

生物材料在多尺度力治疗学中应用的 2022 年度研究进展

贾渊博^{1,2}, 徐峰³

(1. 西安交通大学第二附属医院 移植外科, 西安 710004; 2. 西安交通大学 外科危重病急救与生命支持教育部重点实验室, 西安 710049; 3. 西安交通大学 生命科学与技术学院, 生物医学信息工程教育部重点实验室; 仿生工程与生物力学研究所, 西安 710049)

摘要: 随着对生物力学与力学生物学机制理解的深入, 力学如何应用于疾病治疗受到越来越多的关注, 由此产生了力治疗学这一新兴领域。生物材料与力治疗学的结合, 为疾病的力学治疗提供了多样化的干预途径与丰富的技术手段。本文结合 2022 年度生物材料在力治疗学中应用的最新进展, 着眼于多尺度的力治疗途径分析, 从器官与组织、微组织、细胞与亚细胞和分子 4 个尺度, 探讨生物材料如何服务于力治疗学应用, 以期助力多学科交叉研究发展、推动力治疗研究的转化与应用。

关键词: 力治疗学; 生物材料; 力医学; 力学生物学; 力学微环境

中图分类号: R 318.01 **文献标志码:** A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2023.06.002

Research Progress in Applications of Biomaterials in Multiscale Mechanotherapy in 2022

JIA Yuanbo^{1,2}, XU Feng³

(1. Department of Transplant Surgery, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China; 2. The Key Laboratory of Surgical Critical Care and Life Support of Ministry of Education, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China; 3. The Key Laboratory of Biomedical Information Engineering of Ministry of Education, School of Life Science and Technology; Bioinspired Engineering and Biomechanics Center (BEBC), Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China)

Abstract: With the in-depth understanding of biomechanics and mechanobiology mechanisms, there is a significantly increasing interest in the applications of mechanical principles to the treatment of diseases, resulting in the emerging field of mechanotherapy. Meanwhile, the combination of biomaterials and mechanotherapy provides diverse and sophisticated methods for therapeutic intervention. In this review, with the focus on recent advancements in biomaterial applications within mechanotherapy in 2022, a comprehensive summary of various multiscale mechanotherapy techniques was provided, namely, at organ and tissue, micro-tissue, cellular and sub-cellular, and molecular scales. By exploring how biomaterials can serve for mechanotherapy applications, the review aims to inspire interdisciplinary research and accelerate the translation of mechanotherapy concepts into clinical practice.

Key words: mechanotherapy; biomaterials; mechanomedicine; mechanobiology; mechanical microenvironment

力学与生命活动息息相关,利用力学疗法治疗疾病历史悠久。早在公元前成书的《黄帝内经》中就已系统性记载了针灸的理论、应用方法以及对身体经络和脏腑的理解。随着近代外科学的兴起与发展,力学刺激已在运动康复、口腔正畸、牵张成骨、减张缝合等临床场景中广泛应用。在过去几十年内,生物力学(biomechanics)与力学生物学(mechanobiology)研究的兴起与飞速发展,使人们更加深入、精准地认知了力调控生命进程的原理,并由此推动了力学在疾病治疗中的应用,形成了力治疗学(mechanotherapy)。

材料作为临床诊疗开展的主要载体之一,是力治疗学技术突破的基础。传统的力学疗法中主要利用金属材料,在外科手术中发挥结构支撑和应力加载的作用。21世纪以来,生物材料,特别是与人体组织力学性质接近的柔性生物材料及药物递送载体材料的蓬勃发展,为疾病的力学治疗提供了多样化的干预途径与丰富的技术手段。随着人们对高效、个性化医疗保健解决方案的不断追求,力学、材料学、医学与工程学之间的交织与融合不仅有望解决当前的治疗挑战,而且还将迎来精准医学的新时代。

本文综述了2022年以来生物材料与力治疗学交叉领域的研究与应用现状,旨在从多尺度视角(器官与组织尺度、微组织尺度、细胞与亚细胞尺度及分子尺度)分析不同疾病力学干预的途径,并说明生物材料如何服务于力治疗学应用。

1 生物材料在器官与组织尺度力治疗学中的应用

在器官与组织尺度,针对人体的宏观力学干预是力治疗学中最广泛使用的形式(如绷带支撑、针刺与按摩等),这些手段都是通过调控组织应力实现治疗目的。生物材料的应用则扩展了组织应力调控的场景,提高了应力调控的准确性,并赋予了力治疗协同生化治疗的潜力。本文针对具有不同应力环境的典型组织,介绍生物材料通过调控组织应力实现疾病干预的研究进展。

1.1 皮肤(拉伸)

在体皮肤会受到一定的拉伸预应力,当皮肤破损后,应力释放会导致创面扩张进而影响创面愈

合;另一方面,持续的拉伸张力会诱导成纤维细胞活化而形成瘢痕。因此,通过调控创面张力加速创面愈合同时减少瘢痕形成是临床治疗的重点。尽管减张缝合术已被临床证明可以减少瘢痕形成,但是相关手术操作复杂,依赖医生经验与手感,无法实现精准调控及大范围推广。因此,基于可控收缩生物材料制备的创面敷料成为调控创面应力的有效选择^[1]。Cai等^[2]受胚胎伤口愈合和商业黏性绷带结构的启发,开发了一种可以无创收缩伤口的双面热响应力学活性水凝胶,使内层水凝胶在约37℃对体温进行响应,而外部水凝胶在25℃对环境温度响应。该水凝胶具有不同特性的双层力学结构,可将热响应收缩力传递到伤口的边缘,从而拉动收缩伤口,抵抗动态伤口的变形。为了提高应力调控的时空准确性,Theocharidis等^[3]开发了一种应变可编程创面贴片,由一层干燥的交联聚合物网络胶黏剂层与预拉伸的亲水性弹性体衬垫结合而成,在分析和有限元建模的基础上,实现了基于水合作用的形状记忆机制,以可编程的方式力学收缩创面,并通过促进再生表型的成纤维细胞群体的富集、再上皮化与血管生成,促进了难愈性糖尿病创面的愈合[见图1(A)]。

1.2 心脏(自主收缩)

心肌梗死是一种严重威胁人类健康的疾病。在心肌梗死发生后,大量心肌细胞死亡并形成纤维瘢痕,收缩性心肌组织与非收缩性疤痕组织的交界区域(也称为心梗边界)会承受被动拉伸并促进成纤维细胞活化,导致纤维化区域扩张。此外,纤维化组织在心室压力下会不断重塑、变薄,最终导致心室扩张与膨出。因此,通过施加力学约束,限制心室扩张、减少心梗边界应力是减缓心肌纤维化发展的重要途径。心外膜施加贴片或心肌内注射水凝胶均可以维持心脏几何形状、减小心肌应力、缓解心肌持续损伤。此外,这些生物材料还可以负载细胞、药物等治疗因子,促进心肌组织再生,发挥力-化协同治疗效果。在心外膜贴片方面,浙江大学高长有团队受蜜蜂刺启发,开发了一种可以产生自联的微针贴片,通过可控螺旋度的单向后向倒钩使微针贴片与力学动态跳动的产生自锁,并能显著减轻梗死的心壁压力和紧绷,保持了左心室功能和形态[见图1(B)]^[4]。中国科

学院大学钟超团队使用基因工程的多结构域蛋白质3D打印双层蛋白水凝胶贴片治疗心力衰竭。贴片内部的多孔结构可有效释放压力,并抵抗心脏出血引起的爆裂压力^[5]。西安交通大学徐峰团队开发了兼具黏弹性和Janus黏性的心外膜贴片,可以在预防心包黏连的同时不影响心脏的正常搏动^[6]。在心肌内注射水凝胶方面,为了确定用于增厚和强化受损心肌组织的最佳材料刚度,Ghanta等^[7]制备了具有3种不同刚度的可注射甲基丙烯酸乙二醇水凝胶:5 kPa(低于生理刚度)、25 kPa(中/心肌组织刚度)和250 kPa(高于生理刚度),针对生物材料刚度对心室力学的影响进行体内研究。该研究发现,高刚度水凝胶有利于改变梗塞后的心室力学,并防止心肌组织重塑;而低刚度水凝胶没有治疗效果,只能通过生物修复机制辅助治疗。空军军医大学王博团队首次在临床上实现了经导管心内膜注射海藻酸盐水凝胶治疗慢性心力衰竭患者的案例,增加了左心室壁厚度,降低

了壁应力,有效改善了心功能^[8]。

1.3 软骨与牙周韧带(压缩)

软骨组织具有丰富的强胶原纤维和蛋白聚糖大分子,其组织的网络的黏弹性和多孔性可将受到的压应力耗散。其次关节软骨表面润滑,其可通过减少力学传递和剪切应力减少软骨损耗。但关节软骨无血管和神经组织,一旦损伤再生能力非常有限。因此,研究仿生力学刺激对软骨组织再生的影响具有重要意义[见图1(C)]^[9]。东华大学张耀鹏团队制备了一种基于再生丝纤维蛋白的独特多孔软骨支架,其具有强大的力学强度和大孔径尺寸,首次揭示动态力学刺激对体外组织工程软骨构建的影响;通过相应的动态加载微环境显著改善软骨再生,并形成软骨空白状结构和更厚的软骨组织[见图1(D)]^[10]。牙周韧带是连接牙齿与牙槽骨的致密结缔组织,主要由胶原纤维组成。与软骨类似,这种成分基础决定了牙周韧带具有典型的黏弹性,从而在结构上调节牙齿-

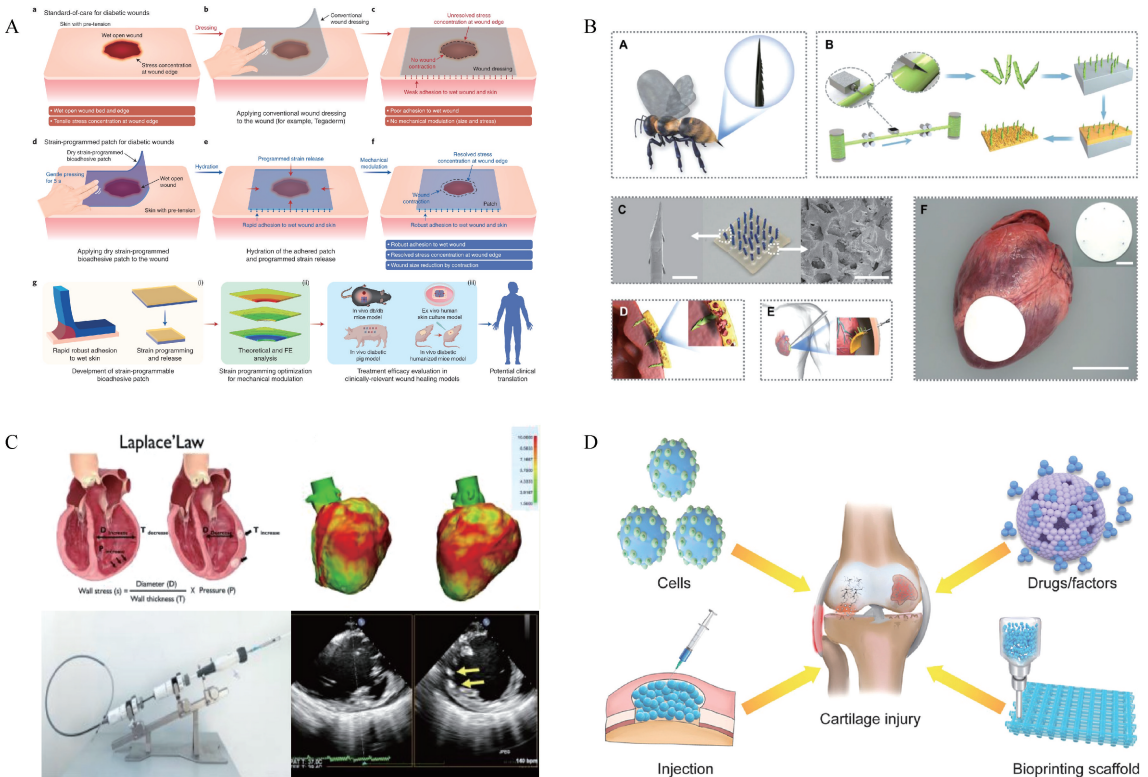


图1 生物材料在器官与组织尺度力治疗学中的应用

Fig. 1 Application of biomaterials in mechanotherapy at organ scales

注:(A)一种用于糖尿病创面愈合的应变可编程贴片^[3],(B)蜜蜂刺启发的微针贴片治疗心肌梗死^[4],(C)心肌内注射水凝胶的临床应用^[9],(D)微载体在软骨组织工程中的应用^[10]。

牙周-牙槽骨复合物对动态力学载荷的响应。牙周炎发生后,复杂的炎症微环境以及牙周组织的动态力学载荷对牙周韧带再生造成了巨大障碍。为此,第四军医大学张旻团队制备了一种双交联黏弹性水凝胶,并将其与抗炎剂亚精胺结合,其中亚精胺会随着水凝胶的降解而释放。黏弹性的水凝胶具有可注射性,可以快速适应复杂的牙周结构病,缓冲牙周应力。在大鼠模型中,相比于弹性水凝胶,黏弹性水凝胶显著促进牙周胶原沉积,加速牙周损伤的修复,并协同抗炎因子实现了力-化协同牙周再生治疗^[11]。

2 生物材料在微组织尺度力治疗学中的应用

在微组织尺度,细胞外基质(extracellular matrix, ECM)为细胞的生理活动提供了结构支持,并通过细胞-基质相互作用影响疾病进展。不同组织中 ECM 成分与结构的差异导致微组织的刚度、黏弹性等力学因素变化,进而调控细胞的行为;另

一方面,在不同的生理病理条件下,细胞可以通过分泌、降解与交联作用不断重塑 ECM,进而影响微组织力学性质,最终形成细胞-ECM 作用的反馈回路。在疾病治疗中,生物材料可以作为仿生 ECM 支架促进微组织尺度再生,或者通过调控在体 ECM 沉积影响微组织尺度力化环境,进而干预疾病进展。

2.1 仿生 ECM 的生物材料促进微组织尺度再生

仿生 ECM 生物材料可以被设计成负载细胞的三维支架,并通过调控其微观结构影响细胞的生长和分化,进而提高组织工程的在体疗效。例如,南开大学孔德领团队在皮下植入牺牲模板,通过去除模板和去细胞化,设计了带有平行微通道的 ECM 支架。这种微通道支架可以密切调节体外细胞活动;同时增强体内植入后细胞渗透和血管化,有助于帮助恢复血管化和神经化的新肌肉、血管化的新神经和具有功能整合的脉动新动脉,具有组织工程和再生医学的应用潜力[见图 2(A)]^[12]。此外,仿

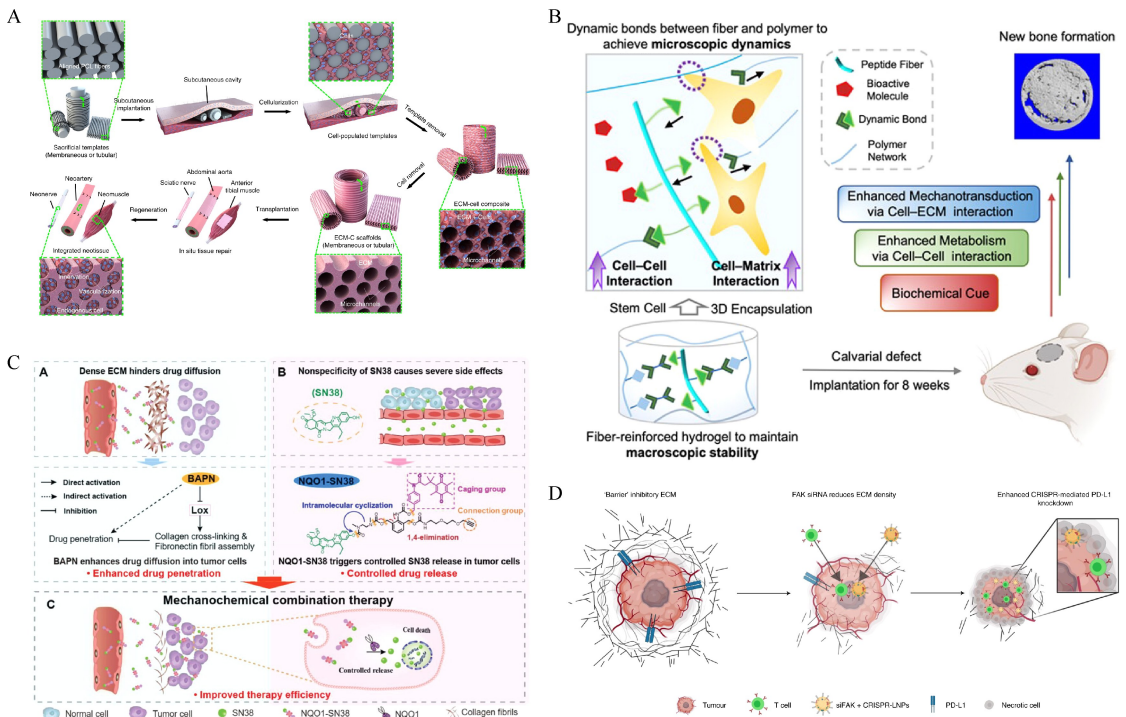


图2 生物材料在微组织尺度力治疗学中的应用

Fig. 2 Application of biomaterials in mechanotherapy at microtissue scales

注:(A)具有定向组织再生指导性龛位的体内工程细胞外基质支架^[12], (B)具有细胞适应性网络的仿生纳米纤维水凝胶增强骨再生^[14], (C)乳腺癌微环境响应型药物载体实现 LOX 抑制与化疗药物 sn38 的力-化协同治疗^[16], (D)减少肿瘤 ECM 分泌增强治疗性纳米颗粒在肿瘤中的浸润^[17]。

生 ECM 生物材料还可以精准调控微环境中的基质刚度以及活性因子等,为组织再生提供更多定制化的选择。Woods 等^[13]将胶原蛋白 IV 和纤维连接蛋白协同组合包埋在透明质酸支架中,形成不同刚度(0.8~3 kPa)的支架,使培养的星形胶质细胞呈现典型形态特征。此外,较硬的基质可以促进细胞分泌抗炎细胞因子 IL-10,而较软的基质促进轴突的生长,从而提供了促进脊髓损伤治疗的良好支架材料。华南理工大学边黎明团队开发一种模拟具有宏观稳定性和微观动力学并包含感应生化信号的异质纤维结构的合成基质,利用坚硬的 β -片状纤维起到多价交联剂的作用,以增强水凝胶的宏观稳定性,可增强细胞-基质和细胞-细胞相互作用,从而显著促进包封干细胞的力学转导、代谢能量学和成骨作用。此外,水凝胶可以共同递送纤维附着的诱导药物,以进一步增强成骨和骨再生[见图 2(B)]^[14]。

2.2 调控在体 ECM 沉积的生物材料

ECM 的过度分泌与交联会导致组织中 ECM 沉积,这不仅会改变细胞的力学响应进而影响疾病发展,还会抑制药物在组织中的浸润进而降低药物疗效。赖氨酸氧化酶(lysyl oxidase, LOXs)已被认为是催化胶原纤维交联的关键^[15]。研究表明,LOX 酶抑制剂可以减少在体 ECM 的交联与沉积,从而减轻肿瘤或纤维化症状。西安交通大学郭卉团队设计了一种肿瘤微环境响应型药物(NQO1-sn38),负载了 LOX 抑制剂 β -氨基丙腈(β -aminopro-pionitric, BAPN)与化疗药物 sn38,可以响应于乳腺癌中高表达的 NAD(P)H 醌氧化还原酶 1(NQO1)而释放药物[见图 2(C)]^[16]。该研究结果表明,体外使用 BAPN 抑制 LOX 可显著减少胶原沉积,增强化疗药物 sn38 在肿瘤异质球中的渗透。进一步的在体实验也表明,LOX 抑制协同 sn38 的力-化协同治疗方案具有突出的抗肿瘤效果。另一方面,通过干预力学信号转导通路减少 ECM 的分泌。Zhang 等^[17]通过多重树突脂质纳米颗粒协同递送黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)的干扰 RNA、Cas9 mRNA 和 sgRNA (siFAK + CRISPR-LNPs),以减少肿瘤 ECM 分泌,并增强基因编辑效果[见图 2(D)]。结果表明,FAK 敲低可以提高纳米颗粒在肿瘤中的浸润,进而使肿瘤球中基因编辑效率增强

10 倍。在小鼠体内,协同疗法显著降低了 ECM 刚度,有效破坏 PD-L1 表达,并在 4 种癌症小鼠模型中显著抑制肿瘤生长和转移。

3 生物材料在细胞与亚细胞尺度力治疗学中的应用

作为生命活动的基本单元,细胞的命运决定了人生理和病理的状态。随着技术的发展,细胞尺度的体外力学操纵手段层出不穷,如光镊、原子力显微镜等。然而,在现有技术条件下,对于细胞及亚细胞进行在体力学调控并应用于疾病治疗仍然十分困难。因此,在细胞及亚细胞尺度上力治疗的常见手段是:通过体外施加力学刺激获取具有特定功能的细胞或细胞衍生物(如外泌体),并将其用于疾病治疗。生物材料因其可控的力学性质与生物相容性,成为了体外力学调控细胞的理想载体。

3.1 生物材料在细胞尺度力治疗中的作用

通过移植外源性细胞治疗疾病的“细胞疗法”已被广泛应用于再生医学及肿瘤治疗中,如 CAR-T 疗法。除了传统的生化刺激,力学刺激也可以通过调控细胞分化或影响细胞表观遗传学等方式实现细胞的“功能定制”,这也被称为“细胞力学重编程”。例如,美国加州大学洛杉矶分校李松团队利用微流体通道中引起的细胞核毫秒变形并导致核层的皱纹和短暂解体,进而引起染色质中层相关结构域局部分离,并导致组蛋白甲基化和 DNA 甲基化减少。这些由于力学导致的细胞核内相关物质的改变,可用于诱导巨噬细胞重新编程为神经元以及成纤维细胞转化为多能干细胞^[18]。通过调控生物材料的刚度、黏弹性、结构等力学因素对细胞进行力学重编程成为了近年来的研究热点。例如,吉林大学李玉林团队发现,在成纤维细胞向神经元重编程的过程中,使用低刚度水凝胶培养细胞,可能通过抑制 microRNA-615-3p 靶向 integrin- β 4 来促进神经元重编程,从而在较短时间内产生更多具有电生理功能的谷氨酸能神经元,极大提高了诱导神经元的生产效率和质量^[19]。此外,Adu-Berchie 等^[20]通过黏弹性可调的水凝胶的培养 CAR-T 细胞,诱导产生了功能不同的 CAR-T 细胞群;将获取的 CAR-T 细胞移植到载瘤小鼠体内治疗肿瘤,结果表明,用在慢松弛凝胶中获取的 CAR-T 细胞群比快速松

弛凝胶中获取的 CAR-T 细胞群具有好的肿瘤治疗效果[见图 3(A)]。

3.2 生物材料在亚细胞尺度力治疗中的作用

尽管外源性细胞移植在多种疾病治疗中显示出了非凡的潜力,但仍存在免疫排斥、细胞存活率低、干细胞成瘤等诸多问题及风险。相比之下,具有治疗作用的亚细胞衍生物(如外泌体)具有更高的生产可控性与生物安全性,成为了研究与临床转化的热点。外泌体是一种微小的囊泡,直径为 30~150 nm,由细胞分泌到体液中。在细胞受到力学刺激后,外泌体的产生、释放和组成也会发生改变,进而影响疾病进展。例如,受到流体剪切的肝癌细胞会产生更多的外泌体来激活癌症相关成纤维细胞,进一步促进癌症的发展^[21]。第四军医大学李靖团队综述了细胞微环境中生化因素和力学

因素调控细胞源性外泌体特征和生物学功能的最新进展^[22]。该研究说明了力学微环境调控细胞源性外泌体在慢性伤口愈合中的治疗应用,并强调基于水凝胶的外泌体递送系统的应用潜力[见图 3(B)]。Yu 等^[23]证明了相比于传统二维培养体系,三维培养体系大大提高了外泌体的收集效率。此外,三维来源的外泌体增强了牙槽骨缺损大鼠的新骨形成和 Runx2/OPN 的激活。四川大学苏晓霞团队证实,张力刺激牙周膜干细胞增强了外泌体的成骨诱导特性^[24]。其中,由张力诱导产生的外泌体携带的 miR-200b/c 可被人下颌骨间充质干细胞在张力作用下摄取,从而产生促骨作用。大鼠牙槽骨缺损模型中,张力诱导产生的外泌体能够有效促进牙槽骨缺损的修复[见图 3(C)]。

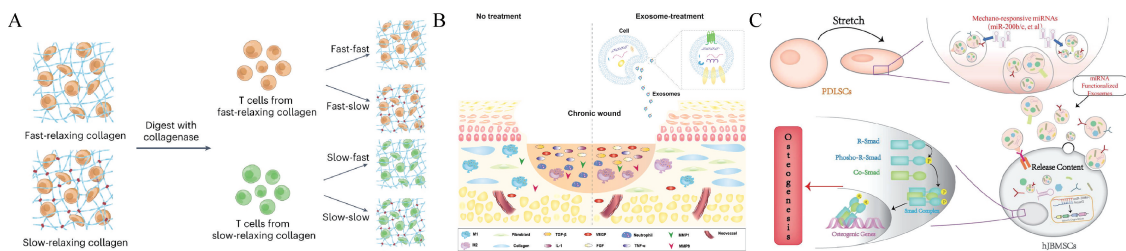


图 3 生物材料在细胞与亚细胞尺度力治疗学中的应用

Fig. 3 Application of biomaterials in mechanotherapy at cellular scales

注:(A)通过改变细胞外基质的黏弹性生成功能不同的 T 细胞群^[20],(B)微环境线索调控外泌体作为改善慢性伤口愈合的治疗策略^[22],(C)力学响应型 microRNA 功能化 PDLSC 外泌体治疗牙周炎炎症性骨质流失的新型疗法^[24]。

4 生物材料在分子尺度力治疗学中的应用

细胞对外界力学信号的响应可以分为 3 个过程:力感知(mechanosensing),即细胞对外界力学信号的感知;力转导(mechanotransduction),即力学信号在细胞内的转化为生化信号;力响应(mechanoresponse),即力学信号调控的细胞行为^[25]。大量力感受器蛋白与力转导蛋白参与力感知与力转导过程,并有望成为疾病力治疗的分子靶点。生物材料作为理想的载体,可以多种形式递送信号通路干预因子。

4.1 生物材料在干预力感知通路中的应用

细胞通过多种黏附受体(如整合素、钙黏蛋白等)与力敏感离子通道(TRP 家族通道、Piezo 家族、TREK-1、GPCRs、ATP 敏感钾离子通道等)

感知外界力学信号。北京大学周菁团队最近新发现了一种细胞核的力感受器——细胞质磷脂酶 A2(cPLA2)。cPLA2 可以感受细胞肿胀、几何限制、力学牵张与基质刚度等不同类型的力学刺激转移到核膜上,激活下游不同信号通路从而调控细胞功能。阻断或激活细胞力感知,可以有效干预异常力学环境导致的疾病进展。例如,Ma 等^[26]发现过度活跃的 PIEZO2 的表达会导致类似的关节缺陷,用阻断神经传递的毒素或鱼类中常见的膳食脂肪酸进行治疗降低了 PIEZO2 活性并减少关节缺陷。重庆医科大学杨生团队在构建的 3D 基质中激活了 Piezo1-AMPK-自噬轴,调节细胞成骨分化[见图 4(A)]^[27]。西安交通大学徐峰团队发现了由基质弹性模量调控的力学正反馈回路整合素 $\beta 1$ 和 Piezo1 激活之间的相互

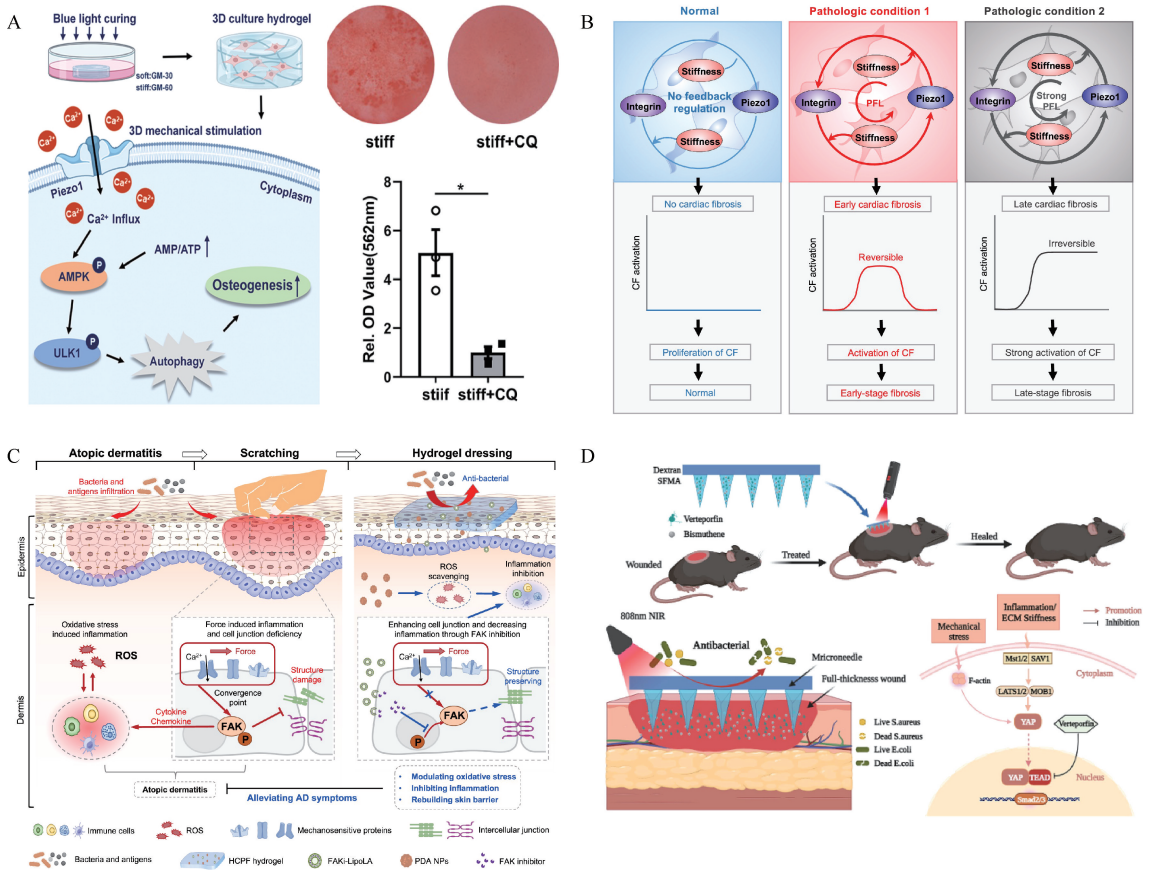


图4 生物材料在分子尺度力治疗学中的应用

Fig. 4 Application of biomaterials in mechanotherapy at molecular scales

注:(A) 三维基质刚度通过激活 Piezo1-AMPK-自噬轴调控细胞成骨分化^[27], (B) Integrin-Piezo1 正反馈回路调控心肌成纤维细胞表型的双稳态切换^[28], (C) 集成了 FAK 抑制和 ROS 清除功能的水凝胶敷料用于特异性皮炎的力-化协同治疗^[29], (D) 装载维替泊芬的抗菌水凝胶微针通过阻断力学传导信号促进皮肤再生^[32]。

加强,放大触发下游信号,如 Ca^{2+} 和 YAP,并通过干扰正反馈回路逆转了成纤维细胞表型转变的标志物,提出了纤维化疾病的治疗新靶点[见图 4(B)]^[28]。

4.2 生物材料在干预力学转导通路中的应用

细胞在感受到来自 ECM 或邻近细胞的力学刺激后,由细胞膜表面力学感受器所连接的细胞骨架或由离子通道控制的离子含量发生变化,将力学信号传递至细胞内。多种力转导分子(FAK、PI3K/Akt、RhoA/ROCK 等)与肌动蛋白骨架建立物理上的连接,进一步触发细胞内信号转导通路。Chen 等^[29]通过单细胞 RNA 测序确定了皮肤移植过程中力学转导信号通路上调,筛选出了 FAK 作为力转导干预靶点,并将含有 FAK 抑制剂的水凝胶作为皮

肤敷料以改善皮肤移植后的愈合并减少挛缩和疤痕形成[见图 4(C)]。西安交通大学徐峰团队研究发现,搔抓增强的特异性皮炎中 FAK 磷酸化高表达,并开发了递送 FAK 抑制剂与活性氧清除纳米粒子的水凝胶敷料,实现了特异性皮炎的力-化协同治疗。此外,一些转录分子(如 YAP)可以在细胞骨架张力的作用下进入细胞核并发挥功能^[30]。中国科学院龙勉团队总结了干预 YAP 信号传导在多种肝病中的治疗潜能,强调了靶向药物的合理设计和利用生物材料实现细胞特异性递送在临床应用中广阔的前景^[31]。暨南大学郭瑞团队开发了一种生物相容性可拆卸的水凝胶微针系统,将 YAP 抑制剂维替泊芬(verteporfin, VP)整合到微针阵列中,抑制了 YAP 信号导致的伤口愈合后疤痕的产生[见

图 4(D)]^[32]。天津大学刘文广团队制备了一种抑制 YAP 的纳米药物交联自免疫调节多糖注射水凝胶,通过抑制炎症、清除活性氧协同力学转导干预,实现了心肌梗死的治疗^[30]。

5 总结与展望

本文介绍了 2022 年以来生物材料与多尺度力治疗学交叉研究的进展。从金属材料到水凝胶与纳米药物,生物材料作为灵活高效的工具,始终助力着力治疗学的研究与应用。用于力治疗的生物材料,朝着与在体组织力学性质匹配,多功能整合与力-化协同治疗的方向发展。材料、力学、医学、工程等多学科的深度交叉驱动加速了这一发展进程。然而,力治疗学研究仍面临着诸多挑战。首先,力治疗学的研究及应用对象依然较窄,集中于肿瘤、心血管、口腔、腱骨等组织。力学疗法与新兴的生化治疗手段(如免疫治疗、CRISPR 等)结合不够紧密。为此,西安交通大学郭卉团队联合美国圣路易斯大学 Silviya P. Zustiak 教授与 Guy M. Genin 教授在 *Advanced Drug Delivery Review* 杂志组建了“物理微环境与免疫治疗”特刊^[33]。尽管受到了国内外学者的广泛关注,但拓宽力治疗应用领域、丰富力治疗技术手段仍然任重道远。此外,力治疗相关研究的临床应用和产业转化依然任重道远,这需要解决力治疗应用中生物材料的生物相容性和长期安全性相关的挑战,并推动标准化方案和相关监管框架的建立,以确保生物材料在力治疗中的安全有效实施。最后,力-精准治疗的实现依然困难。这固然受限于生物体复杂且耦合的力学环境与生化环境,但也对深入理解生物力学与力学生物学机制、提高生物材料可控性与功能整合等方面提出了更高的要求。近年来,人工智能(artificial intelligence, AI)的高速发展也为力-精准治疗的实现增添了新的助力,AI 辅助的材料设计、药物筛选与力学分析等应用已被广泛报道。通过 AI 理解生命进程复杂的力-化耦合机制,建立疾病疗效-力学干预的精准量化关系,设计个性化生物材料与力治疗方案可能成为未来研究的重点。

参考文献:

- [1] EVANS ND, OREFFO RO, HEALY E, et al. Epithelial mechanobiology, skin wound healing, and the stem cell niche [J]. *J Mech Behav Biomed*, 2013, 28: 397-409.
- [2] CAI C, ZHU H, CHEN Y, et al. Mechanoactive nanocomposite hydrogel to accelerate wound repair in movable parts [J]. *ACS Nano*, 2022, 16(12): 20044-20056.
- [3] THEOCHARIDIS G, YUK H, ROH H, et al. A strain-programmed patch for the healing of diabetic wounds [J]. *Nat Biomed Eng*, 2022, 6(10): 1118-1133.
- [4] LU Y, REN T, ZHANG H, et al. A honeybee stinger-inspired self-interlocking microneedle patch and its application in myocardial infarction treatment [J]. *Acta Biomater*, 2022, 153: 386-398.
- [5] JIANG X, FENG T, AN B, et al. A bi-layer hydrogel cardiac patch made of recombinant functional proteins [J]. *Adv Mater*, 2022, 34(19): 2201411.
- [6] JIA Y, FENG J, FENG Z, et al. An endoscopically compatible fast-gelation powder forms Janus-adhesive hydrogel barrier to prevent postoperative adhesions [J]. *P Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120(6): e2219024120.
- [7] GHANTA RK, PUGAZENTHI A, ZHAO Y, et al. Influence of suprphysiologic biomaterial stiffness on ventricular mechanics and myocardial infarct reinforcement [J]. *Acta Biomater*, 2022, 149: 30-39.
- [8] WANG B, LEE RJ, TAO L. First-in-human transcatheter endocardial alginate-hydrogel implantation for the treatment of heart failure [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(4): 326-326.
- [9] DING SL, LIU X, ZHAO XY, et al. Microcarriers in application for cartilage tissue engineering: Recent progress and challenges [J]. *Bioact Mater*, 2022, 17: 81-108.
- [10] GU M, FAN S, ZHOU G, et al. Effects of dynamic mechanical stimulations on the regeneration of *in vitro* and *in vivo* cartilage tissue based on silk fibroin scaffold [J]. *Compos Part B Eng*, 2022, 235: 109764.
- [11] ZHANG S, JIA Y, LIU J, et al. A viscoelastic alginate-based hydrogel network coordinated with spermidine for periodontal ligament regeneration [J]. *Regen Biomater*, 2023, 10: rbad009.
- [12] ZHU M, LI W, DONG X, et al. *In vivo* engineered extracellular matrix scaffolds with instructive niches for oriented tissue regeneration [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 4620.
- [13] WOODS I, O'CONNOR C, FRUGOLI L, et al. Biomimetic scaffolds for spinal cord applications exhibit stiffness-dependent immunomodulatory and neurotrophic characteristics [J]. *Adv Healthc Mater*, 2022, 11(3): 2101663.
- [14] XIE X, LI Z, YANG X, et al. Biomimetic nanofibrillar

- hydrogel with cell-adaptable network for enhancing cellular mechanotransduction, metabolic energetics, and bone regeneration [J]. *J Am Chem Soc*, 2023, 145(28): 15218-15229.
- [15] MA HY, LI Q, WONG WR, *et al.* LOXL4, but not LOXL2, is the critical determinant of pathological collagen cross-linking and fibrosis in the lung [J]. *Sci Adv*, 2023, 9(21): eadf0133.
- [16] ZHU S, ZHANG T, GAO H, *et al.* Combination therapy of Lox inhibitor and stimuli-responsive drug for mechanochemically synergistic breast cancer treatment [J]. *Adv Healthc Mater*, 12(21): e2300103.
- [17] ZHANG D, WANG G, YU X, *et al.* Enhancing CRISPR/Cas gene editing through modulating cellular mechanical properties for cancer therapy [J]. *Nat Nanotechnol*, 2022, 17(7): 777-787.
- [18] SONG Y, SOTO J, CHEN B, *et al.* Transient nuclear deformation primes epigenetic state and promotes cell reprogramming [J]. *Nat Mater*, 2022, 21(10): 1191-1199.
- [19] XU Z, LI Y, LI P, *et al.* Soft substrates promote direct chemical reprogramming of fibroblasts into neurons [J]. *Acta Biomater*, 2022, 152: 255-272.
- [20] ADU-BERCHIE K, LIU Y, ZHANG DK, *et al.* Generation of functionally distinct T-cell populations by altering the viscoelasticity of their extracellular matrix [J]. *Nat Biomed Eng*, 2023, 7(11): 1374-1391.
- [21] FENG T, FANG F, ZHANG C, *et al.* Fluid shear stress-induced exosomes from liver cancer cells promote activation of cancer-associated fibroblasts via IGF2-PI3K axis [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2022, 27(3): 104.
- [22] DAI W, DONG Y, HAN T, *et al.* Microenvironmental cue-regulated exosomes as therapeutic strategies for improving chronic wound healing [J]. *NPG Asia Mater*, 2022, 14(1): 75.
- [23] YU W, LI S, GUAN X, *et al.* Higher yield and enhanced therapeutic effects of exosomes derived from MSCs in hydrogel-assisted 3D culture system for bone regeneration [J]. *Biomater Adv*, 2022, 133: 112646.
- [24] WANG R, LIAO L, HUANG X, *et al.* Mechano-responsive microRNA-functionalized PDLSC exosomes as a novel therapeutic for inflammatory bone loss in periodontitis [J]. *Chem Eng J*, 2023, 458: 141488.
- [25] 张欢, 赵国清, 冯锦腾, 等. 力敏感受体介导细胞功能调控的力学生物学研究[J]. *力学进展*, 2023, 53(1): 48-153.
- [26] MA S, DUBIN AE, ROMERO LO, *et al.* Excessive mechanotransduction in sensory neurons causes joint contractures [J]. *Science*, 2023, 379(6628): 201-206.
- [27] WU Y, XU X, LIU F, *et al.* Three-dimensional matrix stiffness activates the Piezo1-AMPK-autophagy axis to regulate the cellular osteogenic differentiation [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2023, 9(8): 4735-4746.
- [28] NIU L, CHENG B, HUANG G, *et al.* A positive mechanobiological feedback loop controls bistable switching of cardiac fibroblast phenotype [J]. *Cell Discov*, 2022, 8(1): 84.
- [29] CHEN K, HENN D, JANUSZYK M, *et al.* Disrupting mechanotransduction decreases fibrosis and contracture in split-thickness skin grafting [J]. *Sci Transl Med*, 14(645): eabj9152.
- [30] JIA Y, HU J, AN K, *et al.* Hydrogel dressing integrating FAK inhibition and ROS scavenging for mechano-chemical treatment of atopic dermatitis [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 2478.
- [31] LI N, ZHANG X, ZHOU J, *et al.* Multiscale biomechanics and mechanotransduction from liver fibrosis to cancer [J]. *Adv Drug Delivery Rev*, 2022, 188: 114448.
- [32] WEI C, YOU C, ZHOU L, *et al.* Antimicrobial hydrogel microneedle loading verteporfin promotes skin regeneration by blocking mechanotransduction signaling [J]. *Chem Eng J*, 2023, 472: 144866.
- [33] XU F, GUO H, ZUSTIAK SP, *et al.* Targeting the physical microenvironment of tumors for drug and immunotherapy [J]. *Adv Drug Delivery Rev*, 2023, 196: 114768.