

文章编号: 1004-7220(2021)04-0604-08

基质刚度调节细胞-细胞外基质间黏附对 肿瘤细胞迁移影响的模型研究

张颖^{1a}, 王钰岚^{1a}, 王楷群^{1a}, 魏延^{1a}, 黄隽^{1a,1b}, 陈维毅^{1a,1b}, 单彦虎²

(1. 太原理工大学 a 生物医学工程学院, 生物医学工程系, 纳米生物材料与再生医学研究中心, b 生物医学工程研究所, 山西材料强度与结构冲击重点实验室, 太原 030024; 2. 中北大学 仪器电子学院, 太原 030051)

摘要: **目的** 研究细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 刚度对细胞和 ECM 间黏附及肿瘤迁移的影响。 **方法** 建立基于网状波茨模型 (cellular Potts model, CPM), 模拟肿瘤细胞生长与细胞间免疫反馈过程, 观察细胞力学行为改变对细胞-ECM 黏附的影响状况, 分析不同 ECM 下肿瘤细胞迁移的变化。 **结果** ECM 刚度变化会影响肿瘤细胞的迁移速度。 ECM 刚度改变调节细胞与 ECM 的黏附力, 黏附力改变影响细胞的迁移速度。 **结论** 细胞的迁移和分布模式与 ECM 黏附性以及刚度密切相关。 基质刚度增加促进肿瘤细胞在较低刚度下迁移, 而基质刚度进一步增加抑制肿瘤细胞迁移。 研究结果可进一步揭示 ECM 动态变化、黏附大小及肿瘤细胞迁移的力学表现。

关键词: 肿瘤细胞; 细胞生长; 细胞迁移; 细胞黏附; 细胞外基质; 网状波茨模型

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2021.04.016

Influences of Cell-ECM Adhesion on Migration of Tumor Cells Regulated by ECM Stiffness: A Model Study

ZHANG Ying^{1a}, WANG Yulan^{1a}, WANG Kaiqun^{1a}, WEI Yan^{1a,1b}, HUANG Di^{1a,1b}, CHEN Weiyi^{1a,1b}, SHAN Yanhu²

(1a. Research Center for Nano-Biomaterials & Regenerative Medicine, College of Biomedical Engineering, Department of Biomedical Engineering; 1b. Shanxi Key Laboratory of Material Strength & Structural Impact, Institute of Biomedical Engineering, Taiyuan University of Technology, Taiyuan 030024, China; 2. School of Instrument and Electronics, North University of China, Taiyuan 030051, China)

Abstract: Objective To study the influence of cell-extracellular matrix (ECM) adhesion on migration of tumor cells regulated by ECM stiffness. **Methods** The cellular Potts model (CPM) was established to simulate tumor cell growth and cellular immune feedback system. The effects from mechanical behavior of cells on cell-ECM adhesion were observed, and the migration of tumor cells under different ECM was analyzed. **Results** The ECM stiffness could influence the migration rate of tumor cells. The change of ECM stiffness regulated the adhesion force between cells and ECM, and the change of adhesion force would influence the migration rate of cells. **Conclusions** The migration and distribution patterns of cells are closely related to the adhesion and stiffness of ECM. The increase in ECM stiffness can effectively promote the migration rate of tumor cells, and the further increase in ECM stiffness inhibits the migration of tumor cells. These findings may further reveal dynamic changes of ECM, adhesion and mechanical performance of tumor cell migration.

收稿日期: 2020-07-14; 修回日期: 2020-09-05

基金项目: 国家自然科学基金项目 (11502156, 11632013, 11502158, 51503140)

通信作者: 王楷群, 副教授, E-mail: wangkaiqun@tyut.edu.cn

Key words: tumor cell; cell growth; cell migration; cell adhesion; extracellular matrix (ECM); cellular Potts model (CPM)

肿瘤被认为是世界上最严重的疾病之一。有半数以上肿瘤的5年生存率很难达到50%^[1]。其中,最主要的原因是癌细胞的扩散能力极强,癌细胞转移(继发性肿瘤)是90%癌症死亡的原因^[2-3]。因此,了解肿瘤微环境对肿瘤细胞扩散的作用机制具有重要意义。肿瘤周围生活环境的主要组成部分是细胞外基质(extracellular matrix, ECM), ECM的大分子复杂网络具有较为独特的物理、生化和生物力学特点。异常基质可直接促进细胞的转化和转移,进而影响肿瘤的进展^[4]。有研究利用实验技术探讨细胞与ECM之间力学特性对细胞迁移的影响。例如,间充质干细胞分化为具有不同表型的细胞,这取决于周围机械环境的刚度^[5]。Kumar等^[6]研究表明,肿瘤的快速发展和由于肿瘤细胞迁移到脑实质,这被认为涉及肿瘤细胞与ECM之间的异常相互作用。也有研究使用数学模型探究基质在胶质瘤侵袭中的作用^[7-8]。在基质中,生物力学变化对肿瘤细胞的发育至关重要^[9]。但随着一定病理条件的形成,异常的基质会增加其硬度,促进肿瘤细胞的发育。

细胞是动态机器,可识别多种生物物理刺激,一旦激活,它们的感知机制就会触发形态、行为和功能状态的调节^[10-11]。细胞通过感知机械感应区分不同的ECM刚度程度进而调节细胞的运动能力,这个过程由细胞与周围环境黏附的结构来驱动,此结构称为局灶黏连^[12]。细胞通过局灶黏连在细胞骨架和基质之间形成物理联系,感知周围ECM的机械性质。

然而,细胞与基质的异常关系会导致肿瘤细胞的异常迁移。Sun等^[13]研究发现,在盐霉素治疗下抑制肝癌细胞的侵袭会增加细胞的硬度。研究表明,ECM力学性质可能从根本上改变胶质母细胞瘤细胞在体内外的迁移。例如,在弹性体薄膜上培养的SNB19细胞迁移率与基质的机械性能相关^[14]。由于这些行为是肿瘤进展的关键,故越来越多的工作开始着手解决细胞和ECM相互作用时关键介体的功能性贡献。

癌细胞能够侵袭周围ECM,这取决于细胞间的

黏附蛋白,依赖于整合素介导的对基质的黏附^[15]。在整合素作用下,促进细胞骨架的改变,以及激活对细胞黏附、迁移至关重要的下游信号通路,表明细胞-ECM的黏附分子与癌细胞转移密切相关。因此,深入了解细胞-ECM的调控过程对肿瘤治疗具有重要意义。已有研究表明,ECM刚度可显著调控细胞与ECM的黏附性,即ECM刚度通过影响细胞-ECM黏附动态调节肿瘤细胞的迁移^[10]。

尽管已有细胞刚度以及细胞-ECM对迁移影响的研究,但是有关ECM刚度对黏附耦合作用的影响还鲜有报道。本文基于网状波茨模型(cellular Potts model, CPM)研究肿瘤细胞在基质上的迁移^[16]。CPM尤其适用于模拟由形状和灵活的细胞邻域关系决定的相互作用的细胞群体,以及动态变化的空间结构来调节相互作用的细胞和分子过程。由于CPM的优点,利用CPM研究细胞力学行为和ECM对肿瘤生长的影响显得尤为合理。ECM具有实时动态变化的能力,模拟刚度变化对肿瘤细胞性能影响的过程,与实际肿瘤细胞环境相吻合^[17]。模型中考虑了细胞-ECM黏附和ECM刚度。该模型在CompuCell3D软件中实现,具有以下特点:①与其他模型相比,该模型在细胞和ECM之间的关系方面更为完善。本文重点研究细胞-ECM间黏附分子浓度变化对肿瘤细胞迁移的影响。②所建立的模型清楚地研究了ECM力学性质和ECM刚度动态变化对黏附分子浓度的影响,进而影响肿瘤细胞的迁移。因此,本文通过构建CPM研究ECM刚度动态变化对细胞迁移的影响。不同的癌症临床疗法常导致细胞力学特性的改变。通过有效分析细胞力学特性对肿瘤进展的影响机制,可以从生物物理学的角度研究和评价靶向治疗方案。

1 方法

基于CPM模拟细胞行为,这是一种基于网格、多细胞、组织表征的随机方法。生物细胞被视为离散实体,每个细胞在规则晶格上具有体积、表面积和内在能动性的特征值^[18-20]。模拟区域由生物细胞和ECM层占据。生物细胞可以表示为1组点阵

像素。ECM 被定义为由固定在模拟空间底部的一系列广义细胞组成的薄层,生物细胞种群驻留在薄层上。ECM 是固定的,以保持其形状。

此 CPM 使用固定细胞晶格上体素的空间扩展域来表示细胞。生物细胞(称为广义细胞)由像素的集合表示,这些像素由 σ 表示的相同索引。同一种细胞具有相同的细胞类型代号 $\tau(\sigma)$ 。本文模型中,确定了 3 种不同的广义细胞类型: $\tau = 0$ (培养基), $\tau = 1$ (增殖性肿瘤细胞), $\tau = 2$ (ECM)。为了模拟广义细胞的动力学,使用两个约束形式的有效能量项来决定,其基本公式为 Hamilton 方程^[19]:

$$H = \sum_{i,j} J(\tau(\delta_i), \tau(\delta_j))(1 - \delta(\delta_i, \delta_j)) + \lambda \sum_i (v(\delta_i) - V(\delta_i))^2 \quad (1)$$

式中:第 1 部分的求和计算相邻细胞间黏附的相互作用;方程的第 2 项由于体积约束而计算出有效能量。系数 λ 用于表示细胞的硬度, λ 越大,单元体积的波动就越小。模型采用蒙特卡罗方法进行迭代,随机地进行多次索引-复制尝试,其随机概率是由 Boltzmann 函数决定:

$$P = \begin{cases} \exp\left(-\frac{\Delta H}{T_m}\right), \Delta H > 0, \\ 1, \Delta H \leq 0 \end{cases} \quad (2)$$

式中: ΔH 为复制发生时有效能量的变化; T_m 代表细胞膜波动的幅度。给定广义单元 $\Delta H/T_m$ 比值的平均值决定了单元边界的波动幅度。本文可以通过改变 T_m 或 ΔH 来实现适当的细胞移动性。在模型中,细胞通过黏附、因子分泌和细胞迁移与细胞间及周围 ECM 相互作用。图 1 所示为 ECM 刚度影响肿瘤细胞迁移的流程。

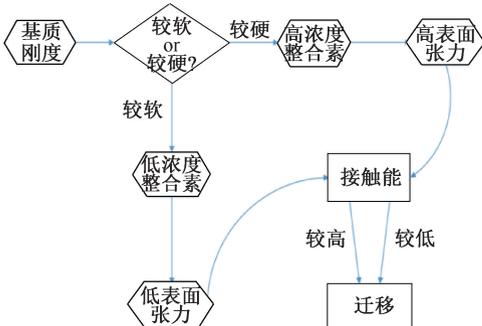


图 1 基质刚度影响肿瘤细胞迁移流程图

Fig. 1 Flow chart of tumor cell migration affected by matrix stiffness

细胞主要通过黏附作用与相邻细胞及周围 ECM 和 ECM 组织相互作用,这是维持和改变组织形态中最重要的相互作用之一。黏附模型是复杂的,本文利用下式设定每个细胞表面的黏附分子数量,从而为每个细胞设置单独的黏附力。当细胞相互接触时,产生的能量是一个细胞和另一个细胞的黏附分子相互作用的产物^[21]:

$$E_{\text{adhesion}} = \sum_{i,j, \text{neighbors}} \left(- \sum_{m,n} k_{mn} F(N_m(i), N_n(i)) \right) (1 - \delta_{\sigma(i), \sigma(j)}) \quad (3)$$

式中: $- \sum_{m,n} k_{mn} F(N_m(i), N_n(i))$ 表示 $\sigma(i)$ 和 $\sigma(j)$ 两种细胞类型的接触能; m 和 n 代表黏附分子的类别; $1 - \delta_{\sigma(i), \sigma(j)}$ 计算属于不同细胞的体素之间的能量。在本模型中,遵循肿瘤分层模型的假设^[22],细胞与 ECM 的黏附是由整合素(integrin, Int)介导,将黏附强度简化为两个黏合对象之间的黏合数量与每个黏合强度的乘积。在模型中,键的形成对总有效能贡献了一个负能量,而打破键需要的能量至少等于该键结合能的能量。根据模型,肿瘤细胞和 ECM 之间产生的黏附能用表面张力公式表示:

$$\gamma = - \min(\text{Int}, \text{FN}) \cdot \text{Binding Parameter}(\text{Int}, \text{FN}) + \frac{1}{2} [\min(\text{Cad}, \text{Cad}) \times (\text{Binding Parameter}(\text{Cad}, \text{Cad}))] \quad (4)$$

式中:Int 为介导细胞与基质间黏附的整合素,Cad 为介导细胞与细胞间黏附的钙黏蛋白, FN 为纤连蛋白。正表面张力使细胞倾向于聚集,而负表面张力使细胞更容易侵入周围的介质。

在模型中,用一系列反应-扩散方程和稳态方程来描述系统中的化学浓度场的运输。在肿瘤生长部分,肿瘤细胞的增殖取决于葡萄糖(glucose, GLU)的浓度, GLU 是从周围 ECM 中分泌出来^[19]。肿瘤细胞对 GLU 具有趋化作用^[23]。肿瘤细胞靶体积受 GLU 浓度调节公式如下:

$$\frac{dV_T}{dt} = \frac{G_{\text{max}} C_{\text{GLU}}}{C_{\text{GLU}} + C_{\text{GLU0}}} \quad (5)$$

式中: G_{max} 为常数; V_T 为细胞的目标体积; C_{GLU} 为细胞质心处的 GLU 浓度; C_{GLU0} 为增长率为最大值 50% 时的浓度。营养物质 GLU 浓度变化由反应扩散方程确定,它可以由一个偏微分方程来表示:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \nabla^2 C - kC + \text{secretion} \quad (6)$$

式中: D 为扩散系数; k 为衰减系数,代表细胞对于GLU的消耗; C 为GLU浓度;而secretion为ECM对于GLU的分泌系数。

模型基于CompuCell3D软件实现,模拟域的像素尺寸为 $100 \times 100 \times 40$ 。在初始设置中,每个单元被假定为1个尺寸为 $2 \times 2 \times 2$ 像素的立方体。在本文的模拟中,1个像素被设置为10;模拟域中的生物细胞大小一般符合实际细胞^[17]。细胞分裂周期假设为20 h,相当于1个细胞周期的300个蒙特卡罗步骤(Monte Carlo step, MCS)^[24]。模型中使用的参数如表1所示。

2 结果

由蛋白聚糖和纤维蛋白组成的ECM是细胞生长的支架,在细胞增殖、分化和生存中起着不可或

表1 模型参数

Tab.1 Model parameter table

| 参数 | 描述 | 取值 |
|---------------------------------------|----------------|-------------------|
| $\sigma(i)$ | 细胞网格位置代号 | — |
| $\pi\sigma(i)$ | 细胞类型 | 0=培养基,1=肿瘤细胞,2=基质 |
| $J_{\tau(\sigma(i)),\tau(\sigma(j))}$ | 黏附能 | 8 肿瘤细胞间 |
| T_m | 细胞膜波动幅度 | 20 |
| λ | 硬度 | 10 肿瘤细胞 |
| $V_T(\sigma)$ | 目标体积 | 20 肿瘤细胞 |
| $V(\sigma)$ | σ 的当前体积 | — |
| S_{GLU} | 葡萄糖分泌速率 | 0.4/ MCS·pixel |
| R_c | 单个肿瘤细胞大小 | 20 μm |
| t | 每一步对应的时间 | 4 min/MCS |
| D | 扩散系数 | 0.16 |

缺的作用。在本模型中,生物细胞由一系列广义细胞组成,并种植在ECM基底上。肿瘤细胞在基质上生长的示意模型如图2所示,其中生物细胞为绿色,蓝色薄膜为ECM。

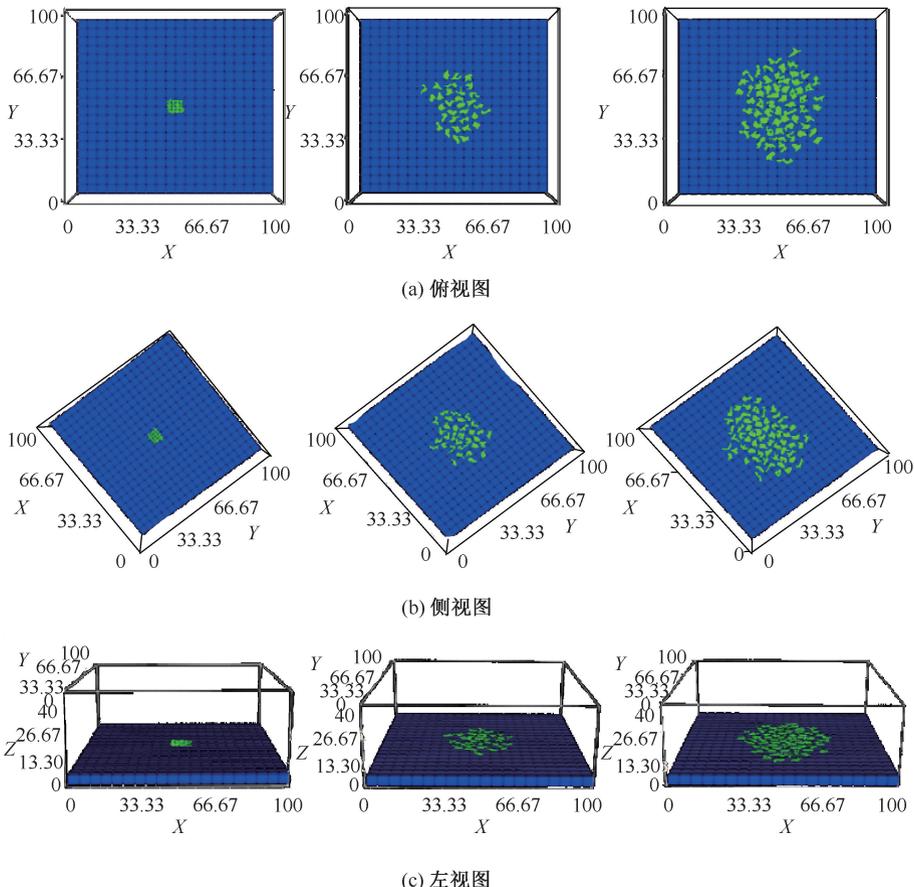


图2 所开发肿瘤细胞在基质上生长的示意模型延时图像

Fig.2 Time-lapse images of the developed model (a) Vertical view, (b) Side view, (c) left view

2.1 细胞-ECM 黏附的影响

由于细胞-ECM 黏附是细胞迁移的控制以及预测参数,本文首先研究调节细胞-ECM 黏附对细胞迁移的影响。最初,ECM 的刚度设置为 5,并且设置不同的细胞-ECM 黏附力参数 $J_{cell-ECM}$ 。 $J_{cell-ECM}$ 越大,则细胞-细胞 ECM 附着力越低。以肿瘤细胞在不同细胞-ECM 黏附下迁移的最大位置来表示细胞迁移的能力,对于每种条件在 3 000 MCS 时间内进

行模拟,并重复进行统计数据。由图 3 所示肿瘤细胞在不同细胞-ECM 黏附下的分布可知,随着细胞与 EMC 黏附力 $J_{cell-ECM}$ 的增加,细胞黏附力减弱促进了癌细胞在 ECM 中的迁移,使细胞和 ECM 之间的低能量接触成为可能,有利于肿瘤细胞营养及生长因子的供应。本文计算结果表明,对于癌细胞的迁移,在微环境中起作用的细胞-ECM 动力学是必要的。较小的 $J_{cell-ECM}$ 减少了肿瘤细胞的迁移。

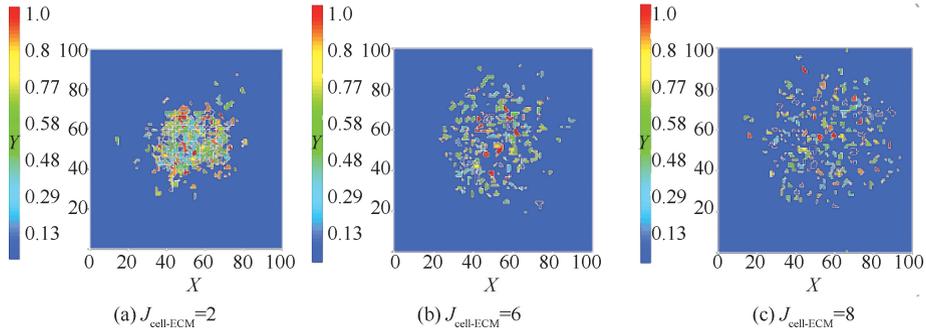


图3 肿瘤细胞在不同细胞-ECM 黏附下分布

Fig.3 Distribution pattern of tumor cells under different cell-ECM adhesion (a) $J_{cell-ECM} = 2$, (b) $J_{cell-ECM} = 6$, (c) $J_{cell-ECM} = 8$

2.2 ECM 刚度变化改变细胞-ECM 黏附对肿瘤细胞迁移的影响

ECM 在不同刚度下便显出不同的结构形态,细胞形态改变影响 ECM 的力学性能。细胞运动产生的力通过细胞骨架和局灶性黏连 (focal adhesion, FA) 传递给 ECM,不同刚度的 ECM 可向细胞提供不同的反馈^[25]。随着癌症的发展,连续突变会导致细胞-细胞黏附力降低和细胞-ECM 黏附力增加。本文采用上述理论评估 ECM 刚性变化如何调节肿瘤细胞的生物学特性,包括细胞生长和迁移特性。

为了探究细胞-ECM 力学特性变化对肿瘤细胞的生物学特征的影响,在本模型中,ECM 刚度变化通过正弦函数 $\lambda_{ECM} = k \sin(k_1(x-50))$ 来表征 (k, k_1 为常数),且整合素的浓度与 ECM 刚度成正比^[26-27] (见图 4)。黏附分子被认为是细胞-细胞或细胞-ECM 之间细胞界面上黏附能的主要决定因素。因此,基于此模型,本文研究 ECM 硬度对整合素介导的细胞迁移的影响。结果表明,ECM 的机械识别决定了细胞的活性和功能。

肿瘤的迁移和扩散是癌症发展的一个必要过

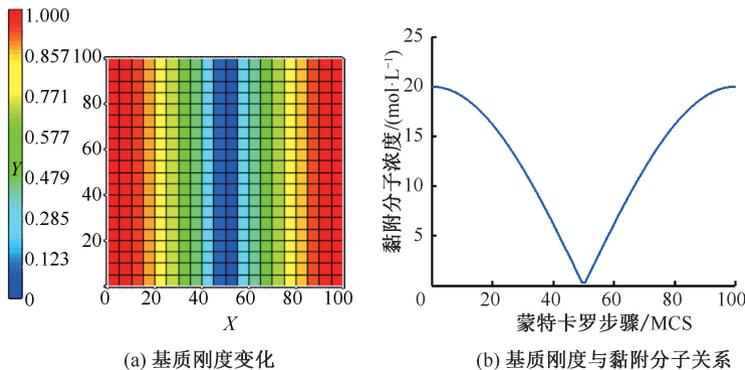


图4 细胞外基质刚度变化及其与黏附分子浓度关系

Fig.4 Variation of ECM stiffness and its relationship with adhesion molecule concentration

(a) Matrix stiffness variation, (b) Relationship between matrix stiffness and adhesion molecular

程。大量体外实验表明,癌细胞与周围肿瘤微环境,特别是 ECM 之间的相互作用是肿瘤细胞迁移的关键决定因素^[28]。通过细胞-ECM 动态变化探究肿

瘤细胞的迁移,可以发现肿瘤细胞在生长一段时间后,在横向 ECM 刚度较大的位置肿瘤细胞与 ECM 之间的张力和黏附力越来越大,迁移较慢(见图 5)。

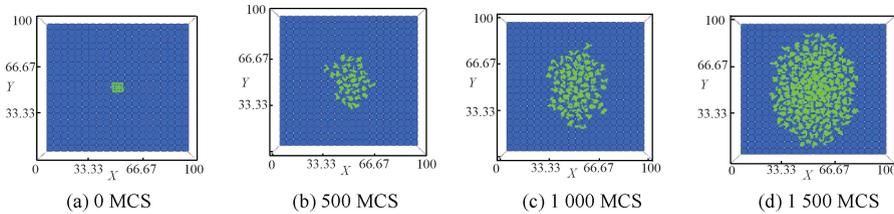


图 5 不同时间下肿瘤细胞在不同刚度下迁移分布

Fig.5 Changes in migration distribution pattern of tumor cells under different ECM stiffness

(a) 0 MCS, (b) 500 MCS, (c) 1 000 MCS, (d) 1 500 MCS

为证明这一结果,进一步研究在不同 ECM 刚度下细胞-ECM 间黏附变化对细胞迁移机制的影响,获得肿瘤细胞迁移的位置和速度(见图 6)。在每 50 MCS 中,使用该模型记录细胞分别在横向和纵向迁移的位置,在横向方向,中间刚度最低,向两侧逐渐增大,且随着时间逐渐增加,对应着刚度增大,纵向方向同一个坐标刚度保持不变。由不同 ECM 刚度下肿瘤细胞的迁移位置可以看出,在纵向比横向更快迁移至边界[见图 6(a)],并且

细胞的迁移速度先增加后下降[见图 6(b)]。为了证明本模型及其模拟可以定量地再现实验数据,本文将模拟数据进行拟合[见图 6(c)]。可以看出,仿真结果与实验数据相比,在受 ECM 刚度变化影响下具有相同的迁移能力。模型结果表明,迁移速度与 ECM 刚度存在双相依赖性,ECM 刚度的增加促进肿瘤细胞在较低刚度下的迁移,而 ECM 刚度的进一步增加抑制了肿瘤细胞的迁移。

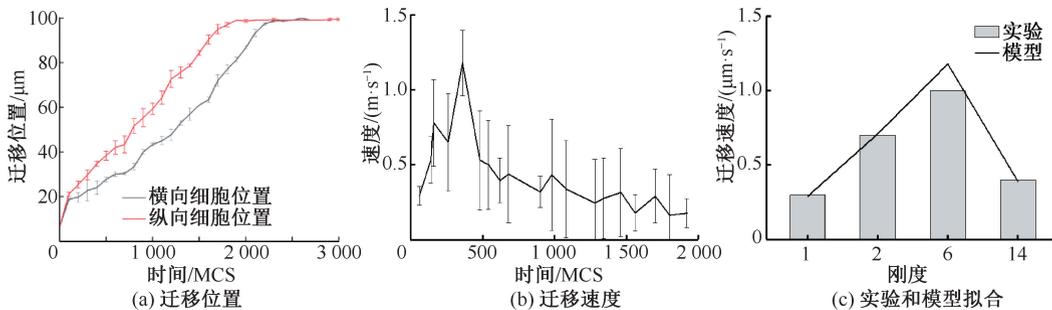


图 6 肿瘤细胞在不同刚度下的迁移能力

Fig.6 Migration ability of tumor cells under different stiffness (a) Migration positions, (b) Migration rate,

(c) Model and experimental fitting diagram

3 讨论与结论

ECM 的力学行为显著影响肿瘤的进展。以往研究多从宏观上探讨刚性对肿瘤细胞迁移的影响,而有关细胞-ECM 间机械相互作用对肿瘤细胞生长和迁移影响的研究还不够深入。与现有的细胞生长模型相比,本文所建模型更详细地说明了细胞和 ECM 的力学性质及其相互作用如何影响肿瘤细胞的迁移。本模型已经被以前的实验和建模结果所

验证^[29-32]。从模型得到的结果表明,细胞-ECM 黏附分子、肌动蛋白细胞骨架和 ECM 刚度在推动癌症细胞转移的过程发挥重要作用。

通过研究细胞和 ECM 之间的机械相互作用有关的分子途径,了解到肿瘤细胞迁移至周围的 ECM,依赖于整合素介导的对 ECM 的黏附。基于此模拟了 ECM 是如何通过刚度的动态变化影响黏附分子的浓度,进而影响肿瘤细胞的迁移。模型结果表明,整合素的表达水平与细胞迁移速度存在双向

依赖性。在小的黏连处,细胞迁移速度快。随着黏连的增大和成熟(整合素的高表达),当黏连大而稳定时,细胞迁移速度减慢。在刚度较大的ECM上,肿瘤细胞需要聚集足够数量的整合素,增加的整联蛋白的表达会增加表面张力和细胞-ECM的黏附能。高的细胞-ECM黏附能会增强细胞对ECM的黏附力,从而降低肿瘤细胞运动性。

本文所建立的模型旨在研究肿瘤细胞在生长过程中对机械刺激的反应机制,并从生物物理学的角度探讨肿瘤细胞在各种临床治疗(如化疗)下发生异常的可能机制。然而,正如目前许多研究所表明,微环境对肿瘤的进展有着重要的影响。考虑到探索细胞与ECM之间界面相互作用的优势,后续研究将在模型中加入相关的信号通路,以进一步分析微环境对肿瘤进展的影响。通过研究肿瘤细胞在不同状态下相关信号分子表达的变化,可以准确地探讨靶分子的调控方式。

参考文献:

- [1] ALLEMANI C, MATSUDA T, DI CARLO V, *et al.* Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): Analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries [J]. *Lancet*, 2018, 391(10125): 1023-1075.
- [2] 冯西桥, 薛时磊, 李博, 等. 肿瘤力学生物学[J]. *医用生物力学*, 2018, 33(S1): 61-73.
FENG XQ, XUE SL, LI B, *et al.* Tumor biomechanics [J]. *J Med Biomech*, 2018, 33(S1): 61-73.
- [3] MARX V. Tracking metastasis and tricking cancer [J]. *Nature*, 2013, 494(7435): 133-136.
- [4] CROTTI S, PICCOLI M, RIZZOLIO F, *et al.* Extracellular matrix and colorectal cancer: How surrounding microenvironment affects cancer cell behavior [J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232(5): 967-975.
- [5] LI J, JUNG W, NAM S, *et al.* Roles of interactions between cells and extracellular matrices for cell migration and matrix remodeling [J]. *Multi-scale Extracellular Matrix Mech Mechanobiol*, 2017, 23(8): 247-282.
- [6] KUMAR S, PARDO EM, ULRICH TA. The mechanical rigidity of the extracellular matrix regulates the structure, motility, and proliferation of glioma cells [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(10): 4167-4174.
- [7] RUBENSTEIN B, KAUFMAN L. The role of extracellular matrix in glioma invasion: A cellular Potts model approach [J]. *Biophys J*, 2008, 95(12): 5661-5680.
- [8] ARCIERO JC, JACKSON TL, KIRSCHNER DE. A mathematical model of tumor-immune evasion and siRNA treatment [J]. *Discrete Cont Dyn-A*, 2012, 4(1): 39-58.
- [9] 刘秋萍, 田博仁, 罗庆, 等. 基质刚度对肝癌细胞增殖及糖代谢的影响[J]. *医用生物力学*, 2019, 34(2): 133-138.
LIU QP, TIAN BR, LUO Q, *et al.* Effects of matrix stiffness on proliferation and glucose metabolism of hepatocellular carcinoma cells [J]. *J Med Biomech*, 2019, 34(2): 133-138.
- [10] FUSCO S, PANZETTA V, NETTI PA, *et al.* Mechanosensing of substrate stiffness regulates focal adhesions dynamics in cell [J]. *Meccanica*, 2017, 52(14): 3389-3398.
- [11] ULRICH TA, JUAN PARDO EM, KUMAR S. The mechanical rigidity of the extracellular matrix regulates the structure, motility, and proliferation of glioma cells [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(10): 4167-4174.
- [12] KUO JC. Focal adhesions function as a mechanosensor [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2014, 126(3): 55-73.
- [13] SUN M, CHI G, LI P, *et al.* Effects of matrix stiffness on the morphology, adhesion, proliferation and osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells [J]. *Int J Med Sci*, 2018, 15(3): 257-268.
- [14] ULRICH TA, JUAN PARDO EM, KUMAR S. The mechanical rigidity of the extracellular matrix regulates the structure, motility, and proliferation of glioma cells [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(10): 4167-4174.
- [15] GKRETSI V, STYLIANOPOULOS T. Cell adhesion and matrix stiffness: Coordinating cancer cell invasion and metastasis [J]. *Front Oncol*, 2018, 8(8): 145.
- [16] JOHN K. mathematical modelling of cancer growth and development adhesion, stem cells and structure [D]. Dundee: University of Dundee, 2014: 31-36.
- [17] LI JF, JOHN L. The effects of cell compressibility, motility and contact inhibition on the growth of tumor cell clusters using the cellular Potts model [J]. *J Theor Biol*, 2014, 343(2): 79-91.
- [18] SWAT MH, HESTER SD, BALTER AI, *et al.* Multicell simulations of development and disease using the CompuCell3D simulation environment [J]. *Methods Mol Biol*, 2009, 500(1): 361-428.
- [19] SWAT MH, THOMAS GL, BELMONTE JM, *et al.* Multi-scale modeling of tissues using CompuCell3D [J]. *Methods Cell Biol*, 2012, 110(4): 325-366.
- [20] KELLY J. Mathematical modeling of cancer growth and development adhesion, stem cells and structure [D]. Dundee: University of Dundee, 2014: 31-36.
- [21] ANDASARI V, LV D, SWAT M, *et al.* Computational

- model of wound healing: EGF secreted by fibroblasts promotes delayed re-epithelialization of epithelial keratinocytes [J]. *Integr Biol*, 2018, 10(10): 605-634.
- [22] SWAT MH, THOMAS GL, SHIRINIFARD A, *et al.* Emergent stratification in solid tumors selects for reduced cohesion of tumor cells: A multi-cell, virtual-tissue model of tumor evolution using CompuCell3D [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0127972.
- [23] SUNG BH, WEAVER AM. Exosome secretion promotes chemotaxis of cancer cells [J]. *Cell Adhes Migr*, 2017, 11(2): 187-195.
- [24] BASERGA R. The relationship of the cell cycle to tumor growth and control of cell division: A review [J]. *Cancer Res*, 1965, 25(6): 581-595.
- [25] FUSCO S, PANZETTA V, NETTI PA. Mechanosensing of substrate stiffness regulates focal adhesions dynamics in cell [J]. *Meccanica*, 2017, 52(14): 3389-3398.
- [26] MALIK AA, GERLEE P. Mathematical modelling of cell migration: Stiffness dependent jump rates result in durotaxis [J]. *J Math Biol*, 2019, 78(7): 2289-2315.
- [27] CHENG B, LIN M, LI Y, *et al.* An integrated stochastic model of matrix-stiffness-dependent filopodial dynamics [J]. *Biophys J*, 2016, 111(9): 2051-2061.
- [28] CONWAYJRW, JACQUEMET G. Cell matrix adhesion in cell migration [J]. *Essays Biochem*, 2019, 63(5): 535-551.
- [29] BRAS GF, TAUBENSLAG KJ, ANDL C. The regulation of cell-cell adhesion during epithelial-mesenchymal transition, motility and tumor progression [J]. *Cell Adh Migr*, 2012, 6(4): 365-373.
- [30] CASTELLANOS MI, MAS-MORUNO C, GRAU A, *et al.* Functionalization of CoCr surfaces with cell adhesive peptides to promote HUVECs adhesion and proliferation [J]. *Appl Surf Sci*, 2017, 393(1): 82-92.
- [31] CUI G, DAN N, DAN W. Surface Modification of collagen films with dopamine to promote cell adhesion and proliferation [J]. *Mater Rev*, 2017, 31(2): 20-24.
- [32] BRUNER HC, DERKSEN PWB. Loss of E-cadherin-dependent cell-cell adhesion and the development and progression of cancer [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10(3): a029330.