



# 机械应力对巨噬细胞的功能调节作用及机制\*

张亚宁 张艺扉\*\*

(天津大学医学工程与转化医学研究院, 天津 300072)

**摘要** 巨噬细胞作为先天免疫系统识别外界环境刺激的先锋, 能够响应环境细微变化对自身功能实现适应性调节, 在维持体内稳态和抵抗感染方面起关键作用。生理或病理组织微环境存在多种机械应力刺激, 对巨噬细胞的免疫功能具有重要影响。本文围绕机械应力对巨噬细胞的功能调节, 从影响细胞行为和极化的角度综述, 总结巨噬细胞机械应力感知及转导的分子机制, 展望巨噬细胞力学生物学研究在组织工程、再生医学以及肿瘤免疫治疗领域的应用前景, 为深入理解巨噬细胞功能可塑性提供有力支持。

**关键词** 力学生物学, 巨噬细胞, 机械力感知与转导

**中图分类号** Q28, R392

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2023.0260

细胞对环境机械应力的感知和转导是组织形态发生及生理功能维持的基础<sup>[1-2]</sup>, 而在组织力学特性发生改变时也参与疾病的发生发展<sup>[3-4]</sup>。根据机械应力来源可以分为胞外基质机械特征介导的细胞内源性应力, 以及固体/液体压力、牵张力、流体剪切应力等外源性应力。近年来, 原子力显微镜 (atomic force microscopy, AFM) 以其独特的工作方式已成为细胞力学特性研究的强有力工具, 其主要测量方法就是利用探针与样品进行近距离接近或接触, 通过记录探针压入以及样品回弹所感受到的作用力来表征样品表面的力学特性<sup>[5]</sup>。除了使用 AFM 直接测量细胞本身的机械特性外, 科学家还研发出了可以测量细胞与细胞外基质之间相互作用的拉伸试验装置<sup>[6]</sup>, 它主要是通过检测嵌入基底凝胶中的荧光微球的位移来可视化 and 定量化阐明细胞黏附在基底时所产生的力学行为和特性。随着生物力学研究方法的不断进步, 深入了解细胞力学特性的变化有助于从生物物理的角度探索细胞的生理病理机理, 为疾病的诊断和药物筛选提供新的研究方向。

巨噬细胞作为先天免疫系统中抵御病原入侵和维持组织稳态的重要成员, 其功能随组织微环境的改变表现出高度的可塑性和异质性<sup>[7]</sup>。经典巨噬细胞极化是细胞因子和趋化因子等可溶性因素诱导

的结果<sup>[8]</sup>, 而越来越多研究表明, 巨噬细胞具有机械反应性, 能够感知不同宿主组织所提供的多种机械应力刺激<sup>[9]</sup>。例如, 刚度和形貌是细胞外基质的机械特性, 可调节浸润巨噬细胞的行为和功能, 使组织纤维化或肿瘤发生期间基质刚度进一步增加。健康血管中维持着稳定的层流剪切应力和静水压力, 而动脉粥样硬化区域流体剪切应力减小并产生振荡, 加剧巨噬细胞的促炎表型转化和吞噬活性, 此外, 高血压下静水压力升高也会影响巨噬细胞表型和功能。渗入到心肌组织和肺组织中的巨噬细胞感受到循环机械拉伸的刺激, 而组织损伤期间拉伸强度明显改变。识别不同机械应力影响巨噬细胞行为和功能的机制有助于机械应力相关疾病的精准治疗及组织工程与再生方面的研究。

## 1 机械应力影响巨噬细胞行为

初探机械应力对巨噬细胞行为的影响源于植入生物医用材料性能优化的相关研究, 大量研究表明, 材料表面亲水性、拓扑结构、刚度及三维结构对巨噬细胞的形态、黏附、迁移及吞噬能力具有重

\* 国家自然科学基金 (32100726) 资助项目。

\*\* 通讯联系人。

Tel: 13121985118, E-mail: zhangyf19@tju.edu.cn

收稿日期: 2023-07-05, 接受日期: 2023-09-22

要作用。随着体内组织器官机械信号的生理及病理意义受到广泛关注, 其他类型机械应力(如血流剪切应力、机械拉伸或压力等)对巨噬细胞行为的影响也逐步被揭示。

### 1.1 黏附和形态

对生物材料的研究发现, 采用喷砂或酸蚀的方法增加基质表面粗糙程度利于巨噬细胞的附着<sup>[10]</sup>, 而丙酮处理后的微流控器件表面粗糙度降低, 巨噬细胞的附着数量显著降低<sup>[11]</sup>。从细胞形态来看, 小鼠骨髓来源巨噬细胞(bone marrow-derived macrophages, BMDMs)在光滑表面主要为梭形或纺锤型, 有少量扁平伪足, 粗糙表面上培养则表现出不规则多边形, 具有细长的丝状伪足并以三维空间“锚定”在基质平面<sup>[12]</sup>。由于不同孔径纳米结构能够影响材料表面亲水性, 巨噬细胞在高亲和力结构表面形态甚至呈现规则蜂巢结构, 几乎不存在伪足<sup>[13]</sup>。此外, 基质刚度较大的平面上生长的小鼠 BMDMs 或 Raw264.7 细胞与粗糙表面存在类似形态, 细胞扁平且具有更多的褶皱、分支和丝状伪足<sup>[14-18]</sup>。Sridharan 等<sup>[19]</sup>将 THP-1 分化得到的巨噬细胞接种在不同刚度胶原包被的聚丙烯酰胺凝胶上, 发现基质刚度没有改变巨噬细胞的附着程度, 但观察到明显的群落形态变化。柔软和中等刚度凝胶上的巨噬细胞呈现出聚集形态, 而在硬凝胶上细胞具有较大的铺展面积, 并且没有形成聚集群落。体外研究证实了基质刚度、粗糙度、亲水性等对巨噬细胞形态和黏附的影响, 对生物材料的设计具有一定指导意义, 然而体内病理条件下组织力学特性改变对巨噬细胞形态和黏附的影响及意义仍需进一步阐明。

### 1.2 运动与迁移

巨噬细胞的运动与迁移是外周免疫监视及异物清除的基础, 根据基质黏附情况表现为间充质样或阿米巴样的不同模式<sup>[20]</sup>。人们观察到巨噬细胞在粗糙纳米钛材料表面或致密基质胶三维空间内的运动范围明显受到限制, 具有细长分枝的前伪足及缩短的后尾, 倾向于速度较慢的间充质样迁移模式, 而在高度多孔的纤维胶原蛋白 I 基质空间中巨噬细胞则执行典型的阿米巴样迁移, 具有圆形膜突起和少量短突起, 平均运动速度比基质胶内快 3.6 倍<sup>[20-21]</sup>。THP-1 来源的巨噬细胞随基质刚度增加由快速阿米巴样转换为伪足小体结构依赖的缓慢间充质样迁移<sup>[19]</sup>, 而 Adlerz 等<sup>[22]</sup>却发现, 人单核来源巨噬细胞

在 280 kPa 基质上行进最快( $(12.0\pm 0.5) \mu\text{m/h}$ ), 3 kPa 基质上行进更慢( $(5.0\pm 0.4) \mu\text{m/h}$ )。由此可见, 基质的刚度、表面形貌或三维拓扑结构对巨噬细胞迁移模式的选择具有重要影响, 而细胞来源、基质的化学组成及机械刺激的复杂程度可能是造成截然不同结论的主要原因。

巨噬细胞在迁移过程中对流体剪切应力(fluid shear stress, FSS)高度敏感。例如, 单核细胞暴露于 FSS 可防止伪足的形成并保持其圆形, 这有助于它们更容易穿透血管内皮<sup>[23]</sup>。使用平板流动室在体外施加生理性 FSS 能够诱导 Raw264.7 细胞从无序随机运动状态逐渐转为沿液体流动方向迁移, 且 FSS 的增加显著提高了细胞的速度及方向性<sup>[24]</sup>。然而当细胞处于梯度 FSS 的液流环境时, 巨噬细胞更倾向于向低水平 FSS 区域迁移而不是沿着流动方向迁移<sup>[25]</sup>。利用微流控系统模拟肿瘤组织间质液高水平 FSS, 研究人员发现肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophage, TAM)逆流侧肌动蛋白出现积累, 迁移速度和方向性得到显著提高, 引导其向肿瘤组织募集继而促进癌细胞侵袭<sup>[26-27]</sup>。

### 1.3 吞噬作用

机械刺激影响细胞骨架形态对巨噬细胞的吞噬作用产生影响。基质表面的微纳结构能够显著提高小鼠 BMDMs 对肺炎链球菌的吞噬能力<sup>[28]</sup>, 这种材料表面形貌对吞噬效率的影响在另一项研究里被证实与基质表面凹槽深度而非宽度密切相关<sup>[29]</sup>。在组织水肿的力学刺激模型中, 胞外压力以剂量依赖的方式促进 THP-1 来源巨噬细胞对颗粒的摄取<sup>[30]</sup>。然而, 机械刺激对巨噬细胞吞噬作用的影响并非单向。在细胞弹性模量特征的研究中, 提高基质刚度使人肺泡巨噬细胞和小鼠 Raw264.7 细胞对乳胶小球的吞噬能力增强, 而周期性基质拉伸反而抑制了上述过程<sup>[17]</sup>。另有研究结果表明, THP-1 来源巨噬细胞自低刚度转移至中等刚度凝胶培养吞噬能力得到了显著提高<sup>[19]</sup>, 而其他研究发现, 人单核/巨噬细胞吞噬颗粒的能力和底物刚度无关<sup>[22]</sup>。通过对比基质刚度相关研究细节发现, 显示吞噬作用刚度依赖性的研究是在 11 kPa 和 88 kPa 的底物上进行的, 而没有发现差异的研究使用的是 1 kPa 和 280 kPa 的底物。因此, 可能存在一个或多个理想的最佳刚度范围指示巨噬细胞的吞噬功能, 这仍需要更多的实验数据进行验证。

## 2 机械应力影响巨噬细胞极化

巨噬细胞功能表型可分为经典活化的M1型和交替活化的M2型<sup>[31]</sup>。M1型巨噬细胞主要由脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 和  $\gamma$  干扰素 (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 诱导, 分泌高水平的促炎细胞因子如 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 等, 释放炎性介质一氧化氮 (NO), 具有抗原呈递、促炎、清除病原微生物及抗肿瘤作用。而细胞因子 IL-4 和 IL-13 可以激活 M2 型巨噬细胞, 诱导高水平的 IL-10、CD206、Arg1、TGF- $\beta$ , 具有抑制炎症反应、促进组织及血管新生等功能。越来越多的证据表明, 巨噬细胞在组织中存在功能异质性, 但机械应力对巨噬细胞功能极化的研究尚浅, M1 和 M2 仍然是目前普遍应用的细胞表型。基于现有研究结果, 机械应力对巨噬细胞极化具有双向甚至多向的作用, 有的与受力大小有关, 有的则依赖于环境中其他特定因素。

基质刚度在巨噬细胞极化过程中作用的研究并没有达成一致性的结论。如表1所示, 大部分研究支持刚性基质上调巨噬细胞促炎反应并表达 M1 型相关标志物<sup>[16, 19, 32]</sup>, 少数则发现基质刚度增加有利于 M2 型抑炎巨噬细胞的分化<sup>[15, 18, 33]</sup>, 另外还有研究观察到增加基质刚度会全面促进促炎或抑炎相关标志物的表达<sup>[34-37]</sup>。存在差异的原因可能取决于培养基质的化学组成、刚度范围、细胞类型以及是否有定向极化的刺激因子存在。巨噬细胞极化表型标志性分子的选择, 不同研究之间差异明显。尽管体内实验能获得更有说服力的结果, 但基于体内系统的复杂性很难实现基质刚度的单一变量。因此, 在生物医用材料开发及利用时更应明确实验和使用条件的一致性, 分析巨噬细胞单细胞水平功能亚群分化, 从重结论转为关注基质刚度对巨噬细胞极化影响的生理病理条件。

组织中存在生理性的固体及液体间质压力, 研究发现, 毛细血管静脉压 (20 mmHg) 显著增强了 THP-1 来源巨噬细胞 TNF- $\alpha$  的释放, 但该作用在单核细胞中却是相反的<sup>[38]</sup>。这项研究提示, 实验室常用的体外实验研究缺乏生理性间质压力, 观察到的炎症反应现象可能被削弱, 而处于不同分化阶段和组织环境的单核/巨噬细胞对机械力的响应也存在差异。为模拟募集到肺部的免疫细胞所经历的机械刺激, Solis 等<sup>[39]</sup> 将小鼠 BMDMs 置于周期性静水压的生物反应器中, 转录组测序结果表明, 巨

噬细胞炎症反应相关基因 IL-1 $\beta$ 、CXCL10、PTGS2 等表达显著上调。这种稳态条件下机械应力对巨噬细胞功能的调节提高了组织器官天然免疫应答的敏感性, 未来可以尝试在肺、皮肤及消化系统等与外界环境接触密切的组织器官中进一步研究其生理意义。

除生理性机械刺激外, 病理组织肿胀、纤维化以及外科医疗干预也会对组织产生机械力的刺激, 驻留或浸润的巨噬细胞经历拉伸形变或压力会导致细胞骨架重塑及膜张力变化, 影响下游功能的发挥。Wehner 等<sup>[40]</sup> 将大鼠原代腹膜巨噬细胞暴露于静态或循环拉伸中, iNOS、COX-2、IL-1 $\beta$ 、IL-6、MIP-1 $\alpha$  和 MIP-2 等炎症基因的表达均显著增加, 而这种拉伸介导的促炎作用在 LPS 诱导巨噬细胞激活的反应中也同样存在。施加 7% 循环拉伸造成人外周血单核细胞 M2/M1 型极化比例显著升高, 且 MCP-1、IL-6、IL-10 及 MMP9 的表达量增加。然而, 更高水平的 12% 循环拉伸却导致 M2/M1 巨噬细胞比例随时间的推移显著降低<sup>[41]</sup>。这种双相效应提示, 存在最佳或生理水平的拉伸促进组织稳态, 而过度拉伸会导致炎症反应加剧。

不同大小、形状和表面特性的血管内壁病变影响着血液流体剪切力的分布, 可能导致血管炎症、血栓及斑块等形成。研究发现, 低剪切应力诱发小鼠巨噬细胞向 M1 方向极化, 促进动脉粥样硬化不稳定斑块的形成<sup>[42]</sup>。严重主动脉瓣狭窄导致血管内剪切应力增加, 激活单核/巨噬细胞 Piezo1 并增加对氧化低密度脂蛋白的摄取, 介导炎症反应的发生<sup>[43]</sup>。类似研究还揭示了剪切应力通过上调热休克蛋白的表达来诱导单核/巨噬细胞激活, 促进炎症细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  及趋化因子 CCL2 的分泌<sup>[44]</sup>。在泌尿系统中, 人纤维化肾脏或小鼠单侧输尿管梗阻模型中由于肾小管流体剪切力增加使 Piezo1 蛋白表达显著上调<sup>[45]</sup>, 促进内皮细胞活化以及单核细胞黏附<sup>[46]</sup>, 活化的 Piezo1 激活钙依赖的半胱氨酸蛋白酶介导巨噬细胞炎症极化, 从而促进上皮-间充质转化及肾纤维化的发生<sup>[47]</sup>。尽管大部分研究将流体剪切力增加视为巨噬细胞炎症极化的诱因之一, 但对肿瘤微环境的研究却观察到了不同的现象。Li 等<sup>[26]</sup> 使用三维微流体组织培养系统来模拟肿瘤相关的间质液流, 巨噬细胞 Arg-1、TGF- $\beta$ 、CD206、CD163 和 TGM2 的表达显著上调, 提示肿瘤组织力学生物学对免疫抑制微环境的形成具有重要意义。

基质刚度、压力或拉伸以及流体剪切力, 在复杂的生理病理环境下以多种组合方式深刻影响着巨噬细胞的功能表型。目前的研究大多停留在体外实验且实验变量单一, 获得的结论具有局限性。更为

深入的研究需要建立多维度的力学环境参数, 注重免疫细胞功能评价而非有限的极化标志物检测, 基于巨噬细胞的来源、组织环境、发育水平以及病理发展阶段发展网络化、系统化的评价体系。

**Table 1 Relevant studies on the regulation of macrophage polarization by substrate stiffness**

**表1 基质刚度对巨噬细胞极化调节的相关研究**

基质	刚度范围	细胞	化学刺激	极化调节	文献
cECM+	8 kPa/64kPa/细胞培养板	小鼠BMDMs	LPS+ IFN- $\gamma$	高刚度 $\uparrow$ iNOS, $\uparrow$ NO	[16]
聚二甲基硅氧烷凝胶			IL-4	高刚度 $\downarrow$ Arg1	
胶原蛋白+	11 kPa/88 kPa/323 kPa	人THP-1 M $\phi$		高刚度 $\uparrow$ CXCL11/CCL20 $\downarrow$ IL-10	[19]
聚丙烯酰胺凝胶			LPS+IFN- $\gamma$	高刚度 $\uparrow$ TNF- $\alpha$ /IL-6/MIP1 $\alpha$ /CCL20	
			IL-4+IL-13	高刚度 $\downarrow$ IL-10/CCL13/CCL17	
PDL+	0.3~230 kPa	小鼠BMDMs		高刚度 $\uparrow$ TNF- $\alpha$ /IL-1 $\beta$ , $\uparrow$ NO	[32]
聚丙烯酰胺凝胶			LPS	高刚度 $\uparrow$ TNF- $\alpha$ /IL-1 $\beta$ /IL-6, $\uparrow$ NO	
			TNF- $\alpha$	高刚度 $\uparrow$ IL-1 $\beta$ /IL-6, $\uparrow$ NO	
纤连蛋白+	0.2~34.88 kPa	小鼠BMDMs	IL-4+IL-13	高刚度 $\uparrow$ Arg1	[33]
聚丙烯酰胺凝胶					
RGD肽+	0.2 kPa/14.3 kPa/33.1 kPa	小鼠BMDMs	LPS	高刚度 $\downarrow$ TNF- $\alpha$ /IL-6/IL-1 $\beta$ /TLR2/CXCL2	[15]
聚丙烯酰胺凝胶					
聚丙烯酰胺凝胶	(2.55 $\pm$ 0.32) kPa/(34.88 $\pm$ 4.22) kPa/ (63.53 $\pm$ 5.65) kPa	小鼠BMDMs		高刚度 $\uparrow$ CD206/Arg1/TGF- $\beta$ /IL-4 $\downarrow$ CD86/ IL-1 $\beta$ /iNOS	[18]
胶原蛋白+	0.6~100 kPa/玻璃底面	小鼠J774A.1 M $\phi$		高刚度 $\downarrow$ iNOS/TNF- $\alpha$ /IL-10	[34]
聚丙烯酰胺凝胶				高低刚度Arg1无差异	
RGD肽+	130 kPa/240 kPa/840 kPa	小鼠BMDMs		高刚度 $\uparrow$ Arg1 $\downarrow$ TNF- $\alpha$ /IL-6/IL-1 $\beta$	[35]
聚乙二醇凝胶				高低刚度IL-10无差异	
			LPS	高刚度 $\uparrow$ TNF- $\alpha$ /IL-6/IL-1 $\beta$ /IL-10 $\downarrow$ Arg1	
纤连蛋白+	1 kPa/20 kPa/40 kPa/280 kPa	小鼠BMDMs		高低刚度iNOS/Arg1无差异	[36]
聚丙烯酰胺凝胶			LPS+IFN- $\gamma$	高刚度 $\uparrow$ iNOS	
			IL-4+IL-13	高刚度 $\uparrow$ Arg1	
胶原蛋白+	1 kPa /50 kPa	小鼠腹腔M $\phi$		高刚度 $\uparrow$ IL-1 $\beta$ /MCP-1/iNOS/IL-6/TNF- $\alpha$	[37]
聚丙烯酰胺凝胶				Arg1/IL-10	
			LPS+IFN- $\gamma$	高刚度 $\uparrow$ IL-1 $\beta$ /MCP-1/iNOS/IL-6/TNF- $\alpha$	
			IL-4+IL-13	高刚度 $\downarrow$ Arg1/IL-10	

cECM: 心脏细胞外基质 (cardiac extracellular matrix); iNOS: 一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase); NO: 一氧化氮; PDL: 多聚赖氨酸 (poly-D-lysine); M $\phi$ : 巨噬细胞 (macrophages);  $\uparrow$ : 上调;  $\downarrow$ : 下调。

### 3 巨噬细胞机械转导的分子机制

细胞机械力感知主要依赖膜上机械传感器和胞内骨架相关蛋白质进行力学传递及信号转导, 最终实现细胞行为学改变或基因表达调控。细胞膜机械传感器主要包括黏着斑相关的整合素系统及机械敏感离子通道家族, 二者可单独或同时参与细胞膜对机械刺激的响应。相较之下胞内骨架蛋白系统则拥有多重身份, 既是机械应力的传递者、细胞行为的指挥官, 同时也是内源性机械应力的主要贡献者, 从感知-效应的力学闭环调节中实现了细胞对环境

的自适应。

#### 3.1 细胞膜机械传感器

##### 3.1.1 整合素

整合素是由  $\alpha$  和  $\beta$  亚基通过非共价键形成的异二聚体跨膜受体, 膜外结构连接纤连蛋白、层连蛋白等含有 RGD 序列的基质, 膜内侧与细胞骨架蛋白连接或参与胞内信号转导, 建立了细胞外基质环境与细胞内骨架间的重要联系, 参与机械应力感知、细胞骨架 (如 F 肌动蛋白) 重塑及功能性信号通路调节<sup>[48]</sup>, 最终实现细胞对环境的适应。整合素的功能状态取决于自身蛋白质构象。静息状态下

依赖内源性抑制蛋白的作用， $\alpha$ 和 $\beta$ 亚基都处于折叠状态，维持“弯曲-闭合”的空间构象。当感知刺激信号后，整合素胞外头部结构伸展直立，呈现“伸展-闭合”的活化状态。随着配体亲和力或机械刺激的增强，整合素两亚基的胞内结构域彼此分离，暴露功能性结合区域，呈现倒V形的“伸展-开放”构象，促进细胞内信号转导的发生<sup>[49]</sup>。整合素的胞内下游信号介质主要包括黏着斑激酶(FAK)、Src家族酪氨酸激酶、整合素联激酶(ILK)以及细胞骨架网络调节因子Rho-GTP酶等<sup>[50]</sup>，涵盖细胞多种行为及功能的调控信号通路。因此，细胞特定亚型整合素构象变化的动态平衡对于细胞内复杂生命活动的调节具有重要意义。

巨噬细胞中整合素主要参与胞外基质的黏附、吞噬以及细胞迁移，激活特异性激酶级联反应并调节细胞骨架元件，实现胞外环境力学信号转导，对炎症反应及宿主防御至关重要<sup>[51]</sup>。研究发现，基质刚度增加会引起巨噬细胞表面 $\alpha$ M整合素表达增加，导致巨噬细胞黏附面积增大，促进巨噬细胞的迁移和炎症活化。整合素聚集参与巨噬细胞迁移过程中重要黏附结构伪足小体的形成<sup>[52]</sup>，抑制 $\alpha$ M整合素的表达则限制了巨噬细胞的运动<sup>[14]</sup>。利用抗体阻断 $\alpha$ V $\beta$ 3能够完全抑制巨噬细胞对纤连蛋白包被小球的吞噬<sup>[53]</sup>，而抑制整合素 $\beta$ 5显著降低了较高刚度底物上巨噬细胞M2方向的极化<sup>[54]</sup>。肿瘤微环境中升高的间质液流动促进巨噬细胞M2极化和迁移增强依赖于整合素 $\beta$ 1及其下游效应分子Src介导的STAT3/6激活，阻断 $\beta$ 1整合素完全消除了液流诱导的STAT3/6磷酸化，抑制了肿瘤进展和转移<sup>[26]</sup>。通过施加外部压力进行机械刺激可增加THP-1衍生巨噬细胞中的p38 MAPK信号传导和吞噬作用，然而尚未有不同整合素亚型参与其中的证据。因此整合素以及下游信号分子在巨噬细胞黏附、迁移和活化中具有重要作用，但仍需要进一步研究以更好地了解生物物理线索在其调节中的作用。

### 3.1.2 机械敏感离子通道

机械敏感离子通道是一类感知并响应拉伸、压力等机械刺激发生构象变化的通道蛋白，通过调节胞内离子浓度和膜电位影响细胞的生理功能。该类离子通道门控机制及生物学功能的研究主要涉及Piezo及瞬时受体电位(Trp)两个通道家族(表2)。巨噬细胞中机械敏感离子通道介导的力学信号

转导效应主要表现在炎症基因转录调控及钙离子依赖蛋白活性的调节，然而离子信号或膜电位对免疫细胞功能特异性调控的机制仍有待深入研究。

Piezo家族蛋白是2010年发现的一类机械敏感阳离子通道<sup>[55]</sup>，分为Piezo1和Piezo2两种亚型，通过三叶螺旋桨-杠杆结构感知机械刺激并介导胞内钙信号上调<sup>[56]</sup>。巨噬细胞表现出Piezo1依赖的机械敏感性，在周期性静水压刺激下介导 $\text{Ca}^{2+}$ 内流，激活转录因子AP-1并驱动EDN1转录，通过维持HIF-1 $\alpha$ 稳定性提高炎症相关基因的表达水平，推动感染过程中中性粒细胞募集和病原体清除<sup>[39]</sup>。另有研究认为，Piezo1激活后的 $\text{Ca}^{2+}$ 信号是通过NF- $\kappa$ B相关炎症标志基因的转录启动影响巨噬细胞的极化状态，抑制该通道活性将阻碍炎症反应发生并增强伤口愈合能力<sup>[36]</sup>。此外，拉伸介导的巨噬细胞活化差异也取决Piezo1的表达，因为机械拉伸下调了Piezo1的表达从而抑制了巨噬细胞炎症，而Piezo1特异性激动剂Yoda1的引入导致炎症激活增加，进一步强调了Piezo1在巨噬细胞机械感觉中的作用<sup>[57]</sup>。

巨噬细胞中表达多种Trp通道蛋白，包括Trpv2、Trpv4、Trpc6和Trpm7，已被证明在巨噬细胞极化<sup>[37, 58]</sup>、炎症激活<sup>[59]</sup>和吞噬<sup>[60-62]</sup>等方面起重要作用。Trpv4是一种机械敏感、非选择性、 $\text{Ca}^{2+}$ 渗透性阳离子通道，触发 $\text{Ca}^{2+}$ 依赖的细胞骨架重塑和基因转录，影响巨噬细胞表型和功能<sup>[63]</sup>。组织纤维化发生期间细胞外基质刚度增加即以Trpv4依赖性方式促进巨噬细胞向M1促炎型极化<sup>[37]</sup>。同时巨噬细胞的吞噬作用也在高刚度基质条件下依赖于Trpv4<sup>[60]</sup>。肺损伤中巨噬细胞Trpv4以刚度依赖性方式调节MAPK通路p38活性，抑制JNK并下调炎症因子分泌，驱动有效吞噬作用的同时保护肺部免受感染相关肺损伤<sup>[59]</sup>。尿酸单钠(monosodium urate, MSU)晶体诱导的痛风性关节炎小鼠滑膜巨噬细胞中Trpv4表达上调。在机制上，Trpv4介导NLRP3炎症小体激活，驱动炎症细胞因子IL-1 $\beta$ 的产生，从而引发体内Trpv4依赖性炎症反应<sup>[64]</sup>。本课题组研究发现(未发表数据)，晶体与细胞表面接触也能够引起机械门控离子通道Piezo1的激活，促进胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 信号上调。抑制Piezo1介导的机械感知会降低晶体刺激条件下促炎性细胞因子IL-1 $\beta$ 的产生，然而其背后所涉及分子机制则需要进一步的研究来揭示。

**Table 2 Mechanisms of macrophage regulation by mechanical stress through mechanosensitive ion channels****表2 机械应力通过机械敏感离子通道对巨噬细胞调节的机制研究**

机械应力	机械敏感离子通道	细胞	作用机制	文献
基质刚度	Piezo1	小鼠BMDMs	LPS+IFN- $\gamma$ : Piezo1-Ca <sup>2+</sup> -肌动蛋白-NF $\kappa$ B $\uparrow$ -炎症反应 $\uparrow$ IL-13+IL-4: Piezo1-Ca <sup>2+</sup> -肌动蛋白-STAT6 $\downarrow$ -伤口愈合 $\downarrow$	[36]
周期性静水压	Piezo1	小鼠BMDMs	Piezo1-Ca <sup>2+</sup> -AP-1-EDN1-HIF-1 $\alpha$ -炎症反应 $\uparrow$	[39]
循环机械拉伸	Piezo1	小鼠BMDMs/牙周巨噬细胞	Piezo1-AKT/GSK3 $\beta$ -Cend1-细胞增殖 $\uparrow$	[65]
基质刚度	Trpv4	小鼠BMDMs/肺泡巨噬细胞	Trpv4-DUSP1-JNK $\downarrow$ , p38 $\uparrow$ -吞噬能力 $\uparrow$ , 炎症反应 $\downarrow$	[59]
循环机械拉伸	Trpv4	小鼠BMDMs/心脏巨噬细胞	Trpv4-Ca <sup>2+</sup> -IGF1-促血管生成因子 $\uparrow$	[66]
MSU晶体刺激	Trpv4	小鼠滑膜巨噬细胞/人PBMC	Trpv4-Ca <sup>2+</sup> -NLRP3-IL-1 $\beta$ $\uparrow$ -炎症反应 $\uparrow$	[64]

PBMC: 外周血单核细胞 (peripheral blood mononuclear cells); AKT: 丝氨酸/苏氨酸激酶; GSK3 $\beta$ : 糖原合酶激酶3 (glycogen synthase kinase 3 $\beta$ ); Cend1: 细胞周期蛋白D1 (Cyclin D1); DUSP1: 双特异性磷酸酶1 (dual specificity phosphatase 1); IGF1: 胰岛素样生长因子1 (insulin like growth factor 1);  $\uparrow$ : 上调;  $\downarrow$ : 下调。

### 3.2 细胞骨架系统的力学信号转导

细胞骨架是由肌动蛋白微丝、微管、中间纤维等组成的动态蛋白纤维网络结构, 参与黏着斑及其复合物的形成, 感受并传递胞内外机械刺激。由外及内的机械信号通过细胞骨架成分的精细调控, 影响效应蛋白活性及基因表达调控。同时, 肌动球蛋白 (actomyosin) 主动产生的收缩力能够再次传递至胞外基质环境, 建立了机械信号的双向传递和反馈, 实现细胞对环境的适应 [67]。

整合素聚集引发 FAK 和 Src 激酶活化, 导致黏着斑复合体成员磷酸化以及胞内接头蛋白的聚集, 激活 Rho-GTP 酶家族成员 (Rho、Rac 或 Cdc42)、鸟苷酸交换因子 (GEF)、ROCK 或 p21 激活激酶 (PAK) 及其效应蛋白的活化, 通过信号转导的级联放大作用实现肌动蛋白细胞骨架行为调节。Rho-GTP 酶家族成员是肌动蛋白细胞骨架动力学的关键调节因子。研究发现, 巨噬细胞能够感知基质表面拓扑结构, 以 Rac1/ROCK2 依赖的方式调节细胞形态并促进抗炎的表型极化 [68]。LPS/ATP 刺激条件下, 低刚度基质促进巨噬细胞线粒体 ROS 产生, Rho 激酶抑制剂 Y-27632 能够限制上述反应并抑制炎症小体的激活及细胞迁移行为 [34]。另有数据显示, 在 11~88 kPa 刚度范围内巨噬细胞以 RhoA/ROCK 信号依赖的方式促进抗炎相关基因 IL-10 的表达。然而, 在更高基质刚度条件下巨噬细胞吞噬和迁移能力降低, 呈现促炎的极化表型, 这可能与该条件下细胞黏附和迁移模式的改变有关 [19]。

细胞核作为存储遗传物质的重要细胞器, 其机械力感知作用将直接影响遗传信息流。研究发现, 细胞核依赖胞质骨架与核骨架连接复合物 (linker

of nucleoskeleton and cytoskeleton, LINC) 将机械信号从细胞骨架到核膜及核内部进行二次传递 [69], 通过诱导核形变来影响核膜通透性、触发重要蛋白质构象变化以及调节染色质结构, 最终实现机械响应基因的表达调控 [70]。同时, LINC 参与的机械转导促进 Emerin 磷酸化, 募集层黏连蛋白并促进细胞核刚度增加, 限制了环境机械应力对于核内遗传行为的影响 [71]。目前细胞核传导机械应力在巨噬细胞功能调节中的作用研究有限, 主要聚焦 Hippo 信号通路效应因子 YAP/TAZ 的核易位对相关基因转录调控的影响。另有研究发现, 空间限制可以减少肌动蛋白聚合, 从而减少巨核细胞白血病 1 蛋白 (MKL1) 的核易位, 调节促炎巨噬细胞分化 [72]。事实上机械应力还可以通过直接改变基因在核内的位置或局部染色质结构, 影响特定区域基因的可读性 [73]。

### 3.3 YAP/TAZ 介导机械应力响应的基因表达调控

YAP/TAZ 是激酶级联反应 Hippo 信号通路中重要的效应分子, 能够高度响应环境变化实现细胞代谢重编程, 对细胞的增殖及分化至关重要 [74-75]。Hippo 途径开启时核心激酶 MST1/2 及 LATS1/2 级联激活, 促进 YAP/TAZ 磷酸化及降解, 限制其核易位及转录激活功能。Hippo 途径关闭时, YAP/TAZ 完成核易位并与 TEAD 转录因子家族结合, 驱动靶基因转录表达 [74-75]。除经典 Hippo 通路外, 黏着斑复合体相关蛋白激酶活化 (如 Src/FAK) 或细胞骨架力学传递 (如核形变影响核膜通透性) 是机械刺激调控 YAP/TAZ 信号的重要途径。表 3 中有关巨噬细胞的研究证实了机械刺激促进 YAP/TAZ 核易位的结论, 但现有的研究数量较少且对巨噬细胞

极化的调节方向存在差异。因此，机械刺激条件下转录程序增强存在特异性，但调节这些变化的确切机制仍需进一步研究。

**Table 3 Relevant studies on the regulation of macrophage behavior and polarization by mechanical stimulation through YAP/TAZ signaling pathway**

**表3 机械刺激通过YAP/TAZ信号对巨噬细胞行为及极化调节的相关研究**

机械应力	细胞	效应	文献
微重力	小鼠破骨细胞	Piezo1激活促进YAP核定位，抑制破骨细胞活性，抵抗骨质疏松	[76]
组织损伤	小鼠BMDMs/腹膜巨噬细胞	组织损伤期间YAP表达增加影响M1/M2巨噬细胞极化，加重IBD	[77]
肝纤维化	小鼠Kupffer细胞	纤维化期间Kupffer细胞中YAP表达和核易位增加，上调促炎细胞因子的表达并促进NASH的发展	[78]
MV	小鼠BMDMs/肺泡巨噬细胞	MV上调巨噬细胞YAP表达，抑制M2极化但增强M1极化，有助于MV期间肺部炎症	[79]
循环机械拉伸	小鼠Raw264.7巨噬细胞	机械拉伸诱导巨噬细胞中YAP活化和核易位，并随后调节下游BMP2表达以促进BMSCs的成骨分化	[80]
细胞膜张力	小鼠小胶质细胞/ Raw264.7巨噬细胞	膜张力降低阻止YAP易位到细胞核，细胞膜到皮层附着降低，影响巨噬细胞行为	[81]
肿瘤ECM刚度	小鼠DAB2 <sup>+</sup> TAMs/ Raw264.7/BMDMs	肿瘤ECM刚度增加促进YAP/TAZ核转移及DAB2表达，通过影响膜上整合素蛋白回收途径及ECM重塑，促进肿瘤细胞侵袭	[82]

IBD: 炎症性肠病 (inflammatory bowel disease); NASH: 非酒精性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis); MV: 机械通气 (mechanical ventilation); BMSCs: 骨髓来源间充质干细胞 (bone marrow-derived mesenchymal stem cells); ECM: 细胞外基质 (extracellular matrix); TAM: 肿瘤相关巨噬细胞 (tumor associated macrophage)。

## 4 巨噬细胞力学生物学在生物医学中的应用与挑战

### 4.1 组织工程与再生医学

生物材料植入物在组织工程领域的使用有望改善甚至恢复患病器官的功能，然而对生物材料的不良宿主免疫反应是开发有效的基于生物材料疗法的主要障碍。植入后，宿主的先天免疫细胞可以在数小时内到达植入界面并激活，其中巨噬细胞是最早到达与植入材料相互作用的细胞之一<sup>[83]</sup>。基于机械刺激对巨噬细胞表型的影响，可以通过设计和优化植入材料的结构及力学特性，开发具有免疫调节特性的优化生物材料以实现巨噬细胞抗炎和组织修复表型的精确调控，有利于伤口愈合和组织再生。例如，伤口敷料是解决不同类型伤口愈合的关键方法，与刚性水凝胶相比，更柔软、更具黏弹性的水凝胶敷料促进了M2/M1巨噬细胞的增强极化，作用于小鼠全层皮肤伤口表现出更好的伤口愈合效率<sup>[84]</sup>。通过简单地控制水凝胶作为伤口敷料的机械性能将有助于促进具有长期愈合效率的新一代伤口敷料的发展。钛植入物因其良好的生物相容性和抗机械疲劳性而广泛应用于骨科研究，亲水性微粗糙表面通过减弱促炎反应和促进M2巨噬细胞活性，成功地补偿了2型糖尿病中受损的免疫功能，

从而恢复了巨噬细胞稳态并产生有利于增强骨愈合的细胞环境<sup>[85]</sup>。仿生分层植入物表面通过抑制巨噬细胞活化和破骨作用促进骨质疏松大鼠的早期骨整合<sup>[86]</sup>。在软骨修复的研究中，脱细胞的细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 支架保留了正常组织的胞外力学特性，促进滑膜巨噬细胞向组织修复型分化，在大鼠膝骨软骨缺损模型中实现良好的软骨再生<sup>[87]</sup>。此外，随着类器官在各种疾病及药物研究中的广泛使用，实现组织驻留免疫细胞的引入甚至免疫微环境的孪生化将会是组织工程面临的重大挑战，而其中体外3D培养支持物的力学特性和空间构造应当被考虑。

### 4.2 肿瘤免疫治疗

巨噬细胞参与肿瘤免疫抑制微环境的形成，通过刺激血管生长和抑制T细胞的肿瘤杀伤促进肿瘤细胞的增殖和迁移，因此近年来靶向巨噬细胞的肿瘤免疫疗法备受关注。组织力学特性改变是实体肿瘤的重要特征，同时也是免疫治疗过程中工程化细胞浸润及功能发挥的主要挑战，部分体外研究支持组织力学特性的改变推动TAM免疫抑制功能的分化<sup>[26]</sup>。肿瘤微环境的研究显示，透明质酸酶、胶原酶递送降解肿瘤细胞外基质<sup>[88-89]</sup>，靶向血管生长因子调控肿瘤血管正常化<sup>[90]</sup>，以及表皮生长因子受体-整合素双靶向药物干扰肿瘤ECM合成<sup>[91]</sup>，

均能够阻碍甚至逆转肿瘤微环境间质液压和组织机械刚度的增加, 对药物在肿瘤内的富集和渗透具有一定的促进作用。作为实体瘤中数量最多的免疫细胞, 若能在改善组织力学特性的基础上联合巨噬细胞靶向治疗, 将肿瘤微环境改善与主动免疫激活相结合, 势必会给肿瘤治疗领域带来突破性进展。

## 5 总结与展望

从单细胞生物的摄食行为到人类神经系统复杂的触觉感知, 细胞如何响应机械刺激的话题古老而又崭新。作为机体免疫防御的先锋, 巨噬细胞的整个生命周期都在感知和应对环境变化, 遭遇组织-血液-淋巴循环中复杂的机械应力刺激。巨噬细胞感知环境机械刺激并做出决策依赖于机械感受器、细胞骨架/核骨架系统以及细胞特异性的转录调控, 这是一个多水平、多方向的信号传递和反馈系统。更好地了解这些机械线索对巨噬细胞的影响以及介导这些影响的机械传感途径可能揭示治疗疾病的新策略和分子靶点, 包括癌症、纤维化和心血管疾病等。例如, 基质刚度可使 TAM 向 M2 样表型极化, 并可共同作用于肺腺癌细胞上调上皮到间充质转变相关标志物的表达, 促进肿瘤细胞的增殖和侵袭性<sup>[92]</sup>。肝纤维化期间 Kupffer 细胞中 YAP 表达和核易位增加, 上调促炎细胞因子的表达并促进非酒精性脂肪肝炎的发展<sup>[78]</sup>。在心肌梗死情况下, YAP/TAZ 缺失引起的巨噬细胞表型重编程导致纤维化减少和血管生成增加, 从而改善心肌梗死后的心脏功能<sup>[93]</sup>。现有研究通过体外实验模型对细胞施加机械拉伸、压力、流体剪切力, 或者改变细胞外基质刚度、黏附表面拓扑结构, 揭示了巨噬细胞的机械敏感性对细胞行为及极化表型的重要调节作用, 为组织工程、再生医学及肿瘤免疫治疗方向的应用研究提供理论支持。

巨噬细胞力学生物学方向的研究加深了人们对免疫系统功能的理解, 然而细胞对机械应力的感受、传递及转导机制是否在其他免疫细胞具有普适性, 不同类型机械应力对细胞的刺激效应是否存在特异性, 而机械应力又如何特异性调控巨噬细胞的行为和功能, 这些问题仍是巨噬细胞机械力感知研究需要面临的问题。由于体外研究对实验条件选择的依赖性较高, 目前不同机械应力刺激对巨噬细胞影响的结论并不一致。从体外实验条件上来看, 组织细胞微环境在生理或病理条件下具有三维时空动态的力学特性, 亟待开发具有高时空分辨率的方法

和工具用于细胞或组织的应力动态测量和干预, 如刚度孔径可控的水凝胶基质、3D 打印 ECM 或者微流控培养系统等, 将能够进一步了解机械应力在体内的作用。特定组织环境中的可溶性分子也应被关注, 揭示机械信号和生化因素在调节巨噬细胞行为和功能方面的协同作用。对于体内研究, 尝试移植巨噬细胞到组织机械环境改变的组织中, 通过遗传操作对病理组织力学特性进行调整, 创设一系列在体应力刺激实验条件。此外, 细胞机械敏感性能够响应体外超声刺激, 未来若能建立特异性转录系统与超声调控的耦合, 将有助于实现免疫治疗与非侵入式物理调控联合的新型治疗方案。总之, 对巨噬细胞力学生物学效应和机制的探索拓展了免疫学研究的视野, 为生物医学应用型研究提供了有力支持。

## 参 考 文 献

- [1] Heisenberg C P, Bellaïche Y. Forces in tissue morphogenesis and patterning. *Cell*, 2013, **153**(5): 948-962
- [2] Shiraishi K, Shah P P, Morley M P, *et al.* Biophysical forces mediated by respiration maintain lung alveolar epithelial cell fate. *Cell*, 2023, **186**(7): 1478-1492.e15
- [3] Mehta V, Pang K-L, Givens C S, *et al.* Mechanical forces regulate endothelial-to-mesenchymal transition and atherosclerosis via an alk5-shc mechanotransduction pathway. *Sci Adv*, 2021, **7**(28): eabg5060
- [4] Li N, Zhang X, Zhou J, *et al.* Multiscale biomechanics and mechanotransduction from liver fibrosis to cancer. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, **188**: 114448
- [5] Krieg M, Fläschner G, Alsteens D, *et al.* Atomic force microscopy-based mechanobiology. *Nat Rev Phys*, 2019, **1**(1): 41-57
- [6] Hur S S, Jeong J H, Ban M J, *et al.* Traction force microscopy for understanding cellular mechanotransduction. *BMB Rep*, 2020, **53**(2): 74-81
- [7] Shi C, Pamer E G. Monocyte recruitment during infection and inflammation. *Nat Rev Immunol*, 2011, **11**(11): 762-774
- [8] Murray P J, Allen J E, Biswas S K, *et al.* Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines. *Immunity*, 2014, **41**(1): 14-20
- [9] Adams S, Wuescher L M, Worth R, *et al.* Mechano-immunomodulation: mechanoresponsive changes in macrophage activity and polarization. *Ann Biomed Eng*, 2019, **47**(11): 2213-2231
- [10] Refai A K, Textor M, Brunette D M, *et al.* Effect of titanium surface topography on macrophage activation and secretion of proinflammatory cytokines and chemokines. *J Biomed Mater Res A*, 2004, **70**(2): 194-205
- [11] Kosoff D, Yu J, Suresh V, *et al.* Surface topography and hydrophilicity regulate macrophage phenotype in milled



- microfluidic systems. *Lab Chip*, 2018, **18**(19): 3011-3017
- [12] Lao W, Luo Q, Chen Y, *et al.* Preparation and biological evaluations of a collagen-like hierarchical Ti surface with superior osteogenic capabilities. *J Mater Chem B*, 2020, **8**(25): 5472-5482
- [13] Chen Z, Ni S, Han S, *et al.* Nanoporous microstructures mediate osteogenesis by modulating the osteo-immune response of macrophages. *Nanoscale*, 2017, **9**(2): 706-718
- [14] Hsieh J Y, Keating M T, Smith T D, *et al.* Matrix crosslinking enhances macrophage adhesion, migration, and inflammatory activation. *APL Bioeng*, 2019, **3**(1): 016103
- [15] Escolano J C, Taubenberger A V, Abuhattum S, *et al.* Compliant substrates enhance macrophage cytokine release and NLRP3 inflammasome formation during their pro-inflammatory response. *Front Cell Dev Biol*, 2021, **9**: 639815
- [16] Haschak M, Lopresti S, Stahl E, *et al.* Macrophage phenotype and function are dependent upon the composition and biomechanics of the local cardiac tissue microenvironment. *Aging (Albany NY)*, 2021, **13**(13): 16938-16956
- [17] Patel N R, Bole M, Chen C, *et al.* Cell elasticity determines macrophage function. *PLoS One*, 2012, **7**(9): e41024
- [18] Chen M, Zhang Y, Zhou P, *et al.* Substrate stiffness modulates bone marrow-derived macrophage polarization through NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Bioact Mater*, 2020, **5**(4): 880-890
- [19] Sridharan R, Cavanagh B, Cameron A R, *et al.* Material stiffness influences the polarization state, function and migration mode of macrophages. *Acta Biomater*, 2019, **89**: 47-59
- [20] Van Goethem E, Poincloux R, Gauffre F, *et al.* Matrix architecture dictates three-dimensional migration modes of human macrophages: differential involvement of proteases and podosome-like structures. *J Immunol*, 2010, **184**(2): 1049-1061
- [21] Lee S, Choi J, Shin S, *et al.* Analysis on migration and activation of live macrophages on transparent flat and nanostructured titanium. *Acta Biomater*, 2011, **7**(5): 2337-2344
- [22] Adlerz K M, Aranda-Espinoza H, Hayenga H N. Substrate elasticity regulates the behavior of human monocyte-derived macrophages. *Eur Biophys J*, 2016, **45**(4): 301-309
- [23] Fukuda S, Yasu T, Predescu D N, *et al.* Mechanisms for regulation of fluid shear stress response in circulating leukocytes. *Circ Res*, 2000, **86**(1): E13-E18
- [24] Liu C, Li S, Ji B, *et al.* Flow-induced migration of osteoclasts and regulations of calcium signaling pathways. *Cell Mol Bioeng*, 2015, **8**(1): 213-223
- [25] Gao Y, Li T, Sun Q, *et al.* Gradient fluid shear stress regulates migration of osteoclast precursors. *Cell Adhes Migr*, 2019, **13**(1): 183-191
- [26] Li R, Serrano J C, Xing H, *et al.* Interstitial flow promotes macrophage polarization toward an M2 phenotype. *Mol Biol Cell*, 2018, **29**(16): 1927-1940
- [27] Lee S W L, Seager R J, Litvak F, *et al.* Integrated *in silico* and 3D *in vitro* model of macrophage migration in response to physical and chemical factors in the tumor microenvironment. *Integr Biol*, 2020, **12**(4): 90-108
- [28] Makaremi S, Luu H, Boyle J P, *et al.* The topography of silica films modulates primary macrophage morphology and function. *Adv Mater Interfaces*, 2019, **6**(21): 1900677
- [29] Wójciak-Stothard B, Curtis A, Monaghan W, *et al.* Guidance and activation of murine macrophages by nanometric scale topography. *Exp Cell Res*, 1996, **223**(2): 426-435
- [30] Shiratsuchi H, Basson M D. Akt2, but not Akt1 or Akt3 mediates pressure-stimulated serum-opsonized latex bead phagocytosis through activating mTOR and p70 S6 kinase. *J Cell Biochem*, 2007, **102**(2): 353-367
- [31] Wynn T A, Vannella K M. Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis. *Immunity*, 2016, **44**(3): 450-462
- [32] Previtera M L, Sengupta A. Substrate stiffness regulates proinflammatory mediator production through TLR4 activity in macrophages. *PLoS One*, 2015, **10**(12): e0145813
- [33] Kim J K, Han S B, Park S I, *et al.* Nuclear transport of STAT6 determines the matrix rigidity dependent M2 activation of macrophages. *Biomaterials*, 2022, **290**: 121859
- [34] Chuang Y C, Chang H M, Li C Y, *et al.* Reactive oxygen species and inflammatory responses of macrophages to substrates with physiological stiffness. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, **12**(43): 48432-48441
- [35] Blakney A K, Swartzlander M D, Bryant S J. The effects of substrate stiffness on the *in vitro* activation of macrophages and *in vivo* host response to poly(ethylene glycol)-based hydrogels. *J Biomed Mater Res A*, 2012, **100**(6): 1375-1386
- [36] Atcha H, Jairaman A, Holt J R, *et al.* Mechanically activated ion channel Piezo1 modulates macrophage polarization and stiffness sensing. *Nat Commun*, 2021, **12**(1): 3256
- [37] Dutta B, Goswami R, Rahaman S O. Trpv4 plays a role in matrix stiffness-induced macrophage polarization. *Front Immunol*, 2020, **11**: 570195
- [38] Shiratsuchi H, Basson M D. Differential regulation of monocyte/macrophage cytokine production by pressure. *Am J Surg*, 2005, **190**(5): 757-762
- [39] Solis A G, Bielecki P, Steach H R, *et al.* Mechanosensation of cyclical force by Piezo1 is essential for innate immunity. *Nature*, 2019, **573**(7772): 69-74
- [40] Wehner S, Buchholz B M, Schuchtrup S, *et al.* Mechanical strain and TLR4 synergistically induce cell-specific inflammatory gene expression in intestinal smooth muscle cells and peritoneal macrophages. *Am J Physiol Gastroint Liver Physiol*, 2010, **299**(5): G1187-G1197
- [41] Ballotta V, Driessen-Mol A, Bouten C V C, *et al.* Strain-dependent modulation of macrophage polarization within scaffolds. *Biomaterials*, 2014, **35**(18): 4919-4928
- [42] Seneviratne A N, Cole J E, Goddard M E, *et al.* Low shear stress induces M1 macrophage polarization in murine thin-cap atherosclerotic plaques. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, **89**(Pt B): 168-172

- [43] Baratchi S, Zaldivia M T K, Wallert M, *et al.* Transcatheter aortic valve implantation represents an anti-inflammatory therapy *via* reduction of shear stress-induced, Piezo-1-mediated monocyte activation. *Circulation*, 2020, **142**(11): 1092-1105
- [44] Son H, Choi H S, Baek S E, *et al.* Shear stress induces monocyte/macrophage-mediated inflammation by upregulating cell-surface expression of heat shock proteins. *Biomed Pharmacother*, 2023, **161**: 114566
- [45] Zhao X, Kong Y, Liang B, *et al.* Mechanosensitive Piezo1 channels mediate renal fibrosis. *JCI Insight*, 2022, **7**(7): e152330
- [46] Miravete M, Dissard R, Klein J, *et al.* Renal tubular fluid shear stress facilitates monocyte activation toward inflammatory macrophages. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012, **302**(11): F1409-1417
- [47] He Y, Deng B, Liu S, *et al.* Myeloid Piezo1 deletion protects renal fibrosis by restraining macrophage infiltration and activation. *Hypertension*, 2022, **79**(5): 918-931
- [48] Hynes R O. Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines. *Cell*, 2002, **110**(6): 673-687
- [49] Arnaout M A, Mahalingam B, Xiong J P. Integrin structure, allostery, and bidirectional signaling. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2005, **21**: 381-410
- [50] Geiger B, Spatz J P, Bershadsky A D. Environmental sensing through focal adhesions. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, **10**(1): 21-33
- [51] Fereol S, Fodil R, Labat B, *et al.* Sensitivity of alveolar macrophages to substrate mechanical and adhesive properties. *Cell Motil Cytoskeleton*, 2006, **63**(6): 321-340
- [52] Meli V S, Veerasubramanian P K, Atcha H, *et al.* Biophysical regulation of macrophages in health and disease. *J Leukoc Biol*, 2019, **106**(2): 283-299
- [53] Blystone S D, Graham I L, Lindberg F P, *et al.* Integrin alpha v beta 3 differentially regulates adhesive and phagocytic functions of the fibronectin receptor alpha 5 beta 1. *J Cell Biol*, 1994, **127**(4): 1129-1137
- [54] Xing X, Wang Y, Zhang X, *et al.* Matrix stiffness-mediated effects on macrophages polarization and their LOXL2 expression. *FEBS J*, 2021, **288**(11): 3465-3477
- [55] Coste B, Mathur J, Schmidt M, *et al.* Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. *Science*, 2010, **330**(6000): 55-60
- [56] Parpaite T, Coste B. Piezo channels. *Curr Biol*, 2017, **27**(7): R250-R252
- [57] Atcha H, Meli V S, Davis C T, *et al.* Crosstalk between CD11b and Piezo1 mediates macrophage responses to mechanical cues. *Front Immunol*, 2021, **12**: 689397
- [58] Li L, Wei C, Cai S, *et al.* Trpm7 modulates macrophage polarization by STAT1/STAT6 pathways in raw264.7 cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, **533**(4): 692-697
- [59] Scheraga R G, Abraham S, Grove L M, *et al.* Trpv4 protects the lung from bacterial pneumonia *via* MAPK molecular pathway switching. *J Immunol*, 2020, **204**(5): 1310-1321
- [60] Scheraga R G, Abraham S, Niese K A, *et al.* Trpv4 mechanosensitive ion channel regulates lipopolysaccharide-stimulated macrophage phagocytosis. *J Immunol*, 2016, **196**(1): 428-436
- [61] Link T M, Park U, Vonakis B M, *et al.* Trpv2 has a pivotal role in macrophage particle binding and phagocytosis. *Nat Immunol*, 2010, **11**(3): 232-239
- [62] Riazanski V, Gabdoulkhalova A G, Boynton L S, *et al.* Trpc6 channel translocation into phagosomal membrane augments phagosomal function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, **112**(47): E6486-E6495
- [63] Michalick L, Kuebler W M. Trpv4-a missing link between mechanosensation and immunity. *Front Immunol*, 2020, **11**: 413
- [64] Lan Z, Chen L, Feng J, *et al.* Mechanosensitive Trpv4 is required for crystal-induced inflammation. *Ann Rheum Dis*, 2021, **80**(12): 1604-1614
- [65] Xu H, Guan J, Jin Z, *et al.* Mechanical force modulates macrophage proliferation *via* Piezo1-akt-cyclin D1 axis. *FASEB J*, 2022, **36**(8): e22423
- [66] Wong N R, Mohan J, Kopecky B J, *et al.* Resident cardiac macrophages mediate adaptive myocardial remodeling. *Immunity*, 2021, **54**(9): 2072-2088.e7
- [67] Venturini V, Pezzano F, Català Castro F, *et al.* The nucleus measures shape changes for cellular proprioception to control dynamic cell behavior. *Science*, 2020, **370**(6514): eaba2644
- [68] Zheng X, Xin L, Luo Y, *et al.* Near-infrared-triggered dynamic surface topography for sequential modulation of macrophage phenotypes. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, **11**(46): 43689-43697
- [69] Crisp M, Liu Q, Roux K, *et al.* Coupling of the nucleus and cytoplasm: role of the LINC complex. *J Cell Biol*, 2006, **172**(1): 41-53
- [70] Long J T, Lammerding J. Nuclear deformation lets cells gauge their physical confinement. *Dev Cell*, 2021, **56**(2): 156-158
- [71] Versaevol M, Grevesse T, Gabriele S. Spatial coordination between cell and nuclear shape within micropatterned endothelial cells. *Nat Commun*, 2012, **3**: 671
- [72] Jain N, Vogel V. Spatial confinement downsizes the inflammatory response of macrophages. *Nat Mater*, 2018, **17**(12): 1134-1144
- [73] Tajik A, Zhang Y, Wei F, *et al.* Transcription upregulation *via* force-induced direct stretching of chromatin. *Nat Mater*, 2016, **15**(12): 1287-1296
- [74] Zhao B, Wei X, Li W, *et al.* Inactivation of YAP oncoprotein by the hippo pathway is involved in cell contact inhibition and tissue growth control. *Genes Dev*, 2007, **21**(21): 2747-2761
- [75] Lei Q-Y, Zhang H, Zhao B, *et al.* TAZ promotes cell proliferation and epithelial-mesenchymal transition and is inhibited by the hippo pathway. *Mol Cell Biol*, 2008, **28**(7): 2426-2436
- [76] Wang L, You X, Lotinun S, *et al.* Mechanical sensing protein Piezo1 regulates bone homeostasis *via* osteoblast-osteoclast crosstalk. *Nat Commun*, 2020, **11**(1): 282
- [77] Zhou X, Li W, Wang S, *et al.* YAP aggravates inflammatory bowel

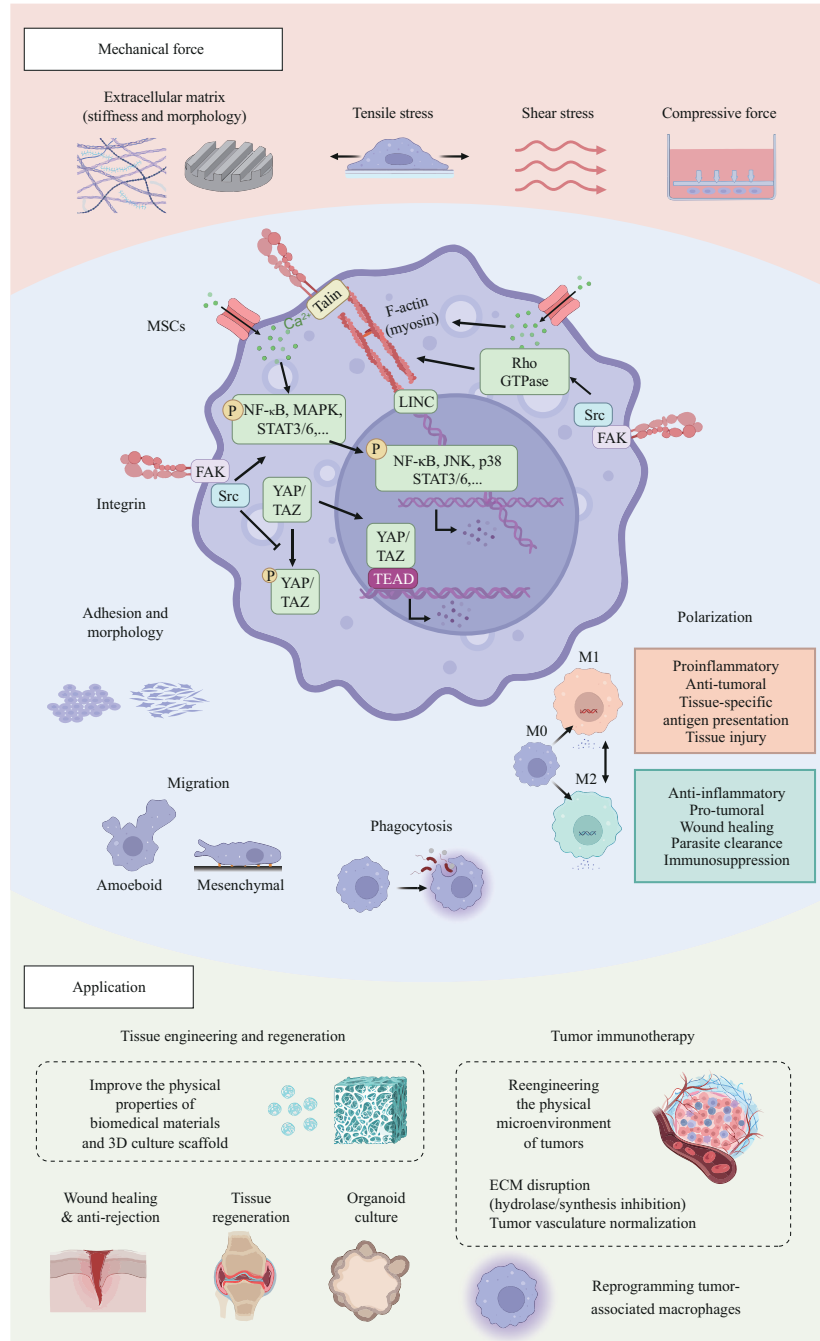
- disease by regulating M1/M2 macrophage polarization and gut microbial homeostasis. *Cell Rep*, 2019, **27**(4): 1176-1189.e5
- [78] Song K, Kwon H, Han C, *et al.* Yes-associated protein in kupffer cells enhances the production of proinflammatory cytokines and promotes the development of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 2020, **72**(1): 72-87
- [79] Luo Q, Luo J, Wang Y. YAP deficiency attenuates pulmonary injury following mechanical ventilation through the regulation of M1/M2 macrophage polarization. *J Inflamm Res*, 2020, **13**: 1279-1290
- [80] Dong L, Song Y, Zhang Y, *et al.* Mechanical stretch induces osteogenesis through the alternative activation of macrophages. *J Cell Physiol*, 2021, **236**(9): 6376-6390
- [81] Dudiki T, Mahajan G, Liu H, *et al.* Kindlin3 regulates biophysical properties and mechanics of membrane to cortex attachment. *Cell Mol Life Sci*, 2021, **78**(8): 4003-4018
- [82] Marigo I, Trovato R, Hofer F, *et al.* Disabled homolog 2 controls prometastatic activity of tumor-associated macrophages. *Cancer Discov*, 2020, **10**(11): 1758-1773
- [83] Vishwakarma A, Bhise N S, Evangelista M B, *et al.* Engineering immunomodulatory biomaterials to tune the inflammatory response. *Trends Biotechnol*, 2016, **34**(6): 470-482
- [84] He H, Xiao Z, Zhou Y, *et al.* Zwitterionic poly(sulfobetaine methacrylate) hydrogels with optimal mechanical properties for improving wound healing *in vivo*. *J Mater Chem B*, 2019, **7**(10): 1697-1707
- [85] Lee R S B, Hamlet S M, Moon H J, *et al.* Re-establishment of macrophage homeostasis by titanium surface modification in type II diabetes promotes osseous healing. *Biomaterials*, 2021, **267**: 120464
- [86] Dai X, Bai Y, Heng B C, *et al.* Biomimetic hierarchical implant surfaces promote early osseointegration in osteoporotic rats by suppressing macrophage activation and osteoclastogenesis. *J Mater Chem B*, 2022, **10**(11): 1875-1885
- [87] Tian G, Jiang S, Li J, *et al.* Cell-free decellularized cartilage extracellular matrix scaffolds combined with interleukin 4 promote osteochondral repair through immunomodulatory macrophages: *in vitro* and *in vivo* preclinical study. *Acta Biomater*, 2021, **127**: 131-145
- [88] Zinger A, Koren L, Adir O, *et al.* Collagenase nanoparticles enhance the penetration of drugs into pancreatic tumors. *ACS Nano*, 2019, **13**(10): 11008-11021
- [89] Provenzano P P, Cuevas C, Chang A E, *et al.* Enzymatic targeting of the stroma ablates physical barriers to treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Cell*, 2012, **21**(3): 418-429
- [90] Shi Y, Li Y, Wu B, *et al.* Normalization of tumor vasculature: a potential strategy to increase the efficiency of immune checkpoint blockades in cancers. *Int Immunopharmacol*, 2022, **110**: 108968
- [91] Chen W, Yuan Y, Li C, *et al.* Modulating tumor extracellular matrix by simultaneous inhibition of two cancer cell receptors. *Adv Mater*, 2022, **34**(10): e2109376
- [92] Alonso-Nocelo M, Raimondo T M, Vining K H, *et al.* Matrix stiffness and tumor-associated macrophages modulate epithelial to mesenchymal transition of human adenocarcinoma cells. *Biofabrication*, 2018, **10**(3): 035004
- [93] Mia M M, Cibi D M, Abdul Ghani S a B, *et al.* YAP/TAZ deficiency reprograms macrophage phenotype and improves infarct healing and cardiac function after myocardial infarction. *PLoS Biol*, 2020, **18**(12): e3000941

# Regulation and Mechanism of Macrophage Function by Mechanical Force\*

ZHANG Ya-Ning, ZHANG Yi-Fei\*\*

(Academy of Medical Engineering and Translational Medicine, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

## Graphical abstract



\* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (32100726).

\*\* Corresponding author.

Tel: 86-13121985118, E-mail: zhangyf19@tju.edu.cn

Received: July 5, 2023 Accepted: September 22, 2023

**Abstract** As the vanguard of the innate immune system to recognize external environmental stimuli, macrophages can respond to subtle changes in the environment and achieve adaptive regulation of their own functions, playing a crucial role in maintaining homeostasis and resisting infection. Various mechanical stress stimuli including endogenous stress mediated by mechanical characteristics of extracellular matrix, and exogenous stress such as solid/liquid pressure, tension and fluid shear stress, exist in the physiological or pathological tissue microenvironment, which have important effects on the immune function of macrophages. The understanding of macrophage mechanobiology will contribute to the development of new immunotherapies targeting macrophages. This review focuses on the functional regulation of macrophages by mechanical stress, summarizes the research progress from the perspective of influencing cell adhesion, migration, phagocytosis and polarization, and summarizes the molecular mechanisms of macrophage mechanical sensing and transduction from the outside to the inside in three levels: cell membrane mechanical sensors, force signal transduction of cytoskeleton system, and YAP/TAZ-mediated gene expression regulation response to mechanical stress. In addition, the application prospects and future vision of macrophage mechanobiology research in tissue engineering, regenerative medicine, and tumor immunotherapy are discussed, providing strong support for a deeper understanding of the plasticity of macrophage function.

**Key words** mechanobiology, macrophage, mechanical sensing and transduction

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2023.0260