

文章编号: 1004-7220(2023)01-0195-07

特发性肺纤维化的生物力学特性

孙美好¹, 金凡力¹, 李建生¹, 任徽^{2,3}, 刘含¹

(1. 河南中医药大学 中医药科学院, 呼吸疾病中医药防治省部共建协同创新中心, 河南省中医药防治呼吸病重点实验室, 郑州 450016; 2. 西安交通大学第一附属医院 呼吸与危重症医学科, 西安 710061; 3. 西安交通大学 仿生工程与生物力学中心, 西安 710049)

摘要: 特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 是常见的慢性间质性纤维化疾病。纤维化进程中, 肌成纤维细胞异常活化, 胶原蛋白大量沉积, 肺组织生物力学特征发生显著变化。研究表明, 生物力学因素在 IPF 疾病发生发展中发挥重要作用。本文对 IPF 进程中肺组织、细胞生物力学特性的变化以及生物力学信号的转导进行系统综述, 并总结 IPF 生物力学特征的体外再现及靶向生物力学的治疗策略, 为 IPF 临床防治提供参考。

关键词: 特发性肺纤维化; 生物力学; 基质硬度; 体外模型; 靶向治疗

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2023.01.029

Biomechanical Characteristics of Idiopathic Pulmonary Fibrosis

SUN Meihao¹, JIN Fanli¹, LI Jiansheng¹, REN Hui^{2,3}, LIU Han¹

(1. Henan Key Laboratory of Chinese Medicine for Respiratory Disease, Collaborative Innovation Center for Chinese Medicine and Respiratory Diseases Co-Constructed by Henan & Ministry of Education of China, Academy of Chinese Medicine Sciences, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China; 3. Bioinspired Engineering & Biomechanics Center, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China)

Abstract: Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a common chronic interstitial fibrotic disease. During the fibrosis process, myofibroblasts are abnormally activated, collagen is deposited in large quantities and the biomechanical characteristics of lung tissue are significantly altered. In this paper, a systematic review about the changes in lung tissues, cellular biomechanical properties and biomechanical signals during the process of IPF was presented, and the *in vitro* reproduction of biomechanical features and therapeutic strategies for targeting biomechanics was summarized, so as to provide references for clinical prevention and treatment of IPF.

Key words: idiopathic pulmonary fibrosis; biomechanics; matrix stiffness; *in-vitro* models; targeted therapies

特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 的主要病理表现为肺组织纤维状瘢痕或蜂窝

样改变, 其发病机制涉及肺泡结构异常、成纤维细胞 (fibroblasts, FBs) 异常活化、细胞外基质

收稿日期: 2022-04-11; 修回日期: 2022-05-19

基金项目: 国家自然科学基金项目 (11902245), 中国博士后科学基金项目 (2021M690938), 河南省重点研发与推广专项 (科技攻关) (222102310183), 河南中医药大学研究生科研创新类项目 (2021KYCX042)

通信作者: 刘含, 校聘教授, E-mail: liuhanyiran@126.com

(extracellular matrix, ECM) 重塑失调及胶原蛋白 (collagen, COL) 大量沉积, 最终导致患者肺功能严重下降^[1-2]。

近年来, 随着交叉学科的快速发展, 生物力学因素在纤维化疾病中的作用受到重视。正常人肺组织的生理硬度为 (1.96 ± 0.13) kPa, 而纤维化病灶的硬度为 (16.52 ± 2.25) kPa; 其中, ECM 硬化是导致肺纤维化组织硬度升高的重要原因之一^[3]。ECM 借助多种蛋白及细胞因子的相互作用将力信号转导至细胞内, 影响其行为及功能, 促进纤维化的发展^[4-5]。目前, 有关 IPF 生物力学特性的改变及体外重现、相关机械信号的转导及靶向力学信号治疗已取得一定的进展和突破。本文聚焦 IPF 中生物力学相关特性的改变, 同时对靶向 IPF 生物力学特性的治疗方法进行阐述, 以期从生物力学角度为 IPF 的临床防治提供新策略。

1 IPF 疾病过程的生物力学特征

肺组织的生物力学特性随 IPF 疾病进展改变。从宏观角度而言, IPF 的纤维化具有时空异质性, 由外周向中心渐进性发展。从微观角度来看, ECM 的异常重塑改变肺部细胞的生物力学微环境, 不同的生物力学信号调控细胞行为及功能影响疾病进程。

1.1 ECM 生物力学特征改变

ECM 硬化是纤维化重要的生物力学改变之一。将博来霉素 (bleomycin, BLM) 诱导的肺纤维化小鼠肺组织进行脱细胞处理, 发现去细胞化 ECM (decellularized extracellular matrix, dECM) 的硬度随纤维化加重而增加, 且 dECM 的硬度明显低于含细胞肺组织, 但仍高于健康的 dECM 组织硬度, 表明异常的 ECM 蛋白及肺细胞均可能促进组织硬化^[3,6]。ECM 中 COL 合成与降解的失衡可导致 COL 的大量沉积, 促进局部组织硬化^[7]。而呼吸作用产生的肺泡循环拉伸作用力则能够软化 IPF 中硬化的 ECM, 调节 FBs 的行为及功能^[8]。

1.2 肺内常驻细胞的生物力学响应

ECM 中的生物力学信号通过细胞骨架转导至细胞核, 指导细胞的行为和功能, 而细胞的行为和功能也能影响 ECM 的重塑^[9]。其中, 肺部细胞如肺泡上皮细胞 (alveolar epithelial cells, AECs)、血管内皮细胞 (vascular endothelial cells, VECs)、FBs 及

巨噬细胞等对不同力学刺激的响应是纤维化发展的关键环节。

IPF 中, FBs 对其周围力学微环境高度敏感^[10-11]。相较于正常 ECM 而言, 在高硬度的 IPF 基质上培养的 FBs 多表现为肌成纤维细胞 (myofibroblasts, MyoFBs) 表型、迁移性增强及高水平 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA); 并且来源于健康、IPF 肺组织的 FBs 在相同硬度基质上的行为、功能也不同^[3,12]。MyoFBs 作为 IPF 中的关键效应细胞, 不仅来源于 FBs 的异常活化, 还可以由 AECs、VECs 发生间充质转化产生。AECs 呈立方体, 具有顶端-基底极性, 在高硬度刺激下 AECs 会逐渐失去极性转化为迁移性更强、纺锤状的间充质细胞, 高表达波形纤维蛋白、N-钙黏蛋白等间充质细胞标志物, 并大量分泌 COL I, 促进组织硬化^[13-14]。VECs 在发生间充质转化时需要借助转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$) 与纤维连接蛋白 (fibronectin, FN) 的协同作用。研究发现, 用不同的 ECM 蛋白对高硬度基底进行修饰后, 仅 FN 修饰后培养的 VECs 能够通过激活 TGF- $\beta 1$ 发生间充质转化^[15-16]。同样, 微血管周细胞在受到高硬度刺激时, 巨核细胞白血病因子 MKL1 在细胞核内大量募集, 也会促进周细胞转化为间质细胞^[17]。

巨噬细胞 M1/M2 的平衡是维持机体正常发挥免疫功能的关键步骤, 力学信号能够借助瞬时感受器电位离子通道香草素受体 4 (transient receptor potential vanilloid 4, TRPV4) 离子通道等有效调节巨噬细胞的极化表型^[18]。研究发现, 基底的高硬度能够诱导巨噬细胞向 M2 (抗炎表型) 分化, 抑制炎症发生, 促进组织修复^[19]; 而较低的基底硬度则能够通过促进 ROS 的分泌启动 NF- κ B 通道, 进而诱导巨噬细胞向 M1 型分化, 发挥其促炎作用^[20]。

1.3 生物力学信号的转导

细胞主要借助其表面力学感受器感知力学刺激, 并将其转化为生物化学信号, 进而调控自身的行为及功能^[21-22]。基于此, 本文将目前已知的 IPF 中相关力学信号转导作用过程进行总结归纳。

力敏感感受器是指细胞表面能将生物力学信号转化为生化信号的膜蛋白或离子通道, 与 IPF 相关的主要有整合素、G 蛋白偶联受体 (G protein

coupled receptors, GPCRs)、Ca²⁺通道等。整合素作为存在细胞表面重要的膜蛋白,包含两个非共价结合的亚基 α 、 β ,其头部与ECM相结合,尾部与细胞内F-actin相连,介导细胞-细胞、细胞-ECM间的识别、黏附以及交流。在力学作用刺激下,细胞表面大量聚集的整合素蛋白借助黏附复合物将力信号传递至细胞骨架,促进细胞内肌动蛋白的聚合,增强细胞黏附和收缩,进而激活下游转录因子,调控细胞行为。IPF中,整合素 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 、 $\alpha_5\beta_1$ 通过与TGF- β 1潜伏相关肽中的RGD序列相结合激活TGF- β 1,促进纤维化的发生^[23]。TRPV4和PIEZO作为细胞表面重要的钙离子通道,能够通过介导Ca²⁺内流传递机械信号,指导细胞发挥功能^[24-25]。例如:PIEZO1能够通过促进Rho-A/ROCK1信号转导干预大鼠的肺损伤进程^[26];敲除TRPV4基因亦能有效抑制大鼠肺纤维化的进展^[27]。

Rho蛋白、YAP/TAZ和MRTFs(myocardin-related transcription factors)等作为IPF力学转导相关的重要转录因子,能够通过识别特定DNA序列协助转录发生,指导基因表达。研究发现,基质硬化能够促进FBs中Rho-A的产生和激活,增加ROCK的活性,促进细胞内肌动蛋白的聚合,增加FBs中F-actin/G-actin的比例,促进MRTF-A向细胞核内转移,推动 α -SMA及COL的转录进程,使FBs收缩性增强^[28-29],动物实验也证明了ROCK活性的降低能够有效改善IPF的进展^[11,30]。Yes相关蛋白(YAP)和带有PDZ结合基序的转录共激活因子(TAZ)是IPF关键的力学转导通路之一,ECM硬化能够促使YAP/TAZ的核转移^[31],并促进EMT的发生和MyoFBs增殖。YAP/TAZ的入核过程与PAI-1密切相关,IPF中激活PAI-1有效抑制COL沉积^[31]。MRTF-A通常位于细胞质内,而在高硬度刺激下,细胞内MRTF与G-actin结合,肌动蛋白聚合后,核内MRTF-A/SRF复合体增多,进而激活 α -SMA、COL I的转录程序,促进IPF的进展^[32];而阻断MRTF-A的信号转导可以增强FBs凋亡水平,并改善BLM诱导的小鼠肺纤维化^[33-34]。

细胞在体微环境复杂,生物化学因素和生物物理因素之间的力-化耦合作用是影响细胞行为及功能的重要原因之一。高硬度刺激下,细胞质的YAP会发生核移位,然而细胞间的作用可能对该过程有

一定的拮抗作用,如当细胞密度较高时,YAP/TAZ会在细胞质重新定位,抑制YAP的核积累,影响hMSCs的分化行为^[35-36]。Wan等^[37]研究发现,高硬度刺激和促炎因子IL-1 β 都能够激活ERK1/2信号通路,促进hMSCs的成骨分化,而IL-1 β 激活的P38 MAPK不仅能够抑制hMSCs的成骨分化,还能够减弱ERK1/2信号的转导,机械刺激和炎症因子的耦合作用共同调节了hMSCs的分化^[37]。同样,Alicia等^[38]将人原代FBs培养在不同硬度的基底上,同时添加TGF- β 1进行诱导并设立对照组发现,TGF- β 1和基质硬化能够协同促进COL表达,促进IPF发展。在IPF的临床防治研究中,不仅可以通过干预其相关力敏感感受器和力学转导通路来调控疾病进展,力-化耦合作用也可作为防治IPF的潜在重要靶点。

2 生物力学特征的体外重现

生物力学特征的变化是影响IPF疾病进展的重要因素,体外重现IPF生物力学特性,对IPF的临床防治及相关药物的研发及筛选有重要意义。

细胞培养皿硬度远高于人体软组织硬度,对细胞行为及功能会造成一定的影响^[39]。因此,研究人员借助生物材料对培养细胞的基底进行修饰,开发出能够模拟IPF中不同阶段组织硬度的二维水凝胶基底。Engler等^[40]将不同比例的丙烯酰胺与交联剂混合,并借助磺化的苯基叠氮化物交联剂(Sulfo-SANPAH)将蛋白质共价结合到聚丙烯酰胺(polyacrylamide,PA)凝胶上,构建了具有良好生物相容性的、硬度可调的二维PA凝胶基底,Aravamudhan等^[41]借助该凝胶证明了基质硬度等通过提高TANK结合激酶1活性促进TGF- β 介导的FBs表型转化,促进IPF的发展。随着研究不断深入,单一的力学模型已不能满足体外实验的多种需求,研究人员借助ECM蛋白(如COL I、COL VI、Laminin或FN等)对水凝胶表面进行修饰,逐步建立起力-化耦合的体外模型,以期能够更接近在体细胞的复杂微环境^[42]。

Daniel等^[43]借助葡聚糖构建了一个三维复合水凝胶模型以模拟细胞在体的三维微环境,并利用静电纺丝技术模拟肺ECM中的纤维密度,将FBs包埋至水凝胶中进行培养发现,三维环境中MyoFBs

的分化与水凝胶的硬度负相关,与纤维密度正相关,与二维情况完全相反。Liu 等^[44]研究发现,细胞的铺展会直接影响其对三维微环境的响应。该团队借助硬度原位可变的胶原-海藻酸盐复合水凝胶体系,在不同时间点对含细胞凝胶进行原位硬化,使细胞分别处于铺展和不铺展状态,发现当细胞未铺展时,对生物力学信号如基质硬度、生物化学信号如 TGF- β 1 都没有任何响应,而铺展的 FBs 在较硬的三维水凝胶中发生表型转化,说明三维情况下,细胞形状对其功能有重要影响。然而细胞所处

的在体三维微环境较为复杂,多因素并存,目前有关生物力学特性的三维重现仍存在诸多挑战。

3 靶向生物力学策略

目前,IPF 的临床防治多基于对其生化过程的调控及干预,其疗效并不明显。基于目前 IPF 进程中生物力学特征的研究发现,靶向 IPF 中生物力学信号调节 ECM 蛋白的代谢、促进 MyoFBs 凋亡或阻断力学信号转导等对该病的临床防治有重要参考(见表 1)。

表 1 靶向生物力学特性的 IPF 防治策略

Tab. 1 Therapeutic strategies of biomechanical targeting for IPF

靶向作用途径	目标蛋白	药物	作用效果	参考文献
ECM 蛋白	LOX	N-乙酰半胱氨酸 (NAC)	NAC 通过提高 GSH 含量降低 LOX 活性,抑制 TGF- β 1 和 α -SMA 表达,减缓 IPF 进展	[45]
	LOXL2	PXS-5120A (12k)	利用 PXS-5120A 选择性抑制 LOXL2/3 表达治疗肝脏和肺纤维化进展	[46]
力学信号通路	整合素	辛妥珠单抗	辛妥珠单抗不能明显延长 IPF 患者生存期	[47]
		$\alpha_v\beta_6$ 抑制剂 GSK3008348	GSK3008348 在用药后 0.5~24 h 内能够抑制 $\alpha_v\beta_6$ 整合素的与特异性配体 PET 的结合;且该药耐受性,药代动力学显示良好	[48-49]
		ROCK	ROCK 抑制剂 Fasudil	有效缓解小鼠肺纤维化和肺动脉高压
	YAP/TAZ	褪黑素;前列腺素受体激动剂 ACT-333679;他汀类药物	有效抑制 YAP 的核转移进程,减弱 BLM 诱导的小鼠肺纤维化,并抑制 TGF- β 1 诱导的 MyoFBs 的形成;其中他汀类药物能够有效降低间质性肺疾病患者的死亡率	[52-55]

ECM 蛋白在肺组织中的稳定主要靠细胞外基质交联酶[如赖氨酰氧化酶(lysyl oxidase lysyl oxidase, LOX)和类赖氨酰氧化酶(lysyl oxidase-like 2, LOXL2)等]维持,敲除 ECM 交联酶基因或通过引入交联酶抑制剂均能有效阻止 BLM 诱导的小鼠纤维化,但此类药物临床疗效并不明显^[45-47];本文推测,肺内多种交联酶间可能存在某种补偿机制,但其详细机制需进一步研究。

IPF 进程中存在多种机械转导信号通路的失调,其中整合素介导的力学信号转导已逐渐成为肺纤维化的潜在治疗靶点。近期临床试验研究发现, $\alpha_v\beta_6$ 整合素抑制剂 GSK3008348 在用于临床试验时不良反应较轻,其抗体 BG00011 也被用于评估治疗 IPF 时的安全性、耐受性和对 TGF- β 的抑制反应^[48-49]。ROCK 抑制剂法舒地尔(fasudil, FAS)在 BLM 诱导的小鼠肺纤维化中有长期抑制效果,能够显著改善有效缓解小鼠肺纤维化和肺动脉高

压^[50-51]。褪黑素及前列腺素受体激动剂 ACT-333679 在临床试验中也被证明能够通过阻断 YAP 和 MRTF 向核内的转移抑制 FBs 中的核积累,进而阻断 MyoFBs 的异常分化和 COL I 的合成,减缓纤维化进展^[52-53]。研究人员对人肺成纤维细胞中 YAP 抑制剂进行小分子筛选分析中发现他汀类药物能够调节 YAP 通路,IPF 患者的回顾性临床分析也显示他汀类药物治疗的 IPF 患者死亡率更低,预后更好^[54-55]。

目前多数抗纤维化药物仅能在临床前模型中发挥作用,难以应用于临床,本文推测主要存在以下局限:① 部分药物在递送过程中被快速降解、清除,可以利用不同载体(如纳米颗粒等)进行定向输送,以针对性地在病灶局部发挥药效,但该方法研究成本较高^[56];② 目前临床大部分抗纤维化药物主要针对纤维化的生化过程,而靶向力学信号的药物研究仍存在较大空间,抗纤维化药物与靶向生物力

学信号的药物相结合^[57],将为纤维化的临床防治提供新的可能。

4 讨论

在 IPF 进程中,肺生物力学微环境发生异常改变,探索生物力学因素在 IPF 发生发展及靶向治疗等方面的作用已成为近年来医工交叉研究的重点方向。然而,目前 IPF 的生物力学研究还存在如下的一些局限性:① 人体肺组织的力学特征更接近黏弹性结构,目前关于 IPF 研究多关注其基质硬度、肺泡扩张等力学改变,与黏弹性相关的研究较少;② 现有 IPF 体外研究多基于二维基底,与人体肺组织更接近的三维力学微环境对 FBs 行为及功能的调控仍存在较大的研究空间;③ 上皮间质转化是 IPF 发生发展进程中的重要事件,在此过程中, AECs 的形态由圆柱形逐渐转变成梭形,功能也发生重要改变,细胞形态的改变对其功能是否有重要调控作用也有待进一步探索。

参考文献:

[1] WUYTS WA, AGOSTINI C, ANTONIOU KM, *et al.* The pathogenesis of pulmonary fibrosis: A moving target [J]. *Eur Respir J*, 2013, 41(5): 1207-1218.

[2] WOLTERS PJ, COLLARD HR, JONES KD. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Annu Rev Pathol*, 2014, 9(1): 157-179.

[3] BOOTH AJ, HADLEY R, CORNETT AM, *et al.* Acellular normal and fibrotic human lung matrices as a culture system for *in vitro* investigation [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(9): 866-876.

[4] HADJICHRALAMBOUS MR, LINDSAY MA. Idiopathic pulmonary fibrosis: Pathogenesis and the emerging role of long non-coding RNAs [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(2): 524.

[5] 张颖, 王钰岚, 王楷群, 等. 基质刚度调节细胞-细胞外基质间黏附对肿瘤细胞迁移影响的模型研究 [J]. *医用生物力学*, 2021, 36(4): 604-611.

ZHANG Y, WANG YL, WANG KQ, *et al.* Influences of cell-ECM adhesion on migration of tumor cells regulated by ECM stiffness: A model study [J]. *J Med Biomech*, 2021, 36(4): 604-611.

[6] MELO E, CÁRDENES N, GARRETA E, *et al.* Inhomogeneity of local stiffness in the extracellular matrix scaffold of fibrotic mouse lungs [J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2014, 37: 186-195.

[7] LAURENT GJ, SPARROW MP, BATES PC, *et al.* Turnover of muscle protein in the fowl. Collagen content and turnover in cardiac and skeletal muscles of the adult fowl and the changes during stretch-induced growth [J]. *Biochem J*, 1978, 176(2): 419-427.

[8] JÚNIOR C, NARCISO M, MARHUENDA E, *et al.* Baseline stiffness modulates the non-linear response to stretch of the extracellular matrix in pulmonary fibrosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(23): 12928.

[9] VOGEL V, SHEETZ M. Local force and geometry sensing regulate cell functions [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, 7(4): 265-275.

[10] PARKER MW, ROSSI D, PETERSON M, *et al.* Fibrotic extracellular matrix activates a profibrotic positive feedback loop [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(4): 1622-1635.

[11] ZHOU Y, HUANG X, HECKER L, *et al.* Inhibition of mechanosensitive signaling in myofibroblasts ameliorates experimental pulmonary fibrosis [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(3): 1096-1108.

[12] ASANO S, ITO S, TAKAHASHI K, *et al.* Matrix stiffness regulates migration of human lung fibroblasts [J]. *Physiol Rep*, 2017, 5(9): e13281.

[13] 孙玉川, 李红, 罗庆, 等. 肿瘤组织力学异质性与肿瘤细胞的上皮-间质转化 [J]. *医用生物力学*, 2021, 36(4): 658-663.

SUN YC, LI H, LUO Q, *et al.* Mechanical heterogeneity of tumor tissues and epithelial-mesenchymal transition of tumor cells [J]. *J Med Biomech*, 2021, 36(4): 658-663.

[14] UHLER C, SHIVASHANKAR GV. Mechanogenomic coupling of lung tissue stiffness, EMT and coronavirus pathogenicity [J]. *Curr Opin Solid State Mater Sci*, 2021, 25(1): 100874.

[15] KIM C, YOUNG JL, HOLLE AW, *et al.* Stem cell mechanosensation on gelatin methacryloyl (GelMA) stiffness gradient hydrogels [J]. *Ann Biomed Eng*, 2020, 48(2): 893-902.

[16] BROWN AC, FIORE VF, SULCHEK TA, *et al.* Physical and chemical microenvironmental cues orthogonally control the degree and duration of fibrosis-associated epithelial-to-mesenchymal transitions [J]. *J Pathol*, 2013, 229(1): 25-35.

[17] SAVA P, RAMANATHAN A, DOBRONYI A, *et al.* Human pericytes adopt myofibroblast properties in the microenvironment of the IPF lung [J]. *JCI Insight*, 2017, 2(24): e96352.

[18] MICHALICK L, KUEBLER WM. TRPV4-A missing link between mechanosensation and immunity [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 413.

[19] SCHERAGA RG, ABRAHAM S, NIESE KA, *et al.*

- TRPV4 Mechanosensitive ion channel regulates lipopolysaccharide-stimulated macrophage phagocytosis [J]. *J Immunol*, 2016, 196(1): 428-436.
- [20] CHEN M, ZHANG Y, ZHOU P, *et al.* Substrate stiffness modulates bone marrow-derived macrophage polarization through NF- κ B signaling pathway [J]. *Bioact Mater*, 2020, 5(4): 880-890.
- [21] VOGEL V, SHEETZ M. Local force and geometry sensing regulate cell functions [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, 7(4): 265-275.
- [22] 林敏. 细胞膜力学敏感受体介导细胞功能调控的力学生物学机制[J]. *医用生物力学*, 2021, 36(S1): 12.
- [23] MUNGER JS, HUANG X, KAWAKATSU H, *et al.* The integrin α v β 6 binds and activates latent TGF β 1: A mechanism for regulating pulmonary inflammation and fibrosis [J]. *Cell*, 1999, 96(3): 319-328.
- [24] COSTE B, MATHUR J, SCHMIDT M, *et al.* Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels [J]. *Science*, 2010, 330(6000): 55-60.
- [25] ADAPALA RK, KATARI V, TEEGALA LR, *et al.* TRPV4 mechanotransduction in fibrosis [J]. *Cells*, 2021, 10(11): 3053.
- [26] ZHANG Y, JIANG L, HUANG T, *et al.* Mechanosensitive cation channel Piezo1 contributes to ventilator-induced lung injury by activating RhoA/ROCK1 in rats [J]. *Respir Res*, 2021, 22(1): 250.
- [27] RAHAMAN SO, GROVE LM, PARUCHURI S, *et al.* TRPV4 mediates myofibroblast differentiation and pulmonary fibrosis in mice [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(12): 5225-5238.
- [28] FINCH-EDMONDSON M, SUDOL M. Framework to function: mechanosensitive regulators of gene transcription [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2016, 21: 28.
- [29] HUANG X, YANG N, FIORE VF, *et al.* Matrix stiffness-induced myofibroblast differentiation is mediated by intrinsic mechanotransduction [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2012, 47(3): 340-348.
- [30] KNIFE RS, PROBST CK, LAGARES D, *et al.* The Rho kinase isoforms ROCK1 and ROCK2 each contribute to the development of experimental pulmonary fibrosis [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2018, 58(4): 471-481.
- [31] JAALOUK DE, LAMMERDING J. Mechanotransduction gone awry [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, 10(1): 63-73.
- [32] NI J, DONG Z, HAN W, *et al.* The role of RhoA and cytoskeleton in myofibroblast transformation in hyperoxic lung fibrosis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2013; 26-39.
- [33] HAAK AJ, TAN Q, TSCHUMPERLIN DJ. Matrix biomechanics and dynamics in pulmonary fibrosis [J]. *Matrix Biol*, 2018, 73: 64-76.
- [34] ZHOU Y, HUANG X, HECKER L, *et al.* Inhibition of mechanosensitive signaling in myofibroblasts ameliorates experimental pulmonary fibrosis [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(3): 1096-1108.
- [35] HSHAO C, LAMPE M, NILLASITHANUKROH S, *et al.* Human pluripotent stem cell culture density modulates YAP signaling [J]. *Biotechnol J*, 2016, 11(5): 662-675.
- [36] ZHANG C, ZHU H, REN X, *et al.* Mechanics-driven nuclear localization of YAP can be reversed by N-cadherin ligation in mesenchymal stem cells [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 6229.
- [37] WAN W, CHENG B, ZHANG C, *et al.* Synergistic effect of matrix stiffness and inflammatory factors on osteogenic differentiation of MSC [J]. *Biophys J*, 2019, 117(1): 129-142.
- [38] GIMÉNEZ A, DUCH P, PUIG M, *et al.* Dysregulated collagen homeostasis by matrix stiffening and TGF- β 1 in fibroblasts from idiopathic pulmonary fibrosis patients: Role of FAK/Akt [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(11): 2431.
- [39] KOLAH I KS, DONJACOUR A, LIU X, *et al.* Effect of substrate stiffness on early mouse embryo development [J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e41717.
- [40] ENGLER AJ, SEN S, SWEENEY HL, *et al.* Matrix elasticity directs stem cell lineage specification [J]. *Cell*, 2006, 126(4): 677-689.
- [41] ARAVAMUDHAN A, HAAK AJ, CHOI KM, *et al.* TBK1 regulates YAP/TAZ and fibrogenic fibroblast activation [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2020, 318(5): L852-L863.
- [42] REHFELDT F, ENGLER AJ, ECKHARDT A, *et al.* Cell responses to the mechanochemical microenvironment—implications for regenerative medicine and drug delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2007, 59(13): 1329-1339.
- [43] MATERA DL, DILILLO KM, SMITH MR, *et al.* Microengineered 3D pulmonary interstitial mimetics highlight a critical role for matrix degradation in myofibroblast differentiation [J]. *Sci Adv*, 2020, 6(37): eabb5069.
- [44] LIU H, WU M, JIA Y, *et al.* Control of fibroblast shape in sequentially formed 3D hybrid hydrogels regulates cellular responses to microenvironmental cues [J]. *NPG Asia Mater*, 2020, 12(1): 1-12.
- [45] LI S, YANG X, LI W, *et al.* N-acetylcysteine downregulation of lysyl oxidase activity alleviating bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats [J]. *Respiration*, 2012, 84(6): 509-517.
- [46] FINDLAY AD, FOOT JS, BUSON A, *et al.* Identification

- and optimization of mechanism-based fluoroallylamine inhibitors of lysyl oxidase-like 2/3 [J]. *J Med Chem*, 2019, 62(21): 9874-9889.
- [47] RAGHU G, BROWN KK, COLLARD HR, *et al.* Efficacy of simtuzumab versus placebo in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A randomised, double-blind, controlled, phase 2 trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(1): 22-32.
- [48] MADEN CH, FAIRMAN D, CHALKER M, *et al.* Safety, tolerability and pharmacokinetics of GSK3008348, a novel integrin $\alpha\beta6$ inhibitor, in healthy participants [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2018, 74(6): 701-709.
- [49] MAHER TM, SIMPSON JK, PORTER JC, *et al.* A positron emission tomography imaging study to confirm target engagement in the lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis following a single dose of a novel inhaled $\alpha\beta6$ integrin inhibitor [J]. *Respir Res*, 2020, 21(1): 75.
- [50] BEI Y, HUA-HUY T, DUONG-QUY S, *et al.* Long-term treatment with fasudil improves bleomycin-induced pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension via inhibition of Smad2/3 phosphorylation [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2013, 26(6): 635-643.
- [51] ZHOU Y, HUANG X, HECKER L, *et al.* Inhibition of mechanosensitive signaling in myofibroblasts ameliorates experimental pulmonary fibrosis [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(3): 1096-1108.
- [52] ZHAO X, SUN J, SU W, *et al.* Melatonin protects against lung fibrosis by regulating the Hippo/YAP pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4): 1118.
- [53] ZMAJKOVICOVA K, MENYHART K, BAUER Y, *et al.* The antifibrotic activity of prostacyclin receptor agonism is mediated through inhibition of YAP/TAZ [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2019, 60(5): 578-591.
- [54] SANTOS DM, PANTANO L, PRONZATI G, *et al.* Screening for YAP inhibitors identifies statins as modulators of fibrosis [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2020, 62(4): 479-492.
- [55] VEDEL-KROGH S, NIELSEN SF, NORDESTGAARD BG. Statin use is associated with reduced mortality in patients with interstitial lung disease [J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0140571.
- [56] YAZDANI S, BANSAL R, PRAKASH J. Drug targeting to myofibroblasts; Implications for fibrosis and cancer [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 121: 101-116.
- [57] 万婉婷, 程波, 林敏. 细胞外基质硬度和炎症微环境的协同作用对间充质干细胞成骨分化影响的力学生物学机制 [J]. *医用生物力学*, 2019, 34(S1): 52.