

文章编号: 1004-7220(2022)02-0211-08

材料生物力学 2021 年研究进展

陈振银¹, 吕永钢^{1,2}

(1. 重庆大学 生物工程学院, 力学生物学与再生医学实验室, 重庆 400044;

2. 武汉纺织大学 省部共建纺织新材料与先进加工技术国家重点实验室, 武汉 430200)

摘要: 机体组织具有复杂的三维动态结构, 且受到多种形式的作用力。细胞从细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 中感受力学刺激, ECM 构建的力学微环境调控细胞不同生物学功能。制备可模拟机体组织 ECM 力学微环境的生物材料是生物力学领域研究的热点和难点之一。生物材料的不同理化性质赋予材料特定的力学性能, 进而影响细胞行为和功能。本文结合 2021 年材料生物力学领域的最新文献, 特别关注新型材料生物力学对细胞生物学行为的调控和在组织工程中的应用, 并探讨材料生物力学研究领域的未来发展方向。

关键词: 生物力学; 细胞外基质; 生物材料; 组织工程

中图分类号: R 318.01 **文献标志码:** A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2022.02.003

Progress in Biomechanics of Materials in 2021

CHEN Zhenyin¹, LÜ Yonggang^{1,2}

(1. *Mechanobiology and Regenerative Medicine Laboratory, Bioengineering College, Chongqing University, Chongqing 400044, China;* 2. *State Key Laboratory of New Textile Materials and Advanced Processing Technologies, Wuhan Textile University, Wuhan 430200, China*)

Abstract: Tissue has a complex three-dimensional (3D) dynamic structure, and is affected by various forms of forces. Cells sense mechanical forces from extracellular matrix (ECM), and the mechanical micro-environment constructed by ECM regulates different biological functions of cells. To prepare biomaterials which can simulate the ECM mechanical micro-environment of tissues is one of the research hot spots and difficulties in biomechanical field. Different physical and chemical properties of biomaterials endow materials with specific mechanical properties, which further affect the behavior and function of cells. Based on the latest literature of biomechanics of materials in the year 2021, this study mainly focused on the role of novel mechanical biomaterials in regulating cell biological behavior and application in tissue engineering. The future development direction in the field of biomechanics of materials was also discussed.

Key words: biomechanics; extracellular matrix (ECM); biomaterials; tissue engineering

细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 为细胞生长、组织发育和机体运动提供力学支持, 细胞-ECM 相互作用可调节细胞行为和 ECM 重塑, ECM

的力学微环境可以调控器官发育、组织再生和疾病发生等过程^[1-4]。不同组织中 ECM 组分存在较大差异, 导致不同组织器官的力学性能差异较大。材

收稿日期: 2022-02-18; 修回日期: 2022-02-21

基金项目: 国家自然科学基金项目 (12072054), 重庆市自然科学基金项目 (cstc2020jcyj-msxmX0035)

通信作者: 吕永钢, 教授, 博士生导师, E-mail: yglvbme@163.com

料生物力学作为生物力学的一个分支,利用材料学方法为组织和细胞构建适宜力学微环境以调控组织和细胞功能,为理解力学在生物医学中的作用和应用提供理论指导。制备模拟机体组织力学微环境的生物材料是生物力学学科的研究热点之一。本文从 Web of Science 和 PubMed 数据库中检索获得 2021 年 1~12 月在线的生物材料力学相关文献共 1 063 篇,并统计材料生物力学在组织修复和植入中的研究。结果表明,用于骨与关节以及韧带和肌腱中的材料生物力学研究所占比例较大[见图 1(a)]。此外,在材料生物力学对细胞行为影响的研究中,对细胞分化、形态、增殖和迁移等细胞行为的研究居多[见图 1(b)]。本文主要介绍影响细胞行为的材料生物力学和应用于组织修复和组织替代物的生物材料的最新研究,并对材料生物力学的未来研究方向进行展望。

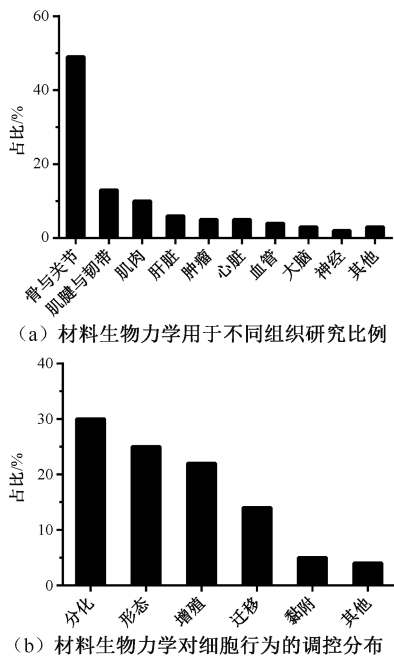


图 1 2021 年生物材料力学研究分布

Fig.1 Distribution of the research in biomechanics of materials in 2021 (a) Distributions of tissues related to materials biomechanics, (b) Distributions of cell behavior regulated by biomechanics of materials

1 细胞-生物材料力学研究

1.1 生物材料力学对正常细胞的调控

大多数组织 ECM 具有黏弹性力学特征,细胞

通过受体与 ECM 组分相互作用进行力学转导。最新研究发现,ECM 刚度不仅影响细胞增殖、黏附和分化,还可以影响 DNA 甲基化和细胞自噬。Zhao 等^[5]在不同基质刚度的聚丙烯酰胺水凝胶上培养小鼠胚胎干细胞,发现基质刚度通过蛋白激酶 C 依赖的 DNA 甲基转移酶核转运调节 DNA 甲基化水平。此外,最新一项研究基于层层自组装技术制备多聚赖氨酸/透明质酸薄膜,通过调节化学交联剂的浓度制备得到不同刚度的薄膜,发现随着基质刚度增加,血管内皮细胞的自噬水平降低,导致与内皮功能相关的基因表达减少;而基质刚度增加提升平滑肌细胞的自噬水平,使平滑肌细胞从收缩表型转变为分泌表型^[6]。而在生长发育、组织损伤修复和肿瘤发生发展等生理病理环境中,ECM 动态重塑会引起基质刚度的动态变化^[1]。设计基质刚度动态变化的生物材料模拟组织 ECM 力学微环境的动态变化对理解动态力学微环境调控细胞行为有重要意义。Hu 等^[7]建立了一种由 I 型胶原蛋白和海藻酸盐 (sodium alginate, SA) 组成的基质刚度可调水凝胶支架。在水凝胶中添加氯化钙和柠檬酸钠分别引入和去除 Ca^{2+} 调节水凝胶的交联程度来动态改变其基质刚度,发现基质刚度的动态变化通过 Yes 相关蛋白 (yes-associated protein, YAP) 介导影响星形胶质细胞的表型转换。此外,近红外光介导的相变材料融化引起 Ca^{2+} 扩散可以触发 SA 水凝胶基质刚度动态提升。有研究者制备了一种由近红外响应的刚度动态变化的细胞培养系统,上层为透明质酸-SA 水凝胶,中间层为相变材料,底层为 10% Ca^{2+} 溶液。在近红外光照射下,中层相变材料融化, Ca^{2+} 穿过中间层扩散到上层触发 SA 的交联,从而增加水凝胶的刚度。水凝胶基质从软变硬后,巨噬细胞从抗炎表型转化为促炎表型^[8]。以上研究中,仿 ECM 材料与细胞之间力学转导依赖于细胞黏附将力学信号从 ECM 微环境传递到细胞中,例如细胞膜上整合素、钙黏蛋白和选择素与材料中的精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸肽、黏附性核苷酸和肽链等进行黏附实现力学转导^[9]。黏附位点的生化特性和数量均影响材料对细胞的力学转导,若不依赖黏附实现 ECM-细胞相互作用能更全面理解基质力学与细胞之间的转导作用。为解决

上述问题,有研究团队将具有非细胞黏附功能的酪胺化葡聚糖片段与细胞膜富含酪氨酸的连接蛋白进行酶促交联,实现了非黏附材料与细胞之间的力学转导,发现不依赖细胞-ECM 黏附的力学转导可以调节干细胞的谱系分化^[10]。上述研究表明,材料基质力学不仅可通过材料-细胞黏附影响细胞自噬和表观遗传学修饰等生物学行为,还可通过不依赖材料-细胞黏附实现材料-细胞之间的力学转导。

1.2 生物材料力学对肿瘤细胞的影响

在肿瘤发生中,不同恶性程度的肿瘤细胞处于不同的力学微环境中,力学微环境影响肿瘤细胞增殖、迁移和耐药性等。而最近一项研究制备了不同基质刚度的聚丙烯酰胺水凝胶,发现基质刚度提升可以促进乳腺癌细胞外泌体产生,导致乳腺癌细胞侵袭转移能力增强^[11]。此外,为了模拟不同恶性程度的乳腺癌肿瘤力学微环境,Lü等^[12]将低表达、正常表达和过表达赖氨酰氧化酶(lysyl oxidase, LOX)基因的人乳腺癌细胞注入裸鼠皮下获得实体肿瘤。肿瘤经脱细胞后获得弹性

模量分别为 (0.74 ± 0.10) 、 (1.60 ± 0.14) 、 (1.99 ± 0.19) kPa 的脱细胞肿瘤工程支架,将肿瘤细胞接种于支架后,使用抗肿瘤药物顺铂处理细胞以探索不同刚度对乳腺癌细胞耐药性影响。这种具有一定刚度的三维肿瘤模型可以较真实地模拟不同恶性程度的肿瘤力学微环境,可作为肿瘤工程支架材料研究力学微环境对肿瘤细胞性质的调控(见图2)。负载抗肿瘤药物微载体的力学性能对药物运输效率较为重要,不同力学性能微载体对细胞膜的穿透能力不同。例如,Tomeh等^[13]将抗癌药物二甲基姜黄素、丝素蛋白和SA包入脂质体中,构建一种力学性能可调的纳米药物载体。通过改变丝素蛋白和SA的比例,可以改变纳米载体的刚度。较低刚度的纳米载体(弹性模量约为20 kPa)可以促进细胞对二甲基姜黄素的摄取。上述研究展示了模拟肿瘤力学微环境材料对肿瘤细胞耐药和浸润的调控作用,以及负载抗肿瘤药物微载体的力学性能影响肿瘤治疗效果,对丰富生物力学在肿瘤治疗的作用提供一定实际应用价值。

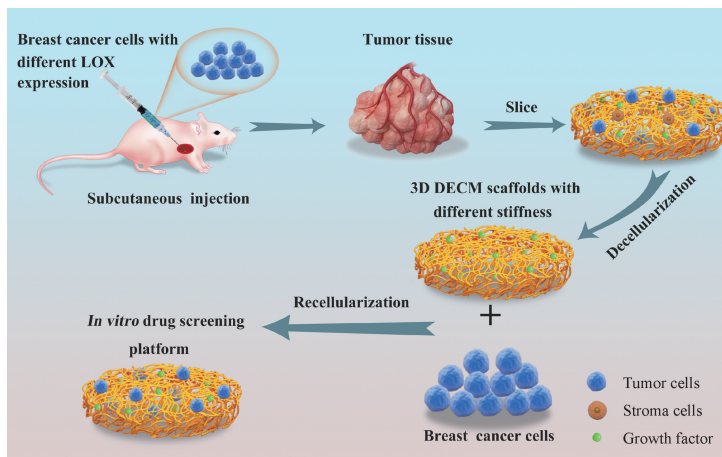


图2 不同基质刚度的脱细胞肿瘤工程支架构建^[12]

Fig.2 Construction of decellularized tumor engineering scaffolds with different matrix stiffness^[12]

2 应用于组织工程领域的材料生物力学研究

不同组织中ECM组分和含量不同导致不同ECM的力学性能呈现跨尺度的差异。例如,硬脑膜ECM主要由糖胺聚糖和蛋白多糖组成,其弹性模量小于1 MPa;肌腱ECM中,约95%由胶原组成,1%

由弹性蛋白和糖蛋白组成,弹性模量为136~820 MPa;骨ECM中,约70%为羟基磷灰石(hydroxyapatite, HAP),剩余30%为胶原,弹性模量在15~40 GPa之间(见图3)^[14]。这些组分对组织ECM的力学性能起到决定性作用,材料力学性能与不同组织ECM力学微环境相匹配导致细

胞表现出独特的生物学行为。此外,不同组织 ECM 的力学性能对维持正常生理活动起到重要作用。例如,较高刚度骨 ECM 使骨具有较强的承重作用;韧带和肌腱 ECM 具有一定强度和刚

度,对于维持机体运动有重要作用;肌肉 ECM 中纤维呈定向排列赋予肌肉优良的拉伸力学性能。本节主要介绍经过力学修饰的生物材料在体内应用的最新研究进展。

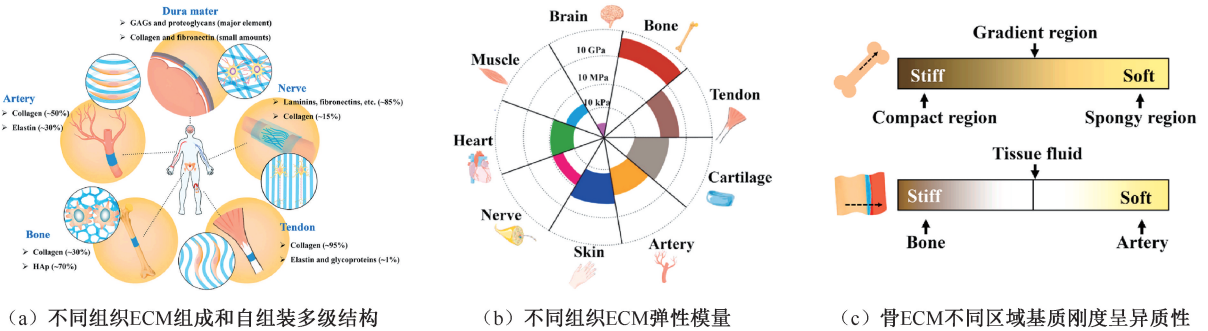


图 3 不同组织 ECM 具有独特的力学特性^[14]

Fig.3 Unique stiffness attribute of ECM in different tissues^[14]

(a) Composition and self-assembled hierarchical architecture of ECM in different tissues, (b) Elastic moduli of ECM in different tissues, (c) Heterogeneity of substrate stiffness in different regions of bone ECM

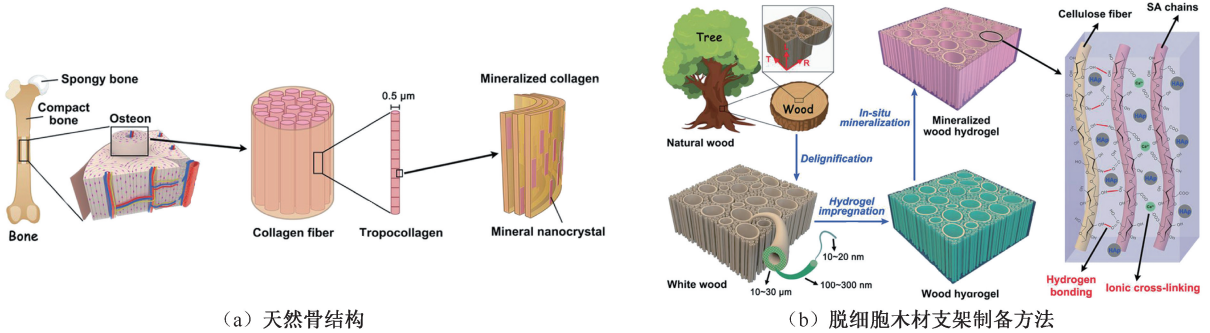
2.1 骨与关节

骨仿生微环境的构建能够了解 ECM 力学微环境与细胞命运之间的关系。在骨再生形成过程中,骨基质主要通过胶原矿化形成,骨基质的刚度取决于基质中矿物质含量,而骨基质刚度和矿物质含量均影响干细胞成骨分化。Li 等^[15]复合聚丙烯酸和 Bio-Gide[®] 膜形成自体矿化材料,证实了通过自矿化导致基质刚度动态增加促进骨形成。由于材料矿化与骨基质刚度的提升息息相关,导致在制备仿生骨基质矿化材料中单独研究刚度影响骨形成较为困难。最新的一项研究单独探讨材料矿化和力学性能提升对骨形成的作用,通过将碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)共价偶联到胶原上提升材料的矿化能力,在材料中加入磷酸化分子乙烯基膦酸使矿物质沿胶原纤维排列,从而增强材料的力学性能而不改变材料矿物质含量。研究发现,具有较高基质刚度的仿生矿化基质通过促进 YAP 入核和增强 runt 相关转录因子 2 (runt-related transcription factor 2, RUNX2) 表达促进骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cells, BMSCs)的成骨分化^[16]。以上研究证实了仿骨 ECM 材料的矿化效果和基质刚度对骨修复的作用。

骨发生损伤后,缺损部位处于炎症微环境,而当材料植入骨缺损部位后,材料力学特性与植入

部位的力学性能不匹配会进一步加剧骨缺损部位的炎症反应^[17]。为了研究脱细胞基质支架的力学微环境对骨缺损炎症的调控作用,Yao 等^[18]将猪松质骨进行脱细胞和不同时间脱钙处理后,得到不同基质刚度的脱钙骨基质(demineralized bone matrix, DBM),发现低基质刚度 $[(0.67 \pm 0.14) \text{MPa}]$ 促进巨噬细胞抗炎表型的极化,上调抗炎型细胞因子的表达和 12-脂氧合酶依赖的特异性促消退脂质介质的生物合成,增强 BMSCs 的成骨分化。进一步,本课题组将低基质刚度 DBM 支架负载代谢衍生物 4-辛基衣康酸调控巨噬细胞极化,从而改善骨缺损炎症微环境以提高 DBM 支架的骨整合能力^[19]。骨脱细胞材料的制备常常将动物骨组织中的细胞去除,保留了骨组织 ECM 的组分、结构和力学性能。而除了用动物骨组织制备脱细胞材料外,最新有研究报道了将植物组织进行脱细胞处理,制备用于骨修复的具有各向异性和优异力学性能的复合骨修复材料(见图 4)^[20]。而提升脱细胞材料的力学性能可提升骨缺损部位的力学整合能力。

除了提升脱细胞材料的力学性能可提升骨缺损部位的力学整合能力外,无机材料由于具有优良的骨诱导性能和高力学强度也常作为骨整合材料。用于骨修复的无机材料可分为生物陶瓷和金属材料等,这几类材料的力学性能改变可通过控制材料



(a) 天然骨结构

(b) 脱细胞木材支架制备方法

图 4 脱细胞木材支架制备^[20]Fig.4 Preparation of decellularized wood scaffold^[20] (a) Structure of natural bone, (b) Fabrication approach of decellularized wood scaffold

孔隙率实现。例如, Mirkhalaf 等^[21]通过对材料成分、烧结温度和孔径的优化以提高用于骨修复的陶瓷支架的力学性能。当陶瓷支架孔隙率从 50% 降低到 35% 后, 支架抗压强度从 (77.2 ± 11.7) MPa 提高到 (93.1 ± 15.4) MPa。而孔隙率为 35% 的生物陶瓷支架的力学性能与天然皮质骨的力学性能接近。在金属材料研究领域中, 钛合金是制备高力学性能骨替代物的理想材料, 例如改变孔隙率 (50% ~ 90%) 可调节钛合金支架的力学性能。随着孔隙率的降低, 钛合金支架的压缩模量从 2 GPa 升高到 17 GPa, 并且力学性能与支架孔隙率呈线性关系^[22]。此外, 有机聚合物与无机材料复合也是提高骨修复材料力学性能的方法之一^[23]。

半月板作为胫骨关节面上呈半月形状的组织, 可以增加膝关节的稳定性和起缓冲震荡的作用。当半月板遭到严重撕裂后, 由于自行修复较为困难常常将半月板摘除。半月板代替物的制备对膝关节功能的维持较为重要, 由于半月板形状不规则, 目前常使用三维打印技术制备半月板代替物。力学强度、耐磨损性能和润滑作用是半月板代替品物制备需要考虑的力学参数。Yang 等^[24]将明胶掺入 N-丙烯酰胺氨基脲中, 利用 3D 打印技术制备氢键强化水凝胶作为半月板代替物。由于水凝胶中氢键相互作用的增强, 使其拉伸应力可达到 2.69 MPa, 弹性模量为 26.25 MPa, 而水凝胶在模拟股骨磨损实验中也表现出低磨损特性。此外, 将 N-丙烯酰胺氨基脲与羧基甜菜碱丙烯酰胺在二甲基亚砜/水中聚合形成软凝胶, 再将凝胶加热形成增稠溶胶, 进一步光交联形成刚度较高的凝胶材料。该水凝胶弹性模量为 10.98 MPa, 抗拉强度为 1.87 MPa, 可以

代替兔的天然半月板并改善软骨表面磨损, 能够作为半月板及其他软组织支架的替代物^[25]。抗磨损性能和高力学强度是设计人工半月板代替材料的主要力学指标。

2.2 肌腱与韧带

肌腱和韧带作为纤维性结缔组织, 具有在肌肉和骨之间以及骨和骨之间传递力学载荷的作用。肌腱和韧带通常不含血管, 富含胶原、蛋白多糖和弹性蛋白等成分。此外, 肌腱和韧带的结构沿着轴向分布, 导致其具有优良的拉伸力学特征^[26]。通过促进血管生成加强韧带缺损修复是韧带拉伸力学恢复的一种方法。最新有研究将血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 结合肽复合到明胶/聚己内酯复合纤维中, 招募内源性 VEGF 到缺损部位, 韧带修复后抗拉强度可达到 (7.2 ± 2.2) MPa, 其抗拉强度接近正常韧带 $[(6 \pm 2)$ MPa]^[27]。此外, 韧带-骨界面修复是骨-韧带缺损治疗的难题之一, 其中前交叉韧带-骨界面包含 4 个区域: 韧带、非矿化纤维软骨、矿化纤维软骨和骨组织, 复杂的界面结构导致损伤后修复较为困难。提升韧带-骨界面的整合能力对韧带-骨组织的力学恢复具有重要作用。针对上述问题, Cai 等^[28]将磷酸钙沉积到聚对苯二甲酸乙酯人造韧带中, 提升韧带-骨界面整合能力。在 6 周时, 用电沉积方法制备得到的韧带-骨界面修复材料在兔膝关节韧带-骨组织的失效载荷达到 (40.4 ± 10.5) N, 其力学性能得到良好恢复。此外, 肌腱-骨界面整合能力的提升同样对肌腱-骨组织力学恢复意义重大。Wang 等^[29]将乙二胺/己二异氰酸酯/甲基丙烯酸酐-聚氨酯材料进行紫外光交联, 将该材料在不同的紫外光照时

间下暴露(0、90、180、300 s),拉伸弹性模量分别为0.6、1.7、2.5、2.7 GPa,与人类肌腱(0.2~0.6 GPa)和皮质骨(11.0~29.0 GPa)的拉伸弹性模量接近。上述研究表明,高拉伸力学性能的生物材料是制备肌腱和韧带修复考虑的力学参数之一。此外,材料用以提高韧带-骨界面以及肌腱-骨界面整合能力可较好地恢复骨骼运动功能。

2.3 心血管

心脏是力学信号丰富的器官,包括心肌组织产生的电信号和收缩力、血液流动产生的剪切力和血管内皮细胞受到的张应力等。这些复杂的力学信号影响心血管生物功能。例如,正常和病例条件下血管壁的基质刚度不同,血管壁基质刚度能够影响内皮细胞的黏附、收缩和迁移^[30]。电生理特性对维持心肌细胞收缩较为重要。基于此,Li等^[31]引入金纳米颗粒调整透明质酸水凝胶的拓扑结构、力学和导电性能。将人诱导多能干细胞分化为心肌细胞(human induced pluripotent stem cells-cardiomyocytes, hiPS-CMs)后再包裹到金纳米颗粒透明质酸水凝胶中,可加速 hiPS-CMs 缝隙连接的形成,从而增强 hiPS-CMs 的电传导和收缩能力。此外,在人工血管制备中,脱细胞血管支架作为理想的 ECM 支架材料可用于制备血管移植支架,但常规脱细胞方法制备得到的脱细胞血管支架具有张开角和残余应力均较小的不足。针对此问题,Wang等^[32]分别用戊二醛和亚甲基蓝/过氧化氢来交联脱细胞血管支架,当用亚甲基蓝/过氧化氢交联脱细胞血管支架后,残余应力随开口角的增大而增大。脱细胞血管支架经过亚甲基蓝/过氧化氢交联后可显著提升支架的残余应力,提升血管移植材料的顺应性和通透性。导电和基质力学是心肌修复材料设计中需要考虑的生物力学因素,而血管移植材料的力学适应性是制备人工血管关键的力学参数。

2.4 其他(皮肤、肝脏和肌肉等)

用于不同组织器官中材料力学性能的构建需要与相应组织器官的力学微环境相匹配。皮肤、脑和肝脏等修复或植入的生物材料主要考虑基质力学对组织器官的影响。例如,在皮肤损伤修复研究中,Yang等^[33]制备可注射透明质酸水凝胶,其弹性模量可达到1.01 kPa,压缩应力为80 kPa。透明质酸水凝胶通过改变刚度调节皮肤成纤维细胞的迁

移和浸润,并通过增加胶原沉积和血管化促进伤口愈合。而在肝脏中,ECM的基质刚度和微结构对于肝脏疾病发展和肝再生过程具有重要的作用。中国科学院力学研究所龙勉教授团队制备基质刚度不同和微形貌不同的聚丙烯酰胺水凝胶材料,发现基质刚度和微形貌可协同调控人胚胎干细胞向肝细胞分化进程^[34]。进一步,有研究也发现,水凝胶的力学微环境和微结构可协同促进肝再生^[35]。体内植入材料与机体力学性能不匹配会引起异物反应。例如,脑植入物常用于治疗神经系统疾病,但是植入物和大脑组织之间刚度不匹配会引起的大脑异物反应。为解决这一问题,Zhang等^[36]利用真空辅助成型方法制备微米尺寸的硅树脂脑植入材料(~20 kPa)。结果发现,随着植入物柔软度的增加,大脑异物反应降低,与大脑力学匹配材料进一步降低了大脑异物反应。在植入物材料领域研究中,类器官材料的发展对人类健康和生命维持具有重大意义^[37]。类器官的力学特性对重现器官的生物功能较为重要。Below等^[38]在聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)中引入乙烯砜和纤连蛋白模拟肽加强细胞的黏附功能,用于构建胰腺类器官。通过调整乙烯砜与短肽的浓度来调整PEG水凝胶的刚度,制备得到的胰腺类器官可重现正常胰腺到胰腺导管癌的组织刚度范围。此外,拉伸力是设计肌肉修复材料考虑的力学因素。Christensen等^[39]利用微流控挤压技术将负载细胞的胶原材料3D打印形成胶原纤维束。负载人BMSCs的胶原纤维束和取向性模拟天然肌肉组织结构,胶原纤维束的极限拉伸强度可达到20 kPa,拉伸模量约为200 kPa,可承受超过20%拉伸应变,其力学强度远远超过了正常肌肉组织(最大拉伸应变为13.2%)。

3 总结与展望

本文介绍了2021年国内外材料生物力学的最新研究进展,主要包括材料生物力学对细胞行为的调控及其在组织工程中的应用。材料力学对于细胞功能的调控主要集中于细胞分化、增殖、迁移和形态等。应用于组织工程中的具有一定力学性能的生物材料仍然是2021年研究热点,其中用于骨组织工程领域的研究所占比例最高,主要研究材料基质力学对骨形成的促进作用以及材料对骨附属组

织力学恢复的作用。用于组织修复的材料生物力学发展趋势也愈发向模拟组织形成中力学微环境变化方向发展,例如模拟肝脏基质刚度和微结构的生物材料的制备、骨矿化材料的设计和模拟肿瘤力学微环境基底材料的制备等。随着化学和材料学科的发展,制备具有一定力学性能的生物材料的方法日益丰富。鉴于材料生物力学发展对生物力学和再生医学研究的支撑作用,未来需要设计与制备和组织力学性能相匹配和模拟组织实时力学微环境的生物材料。此外,材料力学性能的改变通常是由材料组分或微结构的改变引起,所制备的生物材料若仅通过生物力学单一因素就可以提升组织功能,将更具临床应用价值。生物材料力学的发展为深入了解生物力学在细胞、组织中的作用提供理论参考,对医用生物材料的临床转化具有重要指导意义。

致谢: 感谢重庆大学生物工程学院段昕梅、杭雨露、何志贵和谢丰雪参与文献材料收集。

参考文献:

- [1] BONNANS C, CHOU J, WERB Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(12): 786-801.
- [2] GORELOVA V, SPRAKEL J, WEIJERS D. Plant cell polarity as the nexus of tissue mechanics and morphogenesis [J]. *Nat Plants*, 2021, 7(12): 1548-1559.
- [3] CHAUDHURI O, COOPER-WHITE J, JANMEY PA, *et al.* Effects of extracellular matrix viscoelasticity on cellular behavior [J]. *Nature*, 2020, 584(7822): 535-546.
- [4] LONG Y, NIU YD, LIANG KN, *et al.* Mechanical communication in fibrosis progression [J]. *Trends Cell Biol*, 2022, 32(1): 70-90.
- [5] ZHAO XB, CHEN YP, TAN M, *et al.* Extracellular matrix stiffness regulates DNA methylation by PKC α -dependent nuclear transport of DNMT3L [J]. *Adv Healthc Mater*, 2021, 10(16): e2100821.
- [6] HU M, JIA F, HUANG WP, *et al.* Substrate stiffness differentially impacts autophagy of endothelial cells and smooth muscle cells [J]. *Bioact Mater*, 2021, 6(5): 1413-1422.
- [7] HU Y, HUANG GY, TIAN J, *et al.* Matrix stiffness changes affect astrocyte phenotype in an *in vitro* injury model [J]. *NPG Asia Mater*, 2021, 13(1): 35.
- [8] YUAN PQ, LUO YL, LUO Y, *et al.* A " sandwich " cell culture platform with NIR-responsive dynamic stiffness to modulate macrophage phenotypes [J]. *Biomater Sci*, 2021, 9(7): 2553-2561.
- [9] LADOUX B, MÈGE RM. Mechanobiology of collective cell behaviours [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18(12): 743-757.
- [10] KAMPERMAN T, HENKE S, CRISPIM JF, *et al.* Tethering cells via enzymatic oxidative crosslinking enables mechanotransduction in non-cell-adhesive materials [J]. *Adv Mater*, 2021, 33(42): e2102660.
- [11] PATWARDHAN S, MAHADIK P, SHETTY O, *et al.* ECM stiffness-tuned exosomes drive breast cancer motility through thrombospondin-1 [J]. *Biomaterials*, 2021, 279: 121185.
- [12] LÜ YG, WANG HJ, LI G, *et al.* Three-dimensional decellularized tumor extracellular matrices with different stiffness as bioengineered tumor scaffolds [J]. *Bioact Mater*, 2021, 6(9): 2767-2782.
- [13] TOMEH MA, HADIANAMREI R, SUN WZ, *et al.* Stiffness-tunable nanocarriers for controlled delivery of ASC-J9 into colorectal cancer cells [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2021, 594: 513-521.
- [14] YI BC, XU Q, LIU W. An overview of substrate stiffness guided cellular response and its applications in tissue regeneration [J]. *Bioact Mater*, 2021, online.
- [15] LI J, YAN JF, WAN QQ, *et al.* Matrix stiffening by self-mineralizable guided bone regeneration [J]. *Acta Biomater*, 2021, 125: 112-125.
- [16] CHEN L, WU CH, WEI D, *et al.* Biomimetic mineralized microenvironment stiffness regulated BMSCs osteogenic differentiation through cytoskeleton mediated mechanical signaling transduction [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, 119: 111613.
- [17] KOHLI N, HO S, BROWN SJ, *et al.* Bone remodelling *in vitro*: Where are we headed? A review on the current understanding of physiological bone remodelling and inflammation and the strategies for testing biomaterials *in vitro* [J]. *Bone*, 2018, 110: 38-46.
- [18] YAO DD, QIAO FY, SONG CC, *et al.* Matrix stiffness regulates bone repair by modulating 12-lipoxygenase-mediated early inflammation [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, 128: 112359.
- [19] QIAO FY, DONG CJ, YAO DD, *et al.* 4-Octyl itaconate modified demineralized bone matrix scaffold improves bone repair by regulating early inflammation [J]. *Chem Eng J*, 2021, 425: 131490.
- [20] WANG XF, FANG J, ZHU WW, *et al.* Bioinspired highly anisotropic, ultrastrong and stiff, and osteoconductive mineralized wood hydrogel composites for bone repair [J]. *Adv Funct Mater*, 2021, 31(20): 2010068.
- [21] MIRKHALAF M, GOLDSMITH J, REN JY, *et al.* Highly

- substituted calcium silicates 3D printed with complex architectures to produce stiff, strong and bioactive scaffolds for bone regeneration [J]. *Appl Mater Today*, 2021, 25: 101230.
- [22] KELLY CN, WANG T, CROWLEY J, *et al.* High-strength, porous additively manufactured implants with optimized mechanical osseointegration [J]. *Biomaterials*, 2021, 279: 121206.
- [23] ZHOU L, FAN L, ZHANG FM, *et al.* Hybrid gelatin/oxidized chondroitin sulfate hydrogels incorporating bioactive glass nanoparticles with enhanced mechanical properties, mineralization, and osteogenic differentiation [J]. *Bioact Mater*, 2020, 6(3): 890-904.
- [24] YANG R, FAN CC, DOU YM, *et al.* 3D printing stiff antibacterial hydrogels for meniscus replacement [J]. *Appl Mater Today*, 2021, 24: 101089.
- [25] FAN CC, XU ZY, WU TL, *et al.* 3D printing of lubricative stiff supramolecular polymer hydrogels for meniscus replacement [J]. *Biomater Sci*, 2021, 9(15): 5116-5126.
- [26] RINOLDI C, KIJENSKA-GAWRONSKA E, KHADEMHO-SSEINI A, *et al.* Fibrous systems as potential solutions for tendon and ligament repair, healing, and regeneration [J]. *Adv Healthc Mater*, 2021, 10(7): e2001305.
- [27] YUAN ZC, SHENG DD, JIANG LP, *et al.* VEGF (vascular endothelial growth factor)-capturing aligned electrospun polycaprolactone/gelatin nanofibers promote patellar ligament regeneration[J]. *Acta Biomater*, 2022, 140: 233-246.
- [28] CAI JY, ZHANG QQ, CHEN JB, *et al.* Electrodeposition of calcium phosphate onto polyethylene terephthalate artificial ligament enhances graft-bone integration after anterior cruciate ligament reconstruction [J]. *Bioact Mater*, 2021, 6(3): 783-793.
- [29] WANG D, KER DFE, NG KW, *et al.* Combinatorial mechanical gradation and growth factor biopatterning strategy for spatially controlled bone-tendon-like cell differentiation and tissue formation [J]. *NPG Asia Mater*, 2021, 13(1): 26.
- [30] YI BC, SHEN YB, TANG H, *et al.* Stiffness of the aligned fibers affects structural and functional integrity of the oriented endothelial cells [J]. *Acta Biomater*, 2020, 108: 237-249.
- [31] LI HK, YU B, YANG PZ, *et al.* Injectable AuNP-HA matrix with localized stiffness enhances the formation of gap junction in engrafted human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes and promotes cardiac repair [J]. *Biomaterials*, 2021, 279: 121231.
- [32] WANG JT, KONG LW, GAFUR A, *et al.* Photooxidation crosslinking to recover residual stress in decellularized blood vessel [J]. *Regen Biomater*, 2021, 8(2): rbaa058.
- [33] YANG R, HUANG JJ, ZHANG WJ, *et al.* Mechanoadaptive injectable hydrogel based on poly (γ -glutamic acid) and hyaluronic acid regulates fibroblast migration for wound healing [J]. *Carbohydr Polym*, 2021, 273: 118607.
- [34] LUO CH, LÜ DY, ZHENG L, *et al.* Hepatic differentiation of human embryonic stem cells by coupling substrate stiffness and microtopography [J]. *Biomater Sci*, 2021, 9(10): 3776-3790.
- [35] KIM S, PARK MR, CHOI C, *et al.* Synergistic control of mechanics and microarchitecture of 3D bioactive hydrogel platform to promote the regenerative potential of engineered hepatic tissue [J]. *Biomaterials*, 2021, 270: 120688.
- [36] ZHANG EN, CLÉMENT JP, ALAMERI A, *et al.* Mechanically matched silicone brain implants reduce brain foreign body response [J]. *Adv Mater Technol*, 2021, 6(3): 2000909.
- [37] YI SA, ZHANG YX, RATHNAM C, *et al.* Bioengineering approaches for the advanced organoid research [J]. *Adv Mater*, 2021, 33(45): e2007949.
- [38] BELOW CR, KELLY J, BROWN A, *et al.* A microenvironment-inspired synthetic three-dimensional model for pancreatic ductal adenocarcinoma organoids [J]. *Nat Mater*, 2022, 21(1): 110-119.
- [39] CHRISTENSEN KW, TURNER J, COUGHENOUR K, *et al.* Assembled cell-decorated collagen (AC-DC) fiber bioprinted implants with musculoskeletal tissue properties promote functional recovery in volumetric muscle loss [J]. *Adv Healthc Mater*, 2021, 11(3): e2101357.