



## 肿瘤基质力学特性影响纳米药物递送的研究进展\*

赵甜<sup>1</sup>, 吴昊<sup>2</sup>, 陈世桓<sup>1</sup>, 王佳雯<sup>1</sup>, 刘贻尧<sup>1</sup>, 李亭亭<sup>1△</sup>

1. 电子科技大学生命科学与技术学院(成都 610054); 2. 成都中医药大学附属医院(成都 610072)

**【摘要】** 纳米药物广泛应用于生物医学领域,尤其在肿瘤治疗方面表现出巨大的应用潜力。然而肿瘤处于极其复杂的微环境中,在其发展过程中胶原等物质不断沉积和重塑,导致肿瘤发展过程中细胞外基质力学特性发生明显改变。以往研究主要关注纳米药物特定的理化性质,例如粒径、电荷、形状、表面化学性质等对细胞摄取、细胞毒性以及体内药物动力学的影响。鲜有研究关注基质力学特性对纳米药物递送的影响。本综述从肿瘤基质力学的特征、检测方法对该领域的相关研究进行系统的总结,同时也对纳米药物递送过程中可能参与的力学生物学机制进行深入探讨,并提出几个值得重视的研究方向:策略上,重视基质力学-纳米力学的联合靶向递送,实现对药物的精确递送;空间上,重视实体肿瘤内部非线性的空间力学异质性,构建力学微环境适应性纳米载体,以提高递送效率;时间上,重视实体瘤发展、治疗过程中力学微环境动态发展与变化,根据患者个体肿瘤组织的基质力学特性,制定个体化的治疗策略,可以提高治疗的针对性和疗效;此外,可探索动态基质力学环境条件下力学靶向纳米药物递送、降解和代谢等问题。

**【关键词】** 肿瘤基质力学 纳米药物递送 肿瘤微环境 力学生物学机制 综述

### Research Progress on the Influence of Tumor Extracellular Matrix Mechanical Properties on Nanodrug Delivery

ZHAO Tian<sup>1</sup>, WU Hao<sup>2</sup>, CHEN Shihuan<sup>1</sup>, WANG Jiawen<sup>1</sup>, LIU Yiyao<sup>1</sup>, LI Tingting<sup>1△</sup>. 1. School of Life Science and Technology, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610054, China; 2. Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China

△ Corresponding author, E-mail: litingting@uestc.edu.cn

**【Abstract】** Nanodrugs are widely utilized in the biomedical fields, exhibiting immense potential in cancer therapy in particular. However, tumors exist in an extremely complicated microenvironment where substances like collagen are continuously deposited and remodeled, leading to significant alterations in the mechanical properties of the extracellular matrix (ECM) during tumor development. Previous research has primarily focused on the specific physicochemical properties of nanodrugs, such as particle size, electric charge, shape, surface chemistry, etc., and their effects on cellular uptake, cytotoxicity, and *in vivo* pharmacokinetics. Limited studies have been done to explore the impact of ECM mechanical properties on nanodrug delivery. In this review, we systematically summarized the relevant research findings on this topic from the perspective of the characteristics and testing methods of tumor ECM mechanics. Additionally, we made a thorough discussion of the potential mechanical and biological mechanisms involved in nanodrug delivery. We proposed several noteworthy research directions. Regarding the overall strategy, there is a need to emphasize targeted delivery that combines ECM mechanics and nanomechanics to achieve precise drug delivery. Regarding the spatial aspect, attention should be given to the nonlinear spatial mechanical heterogeneity within the interior of solid tumors and the construction of mechanic microenvironment-adaptive nanocarriers to improve the delivery efficiency. Regarding the temporal aspect, emphasis should be placed on the dynamic development and changes in the mechanical microenvironment during solid tumor growth and treatment processes. Based on the stromal mechanical characteristics of the tumor tissues of individual patients, personalized treatment strategies can be formulated, which will enhance treatment specificity and efficacy. In addition, issues such as mechanically targeted nanodrug delivery, degradation, and metabolism under dynamic ECM mechanical conditions warrant further investigation.

**【Key words】** Tumor matrix mechanics Nanodrug delivery Tumor microenvironment  
Mechanobiological mechanism Review

近年来,基于纳米递送系统的纳米药物在各种疾病的诊断和治疗中得到广泛应用,特别是在肿瘤的诊断和

治疗方面显示出巨大的应用潜力。纳米药物通过血液循环进入体内各个部位、在目标区域富集、滞留,并渗透进入细胞,最终释放药物分子发挥作用。然而,在此过程中面临多种挑战。肿瘤稠密的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)构成纳米药物进入肿瘤细胞的重要物理屏障,限制了纳米药物的深层渗透。但目前对ECM力学性

\* 国家自然科学基金项目(No. 32171309, No. 12132004, No. U19A2006)和四川省科技计划项目(No. 2023YFSY0038, No. 2022NSFSC0048, No. 2023ZYD0080)资助

△ 通信作者, E-mail: litingting@uestc.edu.cn

出版日期: 2024-01-20

质的改变所形成的物理屏障如何影响纳米药物的深层扩散机制尚不清楚,阐明该问题对开发肿瘤治疗的新策略具有重要意义。研究人员通过CRISPR/Cas9基因编辑技术降低细胞外基质硬度增强基因药物的输送,从而显著抑制小鼠肿瘤的生长和转移。该研究为协同纳米递送系统和基因编辑治疗癌症提供了一种新策略<sup>[1]</sup>,然而该研究对于ECM的物理特性探究并不深入,尚未阐述ECM物理特性的变化如何影响纳米药物治疗效果的机制。基于此,本文总结了ECM的物理特性,归纳了肿瘤ECM的力学特性影响纳米药物递送的关键问题,讨论了不同物理特性对纳米药物递送的影响以及相关调控机制,在此基础上对肿瘤治疗药物研发的研究前景进行展望。

## 1 肿瘤基质力学的特征及检测方法

肿瘤基质是指肿瘤细胞周围的其他细胞及非细胞成分(例如:胶原蛋白、弹性纤维、糖胺聚糖等)组成的复杂网络,它们不仅为肿瘤提供支持和保护,也参与了肿瘤的增殖、转移、血管新生等过程。肿瘤基质力学聚焦于研究肿瘤微环境中细胞和细胞外基质之间的力学相互作用。主要关注基质的刚度、拓扑结构、弹性、黏度等物理特性对肿瘤的发展和进程的影响<sup>[2]</sup>。由于异常的细胞增殖和细胞外基质的异常沉积,使得组织变得坚硬,肿瘤组织相较于正常组织通常具有更高的刚度<sup>[3]</sup>。肿瘤细胞在硬基质上可能表现出增殖和侵袭能力增强<sup>[4]</sup>。肿瘤也表现出高度的刚度异质性,即同一肿瘤的不同位置刚度也有明显差异,肝癌肿瘤由中心向周围逐渐变硬,这种刚度梯度变化可能影响细胞的迁移方向和速度,同时也影响细胞内信号传导。

肿瘤基质的拓扑结构包括纤维网格、孔隙结构、三维空间结构等,肿瘤基质中存在复杂的纤维网格,由胶原、纤维蛋白等构成。这种网状结构可能形成通道,支持肿瘤细胞的迁移和侵袭<sup>[5]</sup>。肿瘤基质中的孔隙结构影响了药物扩散的速度和程度。孔隙结构大的区域可能增加了药物递送的效率,而密度较高的区域则可能限制了药物的扩散。肿瘤基质呈现出复杂的三维结构,其中细胞、血管、ECM等元素之间的排列和空间关系影响了细胞行为和信号传导。

为了准确测量肿瘤基质力学特性,科学家们发展了多种测量方法。原子力显微镜(atomic force microscope, AFM)能提供高分辨率的表面拓扑结构和刚度信息<sup>[6]</sup>,例如,研究人员通过AFM对肿瘤组织样本的刚度进行检测,发现健康乳腺组织刚度为1.13 ~ 1.83 kPa,而良性病变乳腺组织刚度为1.91 ~ 3.68 kPa<sup>[7]</sup>;同样使用AFM检测肝原

位癌的刚度为0.5 kPa,而肝转移瘤的刚度为1.8 kPa<sup>[8]</sup>。但是AFM检测速度较慢,适用于小范围的测量。纳米压痕仪是另一种高精度力学测量工具。BAGHBAN和MOJRA通过使用压痕方法研究了乳腺组织的黏弹性特性,发现乳腺组织中肿瘤的存在可使早期松弛时间比健康组织的相应值增加约6倍<sup>[9]</sup>。尽管纳米压痕方法可以提供高精度的测量结果,但可能对样本造成一定的损伤。流变仪则是一种适用于多形态样本的测量工具,包括液体、凝胶和软固体,同时还可以测量多个力学参数,如刚度、黏度、弹性模量等。然而需要注意的是,流变仪的某些测量方法可能对样本造成不可逆破坏。有研究通过旋转流变仪检测胃癌组织和正常组织的刚度,结果表明胃癌组织的储能模量( $G'$ )[(1040.6±255.5) Pa]是正常组织[(221.4±22.7) Pa]的4.7倍<sup>[5]</sup>。剪切波弹性成像则具有实时性,但分辨率和成像深度存在限制,通过剪切波弹性成像检测肝病患者不同纤维化发展阶段刚度值,发现其刚度值从6.6 kPa发展至14 kPa<sup>[10]</sup>。

肿瘤基质力学的特征描述不仅帮助我们理解肿瘤内部的生物学和物理学过程,也为设计更精准的治疗方法,包括纳米药物的递送提供了重要的依据。对肿瘤基质力学的深入研究将为癌症治疗领域的进展提供有力的支持。

### 1.1 基质刚度特征

基质刚度作为肿瘤的一个关键生物物理特性,在肿瘤发生发展中扮演着重要角色,了解肿瘤基质刚度的特征以及对其进行准确测量,对于深入研究肿瘤生物学、制定有效治疗的肿瘤治疗计划至关重要。肿瘤基质刚度的异质性在不同类型和不同发展阶段的肿瘤中得以体现。但随着肿瘤的进展,周边区域可能出现增硬,而核心区域相对较软。这种异质性来源于多种因素的综合影响,包括细胞外基质的组分、纤维连接、细胞内压力等。肿瘤组织中的细胞外基质含有丰富的胶原蛋白和纤维连接蛋白,形成坚韧的支架,增加了基质的硬度。肿瘤细胞内部的压力较正常细胞更高,进一步提高了整体基质的刚度。肿瘤细胞能够积极地重新组织和沉积细胞外基质分子,增加基质的刚度。细胞内压力、机械力、细胞骨架和信号通路的激活也与基质刚度的变化密切相关。

肿瘤基质刚度的变化严重影响着肿瘤生物学行为。在乳腺癌中,基质硬度增加可能引发癌细胞信号通路的激活,促使其增殖和侵袭<sup>[4]</sup>。基质刚度的改变也影响肿瘤细胞对药物的敏感性,硬基质可能阻碍药物渗透,使肿瘤继续生长和扩散,WANG等<sup>[11]</sup>通过体外和体内模型证实肿瘤可通过黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)调节

血管内皮通透性, 基底刚度介导FAK激活并诱导血管内皮钙黏蛋白磷酸化增强, 最终提高血管通透性, 限制药物在肿瘤组织中的扩散。另外, 基质刚度还调控乳腺癌细胞中线粒体的融合与分裂, 直接影响乳腺癌细胞的凋亡和自噬<sup>[12]</sup>。

肿瘤基质刚度的多样性和影响因素使其成为一个复杂而关键的研究领域。科学家们通过多种方法探究基质刚度的特性, 揭示了其与肿瘤生物学行为之间的关系。这种深入的研究为肿瘤治疗策略的制定提供了理论支持, 也为未来的研究和临床应用奠定了基础。随着技术的不断发展, 我们可以预期, 在这一领域的研究将为肿瘤学科的进步提供新的突破口。

### 1.2 基质拓扑结构特征

肿瘤微环境中的ECM拓扑结构对肿瘤细胞的行为和药物递送起着关键作用。这种结构的变化影响了细胞的形状、运动等多种生物学行为。在不同类型的肿瘤中, ECM的结构多样, 如乳腺癌中的网状结构、肝癌中的扭曲结构、肺癌中的密集网状结构等。这些结构特征影响了肿瘤细胞的侵袭性、生长和药物的扩散。了解不同肿瘤基质拓扑结构的特征, 以及它们如何影响肿瘤细胞的行为和药物的递送, 对于制定更有效的治疗策略至关重要。

ECM的拓扑结构影响着细胞的形状和运动方式, 通常导致细胞沿胶原纤维排列方向对齐和伸长<sup>[13]</sup>, 这种对齐的结构可以促进细胞的定向迁移并提高细胞的迁移速度<sup>[14]</sup>。ECM的形态变化不仅影响细胞的形态, 还可能改变组织的机械性质, 从而影响细胞的生物力学行为。有研究表明, ECM中纳米级的高度、横向间距和直径的改变会影响细胞的黏附, 而ECM拓扑特征可能导致细胞形态和排列的变化, 这进一步影响了细胞的行为<sup>[15]</sup>。不同肿瘤中的ECM结构不同, 这影响了药物在肿瘤组织内的扩散。密集的网状结构可能限制了药物的渗透, 而扭曲的结构可能增加了肿瘤细胞的侵袭性。这对于制定治疗策略至关重要, 需要特异性的治疗方法应对不同拓扑结构的肿瘤。在许多疾病状态下, 基质的拓扑结构也会发生显著变化。例如, 在乳腺肿瘤中, 垂直于肿瘤边界方向出现拉直且对齐的胶原纤维束为肿瘤细胞提供了迁移路径, 这种变化促进了肿瘤细胞的侵袭和转移<sup>[16-17]</sup>。在胰腺导管腺癌中, 高度排列的基质胶原与患者预后不良有密切关系<sup>[18]</sup>。

了解和研究肿瘤微环境中ECM的拓扑结构对于深入理解肿瘤发展和设计更精准的治疗方案至关重要。针对不同肿瘤基质拓扑结构的特异性治疗方法的发展将在未

来为个性化医疗和肿瘤治疗提供更多可能性。研究这些结构变化的机制, 结合新技术的发展, 将有助于更好地应对肿瘤的复杂性和异质性。

## 2 基质力学影响纳米药物递送

在癌症的诊断与治疗领域, 纳米药物递送系统的发展取得了显著进展。然而, 纳米药物的体内递送效率受到生物学因素和肿瘤基质力学因素的共同影响。细胞外基质的刚度和拓扑结构在纳米药物体内输送过程中扮演的角色得到研究人员越来越多的关注, 也是纳米药物研究的重要方向, 在接下来的部分我们将对肿瘤微环境的这两种物理特性调控纳米药物递送的相关研究进行系统综述, 并对所涉及的力学生物学机制进行深入探讨。

### 2.1 基质刚度对纳米药物递送的影响

基质的刚度调节纳米药物的递送, 在硬基质环境中, 细胞间空间狭窄, 纳米药物递送系统可能会遇到更大的阻力, 难以穿越或渗透到目标组织或细胞内部。相反, 在软基质中, 纳米药物更容易渗透并到达肿瘤细胞<sup>[19]</sup>, 如胃癌组织, 其储能模量( $G'$ )为 $(1040.6 \pm 255.5)$  Pa, 正常组织的储能模量( $G'$ )为 $(221.4 \pm 22.7)$  Pa。实验表明纳米粒子在正常胃组织中的扩散能力明显强于在肿瘤组织中的扩散能力。进一步在体外通过构建不同刚度的胶原凝胶模拟胞外基质刚度的变化, 将胶原水凝胶硬度从 $(56.0 \pm 1.0)$  Pa调整到 $(137.1 \pm 8.6)$  Pa, 通过对固定时间的纳米粒子扩散进行成像, 结果表明硬胶原水凝胶中的渗透深度降低。由此说明基质的刚度调节着纳米药物的递送, 随着刚度的增加, 纳米药物的递送效率降低<sup>[5]</sup>。小直径颗粒比大颗粒表现出更高的肿瘤穿透效率<sup>[20]</sup>, 但颗粒尺寸越小, 肿瘤组织中颗粒的滞留就越少, 因此研究人员设计具有可变粒径的纳米载体以增强肿瘤渗透<sup>[21]</sup>。此外, 基质的刚度还影响着细胞与基质的黏附, 从而影响药物扩散。在硬基质上, 细胞紧密附着, 形成密集细胞群, 使纳米药物难以穿越细胞间隙, 降低了在肿瘤组织内部的扩散<sup>[22]</sup>。肿瘤内部的高内源性压力也使得纳米药物难以渗透到深部肿瘤组织。由于肿瘤基质的异质性, 不同区域的刚度差异导致纳米药物在肿瘤组织中分布不均匀, 可能影响治疗效果的稳定性, 由于胞外基质对纳米药物的阻碍作用, 研究人员一直在探索如何降解ECM并增加纳米粒子的渗透, 有研究表明修饰了透明质酸酶的纳米载体, 可以消耗肿瘤基质成分, 并提高纳米颗粒的渗透性与治疗效果<sup>[23]</sup>, 表1对相关研究进行了总结。因此, 研究者通常使用具有刚度适应性的纳米药物载体来改善药物在硬基质中的递送效果。深入了解肿瘤基质的力学特

表 1 基质刚度对药物递送的影响

Table 1 Summary of the effect of ECM stiffness on drug delivery

Materials	Mechanic properties	Dimension	Drug	Results	Ref.
Iron oxide nanocubes	Destruction of collagen fibers	<i>In vivo</i>	N/A	Nanoparticle penetration is enhanced	[24]
Lipid nanoparticle	2 kPa	3D	Gene drug	Inhibition of tumor growth and metastasis	[1]
Fibrin gel	90 Pa	3D	DOX	Boosting drug delivery to tumors	[25]
Collagen	(137.1±8.6) Pa	3D	N/A	Nanoparticles limited in stiff matrix	[5]
Collagen	425 Pa	3D	N/A	Self-propelling bacteria limited in stiff matrix	[26]

N/A: do not apply.

性对于设计和优化纳米药物递送系统至关重要。

## 2.2 基质拓扑结构对纳米药物递送的影响

基质的拓扑结构也影响纳米药物的递送。拥有对齐胶原纤维的组织有助于纳米粒子在组织中的有效扩散;在稠密的肿瘤组织中,胶原纤维间交联程度增加,限制了纳米药物穿透到组织深部,导致药物分布不均匀<sup>[5]</sup>。基质结构不均匀性导致药物在局部浓度上存在差异,可能使一些肿瘤细胞未被充分暴露于药物,从而影响治疗效果。交联程度较深的基质结构还限制了氧气和营养物质的供应,导致肿瘤内形成缺血和低氧微环境,降低纳米药物的疗效,尤其是对于依赖氧气的治疗策略。此外,基质结构也影响细胞的黏附和迁移能力,进而影响纳米药物在肿瘤内部的分布和作用<sup>[27]</sup>。

因此,了解并充分考虑肿瘤基质的力学特性,包括刚度和拓扑结构,对于设计纳米药物递送系统至关重要。研究者可以尝试利用基质适应性的纳米药物载体,来改善基质中的药物递送效果。目前的治疗策略包括靶向基质沉积、基质重塑和细胞-基质相互作用三种方法。这些研究将提高纳米药物在肿瘤组织内部的分布和疗效提供重要的指导。一项新研究表明对齐排列的多孔电纺纤维膜能够有效促进二氧化硅纳米颗粒的均匀分布,并通过纤维表面的纳米孔实现对药物的可控释放。这一设计使得定向排列的纤维膜在体内药物递送中表现出优越的性能,为药物递送的发展提供了新的方向<sup>[28]</sup>。

另外针对纳米药物递送,调控基质结构也是关键。例如,对于胰腺导管腺癌,研究者发现通过全身施用酶制剂可以消除肿瘤中的基质透明质酸,从而正常化间质液压力,并重新扩张微血管系统。结合标准化疗药物吉西他滨,该治疗方式重塑肿瘤微环境胶原蛋白的排列,降低了胶原纤维间的交联从而增强了向肿瘤的药物递送,可提高总体生存率<sup>[29]</sup>。总之,这些研究突显了基质拓扑结构对纳米药物递送的重要性,而研究者在此领域的努力将为未来设计更有效的纳米药物递送系统提供有力的

指导。

## 3 小结与展望

基质力学特性在纳米药物递送中发挥着关键作用,影响着药物的扩散、渗透、释放和细胞内摄取。本文回顾了基质力学对纳米药物递送效率的影响,主要包括刚度、拓扑结构。如图1所示,在不同的基质力学环境下,纳米药物的输送效果存在差异。硬基质可能限制了纳米药物的扩散和细胞内摄取,而高内源性压力则加剧了递送难度。此外,胶原纤维的拓扑结构也影响了纳米药物的递送,对齐排列的胶原纤维有助于纳米粒子的有效扩散。对基质力学特性的理解不仅加深了我们对肿瘤微环境的认识,也为纳米药物的设计和优化提供了重要参考。其中包括几个值得重视的研究方向:策略上,重视基质力学-纳米力学的联合靶向递送,实现对药物的精确递送,减少毒副作用,提高治疗效果;空间上,重视实体肿瘤内部非线性的空间力学异质性,构建力学微环境适应性纳米载体,以提高递送效率;时间上,重视实体瘤发展、治

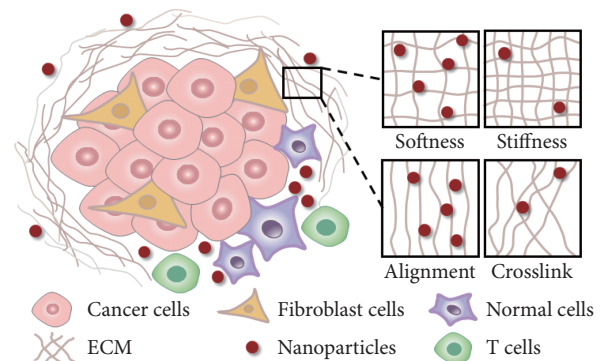


图 1 肿瘤基质的物理特性及该特性调控纳米颗粒在肿瘤微环境中的扩散  
Fig 1 The physical properties of the ECM govern the diffusion of nanoparticles in the tumor microenvironment

ECM: extracellular matrix. Higher matrix stiffness, compared with lower stiffness, restricts the diffusion of nanoparticles in the ECM. Well-aligned collagen fibers facilitate the diffusion of nanoparticles, while crosslinked collagen restricts the diffusion of nanoparticles.

疗过程中力学微环境动态发展与变化, 根据患者个体肿瘤组织的基质力学特性, 制定个体化的治疗策略, 可以提高治疗的针对性和疗效; 探索动态基质力学环境条件下力学靶向纳米药物递送、降解和代谢等问题。

\* \* \*

**作者贡献声明** 赵甜负责论文构思和初稿写作, 吴昊负责正式分析, 陈世桓和王佳雯负责调查研究和可视化, 刘贻尧和李亭亭负责经费获取、监督指导和审读与编辑写作。所有作者已经同意将文章提交给本刊, 且对将要发表版本进行最终定稿, 并同意对工作的所有方面负责。

**Author Contribution** ZHAO Tian is responsible for conceptualization and writing--original draft. WU Hao is responsible for formal analysis. CHEN Shihuan and WANG Jiawen are responsible for investigation and visualization. LIU Yiyao and LI Tingting are responsible for funding acquisition, supervision, and writing--review and editing. All authors consented to the submission of the article to the Journal. All authors approved the final version to be published and agreed to take responsibility for all aspects of the work.

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**Declaration of Conflicting Interests** All authors declare no competing interests.

## 参 考 文 献

- [1] ZHANG D, WANG G, YU X, *et al.* Enhancing CRISPR/Cas gene editing through modulating cellular mechanical properties for cancer therapy. *Nat Nanotechnol*, 2022, 17(7): 777–787. doi: 10.1038/s41565-022-01122-3.
- [2] SOUNNI N E, NOEL A. Targeting the tumor microenvironment for cancer therapy. *Clin Chem*, 2013, 59(1): 85–93. doi: 10.1373/clinchem.2012.185363.
- [3] MUNOZ A, ELDRIDGE W J, JAKOBSEN N M, *et al.* Corrigendum: cellular shear stiffness reflects progression of arsenic-induced transformation during G1. *Carcinogenesis*, 2019, 40(10): 1298. doi: 10.1093/carcin/bgz048.
- [4] PENG Y, CHEN Z, CHEN Y, *et al.* ROCK isoforms differentially modulate cancer cell motility by mechanosensing the substrate stiffness. *Acta Biomater*, 2019, 88: 86–101. doi: 10.1016/j.actbio.2019.02.015.
- [5] HE X, YANG Y, HAN Y, *et al.* Extracellular matrix physical properties govern the diffusion of nanoparticles in tumor microenvironment. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120(1): e2209260120. doi: 10.1073/pnas.2209260120.
- [6] LUO Q, KUANG D, ZHANG B, *et al.* Cell stiffness determined by atomic force microscopy and its correlation with cell motility. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1860(9): 1953–1960. doi: 10.1016/j.bbagen.2016.06.010.
- [7] PLODINEC M, LOPARIC M, MONNIER C A, *et al.* The nanomechanical signature of breast cancer. *Nat Nanotechnol*, 2012, 7(11): 757–765. doi: 10.1038/nnano.2012.167.
- [8] SHEN Y, WANG X, LU J, *et al.* Reduction of liver metastasis stiffness improves response to bevacizumab in metastatic colorectal cancer. *Cancer Cell*, 2020, 37(6): 800–817.e7. doi: 10.1016/j.ccell.2020.05.005.
- [9] BAGHBAN M, MOJRA A. Early relaxation time assessment for characterization of breast tissue and diagnosis of breast tumors. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2018, 87: 325–335. doi: 10.1016/j.jmbbm.2018.07.037.
- [10] DEFFIEUX T, GENNISSON J L, BOUSQUET L, *et al.* Investigating liver stiffness and viscosity for fibrosis, steatosis and activity staging using shear wave elastography. *J Hepatol*, 2015, 62(2): 317–324. doi: 10.1016/j.jhep.2014.09.020.
- [11] WANG W, LOLLIS E M, BORDELEAU F, *et al.* Matrix stiffness regulates vascular integrity through focal adhesion kinase activity. *FASEB J*, 2019, 33(1): 1199–1208. doi: 10.1096/fj.201800841R.
- [12] CHEN Y, LI P, PENG Y, *et al.* Protective autophagy attenuates soft substrate-induced apoptosis through ROS/JNK signaling pathway in breast cancer cells. *Free Radic Biol Med*, 2021, 172: 590–603. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.07.005.
- [13] HSU S H, CHEN C Y, LU P S, *et al.* Oriented Schwann cell growth on microgrooved surfaces. *Biotechnol Bioeng*, 2005, 92(5): 579–588. doi: 10.1002/bit.20634.
- [14] BETTINGER C J, ZHANG Z, GERECHT S, *et al.* Enhancement of *In Vitro* Capillary Tube Formation by Substrate Nanotopography. *Adv Mater*, 2008, 20(1): 99–103. doi: 10.1002/adma.200702487.
- [15] NGUYEN A T, SATHE S R, YIM E K. From nano to micro: topographical scale and its impact on cell adhesion, morphology and contact guidance. *J Phys Condens Matter*, 2016, 28(18): 183001. doi: 10.1088/0953-8984/28/18/183001.
- [16] PROVENZANO P P, ELICEIRI K W, CAMPBELL J M, *et al.* Collagen reorganization at the tumor-stromal interface facilitates local invasion. *BMC Med*, 2006, 4(1): 38. doi: 10.1186/1741-7015-4-38.
- [17] CONKLIN M W, EICKHOFF J C, RICHING K M, *et al.* Aligned collagen is a prognostic signature for survival in human breast carcinoma. *Am J Pathol*, 2011, 178(3): 1221–1232. doi: 10.1016/j.ajpath.2010.11.076.
- [18] DRIFKA C R, LOEFFLER A G, MATHEWSON K, *et al.* Highly aligned stromal collagen is a negative prognostic factor following pancreatic ductal adenocarcinoma resection. *Oncotarget*, 2016, 7(46): 76197–76213. doi: 10.18632/oncotarget.12772.
- [19] LI M, ZHANG Y, ZHANG Q, *et al.* Tumor extracellular matrix modulating strategies for enhanced antitumor therapy of nanomedicines. *Mater Today Bio*, 2022, 16: 100364. doi: 10.1016/j.mtbio.2022.100364.
- [20] WANG S, HUANG P, CHEN X. Hierarchical targeting strategy for enhanced tumor tissue accumulation/retention and cellular internalization. *Adv Mater*, 2016, 28(34): 7340–7364. doi: 10.1002/adma.201601498.
- [21] LI H J, DU J Z, DU X J, *et al.* Stimuli-responsive clustered nanoparticles for improved tumor penetration and therapeutic efficacy. *Proc Natl Acad*

- Sci U S A, 2016, 113(15): 4164–4169. doi: 10.1073/pnas.1522080113.
- [22] De PAULA L B, PRIMO F L, TEDESCO A C. Nanomedicine associated with photodynamic therapy for glioblastoma treatment. *Biophys Rev*, 2017, 9(5): 761–773. doi: 10.1007/s12551-017-0293-3.
- [23] ZHOU H, FAN Z, DENG J, *et al.* Hyaluronidase embedded in nanocarrier PEG shell for enhanced tumor penetration and highly efficient antitumor efficacy. *Nano Lett*, 2016, 16(5): 3268–3277. doi: 10.1021/acs.nanolett.6b00820.
- [24] MARANGON I, SILVA A A, GUILBERT T, *et al.* Tumor stiffening, a key determinant of tumor progression, is reversed by nanomaterial-induced photothermal therapy. *Theranostics*, 2017, 7(2): 329–343. doi: 10.7150/thno.17574.
- [25] LIANG Q, BIE N, YONG T, *et al.* The softness of tumour-cell-derived microparticles regulates their drug-delivery efficiency. *Nat Biomed Eng*, 2019, 3(9): 729–740. doi: 10.1038/s41551-019-0405-4.
- [26] AKOLPOGLU M B, ALAPAN Y, DOGAN N O, *et al.* Magnetically steerable bacterial microrobots moving in 3D biological matrices for stimuli-responsive cargo delivery. *Sci Adv*, 2022, 8(28): eabo6163. doi: 10.1126/sciadv.abo6163.
- [27] THANG N H, CHIEN T B, CUONG D X. Polymer-based hydrogels applied in drug delivery: an overview. *Gels*, 2023, 9(7): 523. doi: 10.3390/gels9070523.
- [28] REN X, HAN Y, WANG J, *et al.* An aligned porous electrospun fibrous membrane with controlled drug delivery - An efficient strategy to accelerate diabetic wound healing with improved angiogenesis. *Acta Biomater*, 2018, 70: 140–153. doi: 10.1016/j.actbio.2018.02.010.
- [29] 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. doi: 10.1016/j.ccr.2012.01.007.

(2023 – 11 – 20收稿, 2024 – 01 – 12修回)

编辑 吕熙



开放获取

Open Access

© 2024 《四川大学学报(医学版)》编辑部 版权所有

Editorial Office of *Journal of Sichuan University (Medical Science)*