DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0082
文章编号 1671-8852(2025)03-0314-07

胶质瘤细胞外基质刚度与缺氧关系的生物信息学分析

李 涛 孙文博 徐海波
武汉大学中南医院放射科 湖北 武汉 430071

摘要 目的：探索细胞外基质（ECM）刚度与胶质瘤缺氧微环境之间的关系。通过深入分析两者的相关性，希望为胶质瘤的微环境复杂性提供新的理解，并探索新的治疗策略。方法：采用生物信息学方法分析GEO和ArrayExpress数据库中的胶质瘤RNA-Seq数据集，关注不同ECM刚度和缺氧梯度条件下的基因表达差异。通过差异表达基因（DEGs）分析，识别与ECM刚度相关的关键基因，并进行功能和通路富集分析。利用String数据库构建刚度上调基因的蛋白互作网络，并通过GSE4290数据计算刚度代表基因在肿瘤与正常组织中缺氧ssGSEA富集评分。最后，将U251细胞在不同刚度的聚丙烯酰胺水凝胶上培养，用Western Blot检测缺氧代表基因HIF1α的表达。结果：在GSE158097数据集中，筛选出215个与ECM刚度相关的DEGs（87个上调，128个下调）。FN1、NDRG1、CHI3L1等基因在软硬基质培养的神经胶质瘤模型中表达差异显著。蛋白互作网络显示FN1为核心基因。通过GSE4290数据计算，两种缺氧评分及FN1基因在肿瘤组织中的表达高于正常组织，且缺氧评分与HIF1α表达水平相关。Western Blot验证了刚度与HIF1α的表达具有相关性。结论：研究结果表明，在肿瘤的缺氧环境中，ECM刚度相关基因的表达呈现出特定的空间分布模式，并且我们揭示了ECM刚度与缺氧之间具有相关性，这可能是肿瘤进展机制中的一个关键要素。我们的发现为胶质瘤微环境的理解提供了新的视角，并为开发针对胶质瘤微环境的新治疗策略提供了有价值的线索。

关键词 细胞外基质（ECM）刚度；胶质瘤；缺氧微环境；RNA-Seq；差异表达基因（DEGs）
中图分类号 R739.41
文献标识码 A
开放科学（资源服务）标识码（OSID）：

Bioinformatics analysis of the relationship between glioma cell-extracellular matrix stiffness and hypoxia

LI Tao, SUN Wenbo, XU Haibo
Dept. of Radiology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, China

Abstract

Objective: To explore the relationship between extracellular matrix (ECM) stiffness and the hypoxic microenvironment in glioma, and by conducting an in-depth analysis of their correlation, to provide new insights into the complexity of the glioblastoma microenvironment and explore novel therapeutic strategies. **Methods:** We adopted bioinformatics approaches to analyze glioma RNA-Seq datasets in the GEO and ArrayExpress databases, focusing on gene expression differences under various ECM stiffness and hypoxia gradient conditions. Through differential expression gene (DEG) analysis, we identified key genes associated with ECM stiffness and performed functional and pathway en-

课题来源：国家自然科学基金面上项目（编号：82271960）
作者简介：李涛，男，1997—，医学硕士生，主要从事脑肿瘤基础及影像诊断研究，E-mail：lt3030240@163.com
通信作者：徐海波，男，1963—，医学博士，主任医师，教授，主要从事影像诊断、分子影像与脑功能成像的研究，E-mail：xuhaibo@whu.edu.cn

richment analysis. Using the String database, we constructed a protein interaction network for stiffness up-regulated genes and calculated the hypoxia ssGSEA enrichment score of stiffness representative genes in tumor versus normal tissues using the GSE4290 dataset. Finally, U251 cells were cultured on polyacrylamide hydrogels with different stiffness, and the expression of the hypoxia representative gene HIF1α was detected by Western Blot. **Results:** In the GSE158097 dataset, we identified 215 DEGs related to ECM stiffness (87 upregulated, 128 downregulated). Genes such as FN1, NDRG1, and CHI3L1 showed significant expression differences in glioma models cultured on substrates of varying stiffness. The protein interaction network identified FN1 as a core gene. Through analysis of the GSE4290 dataset, both hypoxia scores and FN1 gene expression were found to be higher in tumor tissues compared to normal tissues, and the hypoxia scores were correlated with HIF1α expression levels. Western Blot confirmed the correlation between stiffness and HIF1α expression. **Conclusion:** The research results indicate that in the hypoxic environment of tumors, the expression of ECM stiffness-related genes exhibits a specific spatial distribution pattern, and we have revealed the correlation between ECM stiffness and hypoxia, which may be a key factor in the mechanism of tumor progression. Our findings provide a new perspective on understanding the glioblastoma microenvironment and offer valuable clues for developing new therapeutic strategies targeting the glioblastoma microenvironment.

Key Words　Extracellular Matrix (ECM) Stiffness; Glioma; Hypoxic Microenvironment; RNA-Seq; Differential Gene Expression (DEGs)

胶质瘤(Glioma)是大脑中最常见的原发性肿瘤，占中枢神经系统(central nervous system, CNS)恶性肿瘤的81%。因其具有的独特浸润生长方式以及高度异质性，难治疗、易复发、预后差、致死率高成了脑胶质瘤的代名词[1]。研究[2]表明脑肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)有可能是原发性和转移性脑恶性肿瘤增殖侵袭进展的关键因素，其为肿瘤细胞提供了多种多样的细胞外信号，影响了肿瘤细胞的各种行为和功能。

细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的机械刚度在TME扮演着至关重要的角色[3]。研究[4-5]表明，ECM的刚度不仅能刺激信号受体如EGFR的表达上调，还能激活PI3K/AKT等下游信号通路，这进一步导致胶质瘤对化疗的耐药性增强。ENGLER等[6]的开创性研究揭示了基质刚度如何指导干细胞的分化路径，凸显了机械信号对于细胞命运决定所具有的深远影响。此外，在胶质瘤的复杂微环境中，缺氧也是一个关键因素。由于胶质瘤的快速生长常导致细胞增殖速度超过血管供应，形成缺氧区域。在这种环境下，缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factors，HIFs)被激活，从而调节多种基因，促进血管生成和代谢重编程等重要过程[7]。

尽管ECM的刚度和缺氧都在胶质瘤的进展中起着关键作用，但它们在胶质瘤微环境中的相互关系尚未被过多研究。本研究应用生物信息学方法，深入探索ECM刚度与缺氧这两个因素在肿瘤发展中的潜在联系以及它们之间的空间分布关系。我们的研究旨在为胶质瘤微环境的基础研究提供新视角，并期望这种全面的理解能够为治疗恶性脑肿瘤如胶质瘤带来新策略。

1　材料与方法

1.1　数据采集与处理　从GEO数据库(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/)中获取了GSE158097和GSE4290数据集。GSE158097数据集获得了不同刚度胶质瘤模型下的RNA-Seq表达数据。GSE4290数据集通过主成分分析(PCA)去除了7份离群胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)肿瘤样本，从而选择了70例GBM和23例非肿瘤样本的基因表达数据，作为正常组织和肿瘤组织的对比分析。另外，从ArrayExpress数据库(https://www.ebi.ac.uk/)获取了E-MTAB-8743数据集，包含了10名GBM患者肿瘤样本的核心区域、过渡区域及边缘区域的不同空间RNA-Seq测序数据。此外，通过基因表达谱动态分析(Gene Expression Profiling Interactive Analysis, GEPIA)数据库(http://gepia.Cancer-pku.cn/)、HPA数据库

(https://www.Pro-teinatlas.org/),对HIF1α基因表达情况及免疫组化进行分析。所有数据均可于在线获取,本研究不涉及伦理问题。通过R软件实现背景校正、标准化和取对数的数据处理。

1.2 刚度相关性基因的筛选 我们使用R包DESeq2(v1.24.0)进行差异表达分析,以识别GSE158097数据集中硬质和软质胶质瘤模型之间的刚度相关基因。我们设定调整后的$P<0.05$,倍数变化(|FC|)>1.5调整后的基因作为差异表达基因(different expression genes, DEGs)。R语言Pheatmap和ggplot2软件包分别用于绘制可视化热图和火山图,以显示重要DEGs的表达。

1.3 富集分析 使用R语言软件中的Cluster Profiler包进行DEGs注释,并进行基因本体论(Gene Ontology,GO)和京都基因和基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes,KEGG)功能富集分析并进行可视化。将显著富集的阈值设置为调整后的$P<0.05$。

1.4 单样本基因集富集分析(single sample gene set enrichment analysis,ssGSEA) ssGSEA通过将单个样本的基因表达数据与特定的基因集进行比较,来估计该基因集在该样本中的相对富集程度。从分子特征数据库MSigDB(http://software.broadinstitute.org/sea/msigdb/index.jsp)中的Hallmark gene sets和KEGG gene sets分别选出缺氧相关基因集(HALLMARK HYPOXIA)和HIF-1α信号通路(hsa04066),并使用ssGSEA算法分别计算GSE4290和E-MTAB-8743数据集中每个样本和基因的缺氧相关富集评分,每个ssGSEA富集评分代表了样本中特定基因集的成员被上调或下调的程度,用来比较分析正常和肿瘤组织间以及肿瘤内部不同空间的缺氧差异。

1.5 蛋白互作网络(PPI) 使用String数据库(https://cn.string-db.org/)的共表达模块,我们绘制与刚度上调基因的共表达网络图,并用Cytoscape对网络图进行处理美化。

1.6 不同刚度的聚丙烯酰胺水凝胶的制备 将40%丙烯酰胺(塞维尔,中国)、2%亚甲基双丙烯酰胺(塞维尔,中国)和蒸馏水按照不同比例混合。使用10%过硫酸铵(APS;1/200体积,塞维尔,中国)和四甲基乙二胺(TEMED;1/2 000体积,塞维尔,中国)促进PA凝胶聚合固化。将足够体积的0.2 mg•mL^{-1}磺基琥珀酰亚胺基6-(4′-叠氮基-2′-硝基苯基氨基,Thermo,中国官网)己酸酯溶液(交联剂)加入凝胶表面后用紫外光照射。用磷酸盐缓冲盐水(PBS)和Hepes缓冲液洗涤后,加入足够体积的0.2 mg•mL^{-1}胶原Ⅰ(生有,中国)交联到水凝胶表面。最终制备出不同刚度(软:2 kPa,正常:8 kPa,硬:16 kPa)的聚苯乙烯板结合的水凝胶[8]。使用自称重测定法测量水凝胶刚度。

1.7 细胞培养 U251细胞在补充有10%胎牛血清(佰欧乐基,中国)和1%青霉素/链霉素(塞维尔,中国)、DMEM非必需氨基酸和丙酮酸钠的DMEM中培养(博士德,中国)。将传代细胞接种到与具有不同刚度聚丙烯酰胺水凝胶培养48 h(37 ℃、5% CO_2条件培养)。

1.8 蛋白质印记 U251细胞在具有不同刚度的基质上(2、8、16 kPa)进行了48 h的培养(37 ℃和5% CO_2条件下)。培养结束后,弃掉原培养基并用PBS洗涤两次,用适量胰酶消化后加入两倍胰酶体积的培养基终止消化,低温离心(1 200 r•min^{-1},3 min)后在含有RIPA缓冲液(塞维尔,中国)、磷酸化蛋白酶抑制剂(塞维尔,中国)和100 mmol•L^{-1} PMSF(塞维尔,中国)冰上裂解30 min;随后进行高速离心(12 000 r•min^{-1},12 min),收集上清液,并用BCA蛋白试剂盒测定并校正蛋白浓度。提取所收集细胞的总蛋白,用12%SDS-PAGE加载约20 μg总蛋白并分离,然后转移到聚偏二氟乙烯膜(雅酶,中国)上。随后,将PVDF膜用5%脱脂牛奶封闭在TBS/Tween中,并与以下一抗一起孵育:Tublin(1∶1 000,塞维尔,中国)、HIF1α(1∶1 000,塞维尔,中国)。膜与HRP偶联的二抗(1∶3 000,塞维尔,中国)进一步孵育。最后,使用电化学发光试剂盒(Thermo)对靶蛋白条带进行可视化。

1.9 统计学处理 使用R4.3.1软件进行统计分析及图形绘制。采用Spearman相关分析数据相关性。两个连续数据比较采用t检验。所有统计分析均以$P<0.05$为差异有统计学意义。所有实验均重复3次以上进行统计分析。

2 结果

2.1 识别刚度相关DEGs 为了筛选与ECM刚度相关的基因,我们首先对GSE158097 RNA-seq数据集中软(2 kPa)和硬(20 kPa)条件下的神经胶质瘤模型进行了差异表达分析。我们将在软质底物培养条件下生长的胶质瘤作为参考,对比两种不同刚度下生长的胶质瘤的基因表达情况。经过数据处

理，我们筛选出了 215 个与刚度相关的 DEGs，其中有 87 个上调基因和 128 个下调基因（图 1）。在这些 DEGs 中，表达变化最显著的基因包括上调基因 NDRG1、FN1、CHI3L1、AQP4、VEGF，以及下调基因 PARP2、H2AC4、ATP8、H1-5 和 H3C12。上述结果表明，在软和硬性 ECM 环境下，这些基因的表达分别被上调和下调。

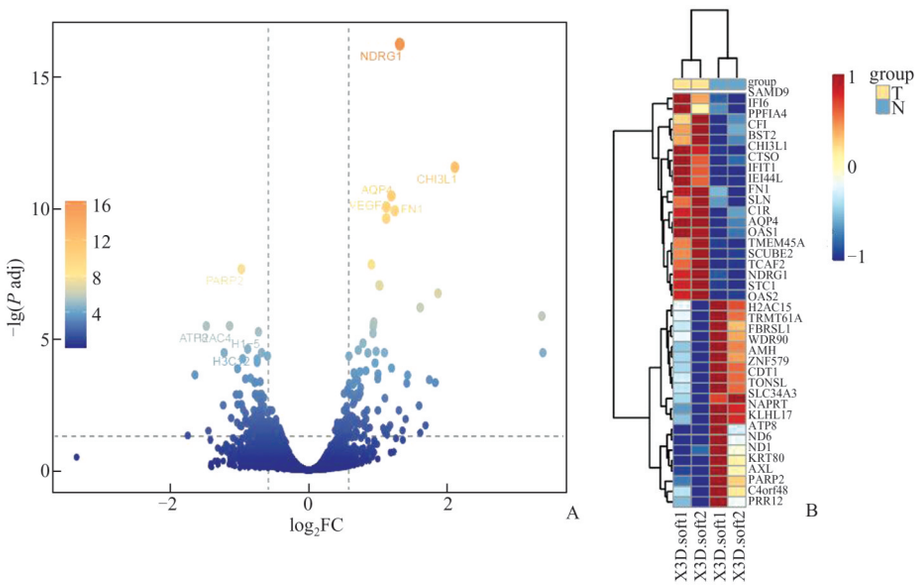


图 1　和刚度相关性基因的火山图、热图

A. DEGs 的火山图，蓝点表示未显著表达的基因，黄点表示显著表达的基因；10 个最重要的 DEGs 用基因名称突出显示；B. DEGs 的热图；上调基因用浅蓝-深蓝表示，下调基因用黄色-红色表示

2.2　GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析　为了进一步了解刚度相关性基因的生物学功能，我们分别对表达上调与表达下调的基因进行了 GO 和 KEGG 富集分析，以 $P<0.05$ 为筛选条件，得到显著富集结果。GO 富集分析包含“生物过程（biological process，BP）”“分子功能（molecular function，MF）”“细胞组成（cell component，CC）”三个方面。在生物学过程中，表达上调的基因主要参与缺氧应答和病毒防御机制（图 2A）。而表达下调的基因则集中在染色质重塑和蛋白质-DNA 复合物亚单位组成的过程中（图 2C）。就分子功能而言，上调的差异基因主要涉及酶抑制剂活性和碳水化合物结合等功能（图 2A），而下调基因则与染色质结构组成和蛋白质异源二聚化活性相关（图 2C）。在细胞组成层面，上调基因主要富集于细胞质基质等位置，下调基因则与蛋白质-DNA 复合物组装、转录调控相关的染色质结构以及核小体组装有关（图 2A）。

通过 KEGG 通路富集分析，我们发现上调基因显著关联的包括补体和凝血级联信号通路，以及 HIF-1 信号通路（图 2B）。在下调基因中，与系统性红斑狼疮、酒精中毒、中性粒细胞胞外陷阱形成等病理过程相关性较高（图 2D）。我们按照 P 值进行了排序，并识别出了前 10 个关键信号通路。为了更直观地展示这些结果，我们使用条形图和气泡图对它们进行了可视化表达（如图 2 所示）。

2.3　刚度代表基因及缺氧评分的表达差异　我们利用 String 在线平台深入研究并成功构建了刚度相关上调基因的蛋白互作网络（图 3A）。我们发现图 3A 中 FN1（纤维连接蛋白 1）居于网络的核心位置，这表明 FN1 在现有研究中与刚度相关基因具有广泛的互作关系，显示出其可能在细胞外基质刚度调节中扮演着关键角色。因此，我们将 FN1 作为胶质瘤研究中反映刚度相关表达的一个代表基因。我们对公开数据集 GSE4290 中的数据，计算每个样本的两种缺氧 ssGSEA 富集评分，结果显示两种不同的缺氧评分及 FN1 基因的表达值在肿瘤组织中明显大于正常组织，两者之间存在显著差异（$P<0.01$，图 3B、3C）。进一步在图 3D 所示的 E-MTAB-8743 数据集分析中，我们发现缺氧评分与 FN1 的表达水平具有一定的相关性，并且随着从肿瘤边缘过渡到内部核心区域，两者的值均逐步升高。由于 FN1 与刚度相关基因具有广泛的相互作用，这可能显示出以 FN1 为代表的刚度基因在肿瘤不同空间内与肿瘤内部的缺氧程度有关。

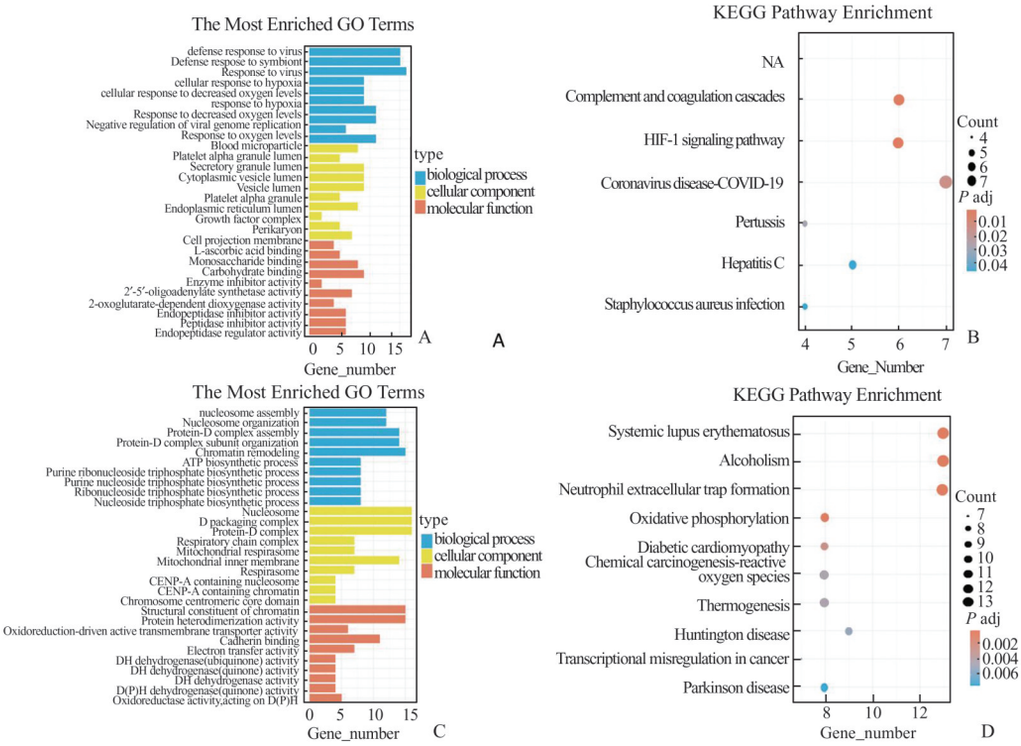


图 2　刚度相关上、下调基因的富集分析

A. GO 富集上调基因；B. KEGG 富集上调基因相关通路；C. GO 富集下调基因；D. KEGG 富集下调基因相关通路

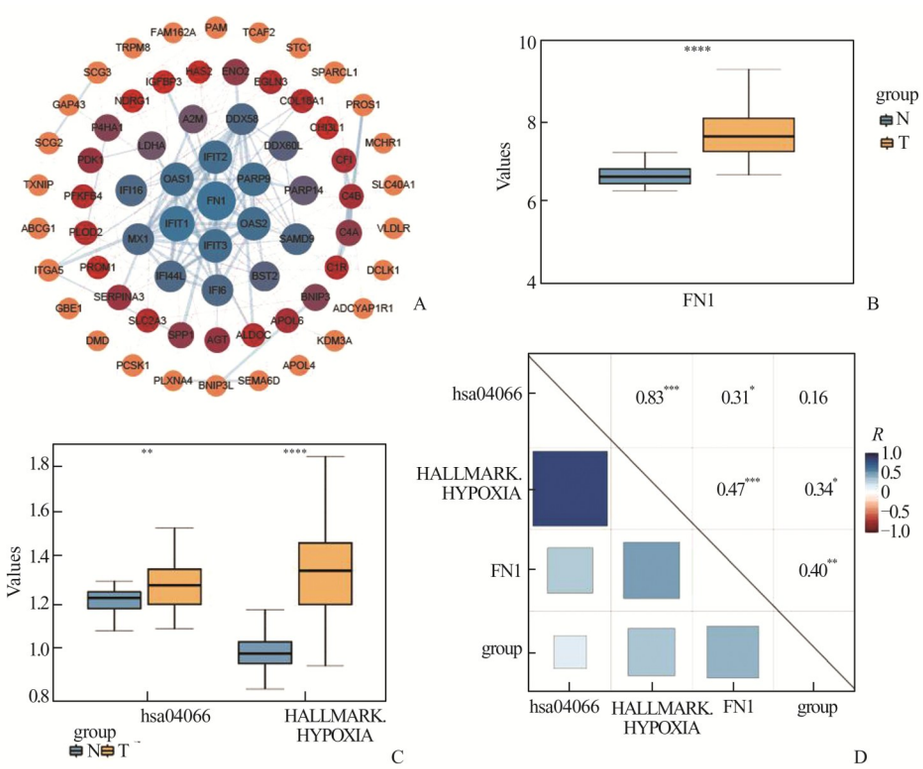


图 3　FN1 的表达与相关性分析

A. 刚度上调基因相关蛋白互作网络；B. FN1 在正常与肿瘤组织中的表达；C. 两个缺氧评分在正常与肿瘤组织中的差异；D. 两个缺氧评分及 FN1 表达值在肿瘤各区域的分布关系。$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$，$^{***}P<0.001$

2.4　缺氧代表基因在不同级别胶质瘤中的表达情况　HIF1α作为缺氧生物标志物的关键调控因子，在正常脑组织和不同恶性等级的胶质瘤（包括低级别与高级别胶质瘤）中的表达差异备受瞩目。通过对在线分析平台GEPIA的应用，我们注意到HIF1α在正常脑组织、低级别胶质瘤及高级别胶质瘤患者样本中的表达水平呈现出一个逐步上升的趋势。为了进一步核实此一趋势，我们参考了HPA数据库提供的免疫组化数据（图4），这些数据的分析结果印证了我们之前的观测：HIF1α的表达量确实随胶质瘤的恶性程度的提升而增加。

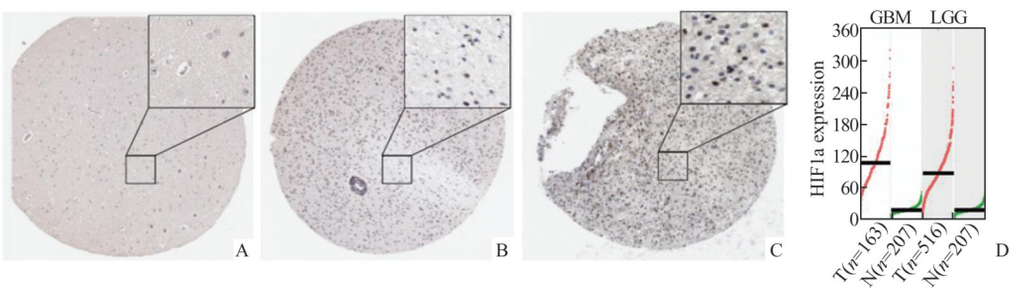


图4　HIF1α在正常脑组织及不同级别胶质瘤中的表达

A. 正常脑组织HIF1α免疫组化；B. 低级别胶质瘤HIF1α免疫组化；C. 高级别胶质瘤HIF1α免疫组化；D. HIF1α在正常脑组织及不同级别胶质瘤中的表达情况。GBM：胶质母细胞瘤；LGG：低级别胶质瘤。T表示肿瘤组；N表示正常组

2.5　不同刚度下HIF1α蛋白的差异表达　为探究细胞外基质的刚度与HIF1α表达的相关性，我们将U251人胶质瘤细胞于不同刚度的聚丙烯酰胺水凝胶上培养48 h，并通过Western Blot对HIF1α的表达进行了检测。实验结果表明，随着培养基质刚度的增加，细胞中HIF1α的表达水平亦随之升高（图5）。这一结果意味着细胞外基质的物理性质可能在缺氧应答机制中有着一定相关性。

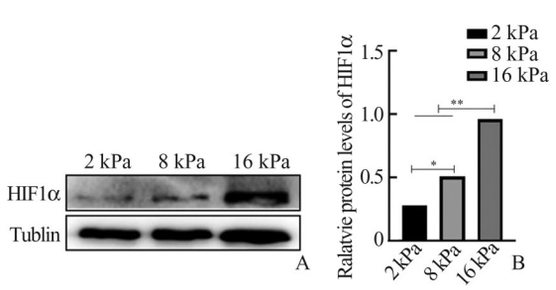


图5　Western Blot实验结果及定量分析

A. HIF1α在分别在2、8、16 kPa下的表达情况；B. HIF1α表达定量图。ns：无差异，$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$

3　讨论

胶质瘤是一种发生在中枢神经系统的恶性肿瘤，其生长和进展受多种微环境因素的影响。研究[9]表明，细胞外基质（ECM）的刚度在胶质瘤的增殖和侵袭过程中起着关键作用。基质刚度的增加促进了胶质瘤细胞的迁移和侵袭能力，同时也影响了肿瘤细胞的生物学特性[10]。此外，胶质瘤微环境中的低氧条件同样是关注焦点。近年的研究开始深入探究这些微环境因素与胶质瘤发展的关系。尽管ECM刚度和缺氧都被独立地研究过，但是ECM刚度与缺氧这两者之间的相关性，目前尚未得到过多的阐述和理解。在本研究中，通过对GSE158097 RNA-seq数据集进行差异表达分析，我们成功筛选出了215个与ECM刚度相关的DEGs。这些基因在软和硬基质培养的神经胶质瘤模型中显示出显著的表达差异，其中包括87个上调基因和128个下调基因，FN1、NDRG1、CHI3L1等基因表现出最为显著的表达差异。例如，FN1作为DEGs显著的上调基因之一，其编码的纤维连接蛋白是ECM的主要组成部分之一[11]。在肿瘤中，FN1表达的变化通常与ECM的重塑、细胞黏附、迁移以及侵袭性有关[12]。这些结果不仅揭示了ECM刚度对胶质瘤细胞基因表达调控的影响，也为进一步探讨ECM刚度与胶质瘤生物学行为之间的联系提供了重要线索。

基于筛选出的刚度相关DEGs，我们对其进行GO功能和KEGG通路富集分析，发现上调基因主要与缺氧应答和病毒防御机制相关，而下调基因则集中在染色质重塑及蛋白质-DNA复合物亚单位组成等过程。这些发现提示我们，ECM刚度的改变可能通过调节特定基因的表达进而影响细胞内多种生物学过程，尤其是与肿瘤微环境中缺氧状态密切相关的过程。例如，刚度代表基因FN1，当从肿瘤的外围向内部核心区域过渡时，我们注意到FN1的表达和缺氧评分都逐渐增高，这种趋势不仅突出了

刚度相关基因与缺氧空间分布之间的密切关系,而且暗示着刚度相关基因可能在胶质瘤缺氧微环境中发挥着重要的适应性调节功能。

HIF1α作为缺氧生物标志物的关键调控因子,在正常氧水平下不稳定,但在缺氧条件下稳定化并激活,HIF1α能够调节包括血管生成、能量代谢和细胞生存在内的多个基因的表达[13]。作为肿瘤微环境适应性反应的核心组成部分,HIF1α的功能异常与肿瘤进展、侵袭性增加和疗法抵抗性相关[14]。我们进一步在GEPIA和HPA数据库中进行了相应的验证。在GEPIA数据库分析中,我们发现在不同级别的胶质瘤样本中,HIF1α的表达水平呈现出上升趋势。同时,在HPA数据库中,恶性胶质瘤样本的免疫组化染色显示出比正常脑组织更高的强度。这些结果共同表明HIF1α可能在肿瘤恶化过程中扮演着关键角色。此外,Western Blot分析结果表明,随着培养基质刚度的提高,HIF1α的表达水平也相应增加,这意味着ECM刚度可能直接或间接地影响缺氧信号通路的激活。这为我们提供了一个新的视角,即ECM刚度不仅影响肿瘤细胞的物理性质,也可能通过与细胞内缺氧应答相关从而参与调控胶质瘤的生物学特性。然而,本研究存在一定局限性。首先,研究主要基于生物信息学分析和体外实验,未涉及动物模型或临床样本的验证。因此,未来研究需进一步验证这些分子机制在活体中的作用及其临床相关性。此外,我们的研究未能完全解释ECM刚度与缺氧之间的具体相互作用机制,这需要更深入的分子水平研究来阐明。

总的来说,我们的研究揭示胶质瘤微环境中ECM刚度与缺氧有着一定相关性,这可能是导致肿瘤进一步发生进展的重要因素,为理解胶质瘤的微环境复杂性提供了新的视角。这些发现可能有助于开发针对胶质瘤微环境的新治疗策略,从而提高胶质瘤治疗的有效性。

参考文献

[1] YANG K, WU Z, ZHANG H, et al. Glioma targeted therapy: Insight into future of molecular approaches[J]. Mol Cancer, 2022,21(1):39.

[2] BIKFALVI A, DA COSTA CA, AVRIL T, et al. Challenges in glioblastoma research: Focus on the tumor microenvironment[J]. Trends Cancer, 2023, 9(1): 9-27.

[3] WEI J, YAO J, YAN M, et al. The role of matrix stiffness in cancer stromal cell fate and targeting therapeutic strategies[J]. Acta Biomater,2022,150:34-47.

[4] DEVILLE S S, CORDES N. The extracellular, cellular, and nuclear stiffness, a Trinity in the Cancer Resistome-A Review[J]. Front Oncol,2019, 9:1376.

[5] KALLI M, POSKUS M D, STYLIANOPOULOS T, et al. Beyond matrix stiffness: Targeting force-induced cancer drug resistance[J]. Trends Cancer,2023,9(11):937-954.

[6] ENGLER A J, SEN S, SWEENEY H L, et al. Matrix elasticity directs stem cell lineage specification[J]. Cell, 2006,126(4):677-689.

[7] DOMÈNECH M, HERNÁNDEZ A, PLAJA A, et al. Hypoxia: The cornerstone of glioblastoma[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(22):12608.

[8] BASTOUNIS E E, ORTEGA F E, SERRANO R, et al. A multi-well format polyacrylamide-based assay for studying the effect of extracellular matrix stiffness on the bacterial infection of adherent cells[J]. J Vis Exp, 2018,(137):57361.

[9] CHEN X, WANGGOU S, BODALIA A, et al. A feedforward mechanism mediated by mechanosensitive ion channel PIEZO1 and tissue mechanics promotes glioma aggression[J]. Neuron, 2018,100(4):799-815. e7.

[10] ACHAREKAR A, BACHAL K, SHIRKE P, et al. Substrate stiffness regulates the recurrent glioblastoma cell morphology and aggressiveness[J]. Matrix Biol, 2023,115: 107-127.

[11] SPADA S, TOCCI A, DI MODUGNO F, et al. Fibronectin as a multiregulatory molecule crucial in tumor matrisome: From structural and functional features to clinical practice in oncology[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021,40(1):102.

[12] BHATTACHARYA A, ALAM K, ROY N S, et al. Exploring the interaction between extracellular matrix components in a 3D organoid disease model to replicate the pathophysiology of breast cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res,2023,42(1):343.

[13] PAREDES F, WILLIAMS H C, SAN MARTIN A. Metabolic adaptation in hypoxia and cancer[J]. Cancer Lett, 2021,502:133-142.

[14] TIAN Y, BAI F, ZHANG D. HIF1α: A novel biomarker with potential prognostic and immunotherapy in pan-cancer[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 1246267.

(2024-01-31收稿)
编辑 孙孝云