

基质力学对肿瘤发生发展及肿瘤细胞生物学行为影响的研究进展*

张小梅^{1, 2)} 吕永钢^{1, 2)**} 徐志玲^{1, 2)} 杨力^{1, 2)}

¹⁾生物流变科学与技术教育部重点实验室(重庆大学), 重庆大学生物工程学院, 重庆 400044;

²⁾重庆大学生物工程学院国家“111计划”基地, 重庆 400044)

摘要 实体瘤的发生发展常伴随着细胞外基质的异常沉积、交联和基质刚度增加。基质刚度增加和肿瘤细胞软化引起肿瘤微环境的力学异质性。基质力学通过影响肿瘤细胞的增殖、迁移、转移、上皮间质转换、肿瘤干细胞特性和耐药性等调控肿瘤的发生、恶性转变和转移。研究基质力学对肿瘤发生发展的影响不仅可深化对肿瘤发展的认识, 也可为研究新的诊治方法提供理论基础。本文论述了细胞外基质力学特性对肿瘤发生发展及肿瘤细胞生物学行为影响的研究进展, 并展望了其发展前景。

关键词 基质力学, 肿瘤发展, 增殖和迁移, 肿瘤转移, 上皮间质转化, 耐药性

学科分类号 Q68, R73

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00331

细胞外基质(extracellular matrix, ECM)是一个复杂的大分子网络, 包括各种蛋白质、糖蛋白、蛋白聚糖和多糖成分, 具有独特的物理、生物化学和生物力学特性^[1]。ECM 直接或间接地影响细胞生物学行为, 是正常组织发育必不可少的因素。ECM 除某些成分本身可作为细胞上受体的配体外, 还可作为可溶性细胞因子的储存室影响细胞因子的扩散和可接触性, 进而调节细胞对微环境的感受和相互作用, 使得各种信号级联反应由细胞膜传递到细胞核。ECM 的物理性质包括基质刚度、孔隙率、不可溶解性、空间排布和取向(拓扑结构)以及其他特性。这些特性共同决定了其维持组织结构完整的功能特性, 并直接影响细胞的行为及其对微环境的响应。ECM 成分的产生、交联、降解和重建是一个动态过程, 异常的 ECM 代谢常常伴随着疾病的发生, 例如组织纤维化和癌症。研究表明在众多实体瘤的发生和发展过程中常伴随着 ECM 异常沉积和组织刚度增加^[2]。利用影像学检测组织密度或刚度对早期检查和诊断肿瘤有着重要的临床意义, 例如利用 X 射线成像、超声显像、核磁共振成像^[3]、计

算机断层扫描(computed tomography, CT)^[4]等检测肿瘤组织密度; 利用瞬时超声弹性成像(transient ultrasonic elastography)^[5]、核磁共振弹性成像(magnetic resonance elastography)^[6]检查肿瘤组织刚度。异常的 ECM 一方面直接促进细胞的恶性转化和转移, 另一方面通过影响微环境中的间质细胞, 促进肿瘤相关的血管生成和炎症发生, 形成成瘤微环境^[1]。本文主要从基质力学角度评述 ECM 对肿瘤发生发展和肿瘤细胞生物学行为的影响。

1 ECM 与肿瘤的发生和发展

实体瘤的发生发展常伴随着胞外胶原交联和胞外基质硬化。利用乳腺组织高表达间质胶原的转基

* 新世纪优秀人才支持计划(NCET-10-0879), 国家自然科学基金(11172338), 中央高校基本科研业务费专项资金(CDJZR 12238801, CQDXWL-2012-Z001), 教育部留学回国人员科研启动基金(教外司留[2001]508)和重庆大学大型仪器设备开放基金资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 023-65111632, E-mail: yglv@cqu.edu.cn

收稿日期: 2013-07-15, 接受日期: 2013-11-25

因小鼠模型研究发现, 提高胶原表达可促进乳腺癌的发生和转移^[7]. 赖氨酰氧化酶(lysyl oxidase, LOX)是一种铜依赖性单胺氧化酶, 在 ECM 中负责细胞外结构性基质蛋白、胶原蛋白和弹性蛋白共价交联, 增加不溶性基质的沉积和抗拉强度, 在正常结缔组织功能、胚胎发育和创伤修复中起着重要作用. 越来越多的研究表明 LOX 在胞外基质中的异常高表达与肿瘤的发生、恶性转化、转移等有着密切的联系. 激活的 LOX 使得组织硬化, 而降低其活性能回调组织的刚度并防止组织纤维化^[8]. 体内和体外实验均表明 LOX 介导的胶原交联和组织硬化能促进整合素聚集、黏着斑形成, 提高 PI3K 信号从而调节肿瘤的发展. 抑制 LOX 介导的胶原交联能降低纤维化、减少黏着斑进而抑制乳腺肿瘤的进程^[9]. LKB1 (liver kinase B1, 也称 STK11)作为 LOX 的负调节因子, 在约 30%的肺腺癌中功能性缺失, 缺失 LKB1 的肺癌组织中 LOX 高表达, 胞外胶原过度沉积, 肿瘤发展恶性^[10]. LOX 介导的组织刚度增加也促进结肠癌的进程^[11]. 值得注意的是, 肿瘤发展过程中重要的调节因素转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)和低氧均能调节 LOX 的表达^[12-13]. 此外研究表明, 激活的 Rho 相关卷曲蛋白激酶(Rho-associated coiled-coil-containing protein kinase, ROCK)介导肌动球蛋白收缩和细胞内张力增加, 驱使细胞自身做出响应去改变胞外基质(增加胶原沉积和交联), 从而提高组织刚度, 以达到细胞内外力平衡. 伴随着组织刚度增加, 力学响应性的转录激活子 β -连环蛋白被激活, 促进靶基因的表达从而提高上皮细胞的增殖, 促进皮肤癌的生长和发展. 抑制 ROCK 活性能降低这种响应, 但目前还不清楚 ROCK 激活引起胶原密度增加的机理^[14]. 活化的 Rho 蛋白与 ROCK 结合, 将 ROCK 激活. 激活的 ROCK 一方面磷酸化肌球蛋白轻链(myosin light chain, MLC), 另一方面磷酸化肌球蛋白轻链磷酸酶(myosin light chain phosphatase, MLCP), 使得 MLCP 失活从而阻止磷酸化的 MLC 去磷酸, 最终通过这两种机制使得胞浆内磷酸化 MLC 水平提高, 肌球-肌动蛋白交联增加, 促进肌丝收缩^[15]. 众所周知 Rho 蛋白、ROCK 及 MLCP 介导的细胞收缩是细胞产生牵引力所必需的^[16-17]. 研究发现肿瘤细胞恶性程度越高, 其牵引力越高, 且牵引力随着基底刚度增加而增加^[17]. 对上皮细胞的研究同样表明提高基质刚度(2.5~10 kPa), 牵引力提高 3 倍, ROCK 活性增

加 50%^[18]. 综上所述, 一方面, 胞外基质的异常沉积和刚度增加会影响细胞的行为和力学性能, 从而促进肿瘤的发展, 另一方面, 细胞的行为和力学性能改变会反过来影响胞外基质的代谢和组织刚度, 两者相互作用一定程度上促进了肿瘤的发生和发展(图 1).

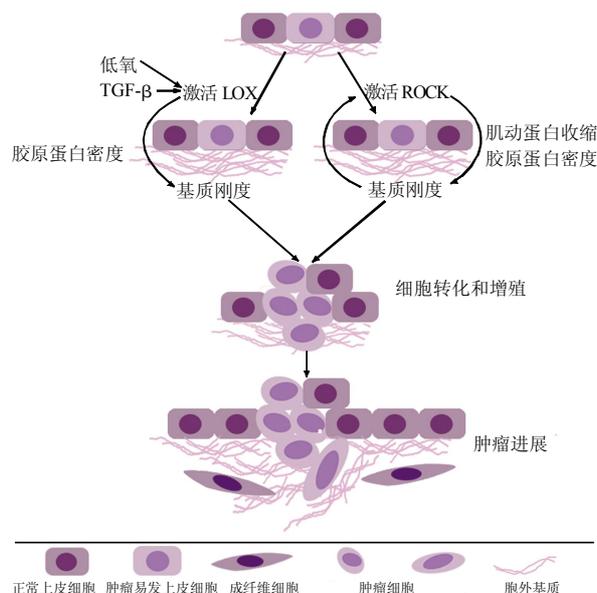


Fig. 1 Increase of the extracellular matrix stiffness promotes the tumor progression

图 1 胞外基质刚度增加促进肿瘤发生发展

ECM 的正常动态变化是维持组织完整的必要条件, 通过维持健康的微环境使极少有肿瘤倾向的细胞与周围的成纤维细胞、嗜酸性粒细胞、巨噬细胞和其他间质细胞“和谐”共处. 随着某些病理条件形成, 组织可能发生系列的成瘤事件, 其中早期事件之一便是 ECM 异常累积和 ECM 重建相关酶的失调. TGF- β 、低氧或其他因素直接激活 LOX 可提高胶原蛋白密度, 增加基质刚度, 促进上皮细胞转化和增殖. 异常提高的基质刚度会增加细胞的收缩和提高 ROCK 的活性, 激活 ROCK 会进一步增加胶原沉积和基质刚度, 促进上皮细胞转化、畸形增生和肿瘤发展.

2 肿瘤细胞和微环境力学特征

认识肿瘤细胞和微环境的力学特征对于研究细胞外基质力学特性对肿瘤发展及肿瘤细胞生物学行为的影响具有重要意义. 一方面, 触诊和传统的对肿瘤组织整体黏弹性的研究表明, 癌组织比正常组织硬, 如前所述的实体瘤发生常伴随着胞外基质的沉积和交联、间质刚度的提高也支持着这一认识. 而且, 临床上乳腺癌组织的高刚度与侵袭性亚型具

有相关性^[19]。另一方面,越来越多的研究却发现肿瘤细胞比对应组织正常细胞柔软,且迁移和转移能力越强的肿瘤细胞越柔软^[20-23]。肺癌、胰腺癌和乳腺癌胸腔转移肿瘤细胞弹性模量大致相同,约为 0.5 kPa,而胸腔内正常间皮细胞弹性模量约为 2 kPa^[24]。对卵巢癌细胞系和临床腹水分离的卵巢癌细胞的研究也发现卵巢癌细胞比卵巢上皮细胞柔软,且高迁移和侵袭性的肿瘤细胞相比低侵袭能力的肿瘤细胞柔软约 5 倍^[22-23]。这些研究表明检测细胞的刚度可作为肿瘤临床诊断的辅助方式。细胞的不同刚度显示着细胞功能差异以及对机械应力的敏感性和响应性的不同^[25]。低刚度使肿瘤细胞在转移过程中具有极强的形变能力,可顺利通过致密的胞外基质。也有报道称尽管转移能力强的肿瘤细胞伴随细胞骨架流动性(cytoskeletal fluidity)提高,但是也有一些高转移的肿瘤细胞亚型比其亲代低转移性细胞骨架流动性低,可能的解释是一定程度的低骨架流动性或者高细胞刚度有利于细胞抵抗循环流体带来的物理损伤并易于被靶器官微血管捕获^[26]。更有意思的是, Liu 等^[27]用软纤维蛋白胶筛选培养的肿瘤干细胞样细胞的弹性模量约为 0.05 kPa,而 B16-F1 肿瘤细胞的弹性模量约为 0.2 kPa,提示肿瘤干细胞刚度可能比肿瘤细胞更低。正常干细胞分化为不同组织功能细胞后细胞刚度增加,而正常细胞癌变后细胞刚度降低,肿瘤干细胞刚度则更低,这似乎是一个逆转的过程。与基质力学影响正常干细胞的增殖、分化和生存一样^[28-29],物理微环境也许是维持肿瘤干细胞特性的重要因素。尽管肿瘤细胞、肿瘤干细胞和正常干细胞比分化后的正常细胞柔软的机理还不清楚,但相关研究已提示力学微环境是细胞微环境中不可忽视的重要因素。

肿瘤组织硬化与肿瘤细胞软化似乎是一个矛盾现象,但是分析一下肿瘤组织的结构和不同检测技术的灵敏尺度就不难解释这一“矛盾”。肿瘤细胞不受控制地增殖使肿瘤中心细胞密集,胞外基质较少,而肿瘤细胞团块外围由吸引的成纤维细胞或肌成纤维细胞及其分泌的胞外基质形成致密的包裹。肿瘤内部细胞的拥挤、向外的生长应力以及外围的致密包裹使肿瘤组织的整体刚度高于周围正常组织。虽然常用的弹性成像技术用于诊断实体肿瘤已经得到广泛应用,但其准确率和分辨率均有待进一步提高,无法准确区分肿瘤细胞与周围间质的力学差异^[15, 19, 30]。Plodinec 等^[31]利用压痕式原子力显微镜(indentation-type atomic force microscope, IT-AFM)

在纳米尺度检测了整个组织样本长度方向上的刚度图谱,并以此评价乳腺良性和恶性病灶。结果表明,良性病变组织与正常组织的刚度分布趋势相似,都只有一个峰值,但是良性病变组织的杨氏弹性模量峰值范围在 1.9~3.7 kPa 之间,高于正常乳腺组织(1.1~1.8 kPa)。恶性肿瘤组织刚度分布存在明显的两个峰值,甚至三个峰值,第一个峰值出现在 0.31~0.75 kPa,第二个峰值为 1.54~1.99 kPa,部分恶性组织会在 5.75 kPa 出现第三个小峰值。恶性肿瘤组织刚度分布较宽,最高达到 20 kPa。对单个组织从中心到外周的刚度检测发现,刚度沿径向增加。免疫组化染色显示良性病变组织富含丰富的纤维间质,这可能是导致其刚度分布高于正常组织的原因。恶性肿瘤组织中心主要为密集的肿瘤细胞,几乎检测不到 I 型胶原和层黏连蛋白 I,而外周主要由纤维组织构成。由中心向外周的径向上, I 型胶原和层黏连蛋白 I 的表达逐渐增多^[31]。结构和组成成分的这些变化可能导致了肿瘤组织力学异质性(图 2)。Plodinec 等^[31]研究结果提供了肿瘤发展过程中不同阶段不同空间位置肿瘤组织的力学分布图谱,证明了肿瘤的发展过程中肿瘤间质组织硬化和肿瘤细胞软化的同时存在,从而揭示了肿瘤组织中力学的异质性。该研究方法可用在组织学检测前对样本进行力学特性检测,提高诊断结果的可靠性。

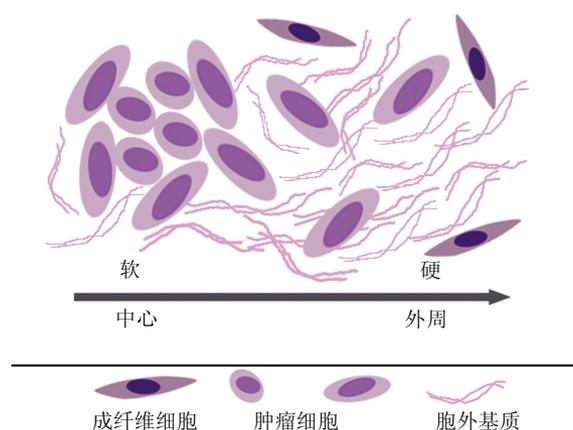


Fig. 2 Mechanical characteristic of tumor microenvironment

图 2 肿瘤微环境力学特征

肿瘤的发展常伴随着异常沉积的胞外基质。肿瘤细胞过度增殖使肿瘤中心堆满密集的肿瘤细胞,肿瘤中心边缘的肿瘤细胞逐渐侵入富含胞外基质的外周。由肿瘤中心到外周,肿瘤细胞密度逐渐降低,胞外基质密度逐渐增加。由于肿瘤细胞刚度低,富含胞外基质的间质刚度高,形成由内到外的力学梯度。

3 基质力学与肿瘤细胞的生物学行为

随着胞外基质异常沉积促进实体肿瘤的发生发展以及肿瘤和其微环境力学特性逐步被认识, 在二维(2 dimensional, 2D)和三维(3 dimensional, 3D)环境中考察基质力学对肿瘤细胞生物学行为影响的报道也越来越多. 结果表明, 基质力学不仅影响肿瘤细胞的形态、增殖、迁移、侵袭, 还会影响肿瘤干细胞特性和肿瘤细胞的耐药性等.

3.1 基质力学与肿瘤细胞的增殖

许多肿瘤细胞在 2D 硬基底上增殖速度较软基底上快^[32-33]. 相比硬基底(>10 kPa), 软基质(0.15~0.3 kPa)上的乳腺肿瘤细胞展现较长的细胞周期, 处于 G1 期的细胞明显增多, 细胞三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)水平降低, 蛋白质合成下降, 尤其是一些结构蛋白如微管蛋白、肌动蛋白, 糖酵解酶类如磷酸果糖激酶、ATP 合成酶等^[34]. 生理组织水平的基底刚度抑制乳腺上皮细胞的细胞周期与抑制整合素介导的 FAK、Rac、周期蛋白 D1 和 Rb 磷酸化信号通路有关, 提高基底刚度能解除这些抑制效应^[35]. 除了 FAK 外, GTPases 和 ERK 相关信号通路也参与基底刚度介导的细胞增殖调控^[36]. 尽管许多肿瘤细胞的增殖随着基底刚度提高而增加, 但也有一些肿瘤细胞的增殖与刚度无依赖性(研究刚度范围为 0.15~9.8 kPa), 如前列腺癌细胞 PC-3、胰腺癌细胞 mPanc96 等, 有趣的是这些细胞在软基底上的增殖能力与其在软组织环境(如肺)中形成较大克隆的能力相对应^[37]. Tilghman 等^[37]分别从裸鼠尾静脉注入基质刚度非依赖肿瘤细胞(PC-3 和 mPanc96)和基质刚度依赖肿瘤细胞(A549 和 MDA-MB-231), 24 h 后在肺部均能检测到两类肿瘤细胞. 但是两周后, 在肺部只检测到基质刚度非依赖性的肿瘤细胞形成的克隆, 而不能检测到基质刚度依赖性肿瘤细胞形成克隆. 依据该文研究结果可推断, 当这些基质刚度非依赖性的肿瘤细胞从原发灶转移到远端正常的软组织时, 因其能适应软组织的力学性质而不需要经历长久的潜伏期就能增殖形成克隆转移灶, 然而基质刚度依赖性的肿瘤细胞在软组织中由于增殖受抑制而不能很快形成克隆, 可能需要相当长的时间来改善周围微环境, 包括胞外基质, 若条件不成熟也可能永远不会形成克隆. 这一结果有望从基质力学的角度为微小转移灶提供一种可能的解释.

最近研究发现基底刚度还影响上皮细胞对生长

因子的敏感性以及影响上皮细胞的增殖行为^[38]. 在 100 $\mu\text{g/L}$ 表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)诱导犬肾上皮细胞增殖实验中, 弹性模量较低的基底上(7 kPa), 细胞块中间的细胞增殖受接触抑制, 只有团块边缘未受细胞-细胞间接触抑制的细胞表现出增殖行为. 但是随着基底刚度增加(17 kPa), 中间细胞的增殖接触抑制被解除. 同时基底刚度还降低了乳腺内皮细胞 MCF-10A 从增殖接触抑制转向增殖不受接触约束所需 EGF 浓度的阈值: 在 31 kPa 基底上 1 $\mu\text{g/L}$ 的 EGF 可解除细胞增殖接触抑制, 而在 7 kPa 基底上 10 $\mu\text{g/L}$ 的 EGF 才能解除这一抑制. 该研究提示, 在肿瘤的发展过程中, 胞外基质的刚度增加提高了细胞对微环境中促生长因子的敏感性, 刚度增加到一定程度时, 细胞增殖便不再受接触抑制, 导致组织异常增生. 其他原因使得胞外基质刚度进一步增加, 加上肿瘤自分泌和旁分泌的各种促生长因子, 肿瘤组织不断畸形增长, 恶性循环, 促进肿瘤的发展.

基质刚度对肿瘤细胞增殖的影响与细胞亚型的器官转移靶向性有关. 对单个细胞来源的乳腺癌 MBA-MD-231 细胞株不同亚型的研究发现, 各亚型细胞在刚度与其青睐的转移靶器官相似的基质上增殖情况最好. 例如非转移性亚型在胶原包被的软基底(0.6 kPa)上增殖, 而硬基底(3 kPa)却不能支持它的生长; 特异性靶向骨转移的亚型细胞在硬基质上生长良好, 软基质却抑制其生长; 主要向肺转移, 较低概率向骨转移的亚型细胞在软基质上生长比硬基质上更好; 既向肺转移也向骨转移的亚型细胞却只能在软基质上生长^[39]. 该研究提示肿瘤转移到靶器官后, 只有适应该环境基质力学的转移细胞才能增殖形成转移灶, 同时也提示肿瘤细胞是一个异质性的群体, 其中不同特性的亚型细胞对基质力学的响应也可能不同.

与 2D 基质环境类似, 3D 基质刚度增加也会促进细胞的增殖. 通过增加胶原浓度以提高 3D 胶原基质的刚度, 可促进正常乳腺上皮细胞 MCF-10A (低胶原浓度 1.3 g/L, 高胶原浓度 3 g/L)和 NMuMG (低胶原浓度 3 g/L, 高胶原浓度 4 g/L)的增殖, 并促进乳腺癌细胞 MDA-MB-231 异种移植模型中肿瘤的生长^[7, 40]. 进一步机理研究发现, 较硬的 3D 胶原基质的上调乳腺上皮细胞 FAK 的磷酸化, FAK 信号激活 Rho/ROCK, 促进肌球蛋白轻链介导的细胞内收缩力, Rho 介导的细胞收缩进一步促进 FAK 在黏附位点聚集, 促进黏着斑的聚集

和成熟. 抑制 Rho/ROCK 通路将取消高密度胶原基质诱导的增殖和侵袭表型. FAK 的激活调节 ERK 磷酸化, 从而调节基质刚度引起的增殖和侵袭相关的转录响应^[40]. 基质刚度介导整合素聚集除了激活 ERK 促进乳腺上皮细胞增殖外, 硬的基质通过整合素介导的黏附提高细胞张力, 影响乳腺组织的形态发生和基底膜的装配: 在与正常乳腺组织刚度(约 0.17 kPa)相似的软胶原基质中, 乳腺上皮细胞形成生长阻滞的极化小腺泡结构; 而随着基质刚度增加(0.17~5 kPa), EGF 依赖的增殖显著提高, 管腔样结构形成受抑制, 基底膜装配被扰乱, 组织极化被破坏(整合素 $\beta 4$ 分布变得弥散), 且细胞间连接不稳定(β -catenin 和 E-钙黏素(E-cadherin) 分布变得弥散)^[41-42].

但是, 另一些研究表明 3D 基质刚度增加会抑制肿瘤细胞生长. 在相对较软(0.7 kPa)的胶原胶里面, 肝癌细胞 HepG2 形成较大的且组织松散混乱的恶性细胞团块, 直径范围为 30~300 μm , 这些肿瘤细胞积极地入侵着周围的胶原胶. 相反肝癌细胞 HepG2 在经过 PEG-diNHS 交联胶原纤维将硬度提高到 4 kPa 的胶原胶里面形成直径 20~60 μm 的小而紧凑的细胞球. 与软胶中的恶性细胞团块相比, 这些小球中的细胞表达较高的 E-钙黏素和较低的整合素 $\beta 1$ ^[43]. 较硬的 3D 基质中肿瘤细胞增殖受抑制的原因之一可能是由于随着细胞数量增加, 周围基质给予的压应力随之增加引起的. 通过对琼脂糖凝胶中肿瘤细胞成团的研究表明, 微环境中过大的压应力会通过线粒体凋亡通路诱导肿瘤细胞死亡^[44]. 以上看似“矛盾”的研究结果与所构建基质力学模型和所采用细胞生物学特性均有很大的关系, 具体的作用机制亟待进一步研究.

3.2 基质力学与肿瘤细胞迁移和转移

肿瘤转移引起的器官衰竭是恶性肿瘤患者死亡的主要原因, 是一个复杂的多步骤过程. 在众多影响肿瘤侵袭和转移的因素中, 胞外基质是肿瘤转移必须冲破的第一道屏障. 2D 基质研究发现, 与较软基底(0.8 kPa)相比, 胶质瘤细胞在相对较硬(119 kPa)的基底上铺展的面积更大, 并形成明显的应力纤维丝, 迁移的速度更快. 然而在比正常脑组织更软的基质上(0.08 kPa), 胶质瘤细胞呈圆形, 几乎不铺展, 也不迁移^[33]. 培养在合适刚度(21~47 kPa)的基底上的人结肠癌细胞 HCT-8 将稳定地转变为单个分散细胞, 这些细胞具有转移特性: 从克隆岛中分散开来、持续的增殖、运动增强、

E-钙黏素表达减低、细胞间特异和非特异黏附能力降低^[45]. 除了影响单个细胞的运动外, 基底刚度通过调节肌球蛋白 II 收缩, 从而影响钙黏素依赖的细胞集体迁移的速率、迁移的持久性和迁移的方向性^[46].

细胞在 3D 基质中的运动方式和机理与在 2D 基质上有较大差异, 这主要由于 3D 和 2D 给予细胞的微环境不同. 首先, 细胞在 3D 基质中的黏附位点明显多于 2D 基质. 其次, 3D 基质中细胞的运动将面对全方位的空间障碍, 使得蛋白酶水解胞外基质和细胞自身形变穿过孔径成为限制迁移的重要因素. 3D 基质对细胞迁移的影响是多方面因素综合的结果. 一方面来自基质环境, 如基质的成分、拓扑结构、纤维的顺应性、孔径的尺寸、趋化诱导剂(如生长因子、趋化因子等生化信号)和机械刺激(如挤压、间质液内压形成的剪切力)等. 另一方面来自肿瘤细胞本身的特性, 如细胞自身的黏弹性、变形性、骨架收缩能力、胞外基质降解相关酶的分泌以及对趋化诱导剂和机械刺激的反应和敏感性. 研究发现, 随着胶原基质刚度提高(剪切模量由 104 Pa 增加到 391 Pa), 在 2D 和 3D 基质中, 不同转化程度的乳腺上皮细胞 MCF-10A 的迁移能力不同. 在 2D 基质上, 过表达 ErbB2 提高 MCF-10A 的迁移, 而过表达 14-3-3 ξ 和同时过表达 ErbB2 与 14-3-3 ξ 则抑制 MCF-10A 的迁移. 在剪切模量为 104 Pa 的 3D 基质中, 同时过表达 ErbB2 和 14-3-3 ξ 的 MCF-10A 细胞迁移速度最高, 将基质刚度增加到 391 Pa 会阻碍所有转化细胞的迁移运动, 但是同时过表达 ErbB2 和 14-3-3 ξ 的 MCF-10A 受基质刚度的影响最小^[47]. 另外, 考察 MBA-MD-231 细胞株不同转移特性的亚型在不同浓度的人工基质胶 Matrigel (2、3、4 g/L)中的侵袭能力发现, 骨转移亚型细胞的迁移不受基质刚度的影响, 在不同浓度的基质胶中均展现高侵袭能力. 基质刚度提高会抑制肺转移亚型细胞的迁移行为; 无转移性的亚型细胞在低和高刚度基质中都表现出极低的侵袭能力^[39]. 这些研究提示肿瘤转移的器官靶向性与靶器官的基质力学特性密切相关.

3.3 基质力学与肿瘤上皮间质转换

人类大部分肿瘤来源于上皮组织, 80%的肿瘤相关死亡是由上皮肿瘤引起的, 其中侵袭和转移引起其他器官衰退是上皮肿瘤引起死亡的主要方式. 为了获得运动和迁移能力, 上皮肿瘤细胞必须发生巨大的改变, 失去极性、失去细胞间的紧密连接,

并获得与胞外基质相互作用的分子表达, 最终形成间质样的细胞破坏基底膜并离开上皮层. 这种失去上皮的形态和功能特征, 而获得间质细胞的形态和功能特征的过程即是上皮间质转换 (epithelial mesenchymal transition, EMT). 引起上皮肿瘤细胞 EMT 的因素复杂多样. 多种细胞因子能够诱导 EMT, 例如 TGF- β , 以及通过受体酪氨酸激酶作用的生长因子如 FGF、HGF、PDGF 等^[48]. 低氧微环境通过转录因子 HIF-1 激活下游基因也能诱导细胞 EMT 过程^[49].

近年的研究发现基质力学对 EMT 也具重要的作用. 不添加额外 EMT 诱导因子, 培养在软基质 (1 kPa) 上的肝肿瘤细胞呈上皮细胞形态并表达上皮细胞标志 E- 钙黏素. 而培养在硬基质 (12 kPa) 上的肿瘤细胞成间质细胞表型并表达 N- 钙黏素和波形蛋白等间质标志^[32]. 同样, 在刚度为 0.15 kPa 的软基底上前列腺癌细胞 A549 表达 E- 钙黏素, 而在 4.8 kPa 及更高刚度的基底上肿瘤细胞不表达 E- 钙黏素, 但是表达较高的 EMT 相关转录因子 Slug^[37]. 这说明较软的基质有利于上皮表型的维持, 而较硬的基质可能会直接诱导某些上皮肿瘤细胞进行 EMT.

在 EMT 诱导因子存在的条件下, 细胞在不同基质刚度上对诱导因子的响应不同 (图 3). 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 在器官发育和病理过程 (如组织纤维化及癌症的组织重构) 中起着重要作用. MMP3 能够诱导小鼠 EMT 相关的组织纤维化和肿瘤形成, 并与临床上多种肿瘤的恶化相关. 在与乳腺癌相似刚度 (4.02 kPa) 的基底上 MMP3 诱导乳腺上皮细胞 EMT, 但在与正常乳腺组织相似刚度 (0.13 kPa) 的基质上 MMP3 却无法诱导 EMT^[50]. 硬基质 (4.02 kPa) 促进 MMP3 诱导表达的 Rac1b 在细胞膜上聚集并形成 NADPH 氧化酶复合体从而提高活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生, 诱导 EMT. 软基质 (0.13 kPa) 虽然不影响 MMP3 诱导的 Rac1b 的表达, 但抑制其在细胞膜上的聚集以及随后 ROS 的产生和 EMT 过程^[50]. 另外, TGF- β 诱导 EMT 的机制和其在肿瘤发生发展中的作用已被广泛研究^[51]. TGF- β 诱导硬基质上的细胞进行 EMT 过程, 却导致软基质上的细胞生长抑制和凋亡, 基质刚度对 TGF- β 作用细胞的调控可能由 PI3K/AKT 信号通路介导^[52]. 进一步研究表明较硬胶原基质激活 FAK, 进而激活 AKT 和 ERK1/2. 激活的 AKT 通过对抗 p38 以抵抗 TGF- β

诱导的凋亡, 同时激活 ERK1/2 为细胞进入 EMT 打开了道路. 而低刚度胶原不能激活 FAK, 细胞发生凋亡且不能进入 EMT 过程. 值得注意的是, 低刚度胶原能够逆转高刚度基质上细胞对 TGF- β 诱导凋亡的耐受以及逆转 EMT 表型^[53]. 这些研究结果为 TGF- β 促进恶性肿瘤细胞进展的作用与其在肿瘤早期抑制增殖作用之间的矛盾^[54]提供一种可能的解释. TGF- β 的表达水平与肿瘤侵袭性呈正相关, 且与肿瘤患者长期生存时间呈负相关. 研究发现乳腺癌细胞通过旁分泌和自分泌的方式提高 TGF- β 的表达, 并抑制与其作用相对抗的骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 信号通路^[54]. 如前文所述肿瘤基质刚度随着肿瘤发展逐渐增加, 基质刚度在肿瘤的发生和发展中起重要作用. 可以推测, 在肿瘤发生的早期, 组织基质刚度还未增加到足以将 TGF- β 对细胞生长的抑制作用转换到促进上皮肿瘤细胞进行 EMT. 随着肿瘤的发展, 逐渐增加的基质刚度使得这一转换过程得以启动. 降低胞外基质的沉积能够抑制肿瘤发展进程

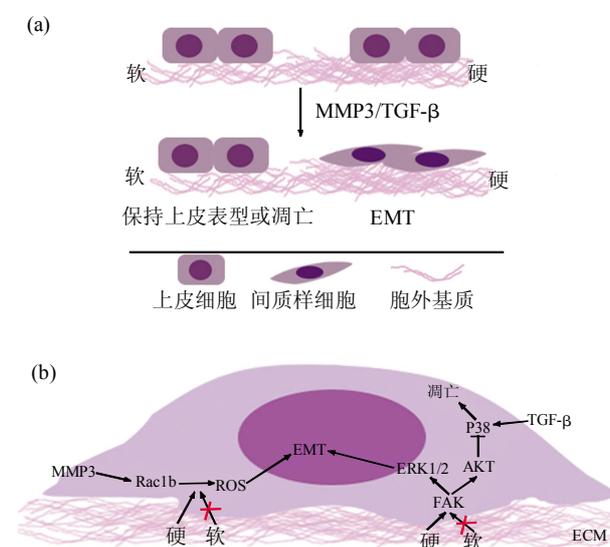


Fig. 3 Matrix stiffness regulates EMT

图 3 基质刚度调节 EMT

(a) 软的基质有利于上皮表型的维持, 而较硬的基质可能会直接诱导上皮肿瘤细胞进行一定程度的 EMT. 在 EMT 诱导因素 (如 MMP3 和 TGF- β) 作用下硬基底上细胞可发生 EMT, 而软基质上细胞则保持上皮表型或发生凋亡. (b) 可能的机制是: 硬基质上, MMP3 诱导表达的 Rac1b 在细胞膜上聚集提高 ROS 的产生, 诱导 EMT. 软基质虽然不影响 MMP3 诱导 Rac1b 的表达, 但抑制 Rac1b 在细胞膜上的聚集以及随后 ROS 的产生和 EMT 过程. 另外, 硬基质激活 FAK, 一方面通过激活 AKT 抑制 p38, 从而抑制 TGF- β 诱导的细胞凋亡, 另一方面激活的 FAK 激活 ERK1/2, 促进细胞 EMT. 因软基质不能激活 FAK, 因此细胞发生凋亡.

的机制之一,可能与降低胞外基质刚度能够逆转 TGF- β 或其他 EMT 诱导因素引起的 EMT 过程,以及提高 TGF- β 或其他因素诱导的细胞凋亡敏感有关。

3.4 基质力学与肿瘤的耐药性

肿瘤间质组织的硬化不仅推进了肿瘤发生的进程,还增加了其耐药性,为治疗带来了额外的困难。胞外基质异常沉积引起的药物耐受归于两方面原因: a. 降低或抑制药物的效用(例如限制药物的扩散和进出细胞的速率)。药物在具有丰富胶原网络的肿瘤组织中渗透比低密度胶原的组织低^[55-56]。

b. 提高肿瘤细胞对药物损伤的耐受(例如降低凋亡敏感性)^[57]。胞外基质介导的整合素信号能抑制化疗药物诱导的凋亡响应,例如整合素 $\beta 1$ 信号^[58-59]。研究报道,相比较于软基底(1 kPa),硬基底(12 kPa)能降低顺铂药物诱导的肝细胞癌细胞的凋亡,经药物作用后在软基底上存活下来的癌细胞的致瘤性比硬基底上存活的癌细胞要强^[32]。但是,乳腺癌细胞在极硬(约 106 kPa)的基底上对顺铂药物的敏感性是在 5 kPa 基底上的 2 倍^[60],这提示在筛选抗癌药物的时候,考察符合生理病理的胞外基质力学因素不可忽视。

4 展 望

伴随着肿瘤的发生和发展,胞外基质沉积和交联,间质刚度增加,同时肿瘤细胞软化,最终形成异质性的肿瘤力学微环境。基质力学通过影响肿瘤细胞的增殖、迁移、转移、EMT、肿瘤干细胞特性以及耐药性等调控肿瘤的发生和转移。尽管体内体外实验均证明基质刚度增加会促进肿瘤的发生和发展,但其中还存在许多值得注意和亟待解决的问题。

a. 基质力学与肿瘤细胞异质性间的相互影响关系有待进一步深入了解。细胞异质性是恶性肿瘤重要特征之一,表现在肿瘤分化水平及肿瘤功能水平上,出现异质性的抗原表达或出现不同生物特性细胞亚群^[61-62]。如前文 3.2 节所述,不同靶向转移和不同转化程度的肿瘤细胞在不同刚度的基质中表现出不同的增殖和迁移能力,研究异质性的肿瘤细胞对基质力学的不同响应有利于更准确地理解基质力学影响肿瘤发生发展、靶向转移、药物耐受等过程的作用机制。肿瘤干细胞假说认为异质的肿瘤里有一小群细胞具有类似干细胞样特性,具有自我更新和分化为不同肿瘤异质细胞的能力,可以引起肿

瘤的形成,与肿瘤内血管生成、肿瘤耐药性、肿瘤耐放疗性以及肿瘤的转移和复发都有密切的联系。

广泛认为同时具有成瘤能力和转移能力的肿瘤细胞才能形成成功的转移灶。EMT 过程被认为是肿瘤细胞转移的必经阶段。研究表明诱导上皮肿瘤细胞 EMT 的过程伴随着肿瘤干细胞的产生^[63-64],且用标志物筛选得到的肿瘤干细胞广泛表达 EMT 相关基因和蛋白^[64]。这些研究似乎证明了 EMT 的肿瘤细胞和肿瘤干细胞分享一些相同的分子信号网络或两者总是相伴着产生^[65-66]。从基质力学角度的研究却发现柔软的基质利于肿瘤干细胞的维持^[27,32],利于上皮细胞表型,而较硬的基质利于 EMT 和间质细胞表型。因此从生理病理条件下的基质力学角度去考察肿瘤干细胞与 EMT 的关系可深入了解肿瘤转移。

b. 肿瘤微环境中力学特性并不是均匀的,这种力学异质性除了可能影响不同力学区域中肿瘤细胞的特性外,还可能影响肿瘤血管的生成和分布,影响不同间质细胞行为的差异性,从而影响肿瘤的发展。因此有必要研究基质力学对肿瘤间质细胞(如血管内皮细胞、成纤维细胞、肌成纤维细胞、炎症细胞等)的影响。

c. 研究 3D 基质力学时通常通过改变纤维浓度以达到改变基质刚度的目的,但是基质孔径、纤维结构、局部材料形变、黏附位点数量、细胞因子渗透和扩散等参数常常会随之改变,然而这些参数对肿瘤细胞的增殖和迁移也都起着很重要的作用^[67]。目前,研究 3D 基质力学对肿瘤细胞影响的主要难点在于难以改变基质刚度单一参数,多数方法在改变基质力学的同时改变了基质孔径、纤维结构、局部材料形变、黏附位点数量、细胞因子渗透和扩散等其他物理特性。因此,急需建立新型的基质模型,以考察 3D 基质刚度对肿瘤细胞行为和特性的影响。本课题组正在试图以脱细胞松质骨作为三维支架,将不同配比浓度的胶原/羟磷灰石溶液通过灌注的方式表衬在三维支架表面,通过冷冻干燥后形成一种三维微结构一致而基质刚度不同的三维支架^[68]。研究基质力学对肿瘤发展和肿瘤细胞行为的影响为认识肿瘤提供了一片新视野,为研究新型诊断方法和治疗手段提供了理论基础和新靶点。

参 考 文 献

- [1] Lu P, Weaver V M, Werb Z. The extracellular matrix: a dynamic niche in cancer progression. *J Cell Biol*, 2012, **196**(4): 395-406
- [2] Lopez J I, Kang I, You W K, et al. *In situ* force mapping of mammary gland transformation. *Integrative Biology*, 2011, **3**(9):

- 910–921
- [3] Lee C H, Dershaw D D, Kopans D, *et al.* Breast cancer screening with imaging: recommendations from the society of breast imaging and the ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound, and other technologies for the detection of clinically occult breast cancer. *J Am Coll Radiol*, 2010, **7**(1): 18–27
- [4] Nawa T, Nakagawa T, Mizoue T, *et al.* Long-term prognosis of patients with lung cancer detected on low-dose chest computed tomography screening. *Lung Cancer*, 2012, **75**(2): 197–202
- [5] Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, *et al.* Assessing liver tumor stiffness by transient elastography. *Hepatol Int*, 2007, **1** (3): 394–397
- [6] Murphy M C, Huston J, Glaser K J, *et al.* Preoperative assessment of meningioma stiffness using magnetic resonance elastography. *J Neurosurg*, 2013, **118**(3): 643–648
- [7] Provenzano P, Inman D, Eliceiri K, *et al.* Collagen density promotes mammary tumor initiation and progression. *BMC Medicine*, 2008, **6**(11): 1–15
- [8] Butcher D T, Alliston T, Weaver V M. A tense situation: forcing tumour progression. *Nat Rev Cancer*, 2009, **9**(2): 108–122
- [9] Levental K R, Yu H, Kass L, *et al.* Matrix crosslinking forces tumor progression by enhancing integrin signaling. *Cell*, 2009, **139** (5): 891–906
- [10] Gao Y, Xiao Q, Ma H, *et al.* LKB1 inhibits lung cancer progression through lysyl oxidase and extracellular matrix remodeling. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, **107**(44): 18892–18897
- [11] Baker A M, Bird D, Lang G, *et al.* Lysyl oxidase enzymatic function increases stiffness to drive colorectal cancer progression through FAK. *Oncogene*, 2013, **32**(14): 1863–1868
- [12] Erler J T, Bennewith K L, Nicolau M, *et al.* Lysyl oxidase is essential for hypoxia-induced metastasis. *Nature*, 2006, **440**(7088): 1222–1226
- [13] Voloshenyuk T G, Landesman E S, Khoutorova E, *et al.* Induction of cardiac fibroblast lysyl oxidase by TGF- β 1 requires PI3K/Akt, Smad3, and MAPK signaling. *Cytokine*, 2011, **55**(1): 90–97
- [14] Samuel M S, Lopez J I, McGhee E J, *et al.* Actomyosin-mediated cellular tension drives increased tissue stiffness and beta-catenin activation to induce epidermal hyperplasia and tumor growth. *Cancer Cell*, 2011, **19**(6): 776–791
- [15] Loirand G, Guérin P, Pacaud P. Rho kinases in cardiovascular physiology and pathophysiology. *Circul Res*, 2006, **98**(3): 322–334
- [16] Meili R, Alonso-Latorre B, del Álamo J C, *et al.* Myosin II is essential for the spatiotemporal organization of traction forces during cell motility. *Mol Biol Cell*, 2010, **21**(3): 405–417
- [17] Kraning-Rush C M, Califano J P, Reinhart-King C A. Cellular traction stresses increase with increasing metastatic potential. *PLoS ONE*, 2012, **7**(2): e32572
- [18] Huynh J, Nishimura N, Rana K, *et al.* Age-related intimal stiffening enhances endothelial permeability and leukocyte transmigration. *Sci Transl Med*, 2011, **3**(112): 112–122
- [19] Chang J, Park I, Lee S, *et al.* Stiffness of tumours measured by shear-wave elastography correlated with subtypes of breast cancer. *Eur Radiol*, 2013, **23**(9): 2450–2458
- [20] Suresh S. Nanomedicine: elastic clues in cancer detection. *Nat Nanotechnol*, 2007, **2**(12): 748–749
- [21] Cross S E, Jin Y S, Tondre J, *et al.* AFM-based analysis of human metastatic cancer cells. *Nanotechnology*, 2008, **19**(38): 384003
- [22] Xu W, Mezencev R, Kim B, *et al.* Cell stiffness is a biomarker of the metastatic potential of ovarian cancer cells. *PLoS One*, 2012, **7**(10): e46609
- [23] Swaminathan V, Mythreye K, O'Brien E T, *et al.* Mechanical stiffness grades metastatic potential in patient tumor cells and in cancer cell lines. *Cancer Res*, 2011, **71**(15): 5075–5080
- [24] Cross S E, Jin Y S, Rao J, *et al.* Nanomechanical analysis of cells from cancer patients. *Nat Nanotechnol*, 2007, **2**(12): 780–783
- [25] Chowdhury F, Na S, Li D, *et al.* Material properties of the cell dictate stress-induced spreading and differentiation in embryonic stem cells. *Nat Mater*, 2010, **9**(1): 82–88
- [26] Coughlin M F, Bielenberg D R, Lenormand G, *et al.* Cytoskeletal stiffness, friction, and fluidity of cancer cell lines with different metastatic potential. *Clin Exp Metastasis*, 2013, **30**(3): 237–250
- [27] Liu J, Tan Y, Zhang H, *et al.* Soft fibrin gels promote selection and growth of tumorigenic cells. *Nat Mater*, 2012, **11**(8): 734–741
- [28] Engler A J, Sen S, Sweeney H L, *et al.* Matrix elasticity directs stem cell lineage specification. *Cell*, 2006, **126**(4): 677–689
- [29] Chowdhury F, Li Y, Poh Y C, *et al.* Soft substrates promote homogeneous self-Renewal of embryonic stem cells *via* downregulating cell-matrix tractions. *PLoS ONE*, 2010, **5** (12): e15655
- [30] Navarro B, Úbeda B, Vallespi M, *et al.* Role of elastography in the assessment of breast Lesions: preliminary results. *J Ultrasound Med*, 2011, **30**(3): 313–321
- [31] Plodinec M, Loparic M, Monnier C A, *et al.* The nanomechanical signature of breast cancer. *Nat Nano*, 2012, **7**(11): 757–765
- [32] Schrader J, Gordon-Walker T T, Aucott R L, *et al.* Matrix stiffness modulates proliferation, chemotherapeutic response, and dormancy in hepatocellular carcinoma cells. *Hepatology*, 2011, **53**(4): 1192–1205
- [33] Ulrich T A, de Juan Pardo E M, 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
- [34] Tilghman R W, Blais E M, Cowan C R, *et al.* Matrix rigidity regulates cancer cell growth by modulating cellular metabolism and protein synthesis. *PLoS One*, 2012, **7**(5): e37231
- [35] Klein E A, Yin L, Kothapalli D, *et al.* Cell-cycle control by physiological matrix elasticity and *in vivo* tissue stiffening. *Curr Biol*, 2009, **19**(18): 1511–1518
- [36] Assoian R K, Klein E A. Growth control by intracellular tension and extracellular stiffness. *Trends Cell Biol*, 2008, **18**(7): 347–352
- [37] Tilghman R W, Cowan C R, Mih J D, *et al.* Matrix rigidity regulates cancer cell growth and cellular phenotype. *PLoS ONE*, 2010, **5**(9): e12905
- [38] Kim J H, Asthagiri A R. Matrix stiffening sensitizes epithelial cells to EGF and enables the loss of contact inhibition of proliferation. *J*

- Cell Sci, 2011, **124**(8): 1280–1287
- [39] Kostic A, Lynch C D, Sheetz M P. Differential matrix rigidity response in breast cancer cell lines correlates with the tissue tropism. PLoS ONE, 2009, **4**(7): e6361
- [40] Provenzano P P, Inman D R, Eliceiri K W, *et al.* Matrix density-induced mechanoregulation of breast cell phenotype, signaling and gene expression through a FAK-ERK linkage. Oncogene, 2009, **28**(49): 4326–4343
- [41] Kass L, Erler J T, Dembo M, *et al.* Mammary epithelial cell: influence of extracellular matrix composition and organization during development and tumorigenesis. Int J Biochem Cell Biol, 2007, **39**(11): 1987–1994
- [42] Paszek M J, Zahir N, Johnson K R, *et al.* Tensional homeostasis and the malignant phenotype. Cancer Cell, 2005, **8**(3): 241–254
- [43] Liang Y, Jeong J, DeVolder R J, *et al.* A cell-instructive hydrogel to regulate malignancy of 3D tumor spheroids with matrix rigidity. Biomaterials, 2011, **32**(35): 9308–9315
- [44] Cheng G, Tse J, Jain R K, *et al.* Micro-environmental mechanical stress controls tumor spheroid size and morphology by suppressing proliferation and inducing apoptosis in cancer cells. PLoS ONE, 2009, **4**(2): e4632
- [45] Tang X, Kuhlenschmidt T B, Zhou J, *et al.* Mechanical force affects expression of an *in vitro* metastasis-like phenotype in HCT-8 cells. Biophys J, 2010, **99**(8): 2460–2469
- [46] Ng M R, Besser A, Danuser G, *et al.* Substrate stiffness regulates cadherin-dependent collective migration through myosin- II contractility. J Cell Biol, 2012, **199**(3): 545–563
- [47] Baker E L, Srivastava J, Yu D, *et al.* Cancer cell migration: integrated roles of matrix mechanics and transforming potential. PLoS ONE, 2011, **6**(5): e20355
- [48] Xu J, Lamouille S, Derynck R. TGF-beta-induced epithelial to mesenchymal transition. Cell Res, 2009, **19**(2): 156–172
- [49] Higgins D F, Kimura K, Bernhardt W M, *et al.* Hypoxia promotes fibrogenesis *in vivo* via HIF-1 stimulation of epithelial-to-mesenchymal transition. J Clin Invest, 2007, **117**(12): 3810–3820
- [50] Lee K, Chen Q K, Lui C, *et al.* Matrix compliance regulates Rac1b localization, NADPH oxidase assembly, and epithelial-mesenchymal transition. Mol Biol Cell, 2012, **23**(20): 4097–4108
- [51] Heldin C H, Vanlandewijck M, Moustakas A. Regulation of EMT by TGFbeta in cancer. FEBS Lett, 2012, **586**(14): 1959–1970
- [52] Leight J L, Wozniak M A, Chen S, *et al.* Matrix rigidity regulates a switch between TGF-β1-induced apoptosis and epithelial-mesenchymal transition. Mol Biol Cell, 2012, **23**(5): 781–791
- [53] Godoy P, Hengstler J G, Ilkavets I, *et al.* Extracellular matrix modulates sensitivity of hepatocytes to fibroblastoid dedifferentiation and transforming growth factor beta-induced apoptosis. Hepatology, 2009, **49**(6): 2031–2043
- [54] Scheel C, Eaton E N, Li S H, *et al.* Paracrine and autocrine signals induce and maintain mesenchymal and stem cell states in the breast. Cell, 2011, **145**(6): 926–940
- [55] Trédan O, Galmarini C M, Patel K, *et al.* Drug resistance and the solid tumor microenvironment. J Natl Cancer Inst, 2007, **99**(19): 1441–1454
- [56] Netti P A, Berk D A, Swartz M A, *et al.* Role of extracellular matrix assembly in interstitial transport in solid tumors. Cancer Res, 2000, **60**(9): 2497–2503
- [57] Denys H, Braems G, Lambein K, *et al.* The extracellular matrix regulates cancer progression and therapy response : implications for prognosis and treatment. Curr Pharm Des, 2009, **15**(12): 1373–1384
- [58] Sethi T, Rintoul R C, Moore S M, *et al.* Extracellular matrix proteins protect small cell lung cancer cells against apoptosis: a mechanism for small cell lung cancer growth and drug resistance *in vivo*. Nat Med, 1999, **5**(6): 662–668
- [59] Hodgkinson P S, Mackinnon A C, Sethi T. Extracellular matrix regulation of drug resistance in small-cell lung cancer. Int J Radiat Biol, 2007, **83**(11–12): 733–741
- [60] Feng J, Tang Y, Xu Y, *et al.* Substrate stiffness influences the outcome of antitumor drug screening *in vitro*. Clin Hemorheol Microcirc, 2013, **55**(1): 121–131
- [61] Magee J A, Piskounova E, Morrison S J. Cancer stem cells: impact, heterogeneity, and uncertainty. Cancer Cell, 2012, **21**(3): 283–296
- [62] Marjanovic N D, Weinberg R A, Chaffer C L. Cell plasticity and heterogeneity in cancer. Clin Chem, 2013, **59**(1): 168–179
- [63] Fan F, Samuel S, Evans K W, *et al.* Overexpression of snail induces epithelial-mesenchymal transition and a cancer stem cell-like phenotype in human colorectal cancer cells. Cancer Med, 2012, **1**(1): 5–16
- [64] Mani S A, Guo W, Liao M J, *et al.* The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. Cell, 2008, **133**(4): 704–715
- [65] Scheel C, Weinberg R A. Cancer stem cells and epithelial-mesenchymal transition: concepts and molecular links. Semin Cancer Biol, 2012, **22**(5–6): 396–403
- [66] Blick T, Hugo H, Widodo E, *et al.* Epithelial mesenchymal transition traits in human breast cancer cell lines parallel the CD44 (hi)/CD24 (lo/-) stem cell phenotype in human breast cancer. J Mammary Gland Biol Neoplasia, 2010, **15**(2): 235–252
- [67] Pathak A, Kumar S. Biophysical regulation of tumor cell invasion: moving beyond matrix stiffness. Integr Biol (Camb), 2011, **3**(4): 267–278
- [68] 陈国宝, 吕永钢, 董单娟, 等. 一种具有刚度梯度的三维骨支架的构建及其组织相容性研究 // 第六届全国组织工程与再生医学大会. 西安, 2013
- Chen G B, Lv Y G, Dong C J, *et al.* Study on the preparation of 3D bone scaffolds with different stiffness and their histocompatibility // 6th Chinese Tissue Engineering and Regenerative Medicine Congress. China Xi'an, 2013

Research Advances in The Effect of Matrix Mechanics on Tumor Development and Tumor Cell Biological Behavior*

ZHANG Xiao-Mei^{1,2)}, LÜ Yong-Gang^{1,2)**}, XU Zhi-Ling^{1,2)}, YANG Li^{1,2)}

¹⁾Key Laboratory of Biorheological Science and Technology (Chongqing University), Ministry of Education, Bioengineering College, Chongqing University, Chongqing 400044, China;

²⁾'111' Project Laboratory of Biomechanics and Tissue Repair, Bioengineering College, Chongqing University, Chongqing 400044, China)

Abstract The development of solid tumor is often accompanied by extracellular matrix abnormal deposition, cross-linking and stiffening. Extracellular matrix stiffening and tumor cell softening contribute to the mechanical heterogeneity of tumor microenvironment. Matrix mechanics regulates tumorigenesis, malignancy, metastasis of tumor by affecting tumor cells proliferation, migration, epithelial-mesenchymal transition, properties of cancer stem cells and drug resistance. To study the effect of matrix mechanics on cancer development can not only deepen the understanding of cancer development, but also provide theoretical basis for developing new treatment strategy. In this paper, the research advances in the effect of extracellular matrix mechanical characteristics on tumor development and tumor cell biological behavior was summarized and its development prospect was also discussed.

Key words matrix mechanics, tumor progression, proliferation and migration, tumor metastasis, epithelial-mesenchymal transition, drug resistance

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00331

* This work was supported by grants from Program for New Century Excellent Talents in University (NCET-10-0879), The National Natural Science Foundation of China (11172338), The Fundamental Research Funds of the Central Universities (CDJZR 12238801, CQDXWL-2012-Z001), The Scientific Research Foundation for the Returned Overseas Chinese Scholars, State Education Ministry([2001]508), and The Sharing Fund of Chongqing University's Large-scale Equipment.

**Corresponding author.

Tel: 86-23-65111632, E-mail: yglv@cqu.edu.cn

Received: July 15, 2013 Accepted: November 25, 2013