



组织修复中基质刚度介导血管再生的 作用及调控机制*

王康博 李伟轲 龙 菁 王应雄 高茹菲 陈振银**

(重庆医科大学生殖与发育教育部国际合作联合实验室, 公共卫生学院, 基础医学院, 重庆 400016)

摘要 组织损伤修复有赖于功能性血管网络的再生, 以重建氧气与营养输送及代谢废物清除。基质刚度作为细胞外基质的关键力学信号, 在这一过程中发挥着核心调控作用。本文系统综述了基质刚度通过机械信号转导影响内皮细胞 (ECs) 行为及功能的机制, 重点阐述了其在调控 ECs 分化、形态、屏障功能、迁移及血管生成等 5 项核心生物学过程中的作用规律, 并揭示了相关力学信号转导机制。进一步归纳了在主动脉、肺、肝脏及心脏等不同器官损伤修复中, 基质刚度呈现出的显著特异性调控规律, 并探讨了间充质干细胞及巨噬细胞等血管周围细胞通过旁分泌途径介导刚度信号, 间接影响 ECs 功能的细胞间对话机制。此外, 本文分析了当前研究面临的挑战, 包括体内微环境复杂性、刚度动态演变机制不明及三维模型局限等问题, 并展望了通过设计智能动态生物材料、靶向机械敏感分子及结合类器官模型等策略, 将力学调控原理转化为促进血管再生的临床应用前景。本综述旨在为理解血管再生的力学调控机制提供系统视角, 并为开发以基质刚度为靶点的组织修复治疗策略奠定理论基础。

关键词 基质刚度, 血管生成, 组织修复, 力学信号传导

中图分类号 R318, R329.2

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0347

CSTR: 32369.14.pibb.20260347

组织损伤修复过程中, 血管承担氧气与营养物质的输送以及代谢废物的清除, 血管再生是重建组织正常功能的重要环节^[1-2]。血管结构通常分为 3 层: 内膜、中膜和外膜。内膜主要由单层扁平的内皮细胞 (endothelial cells, ECs) 构成, 直接面向血管腔, 并与血液接触; 中膜以平滑肌细胞和弹性纤维为主, 负责血管的收缩与舒张调节; 外膜为结缔组织层, 包含成纤维细胞、胶原纤维和弹性纤维等成分, 起保护血管及参与血管力学支撑的作用^[3-4]。在损伤修复启动阶段, ECs 作为血管内膜的主要组分, 通过增殖, 迁移及出芽方式形成新生毛细血管; 同时, 循环中的内皮祖细胞亦可被募集至损伤区域, 分化为成熟 ECs, 共同参与血管新生^[5-8]。新生内皮不仅需要快速覆盖血管内壁以恢复血流畅通, 还需正确建立细胞间的紧密连接与黏附连接, 从而维持血管的选择性通透性^[9-10]。若内皮功能不全或血管再生滞后, 可导致修复组织缺血、纤维化过度或慢性炎症, 最终阻碍组织功能恢复。目前研究发现, ECs 受到物理刺激、化学信号以及邻近其他细胞 (如间充质干细胞和免疫细胞)

的精密调控, 调控失衡可导致 ECs 功能障碍, 进而影响组织损伤修复过程^[11-12], 因此, 维持 ECs 功能稳态具有重要意义。

基质刚度是指细胞外基质的软硬程度, 是细胞感知并响应的重要力学信号^[13]。基质刚度通过动态调控 ECs 的迁移、增殖、管腔形成和连接组装等一系列生物学过程, 参与组织损伤修复中的血管再生过程。适宜的基质刚度可以通过整合素介导的机械转导信号引导 ECs 定向迁移至损伤区域并促进其增殖, 为新生血管提供细胞来源; 同时, 基质刚度也可调节细胞的收缩性与铺展形态, 调控其组装成具有腔状结构的初始血管芽, 并进一步通过影响血管内皮钙黏蛋白 (vascular endothelial cadherin, VE-cadherin) 等连接蛋白的表达来稳定细胞间连接、调控血管屏障功能, 促进血管成熟^[14-17]。在

* 国家自然科学基金 (12502360) 和中国博士后基金 (2024M763901) 资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 023-68485008, E-mail: chenchenyin@cqmu.edu.cn

收稿日期: 2026-06-26, 接受日期: 2026-08-27

修复进程中,基质的力学特性会随时间演变:早期微环境相对软化利于细胞迁移和渗透,后期适度硬化则有助于血管稳定化和周细胞包裹,而异常的刚度变化则会破坏这一协调过程,导致再生障碍或血管功能缺陷^[18-20]。从多尺度角度来看,基质刚度信号并非孤立作用于单一细胞,而是由细胞外基质变化开始,经机械感受分子、细胞内信号网络及细胞间旁分泌交流逐级放大,最终在组织和器官水平影响血管再生结局。因此,理解基质刚度对血管生成的影响及机制,有助于阐明血管生物学机制,并开发具有适宜力学特性的生物材料用于调控血管再生。

本文概述了在组织修复过程中,基质刚度对血管系统中各种细胞行为的调控机制,在不同组织中对刚度的敏感性差异以及刚度传导的力学信号核心途径。在此基础上,进一步探讨了基质刚度调控血

管再生的策略以及在组织工程中的应用前景,以期设计具有适宜力学特性的生物材料,用于组织损伤修复中的血管再生提供理论参考。

1 基质刚度对ECs行为及功能的调控

基质刚度可以通过机械信号转导通路直接影响细胞行为及功能(图1)。血管生成涉及ECs激活、迁移和管状结构形成,ECs作为血管系统的主要组成部分,其功能受基质刚度的直接调控。在适宜的基质刚度微环境中,ECs通过形态铺展、迁移并组装成较为完整的血管管状网络;而基质刚度异常时,ECs的铺展与迁移受到抑制,成管能力下降,形成的血管结构不稳定。此外,基质刚度还影响ECs与血管周围细胞之间的相互协调,进而影响功能性血管的成熟与功能。

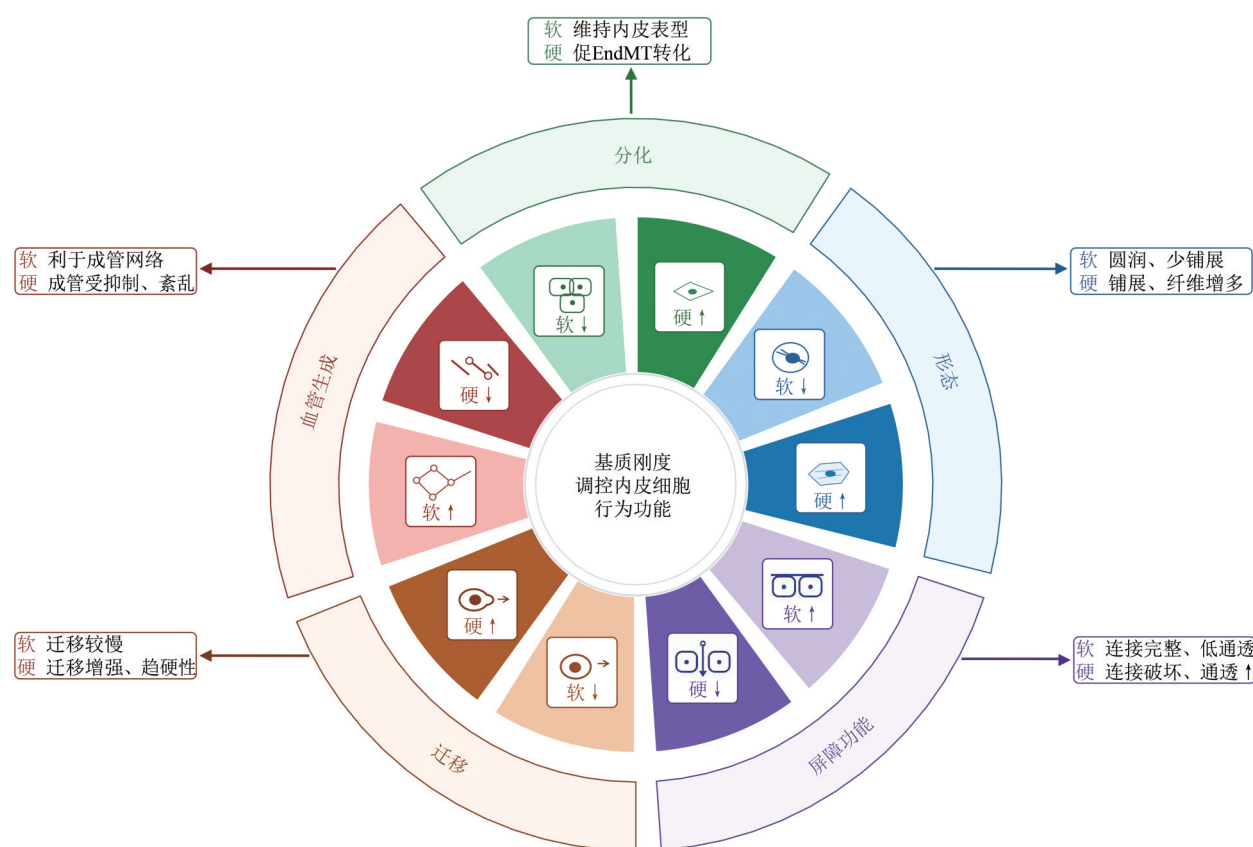


Fig. 1 Schematic illustration of how matrix stiffness regulates five behaviors and functions of endothelial cells

图1 基质刚度对ECs五类生物学行为及功能的调控示意图

基质刚度作为细胞外基质的关键力学信号,经整合素-黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)等机械感受通路被ECs感知,并通过细胞骨架重塑及YAP核转位等下游信号,系统性调控ECs的五项核心行为与功能。分化:软基质(约7 kPa)促使内皮祖细胞向静脉谱系偏移,硬基质(约128 kPa)则经Ras/Mek通路驱动其向动脉谱系分化;形态:随刚度升高,ECs由圆形转变为纺锤形,铺展面积与核面积增大,肌动蛋白由弥散分布重组为平行束状应力纤维;屏障功能:适宜的软基质(约1~5 kPa)通过维持VE-cadherin介导的细胞间连接并激活保护性自噬增强屏障稳定性,而过硬基质则削弱细胞间连接、增加通透性;迁移:硬基质上调MMPs并增强整合素-FAK-ERK/AKT信号,促进ECs降解基质并沿刚度梯度定向趋硬迁移;血管生成:基质硬化激活FAK-桩蛋白磷酸化-Rac1-YAP信号轴,上调尖端细胞特征基因(CD34、VEGFR2、DLL4)的表达,促进ECs球体出芽及管腔结构形成。

1.1 基质刚度直接调控血管ECs行为及功能

1.1.1 基质刚度调控ECs分化

血管 ECs 来源于内皮祖细胞 (endothelial progenitor cells, EPCs)。作为血管 ECs 的前体细胞, EPCs 主要存在于骨髓, 在生理或病理因素刺激下被招募到外周血中, 参与损伤血管的修复, 在组织修复中发挥关键作用。EPCs 的分化命运受到局部微环境中物理信号的调控。研究表明, 基质刚度能够决定 EPCs 的动静脉分化方向: 将骨髓源性 EPCs 培养于模拟静脉刚度 (7 kPa) 的软基底上时, 静脉标志物 Eph 受体 B4 表达上调; 而在模拟动脉刚度 (128 kPa) 的硬基底上, 动脉特异性标志物 B 型 Ephrin 配体 2 的 mRNA 和蛋白质水平则显著升高, 这一过程由 Ras (rat sarcoma, Ras) 蛋白/有丝分裂原活化蛋白激酶激酶 (mitogen-activated protein kinase kinase, MEK) 信号通路介导。进一步的体内实验将 EPCs 分别包载于匹配动脉或静脉刚度的葡聚糖水凝胶中并植入裸鼠皮下, 14 d 后新生血管中 B 型 Ephrin 配体 2 与 Eph 受体 B4 的差异化表达同样印证了上述规律^[21]。值得注意的是, Ras/Mek 通路的激活可进一步上调 Notch1 等动脉相关信号分子, 在硬基质环境中协同放大动脉分化信号。然而, Notch 通路对基质刚度的响应并非单向: Notch 信号活性与基质刚度呈反向相关, 软基质通过提高 Notch 胞外域反式内存效率增强通路活性, 其功能意义在于精确区分血管出芽中的尖端细胞与茎秆细胞命运, 而非促进谱系定向分化^[22]。由此可见, 基质刚度作为关键的物理信号, 可经多个力学敏感通路对 EPCs 的动静脉分化方向及尖端-茎秆细胞命运进行差异化调控。

除 EPCs 外, 另一种分化潜能更广的血管祖细胞 (vascular progenitor cells, VPCs) 由胚胎干细胞或诱导多能干细胞在体外定向分化而来, 能够产生 ECs 和平滑肌细胞等所有血管细胞类型, 其经典标志物为胎肝激酶 1 (fetal liver kinase-1, Flk-1)。基质刚度同样调控 VPCs 的细胞命运: 在软基质 (10 kPa) 上, Flk-1⁺VPCs 倾向于表达 ECs 标志物血小板内皮细胞黏附分子 1; 而随刚度升高至 40 kPa 乃至组织培养塑料 (>0.1 GPa) 水平, 平滑肌细胞标志物钙调蛋白结合蛋白 1 的表达逐渐占主导, 且这一分化偏向由 $\alpha v \beta 1$ 整合素介导^[23]。这一规律在血管壁源性多能干细胞 (multipotent vascular stem cells, MVSCs) 中同样得到验证: 硬基质可显著上调 MVSCs 中平滑肌肌球蛋白重链、

心肌素/平滑肌转录共激活因子、钙调蛋白结合蛋白 1 及平滑肌肌动蛋白 α 的表达, 而软基质则使其向其他间充质谱系偏移; 值得注意的是, 当转化生长因子- $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$) 与高刚度协同作用时, 平滑肌分化效应被进一步放大, 提示力学信号与生长因子信号之间存在协同调控机制^[24]。无论是 EPCs 还是 VPCs, 其分化方向均受基质刚度的系统调控: 硬基质促进向动脉谱系或平滑肌细胞分化, 软基质则诱导静脉谱系或 ECs 的形成, 二者共同揭示了力学微环境在血管细胞命运决定中的关键作用。

1.1.2 基质刚度调控ECs形态

ECs 在较硬的基质上通常表现出更大的铺展面积和核面积。在人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVECs) 模型中, 随着基质刚度从 10 kPa 升至 100 kPa, 细胞形态由圆形转变为纺锤形, 铺展面积和核面积均显著增大, 肌动蛋白纤维则由弥散分布重组为平行束状的应力纤维^[25-26]。这种骨架重排提高了细胞整体的机械张力, 有利于形成更多具有引导功能的尖端细胞, 从而驱动血管出芽。

在组织修复情境中, 上述形态调控具有明确的功能意义。基质硬化 (对应组织损伤后纤维化微环境) 可激活黏着斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK)-桩蛋白磷酸化信号轴, 进而增强细胞骨架组织化并驱动 Yes 相关蛋白 (Yes-associated protein, YAP) 核转位, 促进血管出芽^[25]。值得注意的是, 这一形态转变并非线性渐变, 而是存在明确的刚度阈值: 当基质刚度超过约 3 kPa 时, ECs 铺展面积急剧增大, 应力纤维随之出现, 这一阈值恰好处于伤口愈合早期基质由软变硬的动态演变区间内, 提示组织修复进程中的基质重塑可能通过跨越该阈值来触发 ECs 形态的功能性转换^[26]。此外, 硬基质上的 ECs 自身刚度也随之升高, 原子力显微镜测量显示其杨氏模量显著高于软基质上的细胞^[25], 说明基质刚度与细胞刚度之间存在正反馈调节, 共同构成 ECs 响应力学微环境、执行血管新生功能的形态学基础。

1.1.3 基质刚度调控ECs迁移和血管生成能力

ECs 的迁移和血管生成能力随基质刚度的变化而发生系统性改变。在迁移层面, 较高刚度基质可上调 ECs 中基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs; 如 MMP2、MMP3、MMP9) 的表达并下调其抑制因子基质金属蛋白酶

组织抑制因子 (tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs), 从而促进 ECM 降解和细胞穿透性迁移; 与此同时, 整合素-FAK 信号的增强可驱动细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2) 和蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 磷酸化, 强化细胞对血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 等促迁移因子的响应能力^[27-28]。在定向迁移方面, ECs 在硬基质上表现出更强的趋硬性, 倾向于朝刚度梯度升高方向迁移, 这与伤口愈合中血管向损伤中心生长的方向性需求相吻合^[27]。此外, 硬基质还可通过 VEGFR2 信号增强促进 ECs 增殖: 研究表明, 随基质刚度从 1.72 kPa 升至 21.5 kPa, HUVECs 的增殖率显著提高, 并在约 21.5 kPa 时达到平台^[29]。由此可见, 硬基质可增强 ECs 的迁移与增殖能力, 为损伤修复中血管再生提供了力学基础。

在管状结构形成能力方面, 基质刚度通过调控多种关键标志物实现对血管生成能力的精确调节。研究表明, 基质硬化可激活 FAK-桩蛋白磷酸化-Ras 相关 C3 肉毒素底物 1 (Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1, Rac1) -YAP 信号轴, 上调尖端细胞特征基因的表达, 促进 EC 球体出芽距离和数量的增加, 从而驱动血管新生^[25]。研究还发现, 基质刚度升高能增加缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 的核内稳定性, 进而上调 VEGF 等促血管生成因子的表达, 构成刚度-HIF-1 α -VEGF 轴^[28]。这些改变共同构成了基质硬化驱动 ECs 血管生成能力提升的核心机制。需要注意的是, 这种促血管效应并非随刚度无限增强, 在组织修复的不同阶段, 过高的刚度同样可能因物理屏障效应或过度炎症激活而损害 ECs 功能, 提示存在一个促进血管再生的最适刚度范围。

1.1.4 基质刚度调控 ECs 屏障功能

ECs 屏障是由血管 ECs 单层及其细胞间连接共同构成的选择性通透屏障, 负责调控血液与组织间的物质交换、维持血管张力及防止炎症细胞过度浸润。在组织修复过程中, 屏障功能的完整性直接决定了损伤区域炎症程度和营养物质的有效输送, 是新生血管走向成熟、稳定的关键前提。ECs 屏障功能的维持主要依赖 VE-cadherin 介导的细胞间黏附连接。研究表明, 基质刚度能够影响细胞中 VE-cadherin 表达水平: 高刚度可以促进细胞黏附, 但

当基质刚度超过生理范围 (如超过 20 kPa) 时, 则导致 ECs 的 VE-cadherin 表达下降, 细胞间隙增加, 削弱细胞间连接, 提示内皮屏障功能受到损伤^[27, 30]。

当用软基质 (约 1~5 kPa) 模拟生理血管刚度时, 单层 ECs 通过增强自噬活性提升自身屏障功能和抗炎表型^[31]。与硬基质相比, 软基质 (约 2~5 kPa) 上的单层 ECs 具有更高的 VE-cadherin 表达和细胞连接完整性。而在血栓素处理下, 软基质上单层 ECs 间隙面积更小, 屏障稳定性更强^[32]。因此, 基质刚度是调控内皮屏障功能的关键, 适宜的软基质 (约 1~5 kPa) 通过维持细胞连接和激活保护性自噬来增强屏障的稳定性和抗炎能力, 而过度坚硬的基质可能通过影响 VE-cadherin 连接稳定性、细胞骨架张力及屏障相关信号通路, 增加血管通透性并降低屏障功能。

1.2 基质刚度调控其他细胞影响 ECs 功能

1.2.1 基质刚度调控干细胞的旁分泌影响 ECs 功能

间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 是组织修复的核心调控细胞群。在损伤发生后, MSCs 可通过归巢至损伤部位并旁分泌多种生长因子 (如血管内皮生长因子、肝细胞生长因子、成纤维细胞生长因子) 和细胞因子 (如白介素-6、白介素-8) 来促进血管再生、调节炎症反应并支持组织重塑, 其旁分泌功能被认为是 MSCs 发挥修复效应的主要机制^[33]。研究发现, 改变基质刚度是调控 MSC 旁分泌功能的主要原因, 而并非细胞黏附位点密度, 说明刚度通过重塑 MSC 分泌谱间接驱动血管生成^[34]。在组织修复背景下, 软基质与促血管生化信号之间存在协同效应: 将 MSCs 培养于模拟软组织刚度的三维基质并联合 VEGF 刺激时, MSCs 的旁分泌促血管效应显著强于二维硬质基底培养组, 其条件培养基 (conditioned medium, CM) 可更有效地促进 ECs 迁移和毛细血管样结构形成, 提示力学微环境与生化信号共同塑造了 MSC 的旁分泌谱^[35]。值得注意的是, 基质刚度对 MSC 旁分泌的调控还延伸至细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs) 层面——低刚度基底 (低至 3 kPa) 培养的 MSCs 所分泌的 EVs, 在促进 HUVECs 管腔形成和迁移修复方面的能力显著优于高刚度组, 且低刚度同时提升了 EVs 的产量, 为在组织修复中通过优化力学微环境提升 MSC 促血管旁分泌效能提供了新的证据^[36]。但值得注意的是, 年龄可影响 MSC 的机械敏感性: 儿

童来源 MSCs 在高刚度基质 (300 kPa) 上 c-Jun 氨基末端激酶 3 (c-Jun N-terminal kinase 3, JNK3) 及 VEGF 表达显著上调, 其 CM 促血管能力强于成人来源 MSCs^[37]。

而对其他干细胞类型, 大多都是低刚度条件更利: iPSC 来源星形胶质细胞祖细胞在约 1.5 kPa 水凝胶上培养时, 其 CM 富含 VEGF 和血管生成素 2 (angiopoietin-2, ANG-2), 可显著增强 ECs 的血管网络形成^[38]。类似地, 人牙髓干细胞在低刚度 (0.79 kPa) 三维凝胶上培养时, 其 CM 通过磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)-Akt 通路促进 HUVECs 增殖、迁移及血小板内皮细胞黏附分子 1 表达^[39]。综上, 基质刚度对干细胞旁分泌促血管效应的调控具有细胞类型依赖性, 低刚度总体有利于 MSC、iPSC 来源祖细胞及人牙髓干细胞的促血管旁分泌活性, 而高刚度的增强效应仅见于特定供体来源 (如儿童来源 MSCs), 具有明显的年龄特异性。

1.2.2 基质刚度调控巨噬细胞的旁分泌介导 ECs 行为改变

巨噬细胞是组织修复过程中的关键免疫调控细胞, 能够在损伤的不同阶段动态切换其功能表型。在修复早期, 促炎型 (M1) 巨噬细胞通过分泌 TNF- α 、白介素-1 β (interleukin-1 beta, IL-1 β) 及 MMP9 等因子清除坏死组织并激活早期血管出芽; 在修复中晚期, 抗炎型 (M2) 巨噬细胞则通过旁分泌 VEGF、TGF- β 及血小板衍生生长因子 BB (platelet-derived growth factor BB, PDGF-BB) 等促血管和基质重塑因子, 促进管腔成熟和组织再生^[40-41]。M1 与 M2 巨噬细胞在时序上协同完成血管新生: M1 亚群主导早期血管出芽, M2 亚群负责后续管腔稳定与成熟^[41]。巨噬细胞的这一旁分泌过程同样受基质刚度调控。

研究表明, 基质刚度可通过 Piezo1-YAP 信号轴调控巨噬细胞极化: 适当刚度的基质 (类似正常修复组织) 可诱导巨噬细胞向促再生的 M2 表型偏移, 其条件培养基能有效促进 HUVECs 的管状结构形成和迁移^[42]。进一步研究利用可刚化水凝胶证明, 在伤口愈合模型中, 基质硬化驱动巨噬细胞向 CD206+ 主要组织相容性复合体 II 类低表达 (major histocompatibility complex class II low, MHC-II low) 促再生亚群极化, 并通过钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶激酶 2 (calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase 2, CaMKK2) 信号

途径促进损伤部位血管化^[43]。此外, 基质刚度可通过调控衰老巨噬细胞的极化状态间接影响 ECs 功能。以过氧化氢诱导的衰老巨噬细胞为模型, 将其分别培养于 18 kPa、76 kPa 及 295 kPa 的胶原包被聚丙烯酰胺水凝胶上, 结果显示: 低刚度 (18 kPa) 与中等刚度 (76 kPa) 基底均促使巨噬细胞向 M2 抗炎表型偏移, 低刚度组巨噬细胞的条件培养基可显著增加 ECs 血管网络节点数与管腔结构形成, 并降低 ECs 内活性氧水平。相反, 高刚度 (295 kPa) 基底诱导巨噬细胞向 M1 促炎表型极化, 其条件培养基则抑制 ECs 的血管生成功能^[44]。由此可见, 合适的基质刚度可以优化干细胞、免疫细胞等细胞的旁分泌能力, 进而增强 ECs 的血管生成功能。

2 基质刚度调控内皮功能在组织修复和血管再生中的作用

基质刚度对内皮功能的调控并非普适的, 而是呈现出显著的器官特异性。不同组织的生理刚度存在数量级差异, 如正常脑组织约 0.1~1 kPa、肺组织约 0.5~3 kPa、肝脏约 0.5~5 kPa、而主动脉约 40~80 kPa。损伤发生后, 组织基质刚度因炎症浸润、细胞外基质重塑和纤维化进程而发生显著改变, 这种刚度变化直接塑造了损伤局部的血管再生微环境, 决定着 ECs 能否有效启动修复性血管生成。因此, 理解不同器官损伤修复中基质刚度与血管再生之间的特异性关联, 是设计靶向血管再生治疗策略的前提。

2.1 主动脉

在主动脉中, 基质刚度的变化贯穿动脉粥样硬化病变的发生、进展与修复全程, 对内皮功能的影响具有高度情境依赖性。动脉粥样硬化或血管老化导致的基质硬化是主动脉内皮损伤的重要驱动因素, 也是阻碍血管修复的关键障碍。在病理性高刚度环境下, 人主动脉 ECs 的炎症相关分子表达显著上调, 单核细胞黏附增加, 这一效应在高剪切应力下被进一步放大^[45-46], 基质硬化还通过诱导 α 连环蛋白从 VE-cadherin 复合体脱落, 破坏细胞间连接, 导致内皮屏障通透性增加, 为脂质和炎症细胞浸润创造条件, 加速斑块形成与血管壁损伤^[46]。在功能层面, 病理性高刚度可增加主动脉 ECs 的迁移速率和整体位移, 但伴随细胞连接完整性下降, 提示这种“促迁移”是代偿性的受损响应而非功能性修复^[46-47]。此外, 在模拟晚期病变的极高刚度下,

主动脉ECs形成稳定纤维状黏附的能力受损,表明其组装和重塑ECM的功能下降,从而削弱了血管壁结构修复能力^[46, 48],在主动脉瓣中,高刚度基质还可通过增强 β -连环蛋白核转位促进内皮-间质转化(endothelial-to-mesenchymal transition, EndMT),驱动向肌成纤维细胞分化,加速瓣膜纤维化^[49]。

在修复性环境下,适宜的基质刚度是主动脉内皮功能重建的关键前提。研究表明,模拟健康主动脉刚度(约20 kPa)的基质可使ECs在集体迁移中表现出最佳定向性,有利于损伤内皮的快速覆盖,同时,接近生理刚度的基底有利于ECs形成发育良好的纤维状黏附和稳定的细胞间连接,支持ECM的有序组装与血管壁的结构重建。值得关注的是,早期动脉粥样硬化病变中的局部基质软化(因脂质沉积)与后期斑块区域的基质硬化(因钙化和胶原交联),在内皮层面产生截然不同的效应——前者可能短暂减轻炎症激活,而后者则系统性损害内皮屏障与修复功能^[46]。综上,在主动脉损伤修复中,维持接近生理刚度的力学微环境是内皮迁移、屏障修复和血管再生协调推进的关键条件,而病理性硬化则使这一过程系统性失调。

2.2 肺

在肺部损伤修复中,基质刚度扮演着“双刃剑”的角色:适宜的低刚度微环境是启动功能性血管再生的前提,而损伤后的病理性基质硬化则是阻碍肺内皮修复、驱动纤维化进展的核心机械因素。正常肺组织刚度约0.5~3 kPa,急性肺损伤后,炎症和ECM重塑可导致局部刚度短暂波动,而如肺纤维化或肺动脉高压等慢性病理状态下,基质刚度可急剧升高至10 kPa以上^[50]。这种过度硬化通过多重机制损害内皮功能并阻碍修复:高刚度持续激活Ras同源物A(Ras homolog family member A, RhoA)-Rho相关蛋白激酶(Rho-associated protein kinase, ROCK)信号通路,增强肌球蛋白轻链磷酸化与细胞收缩力,破坏VE-cadherin等黏附连接,直接导致内皮屏障功能障碍^[50];基质硬化还驱动肺动脉ECs发生代谢重编程,HIF-1 α 稳定化及YAP/具有PDZ结合基序的转录共激活因子(transcriptional coactivator with PDZ-binding motif, TAZ)激活共同促进细胞异常增殖与胶原沉积^[51];此外,高刚度还通过 β -连环蛋白/Wnt信号通路促进TGF- β 诱导的EndMT,进一步压缩肺内毛细血管床,造成气体交换障碍,形成“纤维化-缺氧-异

常血管新生”的恶性循环^[51]。

值得注意的是,肺部ECs对刚度变化的修复性响应具有器官特异性:其增殖在软基质(2 kPa,接近正常肺组织)上最高,在中等刚度(12 kPa)时降低,而在病理刚度(25~72 kPa)下又异常升高,呈现双峰分布^[12]。这一规律提示,在肺损伤修复早期,较低的基质刚度(0.5~3 kPa)有利于内皮稳态维持和毛细血管网络的功能性重建,而随损伤进展的基质硬化则将ECs推向功能障碍状态。研究进一步发现,肺损伤后血管ECs出现持续性激活状态,YAP/原肌球蛋白受体激酶B(tropomyosin receptor kinase B, TrkB)信号轴的异常持续激活与血管异常重塑密切相关,而HIF-1 α 介导的短暂性低氧信号虽可促进修复性血管再生,但基质硬化导致的持续缺氧则引发血管功能障碍和纤维化进展^[52]。因此,在肺部损伤修复中,防止基质过度硬化、维持接近生理刚度的力学微环境,是保障内皮功能、推动有效血管再生并避免纤维化进程的核心策略。

2.3 肝脏

在肝脏的损伤修复中,基质刚度的变化对肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cells, LSECs)表型和肝脏血管再生具有决定性影响。正常肝脏刚度为0.5~5 kPa,而肝纤维化时ECM过度沉积可使刚度升高6倍以上。这种病理性硬化是驱动LSECs发生“去窗孔化”的关键机械因素:刚度增加通过FAK-p38-MAPK活化蛋白激酶2(MAPK-activated protein kinase 2, MK2)信号轴激活,经LIM结构域激酶1(LIM domain kinase 1, LIMK1)/丝切蛋白(cofilin)介导肌动蛋白重塑,直接导致窗孔结构丧失^[53];基质硬化还损害LSECs合成一氧化氮的能力,而NO是维持窗孔形态的必要条件,其缺失进一步加速了毛细血管化进程^[54];此外,硬化ECM增加LSECs足体数量并加速窗孔结构丧失,严重破坏肝窦物质交换屏障,导致代谢障碍和缺氧,并通过分泌促纤维化与促炎因子加速纤维化进程^[54-55]。值得注意的是,这一病理过程具有可逆性:通过抗ECM沉积药物降低肝脏刚度后,LSECs的毛细血管化可得到一定程度的逆转,窗孔表型得以恢复,为靶向力学微环境的抗纤维化治疗提供了依据^[53]。

在肝脏血管中,较低刚度的基质环境(1~6 kPa)有利于启动修复性血管出芽,表现为ECs球体的出芽距离、数量及尖端细胞特征基因表达增

加。在肝细胞癌等高刚度病理背景下,降低肿瘤组织硬度可显著减少血管生成相关因子表达及血管分支数目^[25]。值得注意的是,在三维环境中,过高刚度(如15 kPa)可能因物理屏障效应反而抑制血管出芽^[25],提示存在促进修复性血管再生的最适刚度范围。综上,在肝脏损伤修复中,恢复接近正常肝脏的低刚度微环境既是保障LSECs功能表型的前提,也是支持修复性血管再生的关键条件。

2.4 心脏

在心脏组织修复背景中,基质刚度的时序性变化对血管再生具有精确的调控作用,其影响既作用于成熟冠状动脉ECs的血管生成行为,也调控着参与修复的内皮前体细胞的定向分化^[56-58]。心肌梗死是心脏最重要的损伤模式之一,梗死发生后基质刚度经历剧烈的动态变化:梗死后24 h内坏死区刚度骤降(约4.21 kPa),随后随纤维瘢痕形成逐渐升高,终末纤维化区域刚度可达50 kPa以上。这种病理性硬化通过激活ECs机械敏感离子通道瞬时受体电位香草酸亚型4(transient receptor potential vanilloid 4, TRPV4),抑制正常血管生成,造成冠状动脉毛细血管密度降低和心肌灌注不足,形成“梗死-缺血-修复障碍”的恶性循环^[58]。此外,梗死早期的过度软化同样不利于修复:在早期软基质(4 kPa)环境中,骨髓源性细胞向内皮谱系分化的能力显著受损^[56],限制了内皮前体细胞的供给。

在整个心脏修复进程中,存在一个促进血管再生的最适刚度范围。模拟心肌梗死后7~14 d心肌基质刚度(约42 kPa)的环境能够最有效地诱导骨髓CD34⁺细胞向功能性ECs分化,为修复性血管生成提供充足的细胞来源^[56]。与此同时,通过特异性敲除TRPV4解除机械限制,可在高刚度病理环境中重新激活Rho-YAP-VEGFR2信号轴,驱动治疗性血管生成,改善心肌灌注并减轻纤维化^[58]。这些证据表明,在心脏损伤修复中,基质刚度通过调控成熟内皮的机械信号通路和内皮前体细胞的谱系定向,精确调控修复性血管生成。

3 基质刚度影响ECs的力学信号途径

基质刚度作为一种重要的物理信号,主要经过细胞机械感受系统的识别和转导调控ECs的生物学行为。而ECs通过位于细胞膜上的机械感受结构感知外界基质力学变化,其中整合素介导的黏着斑复合物以及机械敏感离子通道共同参与机械信息的捕获与转换。随后,感知到的力学刺激通过胞内信号

网络逐级传递,引起细胞骨架张力变化和结构重组,并进一步调控机械敏感转录因子的活性,实现由细胞膜到细胞核的跨尺度信号传递(图2)。目前,研究发现,基质刚度调控ECs机械响应主要涉及机械感受蛋白介导的信号激活、细胞骨架力学重塑以及核内转录调控等多个层级,这些过程共同构成ECs适应不同力学微环境的核心机制。

3.1 机械感受蛋白

ECs主要通过整合素介导的黏着斑-细胞骨架路径感知基质刚度变化,其中整合素作为关键的跨膜机械感受器,与细胞外基质结合后发生簇集,进而激活下游信号^[23, 59]。该过程的核心是FAK的激活,FAK是一种非受体酪氨酸激酶,其磷酸化是黏着斑成熟和机械信号转导的核心^[23, 59]。FAK磷酸化后,可进一步招募并磷酸化桩蛋白等衔接蛋白^[25]。桩蛋白是黏着斑的支架蛋白,负责募集组蛋白、踝蛋白等分子,形成成熟的黏着斑复合物,从而牢固地连接至肌动蛋白细胞骨架^[60-61],这条整合素-FAK-细胞骨架轴是ECs响应刚度变化的核心力学感受器。

此外,力学敏感离子通道是ECs膜上一类重要的感知机械刺激的机械感受蛋白,能将细胞外基质的力学信号迅速转换为胞内离子信号。Piezo1是目前研究最为广泛的代表,当基质刚度增加时(如6~200 kPa),Piezo1通道被激活,引发钙离子内流,进而通过Ca²⁺-HIF-1 α 信号轴促进血管生成;反之,抑制Piezo1则会削弱ECs对硬基质的响应^[62-63]。除Piezo1外,TRP家族通道如TRPV4和TRPV2也在ECs机械感应中扮演重要角色,其中TRPV4可感知基质刚度变化并通过钙信号调控内皮屏障功能与迁移行为;TRPV2通道则作为膜张力敏感标志物,在受力条件下表达上调,参与调控细胞行为^[64-65]。这些力学敏感离子通道家族共同构成了一个快速、精确的力学信号感知系统,是对传统整合素介导的黏附通路的重要补充。

3.2 细胞骨架

ECs在机械感受信号转导后,其细胞骨架发生重组。研究表明,在较高刚度基质(如20~75 kPa)上,整合素的激活会显著增强FAK和桩蛋白的磷酸化水平,进而通过激活p38-MAPK或Rac1等下游信号通路,调控肌动蛋白结合蛋白的活性,最终驱动肌动蛋白应力纤维的组装和细胞骨架重组^[26-27, 53]。这导致细胞铺展面积增加、形态延展,并伴随丝状伪足的形成。例如,血窦内皮细胞在硬

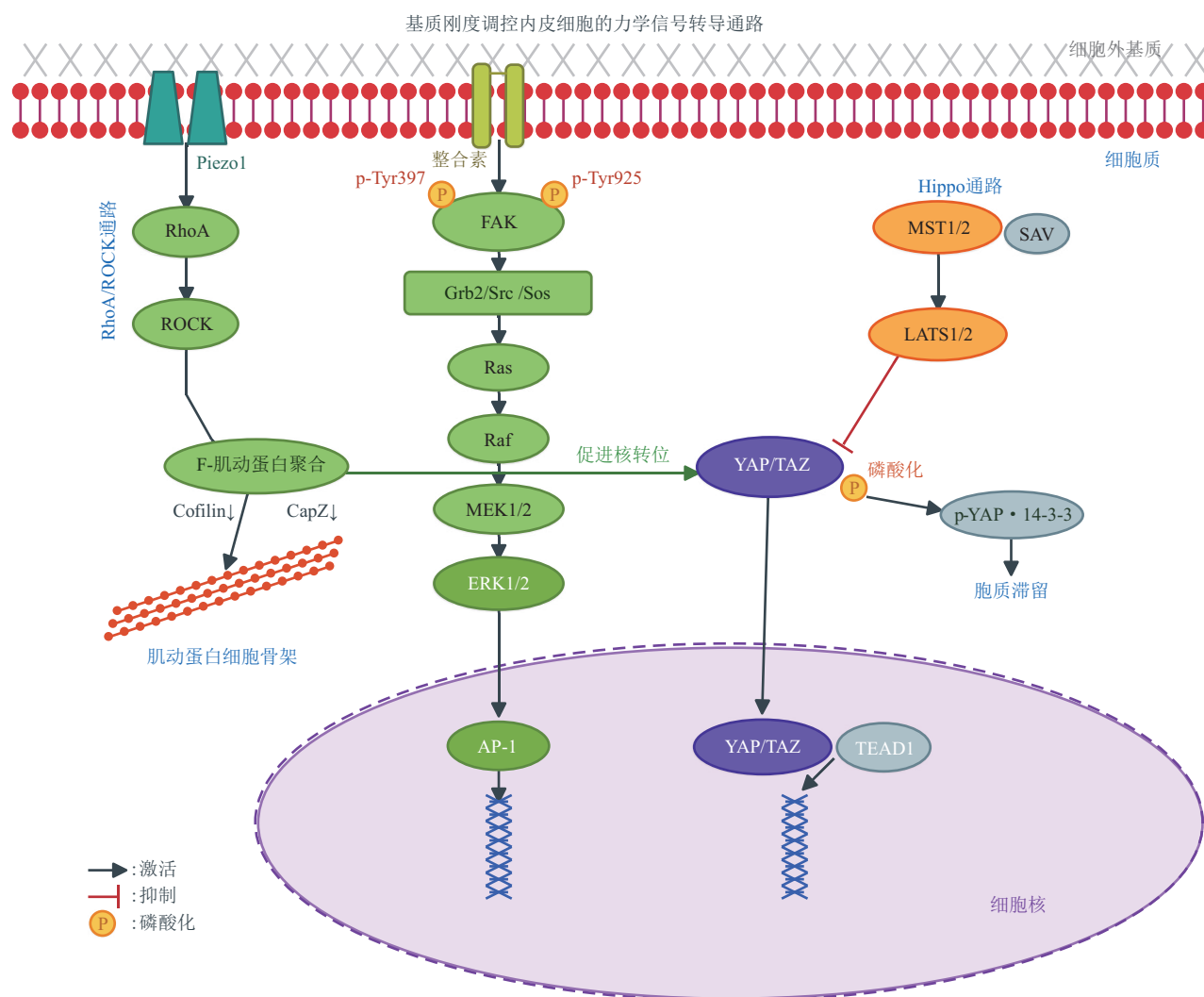


Fig. 2 Schematic of substrate stiffness-modulated mechanotransduction in endothelial cells

图2 基质刚度影响内皮细胞 (ECs) 力学信号转导途径示意图

ECs通过细胞膜上机械感受器感知基质刚度变化,并将力学信号经胞质级联转导至细胞核以重塑基因表达程序,主要涉及3条相互交叉的通路。整合素-FAK-ERK1/2通路:整合素与ECM结合后发生簇集,激活非受体型酪氨酸激酶FAK,活化的FAK招募Grb2/Src/Sos,依次激活Ras-Raf-MEK1/2-ERK1/2信号轴,ERK1/2入核激活转录因子AP-1,调控基因表达。Piezo1-RhoA/ROCK通路:力学敏感离子通道Piezo1在刚度升高时被激活,进而激活RhoA/ROCK,促进F-肌动蛋白聚合,伴随解聚因子Cofilin与加帽蛋白CapZ活性下调,驱动细胞骨架重组,并促进YAP/TAZ核转位。Hippo-YAP/TAZ轴:低刚度时,Hippo核心激酶MST1/2与衔接蛋白SAV结合后激活LATS1/2,进而磷酸化YAP/TAZ,使其与14-3-3蛋白结合而滞留于胞质;当基质刚度升高时,Hippo通路活性受到抑制、骨架张力增强,YAP/TAZ去磷酸化并入核,与转录因子TEAD1结合,启动靶基因的转录。

基质上通过此通路发生去窗孔化,而血管祖细胞则借此通路偏向于向ECs分化^[23]。相反,抑制FAK活性可有效逆转这些刚度诱导的细胞骨架和表型变化^[53]。

3.3 核内机械信号传导

基质刚度可通过多种途径将力学信号转导至细胞核,直接调控转录因子或共激活因子的活性,从而改变ECs的基因表达程序,是介导血管生成、屏障功能及炎症反应的核心环节。其中,Hippo通路

的关键效应分子YAP及其同源物TAZ是研究最为广泛的机械敏感转录共激活因子。当基质刚度增加时,Hippo通路核心激酶活性被抑制,导致YAP/TAZ发生去磷酸化并由胞浆转位至核内,进而与TEAD等转录因子结合,启动促进细胞增殖、迁移及血管生成相关基因的转录^[21, 65-66]。研究表明,硬基质能显著促进YAP的核定位,从而增强ECs的管腔形成能力^[25, 67];此外,YAP还能通过非转录机制直接稳定紧密连接蛋白闭锁小带蛋白1

(zonula occludens-1, ZO-1), 对维持内皮屏障完整性具有重要作用^[66]。

除 YAP/TAZ 外, 其他核内因子也参与响应力学信号。例如, HIF-1 α 的稳定性受基质刚度调控: 在硬基质上, 机械敏感的 Piezo1 离子通道被激活, 引发钙离子内流, 进而抑制 HIF-1 α 的泛素化降解, 使其在核内积累, 上调 VEGF 等促血管生成基因的表达^[62]。另一方面, 基质刚度还能通过双相模式调控微核糖核酸的表达, 以转录后调控影响细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1) 等黏附分子的水平, 从而调节单核细胞与 ECs 的黏附^[68]。此外, 硬基质还可诱导 β -连环蛋白的核转位, 与 YAP/TAZ 协同调控下游靶基因^[27]。

3.4 胞质机械信号通路

除前述通路外, 基质刚度还能激活 MAPK 和核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 等经典胞质信号通路, 共同协调 ECs 的炎症、增殖、分化及衰老等响应。

MAPK 信号通路是细胞响应生长因子和环境刺激的核心, 调控着基因表达、细胞骨架重组等多种细胞过程。基质刚度是激活该通路的重要因素: 刚度升高能增强 HUVECs 中 ERK1/2 的磷酸化水平, 并通过整合素依赖的方式强化 ERK 和 AKT 信号, 从而影响 VEGF 介导的细胞行为^[27, 65]。

NF- κ B 通路作为炎症反应的主要调控者, 在力学信号诱导的内皮功能障碍中同样扮演重要角色。基质刚度可显著激活该通路, 特别是在低剪切应力条件下, 硬基质通过 NF- κ B 信号上调 ICAM-1 等黏附分子表达, 促进单核细胞黏附, 而这一过程依赖于膜上机械感受器 Piezo1 对胞质 Ca²⁺ 信号的触发^[63]。此外, 硬基质诱导的 NF- κ B 持续活化还与 ECs 衰老标志物的增加密切相关, 提示其在血管老化中发挥作用^[67]。

上述信号通路并非孤立运作, 而是与整合素、Piezo1 等机械感受器形成交叉对话, 构成一个复杂的胞质信号网络, 将来自基质的力学刺激转化为 ECs 在炎症、增殖和衰老等方面的功能响应。

4 总结与展望

4.1 刚度在血管生成中的多重调控

现有研究表明, 基质刚度对血管生成的调控是一个贯穿微观与宏观、兼具普遍规律与器官特异性

的复杂过程。在细胞与分子层面, 基质刚度构成了决定 ECs 命运与功能的物理基础。基质刚度通过整合素-FAK 黏着斑、Piezo1/TRPV 离子通道等机械感受器被感知, 信号经细胞骨架传递, 最终通过调控 YAP/TAZ、HIF-1 α 、NF- κ B 等关键转录因子或共激活因子的活性, 精确指导 ECs 的增殖、迁移、成管、屏障功能及分化 (如动脉/静脉谱系决定) 等一系列行为^[69-71]。同时, 刚度还能通过重塑间充质干细胞、巨噬细胞等血管周围细胞的旁分泌谱, 间接而深刻地影响 ECs 功能, 形成了一个基于力学微环境的细胞间对话网络。

在组织与器官层面, 这种调控呈现出显著的特异性。如本文第 2 节所述, 在主动脉、肺、肝脏和心脏这 4 个器官中, 相同的刚度变化可能引发截然不同的内皮响应与病理结局。例如, 病理性的刚度在主动脉中主要驱动炎症和屏障破坏, 在肺中则通过激活 Rho/ROCK 和诱导 EndMT 促进纤维化, 在肝脏中导致血窦内皮细胞的“去窗孔化”, 而在心脏中则可能通过 TRPV4 通道抑制血管生成。这种器官特异性源于各组织独特的生理结构、功能需求及疾病微环境, 强调了对血管生成机制的理解和治疗策略的设计必须放在具体的组织环境之中。

4.2 尚未解决的科学问题与技术难点

尽管目前研究取得了显著进展, 但该领域仍面临诸多挑战。其中体内微环境的复杂性是核心难点。当前研究多基于二维或简化的三维培养模型, 难以完全模拟体内血管壁所受基质刚度的刺激以及多种信号通路的交叉对话^[72-73]。此外, 在组织修复、发育或衰老的动态过程中, 基质刚度本身是不断变化的, 而细胞对基质刚度的感知机制尚不清晰。此外, 在不同修复阶段中, 基质刚度如何引导血管生成、发育与成熟的动态过程尚不明确。

另外, 本领域还面临着一些方法学上的问题, 限制了研究结论的可靠性与参考价值。第一是力学表征的标准化缺失: 不同研究所报道的刚度数值高度依赖测量方法 (如原子力显微镜、流变仪或纳米压痕)、测量尺度与加载速率, 在不同体系中相同的数值单位可能并不等价, 使得不同研究间可能无法比较。第二是对 ECM 的黏弹性忽视: 大多研究采用聚丙烯酰胺等共价交联的纯弹性水凝胶, 但 ECM 是具有应力松弛、蠕变与应变硬化特性的黏弹性、非线性材料。目前, 黏弹性已被证明可独立于静态弹性模量而调控细胞行为, 因此单纯以刚度描述基质力学是不完整的。这些局限性导致体外最

适刚度范围等结论可能存在系统性偏差,亟需贴近真实力学微环境的材料设计。

4.3 临床应用价值与未来方向

深入理解基质刚度调控血管生成的机制,将为相关疾病的临床治疗方法开辟新的角度。在再生医学中,可以设计具有特定、动态刚度的智能生物材料,引导功能性血管网络生成,用于治疗慢性创面、心肌梗死及骨缺损等方面^[74-75]。在疾病治疗方面,靶向关键的机械敏感分子(如Piezo1、YAP/TAZ)可能成为抗纤维化、抗动脉粥样硬化或抑制肿瘤血管生成的新策略。未来,结合类器官等先进模型和多组学技术,将有望构建出更精确的血管力学机制图谱,最终实现通过调控力学微环境来精准治疗血管相关疾病的目标。

参 考 文 献

- [1] Tonnesen M G, Feng X, Clark R A F. Angiogenesis in wound healing. *J Invest Dermatol Symp Proc*, 2000, **5**(1): 40-46
- [2] Augustin H G, Koh G Y. A systems view of the vascular endothelium in health and disease. *Cell*, 2024, **187**(18): 4833-4858
- [3] Natali L, de la Cruz-Thea B, Godino A, *et al.* A comprehensive review of epigenetic regulation of vascular smooth muscle cells during development and disease. *Biomolecules*, 2026, **16**(1): 173
- [4] Wang Y, Zhang X, Li X, *et al.* The vascular microenvironment and its stem cells regulate vascular homeostasis. *Front Cell Dev Biol*, 2025, **13**: 1544129
- [5] Urbich C, Dimmeler S. Endothelial progenitor cells: characterization and role in vascular biology. *Circ Res*, 2004, **95**(4): 343-353
- [6] Ye G, Song Y, Weng Y, *et al.* Unlocking the potential of endothelial progenitor cells: a comprehensive review of definitions, applications, and future directions. *PeerJ*, 2025, **13**: e20128
- [7] Eelen G, Treps L, Li X, *et al.* Basic and therapeutic aspects of angiogenesis updated. *Circ Res*, 2020, **127**(2): 310-329
- [8] Dight J, Zhao J, Styke C, *et al.* Resident vascular endothelial progenitor definition and function: the age of reckoning. *Angiogenesis*, 2022, **25**(1): 15-33
- [9] Dejana E, Orsenigo F, Lampugnani M G. The role of adherens junctions and VE-cadherin in the control of vascular permeability. *J Cell Sci*, 2008, **121**(Pt 13): 2115-2122
- [10] Giannotta M, Trani M, Dejana E. VE-cadherin and endothelial adherens junctions: active guardians of vascular integrity. *Dev Cell*, 2013, **26**(5): 441-454
- [11] Diller R B, Tabor A J. The role of the extracellular matrix (ECM) in wound healing: a review. *Biomimetics (Basel)*, 2022, **7**(3): 87
- [12] Haidari R, Fowler W J, Robinson S D, *et al.* Microvascular endothelial cells display organ-specific responses to extracellular matrix stiffness. *Curr Res Physiol*, 2025, **8**: 100140
- [13] Engler A J, Sen S, Sweeney H L, *et al.* Matrix elasticity directs stem cell lineage specification. *Cell*, 2006, **126**(4): 677-689
- [14] Martino F, Perestrelo A R, Vinarský V, *et al.* Cellular mechanotransduction: from tension to function. *Front Physiol*, 2018, **9**: 824
- [15] Bachmann M, Kukkurainen S, Hytönen V P, *et al.* Cell adhesion by integrins. *Physiol Rev*, 2019, **99**(4): 1655-1699
- [16] Libby J R, Royce H, Walker S R, *et al.* The role of extracellular matrix in angiogenesis: beyond adhesion and structure. *Biomater Biosyst*, 2024, **15**: 100097
- [17] Wei Z, Lei M, Wang Y, *et al.* Hydrogels with tunable mechanical plasticity regulate endothelial cell outgrowth in vasculogenesis and angiogenesis. *Nat Commun*, 2023, **14**(1): 8307
- [18] Abolhasani S, Ahmadi Y, Rostami Y, *et al.* Biomaterials in tissue repair and regeneration: key insights from extracellular matrix biology. *Front Med Technol*, 2025, **7**: 1565810
- [19] Jin C, Jin Y, Ding Z, *et al.* Cellular and molecular mechanisms of wound repair: from biology to therapeutic innovation. *Cells*, 2025, **14**(23): 1850
- [20] Yu Y, Leng Y, Song X, *et al.* Extracellular matrix stiffness regulates microvascular stability by controlling endothelial paracrine signaling to determine pericyte fate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2023, **43**(10): 1887-1899
- [21] Xue C, Huang Q, Zhang T, *et al.* Matrix stiffness regulates arteriovenous differentiation of endothelial progenitor cells during vasculogenesis in nude mice. *Cell Prolif*, 2019, **52**(2): e12557
- [22] Kretschmer M, Mamistvalov R, Sprinzak D, *et al.* Matrix stiffness regulates Notch signaling activity in endothelial cells. *J Cell Sci*, 2023, **136**(2): jcs260442
- [23] Wong L, Kumar A, Gabela-Zuniga B, *et al.* Substrate stiffness directs diverging vascular fates. *Acta Biomater*, 2019, **96**: 321-329
- [24] Yan Y, Wang Y, Chu J S, *et al.* Substrate stiffness modulates TGF- β 1-induced lineage specification in multipotent vascular stem cells. *Cells*, 2025, **14**(8): 611
- [25] Guo Y, Mei F, Huang Y, *et al.* Matrix stiffness modulates tip cell formation through the p-PXN-Rac1-YAP signaling axis. *Bioact Mater*, 2022, **7**: 364-376
- [26] James B D, Allen J B. Sex-specific response to combinations of shear stress and substrate stiffness by endothelial cells *in vitro*. *Adv Healthc Mater*, 2021, **10**(18): e2100735
- [27] Sack K D, Teran M, Nugent M A. Extracellular matrix stiffness controls VEGF signaling and processing in endothelial cells. *J Cell Physiol*, 2016, **231**(9): 2026-2039
- [28] Zhao D, Xue C, Li Q, *et al.* Substrate stiffness regulated migration and angiogenesis potential of A549 cells and HUVECs. *J Cell Physiol*, 2018, **233**(4): 3407-3417
- [29] Reid S E, Kay E J, Neilson L J, *et al.* Tumor matrix stiffness promotes metastatic cancer cell interaction with the endothelium. *EMBO J*, 2017, **36**(16): 2373-2389
- [30] Yi B, Shen Y, Tang H, *et al.* Stiffness of the aligned fibers affects structural and functional integrity of the oriented endothelial cells. *Acta Biomater*, 2020, **108**: 237-249
- [31] Hu M, Jia F, Huang W P, *et al.* Substrate stiffness differentially

- impacts autophagy of endothelial cells and smooth muscle cells. *Bioact Mater*, 2021, **6**(5): 1413-1422
- [32] Chang H, Hu M, Zhang H, *et al.* Improved endothelial function of endothelial cell monolayer on the soft polyelectrolyte multilayer film with matrix-bound vascular endothelial growth factor. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, **8**(23): 14357-14366
- [33] Nguyen-Truong M, Kim S, Doherty C, *et al.* Pro-angiogenic potential of mesenchymal stromal cells regulated by matrix stiffness and anisotropy mimicking right ventricles. *Biomacromolecules*, 2022, **23**(6): 2353-2361
- [34] Nasser M, Wu Y, Danaoui Y, *et al.* Engineering microenvironments towards harnessing pro-angiogenic potential of mesenchymal stem cells. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, **102**: 75-84
- [35] Wingate K, Floren M, Tan Y, *et al.* Synergism of matrix stiffness and vascular endothelial growth factor on mesenchymal stem cells for vascular endothelial regeneration. *Tissue Eng Part A*, 2014, **20**(17/18): 2503-2512
- [36] Powsner E H, Kronstadt S M, Nikolov K, *et al.* Mesenchymal stem cell extracellular vesicle vascularization bioactivity and production yield are responsive to cell culture substrate stiffness. *Bioeng Transl Med*, 2025, **10**(3): e10743
- [37] Barreto S, Gonzalez-Vazquez A, Cameron A R, *et al.* Identification of the mechanisms by which age alters the mechanosensitivity of mesenchymal stromal cells on substrates of differing stiffness: Implications for osteogenesis and angiogenesis. *Acta Biomater*, 2017, **53**: 59-69
- [38] O'Connor C, Woods I, McComish S F, *et al.* Biomimetic scaffolds enhance iPSC astrocyte progenitor angiogenic, immunomodulatory, and neurotrophic capacity in a stiffness and matrix-dependent manner for spinal cord repair applications. *Adv Healthc Mater*, 2025, **14**(16): 2500830
- [39] Li X, Xia Y, Wang Z, *et al.* Three-dimensional matrix stiffness-based stem cell soil: tri-phase biomechanical structure promoted human dental pulp stem cells to achieve pulpodentin regeneration. *Mater Today Bio*, 2025, **31**: 101591
- [40] Shi Z, Yao C, Shui Y, *et al.* Research progress on the mechanism of angiogenesis in wound repair and regeneration. *Front Physiol*, 2023, **14**: 1284981
- [41] Wang L, Yang K, Xie X, *et al.* Macrophages as multifaceted orchestrators of tissue repair: bridging inflammation, regeneration, and therapeutic innovation. *J Inflamm Res*, 2025, **18**: 8945-8959
- [42] Mei F, Guo Y, Wang Y, *et al.* Matrix stiffness regulates macrophage polarisation *via* the Piezo1-YAP signalling axis. *Cell Prolif*, 2024, **57**(8): e13640
- [43] Guan Y, Zhang M, Song J, *et al.* CaMKK2 regulates macrophage polarization induced by matrix stiffness: implications for shaping the immune response in stiffened tissues. *Adv Sci*, 2025, **12**(16): 2417778
- [44] Zhang Y, Dai J, Hang R, *et al.* Tailoring surface stiffness to modulate senescent macrophage immunomodulation: Implications for osteo-/angio-genesis in aged bone regeneration. *Biomater Adv*, 2024, **165**: 214010
- [45] Lai A, Zhou Y, Chheang C, *et al.* Decoding vascular aging: substrate stiffness and shear stress orchestrate endothelial inflammation and remodelling *via* mechanosensitive pathways. *Biomaterials*, 2026, **329**: 123932
- [46] Xu Z, Chen Y, Wang Y, *et al.* Matrix stiffness, endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Mol Biol Rep*, 2023, **50**(8): 7027-7041
- [47] Canver A C, Ngo O, Urbano R L, *et al.* Endothelial directed collective migration depends on substrate stiffness *via* localized myosin contractility and cell-matrix interactions. *J Biomech*, 2016, **49**(8): 1369-1380
- [48] Hassanisaber H, Jafari L, Campeau M A, *et al.* The effect of substrate bulk stiffness on focal and fibrillar adhesion formation in human abdominal aortic endothelial cells. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, **98**: 572-583
- [49] Zhong A, Mirzaei Z, Simmons C A. The roles of matrix stiffness and β -catenin signaling in endothelial-to-mesenchymal transition of aortic valve endothelial cells. *Cardiovasc Eng Technol*, 2018, **9**(2): 158-167
- [50] Karki P, Birukova A A. Substrate stiffness-dependent exacerbation of endothelial permeability and inflammation: mechanisms and potential implications in ALI and pH (2017 Grover Conference Series). *Pulm Circ*, 2018, **8**(2): 2045894018773044
- [51] Wu D, Birukov K. Endothelial cell mechano-metabolomic coupling to disease states in the lung microvasculature. *Front Bioeng Biotechnol*, 2019, **7**: 172
- [52] Raslan A A, Pham T X, Lee J, *et al.* Lung injury-induced activated endothelial cell states persist in aging-associated progressive fibrosis. *Nat Commun*, 2024, **15**(1): 5449
- [53] Zhang X, Li P, Zhou J, *et al.* FAK-p38 signaling serves as a potential target for reverting matrix stiffness-modulated liver sinusoidal endothelial cell defenestration. *Biomaterials*, 2024, **305**: 122462
- [54] Zhou J, Wang J, Zhang L, *et al.* Defenestration of liver sinusoidal endothelial cells: the trigger of liver fibrosis. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2025, **18**(6): 893
- [55] Ma H, Liu X, Zhang M, *et al.* Liver sinusoidal endothelial cells are implicated in multiple fibrotic mechanisms. *Mol Biol Rep*, 2021, **48**(3): 2803-2815
- [56] Zhang S, Ma X, Guo J, *et al.* Bone marrow CD34⁺ cell subset under induction of moderate stiffness of extracellular matrix after myocardial infarction facilitated endothelial lineage commitment *in vitro*. *Stem Cell Res Ther*, 2017, **8**(1): 280
- [57] Lunde I G, Rypdal K B, Van Linthout S, *et al.* Myocardial fibrosis from the perspective of the extracellular matrix: Mechanisms to clinical impact. *Matrix Biol*, 2024, **134**: 1-22
- [58] Adapala R K, Katari V, Kanugula A K, *et al.* Deletion of endothelial TRPV4 protects heart from pressure overload-induced hypertrophy. *Hypertension*, 2023, **80**(11): 2345-2356
- [59] Qin Z, Chen H, Fang Y, *et al.* Matrix stiffness of GelMA hydrogels

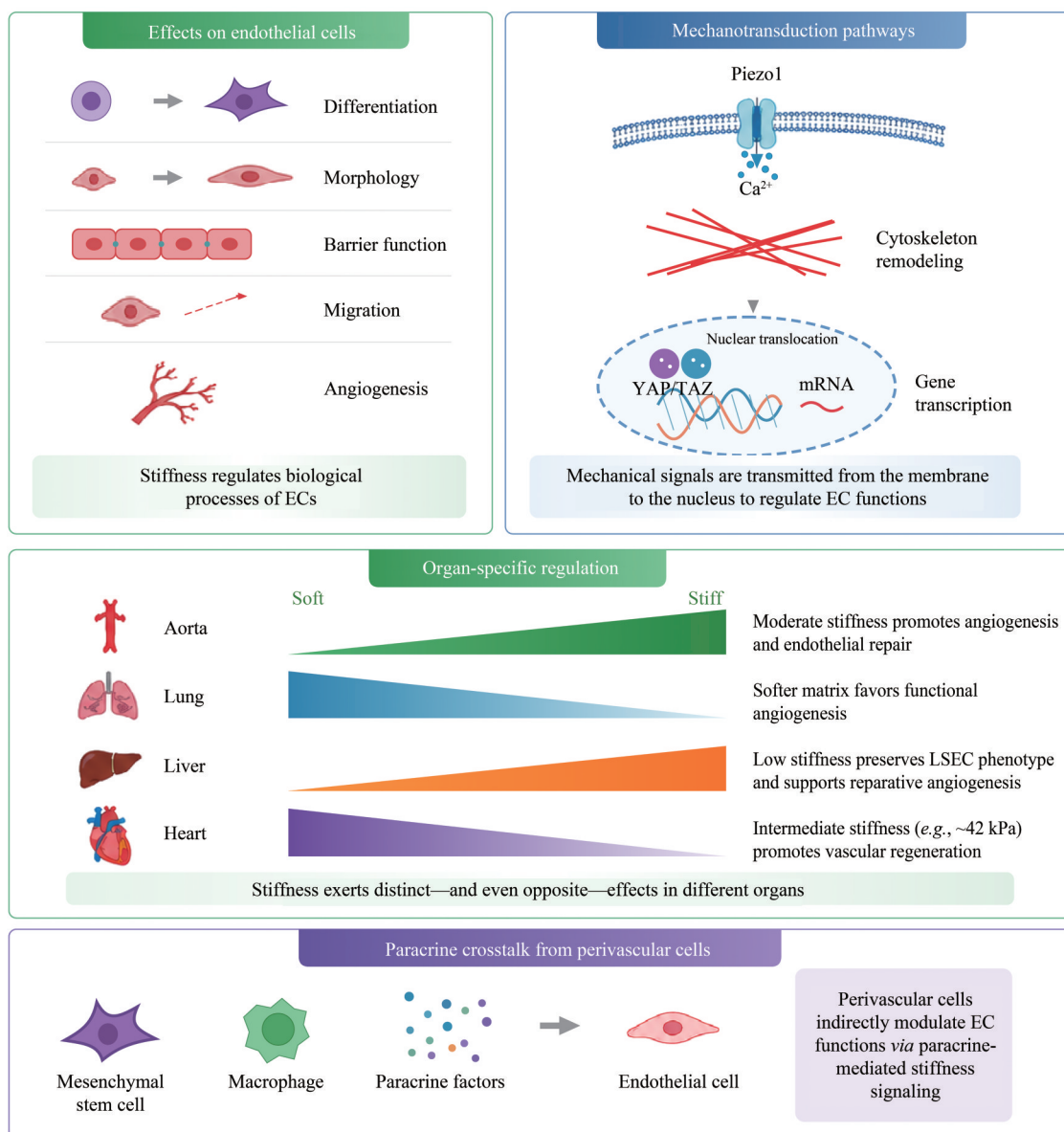
- regulates lymphatic endothelial cells toward enhanced lymphangiogenesis. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024; acsami.4c11767
- [60] Hopp I, Michelmore A, Smith L E, *et al.* The influence of substrate stiffness gradients on primary human dermal fibroblasts. *Biomaterials*, 2013, **34**(21): 5070-5077
- [61] Ueberall L, Mohammadian H, Demmler R, *et al.* Matrix stiffness regulates profibrotic fibroblast differentiation and fibrotic niche activation in systemic sclerosis. *Ann Rheumatic Dis*, 2025, **84**(11): 1865-1876
- [62] Li M, Zhang X, Wang M, *et al.* Activation of Piezo1 contributes to matrix stiffness-induced angiogenesis in hepatocellular carcinoma. *Cancer Commun (Lond)*, 2022, **42**(11): 1162-1184
- [63] Lai A, Zhou Y, Thurgood P, *et al.* Endothelial response to the combined biomechanics of vessel stiffness and shear stress is regulated *via* Piezo1. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, **15**(51): 59103-59116
- [64] Dutta B, Goswami R, Rahaman S O. TRPV4 plays a role in matrix stiffness-induced macrophage polarization. *Front Immunol*, 2020, **11**: 570195
- [65] Sun Y, Liu J, Xu Z, *et al.* Matrix stiffness regulates myocardial differentiation of human umbilical cord mesenchymal stem cells. *Aging*, 2020, **13**(2): 2231-2250
- [66] Chang H, Liu X Q, Hu M, *et al.* Substrate stiffness combined with hepatocyte growth factor modulates endothelial cell behavior. *Biomacromolecules*, 2016, **17**(9): 2767-2776
- [67] Frye M, Taddei A, Dierkes C, *et al.* Matrix stiffness controls lymphatic vessel formation through regulation of a GATA2-dependent transcriptional program. *Nat Commun*, 2018, **9**: 1511
- [68] Chen W, Tian B, Liang J, *et al.* Matrix stiffness regulates the interactions between endothelial cells and monocytes. *Biomaterials*, 2019, **221**: 119362
- [69] Lim X R, Harraz O F. Mechanosensing by vascular endothelium. *Annu Rev Physiol*, 2024, **86**: 71-97
- [70] Cai X, Wang K C, Meng Z. Mechanoregulation of YAP and TAZ in cellular homeostasis and disease progression. *Front Cell Dev Biol*, 2021, **9**: 673599
- [71] Ishihara S, Haga H. Matrix stiffness contributes to cancer progression by regulating transcription factors. *Cancers*, 2022, **14**(4): 1049
- [72] Yu T, Yang Q, Peng B, *et al.* Vascularized organoid-on-a-chip: design, imaging, and analysis. *Angiogenesis*, 2024, **27**(2): 147-172
- [73] Cheruku G R, Wilson C V, Raviendran S, *et al.* Recent advances and future perspectives in vascular organoids and vessel-on-chip. *Organoids*, 2024, **3**(3): 203-246
- [74] Luo T, Tan B, Zhu L, *et al.* A review on the design of hydrogels with different stiffness and their effects on tissue repair. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, **10**: 817391
- [75] Im G B, Lin R Z. Bioengineering for vascularization: trends and directions of photocrosslinkable gelatin methacrylate hydrogels. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, **10**: 1053491

Matrix Stiffness-mediated Regulation of Vascular Regeneration During Tissue Repair*

WANG Kang-Bo, LI Wei-Ke, LONG Jing, WANG Ying-Xiong, GAO Ru-Fei, CHEN Zhen-Yin**

(Joint International Research Laboratory of Reproduction & Development, School of Public Health, School of Basic Medicine,
Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Graphical abstract



* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (12502360) and the China Postdoctoral Science Foundation (2024M763901).

** Corresponding author.

Tel: 86-23-68485008, E-mail: chenchenyin@cqmu.edu.cn

Received: June 26, 2026 Accepted: August 27, 2026

Abstract Tissue repair requires the reconstruction of functional vascular networks to restore oxygen and nutrient delivery, eliminate metabolic waste, and maintain tissue homeostasis. Although biochemical factors such as growth factors and cytokines have been extensively studied in vascular regeneration, increasing evidence indicates that mechanical signals from the extracellular matrix (ECM) are equally important regulators of angiogenesis. Matrix stiffness, as a major biomechanical property of the tissue microenvironment, provides critical information that influences endothelial cell (EC) behavior and vascular remodeling through mechanotransduction. However, the biological effects of matrix stiffness are not universally defined as either pro- or anti-angiogenic, but are highly dependent on tissue context, cellular composition, disease progression, and the dynamic changes occurring during tissue repair. Therefore, understanding how matrix stiffness regulates vascular regeneration is essential for developing more precise strategies for tissue engineering and regenerative medicine. In this review, we summarize recent advances in the regulation of angiogenesis by matrix stiffness during tissue repair from multiple perspectives. First, we discuss the direct effects of matrix stiffness on EC behaviors, including differentiation, morphological remodeling, migration, proliferation, barrier maintenance, and vascular network formation. ECs sense mechanical alterations in the surrounding matrix through various mechanosensitive structures, including integrins, focal adhesion complexes, and mechanosensitive ion channels such as Piezo1 and TRPV proteins. These mechanical signals are subsequently transmitted through intracellular pathways involving FAK, RhoA/ROCK, MAPK, and Hippo-YAP/TAZ signaling, leading to cytoskeletal reorganization and transcriptional regulation. Through these mechanisms, matrix stiffness regulates endothelial functional states and determines the balance between regenerative vascular formation and pathological vascular remodeling. Beyond the direct regulation of ECs, we further highlight the importance of stiffness-mediated intercellular communication within the regenerative microenvironment. Matrix stiffness can regulate the behavior and secretory profiles of vascular-associated cells, including mesenchymal stem cells and macrophages, thereby indirectly affecting endothelial function through paracrine mechanisms. Changes in matrix mechanics influence the secretion of angiogenic factors, inflammatory cytokines, and extracellular vesicles from these cells, creating a mechanical regulation network that coordinates vascular regeneration. This perspective extends the traditional concept of matrix stiffness from a physical support structure to an active regulatory signal that integrates multiple cellular responses during tissue repair. Furthermore, we discuss the tissue-specific effects of matrix stiffness in vascular regeneration across different organs, including the aorta, lung, liver, and heart. Although excessive matrix stiffening is frequently associated with fibrosis and vascular dysfunction, the consequences of mechanical changes vary considerably among tissues. Moderate stiffness alterations may support endothelial activation and vascular stabilization in certain regenerative contexts, whereas persistent pathological stiffening can promote inflammation, endothelial dysfunction, and impaired vascular repair. These findings emphasize that the biological meaning of “soft” and “stiff” microenvironments should be interpreted according to specific tissue and experimental conditions rather than as universal mechanical classifications. Finally, we summarize current challenges and future perspectives in this field. A major limitation is the lack of standardized mechanical characterization among different studies, as stiffness measurements are influenced by material properties, testing methods, and experimental conditions, limiting direct comparison across research systems. Moreover, most existing models fail to fully reproduce the dynamic and viscoelastic properties of native ECM during tissue regeneration. Future studies should combine advanced biomaterials with standardized mechanical analysis, organoid models, and multi-omics approaches to establish more accurate mechanical regulatory maps. Overall, this review proposes that matrix stiffness is not merely a structural feature of tissues, but an active biological signal that regulates vascular regeneration through coordinated mechanotransduction and multicellular interactions. A deeper understanding of stiffness-mediated vascular regulation will provide new theoretical insights and therapeutic opportunities for improving tissue repair outcomes.

Key words matrix stiffness, angiogenesis, tissue repair, mechanotransduction

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0347

CSTR: 32369.14.pibb.20260347