

文章编号:1004-7220(2019)02-0115-06

· 述 评 ·

肿瘤生物力学新进展

冯西桥

(清华大学 工程力学系,生物力学与医学工程研究所,北京 100084)

摘要:癌症的发生、发育、诊断和治疗均涉及力学、物理学、化学、生物学等因素之间复杂的相互作用与耦合关联。肿瘤生物力学不仅具有非常重要的科学价值,而且可以为癌症的临床诊断和治疗提供理论基础。从细胞和组织两个侧面简要介绍肿瘤生物力学的一些进展,重点关注国内学者近年来取得的成果,包括癌细胞-胞外基质之间的相互作用、血管生成、肿瘤生长等的实验和理论研究。

关键词:肿瘤;细胞;力生物学;应力;生长;理论模型;数值方法

中图分类号: R 318.01 **文献标志码:** A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2019.02.001

Advances in Tumor Biomechanics

FENG Xiqiao

(*Institute of Biomechanics and Medical Engineering, Department of Engineering Mechanics, Tsinghua University, Beijing 100084, China*)

Abstract: The occurrence, development, diagnosis and therapy of cancer all involve complicated coupling and interplay of mechanical, physical, chemical, and biological cues. Tumor biomechanics is not only of vital significance for understanding these biological processes, but also provides strong support to many clinical issues related to cancer. This review briefly introduces the state-of-the-art of tumor biomechanics, especially the advances achieved by Chinese scholars in the areas of cancerous cells and tissues, including experimental and theoretical studies on the interaction between cancerous cells and extracellular matrix, the angiogenesis and growth of tumors.

Key words: tumor; cell; mechanobiology; stress; growth; theoretical model; numerical method

癌症已经成为人类的第一杀手。尽管世界各国对癌症的基础研究和临床诊疗都给予高度关注,对癌症发生和发展机理的认识日渐深入,在抗癌药物研发、癌症诊断和治疗技术等方面也不断进步,但是大部分癌症依然难以治愈。在中国,无论是癌

症的发病率还是死亡率,在过去的几十年中都在不断攀升,使得人们谈癌色变,癌症成为最令人恐惧的一类疾病。

癌症是恶性肿瘤和血癌的统称。肿瘤是指机体在各种致瘤因子作用下细胞在局部增生而形成

收稿日期:2019-03-28

基金项目:国家自然科学基金项目(11620101001)

作者简介:冯西桥,现任清华大学工程力学系主任、生物力学与医学工程研究所所长、长江学者特聘教授。兼任北京国际力学中心秘书长、国际断裂学会执行委员、*Engineering Fracture Mechanics* 主编等职务。主要研究生物力学、损伤与断裂力学,已发表专著3部,SCI论文260余篇,SCI他人引用约9 000次。曾获中国青年科技奖、国家杰出青年科学基金、全国优秀博士学位论文奖及指导教师奖、教育部中国高校自然科学奖一等奖(3项)等。E-mail: fengxq@tsinghua.edu.cn

的新生物。肿瘤可大致分为良性肿瘤和恶性肿瘤两大类。癌症种类繁多,可以发生在人体绝大多数的组织和器官之中,而且即使在同一组织和器官中,发生癌症基因变异的可能性往往也有很多种。例如,致死人数排名第一的肺癌可以粗略地分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌,后者又可以细分为大细胞肺癌、腺癌和鳞癌,而大细胞肺癌又存在多种不同的基因突变类型。因而,对某一类型癌症有效的抗癌药物,对另外一种貌似相同的癌症则未必有效。癌症的这种复杂性和特异性为其诊断、治疗和研究都带来巨大的挑战。

在癌症的发生、发育、诊断和治疗过程中,应力扮演着非常关键的角色,而且力学因素与其他物理、化学、生物学等因素存在着复杂的耦合关系与相互作用^[1]。肿瘤生物力学综合利用力学、生物学的各种理论方法和实验技术,在分子、亚细胞、细胞、细胞群体、组织、器官、系统和人体等各个尺度上,研究肿瘤在发生和发展、诊断和治疗等过程中的生物力学问题,关注肿瘤细胞和组织在不同刺激(如应力、温度、电磁场、药物等)作用下的力学和生物学响应及其分子机制,揭示癌细胞和肿瘤组织的力学性质以及微环境对其生长和发育的影响规律,并强调在癌症临床诊断和治疗等方面的应用^[2]。肿瘤生物力学已经成为生物力学领域备受关注的研究方向。

近年来,我国在肿瘤生物力学领域的研究日益深入和广泛,在癌症的发生和发展机理的实验和理论研究方面都取得了长足进步,并更加紧密地与临床相结合,关注在癌症诊疗中遇到的实际问题^[3-4]。本文从细胞和组织两个侧面简要介绍肿瘤生物力学的一些进展,重点关注国内学者近年来取得的成果。

1 癌细胞力生物学

正如著名生物学家 Wilson 所言:“生命中任何关键问题的答案,都要从细胞中去探寻”。癌细胞是如何产生、演化以及对外部环境和刺激进行响应的?如何利用药物或其他技术有效地杀死癌细胞而尽量小地伤害正常细胞?这些问题一直吸引着无数科学家的兴趣。几十年来,科学家几乎从可以想到的任何角度去研究癌症。然而,由于癌症疾病

的高度复杂性和多样性,这些问题至今都没有得到满意的回答。人们总结出了癌症的若干共性特征,例如癌细胞增殖信号的自维持能力、对生长抑制因子的抑制能力、抵抗细胞凋亡的能力、无限增殖的能力、生成肿瘤血管的能力、侵袭和转移的能力、规避免疫系统的能力等^[5]。

癌细胞的发生和发展与其微环境密切相关,因而癌细胞与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)、其他细胞等的相互作用是一个重要课题。人们通过研究二维和三维 ECM 的各种性质(如弹性模量、黏弹性性质、表面微纳米结构的几何尺寸和拓扑)对癌细胞的作用机制,试图揭示细胞-基质界面黏附、细胞骨架、离子通道、力转导通路、细胞的分裂与凋亡、细胞的力学性质等对这些因素的依赖关系。

以往有关肿瘤的研究大多聚焦于遗传和表观遗传因素。近年来,人们逐渐认识到肿瘤微环境和代谢重编程对恶性肿瘤的发生和发展有重要影响^[6]。组织等效刚度提高是实体肿瘤的一个显著特征,癌细胞代谢重编程也是肿瘤的重要特征之一^[7-8]。有氧糖酵解是大多数肿瘤细胞能量代谢的主要途径,能够为癌细胞的快速增殖提供能量需求,这称为 Warburg 效应。因此,肿瘤微环境的力学特性与糖酵解代谢对肿瘤的发生发展至关重要,但两者之间的关系目前还知之甚少。重庆大学宋关斌教授团队研究了 ECM 刚度对 HepG2 肝癌细胞增殖和糖代谢的影响,探究基质刚度对肝癌细胞代谢和生物学行为影响的相关性^[6]。结果表明,随着基质刚度的增加, HepG2 细胞的增殖能力、葡萄糖摄取以及葡萄糖转运蛋白-1(glucose transporter 1, Glut1)的表达都显著提高。糖酵解途径被阻断后,不同刚度基质上 HepG2 细胞的增殖能力大致相同,说明较大的基质刚度可能通过调控糖代谢途径促进肝癌细胞的增殖。

电子科技大学刘贻尧教授团队对肿瘤微环境-肿瘤细胞交互作用的力生物学进行长期研究,考察切应力、ECM 物理化学特性在肿瘤细胞运动与转移能力调控过程中所扮演的角色,阐明肿瘤细胞运动与转移的力学调控规律,揭示切应力引发整合素活化调控肿瘤细胞黏附、运动和转移的力学调控转导网络,发现肌球蛋白振动介导的生物力调控细胞周

期性形变的生物力学新途径^[9-10]。他们还诠释了小窝蛋白-1 在肿瘤细胞转移和抗失巢凋亡中的力生物学功能,绘出其力学-生物学耦合途径与模式,并解析膜转运的细胞骨架力学调控过程与机制;揭示肿瘤力学微环境调控肿瘤恶性演进的细胞骨架力学新机制,发展 ECM 力学特性和细胞几何形态对肿瘤细胞运动的实时观察与定量刻画方法,阐明肿瘤细胞感知胞外酸性微环境调控上皮间质转换与细胞骨架动力学的机制^[11]。

浙江大学吴禹教授团队在基于系统生物学、随机动力学的细胞间信号网络建模和基于微流控技术的细胞体外实验两方面,研究肿瘤细胞与微环境中其他细胞之间的动态关联、竞争与合作的机理^[12-14]。针对一种脑癌(胶质母细胞瘤)和一种肺癌(非小细胞肺癌)的肿瘤微环境的细胞间复杂信号网络,建立一种高维非线性随机动力学模型,并以此为基础预报与动物实验基本吻合的肿瘤生长动力学,揭示由于旁分泌驱动向自分泌主导的转变而导致肿瘤自持力增强的机理,通过灵敏度分析锁定了肿瘤微环境中的关键调控因子,并提出应对获得性耐药的个性化跟踪靶向组合治疗方案。在实验方面,发展了一套高通量细胞成像方案,整合了免疫荧光标记、高灵敏激光扫描成像、图像识别、机器学习 and 数据分析,通过对细胞表型和信号蛋白表达在单细胞分辨率水平的联合呈现,揭示肿瘤细胞的异质性,可望实现对复杂肿瘤细胞社群的体外构建和自动分析^[15]。此外,他们利用高密度探针微阵列的微流控芯片,实现了对单个肿瘤细胞分泌信号蛋白、磷酸化蛋白及 microRNA 的定量检测和分析。

靶向药物对癌细胞的作用机制是又一个广受关注的问题。肿瘤的特殊结构和异常的生理环境,构成了一道关键的生理屏障^[16],可以对肿瘤内部药物载体的输运起到阻碍作用^[17]。考虑到其由黏蛋白、黏多糖、透明质酸等构成的生物凝胶的孔隙小、黏附强、黏性系数高的特点^[18],国家纳米科学中心施兴华团队从纳米药物载体的力学性能出发,研究载体的形状、刚度、黏附性质及其相变温度对载体穿透肿瘤组织的调控机制^[19-22]。结果表明,长度合适的棒状颗粒、刚度适中的脂质体颗粒具有最佳的穿透能力,效率比通用的脂质体药物载体高一个数量级。这些结果对临床上已经获得应用的脂质体

药物载体的设计具有参考价值。

癌细胞在体内的转移有不同的模式和路径。在很多类型的肿瘤转移中,癌细胞以群体运动的模式实现转移。因此,对癌细胞群体侵袭模式的研究有助于揭示肿瘤发展过程中的力生物学机制。最近,林绍珍等^[23-24]针对二维细胞单层系统,利用生物力学和统计力学方法,通过实验测量、理论分析和数值模拟,研究细胞的群体运动机制与模式。在实验方面,采用几种常用的细胞系构建细胞单层系统,探索群体细胞动力学的共性规律与特异性;在数值模拟方面,采用细胞的顶点模型,考察细胞主动运动能力、细胞之间的相互作用、边界条件、拓扑约束以及细胞内生化反应的力-化学耦合对群体细胞运动的影响^[25]。

2 肿瘤的力-生-化耦合力学

肿瘤生长不仅是癌细胞数量的增加,而且包含多种不同的正常细胞与癌细胞的分裂、迁移、凋亡等复杂过程,此外肿瘤中还有 ECM、血管、营养、代谢产物等固态、液态甚至气态成分,所有这些组成成分都在随着肿瘤的发展而动态演化,这些过程发生在从分子、细胞到组织等多个空间尺度上。与正常的组织和器官相比,肿瘤的内部结构(细胞的排布方式、血管的几何形态等)高度无序,各组成成分的力学性质差异很大。因此,其理论建模和数值模拟是一个复杂的问题。

在肿瘤的生长、转移、治疗等过程中,应力的作用机制是多方面的。首先,由于周围组织和器官的几何约束、营养输运等因素的影响,肿瘤生长呈现出明显的非均匀性和各向异性,从而在内部产生不同分布的残余应力;其二,应力的大小和方向又会影响肿瘤细胞增殖速率的不均匀性、肿瘤血管的几何形态与空间分布,进而影响肿瘤形状与结构的演化;其三,应力在癌细胞的转移和浸润过程中扮演着十分重要的角色;其四,肿瘤中的应力分布与营养供给、代谢产物的输运等紧密关联、相互影响,这些因素进一步影响肿瘤内部各种细胞和其他组成成分的空间分布特征以及肿瘤组织力学性质的非均匀特征。此外,力学、生物学、化学等因素的耦合是肿瘤生长等生物过程中的一个内禀特征,也需要在肿瘤生物力学研究中予以重点考虑。

从热力学角度看,肿瘤组织是一个无序、开放、处于非平衡态的系统,其内部的各组成成分与能量形式既相互作用、相互转化,又可以不断生成或吸收、输入或输出。对于这样一个热力学系统,各组分的转化与相变一方面可以用热力学、相场、重整化群等理论和方法进行建模与分析,另一方面也需要借助微米尺度的实验与理论方法(如分子动力学模拟)揭示其微观演化机制。

肿瘤生长可以分为无血管阶段(avascular phase)和有血管阶段(vascular phase)。在肿瘤生长初期,癌细胞增长所需要的营养可以从周围组织中通过扩散机制获取;而当肿瘤达到一定尺寸后,扩散机制便难以提供足够的能量,因而分化出血管,通过血管输运营养到达肿瘤内部。薛时磊等^[26]建立了无血管肿瘤的生长模型,考虑应力和营养输运对肿瘤生长的调控作用,发现力-化-生耦合作用会导致肿瘤生长的各向异性和空间非均匀性,从而在肿瘤球内部形成层状结构。这从理论上证实了肿瘤的生长存在稳定状态,此时细胞增殖和凋亡处于动态平衡。此外,薛时磊等^[26]还分析了外部约束对肿瘤生长的影响,证实压应力对生长的抑制作用。

血管生长对于肿瘤的发展是一个非常重要的过程。对于肿瘤血管生成,学者们已经发展了各种不同的连续介质模型、离散模型、连续介质-离散耦合模型等。许江平等^[27]提出一种基于 Allen-Cahn 相场的血管期肿瘤生长模型。该耦合模型采用 Cahn-Hilliard 相场方程和离散元分别描述血管茎细胞的形成和尖端细胞的生长,并引入模板函数将离散元变量值投影到相场变量中,实现两者的无缝集成。由于肿瘤微环境中营养物质富集于肿瘤边缘处,所建立的相场方程在高浓度养分的驱动下促使肿瘤组织与正常组织的界面往外移动,故该模型可以模拟肿瘤的生长。该模型还考虑了组织尺度上肿瘤生长与细胞尺度上血管生长之间的耦合,故可以应用于无血管期和血管期的肿瘤生长。采用反应扩散方程来计算决定肿瘤生长与血管再生的纽带-血管内皮生成因子、促进肿瘤生长的营养物质。利用该模型,许江平等^[28]研究肿瘤生长和发育过程中的多种复杂生物现象和机制,例如下调 Dll4 信号通道对肿瘤生长的抑制、小肿瘤坏死区的常氧态恢复、无血管期到血管期肿瘤动态生长、血管再生机

制、内皮尖端细胞分化机制、Dll4-Notch 信号通道的作用机制、丝状伪足引导的血管吻合(anastomosis)机制、肿瘤血管通透性对肿瘤生长的影响、氧气等营养物质的极限扩散距离。基于下结肠截面病理组织学图像,该模型还揭示了肿瘤细胞侵入黏膜层、黏膜下层等的一些生物力学机制。薛时磊等^[29-30]通过理论分析和有限元模拟,发现组织液压和血管周的细胞增殖均会压迫肿瘤血管,使其发生弹性屈曲,进而导致血管坍塌甚至完全闭合。尹思凡等^[31]进一步研究了血管之间相互作用对肿瘤血管坍塌的影响。

肿瘤基质的力学性质对肿瘤的发育和治疗也有显著影响。例如,胶原纤维和多糖链的过度合成会增加肿瘤基质的刚度,进而导致肿瘤组织的硬化;肿瘤基质的力学和几何性质会显著影响肿瘤细胞的增殖、迁移与转化;密集的肿瘤基质还会阻碍药物扩散和影响血液灌注,是抗癌药物在肿瘤中输运的主要物理障碍。薛时磊等^[30]将肿瘤 ECM 视为由胶原网络和多糖链复合而成的聚电解质水凝胶,建立肿瘤 ECM 的多孔弹性理论模型,得到描述 ECM 的本构方程、输运方程和力敏感的酶退化方程。结果表明,肿瘤 ECM 的抗压能力源于其渗透性,且胶原纤维网络和多糖链对其抗压能力均有显著影响。血液和间质液中的液压差和离子浓度差均会影响 ECM 中的物质输运。此外,还证实了酶退化 ECM 能削弱其抗压能力,并增强药物的输运效率。然而,利用尺寸较大的酶分子退化 ECM 反而不利于药物的输运。

3 总结与展望

由于癌症的多样性与复杂性,生物力学的研究成果虽然日新月异,但依然任重道远。其中若干值得关注的研究方向举例如下:

(1) 癌症发生和发展的分子与细胞生物力学机制。这方面的研究不仅要考虑在不同个体之间、不同组织和器官之间、不同发展阶段癌症的特异性与复杂性,而且需要从纷繁复杂的分子机制中提炼出具有普适性的基本原理与规律。需要通过系统的实验和理论方法,考虑癌症发生过程中基因突变对力、生、化等因素的依赖关系,揭示癌细胞在分化、分裂、转移、浸润等过程中力学因素的作用机制;深入探究细胞与正

常组织细胞、免疫细胞、ECM 等相互作用的力学与化学耦合机制;体内环境中肿瘤细胞群体行为与个体行为之间的区别与关系。值得一提的是,在分子与细胞尺度上癌症的定量化理论模型与数值计算方法将起到越来越重要的作用。

(2) 细胞、组织和器官尺度上肿瘤的多尺度生物力学。这需要借助于从分子、亚细胞、细胞到组织等不同尺度的实验测量技术与理论模型,揭示各尺度之间肿瘤性质与机制之间的传递关系。如今,生物大分子、亚细胞组元、细胞、组织的实验表征方法与数值计算效率都大幅提高,借助于这些先进手段,可以深化对细胞与胞外微环境相互作用的力、化、生耦合机制与规律的认识,揭示三维环境中癌细胞表型与功能的生物力学调控机制。此外,需要发展能够更好描述肿瘤组织生长的热力学本构理论,预测肿瘤在不同条件(如靶向治疗、放射治疗、温度效应)下的发展规律^[32]。

(3) 癌症临床诊断与治疗中的关键力学问题。医学成像与定量表征技术、生化技术、医用生物材料与器件等的迅猛发展,催生了很多新的癌症诊断和治疗手段,但是其中仍然存在诸多生物力学问题亟待解决^[33]。

此外需要强调的是,对于癌症这类复杂疾病的研究,人工智能技术等将大有用武之地,值得予以重点关注。

致谢:感谢宋关斌、刘贻尧、施兴华、许江平、吴禹、龚晓波等教授在本文撰写过程中提供的帮助。

参考文献:

[1] FENG XQ, LEE PVS, LIM CT. Preface: Molecular, cellular, and tissue mechanobiology [J]. *Acta Mechanica Sinica*, 2017, 33(2): 219-221.

[2] FUNG YC. *Biomechanics: Motion, flow, stress, and growth* [M]. New York: Springer, 2013.

[3] 陈维毅. 2016~2018 年中国生物力学研究进展 [J]. *医用生物力学*, 2018, 33(6): 477-482.

CHEN W. *Advances in biomechanics in China during the years 2016-2018* [J]. *J Med Biomech*, 2018, 33(6): 477-482.

[4] 姜宗来, 陈维毅, 樊瑜波. 中国生物力学研究展望 [J]. *科学导报*, 2019, 37(3): 27-29.

[5] HANAHAN D, WEINBERG RA. The hallmarks of cancer [J]. *Cell*, 2000, 100(1): 57-70.

[6] LIU Q, LUO Q, HALIM A, *et al.* Targeting lipid metabolism of cancer cells: A promising therapeutic strategy for cancer [J]. *Cancer Lett*, 2017, 401: 39-45.

[7] 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(S): 61-73.

FENG XQ, XUE SL, LI B, *et al.* *Mechanobiology of tumors* [J]. *J Med Biomech*, 2018, 33(S): 61-73.

[8] TUNG JC, BARNES JM, DESAI SR, *et al.* Tumor mechanics and metabolic dysfunction [J]. *Free Radical Biol Med*, 2015, 79: 269-280.

[9] ZHAO F, LI L, GUAN L, *et al.* Roles for GP IIb/IIIa and alpha v beta 3 integrins in MDA-MB-231 cell invasion and shear flow-induced cancer cell mechanotransduction [J]. *Cancer Lett*, 2014, 344(1): 62-73.

[10] PENG Y, CHEN Z, CHEN Y, *et al.* Rock isoforms differentially modulate cancer cell motility by mechanosensing the substrate stiffness [J]. *Acta Biomater*, 2019, 88: 86-101.

[11] LI S, XIONG N, PENG Y, *et al.* Acidic pH regulates cytoskeletal dynamics through conformational integrin $\beta 1$ activation and promotes membrane protrusion [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(7): 2395-2408.

[12] HAN C, WU Y. A model of NSCLC microenvironment predicts optimal receptor targets [J]. *Quant Biol*, 2019, in press.

[13] WU Y, LU Y, CHEN W, *et al.* In silico experimentation of glioma microenvironment development and anti-tumor therapy [J]. *PLoS Comput Biol*, 2012, 8(2): e1002355.

[14] WU Y, GARMIRE LX, FAN R. Inter-cellular signaling network reveals a mechanistic transition in tumor microenvironment [J]. *Integr Biol*, 2012, 4(12): 1478-1486.

[15] ZHOU J, WU Y, LEE SK, *et al.* High-content single-cell analysis on-chip using a laser microarray scanner [J]. *Lab Chip*, 2012, 12(23): 5025-5033.

[16] CHAUHAN VP, STYLIANOPOULOS T, BOUCHER Y, *et al.* Delivery of molecular and nanoscale medicine to tumors: Transport barriers and strategies [J]. *Annu Rev Chem Biomol Eng*, 2011, 2: 281-298.

[17] WILHELM S, TAVARES AJ, OIN D, *et al.* Analysis of nanoparticle delivery to tumours [J]. *Nat Rev Mater*, 2016, 1: 1-12.

[18] JAIN RK. Normalization of tumor vasculature: An emerging concept in antiangiogenic therapy [J]. *Science*, 2005, 307(5706): 58-62.

[19] YU M, WANG J, YANG Y, *et al.* Rotation-facilitated rapid transport of nanorods in mucosal tissues [J]. *Nano Lett*, 2016, 16(11): 7176-7182.

[20] YU M, XU L, TIAN F, *et al.* Rapid transport of deformation-tuned nanoparticles across biological hydrogels and

- cellular barriers [J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 2607.
- [21] WANG J, YANG Y, YU M, *et al.* Diffusion of rod-like nanoparticles in non-adhesive and adhesive porous polymeric gels [J]. J Mech Phys Solids, 2018, 112: 431-457.
- [22] YU M, SONG W, TIAN F, *et al.* Temperature- and rigidity-mediated rapid transport of lipid nanovesicles in hydrogels [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(12): 5362-5369.
- [23] 林绍珍. 群体细胞动力学的理论与实验研究 [D]. 北京: 清华大学, 2019.
- [24] LIN SZ, YE S, XU GK, *et al.* Dynamic migration modes of collective cells [J]. Biophys J, 2018, 115(9): 1826-1835.
- [25] LIN SZ, LI B, XU GK, *et al.* Collective dynamics of cancer cells confined in a confluent monolayer of normal cells [J]. J Biomech, 2017, 52: 140-147.
- [26] XUE SL, LI B, FENG XQ, *et al.* Biochemomechanical poroelastic theory of avascular tumor growth [J]. J Mech Phys Solids, 2016, 94: 409-432.
- [27] XU J, VILANOVA G, GOMEZ H. A mathematical model coupling tumor growth and angiogenesis [J]. PLoS One, 2016, 11(2): e0149422.
- [28] XU J, VILANOVA G, GOMEZ H. Full-scale, three-dimensional simulation of early-stage tumor growth: The onset of malignancy [J]. Comput Methods Appl Mech Eng, 2017, 314: 126-146.
- [29] XUE SL, YIN SF, LI B, *et al.* Biochemomechanical modeling of vascular collapse in growing tumors [J]. J Mech Phys Solids, 2018, 121: 463-479.
- [30] 薛时磊. 肿瘤的力-化-生耦合多孔弹性理论及其应用 [D]. 北京: 清华大学, 2018.
- [31] YIN SF, XUE SL, LI B, *et al.* Bio-chemo-mechanical modeling of growing biological tissues: Finite element method [J]. Int J Non Linear Mech, 2019, 108: 46-54.
- [32] 冯西桥, 曹艳平, 李博. 软材料表面失稳力学 [M]. 北京: 科学出版社, 2018.
- [33] CAO YP, ZHENG Y, LI GY, *et al.* Elastodiagnosis of diseases: A review [J]. Extreme Mech Lett, 2019, 27: 102-123.