

细胞力学 2022 年度研究进展

杨月华, 公泽, 杨皓翔, 姜洪源

(中国科学技术大学 工程科学学院, 近代力学系, 合肥 230026)

摘要:细胞的力学微环境在调控其生理功能方面起关键作用。体内细胞经常受到剪切、拉伸、压缩等多种力学载荷,并且可以通过黏附分子(如整合素-配体素的结合)连接到细胞外基质上,进而可以感知外基质的硬度。细胞力学主要研究活细胞在力学载荷下的力学特性和行为,以及这些特征和行为与细胞功能的关系。本文综述 2022 年度细胞力学领域的研究进展,主要关注整合素-配体素间的相互作用,以及外基质硬度和力学载荷对细胞生理行为和形态发生的影响。

关键词: 细胞力学; 力学微环境; 基质硬度; 力学载荷

中图分类号: R 318.01 **文献标志码:** A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2023.02.002

Progress of Cell Mechanics in 2022

YANG Yuehua, GONG Ze, YANG Haoxiang, JIANG Hongyuan

(Department of Modern Mechanics, School of Engineering and Science, University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China)

Abstract: The mechanical microenvironment of cells plays a critical role in regulating the physiological function of cells. Cells *in vivo* are often subjected to a variety of mechanical forces from their mechanical micro-environment, such as shear, tension, and compression. At the same time, cells can adhere to the extracellular matrix (ECM) through adhesion molecules (such as integrin-ligand binding), and further sense the stiffness of the ECM. Cell mechanics mainly studies the properties and behaviors of living cells under mechanical forces, and how they relate to cell functions. This review summarized the advances in cell mechanics in 2022, focusing on integrin-ligand interactions and the effects of matrix stiffness and mechanical forces on cell physiological behavior and morphogenesis.

Key words: cell mechanics; mechanical microenvironment; matrix stiffness; mechanical force

在生物体内,细胞始终受到多种形式的力学刺激,例如细胞外基质(extracellular matrix, ECM)力学特性、流体剪切力及拉伸等。细胞可以感知这些力学刺激,并将力学刺激信号转导为生化信号,激活细胞内一系列应答反应,最终影响细胞活性、分化、迁移等功能。细胞力学(cell mechanics)是生物力

学的一个重要分支,也是组织工程学的一个重要组成部分,主要研究在力学载荷作用下细胞膜、细胞骨架和细胞核的变形及细胞的表现黏弹性等力学性能,以及力学因素对细胞生长、衰老、死亡、迁移和分化等细胞行为的影响机制。细胞力学的研究对象包括人体各类细胞,尤其是与血液循环系统相

收稿日期:2023-03-30; 修回日期:2023-04-03

基金项目:国家自然科学基金项目(12002338, 12202439, 12025207, 11872357)

通信作者:姜洪源,教授, E-mail: jianghy@ustc.edu.cn

关的细胞、干细胞和肿瘤细胞。本文主要综述华人学者 2022 年度在细胞力学研究领域的相关研究进展。

1 细胞力学研究进展

1.1 细胞的力学性能

细胞可以在力学载荷作用下发生变形,作为具有活性的黏弹性材料,细胞在不同时间尺度上呈现出不同的力学特性。有多项研究表明,细胞在周期性力学载荷下的响应特性显著依赖于加载频率^[1-3]。然而,目前对于细胞在不同频率范围内的流变特性,特别是高频情况下,仍然知之甚少。有研究团队提出了一个自相似的层次结构模型,该模型能够准确描述细胞在不同加载频率范围内的幂律流变特性^[4-5]。结果发现,在低频范围内,细胞的存储和损耗模量 (storage and loss modulus) 对频率表现出弱的幂律依赖关系,且指数相同^[5]。而在高频范围内,存储模量是一个不依赖于加载频率的常数,但损耗模量对频率仍有幂律依赖关系,且指数为 1 (见图 1)。低频和低频尺度之间的临界转变频率与细胞自身的力学性能有关,故不同种类细胞的临界转变频率存在很大差异。

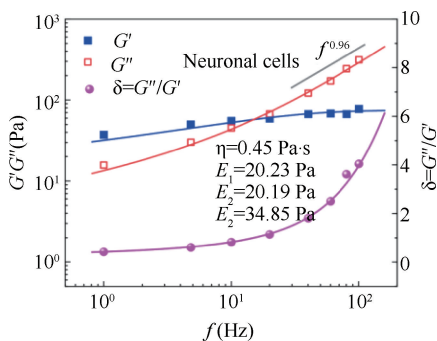


图 1 细胞流变学性能随加载频率的变化规律^[5]

Fig. 1 Rheological characteristics of cells in different frequency ranges^[5]

生物体内的许多器官和组织表面都覆盖着单细胞厚度的上皮组织层。这一组织层起到引导胚胎发育、防止细菌病毒感染、抵抗机械力等作用。在心跳、呼吸、血液流动、肠道蠕动等各种生理过程中,上皮组织受到各种不同的机械载荷并产生明显变形^[6-7]。因此,为了确保其结构完整性,上皮组织必须具有足够优异的力学性能。然而,当细胞受到

过度拉伸时,上皮组织仍可能发生破坏和断裂。例如,机械通气作为急性呼吸窘迫综合征的常用治疗手段,常常会对肺泡进行过度拉伸而导致急性肺损伤^[8]。但是,上皮组织在机械载荷下的断裂失效机制尚不清楚,目前也缺乏描述上皮组织断裂破坏的理论模型。

Chen 等^[9]提出了一种新的拓扑转换 (T4 转变),并发展了一个改进的细胞顶点模型 (vertex model),用来研究上皮细胞单层的力学性质和断裂破坏机制,他们发现了一种由单细胞力学性质及细胞间黏附性质决定的脆-韧转变现象 (见图 2)。在外加力学载荷下,细胞发生重排使细胞单层表现出韧性特性,其塑性变形来源于细胞单层内部与石墨烯等二维材料中常见的拓扑缺陷类似的“5-7 拓扑缺陷”的成核和扩展。该研究团队还发现,细胞间的水交换可以显著影响细胞单层应力场的空间分布,随着细胞间水交换强度的增大,细胞单层的应力极大值增大且向细胞单层边缘偏移^[10]。细胞间的水交换甚至还可以在多细胞系统中促发“类孤立波”的行波^[11]。

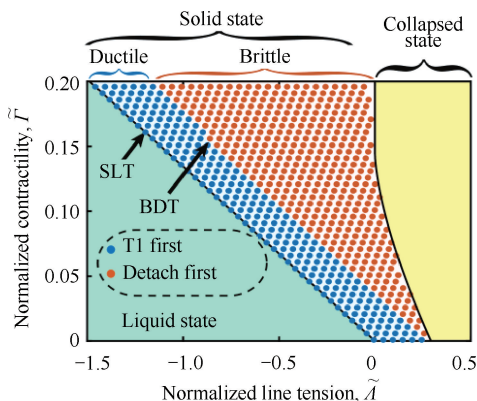


图 2 细胞单层脆-韧转变的相图^[9]

Fig. 2 Phase diagram of the brittle-to-ductile transition in cell monolayers^[9]

1.2 力学因素对形态发生的影响

细胞活性驱动的拓扑缺陷运动会对不同细胞单层间的界面稳定性有重要影响。Zhang 等^[12]通过实验、理论和数值模拟相结合探究了长寿命拓扑缺陷对细胞单层-细胞单层界面形貌演化的影响。发现在收缩单层界面中,缺陷会远离界面运动 (发生 U 型转向),而在扩展单层界面中,缺陷则可以穿过界面运动并促使手指状界面失稳和跨界面涡旋

场的产生。上述结果表明,细胞活性驱动的拓扑缺陷运动可以显著调控细胞单层界面的形态动力学,意味着拓扑缺陷在组织形态发生、伤口愈合和疾病中也会扮演重要角色。

力学刺激还可以显著调控胚胎和细胞肌动蛋白皮层的形态特征。Yin 等^[13]构建了一个活性球壳(active shells)的大变形理论模型,揭示了活性壳体的形貌对称性破缺以及 3D 手性形貌的形成机制。该研究发现,机械变形和主动收缩力间的力-化学耦合机制可促发失稳分叉,导致螺旋波、全局振荡、驻波和行波的出现,这些失稳伴随着大变形的产生(见图 3)。他们的模型还能够完美复现了非洲爪蟾胚胎发育过程中出现的多个螺旋波图案。

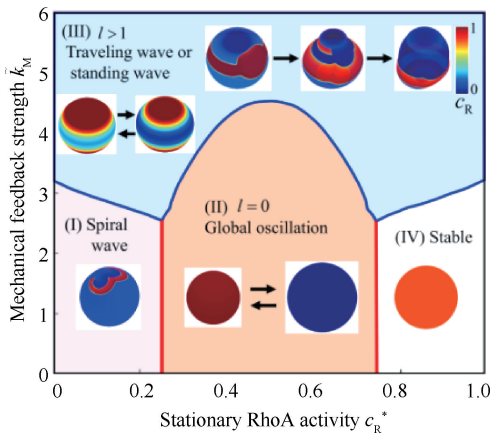


图 3 活性壳体的形貌相图^[13]

Fig. 3 Phase diagram of morphology of active shells^[13]

力学微环境的空间异质性可以引发不同的细胞空间表型。Lin 等^[14]研究发现,细胞单层内力学微环境的空间异质性能够触发 TGF- β /SMAD 信号的空间不对称激活,从而直接诱发部分细胞发生上皮-间质转化,进而自组装形成规律性的空间表型图案:边界处细胞面积小、硬度小、迁移能力强,表现出间质细胞的特性;而中心处的细胞则表现出上皮细胞特性。此外,Chen 等^[15]也发现,细胞单层生长过程中会产生压缩变形梯度。中心区域压缩变形程度高,边缘区域压缩变形程度低。这种压缩变形的空间异质性会使得中心区域的细胞倾向于垂直单层平面分裂,从而促使细胞单层在中心区域自发分层形成 3D 多层细胞(见图 4)。然而,增大细胞单层的流动性可以阻碍 3D 多层细胞的形成。

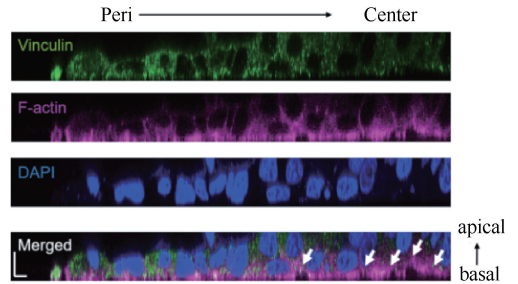


图 4 细胞单层生长过程中中心区域自发分层形成多层结构^[15]

Fig. 4 2D monolayer-to-3D multilayer transition during cell sheet growth^[15]

轴突生长也显著受到力的调控。Zhang 等^[16]建立了一个一维主动黏弹性杆模型,用于解释力对轴突生长的调控机制。结果发现,在不同的外力下,轴突会呈现出 3 种不同的状态:崩塌(collapse)、停滞(stall)或生长(growth)。这是由于肌球蛋白产生的主动收缩力和外力拉伸之间的竞争所导致。此外,生长轴突还可能出现 4 种不同的生长模式:线性生长、非线性生长、线性崩塌和非线性崩塌。

组织尺度的形态发生需要细胞间大空间尺度(几百 μm 以上)的机械信号交流与合作。然而,细胞间大尺度机械信号传递的机制还不清楚。Ouyang 等^[17]研究发现,内质网钙通道和整合素是细胞间机械通信的重要机械感应信号,该过程受到肌动球蛋白活性的调节,而 N-钙黏蛋白在细胞稳定连接的组装过程中起重要作用,以便确保细胞间可以更好地传递力学信号。

1.3 剪切应力对细胞行为的影响

血管是癌症转移的主要通道之一。在血管中,循环悬浮肿瘤细胞会受到流体剪切应力的作用。虽然大多数肿瘤细胞在流体剪切应力作用下会凋亡,但是有少数肿瘤细胞在剪切应力作用下仍然可以存活并发生转移。肿瘤细胞是如何在剪切流中生存仍不甚明了。Lv 等^[18]研究发现,当细胞暴露在低剪切应力中时,其生存能力得到了明显提高,因为剪切应力可以减少细胞色素 C 的释放,进而提升线粒体功能和细胞活性。Xu 等^[19]也发现,循环悬浮肿瘤细胞可以通过组蛋白乙酰化介导的核扩张对剪切应力做出反应,从而保护循环悬浮肿瘤细胞免受剪切应力的破坏。

循环肿瘤细胞的膜张力是决定其在血管中转移的关键因素。然而,肿瘤细胞在不同直径的血管内流动时,受力状态千差万别。受限于目前的力学测量技术,悬浮状态下的细胞膜张力仍难以通过实验手段测量。Jing 等^[20]通过浸入式边界法模拟了循环肿瘤细胞在血管中的流动,结果发现,当血管直径与细胞直径的比值小于 1 时,血管壁的空间限制决定了循环肿瘤细胞的膜张力大小;而当直径比值大于 1 时,细胞间相互作用成为了决定因素。此外,该研究还发现,红细胞比容的增加不仅可以增大循环肿瘤细胞周围的局部剪切率,而且还可以抑制循环肿瘤细胞的旋转,从而增大循环肿瘤细胞的膜张力。肝血窦作为肝脏微循环的基本单元,具有血管流和组织间隙流双层流动,并呈现跨血管壁渗流^[21](见图 5)。Chen 等^[22]也基于浸入式边界法探究了白细胞硬度、血管内皮细胞硬度、内皮细胞渗透性以及狄氏间隙硬度等对肝血窦内部流场的影响。结果发现,较大的血管壁渗透性、较硬的白细胞、较软的狄氏间隙都有助于跨内皮细胞的物质输运(见图 6)。

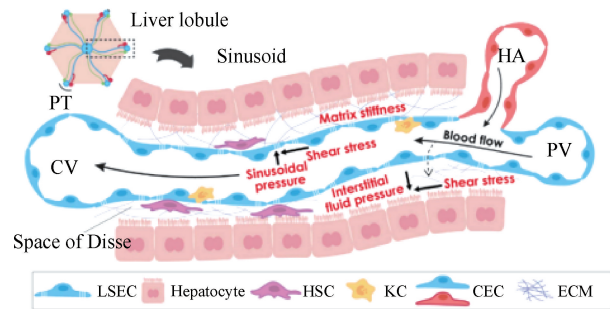


图 5 肝小叶的微结构与力学环境^[21]
 Fig. 5 Microstructures and mechanical microenvironment of liver lobule^[21]

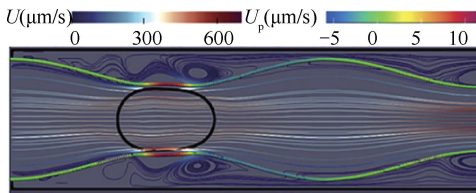


图 6 肝血窦的流场分布^[22]
 Fig. 6 Flow profile of sinusoidal lumen^[22]

肿瘤相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblast, CAFs) 与肿瘤微环境的相互作用在肿瘤进展

中起着重要作用。然而,力学载荷如何影响肿瘤细胞与 CAFs 间的相互作用仍然未知。Feng 等^[23]研究发现,与静态培养的肝癌细胞相比,流体剪切应力诱导下的肝癌细胞具有更强的将正常成纤维细胞转化为 CAFs 的能力,同时肿瘤细胞在流体剪切下分泌的外泌体介导了肝癌细胞与 CAFs 间的信号传递。

1.4 拉伸载荷对细胞行为的影响

许多常见生理活动,如心跳、肺呼吸、血管血流、体育锻炼等,都会产生机械拉伸载荷。为了更好地了解机械拉伸调节细胞功能的机制,需要进一步表征机械-生物力学耦合机制。Fang 等^[24]应用荧光共振能量转移 (fluorescence resonance energy transfer, FRET) 技术可视化了循环拉伸刺激下气道平滑肌细胞 ERK 活性的变化规律, FRET 测量结果显示机械拉伸通过细胞膜上的 Ca^{2+} 机械敏感通道激活气道平滑肌细胞中的 ERK 信号,但不能够激活由肌动蛋白细胞骨架介导的 $\beta 1$ 整合素。

内皮祖细胞 (endothelial cells, EPCs) 在血管损伤后的血管修复和再内皮化中起着重要作用。由于脉动压力,血管中的 EPCs 受到循环拉伸,但循环拉伸在 EPCs 代谢重编程,特别是其血管归巢和修复中的作用尚不清楚。Han 等^[25]对 EPCs 施加幅度为 10%、频率为 1 Hz 的周期拉伸,发现循环拉伸能促使线粒体伸长并增强其氧化磷酸化程度以及三磷酸腺苷的产生(见图 7),进而显著促进其血管黏附和内皮分化。静脉移植后,血液流动产生的力学刺激在新生内膜增生过程中也起着至关重要的作用,但其机制尚不清楚。Chen 等^[26]探究了动脉循环拉伸对静脉平滑肌细胞在静脉移植后新内膜形成中的作用,发现循环牵张刺激可引发自噬缺陷,进而通过 p62/nrf2/slc7a11 信号通路促进移植静脉的内膜增生。

在病理条件下或非生理负荷下,上皮组织受到过大的力学载荷时,会导致伤口形成。然而,力学载荷对伤口形成的影响还不十分清楚。为了研究上皮细胞单层伤口形成的影响因素, Xu 等^[27]使用原位单轴拉伸装置,探究了拉伸幅度、频率和细胞密度对上皮细胞单层伤口形成的影响。结果发现,伤口经常在细胞分裂的位置成核,而且随着拉伸幅度和频率的增大,伤口尺度越大,同时更多细胞垂

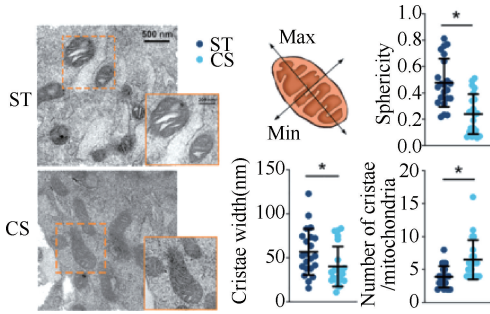


图7 循环拉伸导致线粒体伸长和氧化磷酸化程度增强^[25]

Fig.7 Cyclic stretch (CS) induces mitochondrial elongation and oxidative phosphorylation enhancement^[25]

直于拉伸方向排列。然而,增大细胞密度会减弱拉伸载荷对伤口面积和细胞极化方向的影响程度。

1.5 整合素-配体素相互作用

随着时间的推移,间质发育过程中细胞感受的机械力来源从细胞-细胞相互作用转变为细胞-外基质相互作用。这种机械信号的变化对发育至关重要,然而由于随时间变化的机械信号不能轻易在体外实现,因此动态变化的机械信号如何影响人类间充质干细胞分化还不清楚。为了解决这一问题,Zhang等^[28]通过DNA杂交和趾状物介导的链置换反应,分别采用RGD肽与整合素连接来模拟细胞-外基质相互作用,以及HAVDI肽与N-adherin连接来模拟细胞-细胞相互作用,动态模拟了间质发育过程中不断变化的细胞-外基质和细胞-细胞间相互作用。结果发现,RGD与整合素连接(细胞-外基质相互作用)促进了丝切蛋白的磷酸化,而HAVDI/N-cadherin连接(细胞-细胞相互作用)则抑制了丝切蛋白的磷酸化。丝切蛋白的磷酸化使得核周顶端的肌动蛋白纤维变多(见图8),从而压缩细胞核,诱导YAP在间充质干细胞中的核定位,并促进了随后的成骨分化。

选择素及其糖缀合配体之间的相互作用可介导血细胞在内皮细胞上黏附和滚动,从而触发信号级联,并导致炎症和损伤部位的白细胞招募。常见的选择素可以分为E-、P-和L-选择素,这些选择素和细胞膜表面CD44配体间的结合在炎症反应中起关键作用。但是不同选择素类型和CD44配体间相互结合的动力学差异还不清楚,Li等^[29]通过流体剪切、原子力显微镜和分子动力学模拟相结合,探究不同选择素种类和CD44配体间的相互作用关系。

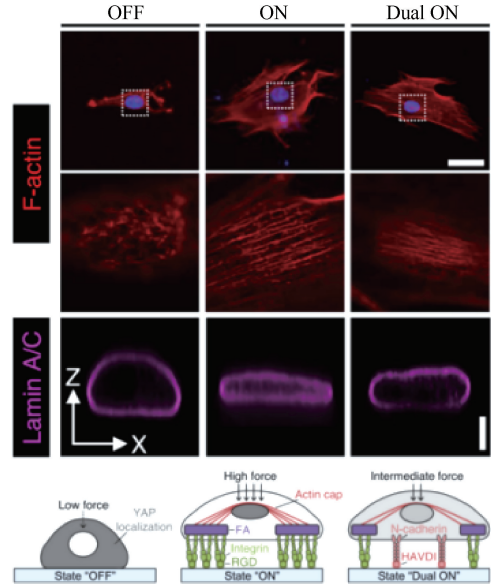


图8 不同黏附类型对细胞核形貌的影响^[28]

Fig.8 Effects of various adhesion forms on nucleus morphology^[28]

结果发现,E-选择素主要起到强黏附的作用,与CD44配体结合后脱黏力大、存活时间长;而P-和L-选择素主要起到调节白细胞滚动和短暂黏附的作用,与CD44配体结合后存活时间相对较短、脱黏力小。

循环白细胞被招募到炎症部位需要白细胞在血管中滚动黏附,这一黏附过程主要由选择素和整合素分子介导。但选择素和整合素的结合如何协同支配细胞滚动的动态变化尚不清楚。为了解决这个问题,Kang等^[30]从理论上研究了选择素和整合素如何共同调节白细胞在剪切流中滚动黏附,他们将两对结合/不结合事件视为马尔可夫过程,并通过连续力学方法描述白细胞的动力学。通过分析白细胞滚动动力学与选择素/整合素相对比例间的关系发现,在招募过程中,间歇性弱选择素键的伸长消耗了滚动白细胞的动能,使滚动速度减慢,并使整合素对形成强连接键,进而导致白细胞停止滚动与内皮细胞形成牢固黏附。

NKG2D是T和NK等淋巴细胞表面表达的重要激活型受体,其与不同配体结合可引起不同的抗肿瘤和抗病毒免疫反应。NKG2D如何识别和辨别不同的配体仍然不清楚。Lou等^[31]通过活细胞单分子生物力学实验,观测了NKG2D在有无机力

载荷作用下与不同配体的原位结合过程。结果发现,机械力选择性地延长了 NKG2D 与 MICA 和 MICB 配体的相互作用寿命,并且机械力的增强效果对 MICA 配体的结合比其他配体的结合要明显得多。上述结果表明,生物机械力赋予了免疫细胞表面激活型受体 NKG2D 识别不同配体的能力。

1.6 ECM 力学性质的影响

纳米颗粒在癌症诊断和治疗方面有巨大潜力。然而,纳米颗粒在体内肿瘤 ECM 中的传递效率十

分有限。肿瘤 ECM 力学性质如何影响纳米颗粒的扩散仍不清楚。He 等^[32]表征了临床胃肿瘤样本本组织的物理特性,结果发现,相比于正常组织,肿瘤样组织中胶原的含量更多、孔隙更小,同时胶原排列更加有序(见图 9),但是纳米颗粒在肿瘤组织中扩散能力很差。进一步,通过分子动力学模拟和体外水凝胶实验,该团队研究了外基质硬度、孔隙度和排列方式对纳米颗粒扩散的影响机制,发现具有平行排列结构、松软或大孔隙的外基质有助于纳米颗粒的高效扩散。

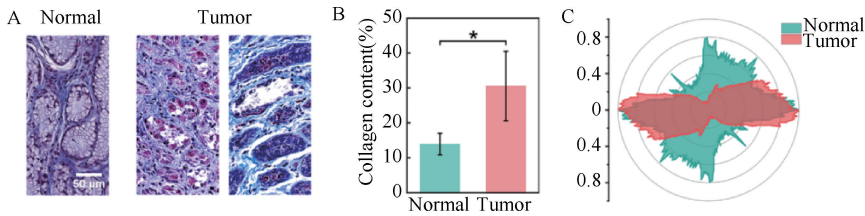


图 9 肿瘤组织和正常组织的物理特性差异^[32]

Fig. 9 Differences in physical properties between tumor tissue and normal tissue^[32]

外基质的限制程度也能够显著影响分裂细胞多级纺锤体的形成。Chen 等^[33]研究发现,随着两面约束程度的升高(两平面间距变小),多极纺锤体出现概率从 12% 增加到 60%;而随着四面约束程度的升高(管道高度不变,宽度降低),多极纺锤体出现概率则从 12% 降低到 4%。因此,该研究揭示了不同形式和不同程度的受限力学环境对细胞多极纺锤体的调控机制。

肝癌组织常存在硬度的空间异质性,从核心区域到侵袭前沿硬度逐渐增加。此外,有实验表明,来自肝癌的干细胞优先富集在侵袭前沿区域(即硬度较大区域)。然而,外基质硬度是否会影响肝癌干细胞的干性仍不清楚。Li 等^[34]将肝癌干细胞培养于不同硬度的三维水凝胶中,以模拟肝癌组织核心和侵袭前沿的硬度差异。结果显示,与软基质 [(7.7 ± 0.41) kPa] 相比,较硬的基质 [(72.2 ± 0.90) kPa] 能明显增强肝癌干细胞的干性。而 Yes 相关蛋白信号的传递可能是这种促进作用的媒介。在许多生理过程中,外基质硬度还可以随时间动态变化。为了更好地体外模拟外基质刚度的动态变化,Li 等^[35]通过在镓铟锡合金中加入磁性二氧化硅颗粒,得到了一个磁性液体金属支架。此外,通过在磁性液体金属支架中加入聚乙二醇作为模板,制

作了多孔磁性液体金属支架。这两种支架都能对外部磁场作出反应,故改变外加磁场强度可以实现 ECM 刚度的动态变化。研究表明,与静态的低模量或高模量水凝胶相比,动态硬化的水凝胶能促进间充质干细胞的成骨分化^[36]。

ECM 硬度还可以影响渗透压冲击下细胞体积的调节速率和钙离子振荡幅度。Zhang 等^[37]研究发现,在软基底上,细胞体积在低渗环境中膨胀快、恢复慢;而在硬基底上,细胞体积膨胀慢、恢复快。此外,在软基底上,体积膨胀阶段 Ca²⁺ 的振动频率和幅度都会增强;而在硬基底上, Ca²⁺ 信号的振动增强则是发生在体积恢复阶段。

2 总结与展望

本文介绍了 2022 年度国内细胞力学领域的典型研究工作,主要包括细胞在力学载荷下的力学特性,以及剪切、拉伸、外基质硬度等力学因素对细胞行为的影响。主要介绍了力学因素对细胞力学性质、肿瘤细胞活性、干细胞分化、组织形态发生等相关问题的研究成果。未来,细胞力学领域的研究还有很多挑战和机遇。例如,如何在体外更好地复现体内细胞的力学微环境,如何更好地理解细胞与外部环境的相互作用,如何开发更加高效的细胞力学

测量技术和方法,如何将细胞力学研究应用于疾病的预防和治疗等。此外,生物力学模型和计算模拟方法有助于更好地理解细胞的力学行为和其背后的物理机制,如何更好地将理论研究和实验研究相结合也是另一个有待解决的问题。解决这些挑战,细胞力学领域将会取得更多的突破和进展,促进对细胞生理和病理机制的理解,以及为疾病的预防和治疗提供更加有效的手段。

参考文献:

- [1] DENG L, TREPAT X, BUTLER JP, *et al.* Fast and slow dynamics of the cytoskeleton [J]. *Nat Mater*, 2006, 5 (8): 636-640.
- [2] RIGATO A, MIYAGI A, SCHEURING S, *et al.* High-frequency microrheology reveals cytoskeleton dynamics in living cells [J]. *Nat Phys*, 2017, 13(8) : 771-775.
- [3] FABRY B, MAKSYM GN, BUTLER JP, *et al.* Scaling the microrheology of living cells [J]. *Phys Rev Lett*, 2001, 87 (14): 148102.
- [4] HANG JT, XU GK, GAO H. Frequency-dependent transition in power-law rheological behavior of living cells [J]. *Sci Adv*, 2022, 8(18) : eabn6093.
- [5] WANG H, HANG JT, CHANG Z, *et al.* Static and dynamic mechanics of cell monolayers; A multi-scale structural model [J]. *Acta Mech Sin*, 2022, 38 (5): 222006.
- [6] CAI P, HU B, LEOW WR, *et al.* Biomechano-interactive materials and interfaces [J]. *Adv Mater*, 2018, 30(31) : 1800572.
- [7] ANDO J, YAMAMOTO K. Effects of shear stress and stretch on endothelial function [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 15(5) : 1389-1403.
- [8] MATUTE-BELLO G, FREVERT CW, MARTIN TR. Animal models of acute lung injury [J]. *Mol Physiol*, 2008, 295 (3): L379-L399.
- [9] CHEN Y, GAO Q, LI J, *et al.* Activation of topological defects induces a brittle-to-ductile transition in epithelial monolayers [J]. *Phys Rev Lett*, 2022, 128(1) : 018101.
- [10] YANG Y, JIANG H. Shaping the stress field in cell monolayers via intercellular water flows [J]. *J Mech Phys Solids*, 2022, 159: 104756.
- [11] YANG Y, JIANG H. Intercellular water exchanges trigger soliton-like waves in multicellular systems [J]. *Biophys J*, 2022, 121(9) : 1610-1618.
- [12] ZHANG DQ, CHEN PC, LI ZY, *et al.* Topological defect-mediated morphodynamics of active-active interfaces [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2022, 119(50) : e2122494119.
- [13] YIN S, LI B, FENG XQ. Three-dimensional chiral morphodynamics of chemomechanical active shells [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2022, 119(49) : e220615911.
- [14] LIN F, ZHOU Y, DUAN X, *et al.* Spontaneous formation and spatial self-organization of mechanically induced mesenchymal-like cells within geometrically confined cancer cell monolayers [J]. *Biomaterials*, 2022, 281: 121337.
- [15] CHEN T, ZHAO Y, ZHAO X, *et al.* Self-organization of tissue growth by interfacial mechanical interactions in multilayered systems [J]. *Adv Sci*, 2022, 9 (13): 2104301.
- [16] ZHANG H, ZHANG K, LI M, *et al.* Force-regulated state transitions of growing axons [J]. *Phys Rev Lett*, 2022, 129(12) : 128101.
- [17] OUYANG M, ZHU Y, WANG J, *et al.* Mechanical communication-associated cell directional migration and branching connections mediated by calcium channels, integrin $\beta 1$, and N-cadherin [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 942058.
- [18] LV Y, WEI C, ZHAO B. Study on the mechanism of low shear stress restoring the viability of damaged breast tumor cells [J]. *Tissue Cell*, 2022, 79: 101947.
- [19] XU Z, LI K, XIN Y, *et al.* Fluid shear stress regulates the survival of circulating tumor cells via nuclear expansion [J]. *J Cell Sci*, 2023, 136(4) : jcs261030.
- [20] JING P, LI S, WANG X, *et al.* Effects of fluid-cell-vessel interactions on the membrane tensions of circulating tumor cells in capillary blood flows [J]. *Phys Fluids*, 2022, 34 (3): 031904.
- [21] LI N, ZHANG X, ZHOU J, *et al.* Multiscale biomechanics and mechanotransduction from liver fibrosis to cancer [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, 188: 114448.
- [22] CHEN S, ZHU J, XUE J, *et al.* Numerical simulation of flow characteristics in a permeable liver sinusoid with leukocytes [J]. *Biophys J*, 2022, 121(23) : 4666-4678.
- [23] FENG T, FANG F, ZHANG C, *et al.* Fluid shear stress-induced exosomes from liver cancer cells promote activation of cancer-associated fibroblasts via IGF2-PI3K axis [J]. *Front Biosci Landmark*, 2022, 27(3) : 0104.
- [24] FANG X, NI K, GUO J, *et al.* FRET visualization of cyclic stretch-activated ERK via calcium channels mechanosensation while not integrin $\beta 1$ in airway smooth muscle cells [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 847852.
- [25] HAN Y, YAN J, LI ZY, *et al.* Cyclic stretch promotes vascular homing of endothelial progenitor cells via Acsl1 regulation of mitochondrial fatty acid oxidation [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2023, 120(6) : e2219630120.
- [26] CHEN Y, BAO M, LIU JT, *et al.* Defective autophagy

- triggered by arterial cyclic stretch promotes neointimal hyperplasia in vein grafts via the p62/nrf2/slc7a11 signaling pathway [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2022, 173: 101-114.
- [27] XU J, XU X, LI X, *et al.* Cellular mechanics of wound formation in single cell layer under cyclic stretching [J]. *Biophys J*, 2022, 121(2): 288-299.
- [28] ZHANG Z, SHA B, ZHAO L, *et al.* Programmable integrin and N-cadherin adhesive interactions modulate mechanosensing of mesenchymal stem cells by cofilin phosphorylation [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 6854.
- [29] LI L, DING Q, ZHOU J, *et al.* Distinct binding kinetics of E-, P- and L-selectins to CD44 [J]. *FEBS J*, 2022, 289(10): 2877-2894.
- [30] KANG W, LI L, WANG J. Synergistic regulation mechanism of selectin and integrin on leukocyte adhesion under shear flow [J]. *J Appl Mech*, 2022, 89(1): 011007.
- [31] FAN J, SHI J, ZHANG Y, *et al.* NKG2D discriminates diverse ligands through selectively mechano-regulated ligand conformational changes [J]. *EMBO J*, 2022, 41(2): e107739.
- [32] HE X, YANG Y, HAN Y, *et al.* Extracellular matrix physical properties govern the diffusion of nanoparticles in tumor microenvironment [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2023, 120(1): e2209260120.
- [33] CHENG L, LI J, SUN H, *et al.* Appropriate mechanical confinement inhibits multipolar cell division via pole-cortex interaction [J]. *Phys Rev X*, 2023, 13(1): 011036.
- [34] LI H, SUN Y, LI Q, *et al.* Matrix stiffness potentiates stemness of liver cancer stem cells possibly via the Yes-associated protein signal [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2022, 8(2): 598-609.
- [35] LI S, DONG C, LV Y. Magnetic liquid metal scaffold with dynamically tunable stiffness for bone tissue engineering [J]. *Biomater Adv*, 2022, 139: 212975.
- [36] CHEN Z, LV Y. Gelatin/sodium alginate composite hydrogel with dynamic matrix stiffening ability for bone regeneration [J]. *Compos Part B: Eng*, 2022, 243: 110162.
- [37] ZHANG M, WU X, DU G, *et al.* Substrate stiffness-dependent regulatory volume decrease and calcium signaling in chondrocytes [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2022, 54(1): 113-125.