

· 实验室介绍 ·



谢静, 四川大学华西基础医学与法医学院特聘研究员, 入选四川省天府峨眉计划青年人才项目、全国生物力学专委会青年委员等。主要从事生物力学研究, 先后于荷兰奈梅亨大学(2015—2020年)和德国马普医学研究所(2020—2022年)完成博士和博士后研究工作, 并于2022年7月加入四川大学开展肿瘤生物力学相关研究, 获得国家自然科学基金面上项目、青年项目等的支持。目前实验室主要聚焦于肿瘤组织的物理力学变化(细胞体积、基质硬度、液体黏度等)等对肿瘤发展的调控机制, 通过探究力学作用靶点, 构建“力学调控-模型构建-靶向药物”的研究体系, 为肿瘤治疗提供力学新角度。

细胞体积在力化耦合中的作用及调控机制

黎龙杰 罗润 邓洁 秦蔚冉 谢静*

(四川大学华西基础医学与法医学院生物医学工程研究室, 成都 610065)

摘要 细胞体积作为多细胞生命体的重要物理参数, 能够通过其动态变化维持细胞稳态与功能。在细胞对外界物理力学信号转导过程中, 细胞体积受细胞外液和细胞外基质等外界力学信号影响, 进而通过细胞膜张力、生物大分子拥挤及胞内相分离等力化耦合机制, 调控细胞力学响应。该文将系统地阐述细胞体积在生理/病理状态下的动态特征, 重点关注力学信号对细胞体积的影响及体积重塑在细胞力学响应中的调控机制, 揭示细胞体积在机械离子通道激活、细胞骨架动态重组以及生物凝聚体形成中的重要作用, 并探讨靶向调控细胞体积在肿瘤治疗中的应用。该综述总结了细胞体积重塑的力学调控机制, 强调了体积变化在力化耦合中的重要作用及临床转化前景, 为力学生物学研究提供了新的视角。

关键词 细胞体积; 力化耦合; 力学微环境; 细胞力学响应; 生物大分子拥挤

The Role and Regulatory Mechanisms of Cell Volume in Mechanochemical Coupling

LI Longjie, LUO Run, DENG Jie, QIN Weiran, XIE Jing*

(Institute of Biomedical Engineering, West China School of Basic Medical Sciences & Forensic Medicine, Sichuan University, Chengdu 610065, China)

收稿日期: 2025-10-22

接受日期: 2025-11-24

国家自然科学基金(批准号: 12302410、12572360)、四川省国际科技创新合作项目(批准号: 2024YFHZ0356)、成都市科技局重点研发支撑计划(批准号: 2024-YF05-00975-SN)、四川大学青年教师科技创新能力提升项目(批准号: 2024SCUQJTX038)和四川大学交叉学科创新基金资助的课题

*通信作者。Tel: 18818234576, E-mail: jingxie@scu.edu.cn

Received: October 22, 2025

Accepted: November 24, 2025

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.12302410, 12572360), the Sichuan Science and Technology Program (Grant No.2024YFHZ0356), the Chengdu Municipal Science and Technology Program (Grant No.2024-YF05-00975-SN), the Scientific Research Project of Sichuan University (Grant No.2024SCUQJTX038), and the Sichuan University Interdisciplinary Innovation Fund

*Corresponding author. Tel: +86-18818234576, E-mail: jingxie@scu.edu.cn

Abstract Cell volume, as a critical physical parameter in multicellular living systems, maintains cellular homeostasis and function through the dynamic changes. During the cellular mechanotransduction, cell volume modulated by the external cues from the extracellular fluid and extracellular matrix will influence mechanoresponses through mechano-chemical coupling mechanisms involving membrane tension, macromolecular crowding, and intracellular phase separation. This review will systematically elucidate the dynamic characteristics of cell volume under physiological and pathological conditions, with a particular focus on how mechanical signals influence volume and how volume remodeling regulates mechanoresponses. It highlights the significant roles of cell volume in activating mechanosensitive ion channels, reorganizing the cytoskeleton, and biomolecular condensates formation. Furthermore, the potential applications of targeting volume regulation in cancer therapy will be discussed. By summarizing the mechanical regulatory mechanisms of cell volume remodeling, this review emphasizes the importance of volume changes in mechanochemical coupling, providing a novel perspective for mechanobiology.

Keywords cell volume; mechanochemical coupling; mechanical microenvironment; cellular mechanoresponses; biomacromolecular crowding

1 细胞体积的生理特征及病理变化

细胞体积的生理性稳定是维持细胞正常功能的基本要素之一,与细胞生长、增殖、分化及凋亡等细胞行为紧密相关^[1-2]。在正常生理条件下,细胞已经进化出复杂的调控机制,通过感知细胞内外环境变化,维持体积稳态^[3-4]。

在生物体内,同一细胞类型的细胞体积高度均一,主要依赖于调节性体积减少(regulatory volume decrease, RVD)和调节性体积增加(regulatory volume increase, RVI)两种快速应答机制^[5-6]。RVD和RVI通过激活特定的离子通道(如体积调节性阴离子通道VRAC)、水通道蛋白(AQP家族)及离子泵(如 Na^+/K^+ -ATP酶),可在短时间内响应外界刺激,从而恢复体积稳态,防止细胞过度膨胀裂解或功能失调^[7-9]。例如,肝细胞在门静脉血流渗透压波动时可迅速通过 K^+/Cl^- 外流实现体积稳定;HEK293细胞则通过机械敏感离子通道Piezo1增强RVD反应,有效恢复由渗透压冲击引起的细胞肿胀^[10]。不同细胞类型在维持体积稳态的同时其平衡态体积存在显著差异,这种差异与其生理功能高度适配。例如,脂肪细胞体积高达 $600\,000\,\mu\text{m}^3$,以适应脂质合成与储存的需要;而神经元胞体体积较小,有利于电信号的高效传导与整合^[11-12]。研究表明,细胞体积差异受发育程序化调控,其中mTOR信号通路通过调控核糖体生物合成与能量代谢过程影响细胞大小,而Hippo通路及其下游效应分子则在调控哺乳动物的细胞尺寸与器官大小中起重要作用^[13-15]。

细胞体积失调可导致细胞分裂异常和增殖受

损,通常与心血管疾病、神经系统疾病及癌症发展等多种疾病紧密相关^[16-18]。在心血管疾病中,心肌细胞体积异常增大是心肌肥大的典型特征,其体积可增加高达112%。晚期心衰患者心肌细胞平均截面积急剧增加,约为正常值的两倍,这种结构性改变直接影响心脏收缩功能与能量代谢^[19-21]。在神经系统疾病中,脑水肿的形成与星形胶质细胞体积膨胀密切相关,其机制涉及AQP4水通道蛋白的过度表达,从而显著提升水分子内流速率,导致颅内压升高。研究表明,AQP4基因敲除小鼠能够完全抵抗水肿形成,进一步确认了水通道蛋白介导的体积变化在脑水肿发生中的关键作用^[22-24]。在肾脏中,细胞体积失调可导致肾小管上皮细胞异常膨大,进而促进多囊肾病的发生与发展。该类疾病中细胞体积稳态的丧失直接参与囊肿形成与肾功能进行性丧失的病理过程^[25]。在肿瘤发展过程中,细胞体积调控普遍出现异常现象。癌细胞常丧失在低渗环境下的体积调节能力,同时实体瘤内细胞体积呈现高度异质性。这种异质性促进具有不同遗传特征与功能特性的肿瘤细胞亚群产生,例如上皮-间质转化过程伴随着细胞体积增加和肌动球蛋白细胞骨架的重组,从而增强其侵袭能力,推动侵袭性亚群的演化与肿瘤恶性进展^[26-28]。

由于细胞形态的复杂性和动态性,对活细胞体积的精确测量仍面临技术上的挑战。目前的方法包括流式细胞术、显微二维估算法、共聚焦显微镜三维重建、荧光排除法、细胞外液位移法等^[29]。其中,荧光排除法通过不透膜的荧光染料标记胞外环境,

依据荧光强度变化定量细胞占位体积,适用于活细胞动态监测。通过对细胞质荧光蛋白排除,还可同步实现核体积的高精度测量。该方法已成功应用于哺乳动物细胞,并可扩展至细菌和裂殖酵母等较小细胞的体积测定^[30]。真核细胞中普遍存在的核质比守恒现象为体积测量提供了简化方案,例如乳腺细胞的核体积与细胞体积保持稳定比例($13 \pm 1\%$),使得核体积可作为细胞体积的有效替代参数^[28,31-32]。这些方法为深入研究细胞体积在生理病理过程中的变化及对外界力学微环境的响应提供了重要工具。

2 力学微环境对细胞体积的重塑作用

细胞体积的动态平衡不仅受细胞内在程序化调控,更是受到细胞外微环境中理化信号的影响^[33]。从生化调控角度看,胰岛素样生长因子通过激活mTOR信号通路调控细胞代谢,促进细胞体积增加,而神经生长因子的下调则会导致细胞体积减小^[12]。然而,细胞内生化的高关联性和复杂性极大地限制了生化信号调控的特异性。力学微环境作为独立于生化网络的调控手段,在细胞体积动态变化与稳态维持中发挥关键作用。深入了解力学微环境对细胞体积的重塑作用,可为细胞体积精准调控提供策略。

细胞外微环境作为外界力学信号的主要来源,由细胞外液和细胞外基质两部分组成^[34]。细胞外液(extracellular fluid, ECF)作为液体部分,由血液、淋巴液和组织液构成;而细胞外基质(extracellular ma-

trix, ECM)则是由细胞分泌蛋白构成的固体结构,主要由结构纤维(如胶原蛋白、弹性蛋白)、蛋白聚糖以及黏附性糖蛋白等组成。二者协同构建细胞的力学微环境,分别从液体与固体两个物理维度传递不同的力学信号,参与细胞体积的动态调控与重塑。

2.1 细胞外液介导的体积重塑

细胞外液体环境中的力学信号主要包括渗透压、流体剪切力、静水压力和细胞外液黏度等。渗透压是调控细胞体积的经典物理因素,通过细胞内源性渗透压响应系统RVI和RVD,驱动水跨膜流动,实现稳态调节。当细胞处于高渗环境中发生皱缩时,RVI机制激活介导水内流,促进细胞正常体积恢复;而低渗环境导致的细胞膨胀会启动RVD机制,使体积减少至稳态(图1)。该过程依赖于多种离子通道和转运蛋白的协同作用,以维持渗透平衡,防止细胞结构损伤或功能障碍。例如在低渗刺激下,SWELL1通道可在数秒内迅速开放并介导 Cl^- 外流,同时激活 K^+/Cl^- 共转运体KCC,形成协同离子外排效应;而在高渗条件下,NKCC1共转运体的磷酸化水平升高,进而驱动 $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ 内流,这一过程受到WNK-SPAK/OSR1激酶信号轴的精密调控^[35]。此类渗透压响应机制在维持肾脏重吸收、肠道液体平衡等生理过程中具有重要作用。除渗透压调节外,流体力学因素同样对细胞体积稳态产生显著影响。研究表明,肾上皮细胞在 2.0 dyn/cm^2 流体剪切力作用下,细胞体积可瞬时降低 $20\% \sim 30\%$;当持续暴露于剪切力96小时后,细胞体积可降至初始值的 25% ^[36]。在此

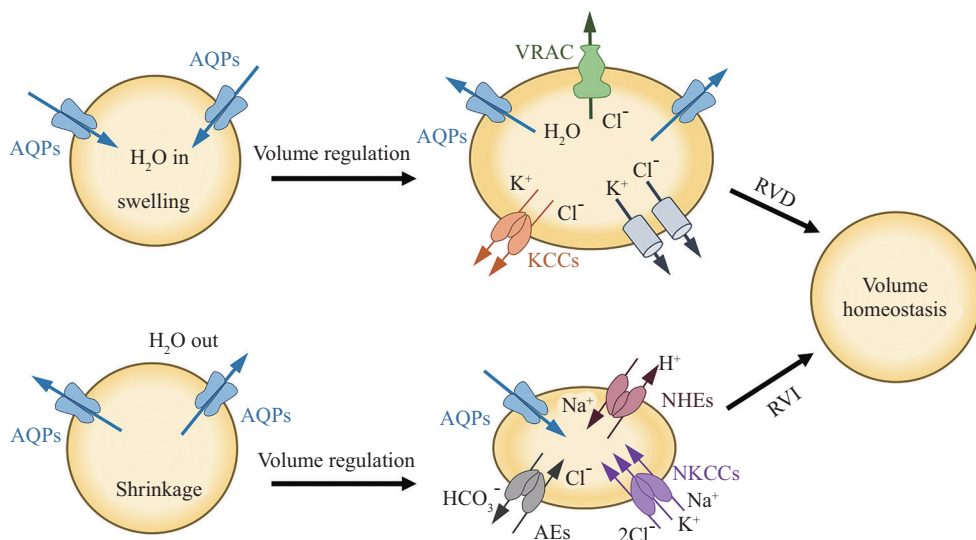


图1 细胞内源性渗透压响应系统RVI和RVD对细胞体积稳态的调控机制

Fig.1 The regulatory mechanisms of endogenous osmotic pressure response systems RVI and RVD on cell volume homeostasis

过程中,初级纤毛作为核心力学感受器,通过形变激活mTOR信号通路,协调体积调控,而纤毛缺失不仅导致基础细胞体积增大,还使体积调控与剪切应力诱导的钙离子瞬变信号解耦^[37-38]。值得注意的是,在剪切力移除后细胞体积未能恢复至初始状态,提示该过程可能涉及细胞内静水压升高引发的持续性变化^[36]。在病理条件下,静水压如高血压、肿瘤间质压力等可通过调节G-/F-肌动蛋白动态平衡及Na⁺/K⁺离子通道活性,诱导缓慢的体积收缩。该现象在K562等癌细胞中尤为显著,提示其可能为适应肿瘤微环境所演化的机制^[37,39]。最新研究进一步揭示,实体瘤发展中升高的细胞外液黏度可独立于渗透压调节,通过驱动肌动蛋白重构激活AQP5水通道,进而促进细胞体积增大,加速肿瘤转移进程^[40-41]。

2.2 细胞外基质介导的体积重塑

细胞外基质中的力学信号是调控细胞体积的关键因素,主要包括基质刚度、应力松弛及外部机械载荷等^[31,42-43]。其中,基质刚度被证实是细胞体积的重要调节因子。研究表明,在2D与3D培养体系中,间充质干细胞的体积均随基质刚度增加而呈现减小趋势,但其调控机制存在显著差异^[31,44-45]。在2D培养时,基质刚度升高通过整合素介导的力学耦合促进细胞铺展,由此引发的皮质张力上升能够激活机械敏感性离子通道,驱动水分与离子外排,最终导致细胞体积压缩^[31]。而当细胞包埋进水凝胶进行3D培养时,细胞体积减少主要源于物理约束效应,高刚度基质通过限制细胞的主动扩张和对周围基质的重塑能力调控细胞体积^[46]。通过降低基质刚度或者提高应力松弛速度,可显著增强细胞对微环境的主动重塑能力,从而解除空间限制,促进体积扩张^[43,45,47-48]。除基质刚度外,外部机械挤压同样参与体积调控。在软骨等力学活跃组织中,周期性压缩载荷可导致软骨细胞体积显著减小;而在实体瘤内部,由于细胞快速增殖产生的固体应力增加,使得肿瘤核心区域细胞体积明显小于外周区域^[28,49]。值得注意的是,侵袭性肿瘤微环境中细胞外基质与肿瘤细胞间的动态相互作用显著增强,导致细胞张力增加,进而在细胞的横截面方向产生垂直压缩,激活机械敏感性离子通道,引发细胞内液外流与体积减小^[50-51]。这种力学-生物学的耦合过程在肿瘤细胞迁移、干细胞分化以及器官发育等过程中发挥关键作用^[52-53]。

3 细胞体积对力学转导的调控机制

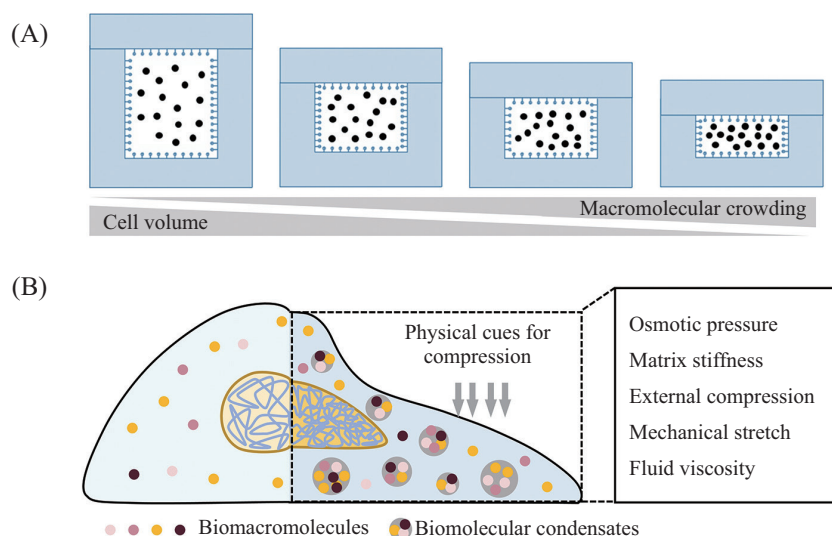
细胞体积与力学微环境之间存在紧密互作:一方面,微环境中的物理力学信号是驱动细胞体积动态变化的关键因素;另一方面,细胞体积远不止是一个被动的变量,还是一个主动的、动态的力学转导枢纽。细胞体积通过调节膜张力以影响离子通道活性,改变分子拥挤度以重塑生化反应网络,以及诱导生物大分子相分离以形成信号转导枢纽等多种机制,将胞外力学信号转导为胞内生化信号,从而调控细胞行为。

3.1 膜张力介导的机械敏感性离子通道变化

细胞皮层张力作为连接力学微环境与细胞体积稳态的桥梁,整合了渗透压、基质刚度及细胞外液黏度等力学信号,并通过驱动跨膜水/离子运输,调节细胞体积^[54-55]。细胞体积变化直接改变质膜张力,进而通过调控机械敏感离子通道的活性进行力学信号传导。研究表明,基质刚性或机械载荷减少,可导致细胞体积增加,使得质膜表面积相对增加,膜张力降低,抑制Piezo1、TRPV4等机械敏感性离子通道的开放,减少钙离子内流。实验证实,非洲爪蟾卵母细胞体积增加时,激活Piezo1通道所需的吸管负压升高。相反,体积收缩会使膜张力升高,Piezo1通道激活阈值下降,此时较小的刺激即可触发钙信号响应^[26,56]。这种张力敏感性源于通道蛋白的特殊构象:Piezo1蛋白亚基的38次跨膜区构成纳米曲率结构,膜张力的升高会导致曲率半径增大,使得中央孔道打开,引发大量钙离子内流^[57-58]。涌入的钙离子激活钙调蛋白,进而通过磷酸化MLCK激酶,促进肌动球蛋白骨架收缩,完成细胞外力学信号向胞内生化信号的转导。此通路可被ROCK抑制剂Y-27632特异性阻断,使细胞体积增加^[56]。

3.2 细胞内大分子拥挤效应

细胞内大分子拥挤效应是连接细胞物理体积与生化活动的核心桥梁。该机制已经在合成生物学细胞系统中得以证明,研究表明分子拥挤可显著影响大分子相互作用速率和动力学平衡^[59]。在天然细胞系统中,当细胞体积减小时,胞内蛋白质、核酸等大分子的有效浓度升高,导致分子拥挤度急剧增加,进而直接改变生化反应动力学(图2A)。这种细胞物理参数的改变一方面显著提高反应物有效浓度,加速信号转导过程;另一方面使得胞内蛋白质等大分子更加紧密的堆积,当某些关键组分在受限空间内



A: 生物大分子浓度随细胞体积降低而升高; B: 细胞体积压缩介导的生物分子凝聚体形成。

A: biomacromolecules density increased with the decreasing of the cell volume; B: volume compression-induced biomolecular condensates formation.

图2 生物大分子拥挤和相分离

Fig.2 Biomolecular crowding and phase separation

达到临界距离时,即可触发特异性分子相互作用,启动细胞内信号级联反应并调控基因表达程序。通过以上方式,细胞通过大分子拥挤影响酶促反应效率、转录调控精度、翻译保真度及蛋白质折叠动力学等核心细胞过程^[60]。在力学信号转导领域,研究发现间充质干细胞在经历体积压缩后,RhoA、TEAD1等关键机械信号分子的mRNA浓度升高,拥挤介导的浓度效应促进了细胞向成骨谱系的分化^[54]。相反,细胞体积扩张导致的分子稀释效应则会削弱力学信号转导效率与保真度^[61]。在肠道类器官模型中,体积压缩通过提升分子拥挤度,使得LRP6和Axin等蛋白产生多聚,促进LRP6-Axin信号体的组装与活化。这种信号体作为Wnt信号通路的核心受体复合物,增强了Wnt/ β -catenin通路的信号输出,驱动了肠道干细胞偏向于自我更新,促进了类器官生长^[62]。该发现不仅揭示了物理体积变化直接调控关键发育信号通路的新机制,也为理解组织形态发生中的物理-化学信号耦合提供了理论依据。

3.3 相分离及其驱动的生物凝聚体形成

细胞体积波动介导的生物大分子浓度变化是调控蛋白质、核酸等生物大分子液-液相分离及其凝聚体形成的关键因素。细胞体积减小导致胞内大分子有效浓度急剧上升,一方面增加了多价相互作用的概率,另一方面排除了大量溶剂水,降低了体系的介电常数,创造了利于相分离的热力学条件。此

过程在细胞内可引发超过1 200种蛋白质发生缩合,这些变化为生物大分子从均一溶质状态向动态浓缩液相的转变提供了强大驱动力,从而自发形成无膜的生物分子凝聚体(图2B)^[26,60]。这些凝聚体作为膜性细胞器的功能补充,构成了具有特定生化活性的微区室,广泛参与mTORC、WNK及YAP/TAZ等核心信号通路。DELARUE等^[63]首次揭示了mTORC1通过调节胞内“拥挤剂”核糖体来影响相分离过程。当mTORC1活性升高时,核糖体浓度高,相分离形成稳定液滴;当使用雷帕霉素抑制后,液滴稳定性降低,生物大分子扩散加快。这一研究提示胞内拥挤度失调,会导致衰老相关疾病中蛋白凝聚体形成,如阿尔茨海默病患者脑组织中堆积的tau蛋白纤维。随后研究发现,在高渗胁迫下,WNK激酶C末端的内在无序序列结构能够启动相分离过程,促使WNK与其下游效应激酶SPAK/OSR1形成无膜凝聚体,启动磷酸化过程,促进SLC12共转运体激活,驱动离子内流恢复细胞体积^[35]。血管平滑肌细胞的机械感受器DDR1能够与Hippo通路核心激酶LATS1形成共凝聚体,从而竞争性抑制LATS的磷酸化,使得下游效应因子YAP去磷酸化并入核激活,促进动脉粥样硬化进程^[64]。除此之外,入核的YAP/TAZ转录共激活因子还能够通过细胞核体积压缩实现相分离重塑染色质构象,从而维持其靶基因的长期转录活性^[65]。

3.4 细胞力学响应的体积依赖性

细胞体积是调控细胞响应外界力学信号, 进行力-化转导, 实现细胞分化、迁移等的重要因素。在细胞分化中, 体积较小的细胞通常倾向于成骨分化, 而体积较大的则与成脂分化相关^[54]。体积变化能够影响细胞对外部机械信号的敏感性, 较小体积的细胞对力学信号高度敏感, 表现为YAP/TAZ的长期核滞留^[61]。YAP/TAZ胞内定位受体积收缩的双重机制调控, 一方面, 通过增强胞内应力纤维, 增加核膜张力, 促进核孔扩张, 提高YAP的入核效率; 另一方面, 通过抑制LATS1/2激酶活性, 促进YAP去磷酸化, 减少胞质内降解的同时促进入核^[66-67]。在细胞迁移中, 特别是在空间受限的环境中, 细胞体积的动态变化是关键驱动力。细胞利用渗透引擎模型, 细胞通过前端水离子内流(膨胀)与后端外排(收缩)形成的体积梯度, 为细胞在复杂微环境中的定向迁移提供内在驱动力^[68]。在肿瘤侵袭过程中, 细胞体积的调控呈现出高度的时空异质性与程序化特征。位于肿瘤组织外缘的细胞通过协同性的体积增大和刚度降低, 优化自身变形能力, 促进侵袭。研究表明, 利用布雷他汀处理则会逆转细胞体积与刚度, 进而使得侵袭受限^[69]。于此同时, 肿瘤组织内部细胞则通过主动的体积压缩响应机械压力, 该过程不仅能够延长丝状伪足的寿命与长度, 增强其基质探查与牵引能力, 还可促进YAP/TAZ转录共激活因子的核转位, 进而启动上皮-间质转化, 促进细胞迁移^[70]。这些研究表明, 细胞体积不仅是机械传导中重要的介质, 更是整合微环境信号的核心传感器, 在细胞生理或病理性行为中发挥重要作用。

4 肿瘤治疗中靶向细胞体积的潜在策略

肿瘤的发展伴随着物理力学信号的变化。在实体瘤中, 肿瘤细胞快速增殖对周围基质产生机械挤压, 诱导基质纤维重构和刚性增加^[71]。此类力学变化会进一步引发肿瘤细胞的体积压缩, 导致单细胞间基因表达变异系数增大, 转录组偏离细胞所处中间态, 形成具有不同遗传特征与功能行为的细胞亚群, 增强其表型的可塑性^[26-27, 72]。因此, 细胞体积作为重要物理特征, 在肿瘤治疗中展现出重要的靶向潜力。

在乳腺癌发展中, 细胞间质液受压缩应力驱动, 通过缝隙连接进行跨细胞传输, 使得边缘细胞发生

膨胀、软化, 从而增强其变形能力与免疫逃逸能力, 最终促进肿瘤侵袭转移^[28]。研究显示, 通过提高微环境渗透压或者消耗胆固醇以缩小细胞体积、提升细胞刚度, 可有效抑制上述转移行为^[43, 73]。此外, 在转移过程中, NHE1富集介导的乳腺癌细胞体积增加, 导致膜张力升高, 进而触发TRPV4的激活和钙离子内流, 上调RhoA介导的收缩力, 最终增强细胞的运动能力^[55]。使用NHE1阻断剂卡立泊来德不仅能够减弱细胞迁移能力, 还可增强乳腺癌细胞对阿霉素的敏感性^[74]。在耐药性方面, 体积压缩的黑色素瘤细胞通过LINC复合物介导的HMGB2上调及核结构重塑, 增强其对机械应力的抵抗能力, 导致对紫杉醇诱导的凋亡几乎完全耐受。HMGB2过表达的黑色素瘤小鼠对达拉非尼和曲美替尼联合治疗也表现出强耐药性。这些结果提示, 细胞体积压缩介导的HMGB2上调是黑色素瘤侵袭增强和耐药性产生的主要原因, 为后续黑色素瘤治疗提供了有效靶点^[72]。除了肿瘤细胞自身体积变化外, 微环境中其他细胞的体积调控也在肿瘤进展中发挥重要作用。在乳腺癌微环境中, 体积压缩导致脂肪细胞去分化为具有长期自我更新和多系分化潜能的多能干细胞, 其独特的转录组谱进一步增强乳腺癌的增殖^[75]。利用氯沙坦等血管紧张素抑制剂可减少胶原蛋白和透明质酸的产生, 抑制基质硬化, 降低肿瘤机械负荷, 从而解除对脂肪细胞的体积限制, 这可能成为抑制乳腺癌发展的有效策略^[76]。此类固体应力缓解的方法, 已被证实小鼠淋巴转移中, 可有效增加内皮微静脉数量, 促进淋巴细胞引流与浸润, 为增强肿瘤免疫治疗提供了新的组合思路^[77]。

5 结语与展望

细胞体积作为力学转导的核心枢纽, 可通过膜张力变化、大分子拥挤效应和生物分子相分离影响细胞的力学响应。首先, 体积变化直接改变质膜张力, 调控TRPV4等机械敏感离子通道的活性, 介导Ca²⁺内流, 驱动细胞骨架重组; 其次, 体积压缩引发的分子拥挤度升高可提升关键信号分子的局部浓度, 提升其相互作用效率, 调控Wnt/ β -catenin等通路的表达强度。进一步地, 急剧的浓度变化为生物大分子液-液相分离提供热力学驱动力, 促使WNK激酶、DDRL力学感受器等形成无膜凝聚体, 这些动态组装的功能单元通过重构激酶磷酸化微环境或重

塑染色质空间构象,实现对细胞体积恢复、基因持续表达等的调控。这三种调控机制并非孤立存在,其中膜张力变化可引发离子流动与水分调节,直接参与胞内拥挤度的调控。而相分离形成的凝聚体又可反馈调节离子通道活性与细胞骨架状态,形成多层次、动态互联的力学-化学耦合网络,共同赋予细胞在复杂微环境中实现快速感知、信号整合与命运决策的适应性能,从而实现体积变化参与细胞生长、谱系分化及程序性死亡等关键命运的决策。目前,靶向体积调控已经在肿瘤治疗中展现出发展潜力,比如增加肿瘤细胞体积可抑制其表型可塑性。而未来研究需要结合单细胞组学、药物智能响应系统与临床转化研究,推动体积响应型治疗,为传统药物治疗提供辅助性靶点和力学生物学的新角度。

参考文献 (References)

- [1] TZUR A, KAFRI R, LEBLEU V S, et al. Cell growth and size homeostasis in proliferating animal cells [J]. *Science*, 2009, 325(5937): 167-71.
- [2] GINZBERG M B, KAFRI R, KIRSCHNER M. On being the right (cell) size [J]. *Science*, 2015, 348(6236): 1245075.
- [3] LIN J, AMIR A. The effects of stochasticity at the single-cell level and cell size control on the population growth [J]. *Cell Syst*, 2017, 5(4): 358-67.
- [4] LANG F, BUSCH G L, RITTER M, et al. Functional significance of cell volume regulatory mechanisms [J]. *Physiol Rev*, 1998, 78(1): 247-306.
- [5] LANG F. Mechanisms and significance of cell volume regulation [J]. *J Am Coll Nutr*, 2007, 26(sup5): 613S-23S.
- [6] 杨月华, 姜洪源. 细胞体积对细胞生理功能的调控作用[J]. 科学通报(YANG Y H, JIANG H Y. The effect of cellular volume regulation on cell physiological functions [J]. *Chinese Science Bulletin*), 2018, 63: 502-10.
- [7] QIU Z, DUBIN A E, MATHUR J, et al. SWELL1, a plasma membrane protein, is an essential component of volume-regulated anion channel [J]. *Cell*, 2014, 157(2): 447-58.
- [8] MOLA M G, SARACINO E, FORMAGGIO F, et al. Cell volume regulation mechanisms in differentiated astrocytes [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2021, 55(S1): 196-212.
- [9] ROFFAY C, MOLINARD G, KIM K, et al. Passive coupling of membrane tension and cell volume during active response of cells to osmosis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(47): e2103228118.
- [10] SFORNA L, MICHELUCCI A, MORENA F, et al. Piezo1 controls cell volume and migration by modulating swelling-activated chloride current through Ca^{2+} influx [J]. *J Cell Physiol*, 2022, 237(3): 1857-70.
- [11] TONEY G M. Regulation of neuronal cell volume: from activation to inhibition to degeneration [J]. *J Physiol*, 2010, 588(Pt 18): 3347-8.
- [12] XIE J, HUCK W T, BAO M. Unveiling the intricate connection: cell volume as a key regulator of mechanotransduction [J]. *Annu Rev Biophys*, 2024, 53(1): 299-317.
- [13] EDINGER A L, THOMPSON C B. Akt maintains cell size and survival by increasing mTOR-dependent nutrient uptake [J]. *Mol Biol Cell*, 2002, 13(7): 2276-88.
- [14] PEREZ-GONZALEZ N A, ROCHMAN N D, YAO K, et al. YAP and TAZ regulate cell volume [J]. *J Cell Biol*, 2019, 218(10): 3472-88.
- [15] ZHAO B, TUMANENG K, GUAN K L. The Hippo pathway in organ size control, tissue regeneration and stem cell self-renewal [J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(8): 877-83.
- [16] BATTY P, GERLICH D W. Mitotic chromosome mechanics: how cells segregate their genome [J]. *Trends Cell Biol*, 2019, 29(9): 717-26.
- [17] NEUROHR G E, TERRY R L, LENGFEELD J, et al. Excessive cell growth causes cytoplasm dilution and contributes to senescence [J]. *Cell*, 2019, 176(5): 1083-97.
- [18] MCMANUS M L, CHURCHWELL K B, STRANGE K. Regulation of cell volume in health and disease [J]. *N Engl J Med*, 1995, 333(19): 1260-7.
- [19] YAMAMOTO S, KITA S, IYODA T, et al. New molecular mechanisms for cardiovascular disease: cardiac hypertrophy and cell-volume regulation [J]. *J Pharmacol Sci*, 2011, 116(4): 343-9.
- [20] OLIVETTI G, MELISSARI M, BALBI T, et al. Myocyte cellular hypertrophy is responsible for ventricular remodelling in the hypertrophied heart of middle aged individuals in the absence of cardiac failure [J]. *Cardiovasc Res*, 1994, 28(8): 1199-208.
- [21] MARTIN T G, JUARROS M A, LEINWAND L A. Regression of cardiac hypertrophy in health and disease: mechanisms and therapeutic potential [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(5): 347-63.
- [22] BENFENATI V, CAPRINI M, DOVIZIO M, et al. An aquaporin-4/transient receptor potential vanilloid 4 (AQP4/TRPV4) complex is essential for cell-volume control in astrocytes [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(6): 2563-8.
- [23] STOKUM J A, KURLAND D B, GERZANICH V, et al. Mechanisms of astrocyte-mediated cerebral edema [J]. *Neurochem Res*, 2015, 40(2): 317-28.
- [24] WILSON C S, MONGIN A A. Cell volume control in healthy brain and neuropathologies [J]. *Curr Top Membr*, 2018, 81: 385-455.
- [25] EDWARDS A, LAYTON A T. Cell volume regulation in the proximal tubule of rat kidney: proximal tubule cell volume regulation [J]. *Bull Math Biol*, 2017, 79(11): 2512-33.
- [26] LI Y, GUO M. Volumetric compression for engineering living systems [J]. *Nat Rev Bioeng*, 2024, 2(12): 1023-38.
- [27] ZHAO X, HU J, LI Y, et al. Volumetric compression develops noise-driven single-cell heterogeneity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(51): e2110550118.
- [28] HAN Y L, PEGORARO A F, LI H, et al. Cell swelling, softening and invasion in a three-dimensional breast cancer model [J]. *Nat Phys*, 2020, 16(1): 101-8.
- [29] MODEL M A. Methods for cell volume measurement [J]. *Cytom A*, 2018, 93(3): 281-96.
- [30] VENKOVA L, POPARD H. Single-cell live volume measurements using the fluorescence exclusion method [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, 25(6): 419.
- [31] GUO M, PEGORARO A F, MAO A, et al. Cell volume change

- through water efflux impacts cell stiffness and stem cell fate [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(41): 8618-27.
- [32] JOVTCHEV G, SCHUBERT V, MEISTER A, et al. Nuclear DNA content and nuclear and cell volume are positively correlated in angiosperms [J]. *Cytogenet Genome Res*, 2006, 114(1): 77-82.
- [33] NI Q, GE Z, LI Y, et al. Cytoskeletal activation of NHE1 regulates mechanosensitive cell volume adaptation and proliferation [J]. *Cell Rep*, 2024, 43(12): 114992.
- [34] CAO C, XU Z, LIU Y, et al. Enhancement effects of extracellular fluid viscosity and matrix stiffness on cancer cell mechanosensing [J]. *Acta Mech Sin*, 2023, 39(11): 223238.
- [35] BOYD-SHIWARSKI C R, SHIWARSKI D J, GRIFFITHS S E, et al. WNK kinases sense molecular crowding and rescue cell volume via phase separation [J]. *Cell*, 2022, 185(24): 4488-506.
- [36] HEO J, SACHS F, WANG J, et al. Shear-induced volume decrease in MDCK cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2012, 30(2): 395-406.
- [37] HUI T, ZHOU Z, QIAN J, et al. Volumetric deformation of live cells induced by pressure-activated cross-membrane ion transport [J]. *Phys Rev Lett*, 2014, 113(11): 118101.
- [38] BOEHLKE C, KOTSIS F, PATEL V, et al. Primary cilia regulate mTORC1 activity and cell size through Lkb1 [J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(11): 1115-22.
- [39] MYERS K A, RATTNER J B, SHRIVE N G, et al. Hydrostatic pressure sensation in cells: integration into the tensegrity model [J]. *Biochem Cell Biol*, 2007, 85(5): 543-51.
- [40] BERA K, KIEPAS A, GODET I, et al. Extracellular fluid viscosity enhances cell migration and cancer dissemination [J]. *Nature*, 2022, 611(7935): 365-73.
- [41] LIHUA H, YUE G. Extracellular viscosity: a potential therapeutic target to combat cancer metastasis [J]. *Clin Cancer Bull*, 2023, 1(3): 157-9.
- [42] WANG M, YANG Y, HAN L, et al. Cell mechanical microenvironment for cell volume regulation [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(5): 4070-81.
- [43] LEE H P, GU L, MOONEY D J, et al. Mechanical confinement regulates cartilage matrix formation by chondrocytes [J]. *Nat Mater*, 2017, 16(12): 1243-51.
- [44] XIE K, YANG Y, JIANG H. Controlling cellular volume via mechanical and physical properties of substrate [J]. *Biophys J*, 2018, 114(3): 675-87.
- [45] MAJOR L G, HOLLE A W, YOUNG J L, et al. Volume adaptation controls stem cell mechanotransduction [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(49): 45520-30.
- [46] BAO M, XIE J, HUCK W T. Recent advances in engineering the stem cell microniche in 3D [J]. *Adv Sci*, 2018, 5(8): 1800448.
- [47] HAZUR J, ENDRIZZI N, SCHUBERT D W, et al. Stress relaxation amplitude of hydrogels determines migration, proliferation, and morphology of cells in 3-D culture [J]. *Biomater Sci*, 2022, 10(1): 270-80.
- [48] LEE H P, STOWERS R, CHAUDHURI O. Volume expansion and TRPV4 activation regulate stem cell fate in three-dimensional microenvironments [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 529.
- [49] LEWIS R, FEETHAM C H, BARRETT-JOLLEY R. Cell volume regulation in chondrocytes [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2011, 28(6): 1111-22.
- [50] SAVADIPOUR A, NIMS R J, RASHIDI N, et al. Membrane stretch as the mechanism of activation of PIEZO1 ion channels in chondrocytes [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2023, 120(30): e2221958120.
- [51] HAN Y L, RONCERAY P, XU G, et al. Cell contraction induces long-ranged stress stiffening in the extracellular matrix [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(16): 4075-80.
- [52] PRIYA R, ALLANKI S, GENTILE A, et al. Tension heterogeneity directs form and fate to pattern the myocardial wall [J]. *Nature*, 2020, 588(7836): 130-4.
- [53] DE BELLY H, STUBB A, YANAGIDA A, et al. Membrane tension gates ERK-mediated regulation of pluripotent cell fate [J]. *Cell Stem Cell*, 2021, 28(2): 273-84.
- [54] BAO M, XIE J, PIRUSKA A, et al. 3D microniches reveal the importance of cell size and shape [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1962.
- [55] AMITRANO A, YUAN Q, AGARWAL B, et al. Extracellular fluid viscosity regulates human mesenchymal stem cell lineage and function [J]. *Sci Adv*, 2025, 11(1): eadr5023.
- [56] MICHELUCCI A, CATACUZZENO L. Piezo1, the new actor in cell volume regulation [J]. *Pflügers Arch Eur J Physiol*, 2024, 476(7): 1023-39.
- [57] 张珂诚, 李聪, 陈知行. 力信号转导的基本元件: 机械力敏感离子通道的研究进展[J]. *生命科学*(ZHANG K C, LI C, CHEN Z X. Fundamental elements of mechanotransduction in life: mechanosensitive ion channels [J]. *Chinese Bulletin of Life Sciences*), 2021, 33(2): 205-22.
- [58] YANG X, LIN C, CHEN X, et al. Structure deformation and curvature sensing of PIEZO1 in lipid membranes [J]. *Nature*, 2022, 604(7905): 377-83.
- [59] GONZALES D T, YANDRAPALLI N, ROBINSON T, et al. Cell-free gene expression dynamics in synthetic cell populations [J]. *ACS Synth Biol*, 2022, 11(1): 205-15.
- [60] LI Y, TANG W, GUO M. The cell as matter: connecting molecular biology to cellular functions [J]. *Matter*, 2021, 4(6): 1863-91.
- [61] BAO M, XIE J, KATOELE N, et al. Cellular volume and matrix stiffness direct stem cell behavior in a 3D microniche [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 11(2): 1754-9.
- [62] LI Y, CHEN M, HU J, et al. Volumetric compression induces intracellular crowding to control intestinal organoid growth via Wnt/ β -catenin signaling [J]. *Cell Stem Cell*, 2021, 28(1): 63-78.
- [63] DELARUE M, BRITTINGHAM G P, PFEFFER S, et al. mTORC1 controls phase separation and the biophysical properties of the cytoplasm by tuning crowding [J]. *Cell*, 2018, 174(2): 338-49.
- [64] LIU J, WANG J, LIU Y, et al. Liquid-liquid phase separation of DDR1 counteracts the hippo pathway to orchestrate arterial stiffening [J]. *Circ Res*, 2023, 132(1): 87-105.
- [65] CAI D, FELICIANO D, DONG P, et al. Phase separation of YAP reorganizes genome topology for long-term YAP target gene expression [J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(12): 1578-89.
- [66] DUPONT S, MORSUT L, ARAGONA M, et al. Role of YAP/TAZ in mechanotransduction [J]. *Nature*, 2011, 474(7350): 179-83.
- [67] ELOSEGUI-ARTOLA A, ANDREU I, BEEDLE A E, et al. Force triggers YAP nuclear entry by regulating transport across nuclear pores [J]. *Cell*, 2017, 171(6): 1397-410.
- [68] STROKA K M, JIANG H, CHEN S H, et al. Water permeation

- drives tumor cell migration in confined microenvironments [J]. *Cell*, 2014, 157(3): 611-23.
- [69] XIE J, HU X, CHEN L, et al. The effect of geometry and TGF- β signaling on tumor cell migration from free-standing microtissues [J]. *Adv Healthc Mater*, 2022, 11(12): 2102696.
- [70] ADEBOWALE K, GONG Z, HOU J C, et al. Enhanced substrate stress relaxation promotes filopodia-mediated cell migration [J]. *Nat Mater*, 2021, 20(9): 1290-9.
- [71] NIA H T, MUNN L L, JAIN R K. Physical traits of cancer [J]. *Science*, 2020, 370(6516): eaaz0868.
- [72] HUNTER M V, JOSHI E, BOWKER S, et al. Mechanical confinement governs phenotypic plasticity in melanoma [J]. *Nature*, 2025: 1-11.
- [73] LEI K, KURUMA A, KAYNAK M, et al. Cancer-cell stiffening via cholesterol depletion enhances adoptive T-cell immunotherapy [J]. *Nat Biomed Eng*, 2021, 5(12): 1411-25.
- [74] CHEN Q, LIU Y, ZHU X L, et al. Increased NHE1 expression is targeted by specific inhibitor cariporide to sensitize resistant breast cancer cells to doxorubicin *in vitro* and *in vivo* [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 211.
- [75] LI Y, MAO A S, SEO B R, et al. Compression-induced dedifferentiation of adipocytes promotes tumor progression [J]. *Sci Adv*, 2020, 6(4): eaax5611.
- [76] MITTELHEISSER V, GENSBITTEL V, BONATI L, et al. Evidence and therapeutic implications of biomechanically regulated immunosurveillance in cancer and other diseases [J]. *Nat Nanotechnol*, 2024, 19(3): 281-97.
- [77] 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.