A M, et al. NK

- cells enhance CAR-T cell antitumor efficacy by enhancing immune/tumor cells cluster formation and improving CAR-T cell fitness [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(8): e002866.
- [175] THORNE R G, NICHOLSON C. *In vivo* diffusion analysis with quantum dots and dextrans predicts the width of brain extracellular space [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(14): 5567-72.
- [176] VALKENBURG K C, DE GROOT A E, PIENTA K J. Targeting the tumour stroma to improve cancer therapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(6): 366-81.
- [177] COLOMBO M C, GIVERSO C, FAGGIANO E, et al. Towards the personalized treatment of glioblastoma: integrating patient-specific clinical data in a continuous mechanical model [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0132887.
- [178] WEIS J A, MIGA M I, ARLINGHAUS L R, et al. Predicting the response of breast cancer to neoadjuvant therapy using a mechanically coupled reaction-diffusion model [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(22): 4697-707.
- [179] BHARGAV A G, DOMINO J S, CHAMOUN R B, et al. Mechanical properties in the glioma microenvironment: emerging insights and theranostic opportunities [J]. *Front Oncol*, 2022, 11: 805628.
- [180] AMOS S E, CHOI Y S. The cancer microenvironment: mechanical challenges of the metastatic cascade [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 9: 625859.
- [181] AN J, HONG H, WON M, et al. Mechanical stimuli-driven cancer therapeutics [J]. *Chem Soc Rev*, 2023, 52(1): 30-46.
- [182] CAMPANER E, ZANNINI A, SANTORSOLA M, et al. Breast cancer organoids model patient-specific response to drug treatment [J]. *Cancers*, 2020, 12(12): 3869.
- [183] YI H G, JEONG Y H, KIM Y, et al. A bioprinted human-glioblastoma-on-a-chip for the identification of patient-specific responses to chemoradiotherapy [J]. *Nat Biomed Eng*, 2019, 3(7): 509-19.
- [184] BRAY L J, HUTMACHER D W, BOCK N. Addressing patient specificity in the engineering of tumor models [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2019, 7: 217.
- [185] HART N H, GALVÃO D A, SAUNDERS C M, et al. Mechanical suppression of osteolytic bone metastases in advanced breast cancer patients: a randomised controlled study protocol evaluating safety, feasibility and preliminary efficacy of exercise as a targeted medicine [J]. *Trials*, 2018, 19(1): 695.