

细胞外基质硬度对肿瘤进展的影响及治疗策略

吴丽娟¹, 王振飞², 谭晓慧¹, 武颖彩², 郑艳玲^{1,2}, 代风雪^{1,2}

<https://doi.org/10.12307/2025.698>

投稿日期: 2024-07-08

采用日期: 2024-09-07

修回日期: 2024-10-14

在线日期: 2024-10-28

中图分类号:

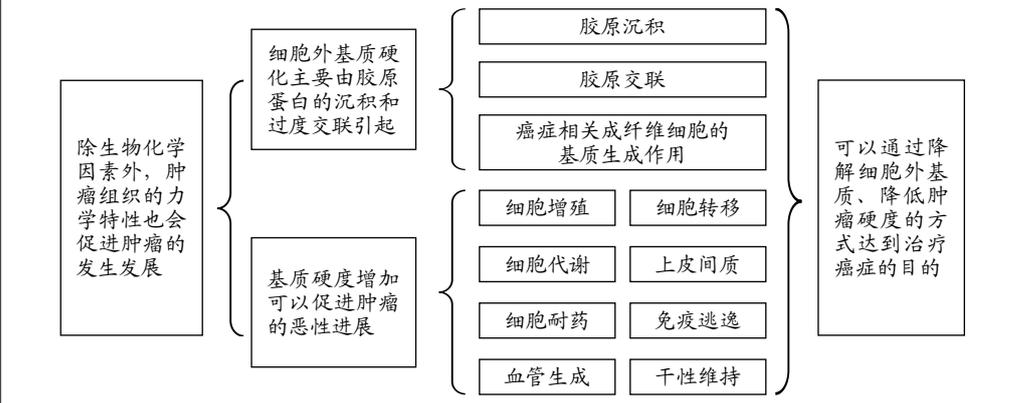
R459.9; R318; R730.7

文章编号:

2095-4344(2025)20-04286-09

文献标识码: A

文章快速阅读: 细胞外基质硬度对肿瘤生物学行为的影响及治疗策略



文题释义:

基质硬度: 是指肿瘤微环境中细胞外基质的机械刚性, 基质中的成分如胶原纤维过度沉积和交联, 增强了细胞外基质的结构稳定性, 肿瘤细胞及其周围细胞释放的酶和生长因子也会影响基质的合成和降解, 进一步影响硬度。基质硬度的变化对肿瘤的生物力学行为有重要影响, 常常与肿瘤的进展和侵袭性相关。

胶原交联: 是指胶原分子之间在交联酶(如赖氨酸氧化酶)的催化下通过化学键连接形成一种稳定的结构, 能够提高胶原纤维的刚性和密度, 该结构不仅增强了基质的机械支持功能, 还会导致基质硬度增加, 促进肿瘤的进展及阻碍药物的渗透。理解胶原纤维沉积和交联的形成及其对肿瘤微环境的影响, 对揭示肿瘤的生物力学机制和开发新的治疗策略具有重要意义。

摘要

背景: 细胞外基质是一个复杂的网络结构, 不仅为组织构建提供了物理支撑, 还在细胞的生存、增殖、分化、死亡等过程中发挥着重要调控作用。细胞外基质生物化学和生物力学性质的异常改变会显著影响肿瘤细胞的增殖、迁移、免疫逃逸及治疗抵抗等行为。硬度是细胞外基质的重要力学特性, 基质硬度的异常与肿瘤进展紧密相关。

目的: 通过梳理近年来关于细胞外基质硬化的机制、高硬度基质对肿瘤进展的影响以及降低基质硬度治疗癌症等方面的最新研究进展, 深化对细胞外基质力学特性的理解, 提升对肿瘤进展复杂机制的认识, 为肿瘤治疗提供新的思路 and 方向。

方法: 以“细胞外基质功能, 细胞外基质硬度, 胶原蛋白沉积交联, 细胞外基质僵硬治疗, 免疫治疗”为中文检索词, 以“extracellular matrix function, extracellular matrix stiffness, collagen deposition cross-linking, extracellular matrix stiffness therapy, immunotherapy”为英文检索词, 检索中国知网、PubMed数据库、万方数据库2016年1月至2024年6月发表的相关文献, 最终纳入80篇文章进行综述。

结果与结论: ①细胞外基质中胶原蛋白和弹性蛋白的沉积和过度交联导致基质重塑, 进而增加基质硬度, 这种硬化激活了cyclin-D1、Rho/ROCK、p-PXN-Rac1-YAP、STAT3/p-STAT3等促癌信号通路, 促进了癌细胞的增殖、转移、肿瘤微血管生成及免疫逃逸等恶性行为, 加速了肿瘤的进展; ②减少基质蛋白的沉积和交联可以降低基质硬度, 不仅可以抑制多种促癌信号通路的活化, 还能够增强药物在肿瘤部位的渗透和递送, 是癌症治疗的新策略; ③目前, 基于基质降解以降低肿瘤硬度的药物正在研发中, 少数药物已进入临床试验阶段, 有望为肿瘤治疗提供新的有力武器。

关键词: 基质硬度; 肿瘤细胞; 生物学行为; 癌症治疗; 免疫治疗; 细胞外基质; 工程化组织构建

Effect of extracellular matrix stiffness on tumor progression and treatment strategies

Wu Lijuan¹, Wang Zhenfei², Tan Xiaohui¹, Wu Yingcai², Zheng Yanling^{1,2}, Dai Fengxue^{1,2}

¹Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010059, Inner Mongolia Autonomous Region, China; ²Laboratory of Molecular Tumor Diagnosis, Inner Mongolia Hospital, Peking University Cancer Hospital/Affiliated Cancer Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010020, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Wu Lijuan, Master's candidate, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010059, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Corresponding author: Wang Zhenfei, MD, Researcher, Laboratory of Molecular Tumor Diagnosis, Inner Mongolia Hospital, Peking University Cancer Hospital, Hohhot 010020, Inner Mongolia Autonomous Region, China

¹内蒙古医科大学, 内蒙古自治区呼和浩特市 010059; ²北京大学肿瘤医院内蒙古医院肿瘤分子诊断实验室/内蒙古医科大学附属肿瘤医院, 内蒙古自治区呼和浩特市 010020

第一作者: 吴丽娟, 女, 1999年生, 河北省康保县人, 汉族, 内蒙古医科大学在读硕士, 主要从事肿瘤微环境方面的研究。

通讯作者: 王振飞, 博士, 研究员, 北京大学肿瘤医院内蒙古医院肿瘤分子诊断实验室/内蒙古医科大学附属肿瘤医院, 内蒙古自治区呼和浩特市 010020

<https://orcid.org/0009-0001-5887-7695> (吴丽娟)

基金资助: 国家自然科学基金面上项目(82074144), 项目负责人: 王振飞; 内蒙古自治区重点研发和成果转化项目(2023KJHZ0023), 项目负责人: 王振飞; 内蒙古医科大学科技创新团队(YKD2023TD010), 项目负责人: 王振飞; 内蒙古自治区高等学校科技创新团队(NMGIRT2327), 项目负责人: 王振飞; 内蒙古自治区高等学校科学研究项目(NJZY22636), 项目负责人: 谭晓慧

引用本文: 吴丽娟, 王振飞, 谭晓慧, 武颖彩, 郑艳玲, 代风雪. 细胞外基质硬度对肿瘤进展的影响及治疗策略[J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(20):4286-4294.



Abstract

BACKGROUND: The extracellular matrix is a complex network structure, which not only builds physical support for tissue cells, but also plays an important regulatory role in cell survival, proliferation, and death. Abnormal changes in the biochemical and biomechanical properties of the extracellular matrix can significantly affect the proliferation, migration, immune evasion, and treatment resistance of tumor cells. Stiffness is an important mechanical property of the extracellular matrix, and abnormalities in matrix stiffness are closely related to tumor progression.

OBJECTIVE: By reviewing the mechanism of extracellular matrix sclerosis, the impact of high stiffness matrix on tumor progression, and the latest research progress in the treatment of cancer based on reducing matrix stiffness, to deeply understand the mechanical properties of the extracellular matrix, improve the understanding of the complex mechanism of tumor progression, and provide new ideas and directions for tumor treatment.

METHODS: “Extracellular matrix function, extracellular matrix stiffness, collagen deposition cross-linking, extracellular matrix stiffness therapy, immunotherapy” were used as the search terms in Chinese and English. Relevant literature published from January 2016 to June 2024 was searched in CNKI, PubMed, and WanFang databases, and 80 articles were finally included for review.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) Deposition and excessive cross-linking of collagen and elastin in the extracellular matrix leads to matrix remodeling, which in turn increases matrix stiffness. This sclerosis activates pro-cancer signaling pathways such as cyclin-D1, Rho/ROCK, p-PXN-Rac1-YAP, and STAT3/p-STAT3, promotes malignant behaviors such as cancer cell proliferation, metastasis, tumor microangiogenesis and immune escape, and accelerates tumor progression. (2) Reducing the deposition and cross-linking of matrix proteins can reduce matrix stiffness, which cannot only inhibit the activation of multiple cancer-promoting signaling pathways, but also enhance the penetration and delivery of drugs at tumor sites, which is a new strategy for cancer treatment. (3) At present, drugs based on matrix degradation to reduce tumor stiffness are under development, and a few drugs have entered the clinical trial stage, which are expected to provide a new powerful weapon for tumor treatment.

Key words: matrix stiffness; tumor cells; biological behavior; cancer treatment; immunotherapy; extracellular matrix; engineered tissue construction

Funding: the National Natural Science Foundation of China, No. 82074144 (to WZF); Key R&D and Achievement Transformation Project of Inner Mongolia Autonomous Region, No. 2023KJHZ0023 (to WZF); Science and Technology Innovation Team of Inner Mongolia Medical University, No. YKD2023TD010 (to WZF); Science and Technology Innovation Team of Higher Education Institutions in Inner Mongolia Autonomous Region, No. NMGIRT2327 (to WZF); Scientific Research Project of Higher Education Institutions in Inner Mongolia Autonomous Region, No. NJZY22636 (to TXH)

How to cite this article: WU LJ, WANG ZF, TAN XH, WU YC, ZHENG YL, DAI FX. Effect of extracellular matrix stiffness on tumor progression and treatment strategies. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2025;29(20):4286-4294.

0 引言 Introduction

肿瘤由肿瘤细胞和肿瘤生长的环境，即肿瘤微环境构成，主要包括浸润的免疫细胞、基质细胞、血管、细胞外基质以及可溶性细胞因子等，是一个由细胞成分和非细胞成分组成的复杂环境，介导了肿瘤细胞与周围环境的相互联系^[1]。其中细胞外基质是肿瘤微环境的重要组成部分，是由细胞周围的胶原蛋白、蛋白聚糖、糖胺聚糖等组成的高度动态的大分子三维网络，存在于所有组织中，为细胞和组织提供结构支持，并不断重塑以调节组织稳态。作为细胞外基质中的主要结构蛋白，胶原蛋白在细胞外基质中的含量超过30%，其与弹性蛋白通过在原纤维蛋白和其他微原纤维蛋白的支架上缠绕交联产生网状骨架，赋予了基质韧性和稳定性；蛋白聚糖散布在胶原纤维中，进一步填充了基质空间；糖蛋白如层粘连蛋白、纤连蛋白、整合素等，不仅参与了细胞外基质的组装，整合素还可以作为细胞表面受体的配体参与细胞外基质-细胞间的相互作用，此外糖蛋白还可以储存多种生长因子，这些生长因子和细胞外基质中的细胞因子及多种蛋白质具有直接或间接传导化学信号的作用，在生理情况下，细胞通过细胞表面到细胞核间的各种信号转导和级联反应与外界环境相互作用，从而传递调控细胞增殖、存活、分化、自噬、迁移等功能的信号，正常调节细胞的生长和分化，维持组织稳态^[2-4]。而细胞外基质成分、结构的失调则会导致组织纤维化和癌症等疾病的发生，研究表明实体瘤在发生发展的过程中常伴有细胞外基质的重塑，例如基质蛋白的过度沉积通过干扰细胞间黏附、放大生长因子信号传导来促进肿瘤进展，过表达的基质金属蛋白酶能够降解基底膜和其他细胞外基质屏障，促进癌症的侵袭和转移等^[5]。

随着对细胞外基质认识的不断更新，人们了解到除了这些化学信号的传递，细胞外基质中物理信号的传导一样对肿瘤恶性进展有极大的影响^[6]。目前研究提出了4种不同的肿瘤物理特征：固体应力升高、间质液压力升高、硬度增加以及组织微结构的改变，这些特征体现了大部分实体瘤中的生物力学异常。固体应力由增殖和迁移的细

胞推动和拉伸周围组织的固体成分所产生，此应力可以大到足以压迫肿瘤内和周围的血管和淋巴管，影响氧气、药物及免疫细胞的输送。异常渗透性肿瘤血管的血浆渗漏和淋巴引流不足引起间质液压力升高，导致间质液从肿瘤泄漏到肿瘤周围组织，引起水肿以及药物和生长因子的洗脱，并通过流动诱导的剪切应力促进癌细胞的侵袭和转移。硬度是指基质在应力下抵抗弹性变形的能力，是由基质沉积和重塑所引起，僵硬的基质会激活促进癌细胞增殖、侵袭和转移的信号通路。最后，当正常的组织结构被癌症生长和侵袭破坏时，微结构就会发生变化，癌细胞以及细胞外基质将处于新的组织中，单个细胞与其周围基质和细胞之间的相互作用也随之改变^[7-9]。目前很多研究已经发现正常组织与肿瘤组织在硬度方面的显著差异，它是很多实体瘤进展的主要因素之一^[10]。在肿瘤组织中，胶原的过度沉积与细胞外基质重塑导致基质硬度增加^[11]，细胞外基质硬化触发的机械刺激又可以激活细胞机械传感器，将信号传至相应细胞，从而调节肿瘤细胞的恶性行为，促进肿瘤的进展^[12]。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索人及检索时间 由第一作者在2023年8月进行检索。

1.1.2 检索文献时限 查阅2016年1月至2024年6月及少数远期文献。

1.1.3 检索数据库 中国知网、PubMed数据库、万方数据库。

1.1.4 检索词 中文检索词为“细胞外基质功能，细胞外基质硬度，胶原蛋白沉积交联，细胞外基质僵硬治疗，免疫治疗”，英文检索词为“extracellular matrix function, extracellular matrix stiffness, collagen deposition cross-linking, extracellular matrix stiffness therapy, immunotherapy”。

1.1.5 检索文献类型 文献包括综述、研究综述、基础研究、临床研究。

1.1.6 手工检索 无。

1.1.7 检索策略 以 PubMed 数据库为例：“((extracellular matrix) AND (matrix stiffness)) AND (therapy)”。

1.1.8 检索文献量 初检文献 3 809 篇，包括 PubMed 数据库 3 568 篇，中国知网 35 篇，万方数据库 206 篇。

1.2 入组标准

纳入标准：文献内容与细胞外基质硬度增加、基于基质硬化的癌症治疗相关。

排除标准：不符合研究目的的文章，重复文章。

1.3 数据的提取与质量评估 数据库综合检测到近 10 年 3 809 篇文献，按照入选标准对标题及摘要进行初筛，排除与研究目的无关及重复的文献，纳入文献 183 篇，最后详细阅读文献内容，纳入 80 篇文献进行综述写作，包括中国知网 4 篇、PubMed 数据库 76 篇，见图 1。

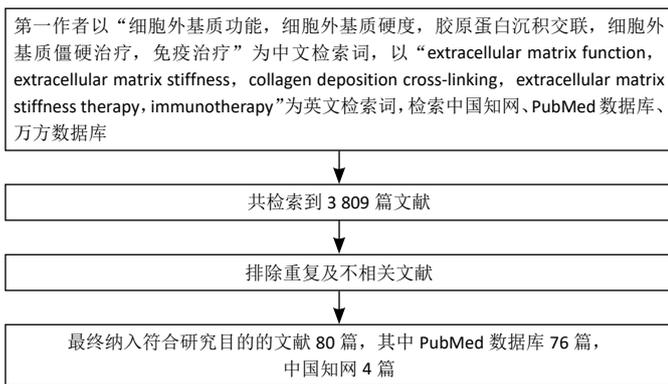


图 1 | 文献筛选流程图

2 结果 Results

2.1 肿瘤生物力学特性研究的时间历程 自古埃及时期起，人们就注意到肿瘤组织的硬度显著高于周围的健康组织。20 世纪 80 年代的研究初步揭示了肿瘤组织与正常组织在力学特性上的差异。1983 年，冯元桢教授在首届生物力学国际学术研讨会上提出了组织和器官应力-生长关系的假说，此后肿瘤组织的力学特性研究逐渐深入。目前，该领域已有一定的研究成果。详见图 2。

2.2 肿瘤基质硬度增加的机制

2.2.1 胶原沉积 胶原蛋白是人体最丰富的蛋白质，也是细胞外基质的主要成分，在生理情况下，原胶原蛋白被分泌到细胞外基质后，经蛋白酶的修饰转变为成熟的胶原单体，胶原单体通过聚集形成不溶性胶原纤维，并在赖氨酰氧化酶的作用下，胶原纤维相互交联，形成适宜的网状结构，赋予细胞外基质一定的硬度和韧性^[13]。在肿瘤发生期间，胶原基因过度表达，现有的细胞外基质不断降解并被肿瘤特异性细胞外基质所取代，从而具有更高的胶原蛋白含量^[14]。例如，I 型胶原蛋白在乳腺癌、结直肠癌、膀胱癌等肿瘤组织中过度表达^[15-17]，VI 型、X 型胶原蛋白分别在肺癌、胃癌中过度表达^[18-19]。经研究发现，巨噬细胞分泌的转化生长因子 β 可以诱导 I 型胶原蛋白和热休克蛋白 Hsp47 (一种促进胶原折叠和加工分子伴侣) 的过表达，合成大量胶原蛋白^[20]，衰老的间充



图 2 | 肿瘤生物力学特性研究的时间脉络图

质干细胞和癌细胞也会分泌大量胶原蛋白，增加细胞外基质胶原的沉积，胶原蛋白沉积在基质中，形成致密且形态稳定的纤维结构，导致肿瘤基质硬化^[21-22]。目前已经发现了 28 种具有不同结构、功能和分布的胶原蛋白类型，每种蛋白质都包含由重复序列 GXY 形成的独特三螺旋结构 (其中 G 是甘氨酸，X 通常是脯氨酸或赖氨酸，Y 通常是羟脯氨酸)，胶原蛋白的形成涉及广泛的翻译后修饰，特别是脯氨酰和赖氨酰残基的羟基化。在癌症进展过程中，瘤内缺氧会诱导脯氨酰羟化酶的表达，催化脯氨酸残基形成 4-羟脯氨酸，而 4-羟脯氨酸残基有助于胶原蛋白多肽链折叠成紧密的三螺旋分子，此结构对蛋白水解酶具有很强的抵抗力，从而使胶原纤维稳定的沉积于基质中，增加基质的硬度，促进肿瘤进展^[23-24]。此外，胶原蛋白的降解对于结缔组织的正常周转和病理性破坏也至关重要。基质金属蛋白酶是细胞外基质中的一种蛋白水解酶，具有降解细胞外基质几乎所有成分的能力，正常情况下基质金属蛋白酶与基质金属蛋白酶组织抑制剂之间的动态平衡可以维持健康组织的生物学活性，参与细胞修复和组织重塑^[25]。但在癌症进展过程中，转化生长因子 β 抑制了基质金属蛋白酶的生成并诱导基质金属蛋白酶组织抑制剂的表达，减少了基质蛋白的降解^[7, 26]；活化的成纤维细胞也通过下调基质金属蛋白酶 9 的表达以及上调基质金属蛋白酶组织抑制剂 1 的表达分泌产生更多的基质蛋白，重新调节基质蛋白的含量与分布，导致基质重塑^[27]。而逐渐硬化的基质又会影响细胞的收缩力，增加基质中胶原纤维的收缩性和排列，相对于无序基质，胶原基质的有序排列可以显著提高整个基质的强度和硬度^[7, 11]。

2.2.2 胶原交联 成熟后的胶原蛋白通过分子间相互交联，形成三维网络结构，从而增强基质的硬度和稳定性。研究表明，赖氨酰氧化酶的过度表达可以增加乳腺肿瘤的基质硬度，并促进癌细胞的迁移^[28]，同时它也是胃癌预

后不良的独立因素，可以增加胶原蛋白和弹性蛋白的交联，触发多种信号通路，重塑胃癌的基质微环境，促进癌症进展^[29]。赖氨酰氧化酶是一种铜依赖性单胺氧化酶，包括赖氨酰氧化酶、赖氨酰氧化酶样蛋白 1、赖氨酰氧化酶样蛋白 2、赖氨酰氧化酶样蛋白 3 和赖氨酰氧化酶样蛋白 4 共 5 个成员，赖氨酰氧化酶和赖氨酰氧化酶样蛋白 1 涉及蛋白水解切割过程，而赖氨酰氧化酶样蛋白 2-4 参与细胞外基质中蛋白质间的相互作用^[30]，它们催化胶原蛋白和弹性蛋白的赖氨酸和羟赖氨酸的 ϵ -氨基集团氧化脱氨，形成高活性醛，这些高活性醛与其他氧化基团或未发生改变的赖氨酸残基形成各种交联，使基质蛋白间相互缠绕，调节细胞外基质的拉伸强度和弹性特征^[31]。赖氨酸羟化酶 2 作为一种胶原修饰酶，是目前唯一确认可以改变胶原纤维交联模式的赖氨酸羟化酶，肿瘤组织的乏氧环境和转化生长因子 β 都能够刺激赖氨酸羟化酶 2 的表达，它能够催化胶原端肽区的赖氨酸残基羟化，使胶原纤维分泌出细胞后，形成结构稳定的赖氨酸吡啶交联胶原纤维，这种交联形态不易被基质酶降解，进一步增加细胞外基质硬度。且随着赖氨酸羟化酶 2 的表达升高，胶原交联的模式发生改变，胶原纤维由包绕肿瘤细胞的卷曲状态变为线性状态，肿瘤细胞可以沿着这种线性的胶原纤维快速转移，加速了恶性肿瘤的进展^[32]，见图 3。

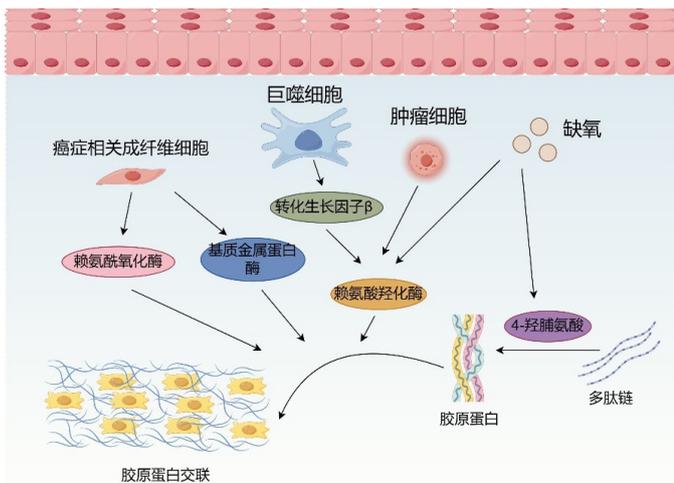


图 3 | 胶原纤维沉积交联机制图

2.2.3 癌症相关成纤维细胞及其异质性 成纤维细胞是一种纺锤形细胞，分泌胶原蛋白，合成结缔组织的细胞外基质，在肿瘤组织中，活化的成纤维细胞被称为癌症相关成纤维细胞，是肿瘤进展过程中的关键物质，可以产生多种蛋白成分，如 I、III、IV、V 型胶原蛋白、层粘连蛋白和纤连蛋白等。在肿瘤进展过程中，癌症相关成纤维细胞过度表达胶原蛋白，导致胶原蛋白的沉积及病理性交联，相比于静止的成纤维细胞，癌症相关成纤维细胞的代谢更加活跃，产生的纤维基质更加坚韧^[7, 33]，同时癌症相关成纤维细胞还可以通过表达赖氨酰氧化酶重新修饰肿瘤微环境，增加基质硬度。反过来病理性僵硬的细胞外基质使周围组织施加的固体应力增加，毛细

血管压力增大，导致局部组织缺血缺氧，进一步激活癌症相关成纤维细胞^[34-35]。僵硬的基质可以维持癌症相关成纤维细胞的功能，并诱导间充质干细胞分化为癌症相关成纤维细胞^[33]，肿瘤细胞分泌的细胞外囊泡也可以促进成纤维细胞分化为癌症相关成纤维细胞^[7]，而癌症相关成纤维细胞需要转录因子 YAP 的激活来促进基质硬化，基质硬化又进一步增强了 YAP 活化^[36]。由此可见，基质硬化和癌症相关成纤维细胞之间可能存在多条正反馈回路，使肿瘤组织的硬度逐渐增加。

然而，癌症相关成纤维细胞对肿瘤的影响很复杂，并不只是简单地促进或抑制，不同的癌症相关成纤维细胞亚群具有不同的来源、标记物、功能甚至机制，研究认为， α -平滑肌肌动蛋白是癌症相关成纤维细胞活化的标志物，但并非所有的癌症相关成纤维细胞都表达经典标志物 α -平滑肌肌动蛋白^[37]。例如，胰腺导管腺癌中 3 种不同的癌症相关成纤维细胞亚型，即表达 MHC II 类家族基因的抗原呈递癌症相关成纤维细胞；具有高水平 α -平滑肌肌动蛋白表达的转化生长因子 β 依赖性癌症相关成纤维细胞，以及具有低水平 α -平滑肌肌动蛋白和高水平白细胞介素 6 表达的炎症性癌症相关成纤维细胞^[38]。转化生长因子 β 依赖性癌症相关成纤维细胞可以对细胞外基质和其他细胞施加收缩力，利用这种收缩力使基质中的胶原蛋白和纤连蛋白有序排列，重塑细胞外基质的结构，并增加基质硬度。白细胞介素 1 可以通过诱导炎症相关因子的表达和下游 JAK/STAT 激活以产生炎症性癌症相关成纤维细胞，而转化生长因子 β 可以通过下调白细胞介素 1 受体 1 的表达来拮抗这一过程，增加转化生长因子 β 依赖性癌症相关成纤维细胞的分化，促进胰腺导管腺癌的恶性进展^[39]。除此以外，Li 等^[40]在胃癌组织中发现了 4 个主要的成纤维细胞亚群：肌成纤维细胞、周细胞、细胞外基质癌症相关成纤维细胞和炎症性癌症相关成纤维细胞，其中肌成纤维细胞、周细胞和炎症性癌症相关成纤维细胞分别调节内皮细胞分化、肿瘤血管生成以及免疫炎症反应，而细胞外基质癌症相关成纤维细胞高表达与细胞外基质重塑相关的基因，包括编码胶原蛋白和胶原代谢酶的基因，增加基质硬度，同时也高表达基质金属蛋白酶 14、POSTN 等与肿瘤侵袭相关的基因，是促进细胞外基质硬化和肿瘤转移的重要组成部分。

近些年尽管学者们对癌症相关成纤维细胞的异质性做了大量的研究，但仍有癌症相关成纤维细胞亚型有待被发现，不同群体的癌症相关成纤维细胞对肿瘤进展的作用方式及影响在很大程度上仍然未知，因此深入研究癌症相关成纤维细胞异质性对于制定和完善基于癌症相关成纤维细胞的治疗策略至关重要。

2.3 基质硬度对肿瘤生物学行为的影响

2.3.1 基质硬度和癌细胞增殖 有研究于软质载体 (1 kPa) 和高硬度载体 (12 kPa) 上培养肝癌细胞，通过 Ki67 染色评估发现，与软质载体相比，Huh7 和 HepG2 细胞在高硬度载体上的增殖指数分别高出 2.7 倍和 12.2 倍；同时用肝细胞生长因子作用于肝癌细胞，观察到在 2 种载体上培养细胞中细胞周期蛋白 D1 表达均上调，但在高硬度载体上

培养的细胞其细胞周期蛋白 D1 上调幅度要高得多, 且在高硬度载体上培养的细胞中, 胞外调节激酶 (extracellular regulated kinase, ERK) 和转录激活因子 3 (activator of transcription 3, STAT3) 的活化增加, 说明基质硬度增加可以通过 ERK、STAT3 以及细胞周期蛋白 D1 多种信号通路调节肝癌细胞的增殖能力^[41]。另外刘秋萍等^[42]发现肝癌细胞 HepG2 的增殖能力、葡萄糖摄取能力以及葡萄糖转运蛋白 1 的表达都与基质硬度呈正相关, 说明基质硬化也可以通过糖酵解途径促进肝癌细胞的增殖。且随着基质硬度增加, 癌细胞的形状、细胞的骨架结构、细胞内张力都发生了变化, 细胞通过拉动细胞外基质和相邻细胞来感知其所处微环境的硬度, 基质硬度变化产生的牵引力可以通过 Rho/ROCK 信号通路改变癌细胞的形态和细胞骨架结构, 并影响细胞-细胞外基质黏附, 上调增殖相关基因, 促进癌细胞的增殖^[43-44]。

2.3.2 基质硬度和癌细胞转移 肿瘤转移往往是肿瘤治疗失败的一个主要原因, 基质硬度增加使得癌细胞更容易迁移和扩散。例如, 在一系列硬度为 1-13 kPa 的底物中培养乳腺癌细胞系 MDA-MB-231 细胞, 发现癌细胞的运动能力随着底物硬度的增加而不断增加, 迁移速度从软基质上的 0.7 $\mu\text{m}/\text{min}$ 增加到硬基质上的 1 $\mu\text{m}/\text{min}$, 且细胞在僵硬的基质上运动持续的时间更长, 这表明细胞外基质硬化不仅促进了癌细胞的迁移能力, 而且通过增加定向运动的持久性来促进乳腺癌细胞向远处部位的转移^[45]。非肌肉 II 型肌球蛋白可以为细胞骨架重构提供收缩应力, 在转移过程中, 僵硬的基质可以通过整合素 $\beta 1$ -FAK 传递力学信号, 促进非肌肉 II 型肌球蛋白磷酸化, 进而调控细胞骨架重构, 调整细胞的形态及伪足形成, 促进乳腺癌细胞的迁移^[46]。在转移后期, 远处的靶器官和组织为肿瘤细胞的沉降准备了肥沃的土壤, 基质硬化诱导赖氨酰氧化酶样蛋白 2 表达上调, 分泌的赖氨酰氧化酶样蛋白 2 促进纤连蛋白的产生, 同时上调基质金属蛋白酶 9 和趋化因子 CXCL12 的表达, 重塑细胞外基质, 为原发性肿瘤在继发器官和组织的转移创造了有利的微环境, 以帮助转移前生态位的形成^[47]。这些研究均提示了基质硬度与肿瘤的侵袭和转移密切相关。

2.3.3 基质硬度和上皮间质转化 基质硬度可以调控肿瘤细胞的上皮间质转化, 细胞表现出上皮基因 (如 E-钙黏蛋白) 表达水平的降低以及间充质基因 (如 N-钙黏蛋白、vimentin) 表达水平的升高, 细胞的形态发生变化、黏附减弱, 有利于肿瘤细胞的侵袭和转移^[48-49]。使用硬度分别为 16 kPa、10 kPa、6 kPa 的载体模拟肝硬化、纤维化和正常肝脏的硬度并培养肝癌细胞, 发现与正常硬度组相比, 在高硬度基质中生长的肝癌细胞 E-钙黏蛋白表达均明显降低, N-钙黏蛋白和 vimentin 的表达均明显升高, 同时 Smad2/Smad3 磷酸化水平也明显升高。整合素 $\beta 1$ 和整合素 $\alpha 5$ 可以向肝癌细胞传递基质僵硬的信号, 这 2 个整合素亚基的敲低显著抑制了高硬度组肝癌细胞中 N-钙黏蛋白、vimentin、p-Smad2 和 p-Smad3 的表达, 但上调了 E-钙黏蛋白的表达, 这表明较高的基质硬度通过整合素 $\beta 1$ 和整合素 $\alpha 5$ 驱动了肝癌细胞的上皮间质转化^[50]。此外

基质硬化还会激活乳腺癌细胞中转录因子 TWIST1 的核易位, 而 TWIST1 则会抑制 E-钙黏蛋白的表达以促进间充质样肿瘤细胞的侵袭和转移^[51]。高硬度基质还可以通过 NEAT1/WNT/ β -连环蛋白机械传导途径^[52]、Pin/YAP^[53]、赖氨酰氧化酶样蛋白 2 等通路调控肝癌、宫颈癌等不同肿瘤细胞的上皮间质转化^[54]。

2.3.4 基质硬度和癌细胞干性相关标志物的表达 肿瘤细胞具有干性特征, 具有自我更新能力、高增殖能力、多分化潜能以及具有更强的耐药性等特点, 在癌症的进展、转移和复发中起着重要的作用。研究表明, 基质硬化可以调节肿瘤细胞干性相关标志物的表达。例如: 在胶质瘤组织中, 基质硬化通过激活 BCL9L 及其下游信号 Wnt/ β -连环蛋白增强了胶质瘤细胞的干性特征^[55]; 在胰腺癌组织中, 基质硬化通过激活 YAP/TAZ、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 和磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 信号通路增强胰腺癌细胞干性相关标志物的表达^[56]; 在乳腺癌组织中, 僵硬和缺氧的微环境通过调节与整合素连接的整合素相关激酶促进乳腺癌干细胞发育^[57]。但基质硬度增加并非对所有肿瘤细胞的干性特征都有促进作用, 在肝脏软组织中, 为了更好地生存, 肝癌细胞表达高水平的癌症干细胞相关标志物以维持细胞干性, 并进入休眠状态, 随着组织基质硬度的增加, 休眠细胞被激活并分化为癌细胞, 进一步促进肝癌的进展^[58]; 在骨肉瘤组织中, 随着基质硬度的增加, miR-29b-5p 的表达上调, 通过抑制 PI3K/Akt/Stat3/Sox2 信号通路降低了骨肉瘤细胞的干细胞特性^[59], 说明不同类型肿瘤细胞的干性特征会受到不同基质硬度的调节。

2.3.5 基质硬度和肿瘤细胞代谢 如上所述, 基质硬化会促进癌细胞的增殖, 而细胞增殖需要不断地汲取能量, 因此, 癌细胞在组织变硬的情况下会相应的调整其代谢以满足细胞增殖的能量需求。有研究发现基质硬化上调了 YAP/TAZ 的表达, 激活的 YAP/TAZ 通过 3 种方式参与葡萄糖代谢。首先, 它增加了葡萄糖转运蛋白 (如葡萄糖转运蛋白 1 和葡萄糖转运蛋白 3) 的表达, 促进了细胞对葡萄糖的摄取; 其次, 活化的 YAP/TAZ 通过增加糖酵解途径关键酶 (例如己糖激酶、乳酸脱氢酶、丙酮酸激酶、果糖-2,6-二磷酸酶) 的表达促进细胞的糖酵解, 为细胞活动提供更多的能量; 最后, 上调的 YAP/TAZ 可以通过调节糖异生途径中的关键酶, 增强细胞的葡萄糖代谢。然而仅增加糖酵解不足以满足增殖细胞的能量代谢需求, 基质硬化还可以通过上调参与细胞脂质代谢的甾醇调控元件结合蛋白 SREBP 的活性, 调节癌细胞的脂质代谢; 上调的 YAP/TAZ 也可以增加氨基酸合成酶、氨基酸转运蛋白的表达, 调节癌细胞的氨基酸代谢。除此以外, 基质硬化激活的癌症相关成纤维细胞可以分泌大量的天冬氨酸, 癌症相关成纤维细胞衍生的天冬氨酸对于维持癌细胞的增殖至关重要, 癌细胞能够根据肿瘤基质硬度调整其对天冬氨酸的摄取, 以满足细胞增殖所需的能量需求^[60-61]。

2.3.6 基质硬度和肿瘤的耐药性 基质硬度增加不仅加速了肿瘤的进展, 也影响治疗药物的渗透性以及药物在肿瘤内的分布。在肿瘤组织中, 基质硬度的增加导致肿瘤微环

境内缺氧，在缺氧环境下生成的血管并不成熟，其周细胞覆盖减少，基底膜脱离或丢失，内皮细胞之间开口较大，导致血管通透性增加，增加药物外渗；同时大量液体从血管转运到肿瘤细胞外间隙，进而导致间质液压力升高，将药物从肿瘤中冲洗出来，降低药物疗效^[62]；此外，肿瘤中的药物分布还受到压力梯度的影响，在肿瘤中，特别是在肿瘤的中心区域，其间质液压力可能与微血管压力相似，药物的渗透压力梯度几乎为零，导致药物分布不均，不能以致死浓度到达肿瘤中的所有活细胞，从而诱导细胞耐药^[63]。此外，基质硬度的变化也会直接激活耐药相关蛋白的表达。例如，在不同硬度的底物中分别培养乳腺癌细胞，经阿霉素处理后，在低硬度和高硬度底物中培养的细胞增殖明显减少，整合素相关激酶作为组织力学的传感器，在中等硬度培养的癌细胞中表达显著增加，且通过诱导 YAP 的活化和核易位，上调耐药基因 P-gp 的表达，以调节乳腺癌细胞的耐药性^[64]。

2.3.7 基质硬度和血管生成 实体瘤具有很强的诱导新生血管生成的能力，新生血管不仅为肿瘤组织提供更多的氧气和营养物质，使其无限生长，肿瘤内微血管系统高通透性、曲折性的形态，也促进了实体瘤的侵袭和转移，并影响药物递送而降低疗效^[65]。血管内皮尖端细胞的生长标志着血管生成的开始，在血管内皮生长因子等促血管生成信号的引导下，内皮细胞发生表型变化，转变为尖端细胞，变得具有运动性和侵袭性，探测无血管环境以寻找目标，当尖端细胞形成后，邻近的干细胞分裂增殖以建立管腔并传达其附近的空间信息，从而使茎伸长，最后尖端细胞与血管芽的细胞吻合以构建血管环^[66]。基质硬化通过整合素 $\alpha\beta5$ /Akt/Sp1 途径上调了血管内皮生长因子受体 2 的表达^[67]，通过 p-PXN-Rac1-YAP 信号轴调节尖端细胞的形成，并使其定向迁移到无血管区域^[68]，同时活化的 YAP 可以诱导血管内皮细胞增殖和迁移，以促进血管管腔的生成^[69]。此外，Piezo1 作为一种机械传感器，可以通过加速 Ca^{2+} 流动将物理刺激转化为电和化学信号，基质硬度的增加在细胞和组织水平上显著上调了 Piezo1 的表达及其活化水平，激活的 Piezo1 可以抑制缺氧诱导因子 1 α 泛素化，随后增强其下游促血管生成因子的表达，进一步加速肿瘤组织血管生成^[65]。在新血管形成后，周细胞和血管平滑肌细胞等壁细胞的募集有利于维持血管稳定，保持血管的完整性，而硬化的基质会导致周细胞丢失，因此肿瘤僵硬常伴有血管扭曲和渗漏^[70]。

尽管目前已经研发出了多种抗血管生成药物，但在治疗过程中，很多肿瘤细胞依然表现出了不同程度的耐药性，机械敏感性离子通道在基质力学对肿瘤进展的影响中发挥了很大的作用，更多地了解这些机械传感器可能为肿瘤的治疗提供新思路。

2.3.8 基质硬度和免疫逃逸 肿瘤免疫微环境中的免疫细胞主要包括树突状细胞、细胞毒性 T 细胞、调节性 T 细胞、肿瘤相关巨噬细胞、自然杀伤细胞、髓源性抑制细胞等，其中效应 T 细胞、自然杀伤细胞、树突状细胞和 M1 型巨噬细胞主要发挥抗肿瘤作用，调节性 T 细胞、髓源性抑制细胞以及 M2 型巨噬细胞则会促进肿瘤的发展^[71]。随着

基质硬化，癌细胞内某些基因的表达发生改变，越来越有利于其逃避 CD8⁺ T 细胞的识别。例如 SWI/SNF 参与肿瘤发生过程中机械信号的传导，其许多亚基的表达水平都受到肿瘤基质硬度的调控，SNF5 是 SWI/SNF 复合物的核心亚基之一，在黑色素瘤中，基质硬度增加显著上调了 SNF5 的表达，SNF5 的过表达通过 STAT3/p-STAT3 信号通路使 FAS、IDO1、PD-L1 等免疫逃逸相关基因的表达增加，并与 T 细胞上的受体结合，避免了 CD8⁺ T 细胞的攻击，促进了黑色素瘤的免疫逃逸^[72]。随着胶原蛋白的过度沉积及基质硬度的增加，肿瘤微环境呈现高度免疫抑制的状态，高密度的胶原蛋白使 T 细胞的迁移速度降低，限制了 T 细胞在肿瘤组织中的浸润，且减少了 T 细胞的活化以及 T 细胞与抗原呈递细胞间的相互作用，导致 T 细胞清除癌细胞的能力受到抑制，从而诱导癌细胞的免疫逃逸^[14]。此外，基质硬化激活的癌症相关成纤维细胞能够通过分泌不同的趋化因子来限制 CD8⁺ T 细胞等免疫细胞募集到肿瘤组织中，而使 M2 型巨噬细胞、调节性 T 细胞、髓源性抑制细胞等免疫抑制细胞在肿瘤免疫微环境中的比例显著增加，从而促进肿瘤免疫抑制。癌症相关成纤维细胞也可以通过多种调节因子促进单核细胞募集且分化为 M2 型巨噬细胞，抑制自然杀伤细胞、T 细胞、中性粒细胞等多种免疫细胞的活性，帮助肿瘤细胞逃避免疫清除^[73]，见图 4。

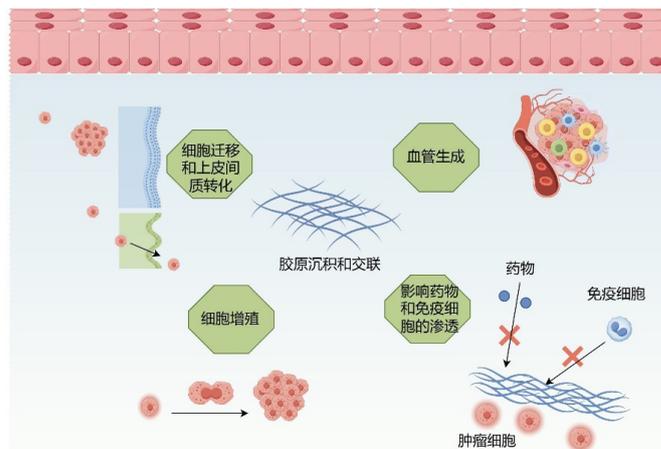


图 4 | 基质硬化调控肿瘤细胞恶性行为模式图

2.4 针对基质硬度的肿瘤治疗策略 基质硬度的增加不仅加速了肿瘤的恶性进展，同时也降低了靶向药物的疗效，因此可以通过降低基质硬度，增加药物向肿瘤部位的渗透及递送，从而达到治疗癌症的目的。胶原蛋白沉积是细胞外基质硬度增加的主要因素，可以通过抑制胶原蛋白的产生和组装、增加胶原蛋白的降解以及抑制胶原蛋白的过度交联等途径，减少基质硬化，阻止肿瘤进展。

(1) 减少胶原蛋白的沉积: Hsp47 是一种可以帮助胶原折叠的分子伴侣，在胶原蛋白的组装和分泌中具有重要作用，在肿瘤进展过程中，转化生长因子 β 诱导 I 型胶原蛋白和 Hsp47 过表达及分泌，而转化生长因子 β 抑制剂吡非尼酮可以显著抑制这一过程，减少胶原蛋白的沉积^[20]。

此外，在肿瘤组织中，活化的癌症相关成纤维细胞异常增殖，分泌大量的胶原蛋白，可以通过靶向细胞表面标志物(如 α -平滑肌肌动蛋白)直接消除癌症相关成纤维细胞，但由于癌症相关成纤维细胞具有异质性且缺乏特定的细胞表面标志物，导致癌症相关成纤维细胞难以直接靶向消除。有研究提出，可以通过各种技术将癌症相关成纤维细胞的表型和功能逆转为正常成纤维细胞，从而减少胶原蛋白的病理性沉积，这可能是未来一个新的研究方向^[7]。

(2) 增加胶原蛋白的降解：基质金属蛋白酶可以直接降解细胞外基质蛋白，减少蛋白的沉积，但同时也会释放潜在的转化生长因子 β ，转化生长因子 β 可以通过抑制基质金属蛋白酶降解和诱导基质金属蛋白酶抑制剂的表达来促进基质硬化^[74]。鉴于基质金属蛋白酶对基质硬度的双重作用，必须全面了解其功能，以针对基质金属蛋白酶进行癌症治疗。

(3) 减少胶原蛋白的交联：赖氨酰氧化酶的竞争性抑制剂 β -氨基丙腈和间充质细胞表达的一种糖基磷脂酰肌醇锚定蛋白 meflin 可以通过降低肿瘤基质中赖氨酰氧化酶的活性减少胶原蛋白间的交联，降低基质硬度，但长期使用 β -氨基丙腈会出现血管损伤等不良反应。在一项针对女性高危乳腺癌的II期临床试验中发现，使用非特异性铜螯合剂四硫钼酸盐可以显著降低原发性乳腺癌患者血清中的赖氨酰氧化酶浓度，减少胶原蛋白的交联并增加I型胶原蛋白的降解，与 β -氨基丙腈相比，四硫钼酸盐耐受性良好，对赖氨酰氧化酶有更强的抑制作用，在高危乳腺癌患者具有良好生存率^[75]。吡啶基氟烯丙胺 PXS-5153A 是赖氨酰氧化酶样蛋白 2/赖氨酰氧化酶样蛋白 3 的双重抑制剂，临床前研究表明，在 CCl_4 的刺激和高脂肪饮食诱导非酒精性脂肪性肝炎期间，PXS-5153A 通过减少胶原蛋白含量、胶原蛋白的过度交联和成熟阻止了肝纤维化，但可能由于赖氨酰氧化酶和赖氨酰氧化酶样蛋白 1 没有被不可逆地抑制，作为正常组织结构中的胶原蛋白的沉积很交联并未受到影响，PXS-5153A 明显降低了疾病的严重程度并改善器官功能，可能为治疗纤维化提供了新的研究方向^[76]。此外，他莫昔芬也可以通过调节基质降解酶的活性及胶原交联的水平，改变胶原的排列方式，降低基质硬度，改善预后^[7]。

除了抑制胶原蛋白的合成和交联外，也可以通过阻断细胞外基质硬度诱导的机械信号转导来抑制肿瘤进展。YAP 和 TAZ 是介导基质硬化促进肿瘤进展的重要机械换能器，通常与 TEA 结构域家族蛋白相互作用以促进癌基因表达，K-975 是一种选择性 TEA 结构域抑制剂，可与 TEA 结构域棕榈酸酯结合口袋中的半胱氨酸残基结合，抑制 YAP/TAZ-TEAD 相互作用，阻止信号转导^[77]。还可以使用蛋白水解靶向嵌合体降解蛋白质来降低 YAP/TAZ 的蛋白水平，迄今为止，已经成功开发出了可以靶向大约 50 种蛋白质的蛋白水解靶向嵌合体，其中两种化合物目前正在临床试验中，用于治疗耐药性前列腺癌和乳腺癌，这些蛋白水解靶向嵌合体最终能否成为临床上有用的抗癌药物还有待观察^[78]。此外一些机械敏感通道阻滞剂例如狼蛛毒液衍生肽 GsMTx4 和 GSK2798745 可以分别阻断 Piezo1 和

TRPV4 离子通道，也可以有效阻断基质-细胞间的信号转导，抑制因基质硬化所诱导的肿瘤恶性进展^[12]。

目前细胞外基质硬化与免疫调节之间的相互作用越来越受到关注，最新的研究提出了几种基于免疫系统的治疗策略，如免疫检查点抑制剂治疗、溶瘤病毒治疗、治疗性癌症疫苗和过继细胞治疗。免疫检查点抑制剂疗法靶向 T 细胞调节通路，增强抗肿瘤反应，以提高抗 PD-L1 疗法的疗效；溶瘤病毒疗法可以通过溶瘤作用靶向癌细胞，并激活宿主的免疫系统产生抗肿瘤反应；治疗性癌症疫苗疗法利用肿瘤相关抗原和肿瘤特异性抗原，刺激针对肿瘤细胞的免疫反应，目前主要与传统疗法一起用于残留的术后肿瘤^[79]；过继细胞疗法是一种输注自体或同种异体 T 细胞的个体化癌症治疗，已有临床试验表明，使用基因工程淋巴细胞的过继细胞治疗成功治疗了转移性黑色素瘤，约 30% 的患者可以观察到客观的癌症消退^[80]。由于细胞外基质的致密结构使得免疫细胞在肿瘤组织中浸润受限，因此联合如赖氨酰氧化酶抑制剂等降解肿瘤基质，降低肿瘤组织硬度，增加 T 细胞在肿瘤组织中的浸润以及各种治疗药物的递送，可以显著提高疗效及治疗后的生存率。

3 总结与展望 Summary and prospects

细胞外基质是肿瘤微环境的重要组成部分，通过传递生物化学和力学信号，促进癌细胞增殖、转移、肿瘤微血管生成及癌细胞免疫逃逸等肿瘤恶性行为，推动肿瘤进展。此文概述了细胞外基质的硬化机制，并讨论了基质硬化对肿瘤细胞各种生物学行为的影响，研究表明，测量肿瘤组织硬度以及胶原蛋白密度有助于临床早期诊断和治疗，从而显著改善患者预后。然而关于通过减少胶原蛋白沉积和交联，以及增加胶原蛋白降解来降低基质硬度的研究仍较为有限。此外，关于减少癌症相关成纤维细胞中胶原蛋白表达以降低肿瘤硬度的研究相对较少。考虑到癌症相关成纤维细胞在基质蛋白生成和细胞外基质重塑中的关键作用，针对于癌症相关成纤维细胞的靶向治疗可能成为改善基质硬度的有效途径。目前，基于基质降解以降低肿瘤硬度的药物正在开发中，且部分药物仍处于临床试验阶段。未来将继续优化现有药物，探索新的药物靶点，并推进其临床应用。随着对肿瘤生物力学认识的深入，预计未来将会研发出更加有效的癌症治疗药物。

致谢：感谢北京大学肿瘤医院内蒙古医院王振飞研究员老师对课题设计和文章写作的指导。

作者贡献：文章的撰写者为吴丽娟，思路设计者为谭晓慧和武颖彩，资料收集及文献质量评估者为郑艳玲和代风雪，通讯作者王振飞完成论文的审阅校正。

利益冲突：文章的全部作者声明，在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明：这是一篇开放获取文章，根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款，在合理引用的情况下，允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展，同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献，并为之建立索引，用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让: 文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范: 该文章撰写遵守了《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)。文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。文章经小同行外审专家双盲外审,同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

- [1] CHEN F, ZHUANG X, LIN L, et al. New horizons in tumor microenvironment biology: challenges and opportunities. *BMC Med.* 2015;13:45.
- [2] KARAMANOS NK, THEOCHARIS AD, PIPERIGKOU Z, et al. A guide to the composition and functions of the extracellular matrix. *Febs J.* 2021; 288(24):6850-6912.
- [3] BONNANS C, CHOU J, WERB Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014;15(12):786-801.
- [4] BOYD DF, THOMAS PG. Towards integrating extracellular matrix and immunological pathways. *Cytokine.* 2017;98:79-86.
- [5] WALKER C, MOJARES E, DEL RÍO HERNÁNDEZ A. Role of Extracellular Matrix in Development and Cancer Progression. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(10):3028.
- [6] NAGELKERKE A, BUSSINK J, ROWAN AE, et al. The mechanical microenvironment in cancer: How physics affects tumours. *Semin Cancer Biol.* 2015;35:62-70.
- [7] WEI J, YAO J, YAN M, et al. The role of matrix stiffness in cancer stromal cell fate and targeting therapeutic strategies. *Acta Biomater.* 2022;150: 34-47.
- [8] NIA HT, MUNN LL, JAIN RK. Physical traits of cancer. *Science.* 2020; 370(6516):eaaz0868.
- [9] JAIN RK, MARTIN JD, STYLIANOPOULOS T. The role of mechanical forces in tumor growth and therapy. *Annu Rev Biomed Eng.* 2014;16: 321-346.
- [10] ULRICH TA, DE JUAN PARDO EM, KUMAR S. The mechanical rigidity of the extracellular matrix regulates the structure, motility, and proliferation of glioma cells. *Cancer Res.* 2009;69(10):4167-4174.
- [11] CHEN G, XIA B, FU Q, et al. Matrix Mechanics as Regulatory Factors and Therapeutic Targets in Hepatic Fibrosis. *Int J Biol Sci.* 2019;15(12): 2509-2521.
- [12] JIANG Y, ZHANG H, WANG J, et al. Targeting extracellular matrix stiffness and mechanotransducers to improve cancer therapy. *J Hematol Oncol.* 2022;15(1):34.
- [13] XU S, XU H, WANG W, et al. The role of collagen in cancer: from bench to bedside. *J Transl Med.* 2019;17(1):309.
- [14] RØMER AMA, THORSETH ML, MADSEN DH. Immune Modulatory Properties of Collagen in Cancer. *Front Immunol.* 2021;12:791453.
- [15] LIU J, SHEN JX, WU HT, et al. Collagen 1A1 (COL1A1) promotes metastasis of breast cancer and is a potential therapeutic target. *Discov Med.* 2018;25(139):211-223.
- [16] LIANG Y, LV Z, HUANG G, et al. Prognostic significance of abnormal matrix collagen remodeling in colorectal cancer based on histologic and bioinformatics analysis. *Oncol Rep.* 2020;44(4):1671-1685.
- [17] BROOKS M, MO Q, KRASNOW R, et al. Positive association of collagen type I with non-muscle invasive bladder cancer progression. *Oncotarget.* 2016;7(50):82609-82619.
- [18] VOILES L, LEWIS DE, HAN L, et al. Overexpression of type VI collagen in neoplastic lung tissues. *Oncol Rep.* 2014;32(5):1897-1904.
- [19] CHEN S, WEI Y, LIU H, et al. Analysis of Collagen type X alpha 1 (COL10A1) expression and prognostic significance in gastric cancer based on bioinformatics. *Bioengineered.* 2021;12(1):127-137.
- [20] HISATOMI K, MUKAE H, SAKAMOTO N, et al. Pirfenidone inhibits TGF- β 1-induced over-expression of collagen type I and heat shock protein 47 in A549 cells. *BMC Pulm Med.* 2012;12:24.
- [21] GHOSH D, MEJIA PENA C, QUACH N, et al. Senescent mesenchymal stem cells remodel extracellular matrix driving breast cancer cells to a more-invasive phenotype. *J Cell Sci.* 2020;133(2):jcs232470.
- [22] PANKOVA D, JIANG Y, CHATZIFRANGKESKOU M, et al. RASSF1A controls tissue stiffness and cancer stem-like cells in lung adenocarcinoma. *Embo J.* 2019;38(13):e100532.
- [23] NECULA L, MATEI L, DRAGU D, et al. Collagen Family as Promising Biomarkers and Therapeutic Targets in Cancer. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(20):12415.
- [24] GILKES DM, BAJPAI S, CHATURVEDI P, et al. Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) promotes extracellular matrix remodeling under hypoxic conditions by inducing P4HA1, P4HA2, and PLOD2 expression in fibroblasts. *J Biol Chem.* 2013;288(15):10819-10829.
- [25] CABRAL-PACHECO GA, GARZA-VELOZ I, CASTRUITA-DE LA ROSA C, et al. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. *J Mol Sci.* 2020;21(24):9739.
- [26] ACERBI I, CASSEREAU L, DEAN I, et al. Human breast cancer invasion and aggression correlates with ECM stiffening and immune cell infiltration. *Integr Biol (Camb).* 2015;7(10):1120-1134.
- [27] LACHOWSKI D, CORTES E, RICE A, et al. Matrix stiffness modulates the activity of MMP-9 and TIMP-1 in hepatic stellate cells to perpetuate fibrosis. *Sci Rep.* 2019;9(1):7299.
- [28] RAMOS S, FERREIRA S, FERNANDES AS, et al. Lysyl Oxidases Expression and Breast Cancer Progression: A Bioinformatic Analysis. *Front Pharmacol.* 2022;13:883998.
- [29] ZHU J, LUO C, ZHAO J, et al. Expression of LOX Suggests Poor Prognosis in Gastric Cancer. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:718986.
- [30] KIM YM, KIM EC, KIM Y. The human lysyl oxidase-like 2 protein functions as an amine oxidase toward collagen and elastin. *Mol Biol Rep.* 2011;38(1):145-149.
- [31] SCHMELZER CEH, HEINZ A, TROILO H, et al. Lysyl oxidase-like 2 (LOXL2)-mediated cross-linking of tropoelastin. *Faseb J.* 2019;33(4):5468-5481.
- [32] 唐晓男, 康小红. 赖氨酸羟化酶 2 在肿瘤转移中的研究进展 [J]. *医学研究生学报*, 2019,32(10):1099-1103.
- [33] ISHIHARA S, HAGA H. Matrix Stiffness Contributes to Cancer Progression by Regulating Transcription Factors. *Cancers (Basel).* 2022;14(4):1049.
- [34] DENG B, ZHAO Z, KONG W, et al. Biological role of matrix stiffness in tumor growth and treatment. *J Transl Med.* 2022;20(1):540.
- [35] LIU C, PEI H, TAN F. Matrix Stiffness and Colorectal Cancer. *Onco Targets Ther.* 2020;13:2747-2755.
- [36] CALVO F, EGE N, GRANDE-GARCIA A, et al. Mechanotransduction and YAP-dependent matrix remodelling is required for the generation and maintenance of cancer-associated fibroblasts. *Nat Cell Biol.* 2013; 15(6):637-646.
- [37] PIERSMA B, HAYWARD MK, WEAVER VM. Fibrosis and cancer: A strained relationship. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2020;1873(2):188356.
- [38] GENG X, CHEN H, ZHAO L, et al. Cancer-Associated Fibroblast (CAF) Heterogeneity and Targeting Therapy of CAFs in Pancreatic Cancer. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:655152.
- [39] BATES ME, LIBRING S, REINHART-KING CA. Forces exerted and transduced by cancer-associated fibroblasts during cancer progression. *Biol Cell.* 2023;115(8):e2200104.
- [40] LI X, SUN Z, PENG G, et al. Single-cell RNA sequencing reveals a pro-invasive cancer-associated fibroblast subgroup associated with poor clinical outcomes in patients with gastric cancer. *Theranostics.* 2022; 12(2):620-638.

- [41] SCHRADER J, GORDON-WALKER TT, AUCOTT RL, et al. Matrix stiffness modulates proliferation, chemotherapeutic response, and dormancy in hepatocellular carcinoma cells. *Hepatology*. 2011;53(4):1192-1205.
- [42] 刘秋萍, 田博仁, 罗庆, 等. 基质刚度对肝癌细胞增殖及糖代谢的影响 [J]. *医用生物力学*, 2019,34(2):133-138.
- [43] KHALIL K, EON A, JANODY F. Cell Architecture-Dependent Constraints: Critical Safeguards to Carcinogenesis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(15):8622.
- [44] PROVENZANO PP, KEELY PJ. Mechanical signaling through the cytoskeleton regulates cell proliferation by coordinated focal adhesion and Rho GTPase signaling. *J Cell Sci*. 2011;124(Pt 8):1195-1205.
- [45] PANZETTA V, VERDE G, PUGLIESE M, et al. Adhesion and Migration Response to Radiation Therapy of Mammary Epithelial and Adenocarcinoma Cells Interacting with Different Stiffness Substrates. *Cancers (Basel)*. 2020;12(5):1170.
- [46] 彭悦婷. 基质刚度通过 ROCK 及 NMII 亚型差异调控乳腺癌细胞迁移的机制研究 [D]. 成都: 电子科技大学, 2021.
- [47] WU S, ZHENG Q, XING X, et al. Matrix stiffness-upregulated LOXL2 promotes fibronectin production, MMP9 and CXCL12 expression and BMDCs recruitment to assist pre-metastatic niche formation. *J Exp Clin Cancer Res*. 2018;37(1):99.
- [48] LAMOUILLE S, XU J, DERYNCK R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15(3):178-196.
- [49] XU J, LAMOUILLE S, DERYNCK R. TGF-beta-induced epithelial to mesenchymal transition. *Cell Res*. 2009;19(2):156-172.
- [50] DONG Y, ZHENG Q, WANG Z, et al. Higher matrix stiffness as an independent initiator triggers epithelial-mesenchymal transition and facilitates HCC metastasis. *J Hematol Oncol*. 2019;12(1):112.
- [51] WEI SC, FATTET L, TSAI JH, et al. Matrix stiffness drives epithelial-mesenchymal transition and tumour metastasis through a TWIST1-G3BP2 mechanotransduction pathway. *Nat Cell Biol*. 2015;17(5):678-688.
- [52] XU X, ZHANG Y, WANG X, et al. Substrate Stiffness Drives Epithelial to Mesenchymal Transition and Proliferation through the NEAT1-Wnt/ β -Catenin Pathway in Liver Cancer. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):12066.
- [53] YANG L, LI J, ZANG G, et al. Pin1/YAP pathway mediates matrix stiffness-induced epithelial-mesenchymal transition driving cervical cancer metastasis via a non-Hippo mechanism. *Bioeng Transl Med*. 2023;8(1):e10375.
- [54] DENG Y, CHAKRABORTY P, JOLLY MK, et al. A Theoretical Approach to Coupling the Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) to Extracellular Matrix (ECM) Stiffness via LOXL2. *Cancers (Basel)*. 2021;13(7):1609.
- [55] TAO B, SONG Y, WU Y, et al. Matrix stiffness promotes glioma cell stemness by activating BCL9L/Wnt/ β -catenin signaling. *Aging (Albany NY)*. 2021;13(4):5284-5296.
- [56] SAFAEI S, SAJED R, SHARIFABRIZI A, et al. Tumor matrix stiffness provides fertile soil for cancer stem cells. *Cancer Cell Int*. 2023;23(1):143.
- [57] PANG M F, SIEDLIK MJ, HAN S, et al. Tissue Stiffness and Hypoxia Modulate the Integrin-Linked Kinase ILK to Control Breast Cancer Stem-like Cells. *Cancer Res*. 2016;76(18):5277-5287.
- [58] TIAN B, LUO Q, JU Y, et al. A Soft Matrix Enhances the Cancer Stem Cell Phenotype of HCC Cells. *Int J Mol Sci*. 2019;20(11):2831.
- [59] 陈瑜, 白红霞, 彭悦婷, 等. 胞外基质刚度对骨肉瘤干细胞自我更新的调控机制研究 [J]. *医用生物力学*, 2019,34(S1):66-67.
- [60] BERTERO T, OLDFHAM WM, GRASSET EM, et al. Tumor-Stroma Mechanics Coordinate Amino Acid Availability to Sustain Tumor Growth and Malignancy. *Cell Metab*. 2019;29(1):124-140.e110.
- [61] GE H, TIAN M, PEI Q, et al. Extracellular Matrix Stiffness: New Areas Affecting Cell Metabolism. *Front Oncol*. 2021;11:631991.
- [62] KALLI M, POSKUS MD, STYLIANOPOULOS T, et al. Beyond matrix stiffness: targeting force-induced cancer drug resistance. *Trends Cancer*. 2023;9(11):937-954.
- [63] TRÉDAN O, GALMARINI CM, PATEL K, et al. Drug resistance and the solid tumor microenvironment. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(19):1441-1454.
- [64] QIN X, LV X, LI P, et al. Matrix stiffness modulates ILK-mediated YAP activation to control the drug resistance of breast cancer cells. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866(3):165625.
- [65] LI M, ZHANG X, WANG M, et al. Activation of Piezo1 contributes to matrix stiffness-induced angiogenesis in hepatocellular carcinoma. *Cancer Commun (Lond)*. 2022;42(11):1162-1184.
- [66] CARMELIET P, JAIN RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature*. 2011;473(7347):298-307.
- [67] WANG Y, ZHANG X, WANG W, et al. Integrin α V β 5/Akt/Sp1 pathway participates in matrix stiffness-mediated effects on VEGFR2 upregulation in vascular endothelial cells. *Am J Cancer Res*. 2020;10(8):2635-2648.
- [68] GUO Y, MEI F, HUANG Y, et al. Matrix stiffness modulates tip cell formation through the p-PXN-Rac1-YAP signaling axis. *Bioact Mater*. 2022;7:364-376.
- [69] JIANG X, HU J, WU Z, et al. Protein Phosphatase 2A Mediates YAP Activation in Endothelial Cells Upon VEGF Stimulation and Matrix Stiffness. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:675562.
- [70] KRETSCHMER M, RÜDIGER D, ZÄHLER S. Mechanical Aspects of Angiogenesis. *Cancers (Basel)*. 2021;13(19):4987.
- [71] LV B, WANG Y, MA D, et al. Immunotherapy: Reshape the Tumor Immune Microenvironment. *Front Immunol*. 2022;13:844142.
- [72] CHEN Y, ZHAO M, ZHANG L, et al. SNF5, a core subunit of SWI/SNF complex, regulates melanoma cancer cell growth, metastasis, and immune escape in response to matrix stiffness. *Transl Oncol*. 2022;17:101335.
- [73] MAO X, XU J, WANG W, et al. Crosstalk between cancer-associated fibroblasts and immune cells in the tumor microenvironment: new findings and future perspectives. *Mol Cancer*. 2021;20(1):131.
- [74] EDWARDS DR, MURPHY G, REYNOLDS JJ, et al. Transforming growth factor beta modulates the expression of collagenase and metalloproteinase inhibitor. *Embo J*. 1987;6(7):1899-1904.
- [75] LIU YL, BAGER CL, WILLUMSEN N, et al. Tetrathiomolybdate (TM)-associated copper depletion influences collagen remodeling and immune response in the pre-metastatic niche of breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2021;7(1):108.
- [76] SCHILTER H, FINDLAY AD, PERRYMAN L, et al. The lysyl oxidase like 2/3 enzymatic inhibitor, PXS-5153A, reduces crosslinks and ameliorates fibrosis. *J Cell Mol Med*. 2019;23(3):1759-1770.
- [77] KANEDA A, SEIKE T, DANJO T, et al. The novel potent TEAD inhibitor, K-975, inhibits YAP1/TAZ-TEAD protein-protein interactions and exerts an anti-tumor effect on malignant pleural mesothelioma. *Am J Cancer Res*. 2020;10(12):4399-4415.
- [78] LI X, SONG Y. Proteolysis-targeting chimera (PROTAC) for targeted protein degradation and cancer therapy. *J Hematol Oncol*. 2020;13(1):50.
- [79] MAI Z, LIN Y, LIN P, et al. Modulating extracellular matrix stiffness: a strategic approach to boost cancer immunotherapy. *Cell Death Dis*. 2024;15(5):307.
- [80] JOHNSON LA, MORGAN RA, DUDLEY ME, et al. Gene therapy with human and mouse T-cell receptors mediates cancer regression and targets normal tissues expressing cognate antigen. *Blood*. 2009;114(3):535-546.

(责任编辑: LCH, GD, ZN, WL)