

文章编号: 1004-7220(2023)02-0408-07

巨噬细胞力学信号转导通路的研究进展

邵佳琦, 李娟, 林军

(浙江大学医学院附属第一医院 口腔科, 杭州 310003)

摘要: 微环境中的机械力学刺激(如基质刚度、表面形貌、循环牵张),通过细胞膜上受体为巨噬细胞所感知,可沿着黏附蛋白分子链和细胞骨架向细胞核内传递,并转导为生化信号激活基因转录。机械力学刺激驱动巨噬细胞的黏附、增殖、迁移、极化等生物学行为,在疾病进展和组织再生中发挥相应作用。本文论述微环境中机械力学刺激对巨噬细胞表型和功能的影响,阐明巨噬细胞机械转导通路的相关机制,为靶向巨噬细胞的免疫调节型生物材料研发提供分子生物力学的新思路。

关键词: 生物力学; 力学转导; 巨噬细胞极化; 生物材料

中图分类号: R 318.01 **文献标志码:** A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2023.02.030

Advances in Mechanotransduction Pathway of Macrophage

SHAO Jiaqi, LI Juan, LIN Jun

(Department of Stomatology, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China)

Abstract: Mechanical stimulation in micro-environment (such as matrix stiffness, surface topography, cyclical stretch) can be perceived by macrophages through receptors on cell membrane, transmitted to the nucleus along the adhesion protein molecular chain and cytoskeleton, and also converted into biochemical signals to stimulate gene transcription. Mechanical stimulation drives various biological functions in macrophages, such as adhesion, proliferation, migration and polarization, thereby playing a corresponding role in disease progression and tissue regeneration. This study demonstrates the role of micro-environment mechanics in macrophages polarization and function, and elucidates the related mechanism of mechanotransduction pathway in macrophages, so as to provide molecular biomechanics insights into the development of macrophage-targeting immunomodulatory biomaterials.

Key words: biomechanics; mechanotransduction; macrophage polarization; biomaterials

巨噬细胞是免疫系统中的多能细胞,其可通过吞噬细菌和凋亡细胞来参与固有免疫,随后又将抗原提呈给其他免疫细胞来参与获得性免疫。巨噬细胞具有高度异质性和可塑性,在干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ)和脂多糖(lipopolysaccharide,

LPS)刺激下,巨噬细胞可极化为M1表型,特征表现为肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素 1β (interleukin- 1β , IL- 1β)、白介素6 (IL-6)等炎症因子分泌增加,从而介导炎症反应;而当受到白介素4 (IL-4)和白介素13 (IL-13)刺激时,可极

收稿日期:2022-04-20; 修回日期:2022-06-02

基金项目:国家自然科学基金项目(81970978),浙江省自然科学基金项目(LY22H140006)

通信作者:林军,主任医师,E-mail: linjun2@zju.edu.cn

化为 M2 型巨噬细胞,分泌精氨酸酶 1 (arginase-1, Arg-1)、白介素 10 (IL-10),血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP)、转化生长因子 β (transforming growth factor-beta, TGF- β) 等,发挥抗炎和促再生的作用^[1]。

微环境中的机械力学刺激广泛存在于机体各个部位。生理状态下,组织均具有特定硬度,特殊组织还需要维持动态的力学刺激,比如肺泡中的循环拉伸,心血管系统中的循环牵张和流体剪切力。病理状态下,微环境机械力学性能发生改变:实体瘤生长导致组织硬度增加,并造成机械压迫以及流体压力;肺炎或纤维化会导致肺泡基质硬度增加,拉伸应力减小;动脉粥样硬化会导致血管壁硬度增加,张力下降,流体剪切力减小并发生振荡^[2]。不同组织给予巨噬细胞不同的机械力学刺激,令巨噬细胞表型及功能作出与组织机械力学特性相适应的响应。

本文论述巨噬细胞对静态、动态力学刺激的敏感性,阐明巨噬细胞机械转导通路的相关机制,有助于理解微环境力学刺激对组织发育和疾病进展的调控,并推动生物材料机械力学性能的研发。

1 巨噬细胞的机械敏感性

1.1 静态力学刺激

静态的力学刺激主要来自于细胞外基质本身的机械特性。细胞外基质表面特殊的拓扑形貌可诱导巨噬细胞形状的改变,不需要附加其他生化因子的刺激,即可直接调控巨噬细胞的表型及功能。小鼠骨髓来源单核-巨噬细胞 (bone marrow-derived monocyte/macrophages, BMDMs) 黏附在 20 μm 细窄槽沟中,被迫呈现细长的形状, M2 极化表面标志物 CD206 的阳性率显著上升^[3]。大量研究支持巨噬细胞的细长形状与 M2 型极化强相关,尤其是在 BMDMs 中^[4-6]。然而,一些研究通过测序的手段证明,不同的表面拓扑形貌对应特定的巨噬细胞基因表达谱,诱导特定的形状、吞噬行为以及炎症反应的改变,但不一定与极化方向的相关^[7]。

支架的结构参数会影响巨噬细胞的极化状态。纳米尺度的聚左旋乳酸纤维相比微米尺度,明显减轻小鼠白血病单核巨噬细胞系 (mouse leukemic

monocyte macrophage cells, RAW264.7) 的炎症反应^[8]。较大孔径及高孔隙率的电纺丝纤维支架可诱导小鼠 BMDMs 弥散进入支架内部,并促使其向 M2 极化, Arg-1 和 VEGF 的表达显著增强,促进支架血管化^[9]。与杂乱排列的纤维相比,高度取向性的纤维诱导巨噬细胞向 M2 型极化,这对修复取向结构的神经和肌腱具有重要意义^[10]。

基质硬度可调控巨噬细胞迁移和形态,但极化方向尚未有定论^[11]。已有大量研究报道,2D 培养环境中,基质刚度增加使得巨噬细胞铺展面积增加,吞噬能力增强,并向 M1 极化^[6]。然而 Chen 等^[12]研究表明,较高硬度 (65 kPa) 聚丙烯酰胺凝胶未能调控小鼠 BMDMs 形态改变和 M1 极化,反而是较低硬度 (2.5 kPa) 凝胶诱导 BMDMs 内核因子-kappa B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B) 的磷酸化水平显著增强和 M1 极化。3D 培养体系中,巨噬细胞在柔软疏松的基质中采用快速的变形虫迁移模式,吞噬能力增强,而在致密坚硬的基质中采用缓慢的间充质迁移模式,吞噬能力下降,但极化方向仍未有定论。较硬的明胶支架可诱导巨噬细胞极化为 M1 表型,炎症因子 TNF- α 和 IL-1 β 的表达随硬度增加而增强^[13]。人外周血单核-巨噬细胞 (human peripheral blood monocytes, hPBMCs) 接种在 3D 胶原水凝胶中,交联后的水凝胶硬度增加,诱导了巨噬细胞 M2 极化^[14]。基质硬度调控下巨噬细胞极化方向存在分歧,可能的原因如下:① 其他材料参数的干扰。研究中往往通过调整交联剂种类,比例和交联条件来改变基质硬度,但材料的化学组成、表面吸附蛋白、粗糙度、内部孔径以及孔隙率等参数会因此发生改变,巨噬细胞的表型改变是多种因素综合作用的结果,而非基质硬度的单独影响;② 培养环境的干扰。2D 培养环境中巨噬细胞贴附在材料表面,另一面暴露在溶液中,其表型还会受到流体压力的影响,而 3D 培养环境中巨噬细胞包裹在材料内部,通过降解周围基质来改变形态和迁移模式,其表型及功能则会受到材料降解性的影响;③ 研究方法的异质性。基质硬度研究范围未能统一,巨噬细胞的种属和来源部位各异,均会影响基质硬度的研究结果^[15]。

1.2 动态力学刺激

巨噬细胞所生存的微环境中还有许多不同形

式的动态的力学刺激^[16]。心肌、肌肉和韧带中的巨噬细胞受到循环牵张的刺激。一项研究通过电纺丝支架来模拟心肌的力学微环境,中等幅度(7%)循环牵张可刺激 hPBMCs 向 M2 极化,而大幅度(12%)循环牵张则会抑制 hPBMCs 的黏附,并诱导其向 M1 极化。循环牵张对巨噬细胞极化可能存在双向调控,生理范围内的循环牵张可维持心肌稳态,而过度的循环牵张则会引发炎症^[17-18]。

血管中的巨噬细胞受到流体剪切力的影响。动脉粥样硬化伴随着流体剪切力的改变,在血管狭窄区上游常见低剪切力,下游常见振荡剪切力。低剪切力和振荡剪切力均可通过激活内皮细胞分泌趋化因子,招募巨噬细胞迁移到血管内皮下^[19]。低剪切力可抑制巨噬细胞的吞噬能力,并诱导其向 M1 极化,促进脂质坏死核心形成,导致斑块易破损。振荡剪切力可诱导巨噬细胞 M2 极化,维持斑

块稳定^[20]。

微环境中的压缩应力也可活化巨噬细胞。一项研究通过空气压缩装置对巨噬细胞施加 138 kPa 循环压力,可显著上调炎症因子 IL-6、TNF- α 和 IL- β 的分泌^[21]。牙齿移动过程中会对一侧牙周膜施加压应力,促进巨噬细胞形成侵袭性伪足,进而融合为成熟的破骨细胞,参与牙槽骨吸收和牙齿移动^[21]。

2 巨噬细胞的机械转导机制

经典的机械转导通路以“细胞外基质-整合素-细胞骨架-细胞核”为核心,包括机械力在细胞骨架上的物理传递,以及力信号向生物、化学信号转导两种模式。巨噬细胞的机械转导通路基本遵循经典的模式,本文将从机械信号的感受、传递和转导 3 个方面进行论述(见图 1)。

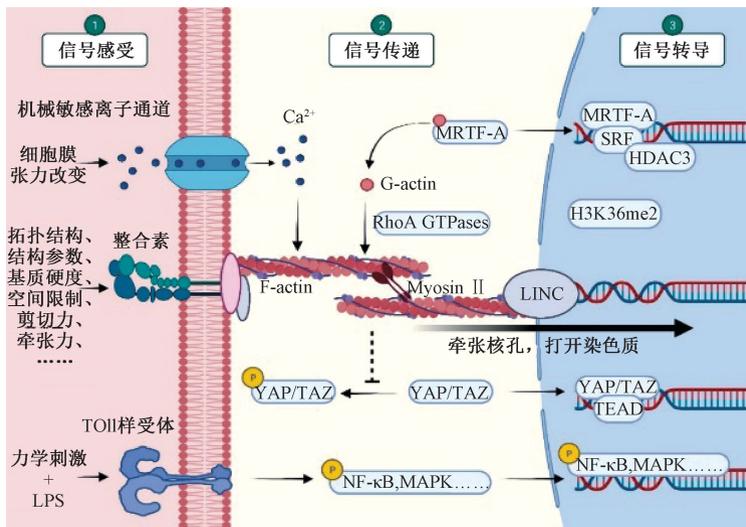


图1 巨噬细胞机械信号感受、传递、转导相关机制

Fig. 1 Mechanism of mechanical signal perception, transmission and transduction in macrophages

2.1 细胞膜上的机械信号感受

2.1.1 整合素与伪足小体 整合素是一种异二聚体跨膜蛋白,由两个非共价结合的 α 和 β 亚基构成,介导巨噬细胞与细胞外基质黏附的第 1 步。整合素的亚基种类对巨噬细胞表型及功能有决定性作用。材料表面吸附的纤连蛋白可与巨噬细胞表面整合素 β 1 亚基结合,激活下游 PI3K/Akt 信号通路及细胞骨架重塑,并促进 M2 相关的表面标志物 CD163 和 CD206 的增加;纤连蛋白则与整合素 β 2

亚基结合,激活下游 NF- κ B 磷酸化,诱导巨噬细胞向 M1 极化^[22]。微环境中的力学因素可影响整合素亚基的表达。研究发现在动态牵张力的影响下 BMDMs 表面整合素 α m 亚基表达上调,使得巨噬细胞对 TLRs 信号的敏感性下降,而抑制整合素 α m 的表达则使炎症反应增强^[23]。

大多数细胞在整合素与黏附配体结合后,即可招募黏附分子,在细胞膜上形成黏着斑,向内引发细胞骨架重塑并传递力学信号。巨噬细胞中负责

调控黏附的特殊结构是伪足小体(podosome),其在蛋白组成上与黏着斑相似,但结构与动力学特征不同。podosome的核心由CD44和大量纵向排列的F-actin构成,整合素在周围排列成环状,通过talin, vinculin, paxillin等连接蛋白构成1个整体。podosome周围可观察到肌动蛋白云,包括大量未聚合或低聚合的actin,以及调节细胞骨架重塑的相关蛋白,有利于细胞骨架随时响应机械信号并迅速重构。多个podosome可通过一群无分支的actin相连,构成玫瑰花环状,进一步增强黏附^[24]。巨噬细胞的podosome不仅对黏附至关重要,还是力学感受器。有研究表明,podosome能够直接拉动耦合在基质表面的黏附配体,通过感受蛋白层的形变,来感知基质刚度及拓扑形态^[25]。

2.1.2 机械敏感离子通道 机械敏感离子通道在生理状态下维持阳离子内流,而当受到牵张,流体剪切力等改变细胞膜张力的机械力学刺激时,可选择性地增强钙离子的通透性。钙离子内流后可作为第2信使参与细胞骨架的重塑,并可诱导一系列蛋白磷酸化,参与炎症基因转录的调节。

瞬时受体电位通道香草酸受体4(transient receptor potential vanilloid 4, TRPV4)是一种机械敏感的选择性钙离子通道,在多种巨噬细胞表面广泛表达,参与巨噬细胞的骨架重塑及炎症调控。肺纤维化的环境中细胞外基质刚度增加,激活了BMDMs表面TRPV4,促使MAPK信号由JNK向p38转化,从而增强巨噬细胞清除细菌的能力,并下调炎症因子分泌,对感染造成的肺损伤有一定保护作用^[26]。巨噬细胞吞噬和融合过程与细胞骨架重塑密切相关,而TRPV4能与Rho GTPase家族分子Rac-1协同调节细胞刚度及骨架收缩,在巨噬细胞融合形成异物巨细胞的过程中起到决定性作用^[27]。

最近,Piezo1在巨噬细胞机械敏感性中的作用备受关注。研究发现,循环静水压可通过激活BMDMs表面Piezo1介导钙离子内流,激活钙离子依赖的AP-1和Edn1信号,进一步抑制HIF- α 的降解,进而促进巨噬细胞释放IL-1 β , CXCL10等炎症信号,并增强其吞噬病原体的能力^[28]。基质硬度可激活BMDMs表面Piezo1,钙离子的内流协同TLRs信号促进NF- κ B磷酸化,激活巨噬细胞向M1极化^[29]。该研究提示,Piezo1可能通过介导钙离子内

流,参与actin聚合和细胞骨架重塑,进而调控巨噬细胞表型及功能。

2.1.3 Toll样受体 Toll样受体(toll-like receptors, TLRs)表达于固有免疫细胞表面,能够识别保守的病原体相关分子模式,引起抗微生物感染的免疫应答。机械力学刺激单独作用于巨噬细胞时对表型及功能的影响较小,但同时引入了TLRs信号则会放大力学刺激的作用,提示TLRs也参与了微环境力学因素对巨噬细胞的调控。最近的研究发现,细菌感染导致巨噬细胞所处微环境的物理性质显著变化,TLR4可与Piezo1形成复合体,两者协同促进钙离子内流并激活CaMK II,促进Mst1/2磷酸化,活化Rac信号来增强细菌清除的能力^[30]。

2.2 细胞骨架的机械信号传递

细胞黏附后,细胞质中的肌动蛋白(actin)可迅速响应黏着斑的招募而聚合成F-actin,并与肌球蛋白(myosin)交联,装配成细胞骨架中的重要组成部分——微丝。微丝贯穿了细胞膜和细胞核,是机械信号传递的桥梁。Myosin介导微丝的收缩,产生沿丝束方向的牵引力。该牵引力向胞外传递至微环境,而微环境产生的反作用力向细胞内传递,沿着微丝传递至细胞核骨架。当细胞受到微环境机械力学刺激,如基质刚度增大,微环境能提供足够的反作用力,促进微丝装配,使得肌球蛋白牵引力持续增长。当牵引力达到阈值,细胞骨架链上的结构蛋白构象变得不稳定。此时黏附蛋白分子链发生重组,以稳定细胞与微环境的连接,并调整细胞骨架刚度与微环境相适应^[31]。该过程伴随着生化因子信号的激活以及微丝的重组,以便获得更大的牵引力。

Rho GTPase家族(例如Rac、RhoA和cdc42)催化actin的聚合,在细胞骨架重塑中起到重要作用。Rac主要参与了片状伪足的形成,研究表明其可对巨噬细胞形状,迁移以及表型进行调控^[32]。RhoA及其下游的ROCK共同调节了应力纤维的形成,参与巨噬细胞骨架重塑以及形态改变,并与巨噬细胞M2极化密切相关。材料表面微槽沟形貌可引发巨噬细胞的形状由圆形向梭形转变,伴随着ROCK表达量以及M2极化趋势的增强^[33]。而应用ROCK选择性抑制剂,可抑制细胞骨架重塑,阻碍巨噬细胞黏附与迁移,并下调巨噬细胞的M2极化相关基

因表达,反向证明 RhoA/ROCK 与巨噬细胞 M2 极化的相关性^[3]。

2.3 细胞核内的机械信号转导

巨噬细胞骨架一端通过细胞膜上黏附结构与微环境相连,另一端通过细胞骨架-核骨架复合体(nucleoskeleton and cytoskeleton complex, LINC)与细胞核内核纤层蛋白 A/C(lamin A/C)相连。微环境力学刺激诱导了巨噬细胞骨架的收缩,牵引力沿着细胞骨架传至细胞核骨架,打开原本凝集的染色质。同时,核孔也在细胞骨架的牵引下打开,活化的机械敏感转录因子通过核孔顺利进入细胞核,并与舒展的染色质相结合,机械牵引与生化因子协同激活炎症基因的转录^[34]。

2.3.1 YAP/TAZ Yes 相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)以及 PDZ 结合序列转录共激活因子(transcription activator with PDZ binding motif, TAZ)是巨噬细胞感受机械刺激,调控炎症的关键分子^[5]。研究发现,YAP/TAZ 的核转位与巨噬细胞 M1 极化密切相关^[35]。硬基质表面 actin 聚合增强,抑制 YAP/TAZ 磷酸化,同时细胞骨架牵张核孔,帮助去磷酸化的 YAP/TAZ 核转位,在核内与 TEAD 结合共同调控炎症基因的转录^[36]。

2.3.2 MRTF-A 心肌素相关转录因子(myocardin-related transcription factor-A, MRTF-A)在胞质中与 G-actin 构成复合体。细胞骨架重塑需要该复合体解离,G-actin 聚合构成 F-actin,而 MRTF-A 游离在胞质中。同时,myosin 牵拉细胞骨架打开核孔,MRTF-A 进入细胞核形成 MRTF-SRF 复合体,协同表观遗传学修饰激活炎症基因的转录^[37]。而当巨噬细胞受到空间限制时,actin 聚合受到抑制,G-actin-MRTF-A 复合体不再解离,细胞质内游离的能够进行核转位的 MRTF-A 减少。同时,牵引力无法传递至核骨架,染色质和核孔均无法打开,进一步减少了核内 MRTF-SRF 复合体的活性。此外,空间限制也会影响表观遗传学调控,包括抑制组蛋白去乙酰化酶 3(histone deacetylase 3, HDAC3)的表达,上调组蛋白 3 赖氨酸 36 二甲基化(histone 3 lysine 36 dimethylation, H3K36 me2)的水平,从而抑制 IL-6、CXCL9、IL-1 β 和 iNOS 等炎症基因的转录,以及巨噬细胞吞噬细菌的能力^[37]。

2.3.3 经典炎症信号通路 巨噬细胞机械信号转

导通路在装配和改建的过程中,暴露出一些活性位点,可激活经典的炎症信号通路。LPS 可激活巨噬细胞 NF- κ B 的磷酸化以及核转位,促进下游 NLRP3 炎症小体的生成,从而诱导炎症因子 IL-1 β 的分泌。而循环牵张力可通过抑制 AMPK 磷酸化而下调 NLRP3 炎症小体的表达,并激活巨噬细胞凋亡,进一步减轻炎症反应^[38]。植入物表面的粗糙度可激活黏着斑结构蛋白 Src 的磷酸化,下游 Erk1/2 信号磷酸化,促进了炎症因子分泌增加^[39]。

3 总结与展望

综上所述,微环境机械力学刺激在调节巨噬细胞黏附、迁移、吞噬,炎症和损伤修复中发挥了重要作用。巨噬细胞通过细胞膜上受体感知微环境力学刺激,通过细胞骨架实现力的传递,并协同生化信号调控炎症基因的转录。探索巨噬细胞机械转导通路,有助于理解微环境力学刺激在疾病进展和组织再生中的作用,对生物材料机械性能设计具有一定指导意义。

当前对巨噬细胞机械敏感性的研究仍未完善。首先,不同种属、不同组织来源的巨噬细胞对微环境力学刺激的响应性不同,导致研究结果的异质性。考虑到小鼠巨噬细胞可能无法完全模拟人巨噬细胞的生物学行为,故在研究中应尽量使用人来源的巨噬细胞作为模型细胞。而在研究特定的微环境时,应考虑到微环境的组织特异性,尽量选择特定组织来源的巨噬细胞作为模型细胞,使研究更具代表性。

其次,当前所构建的力学模型过于简单,无法模拟复杂的机体微环境。研究者们必须意识到,微环境中力学因素与生物化学线索是并存的,两者存在相互协同的作用。例如:M1 和 M2 型巨噬细胞在同一种微环境力学刺激影响下,表现出不同的机械敏感性^[40]。同时,微环境是动态、不断发生变化的。生物材料植入一段时间后,巨噬细胞的降解作用会改变材料刚度,拓扑结构等力学参数,进而影响巨噬细胞的生物学行为。因此,在体外模拟一个多维、动态、多因素影响下的力学微环境,对生物材料研发而言,挑战与意义并存。

参考文献:

[1] LIU Y, SEGURA T. Biomaterials-mediated regulation of

- macrophage cell fate [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8: 609297.
- [2] LI J, LI Y, GAO B, *et al.* Engineering mechanical microenvironment of macrophage and its biomedical applications [J]. *Nanomedicine*, 2018, 13(5): 555-576.
- [3] MCWHORTER FY, WANG T, NGUYEN P, *et al.* Modulation of macrophage phenotype by cell shape [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2013, 110(43): 17253-17258.
- [4] TYLEK T, BLUM C, HRYNEVICH A, *et al.* Precisely defined fiber scaffolds with 40 μm porosity induce elongation driven M2-like polarization of human macrophages [J]. *Biofabrication*, 2020, 12(2): 025007.
- [5] DONG L, SONG Y, ZHANG Y, *et al.* Mechanical stretch induces osteogenesis through the alternative activation of macrophages [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(9): 6376-6390.
- [6] ZHUANG Z, ZHANG Y, SUN S, *et al.* Control of matrix stiffness using methacrylate-gelatin hydrogels for a macrophage-mediated inflammatory response [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2020, 6(5): 3091-3102.
- [7] SINGH S, AWUAH D, ROSTAM HM, *et al.* Unbiased analysis of the impact of micropatterned biomaterials on macrophage behavior provides insights beyond predefined polarization states [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2017, 3(6): 969-978.
- [8] SAINO E, FOCARETE ML, GUALANDI C, *et al.* Effect of electrospun fiber diameter and alignment on macrophage activation and secretion of proinflammatory cytokines and chemokines [J]. *Biomacromolecules*, 2011, 12(5): 1900-1911.
- [9] GARG K, PULLEN NA, OSKERITZIAN CA, *et al.* Macrophage functional polarization (M1/M2) in response to varying fiber and pore dimensions of electrospun scaffolds [J]. *Biomaterials*, 2013, 34(18): 4439-4451.
- [10] SCHOENENBERGER AD, TEMPFER H, LEHNER C, *et al.* Macromechanics and polycaprolactone fiber organization drive macrophage polarization and regulate inflammatory activation of tendon *in vitro* and *in vivo* [J]. *Biomaterials*, 2020, 249: 120034.
- [11] 刘洋, 程威, 芮忠颖. 生物材料功能化表面对巨噬细胞极化调控的研究进展 [J]. *医用生物力学*, 2021, 36(3): 465-471.
- LIU Y, CHENG W, RUI ZY. Research progress on regulation of macrophage polarization by biomaterial functionalized surface [J]. *J Med Biomech*, 2021, 36(3): 465-471.
- [12] CHEN M, ZHANG Y, ZHOU P, *et al.* Substrate stiffness modulates bone marrow-derived macrophage polarization through NF-kappa B signaling pathway [J]. *Bioactive materials*, 2020, 5(4): 880-890.
- [13] FRIEDEMANN M, KALBITZER L, FRANZ S, *et al.* Instructing human macrophage polarization by stiffness and glycosaminoglycan functionalization in 3D collagen networks [J]. *Adv Healthc Mater*, 2017, 6(7): 1600967.
- [14] HE XT, WU RX, XU XY, *et al.* Macrophage involvement affects matrix stiffness-related influences on cell osteogenesis under three-dimensional culture conditions [J]. *Acta Biomater*, 2018, 71: 132-147.
- [15] ORSINI EM, PERELAS A, SOUTHERN BD, *et al.* Stretching the function of innate immune cells [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 767319.
- [16] 庄嘉宝, 胥春. 机械力刺激诱导机体组织炎症反应机制研究进展 [J]. *医用生物力学*, 2017, 32(5): 476-480.
- ZHUANG JB, XU C. The research progress of inflammatory reaction in human tissues induced by mechanical force [J]. *J Med Biomech*, 2017, 32(5): 476-480.
- [17] BALLOTTA V, DRIESSEN-MOL A, BOUTEN CV, *et al.* Strain-dependent modulation of macrophage polarization within scaffolds [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(18): 4919-4928.
- [18] 池广浩, 李般若, 吴伟. 力学刺激对巨噬细胞极化的影响 [J]. *医用生物力学*, 2020, 35(6): 739-743.
- CHI GH, LI BR, WU W. Effects of mechanical stimulation on polarity of macrophages [J]. *J Med Biomech*, 2020, 35(6): 739-743.
- [19] 张苏慧, 张颖倩, 惠辉, 等. 流体剪切力作用于单核-巨噬细胞对动脉粥样硬化的影响 [J]. *临床心血管病杂志*, 2022, 38(5): 412-427.
- [20] FAHY N, MENZELI U, ALINI M, *et al.* Shear and dynamic compression modulates the inflammatory phenotype of human monocytes [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 383.
- [21] FERRIER GM, MCEVOY A, EVANS CE, *et al.* The effect of cyclic pressure on human monocyte-derived macrophages *in vitro* [J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2000, 82(5): 755-759.
- [22] LV L, XIE Y, LI K, *et al.* Unveiling the mechanism of surface hydrophilicity-modulated macrophage polarization [J]. *Adv Healthc Mater*, 2018, 7(19): e1800675.
- [23] ATCHA H, MELI VS, DAVIS CT, *et al.* Crosstalk between CD11b and Piezo1 mediates macrophage responses to mechanical cues [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 689397.
- [24] SRIDHARAN R, CAVANAGH B, CAMERON AR, *et al.* Material stiffness influences the polarization state, function and migration mode of macrophages [J]. *Acta Biomater*, 2019, 89: 47-59.

- [25] ADAMS S, WUESCHER LM, WORTH R, *et al.* Mechano-immunomodulation: Mechanoresponsive changes in macrophage activity and polarization [J]. *Ann Biomed Eng*, 2019, 47(11): 2213-2231.
- [26] SCHERAGA RG, ABRAHAM S, GROVE LM, *et al.* TRPV4 protects the lung from bacterial pneumonia via MAPK molecular pathway switching [J]. *J Immunol*, 2020, 204(5): 1310-1321.
- [27] ARYA RK, GOSWAMI R, RAHAMAN SO. Mechanotransduction via a TRPV4-Rac1 signaling axis plays a role in multinucleated giant cell formation [J]. *J Biol Chem*, 2021, 296: 100129.
- [28] SOLIS AG, BIELECKI P, STEACH HR, *et al.* Mechanosensation of cyclical force by PIEZO1 is essential for innate immunity [J]. *Nature*, 2019, 573(7772): 69-74.
- [29] ATCHA H, JAIRAMAN A, HOLT JR, *et al.* Mechanically activated ion channel Piezo1 modulates macrophage polarization and stiffness sensing [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 3256.
- [30] DU G, LI L, ZHANG X, *et al.* Roles of TRPV4 and piezo channels in stretch-evoked Ca response in chondrocytes [J]. *Exp Biol Med*, 2020, 245(3): 180-189.
- [31] ZHOU H, XUE Y, DONG L, *et al.* Biomaterial-based physical regulation of macrophage behaviour [J]. *J Mater Chem B*, 2021, 9(17): 3608-21.
- [32] WHEELER AP, WELLS CM, SMITH SD, *et al.* Rac1 and Rac2 regulate macrophage morphology but are not essential for migration [J]. *J Cell Sci*, 2006, 119(Pt 13): 2749-2757.
- [33] ZHENG X, XIN L, LUO Y, *et al.* Near-Infrared-triggered dynamic surface topography for sequential modulation of macrophage phenotypes [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(46): 43689-43697.
- [34] JAIN N, MOELLER J, VOGEL V. Mechanobiology of macrophages: How physical factors coregulate macrophage plasticity and phagocytosis [J]. *Annu Rev Biomed Eng*, 2019, 21: 267-97.
- [35] ZHOU X, LI W, WANG S, *et al.* YAP aggravates inflammatory bowel disease by regulating M1/M2 macrophage polarization and gut microbial homeostasis [J]. *Cell Rep*, 2019, 27(4): eabb8471.
- [36] MELI VS, ATCHA H, VEERASUBRAMANIAN PK, *et al.* YAP-mediated mechanotransduction tunes the macrophage inflammatory response [J]. *Sci Adv*, 2020, 6(49): eabb8471.
- [37] JAIN N, VOGEL V. Spatial confinement downsizes the inflammatory response of macrophages [J]. *Nat Mater*, 2018, 17(12): 1134-1144.
- [38] MARUYAMA K, NEMOTO E, YAMADA S. Mechanical regulation of macrophage function-cyclic tensile force inhibits NLRP3 inflammasome-dependent IL-1beta secretion in murine macrophages [J]. *Inflamm Regen*, 2019, 39: 3.
- [39] YANG Y, LIN Y, ZHANG Z, *et al.* Micro/nano-net guides M2-pattern macrophage cytoskeleton distribution Src-ROCK signalling for enhanced angiogenesis [J]. *Biomater Sci*, 2021, 9(9): 3334-3347.
- [40] SCHMITZ T, JANNASCH M, WEIGEL T, *et al.* Nanotopographical coatings induce an early phenotype-specific response of primary material-resident M1 and M2 macrophages [J]. *Materials*, 2020, 13(5): 1142.