

# 软组织再生力医学

师念园, 马玉菲\*, 徐峰\*

(西安交通大学 生命科学与技术学院, 生物医学信息工程教育部重点实验室, 仿生工程与生物力学研究所, 西安 710049)

**摘要:** 创伤、疾病和衰老造成的软组织、器官缺损或衰退对人类健康带来极大负担, 软组织再生技术为解决上述问题带来了希望。近年来, 随着生物力学、力学生物学与再生医学多学科交叉研究日益深入, 力学逐渐成为调控软组织再生的关键因素之一。尽管如此, 目前临床对于软组织的力学特性缺乏深入认识, 也未完全掌握其在软组织疾病诊疗及软组织缺损修复中的潜在价值。本文通过总结国内外相关研究进展, 提出“软组织再生力医学”这一概念。随后, 从软组织多尺度生物力学、软组织再生力学生物学、软组织再生力医学技术及软组织再生力医学应用4个方面, 系统描述力学因素对软组织发育和再生的影响机制。最后, 对力医学应用于临床软组织疾病诊疗及软组织缺损修复的潜能进行展望, 为软组织再生力医学的发展提供新方向。

**关键词:** 力医学; 力学生物学; 力治疗学; 力学微环境; 软组织再生

**中图分类号:** R 318.01 **文献标志码:** A

**DOI:** 10.16156/j.1004-7220.2024.04.028

## Mechanomedicine for Soft Tissue Regeneration

SHI Nianyuan, MA Yufei\*, XU Feng\*

(The Key Laboratory of Biomedical Information Engineering of Ministry of Education; Bioinspired Engineering and Biomechanics Center (BEBC), School of Life Science and Technology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China)

**Abstract:** Soft tissue and organ defects or degeneration, caused by trauma, disease, and aging, lead to a great burden on human health, and soft tissue regeneration technology has shown great promise for addressing these challenges. In recent years, interdisciplinary efforts in the fields of biomechanics, mechanobiology and regenerative medicine have highlighted the critical roles of mechanical cues in microenvironment in regulating soft tissue regeneration. Despite these advances, there is still a lack of comprehensive understanding regarding the mechanical features of soft tissues in clinical practice, and the full potential of such mechanical features for diagnosing and treating soft tissue diseases has not been fully known. In this review, the concept of ‘mechanomedicine for soft tissue regeneration’ is proposed. Subsequently, the possible influence mechanisms of mechanical cues on soft tissue development and regeneration are systematically described from four distinct aspects, i. e., multi-scale biomechanics of soft tissues, mechanobiology of soft tissue regeneration, mechanomedicine techniques for soft tissue regeneration, and applications of mechanomedicine for soft tissue regeneration. Finally, the potential of mechanomedicine in clinical diagnosis of soft tissue diseases and soft tissue defect repair is discussed, thereby providing a new direction for the development of mechanomedicine for soft tissue regeneration.

**Key words:** mechanomedicine; mechanobiology; mechanotherapy; mechanical microenvironment; soft tissue regeneration

收稿日期:2023-11-21; 修回日期:2023-12-09

基金项目:国家自然科学基金项目(12225208, 11972279)

通信作者: 马玉菲, 副教授, E-mail: mayufei@mail.xjtu.edu.cn; 徐峰, 教授, E-mail: fengxu@mail.xjtu.edu.cn

\* 为共同通信作者

随着人均寿命提高,人体软组织及器官衰老造成的各种功能退行性疾病(如代谢紊乱、神经退行性疾病等)对健康威胁日益增大<sup>[1]</sup>。如何修复并重建损伤或功能障碍的软组织成为临床面临的重大难题。当前,临床上使用的组织移植方案难以满足数千万的临床需求,并且受到组织来源、伦理以及机体免疫排斥等方面的诸多限制。多年以来,临床医生和相关领域科研人员从生理、生化等方面对在体软组织进行研究,以期能够再生受损软组织,从而为患者寻求更好的治疗方案。

然而,软组织还需要适宜的力学环境维持组织形态和功能<sup>[2]</sup>。自1615年英国科学家哈维发现血液循环规律以来,研究发现从器官、组织到细胞甚至分子的各个尺度都存在各种形式的力学因素。20世纪60年代,冯元桢先生创立了生物力学学科(biomechanics),探索生命系统中的力与生理或病理之间的关系。20世纪90年代,“应力-生长”理论的提出为生物力学应用于组织再生奠定了重要基础<sup>[3]</sup>。近20年来,生物力学研究逐渐从宏观的组织层面深入到微观的细胞层面,并进一步与细胞生物学、分子生物学学科交叉融合,逐渐发展出了新的研究领域——力学生物学(mechanobiology)。与生物力学相比,力学生物学更加侧重研究生物体及组织细胞对力学因素的感受及分子机制。相关研

究在2006年宾夕法尼亚大学Discher教授课题组发现基质刚度调控干细胞分化<sup>[4]</sup>后开始井喷式增长。在此期间,研究发现从胚胎发育到器官形成再到疾病发展,力都是主要调控因素之一<sup>[5]</sup>。同时,诸多细胞力学响应因子如Yes相关蛋白YAP、痛热力学敏感蛋白TRPV、压电敏感膜蛋白Piezo等被先后发现,并且TRPV和Piezo的发现者David J. Julius和Ardem Patapoutian荣获2021年诺贝尔生理学或医学奖<sup>[6-8]</sup>。基于上述生物力学和力学生物学相关研究,科研工作者和临床医生逐渐开始将力应用于临床进行软组织疾病诊疗及软组织缺损修复[见图1(A)],如应用针灸、按摩等力学疗法(mechanotherapy)缓解或治疗软组织损伤。

虽然,现阶段已经认识到力学因素在生命活动中的重要性,但是仍缺乏对力学在软组织再生过程中发挥作用的系统性描述和分析。同时,临床研究中力学调控软组织再生的关键机理理解并不深入,导致软组织再生力医学无法在临床上发挥潜能。鉴于此,本文通过总结国内外相关研究进展,提出并系统性介绍了“软组织再生力医学”这一概念[见图1(B)],通过“在体软组织力学特性分析-细胞响应力学因素的机制-软组织再生力医学临床应用”的研究思路,从软组织多尺度生物力学、软组织再生力学生物学、软组织再生力医学技术及软组

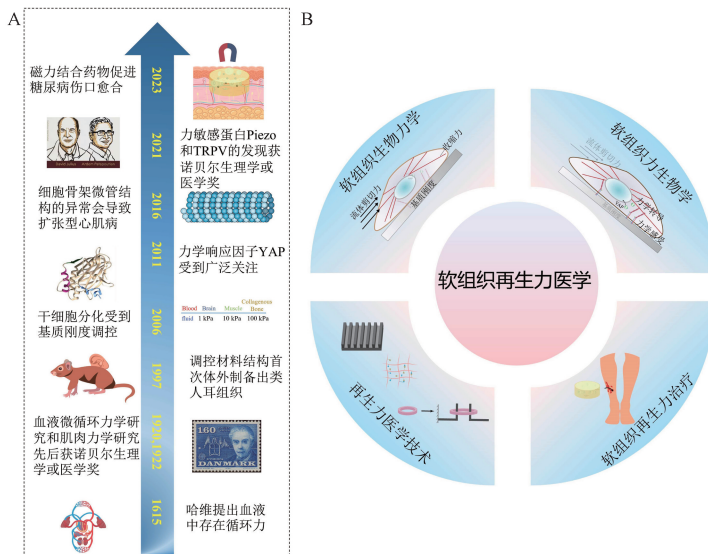


图1 软组织再生力医学概要

Fig. 1 Overview of mechanomedicine for soft tissue regeneration

注:(A) 软组织再生力医学发展;(B) 软组织再生力医学组成。

织再生力医学应用4个方面系统描述了软组织的多尺度力学特性及其对软组织发育和再生的影响机制,并对力医学应用于临床软组织疾病诊疗及软组织缺损修复的潜能进行展望,为软组织再生力医学的发展提供新方向。

## 1 软组织多尺度生物力学

生命体从亚细胞水平(如肌动蛋白收缩力)到组织水平(如黏弹性)都存在力学信号,以调控机体的生理或病理状态。认识这些力信号有利于对软组织细胞力学微环境的精确操控,以便更好地实现力调控软组织再生。本节从胚胎发育开始,系统性介绍力学信号如何在生命体中发挥作用,并总结相关力学表征技术,以期能为软组织再生力医学提供理论基础和技术支撑。

### 1.1 力调控胚胎发育

胚胎生长、分化和形态发生与内在和外在力学因素密切相关,这些力学信号驱动细胞组装并形成具有特定结构和功能的组织。受损软组织需要合适的力学微环境以形成原有结构并恢复组织功能。这种模式与胚胎发育具有相似性。因此,阐明胚胎发育进程中力学调控机制有利于体外构建合适的力学微环境帮助特定软组织再生,对于软组织再生力医学研究至关重要。

力参与胚胎发育的每一个过程,并起主导作用<sup>[5]</sup>。由受精卵形成胚胎的过程首先需要微管聚合产生各向异性的内在拉伸力,促进细胞不对称分裂。细胞之间通过肌动蛋白聚合对周围细胞施加张力,导致胚胎组织沿一个轴伸长或延伸,并在一个或两个正交轴上变窄或收敛张力,有利于基因转录<sup>[9]</sup>。随后,胚胎进一步发育到囊胚,并通过增加细胞之间的渗透压形成囊胚中的胚泡腔。管腔体积增加引起静水压力增加,能够刺激外胚层细胞持续生长,从而导致皮质张力持续增加以及胞间紧密连接成熟<sup>[10]</sup>。另外,研究发现,植物极细胞 Rho 激酶(ROCK)依赖的刚度增加有利于囊胚发育成原肠胚<sup>[11]</sup>。原肠胚发育阶段之后,细胞通过力敏感途径适应不同力学环境从而形成特异性的软组织。最具代表性的发育过程是心脏瓣膜发育过程[见图 2(A)],在斑马鱼房室管的形成中,血管流体剪切力激活了力敏感通道 TRPP2/

TRPV4 促进细胞体积减小,并通过肌动蛋白聚合诱导细胞向内凹陷形成房室管<sup>[10]</sup>。通过观察并重构胚胎在体力信号,Shao 等<sup>[12]</sup>基于人类多能干细胞,实现了世界首例对着床期人类胚胎发育核心过程的体外重建。

### 1.2 力影响软组织生理功能

各种生命活动系统,如循环系统、运动系统、消化系统、呼吸系统和泌尿系统等,其生理功能维持均受到力学因素的影响。常见的力学因素主要包括软组织或细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的力学性质(如弹性、黏弹性)以及作用于软组织或细胞外基质的应力/应变等。这些特征不仅影响细胞黏附、增殖及迁移等行为<sup>[13]</sup>,还调控细胞内信号转导和基因表达<sup>[2]</sup>,并最终调控软组织细胞的生理或病理状态。

生物体的力学微环境非常复杂且具有组织特异性[见图 2(B)]。例如,在运动状态下,肌肉组织中的肌纤维需要承受自主活动时产生的张力;软骨细胞则需要承受由体重或运动产生的压力。此外,软组织在不同病理条件下,可能具有不同的力学性质[见图 2(C)]。例如,脑衰老会导致脑组织黏弹

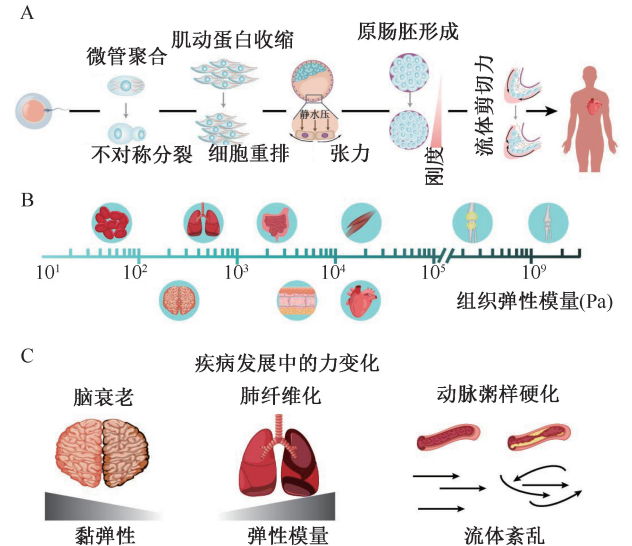


图2 软组织的力学特性及其作用

Fig. 2 Mechanical properties of soft tissues and their biological functions

注:(A)胚胎发育过程中有多种力学因素作用,以心内膜形成为例,单个受精卵需承受细胞骨架收缩力、静水压力、刚度增加及流体剪切力最终形成个体心内膜;(B)形成健康个体后,每种软组织或器官都具有独特的力学性质;(C)软组织的力学性质发生变化会引发疾病。



性降低<sup>[14]</sup>; 心血管中流体扰动导致动脉粥样硬化<sup>[15]</sup>; 肺纤维化过程中, 肺组织模量会随着纤维化加重而升高, 进一步影响肺收缩和舒张<sup>[16]</sup>。因此, 针对不同软组织研究其力学性质在生理或病理过程中的作用, 体外构建不同类型的力学微环境并研究力学信号对细胞行为的影响规律和潜在作用机制, 对重建功能性软组织、揭示病理机理具有重要意义, 也为临床诊断、治疗相关疾病提供理论基础和潜在解决方案。

### 1.3 软组织力学指标检测

软组织的力学性能反应了其生理或病理状况, 获得软组织的力学性能指标有助于了解软组织功能和行为。因此, 开发先进的技术方法从不同尺度表征软组织或细胞的力学特性(见图3), 对进一步深入理解力学如何调控细胞行为和软组织再生至关重要。

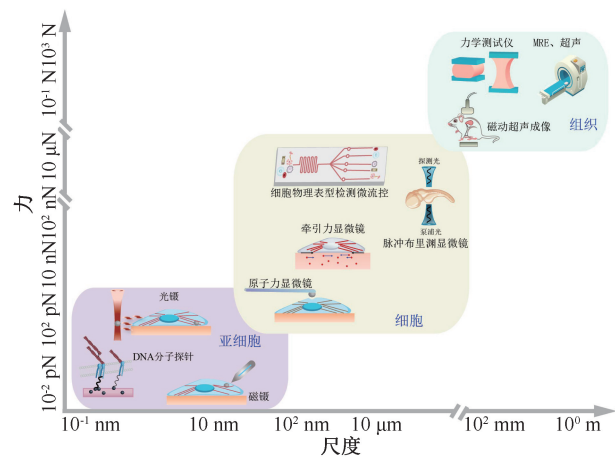


图3 软组织多尺度力学性能表征方法

Fig. 3 Characterization of multiscale mechanical properties of soft tissues

注: 组织层面常用的力学表征方法主要包括力学测试仪<sup>[17]</sup>、超声弹性成像<sup>[18]</sup>、磁共振弹性成像<sup>[19]</sup>、磁动超声成像<sup>[20]</sup>等; 细胞层面通常使用脉冲布里渊显微镜<sup>[21]</sup>、牵引力显微镜<sup>[22]</sup>、原子力显微镜<sup>[23]</sup>和基于微流控的细胞物理表型检测技术<sup>[24]</sup>表征细胞力学特性; 亚细胞层面常用的力学表征技术主要包括光镊<sup>[23]</sup>、磁镊<sup>[23]</sup>、DNA分子探针<sup>[25]</sup>等。

在组织层面, 动磁式力学测试仪<sup>[17]</sup>可直接施加力并记录应力-应变曲线, 但该技术仅适用于离体软组织。临床上更倾向于使用超声弹性成像或磁共振弹性成像来评估在体软组织的力学性能<sup>[18-19]</sup>。超声弹性成像通过对组织施加应力来分析组织形

变, 获得组织力学特性, 并结合图像处理技术获得组织力学图谱, 目前已被应用于乳腺、甲状腺、前列腺等疾病诊断。然而, 该技术受测试深度限制, 操作复杂, 且依赖操作者的经验。磁共振弹性成像可以对大部分人体器官进行深度成像(包括体内结构), 提供更全面的组织弹性信息。磁共振弹性成像通过分析外界机械振动在组织内部产生的波长、振幅的变化构建组织力学图像。该技术分辨率高, 但扫描速度较慢, 所以更多应用于脑部、脊髓、肝脏、泌尿系统等处于相对静态的组织或器官。尽管如此, 这两种临床检测方法都不能对组织活动中的力信号变化进行检测。磁动超声成像技术的出现填补了这一空缺, 它是组织力学实时活体成像的新兴方式, 通过造影剂响应周围组织的力学特性产生超声信号。Kim等<sup>[20]</sup>将载磁性纳米颗粒囊泡作为磁动超声造影剂的主要成分以提高灵敏度和时空分辨率, 并且该囊泡具有出色的稳定性, 可用于长期疾病监测和药物筛选, 临床上通常结合多种检测方法用于疾病诊断。

细胞力学特性的变化与疾病发生、发展密切相关, 可成为诊断和预后的重要指标。研究人员已开发了多种技术用以检测细胞及亚细胞层面的力学性质。基于微流控的细胞物理表型(如细胞尺寸、形状或变形能力)检测技术是近年来新兴的临床诊断方法, 通过实时监测活体组织的细胞表型, 并结合机器学习分辨健康和疾病组织, 能够快速、高通量地评估单细胞的物理特性, 有助于术中快速判断组织细胞的病理状况<sup>[24]</sup>。原子力显微镜(atomic force microscope, AFM)、光镊、磁镊技术能够更精确地分析细胞或亚细胞层面的力学性质<sup>[23]</sup>。由于悬臂尺寸较大和刚度相对较高, AFM更适用于细胞局部力学性能测量及细胞表面形貌成像。光镊和磁镊可施加仅为 $10^{-12} \sim 10^{-9}$  N力学刺激, 可对亚细胞层面的细胞骨架甚至细胞内分子进行操控<sup>[23]</sup>。相比于光镊, 磁镊更适用于小分子力学测量(如DNA链等)<sup>[23]</sup>。但是, 使用电磁铁可能通过磁场滞后和样品周围发热对生物分子产生不利影响。光镊虽无滞后, 但光镊强激光光束也可能对细胞器、DNA分子等产生损伤。为了减少强光对细胞造成的损伤, 研究人员基于布里渊效应和脉冲的泵浦探测方案搭建了脉冲受激布里渊显微镜, 可将所需照明光

功率降低了90%<sup>[21]</sup>,实现对线虫胚胎、斑马鱼幼体和类器官力学特性实时成像。

上述方法大多是基于主动刺激检测细胞力学特性,而牵引力显微镜则是基于被动刺激测量细胞力最早、也是使用最广泛的技术之一,它通过检测细胞黏附/迁移产生的收缩力导致的基质变形测量细胞力。由于牵引力在许多生物过程(如胚胎发生、血管生成、炎症、伤口愈合)中起重要作用,应用牵引力显微镜可以更好地理解上述过程的细胞和分子机制<sup>[22]</sup>。最近,基于牵引力显微镜的原理,通过开发在软水凝胶表面功能化DNA张力探针的技术,可测量细胞牵引力并获得分子力图像<sup>[25]</sup>。尽管如此,应用牵引力显微镜强烈依赖于研究人员的实验方案以及数据分析方法,需要大量的实验和模拟验证,由此导致不同研究人员的结论存在较大差异。因此,迫切需要针对牵引力显微镜开发统一的使用标准。

## 2 软组织再生力学生物学

软组织再生过程中,受损软组织的ECM将外界力学刺激(如拉伸、压缩、流体剪切力等)传递到干细胞并激活细胞膜上的力敏感通道,从而调控干细胞增殖、分化,并与邻近细胞相互作用,形成合适

的生态位促进软组织再生。因此,理解细胞-ECM相互作用及细胞-细胞相互作用,有利于阐明软组织中力学因素和细胞行为调控之间复杂的相互作用和力学转导机制,进而推动力学促进软组织再生的临床应用。

### 2.1 力学调控细胞-ECM相互作用

细胞通过膜上的通道或蛋白与ECM相互作用,通过膜蛋白构象改变将外界力学信号传递到细胞内<sup>[26]</sup>,并通过调节细胞信号转导,影响细胞增殖、迁移及分化行为,最终调控软组织再生(见图4)。近年来,已发现多种膜受体与力学信号转导相关。以骨骼肌为例,G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCR)、整合素(integrin)、骨形态发生蛋白受体(bone morphogenetic protein receptor, BMPR)、钙离子( $Ca^{2+}$ )通道等均可感受力学信号,从而促进细胞增殖、迁移、分化,修复受损肌纤维并维持骨骼肌活力。

软组织再生的首要条件是将细胞扩增到适宜数量,研究发现在骨骼肌再生过程中力学信号通过诱导GPCR或integrin构象变化激活哺乳动物雷帕霉素靶标(mTOR)通路,最终促进细胞表达细胞周期蛋白D1(Cyclin D1)进行增殖<sup>[27-28]</sup>。此外,GPCR还可激活Raf/MEK/ERK通路促进细胞增殖,但长

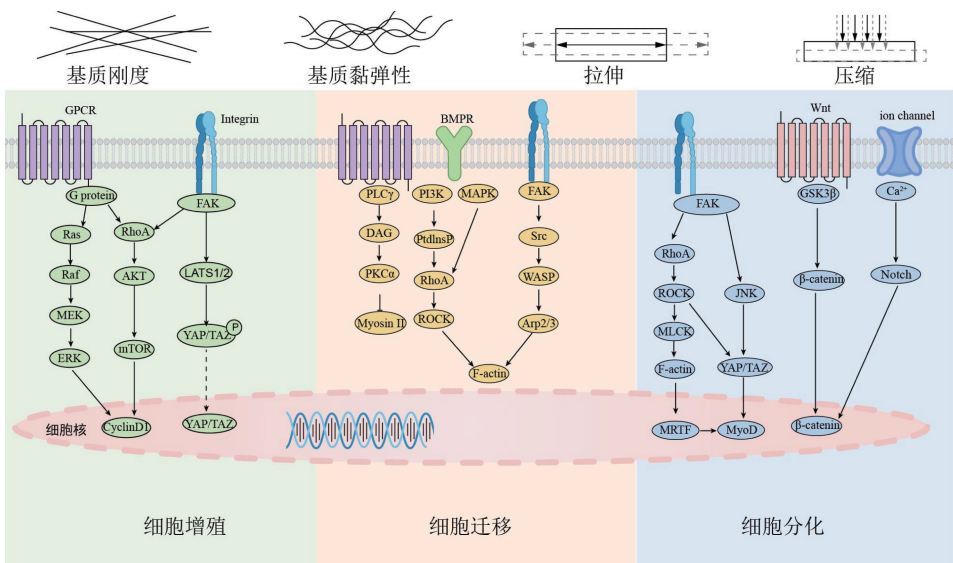


图4 力学信号通过细胞-ECM相互作用调控软组织再生

Fig. 4 Mechanical signals regulate soft tissue regeneration through cell-ECM interactions

注:外界力学信号如基质刚度、黏弹性、力学拉伸和压缩,通过细胞内信号转导调节细胞增殖、迁移和分化,最终调控软组织再生。

期紊乱的力学刺激会导致 ERK 通路持续激活,抑制分化,最终影响软组织再生<sup>[27]</sup>。细胞增殖到合适数量后,细胞需迁移到受损部位才能进行后续组织再生,力学拉伸通过 integrin-FAK 与 Src 结合磷酸化 WASP/WAVE 家族蛋白,激活 Arp2/3 介导肌动蛋白聚合,或通过 BMPR 激活磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 介导肌动蛋白聚合,促进肌卫星细胞迁移到受损部位<sup>[29-30]</sup>。当细胞迁移到受损部位后,细胞可能需要进一步分化,如拉伸刺激通过 integrin-FAK 和 RhoA 介导的肌动蛋白聚合可将心肌素相关因子 (myocardin-related transcription factor, MRTF) 从 G-肌动蛋白释放并促进 MRTF 入核,增强成肌分化并帮助骨骼肌组织再生<sup>[17]</sup>。肠道器官形成过程中,拉伸刺激诱导 Piezo 构象发生变化并通过调控细胞内  $Ca^{2+}$  浓度调控肠道干细胞分化<sup>[31]</sup>。同时,研究认为,高基质刚度也可能通过 Piezo 离子通道诱导  $Ca^{2+}$  内流,激活 Notch1 信号通路,促进小鼠结肠上皮干细胞分化<sup>[32]</sup>。此外, Wnt/ $\beta$ -连环蛋白 ( $\beta$ -catenin) 通路是一条经典的调控干细胞分化、器官发育和软组织再生的信号通路。研究发现外界力学刺激也可通过  $\beta$ -catenin 通路调节细胞行为,如高基质刚度可通过  $\beta$ -catenin 促进人诱导多能干细胞向心脏瓣膜内皮细胞分化<sup>[33]</sup>。总之,力学信号可通过上述细胞膜受体激活细胞内信号通路调控细胞行为。因此,临床上可基于力学转导机制,通过改变在体力学微环境因素或抑制相关信号通路使得受损软组织再生。

## 2.2 力学调控细胞-细胞之间相互作用

软组织由多细胞群组成,细胞行为不仅受到周围 ECM 调控,还依赖于与邻近细胞的相互作用。在此过程中,力学信号调控细胞形成不同的细胞间通讯和相互作用,进而调控软组织发育、稳态和功能(见图 5)。因此,探索力学信号如何调控细胞-细胞之间相互作用,能够全面理解力学调控的细胞行为以及力学信号如何影响软组织再生。

细胞通过紧密连接、锚定连接、间隙连接或是旁分泌等方式与邻近细胞相互作用。紧密连接通常出现在上皮和内皮组织中,将相邻细胞连接以防止水和可溶性因子通过细胞间隙运输,起着维持稳态的作用<sup>[34]</sup>。生理或病理性拉伸、压缩和剪切通过调节肌动球蛋白影响紧密连接的屏障功能。同时,

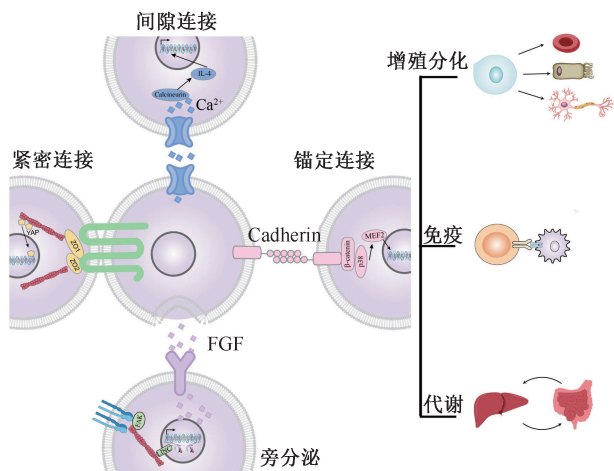


图 5 力学信号通过细胞-细胞之间相互作用调控与软组织再生相关的细胞行为

Fig. 5 Mechanical signals regulate cell behaviors during soft tissue regeneration through cell-cell interactions

注:外界力学信号可以通过调控细胞间相互作用(如紧密连接、间隙连接、锚定连接、旁分泌等)影响细胞增殖分化、免疫、代谢等行为,最终调控软组织再生。

研究发现紧密连接通过 RhoA 信号转导调控细胞周期或内胚层分化<sup>[34]</sup>。锚定连接通常通过黏附相关蛋白(例如钙黏蛋白等)连接相邻细胞,并直接或间接(通过整合素)受到力学信号调控。锚定连接在多种生命活动中起到重要作用,如在伤口愈合过程中,细胞间锚定连接增强细胞间张力,通过 integrin 与中性粒细胞相互作用,促进中性粒细胞释放 ROS 及裂解酶抑制细菌,有利于皮肤组织再生<sup>[35]</sup>。此外,将成肌细胞培养在图案化构建的有序基底上可增强细胞 N-钙黏蛋白表达,促进细胞-细胞之间相互作用。同时,通过与细胞内  $\beta$ -catenin 结合激活下游 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 通路,诱导 MyoD 转录,从而促进肌生成<sup>[36]</sup>。

间隙连接和旁分泌作用无直接细胞接触,都是通过细胞向相邻细胞传递小分子或离子来调节邻近细胞行为,二者传递方式略有不同。间隙连接通过连接蛋白在质膜上形成开放的孔或通道,使得小分子或离子可以自由通过。肌肉负重过程中,通过间隙连接可以促进相邻细胞的糖代谢及线粒体生成维持肌源性收缩<sup>[37]</sup>。同时,在此过程中  $Ca^{2+}$  浓度增加可激活成肌细胞 NFATc2-IL-4 通路,促进细胞分泌 IL4 等抑炎因子降低受损部位骨骼肌炎症,促



进再生<sup>[38]</sup>。而细胞旁分泌途径主要是依赖生长因子等扩散及浓度梯度作用于邻近细胞。Chen等<sup>[39]</sup>通过水凝胶基质动态硬化调控染色质凝聚从而增强诱导间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)的旁分泌作用以促进血管形成。

### 3 软组织再生力医学技术

生物软组织中存在各种各样的力学信号,如组织本身的刚度、结构、邻近细胞施加的拉伸力和压缩力等。这些力学信号在维持软组织稳态、促进软组织再生中起到至关重要的作用。重构这些微环境信号是体外构建功能化软组织并用于临床应用的关键环节。本节总结了基于生物材料力学性能、力学加载装置及微纳加工与制造重构力信号的技术方法(见图6),为软组织再生力医学研究提供技术支持。

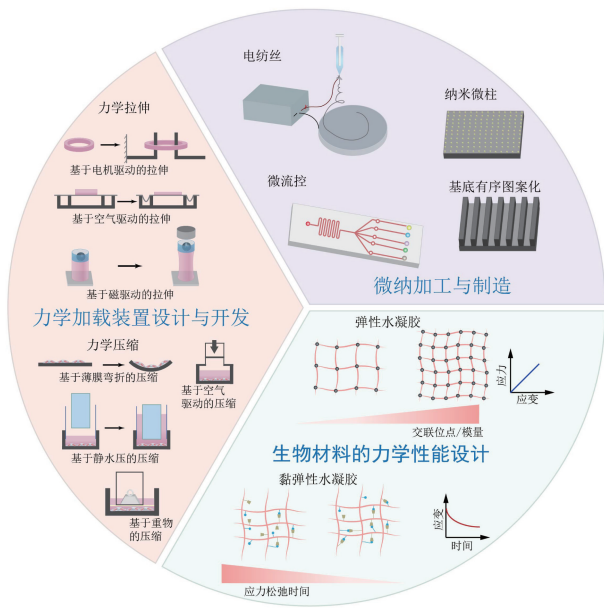


图6 软组织再生力医学技术

Fig. 6 Mechanomedicine technologies for soft tissue regeneration

注:体外构建具有合适力学性能的材料体系,施加一定的力学刺激以及利用微纳加工技术为细胞/软组织提供适宜的结构微环境,从而促进软组织再生。

#### 3.1 基于生物材料力学性能重构力信号

利用生物材料的力学特性体外构建合适的力学微环境有助于研究人员理解特定的力学因素如何影响细胞行为和命运,从而调控软组织再生。现已开发多种方法调控水凝胶的力学性能以使用于

体外力学微环境构建,如通过调节聚合物分子量、浓度和交联位点调控水凝胶线弹性(例如刚度)。基于此,Engler等<sup>[41]</sup>通过调节单体浓度及交联密度调控聚丙烯酰胺(PAAm)刚度,构建了一系列具有不同刚度的PAAm基底,首次发现了干细胞的分化方向受到细胞外基质刚度调控,并且这种细胞分化行为依赖于非肌肉肌球蛋白II。此外,还可以通过引入官能团及采用不同的交联策略,改变水凝胶力学性质。例如,Ouyang等<sup>[40]</sup>通过在HA上接枝金刚烷(Ad)和 $\beta$ -环糊精(CD)并适当引入双键,通过主客体相互作用和共价交联的双交联策略,重塑聚合物网络并提高HA稳定性,可用于体外软骨再生。在生命发生、发展过程中(如发育、再生、纤维化、癌症),组织的力学特性(如刚度)也会随着时间改变。开发具有动态力学特性的水凝胶对理解和调控上述生物过程具有重要意义。Gjorevski等<sup>[41]</sup>制备了含有酯交联的可降解PEG水凝胶,可为肠道类器官发育的不同阶段提供动态变化的力学微环境。Silver等<sup>[42]</sup>使用二苯并环辛炔制备了可原位快速硬化的水凝胶,证明了骨骼肌受损导致的刚度增加通过YAP入核持续激活肌肉干细胞,从而促进骨骼肌再生。Hu等<sup>[43]</sup>在胶原/海藻酸钠水凝胶中添加氯化钙或柠檬酸钠实现了水凝胶的动态硬化/软化,并发现在胶质瘢痕形成过程中,基质软化能够激活星形胶质细胞,而基质硬化则抑制这一过程。这一结果为治疗中枢神经系统损伤,促进神经组织再生提供了新思路。

除了弹性,大多数基于生物大分子的水凝胶与软组织一样还同时具有黏性。这些黏弹性材料通常表现出应力松弛(即响应恒定施加的应变而减小应力)或蠕变(即响应恒定施加的应力而增加应变)行为,并显著影响细胞铺展、增殖和分化。例如,与初始模量相同的弹性基质相比,成纤维细胞在海藻酸盐基黏弹性基质上铺展和增殖均有所增加。并且进一步研究发现这一过程可能通过integrin  $\beta$ 1、肌球蛋白和Rho扩散,增强细胞黏附,形成应力纤维,并增强激活转录调节蛋白YAP<sup>[44]</sup>。因此,在设计构建细胞力学微环境用于软组织再生时,应考虑水凝胶的黏弹性。

已有研究表明,在受拉伸的组织如肌腱和韧带等部位,其横截面积增大呈负泊松比,而传统生物

材料的力学性能调控方法已难以模拟这种负泊松比的生物力学特性。近年来,随着 3D 打印技术迅速发展,研究人员在不改变材料组分的前提下,通过打印不同微结构可以实现材料的负泊松比特性。这种新型材料被称为生物超材料,通过调节制造参数改变微结构单元,可以使同一材料体系具有不同的力学特性,使其更适用于模拟体内力学微环境的空间异质性。Yan 等<sup>[45]</sup>通过在泊松比可调的聚氨酯超材料上培养神经干细胞发现,负泊松比的生物材料更有利于神经干细胞分化。这些研究已证明生物超材料在再生医学领域的发展潜力,但由于超材料应用于力学生物学研究时间较短,未来可将生物超材料与其他力学技术相结合深入研究生物超材料的力学特性与细胞行为调控之间的关系,以期能够更好地应用于临床治疗。

### 3.2 基于力学加载装置重构力信号

人体中许多软组织都受到外界力学刺激,如肺和心脏都经历周期性力学拉伸,软骨可以承受高达体重 6 倍的力量和接近 10 MPa 压力,这些力学刺激对调节器官的发育和生理功能起着关键作用<sup>[46]</sup>。因此,体外构建力学加载装置,针对不同细胞施加拉伸、压缩力学刺激有利于阐明在体力学信号转导过程和软组织再生之间的关系。

水凝胶含水量高且相对柔软,无法像橡胶或其他弹性体一样通过夹紧两端进行力学拉伸。为了拉伸水凝胶,研究人员将水凝胶制备成跑道形状,或将水凝胶锚定在弹性膜上,通过电机驱动实现水凝胶直接或间接拉伸<sup>[47-48]</sup>。Yang 等<sup>[48]</sup>基于 Flexcell 弹性膜装置发现循环拉伸可通过 BMP9 诱导 MSC 成骨分化。但弹性膜可能产生不均匀应变分布、氧气和营养扩散受限,从而导致实验结果不稳定。随着微纳加工技术的发展,研究人员制备了包裹磁性微球的弹性水凝胶微柱,并通过施加非均匀磁场吸引磁性微球,以非接触和远程控制方式进行磁驱动力学拉伸。尽管如此,磁驱动装置的设计和系统集成较为复杂,在某些条件下可能需要强磁场才能达到高应变振幅,这可能会对细胞造成不良影响。与之相比,施加压应力的方法相对简单,通常直接利用重物施加压力或是间接施加静水压力。基于静水压力装置对 MSCs 施加循环压缩<sup>[49]</sup>,通过增加 SMAD1 和 SMAD2 通路的下游 TGF $\beta$ 3 信号转

导活性促进软骨形成,证明了软骨形成的力学调节依赖于负载的速率和时间。

随着航空航天事业的发展,人类对宇宙深处的探索愈发深入。然而,长期空间飞行会对航天员生理机能产生深远的影响。为了能够深入理解微重力对机体的影响,研究人员已开发了一系列微重力模拟器。基于磁力的抗磁悬浮超导磁体平台可模拟失重到超重的不同重力条件,但抗磁悬浮平台操作难度较大且磁信号可能对细胞造成干扰。另外,研究人员开发了基于离心力的旋转细胞培养系统。Zou 等<sup>[50]</sup>在旋转细胞培养系统中结合胶原三维支架培养神经干细胞,发现微重力能够诱导神经干细胞分化并增强神经干细胞对脊髓神经损伤的治疗效果。

### 3.3 基于微纳制造重构 ECM 结构信号

纤维结构是在体 ECM 的关键特征,主要由胶原纤维蛋白,纤连蛋白和弹性蛋白网络构成。细胞可以感知纤维特征(例如直径、长度、密度和方向),通过细胞收缩主动重塑纤维结构网络,并通过调整自身收缩性、迁移、排列和增殖做出响应。尽管一些重组的基于蛋白质的生物大分子(I 型胶原蛋白)可以在温和条件下自组装成纤维结构,但许多广泛使用的生物大分子(明胶、海藻酸钠、HA)和大多数基于合成高分子的水凝胶通常缺乏纤维结构特征。因此,研究人员开发了多种微纳技术方法,包括相分离和静电纺丝,构建纤维结构用于模拟 ECM 的结构信号。例如,利用静电纺丝构建纤维水凝胶用于研究局部纤维募集和纤维力学对细胞铺展、增殖、黏附的信号转导<sup>[51]</sup>。

另外,神经元细胞、骨骼肌细胞、血管上皮细胞等在软组织和器官中表现出各向异性,并介导细胞行为和功能,包括增殖、迁移、分化等。极化细胞能够引起 ECM 各向异性分泌和沉积,这对于软组织结构和功能至关重要。肌腱通过高度排列的胶原纤维将力学信号从肌肉传递到骨骼,成纤维细胞通过自身收缩力产生取向排列的 ECM 结构。因此,在软组织再生与缺损修复中,需要构建具有有序拓扑结构的生物材料来诱导细胞极化以模拟在体软组织 ECM 的结构特征。常见的技术方法是利用掩膜法或光刻法制备从微米级到纳米级的微柱<sup>[52]</sup>、凹槽<sup>[53]</sup>、通道<sup>[54]</sup>等。这些结构可通过空间限制或黏



附界面的图案调控细胞极化。研究发现利用纳米凹槽可以激活 RhoA/ROCK 途径以增强基于肌球蛋白的细胞张力,抑制染色质凝聚,促进 MSCs 成骨分化<sup>[55]</sup>。

## 4 软组织再生力医学应用

因衰老和疾病引起的软组织功能性障碍是影响人们日常生活的重要因素之一。目前,常规的手术治疗并不能完全再生受损软组织,并有可能导致受损部位的功能性衰退及组织纤维化。因此,亟需发展新的治疗方案实现缺损软组织再生。近年来,力学调控软组织再生的方法受到广泛关注,并逐渐发展成为一个新兴学科——软组织再生力医学,旨在通过力学调控手段在体外重建微组织或直接在内修复受损软组织从而治疗疾病或组织损伤。因此,本节将选取最典型的软组织:支撑人体生命活动的骨骼肌组织、最大的人体屏障器官皮肤组织以及功能最复杂的神经组织,阐述现阶段力医学在软组织损伤修复中的应用。

骨骼肌 ECM 的力学性能可以调节驻留骨骼肌干细胞的增殖和分化行为,对肌生成和维持肌肉功能至关重要。Shi 等<sup>[17]</sup>通过基于胶原水凝胶在体外构建了骨骼肌非线性黏弹性微环境,重现了在体骨骼肌中观察到的应变增强应力松弛现象。同时证明了应变增强应力松弛通过促进细胞-ECM 相互作用及核力学转导从而增强成肌分化,有利于肌肉组织再生。此外,骨骼肌长期受到肌腱牵拉带来的力学拉伸刺激。为了模拟这种力学微环境因素,Bian 等<sup>[56]</sup>通过光掩模法制备了载细胞的水凝胶微柱阵列,并通过细胞收缩引起的水凝胶被动张力诱导细胞排列,形成的肌纤维束表现出与在体肌肉相似的收缩幅度和频率。在骨骼肌这种力敏感软组织中,力学拉伸通过 ECM 结构传递至肌细胞。为了在体外同时模拟这两种微环境因素,Shi 等<sup>[57]</sup>开发了一种三维磁驱动胶原蛋白水凝胶平台,该平台可同时对 ECM 结构和力学拉伸的调控。研究发现这两者的协同作用通过调控 YAP 亚细胞定位和微管网络结构促进肌生成,为治疗在体肌肉损伤提供了思路。

作为人体最外层的器官,皮肤在防止细菌入侵和维持身体新陈代谢方面起着重要作用。但由于

免疫系统紊乱导致皮肤长期处于炎症环境,如特异性皮炎,抑制了皮肤再生,使伤口难以愈合。Jia 等<sup>[58]</sup>发现在皮肤受到抓搔刺激时,设计制备的自愈合水凝胶通过释放 FAK 抑制剂及抗氧化纳米粒子清除 ROS 缓解瘙痒症状。同时,水凝胶的自愈能力可避免活动引起的皮肤组织二次损伤,从而促进皮肤再生。皮肤慢性伤口再生的难点是如何及时清除伤口渗出物、消除细菌感染。为了解决这一问题,Zou 等<sup>[59]</sup>采用聚丙烯酰胺水凝胶(PAM)接枝 L-半胱氨酸聚氨酯(LPU)和聚乙烯醇制备了一种水-气双相水凝胶敷料(HAB 水凝胶)。PAM 水合作用和微负压可快速吸收伤口渗出物,防止伤口感染。LPU 可以促使细胞产生和释放硫化氢,通过有效诱导巨噬细胞向 M2 型转变,加速皮肤再生。为了避免传统手术引起的愈合伤口处形成疤痕,使组织纤维化并最终导致器官功能丧失。Wu 等<sup>[60]</sup>基于 3D 打印技术开发了一种可控的皮肤应力加载装置,证实了不同部位皮肤所受拉力不同,明确了刺激大鼠皮肤扩张所需的最佳拉力,并发现施加拉力可通过 YAP 蛋白表达调控皮肤组织再生。这种方法对于临床大面积伤口愈合并减少瘢痕具有一定的潜力。

神经通过调节各组织器官的活动,使机体协调成为一个整体。但神经再生困难,受到损伤时会对身体中枢神经系统带来不可逆转的损害和功能丧失。为了促进受损神经修复,Musah 等<sup>[61]</sup>将人类多能干细胞(human pluripotent stem cells, hPS)培养于不同基质刚度的水凝胶,发现较软的水凝胶(0.7 kPa)能通过抑制 YAP 入核诱导 hPS 细胞快速、高效地分化为神经元并产生动作电位。这一结果有助于临床上制备适宜刚度的生物材料精细控制 hPS 向神经元分化并用于神经损伤疾病治疗。神经受损后,受损部位被神经胶质细胞填充形成胶质瘢痕,阻碍神经修复。因此,Hu 等<sup>[62]</sup>以多巴胺(Dopa)修饰的明胶(Gel-Dopa)为骨架,与苯硼酸(PBA)修饰的 HA(HA-PBA)交联制备了含有动态硼酸酯键的水凝胶。这种具有黏弹性的水凝胶能够减少胶质瘢痕形成,支持神经细胞存活和生长,促进脑组织损伤修复。

## 5 挑战与未来方向

软组织再生力医学是面向临床需求,交叉融合

生物力学、力学生物学以及生物医学工程等学科的新兴、前沿研究方向, 以期为软组织缺损修复提供新的临床治疗方案。近年来, 尽管基于力学的物理疗法已被逐步证明在软组织相关疾病的诊断和治疗中发挥重要作用, 但其真正应用于临床治疗仍存在诸多问题亟待解决(见图7)。

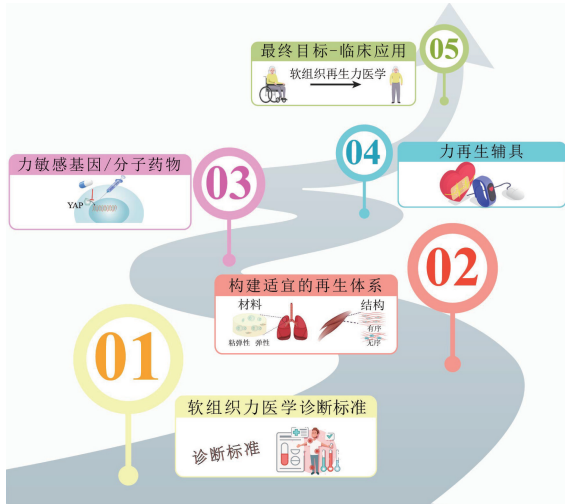


图7 软组织再生力医学未来发展方向

Fig. 7 Future perspective of mechanomedicine for soft tissue regeneration

注:将人工智能与力学表征技术相结合,制定软组织力医学诊断标准,实现疾病早筛;针对诊断结果利用生物超材料等构建合适的软组织再生体系,用于组织或器官移植;基于力敏感基因/分子研发药物,治疗受损软组织并帮助软组织功能恢复;与柔性电子技术相结合,开发便携式力再生辅具,实现患者居家诊疗一体化;最终,实现软组织再生力医学临床应用,帮助病人恢复健康。

软组织力学诊断技术发展还不完善。现阶段的医学诊断大多是通过CT、超声等在大尺度进行诊断,这可能会忽略疾病发展中的早期症状。尽管光镊和AFM等技术能够在微观层面对细胞和亚细胞结构进行力学特征表征,但表征时需要获取患者的离体软组织,操作难度大并且会增加患者负担。为了进一步推进软组织再生力医学的临床转化,利用单细胞/分子水平的力学探针等开发原位力学表征技术并结合CT、超声等成像设备构建患者的整体—局部力学图谱。此外,人工智能(artificial intelligence, AI)与医疗的结合能为医生提供帮助,通过机器学习大量诊断数据及相关临床信息可显著提高图像分析的准确度,并可建立统一诊断标

准,获得更多具有前瞻性的评估方案,实现软组织疾病早筛<sup>[63]</sup>。

在体软组织不同区域的力学性质往往存在差异(即空间异质性),而目前大多数力调控软组织再生的研究或治疗体系并未考虑该因素,这将有可能影响软组织再生效率或再生软组织功能异常。近年来,超材料因其可编程的材料微结构和力学特性受到广泛关注。超材料可以通过堆叠不同结构的微单元在同一个再生体系中实现多种力学因素,有可能更加真实地模拟在体软组织力学微环境。因此,在未来的软组织再生力医学发展中,如何利用超材料设计更合理的软组织再生体系可能成为重要的研究方向。

在力医学发展过程中,人们逐渐发现疾病发生、发展或软组织再生过程中存在一些力敏感基因/分子,可以借助这些力敏感分子作为靶点治疗疾病<sup>[64]</sup>。例如,FAK抑制剂减少了搔抓诱导的特应性皮炎造成的皮肤损伤<sup>[58]</sup>。然而,上述研究结果仅在实验室得到验证,由于这些药物不具有特异性,可能影响其他软组织正常的生理功能。因此,未来可针对力敏感基因/分子开发临床治疗药物,通过体外构建的软组织模型进行药物筛选,为临床应用力医学治疗软组织疾病提供理论和实验基础。

现阶段已研制的力辅助治疗器械大多体积较大、售价较高,一般集中在中大型医疗或康复机构使用,不利于病人实时、长期居家监测。同时,大多数辅助治疗器械不具备同步健康监测能力,这使得治疗时间和效果很难得到有效、实时反馈。近年来,随着柔性电子技术蓬勃发展,研究人员已经开发出一系列可穿戴或可植入的小型化设备用于软组织健康监测。在未来的研究中,将柔性电子技术与软组织再生力医学相结合,设计开发专门针对软组织的力学刺激、监测可穿戴或植入式设备。通过原位施加力学刺激并实时监测,实现诊疗一体化管理,以期在疾病早期阶段实现诊断和干预,助力实现更高水平的全民健康。

利益冲突声明:无。

作者贡献说明:师念园负责文献收集和整理及撰写;马玉菲负责论文修改;徐峰负责论文指导和修改。

参考文献:

- [ 1 ] RUTH KS, DAY FR, HUSSAIN J, *et al.* Genetic insights into biological mechanisms governing human ovarian ageing [J]. *Nature*, 2021, 596(7872): 393-397.
- [ 2 ] SARASWATHIBHATLA A, INDANA D, CHAUDHURI O. Cell-extracellular matrix mechanotransduction in 3D [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023(24): 495-516.
- [ 3 ] FUNG Y. Biomechanics: Motion, flow, stress, and growth [M]. New York: Springer, 1990: 499-546.
- [ 4 ] ENGLER AJ, SEN S, SWEENEY HL, *et al.* Matrix elasticity directs stem cell lineage specification [J]. *Cell*, 2006, 126(4): 677-689.
- [ 5 ] DANCE A. The secret forces that squeeze and pull life into shape [J]. *Nature*, 2021, 589(7841): 186-189.
- [ 6 ] HALDER G, DUPONT S, PICCOLO S. Transduction of mechanical and cytoskeletal cues by YAP and TAZ [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(9): 591-600.
- [ 7 ] CATERINA MJ, SCHUMACHER MA, TOMINAGA M, *et al.* The capsaicin receptor: A heat-activated ion channel in the pain pathway [J]. *Nature*, 1997, 389(6653): 816-824.
- [ 8 ] 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.
- [ 9 ] VINING KH, MOONEY DJ. Mechanical forces direct stem cell behaviour in development and regeneration [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18(12): 728-742.
- [ 10 ] DUMORTIER JG, LE VERGE-SERANDOUR M, TORTORELLI AF, *et al.* Hydraulic fracturing and active coarsening position the lumen of the mouse blastocyst [J]. *Science*, 2019, 365(6452): 465-468.
- [ 11 ] FUJII Y, KOIZUMI WC, IMAI T, *et al.* Spatiotemporal dynamics of single cell stiffness in the early developing ascidian chordate embryo [J]. *Commun Biol*, 2021, 4(1): 341.
- [ 12 ] SHAO Y, TANIGUCHI K, GURDZIEL K, *et al.* Self-organized amniogenesis by human pluripotent stem cells in a biomimetic implantation-like niche [J]. *Nat Mater*, 2017, 16(4): 419-425.
- [ 13 ] 杨月华, 公泽, 杨皓翔, 等. 细胞力学 2022 年度研究进展 [J]. *医用生物力学*, 2023, 38(2): 212-219.  
SHI YH, GONG Z, YANG HX, *et al.* Progress of cell mechanics in 2022 [J]. *J Med Biomech*, 2023, 38(2): 212-219.
- [ 14 ] STREITBERGER KJ, REISS-ZIMMERMANN M, FREIMANN FB, *et al.* High-resolution mechanical imaging of glioblastoma by multifrequency magnetic resonance elastography [J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e110588.
- [ 15 ] HERUM KM, LUNDE IG, MCCULLOCH AD, *et al.* The soft-and hard-heartedness of cardiac fibroblasts: Mechanotransduction signaling pathways in fibrosis of the heart [J]. *J Clin Med*, 2017, 6(5): 53.
- [ 16 ] PILLOW JJ. High-frequency oscillatory ventilation: Mechanisms of gas exchange and lung mechanics [J]. *Crit Care Med*, 2005, 33(3): S135-S141.
- [ 17 ] SHI N, WANG J, TANG S, *et al.* Matrix nonlinear viscoelasticity regulates skeletal myogenesis through mrtf nuclear localization and nuclear mechanotransduction [J/OL]. *Small*, 2023, doi: 10.1002/sml.202305218.
- [ 18 ] RUSAK G, ZAWADA E. Magnetic resonance elastography: A review [J]. *Clin Anat*, 2015, 23(5): 497-511.
- [ 19 ] MARTELLETTI C, ARMANDI A, CAVIGLIA GP, *et al.* Elastography for characterization of focal liver lesions: Current evidence and future perspectives [J]. *Minerva Gastroentero*, 2020, 67(2): 196-208.
- [ 20 ] KIM WS, MIN S, KIM SK, *et al.* Magneto-acoustic protein nanostructures for non-invasive imaging of tissue mechanics *in vivo* [J/OL]. *Nat Mater*, 2023, doi: 10.1038/s41563-023-01688-w.
- [ 21 ] YANG F, BEVILACQUA C, HAMBURA S, *et al.* Pulsed stimulated brillouin microscopy enables high-sensitivity mechanical imaging of live and fragile biological specimens [J]. *Nat Methods*, 2023(20): 1971-1979.
- [ 22 ] STYLE RW, BOLTYANSKIY R, GERMAN GK, *et al.* Traction force microscopy in physics and biology [J]. *Soft Matter*, 2014, 10(23): 4047-4055.
- [ 23 ] NEUMAN KC, NAGY A. Single-molecule force spectroscopy: Optical tweezers, magnetic tweezers and atomic force microscopy [J]. *Nat Methods*, 2008, 5(6): 491-505.
- [ 24 ] SOTERIOU D, KUBÁNKOVÁ M, SCHWEITZER C, *et al.* Rapid single-cell physical phenotyping of mechanically dissociated tissue biopsies [J]. *Nat Biomed Eng*, 2023(7): 1392-1403.
- [ 25 ] WANG W, CHEN W, WU C, *et al.* Hydrogel-based molecular tension fluorescence microscopy for investigating receptor-mediated rigidity sensing [J]. *Nat Methods*, 2023(20): 1780-1789.
- [ 26 ] 张欢, 赵国清, 冯锦腾, 林敏. 力敏感受体介导细胞功能调控的力学生物学研究 [J]. *力学进展*, 2023, 53(1): 48-153.
- [ 27 ] KOOK SH, LEE HJ, CHUNG WT, *et al.* Cyclic mechanical stretch stimulates the proliferation of C2C12 myoblasts and inhibits their differentiation via prolonged activation of p38 MAPK [J]. *Mol Cells*, 2008, 25(4): 479-



- 486.
- [28] DA Y, MOU Y, WANG M, et al. Mechanical stress promotes biological functions of C2C12 myoblasts by activating pi3k/akt/mtor signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21(1): 470-477.
- [29] CHOI S, FERRARI G, TEDESCO FS. Cellular dynamics of myogenic cell migration: Molecular mechanisms and implications for skeletal muscle cell therapies [J]. *EMBO Mol Med*, 2020, 12(12): e12357.
- [30] GAMELL C, OSSES N, BARTRONS R, et al. BMP2 induction of actin cytoskeleton reorganization and cell migration requires PI3-kinase and Cdc42 activity [J]. *J Cell Sci*, 2008, 121(23): 3960-3970.
- [31] HE L, SI G, HUANG J, et al. Mechanical regulation of stem-cell differentiation by the stretch-activated Piezo channel [J]. *Nature*, 2018, 555(7694): 103-106.
- [32] MESTRIL S, KIM R, HINMAN SS, et al. Stem/proliferative and differentiated cells within primary murine colonic epithelium display distinct intracellular free  $Ca^{2+}$  signal codes [J]. *Adv Healthc Mater*, 2021, 10(22): 2101318.
- [33] CAO H, ZHOU Q, LIU C, et al. Substrate stiffness regulates differentiation of induced pluripotent stem cells into heart valve endothelial cells [J]. *Acta Biomater*, 2022(143): 115-126.
- [34] MATTER K, AIJAZ S, TSAPARA A, et al. Mammalian tight junctions in the regulation of epithelial differentiation and proliferation [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2005, 17(5): 453-458.
- [35] LEONI G, NEUMANN P, SUMAGIN R, et al. Wound repair: Role of immune-epithelial interactions [J]. *Mucosal Immunol*, 2015, 8(5): 959-968.
- [36] HAN J, JIANG Y, LI Z, et al. Activation of the transcription factor mef2c by the map kinase p38 in inflammation [J]. *Nature*, 1997, 386(6622): 296-299.
- [37] MCGOWAN CJ, PYNE DB, THOMPSON KG, et al. Warm-up strategies for sport and exercise: Mechanisms and applications [J]. *Sports Med*, 2015(45): 1523-1546.
- [38] HINDI SM, TAJRISHI MM, and KUMAR A. Signaling mechanisms in mammalian myoblast fusion [J]. *Sci Signaling*, 2013, 6(272): re2-re2.
- [39] CHEN Z, LV Y. Uninterrupted dynamic stiffening microenvironment enhances the paracrine function of mesenchymal stem cells for vascularization through chromatin remodeling [J]. *Mater Des*, 2022(224): 111328.
- [40] OUYANG L, HIGHLEY CB, RODELL CB, et al. 3D printing of shear-thinning hyaluronic acid hydrogels with secondary cross-linking [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2016, 2(10): 1743-1751.
- [41] GJOREVSKI N, SACHS N, MANFRIN A, et al. Designer matrices for intestinal stem cell and organoid culture [J]. *Nature*, 2016, 539(7630): 560-564.
- [42] SILVER JS, GÜNAY KA, CUTLER AA, et al. Injury-mediated stiffening persistently activates muscle stem cells through YAP and TAZ mechanotransduction [J]. *Sci Adv*, 2021, 7(11): eabe4501.
- [43] HU Y, HUANG G, TIAN J, et al. Matrix stiffness changes affect astrocyte phenotype in an *in vitro* injury model [J]. *NPG Asia Mater*, 2021, 13(1): 35.
- [44] CHAUDHURI O, GU L, DARNELL M, et al. Substrate stress relaxation regulates cell spreading [J]. *Nat Commun*, 2015, 6(1): 6365.
- [45] YAN Y, LI Y, SONG L, et al. Pluripotent stem cell expansion and neural differentiation in 3-D scaffolds of tunable poisson's ratio [J]. *Acta Biomater*, 2017(49): 192-203.
- [46] 徐峰, 张晓慧, 鲍雪娇, 等. 基于先进生物材料的心肌细胞力-电微环境体外构建 [J]. *力学进展*, 2018, 48(1): 1807.
- [47] POWELL CA, SMILEY BL, MILLS J, et al. Mechanical stimulation improves tissue-engineered human skeletal muscle [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2002, 283(5): C1557-C1565.
- [48] SONG Y, TANG Y, SONG J, et al. Cyclic mechanical stretch enhances BMP9-induced osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells [J]. *Int Orthop*, 2018(42): 947-955.
- [49] MOUW JK, CONNELLY JT, WILSON CG, et al. Dynamic compression regulates the expression and synthesis of chondrocyte-specific matrix molecules in bone marrow stromal cells [J]. *Stem Cells*, 2007, 25(3): 655-663.
- [50] ZOU Y, YIN Y, XIAO Z, et al. Transplantation of collagen sponge-based three-dimensional neural stem cells cultured in a RCCS facilitates locomotor functional recovery in spinal cord injury animals [J]. *Biomater Sci*, 2022, 10(4): 915-924.
- [51] BAKER BM, TRAPPMANN B, WANG WY, et al. Cell-mediated fibre recruitment drives extracellular matrix mechanosensing in engineered fibrillar microenvironments [J]. *Nat Mater*, 2015, 14(12): 1262-1268.
- [52] BUCARO MA, VASQUEZ Y, HATTON BD, et al. Fine-tuning the degree of stem cell polarization and alignment on ordered arrays of high-aspect-ratio nanopillars [J]. *ACS Nano*, 2012, 6(7): 6222-6230.
- [53] YAMANAKA S, TAJIRI S, FUJIMOTO T, et al. Generation of interspecies limited chimeric nephrons using a conditional nephron progenitor cell replacement system [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1719.