

doi: 10.11823/j.issn.1674-5795.2025.02.04

基于三维牵引力显微镜的力学测量研究

祁航, 章帅华, 王艳艳*

(天津大学精密仪器与光电子工程学院精密测试技术及仪器全国重点实验室, 天津 300072)

摘要: 细胞通过细胞外基质感知微环境的硬度、弹性和拓扑结构等物理特性, 并借助力学敏感蛋白响应机械刺激来调控其增殖、分化和迁移等行为。因此, 精确测量细胞与基质间的机械力对研究力学感知和信号转导至关重要。为测量肿瘤细胞迁移时对基质所施加的牵引力, 本文利用牵引力显微镜(Traction Force Microscopy, TFM)技术, 通过实时监测嵌入基质中的荧光微球位移, 并结合基质的力学特性, 利用正演法和反演法实现了亚细胞尺度的高精度牵引力测量。测量结果显示肿瘤细胞在所构建的基质上迁移时突触区域产生了约 431.9 Pa 的牵引力, 胞体区域产生了约 153.9 Pa 的牵引力。该技术凭借其高分辨力、非侵入性以及实时原位检测等优势, 为微纳尺度的力学测量提供了新的研究思路。

关键词: 牵引力显微镜; 细胞外基质; 细胞力学; 乳腺癌细胞

中图分类号: TB93; TP212.3; TH742 文献标志码: A 文章编号: 1674-5795 (2025) 02-0040-08

Mechanical measurement study based on three-dimensional traction microscopy

QI Hang, ZHANG Shuaihua, WANG Yanyan*

(State Key Laboratory of Precision Measurement Technology and Instruments, College of Precision Instruments and Optoelectronics Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

Abstract: Cells perceive physical properties such as stiffness, elasticity, and topological structure of the microenvironment through the extracellular matrix, and utilize mechanosensitive proteins to respond to mechanical stimuli, thereby regulating behaviors such as proliferation, differentiation, and migration. Therefore, precise measurement of mechanical forces between cells and the matrix is crucial for studying mechanosensing and signal transduction. To measure the traction forces exerted by tumor cells on the matrix during migration, this study employs Traction Force Microscopy (TFM) technology. By real-time monitoring of the displacement of fluorescent microspheres embedded in the matrix and combining the mechanical properties of the matrix, high-precision traction force measurement at the subcellular scale is achieved using forward and inverse methods. The measurement results showed that tumor cells exerted traction forces of approximately 431.9 Pa in the protrusion regions and 153.9 Pa in the cell body regions during migration on the constructed matrix. This technology, with its advantages of high resolution, non-invasiveness, and real-time in situ detection, provides a new research approach for mechanical measurements at the micro-nano scale.

Key words: traction microscopy; extracellular matrix; cell mechanics; breast cancer cell

收稿日期: 2024-12-04; 修回日期: 2024-12-26

基金项目: 国家自然科学基金项目(32371471)

引用格式: 祁航, 章帅华, 王艳艳. 基于三维牵引力显微镜的力学测量研究[J]. 计测技术, 2025, 45(2): 40-47.

Citation: QI H, ZHANG S H, WANG Y Y. Mechanical measurement study based on three-dimensional traction microscopy[J]. Metrology & Measurement Technology, 2025, 45(2): 40-47.



0 引言

近年来,细胞外基质的物理和化学特性对细胞命运的调控受到了广泛的讨论^[1-2],例如,细胞外基质的刚度^[3-4]、应力松弛特性^[5]及其黏附配体^[6]可调控干细胞命运;此外,细胞外基质的硬度还可以调节肿瘤细胞的恶性程度^[7]、细胞收缩^[8]和细胞伸展^[9]等行为。细胞通过主动对细胞外基质施加力的作用来探知和适应微环境特性。因此,量化细胞与微环境之间的力学相互作用是探究细胞力学传导机制的关键步骤。

目前,已有多种技术用于测量细胞对基底施加的牵引力,包括牵引力显微镜(Traction Force Microscopy, TFM)^[10]、微柱阵列(Micropillar Arrays, MA)^[11]和分子力探针(Molecular Force Probes, MFPs)^[12]等。其中,TFM是一种常用的细胞牵引力测量技术,能够通过高分辨成像和计算分析,定量地测量细胞对基底所施加的牵引力^[13]。具体测量步骤为:将基准标记物(如荧光微粒)嵌入至力学性能已知的水凝胶之中,通过对其进行显微高分辨成像,记录其空间位置变化信息;再利用图像处理技术计算细胞牵引力引起的水凝胶形变;最后,根据水凝胶的力学特性从其形变信息中计算得到细胞施加的牵引力等力学矢量信息^[14]。

本文利用共聚焦显微镜对嵌入胶原凝胶基底内的荧光聚苯乙烯微粒进行荧光体积延时成像;利用自由变形(Free-Form Deformation, FFD)算法对不同时间点的荧光图组进行配准,以获得水凝胶形变信息;最后结合水凝胶基底的力学特性,并利用正演法和反演法,通过位移场计算得到乳腺癌细胞的牵引力场。

1 测量原理

1.1 位移场重建

利用 Matlab 中的 Elastix 工具箱对不同时间点采集的荧光体积图像进行非刚性配准,以重建水凝胶中所嵌入聚苯乙烯微粒的位移场。Elastix 工具箱基于自由变形 FFD 算法对 2 组图像进行图像配准,以描述 2 个时间点图像的非刚性变换^[14]。将 2 个时间

点采集的荧光体积图像分别定义为 $V_{i1}(x)$ 和 $V_{i2}(x)$, 通过找到相应的坐标转换函数 $T(x)$, 使 $V_{i1}(T(x))$ 与 $V_{i2}(x)$ 在空间上对齐。对齐质量由成本函数 $C(T; V_{i1}, V_{i2})$ 评估, 通过分层(多分辨率)方案和嵌入迭代优化方法最小化成本函数 $C(T; V_{i1}, V_{i2})$, 以获得最优转换函数 $T(x)$ ^[14], 将最终计算得到的粒子位移场记为 u^* 。

1.2 牵引力场重建

为了从粒子位移场 u^* 中计算细胞牵引力场, 使用 Matlab 的 GriddedInterpolant 函数进行 3 次插值, 将位移场值从图像坐标插值于水凝胶域以及细胞的边界域的有限元节点。在有限元框架下, 利用正演法和反演法对牵引力进行计算^[15], 计算是在假设水凝胶符合线性弹性行为下进行的。正演法帮助构建牵引力和位移场之间的理论关系, 而反演法用于从实际测得的位移数据中反推牵引力分布, 2 者结合能够提供更为准确的牵引力计算结果^[15]。

1) 正演法

应变场计算方法如式(1)所示。

$$\boldsymbol{\varepsilon}^{(e)} = \mathbf{B} \cdot \mathbf{u}^{*(e)} \quad (1)$$

式中: $\boldsymbol{\varepsilon}^{(e)}$ 为单元 (e) 在每个高斯点处的应变张量场; \mathbf{B} 为形状函数的梯度矩阵; $\mathbf{u}^{*(e)}$ 为参考单元节点处实测位移场的矢量分量。

另一方面, 应力可通过(线性, 弹性)本构方程来计算, 计算方法如式(2)所示。

$$\boldsymbol{\sigma}^{(e)} = \mathbf{C} \cdot \boldsymbol{\varepsilon}^{(e)} \quad (2)$$

式中: \mathbf{C} 为包含了水凝胶弹性特性的四阶张量; $\boldsymbol{\sigma}^{(e)}$ 为单元 (e) 各高斯点处计算的应力张量场。

假设水凝胶是匀质且各向同性的, 则

$$\boldsymbol{\sigma}^{(e)} = 2\mu \cdot \boldsymbol{\varepsilon}^{(e)} + \lambda \cdot \text{tr}(\boldsymbol{\varepsilon}^{(e)}) \mathbf{I} \quad (3)$$

式中: μ 和 λ 均为水凝胶的拉梅常数; \mathbf{I} 为二阶单位张量。

最后, 利用柯西应力定理计算细胞域边界处的牵引力

$$\mathbf{T}_n^{(i)} = \boldsymbol{\sigma}^{(i)} \cdot \mathbf{n}^{(i)} \quad (4)$$

式中: $\mathbf{T}_n^{(i)}$ 为节点 i 处细胞域边界的牵引力矢量分量; $\boldsymbol{\sigma}^{(i)}$ 为节点 i 处张量场的平均值; $\mathbf{n}^{(i)}$ 为节点 i 处的外法向量。

2) 反演法

在有限元方法框架中, 离散的弹性问题转换为式(5)代数系统求解。

$$\mathbf{F} = \mathbf{K} \cdot \mathbf{u} \quad (5)$$

式中: \mathbf{F} 为节点反作用力矢量; \mathbf{K} 为刚度系数矩阵; \mathbf{u} 为参考单元节点处实测位移矢量。如果区分细胞边界域 s 和水凝胶域 h 的节点, 则式(5)可写为

$$\begin{bmatrix} \mathbf{F}_s \\ \mathbf{F}_h \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{K}_{ss} & \mathbf{K}_{sh} \\ \mathbf{K}_{hs} & \mathbf{K}_{hh} \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} \mathbf{u}_s \\ \mathbf{u}_h \end{bmatrix} \quad (6)$$

式中: \mathbf{F}_s 和 \mathbf{F}_h 分别为细胞边界域和水凝胶域节点反作用力矢量; \mathbf{K}_{ss} 和 \mathbf{K}_{hh} 分别为细胞域和水凝胶域自身的刚度矩阵; \mathbf{K}_{sh} 为水凝胶对细胞域的耦合刚度矩阵; \mathbf{K}_{hs} 为细胞对水凝胶域的耦合刚度矩阵; \mathbf{u}_s 和 \mathbf{u}_h 分别为细胞域和水凝胶域的位移向量。

反演法的思想用数学方法描述如式(7)所示。

$$\begin{aligned} \min_{\mathbf{u}_s, \mathbf{u}_h} & \left(\frac{1}{2} \|\mathbf{u}_s - \mathbf{u}_s^*\|_2^2 + \frac{1}{2} \|\mathbf{u}_h - \mathbf{u}_h^*\|_2^2 \right) \\ \text{s.t.} & \mathbf{F}_h = 0 \end{aligned} \quad (7)$$

将式(6)代入式(7)得到

$$\begin{aligned} \min_{\mathbf{u}_s, \mathbf{u}_h} & \left(\frac{1}{2} \|\mathbf{u}_s - \mathbf{u}_s^*\|_2^2 + \frac{1}{2} \|\mathbf{u}_h - \mathbf{u}_h^*\|_2^2 \right) \\ \text{s.t.} & \mathbf{K}_{hs} \cdot \mathbf{u}_s + \mathbf{K}_{hh} \cdot \mathbf{u}_h = 0 \end{aligned} \quad (8)$$

式(8)中的均衡约束可以为拉格朗日乘数(惩罚项), 即

$$\min_{\mathbf{u}_s, \mathbf{u}_h} \left[\frac{1}{2} \|\mathbf{u}_s - \mathbf{u}_s^*\|_2^2 + \frac{1}{2} \|\mathbf{u}_h - \mathbf{u}_h^*\|_2^2 + (\mathbf{K}_{hs} \cdot \mathbf{u}_s + \mathbf{K}_{hh} \cdot \mathbf{u}_h) \cdot \boldsymbol{\eta} \right] \quad (9)$$

式中: $\boldsymbol{\eta}$ 为有限元离散化中的节点值拉格朗日乘子标量。式(5)的最小值可由式(10)解析确定, 即

$$\begin{cases} \delta \mathbf{u}_s = 0 \rightarrow \mathbf{u}_s + \mathbf{K}_{sh} \cdot \boldsymbol{\eta} = \mathbf{u}_s^* \\ \delta \mathbf{u}_h = 0 \rightarrow \mathbf{u}_h + \mathbf{K}_{hh} \cdot \boldsymbol{\eta} = \mathbf{u}_h^* \\ \delta \boldsymbol{\eta} = 0 \rightarrow \mathbf{K}_{hs} \cdot \mathbf{u}_s + \mathbf{K}_{hh} \cdot \mathbf{u}_h = 0 \end{cases} \quad (10)$$

式(10)可以写成如式(11)的矩阵形式。

$$\begin{bmatrix} \mathbf{I} & 0 & \mathbf{K}_{sh} \\ 0 & \mathbf{I} & \mathbf{K}_{hh} \\ \mathbf{K}_{hs} & \mathbf{K}_{hh} & 0 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} \mathbf{u}_s \\ \mathbf{u}_h \\ \boldsymbol{\eta} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{u}_s^* \\ \mathbf{u}_h^* \\ 0 \end{bmatrix} \quad (11)$$

式(11)可得到用反演法计算的位移场 \mathbf{u} 。力学问题的其余变量(应变、应力和牵引力)可以通过将正向位移场 \mathbf{u} 替换式(1)~式(4)中的逆位移场 \mathbf{u}^* 得到。

2 实验系统

2.1 水凝胶基底制作

选用鼠尾 I 型胶原凝胶作为细胞培养基底, 为了表征水凝胶的形变, 选用粒径为 $1 \mu\text{m}$ 的红色荧光聚苯乙烯微粒作为示踪粒子嵌入凝胶中。实验前, 需将实验中用到的 I 型胶原溶液、 $10 \times$ 的磷酸盐缓冲液(Phosphate Buffered Saline, PBS)、 1 mol/L 氢氧化钠溶液、去离子水、聚苯乙烯微粒悬液、离心管、移液枪头和 2 mL 离心管等放置在 $4 \text{ }^\circ\text{C}$ 的冰箱中预冷。合成水凝胶前先分别使用 0.5% 的(3-氨丙基)三乙氧基硅烷试剂和 0.5% 戊二醛溶液对共聚焦培养皿底部进行表面处理, 以避免水凝胶从基底上脱落, 处理时间均为 30 min , 处理结束后用去离子水冲洗并干燥。为了配置浓度为 3.0 mg/mL 的 I 型胶原凝胶, 将 $20 \mu\text{L}$ $10 \times$ PBS、 $61.14 \mu\text{L}$ 聚苯乙烯微粒悬液、 $59.42 \mu\text{L}$ 去离子水、 $1.44 \mu\text{L}$ 的 1 mol/L 氢氧化钠溶液和 $58 \mu\text{L}$ 的 I 型胶原溶液充分混合, 混合过程在冰上进行, 防止胶原凝胶在升温时发生聚合。混匀后取 $60 \mu\text{L}$ 混合溶液, 放置于经表面处理的共聚焦培养皿底部, 再将其置于温度为 $37 \text{ }^\circ\text{C}$ 的细胞培养箱中 30 min , 使其充分聚合。

2.2 细胞播种

使用杜氏培养液(Dulbecco's Modified Eagle Medium, DMEM)和 10% 的胎牛血清(Fetal Bovine Serum, FBS)将人乳腺癌细胞(MDA-MB-231-GFP)培养于 $37 \text{ }^\circ\text{C}$ 、二氧化碳含量为 5% 的细胞培养箱中。然后使用胰蛋白酶消化 2 min 使贴壁细胞脱壁, 将得到的 MDA-MB-231-GFP 细胞均匀播种至充分聚合的 I 型胶原凝胶表面, 并将共聚焦培养皿静置于细胞培养箱中不少于 3 h , 使细胞充分在凝胶表面贴壁伸展。

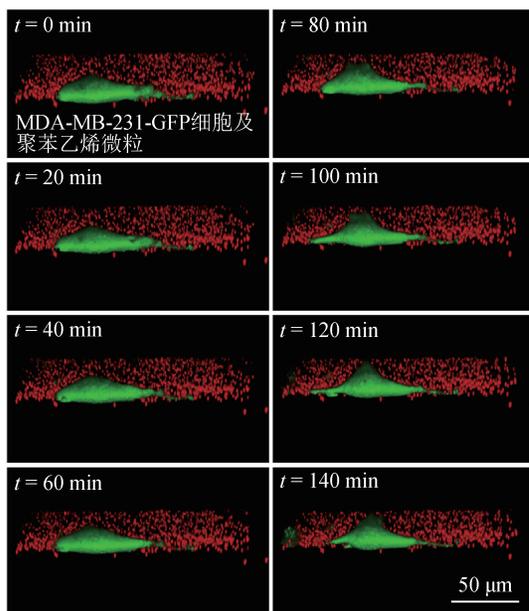
2.3 荧光体积图像采集

为获取 MDA-MB-231-GFP 细胞在凝胶表面迁移时所引发的胶原凝胶形变信息, 用共聚焦显微镜的 63 倍油镜对 MDA-MB-231-GFP 细胞和嵌入胶原凝胶的荧光聚苯乙烯微粒进行荧光体积延时成像。其中, 每个时刻的三维荧光成像在 z 方向上的

步进均设置为 $1\ \mu\text{m}$ ；延时成像程序设置为每 20 min 进行 1 次荧光体积图像采集，总采集时长为 140 min，共在 8 个时间点采集 8 组荧光体积图像。

3 实验结果

在 140 min 内采集的 MDA-MB-231-GFP 细胞及其周围红色聚苯乙烯微粒的荧光体积图像的三维视图如图 1 所示，共 8 组，每组的采集时间间隔为 20 min。如图 1 所示，随时间推移，MDA-MB-231-GFP 细胞在胶原凝胶表面向右侧发生了迁移；并且细胞在迁移过程中与基质相互作用并产生牵引力，牵引力导致嵌入胶原凝胶中的荧光微粒位置分布发生变化。其中，在 60 ~ 80 min 内，由于细胞上端与基底建立了新的粘附位点，细胞发生了更为明显的迁移。



注:绿色荧光为 MDA-MB-231-GFP 细胞，红色荧光为 $1\ \mu\text{m}$ 粒径的聚苯乙烯微粒。

图 1 MDA-MB-231-GFP 细胞和荧光聚苯乙烯微粒在 140 min 内的荧光体积延时图像

Fig.1 Time-lapse fluorescence volume images of MDA-MB-231-GFP cells and fluorescent polystyrene microparticles during 140 min

为计算 140 min 内 MDA-MB-231-GFP 细胞与基质相互作用对胶原凝胶所施加的牵引力大小，选取第 1 个时间点 ($t = 0\ \text{min}$) 和第 8 个时间点 ($t = 140\ \text{min}$) 所采集的荧光体积图像进行牵引力计算。

首先，使用最小二乘法对细胞和聚苯乙烯微粒的荧光图像中每个高度 z 处的二维 (Two-dimensional, 2D) 图像进行背景去噪，并通过对比拉伸操作对图像进行增强，如图 2 所示。随后，应用 Otsu 的二值化算法对细胞每个高度 z 处的 2D 荧光图像进行阈值处理以分割细胞域，并以此获得三维 (Three-dimensional, 3D) 图像中的细胞域。图 3 展示了 2D 和 3D 图像中对细胞域的分割。

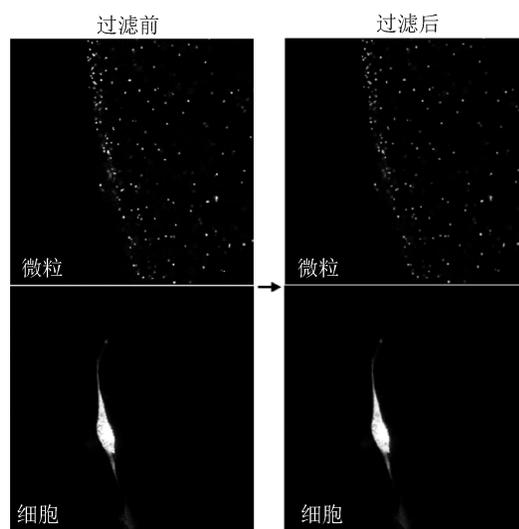


图 2 聚苯乙烯微粒和细胞在每个高度 z 上二维荧光图像过滤前和过滤后的二值化图像

Fig.2 Binary images of 2D fluorescence images of fluorescent particles and cells at each height z before and after filtering

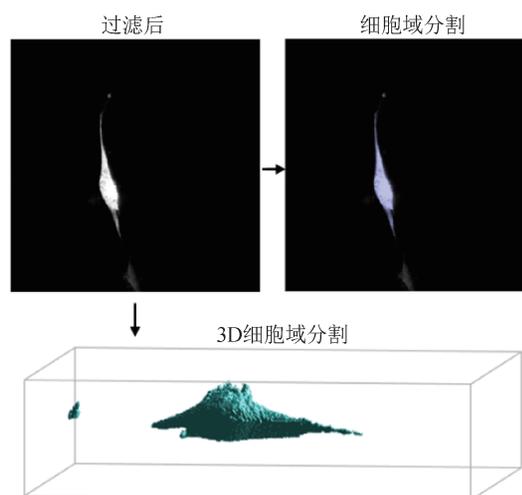


图 3 2D 和 3D 图像中对细胞域的分割

Fig.3 Segmentation of cell domains in 2D and 3D images

由于在荧光体积图像的延时采集过程中会不可避免地产生微尺度漂移，因此在计算粒子由于

细胞牵引所产生的非刚性位移之前，需要将粒子由于环境漂移所产生的刚性位移减除。如图4(a)所示，绿色粒子为第1个时间点的荧光微粒位置分布，红色粒子为第8个时间点的位置分布；图4(b)为减除刚性漂移之后的荧光微粒分布。可以看到，在减除刚性位移之后，大部分红色粒子和绿色粒子重合，呈现为黄色粒子；而只有细胞周围小范围内的部分粒子在这2个时间点处没有发生重合，该部分则为细胞对基质的牵引造成粒子产生的非刚性位移。

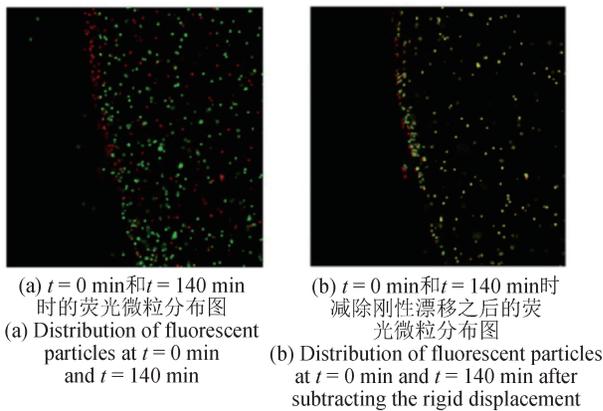


图4 某高度 z 处的荧光微粒分布图

Fig.4 Distribution of fluorescent particles at a certain height z

由于漂移产生的刚性位移被减除之后，用FFD算法计算 $t = 0 \text{ min}$ 和 $t = 140 \text{ min}$ 这2个时间点处2组荧光体积图像中荧光微粒发生的非刚性位移。计算结果如图5所示，细胞在迁移过程中对周围的胶原凝胶基质产生的牵引力引发了凝胶的形变，箭头方向即为凝胶形变方向，且相较胞体区域，突触处所引发的形变更为显著。

随后，根据FFD算法计算获得位移场，利用

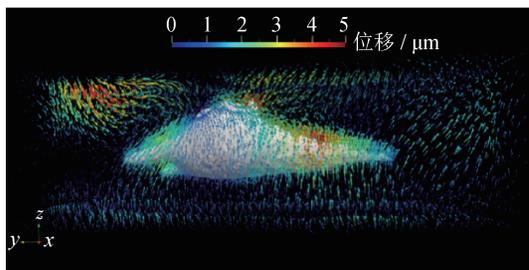


图5 荧光微粒受细胞牵引所发生的非刚性位移

Fig.5 Non-rigid displacement of fluorescent particles by cell traction

正演法和反演法对细胞的牵引力场进行计算。此前，需要对细胞域和水凝胶域进行有限元划分，划分情况如图6所示。

在进行牵引力计算前，需要先利用原子力显微镜对胶原凝胶的杨氏模量进行测量，获得其力

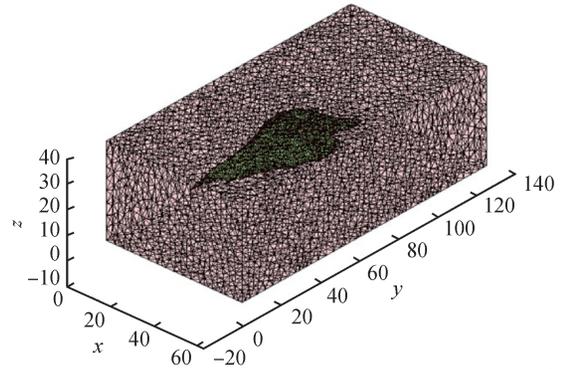
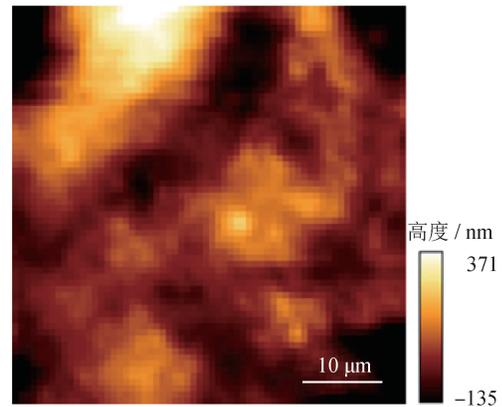
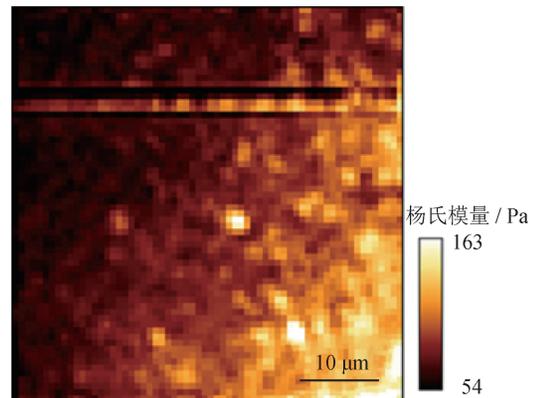


图6 细胞域(绿色)和凝胶域(粉色)的有限元网格划分
Fig.6 Finite element meshing of the cell domain (green) and gel domain (pink)



(a) I型胶原凝胶的二维形貌
(a) 2D morphology of collagen gel (I Type)



(b) 胶原凝胶杨氏模量
(b) Young's modulus of collagen gel

图7 胶原凝胶的力学特性

Fig.7 Mechanical properties of collagen gel

学特性信息以进行牵引力场的计算，测量结果如图7所示。根据多组测量结果计算得到浓度为3.0 mg/mL的胶原凝胶的杨氏模量约为83 Pa，如图8所示。

如图9(a)所示，根据位移场和胶原凝胶的杨氏模量值计算得到细胞在与基质相互作用时所产生的牵引力，TFM可实现几帕到几千帕范围的力学测量。由计算结果可以明显观察到：MDA-MB-231-GFP细胞的不同区域对基质产生了不同大小的

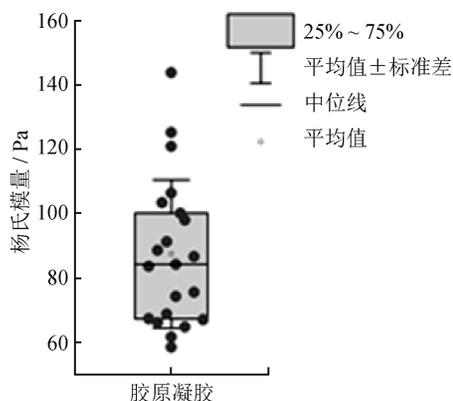
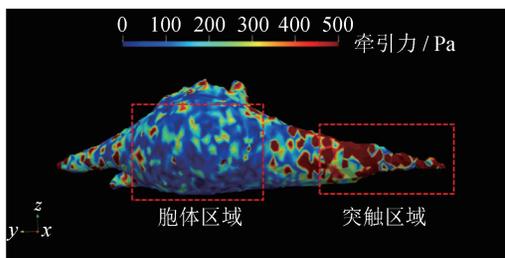
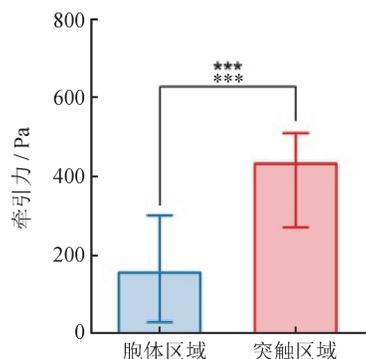


图8 胶原凝胶的杨氏模量统计
Fig.8 Young's modulus of collagen gel



(a) 细胞产生牵引力的三维视图
(a) 3D view of the traction force generated by the cell



(b) 细胞不同区域所产生牵引力
(b) Traction forces generated by different regions of the cell

图9 细胞牵引力的测量结果

Fig.9 Measurement results of cell traction force

牵引力。图9(b)中，细胞的胞体区域所产生的牵引力相对较小，为153.9 Pa；而细胞的突触区域产生的牵引力相对较大，为431.9 Pa。肿瘤细胞在迁移过程中，前缘突触与基质产生粘附，这些粘附与肌动球蛋白应力纤维相连，通过前缘产生拉力或后缘产生挤压的方式使细胞体向前移动^[16]，因此，在细胞前缘和后缘的突触处会产生更大的牵引力。另外，由图9结果可知，该细胞前缘产生的拉力较后缘的挤压力更为显著。计算结果说明：该牵引力显微镜具有超高分辨力，可以在亚细胞尺度范围内测量细胞所产生的牵引力大小。

4 结论

本文通过TFM测量肿瘤细胞在迁移过程中与基质相互作用时施加给细胞外基质的三维细胞牵引力矢量。首先，通过共聚焦显微镜对嵌入胶原凝胶中的荧光聚苯乙烯微粒标记物进行荧光体积延时成像，获取反映胶原凝胶形变信息的标记物空间分布图像；其次，通过FFD算法计算标记物的位移矢量，利用正演法和反演法计算得到肿瘤细胞迁移时所产生的牵引力。该方法为探究细胞与细胞外基质的相互作用提供了支持，可推广应用于其他领域微纳尺寸力学测量的研究，具有较为广泛的应用前景。

参考文献

[1] WOZNIAK M A, CHEN C S. Mechanotransduction in development: a growing role for contractility[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2009, 10(1): 34-43.

[2] ZHONG J J, YANG Y X, LIAO L Q, et al. Matrix stiffness - regulated cellular functions under different dimensionalities [J]. Biomaterials Science, 2020, 8 (10) : 2734-2755.

[3] WONG L, KUMAR A, GABELA-ZUNIGA B, et al. Substrate stiffness directs diverging vascular fates [J]. Acta Biomaterialia, 2019, 96: 321-329.

[4] PUCKERT C, TOMASKOVIC-CROOK E, GAMBHIR S, et al. Molecular interactions and forces of adhesion between single human neural stem cells and gelatin methacrylate hydrogels of varying stiffness[J]. Acta Biomaterialia, 2020, 106: 156-169.

- [5] CHAUDHURI O, GU L, KLUMPERS D, et al. Hydrogels with tunable stress relaxation regulate stem cell fate and activity[J]. *Nature Materials*, 2016, 15(3): 326–334.
- [6] SALINAS C N, ANSETH K S. The enhancement of chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells by enzymatically regulated RGD functionalities [J]. *Biomaterials*, 2008, 29(15): 2370–2377.
- [7] MEDINA S H, BUSH B, CAM M, et al. Identification of a mechanogenetic link between substrate stiffness and chemotherapeutic response in breast cancer [J]. *Biomaterials*, 2019, 202: 1–11.
- [8] KHANG A, GONZALEZ RODRIGUEZ A, SCHROEDER M E, et al. Quantifying heart valve interstitial cell contractile state using highly tunable poly (ethylene glycol) hydrogels[J]. *Acta Biomaterialia*, 2019, 96: 354–367.
- [9] BAKER B M, TRAPPMANN B, WANG W Y, et al. Cell-mediated fibre recruitment drives extracellular matrix mechanosensing in engineered fibrillar microenvironments [J]. *Nature Materials*, 2015, 14(12): 1262–1268.
- [10] CHALA N, ZHANG X Y, ZAMBELLI T, et al. 4D Force detection of cell adhesion and contractility [J]. *Nano Letters*, 2023, 23(7): 2467–2475.
- [11] POLACHECK W J, CHEN C S. Measuring cell-generated forces: a guide to the available tools[J]. *Nature Methods*, 2016, 13(5): 415–423.
- [12] BAEK K Y, KIM S, KOH H R. Molecular tension probes to quantify cell - generated mechanical forces [J]. *Molecules and Cells*, 2022, 45(1): 26–32.
- [13] STEINWACHS J, METZNER C, SKODZEK K, et al. Three-dimensional force microscopy of cells in biopolymer networks[J]. *Nature Methods*, 2016, 13(2): 171–176.
- [14] KLEIN S, STARING M, MURPHY K, et al. Elastix: A toolbox for intensity - based medical image Registration [J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2010, 29(1): 196–205.
- [15] BARRASA-FANO J, SHAPETI A, JONG J D, et al. Advanced in silico validation framework for three - dimensional traction force microscopy and application to an in vitro model of sprouting angiogenesis [J]. *Acta Biomaterialia*, 2021, 126: 326–338.
- [16] SENGUPTA S, PARENT C A, BEAR J E. The principles of directed cell migration [J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2021, 22(8): 529–547.
- [17] WOZNIAK M A, CHEN C S. Mechanotransduction in development: a growing role for contractility [J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2009, 10(1): 34–43.
- [18] ZHONG J J, YANG Y X, LIAO L Q, et al. Matrix stiffness - regulated cellular functions under different dimensionalities [J]. *Biomaterials Science*, 2020, 8(10): 2734–2755.
- [19] WONG L, KUMAR A, GABELA-ZUNIGA B, et al. Substrate stiffness directs diverging vascular fates [J]. *Acta Biomaterialia*, 2019, 96: 321–329.
- [20] ZHONG J J, YANG Y X, LIAO L Q, et al. Matrix stiffness - regulated cellular functions under different dimensionalities [J]. *Biomaterials Science*, 2020, 8(10): 2734–2755.
- [21] CHAUDHURI O, GU L, KLUMPERS D, et al. Hydrogels with tunable stress relaxation regulate stem cell fate and activity [J]. *Nature Materials*, 2016, 15(3): 326–334.
- [22] SALINAS C N, ANSETH K S. The enhancement of chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells by enzymatically regulated RGD functionalities [J]. *Biomaterials*, 2008, 29(15): 2370–2377.
- [23] MEDINA S H, BUSH B, CAM M, et al. Identification of a mechanogenetic link between substrate stiffness and chemotherapeutic response in breast cancer [J]. *Biomaterials*, 2019, 202: 1–11.
- [24] KHANG A, RODRIGUEZ A G, SCHROEDER M E, et al. Quantifying heart valve interstitial cell contractile state using highly tunable poly (ethylene glycol) hydrogels [J]. *Acta Biomaterialia*, 2019, 96: 354–367.
- [25] BAKER B M, TRAPPMANN B, WANG W Y, et al. Cell-mediated fibre recruitment drives extracellular matrix mechanosensing in engineered fibrillar microenvironments [J]. *Nature Materials*, 2015, 14(12): 1262–1268.
- [26] CHALA N, ZHANG X Y, ZAMBELLI T, et al. 4D force detection of cell adhesion and contractility [J]. *Nano Letters*, 2023, 23(7): 2467–2475.
- [27] POLACHECK W J, CHEN C S. Measuring cell-generated forces: a guide to the available tools [J]. *Nature Methods*, 2016, 13(5): 415–423.
- [28] BAEK K Y, KIM S, KOH H R. Molecular tension probes to quantify cell-generated mechanical forces [J]. *Molecular Cells*, 2022, 45(1): 26–32.
- [29] STEINWACHS J, METZNER C, SKODZEK K, et al. Three-dimensional force microscopy of cells in biopolymer

- networks[J]. Nature Methods, 2016, 13(2): 171-176.
- [30] JAVANMERDI Y, AGRAWAL A, MALANDRINO A, et al. Endothelium and subendothelial matrix mechanics modulate cancer cell transendothelial migration [J]. Advanced Science 2023, 10(16). DOI: 10.1002/adv.202206554.
- [31] KLEIN S, STARING M, MURPHY K, et al. A toolbox for intensity-based medical image registration [J]. IEEE Transactions on Medical Imaging, 2010, 29(1): 196-205.
- [32] BARRASA-FANO J, SHAPETI A, DE J J, et al. Advanced in silico validation framework for three-dimensional traction force microscopy and application to an in vitro model of sprouting angiogenesis [J]. Acta Biomaterialia, 2021, 126: 326-338.

(本文编辑: 李成成)



第一作者: 祁航(1997—), 女, 博士研究生, 主要研究方向为器官芯片、力学生物学。



通信作者: 王艳艳(1982—), 女, 副教授, 博士, 主要研究方向为生物传感技术。