

磁场非热生物效应对肿瘤作用的研究与发展

杨立军 刘晓秋 李慷 余义

【摘要】 该文论述了低频磁场对肿瘤细胞的选择性杀伤或生长抑制作用,以及存在的对肿瘤作用的频率窗效应和功率窗效应,指出了低频磁场在肿瘤放化疗过程中的增敏作用以及对多药耐药问题的改善作用,分析了其物理增敏的原因,并提出了对低频脉冲磁场参数规范的必要性,以减小因磁场差异而造成实验结果的不确定性。

【关键词】 肿瘤;电磁场;非热生物效应

Effect of electromagnetic radiation non-thermal bio-effects on tumor YANG Li-jun*, LIU Xiao-qiu, LI Kang, SHE Yi. *Department of Material Science and Process Automation, Material School of Tianjin University, Tianjin 300072, China

Corresponding author: LIU Xiao-qiu, Email: liuxiaoqiu@irm-cams.ac.cn

【Abstract】 This paper reveals the selective injury effect and suppressing growth effect of low frequency magnetic field on tumor cells. The effects occur in special 'frequency windows' and 'power windows'. This paper also points out the sensitization from low frequency magnetic field occurs in radiotherapy and chemotherapy of tumor and the multi-drug resistance is decreased, analyzes the cause of physical sensitization. Finally, this paper presents that the low frequency pulse magnetic field should be normalized for the uncertainty from differences of pulse magnetic field.

【Key words】 Neoplasms; Electromagnetic field; Non-thermal bio-effects

肿瘤是危害人类健康的常见和多发的疾病,其中恶性肿瘤即癌症是目前危害人类健康的最严重疾病之一。根据相关统计得知,我国每年新增恶性肿瘤患者数已超180万^[1],死亡人数已超110万^[2],每年用于癌症患者的医疗费近千亿元,占每年卫生总费用的20%^[3],近几年癌症的发病率还在不断上升。目前,治疗恶性肿瘤的常用措施(诸如化疗、药物、手术等)非常复杂,疗效也不甚理想,这促使人们研究新的治疗方法。利用磁场的生物效应来治疗恶性肿瘤是这些新疗法研究中一个较为可行的发展方向。

1 肿瘤的磁场非热生物效应研究

磁场的生物效应可分为热效应和非热效应两类,热效应来自振荡频率较高的磁场,典型的是微波加

热作用;非热效应则来自振荡频率较低的磁场。

近年来,研究人员对磁场非热生物效应进行了多方面的研究,其中对肿瘤和癌症治疗的研究尤其活跃,指出了磁场对癌细胞具有选择性杀伤或生长抑制作用^[4]。但磁场作用于癌细胞的研究尚处于探索阶段,其作用机制并不十分清楚。一般认为磁场对癌细胞的杀伤或抑制作用可能是由于磁场的作用导致细胞内带电粒子或基因发生变化,使细胞内分子与电子之间的作用与传递受到干扰,甚至被破坏,从而影响癌细胞的生长繁殖,使其生长缓慢或停滞^[5]。

文献[6-7]都针对Hela细胞展开研究,证实了强磁场可杀伤癌细胞或抑制其生长,其中文献[7]进一步讨论:强磁场通过对生物体内带电颗粒的洛仑兹力作用和对抗磁各向异性物质的磁转矩作用产生生物效应,影响细胞的DNA合成等正常生理功能,使细胞不能进入分裂期。在强磁场作用下的动物实验方面,文献[8-9]均选用小白鼠植入恶性肿瘤细胞进行实验,同样证实了强磁场可抑制癌细胞生长。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2013.06.012

基金项目:天津市科技支撑计划重点项目(10ZCKFSF00200)

作者单位:300072,天津大学材料学院材料科学及加工自动化系(杨立军,李慷);300192天津,中国医学科学院放射医学研究所,天津市分子核医学重点实验室(刘晓秋,余义)

通信作者:刘晓秋(Email: liuxiaoqiu@irm-cams.ac.cn)

强磁场对癌细胞有抑制作用,但过强的磁场对人的器官和正常细胞有损伤^[10]。因此,随着用电量的增多以及对安全性的关注,人们越来越关心低强度磁场对生命体的影响。在研究磁场非热生物效应的过程中,也逐渐发现生物体对磁场作用的反应是有选择性的,一般认为,磁场的非热生物效应具有非线性的特点,存在明显的“频率窗效应”和“功率窗效应”,磁场对癌细胞具有选择性杀伤或生长抑制作用。文献[4]对多方面成果进行综合,指出低频脉冲磁场非热生物效应存在“门槛”值、“频率调制窗口”以及“强度窗口”。

近年来,对肿瘤细胞及荷瘤动物的有效研究主要集中在强度较低的脉冲磁场方面,此类研究取得了重要进展^[11-12]。文献[11]指出反复的低强度脉冲磁场同样对肿瘤有抑制作用,文献[12]也指出了类似的作用,并且磁场与其他治疗肿瘤的方法(放疗)协同作用会产生更好的效果,提出了磁场对癌细胞产生增敏作用而增强放化疗疗效的观点。

2 肿瘤治疗的磁场非热生物效应增敏作用

放化疗仍是目前治疗肿瘤的主要手段之一。但由于缺乏对肿瘤细胞的选择性和针对性,放化疗时射线、化疗药物不仅杀灭癌细胞,也同样杀死人体的正常细胞,放化疗的不良反应严重限制了其治疗作用的发挥,使患者生活质量明显下降,许多患者因此而放弃放化疗。实际上,不少肿瘤患者并不是死于肿瘤本身,而是死于放化疗引起的并发症。针对放化疗产生的不良反应问题,一些研究者提出了放化疗增效减毒的理念,认为这是短期内提高肿瘤治愈率的一个有效途径,要求放化疗增效方法具有安全、无毒、减轻症状和不影响原有治疗方案的特点^[12-14]。利用磁场非热生物效应增强放化疗治疗效果就是一个重要的研究方向。

目前国内也有用单脉冲或直流磁场进行增敏效应的研究,但效果远不如连续的脉冲磁场好。关于脉冲磁场的增敏作用,美国、日本和乌克兰的科学家也进行了大量的基础性研究,在乌克兰此项研究已开始应用于临床^[11-13]。笔者所在课题组研究认为,脉冲磁场能诱导肿瘤细胞凋亡、增强肿瘤细胞对放化疗的敏感性及逆转肿瘤多药耐药等效应,利用脉冲磁场与放疗协同作用,磁场诱导白血病 HL-60 细胞产生程序化死亡,使肿瘤细胞的增殖周期发生

改变从而对放疗更为敏感,凋亡率大大提高,进而提高疗效减少复发^[14]。文献[15]的研究利用这种协同作用得出了同样的结论。这就意味着:这种方法若应用于临床,可以减小放射剂量而获得与单独大剂量放疗同样的疗效,从而大大减轻患者痛苦,减少正常细胞的死亡。

在脉冲磁场与化疗协同作用的研究方面也取得了较大的进展。利用脉冲磁场的增敏作用^[12],可以增强药物的疗效。Ruiz-Gómez 等^[16]使用丝裂霉素 C 和脉冲磁场同时作用于人类结肠腺癌细胞,比单独使用药物的癌细胞存活率降低 40%;德国和日本学者也都有类似发现^[17-18]。而 Hirata 等^[19]、Liang 等^[20]关于脉冲电磁场可有效解决肿瘤细胞的多药耐药问题而对正常细胞无不良作用的研究,则更令人关注。多药耐药问题是影响肿瘤化疗疗效的普遍问题,降低肿瘤的抗药性具有重要意义。笔者研究了脉冲磁场对乳腺癌耐药细胞株 MCF-7/ADR 的逆转作用^[21],指出脉冲磁场能有效逆转乳腺癌耐药细胞株 MCF-7/ADR 对阿霉素产生的耐药性,能提高罗丹明 123 在细胞内的蓄积量,具有逆转体外和体内乳腺癌细胞多药耐药性的作用。

一般认为,脉冲磁场的增效机理是依据癌细胞膜负电荷密度大于正常细胞的特性,利用脉冲磁场作用于癌细胞,电磁辐射在细胞中磁通量的瞬变,使癌细胞中的微电流较正常细胞产生更大变化,尤其对 Ca^{2+} 、 K^{+} 离子通道的影响更大,进而改变其生物学特性,达到物理增敏效果。

3 低频脉冲磁场的规范

随着相关研究的深入,应提高磁场作用结果的可重复性和可再现性。这主要应从两方面寻找原因:一方面是生物材料不同给实验结果带来不确定性;另一方面是所用磁场不统一,对磁场系统缺乏系统的分析,影响到实验结果的可预见性。本文主要讨论脉冲磁场系统的检测和规范。

目前的研究注重磁场的频率、强度等基本参数,而磁场波形往往被忽视,同样的表述则可能是不同形式的磁场。如图 1 所示,三角波形式的脉冲磁场、方波形式的脉冲磁场以及正弦波形式的脉冲磁场都可表述为脉冲磁场,其磁场生物效应是否相同呢?有必要对实验所用脉冲磁场进行清楚表述,或建立统一标准。

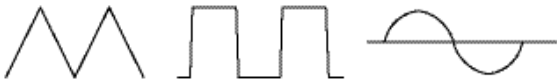


图1 脉冲磁场作用的不同波形

根据 Fourier 变换理论, 周期性变化的波形无论是三角波、方波还是正弦波, 都可看作是由不同频率的谐波成分组成; 在这些不同频率的谐波中, 究竟是哪些起到了作用? 还是综合起作用呢? 有待分析和验证。况且, 不同类型的肿瘤细胞可能有不同磁场作用的“频率窗效应”和“功率窗效应”, 因此对磁场参数(脉冲形式、频率、强度等)在其中的作用应综合分析。国外有关研究机构也正进行相关的研究, 美国学者指出了建立可预见的、有规律的磁场系统的重要性^[22-23], 以减小因磁场差异造成实验结果的不确定性。

因此, 可采用图 2 所示的磁场发生器, 磁场发生和检测系统主要由电源、控制调节装置、磁场发生装置(磁头)及磁场检测装置组成; 因磁力线有发散的特点, 大空间磁场的磁感应强度会发生衰减, 要保证在大空间内的磁场仍能保证足够的强度及磁场在一定范围内的均匀分布, 可参照 Helmholtz 线圈原理进行设计。

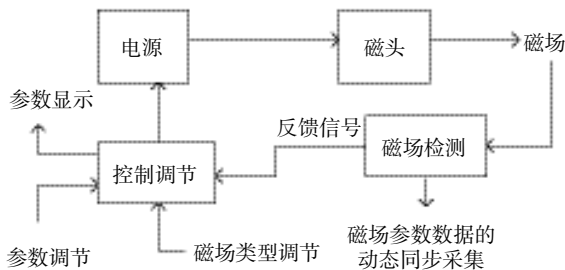


图2 磁场发生器原理

控制检测部分可以计算机或微处理器为核心, 设计、调试、制作磁场的控制调节装置, 使系统可以调制产生具有补偿功能的脉冲方波、梯形波或三角波等多种波形的磁场, 保证磁场发生系统的精度。

4 小结

尽管脉冲磁场的非热生物效应有一些问题还没有完全弄清楚, 但脉冲磁场在肿瘤治疗研究方面已表现出很好的应用前景, 主要是其安全性高、无不良作用、成本低并可适应不同层次医院和患者的需要。

在合适的参数条件下, 脉冲磁场可以有选择地

作用于肿瘤细胞, 抑制其生长, 促进其凋亡, 甚至有直接杀伤的作用, 在肿瘤放疗过程中可以有增敏作用。

为更好地研究磁场非热生物效应的“频率窗效应”和“功率窗效应”, 应对磁场发生系统及仪器加以规范或进行标准化, 以减小因磁场差异造成实验结果的不确定性。

参 考 文 献

- [1] 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 等. 2003~2007 年中国癌症发病分析. 中国肿瘤, 2012, 2(3): 161-170.
- [2] 张思维, 陈万青, 郑荣寿, 等. 2003~2007 年中国癌症死亡分析. 中国肿瘤, 2012, 2(3): 171-178.
- [3] 李虎军. 败战癌症. 财经, 2008, 14: 1-10.
- [4] Cleary SF. A review of in vitro studies: low-frequency electromagnetic fields. Am Ind Hyg Assoc J, 1993, 54(4): 178-185.
- [5] De Mattei M, Gagliano N, Moscheni C, et al. Changes in polyamines, c-myc and c-fos gene expression in osteoblast-like cells exposed to pulsed electromagnetic fields. Bioelectromagnetics, 2005, 26(3): 207-214.
- [6] Ikehara T, Park KH, Yamaguchi H, et al. Effects on Rb⁺ K⁺ uptake of HeLa cells in a high K⁺ medium of exposure to a switched 1.7 Tesla magnetic field. Bioelectromagnetics, 2000, 21 (3): 228-237.
- [7] 张小云, 张晓鄂. 恒定强磁场对 HeLa 细胞生长分裂的影响. 科学通报, 1989, 34(24): 1901-1904.
- [8] Zhang X, Zhang H, Zheng C, et al. Extremely low frequency (ELF) pulsed-gradient magnetic fields inhibit malignant tumour growth at different biological levels. Cell Biol Int, 2002, 26(7): 599-603.
- [9] 王晓杰, 胡大为, 张秀芹, 等. 脉冲强磁场对小鼠 H22 肝癌杀伤作用的影响. 中华物理医学与康复杂志, 2004, 26(10): 600-602.
- [10] 张沪生. 一定参数的磁场在不同生物层次上抑制恶性肿瘤生长. 生物磁学, 2004, 4(2): 1-4.
- [11] Yamaguchi S, Ogiue-Ikeda M, Sekino M, et al. Effects of pulsed magnetic stimulation on tumor development and immune functions in mice. Bioelectromagnetics, 2006, 27(1): 64-72.
- [12] Tofani S, Barone D, Cintorino M, et al. Static and ELF magnetic fields induce tumor growth inhibition and apoptosis. Bioelectromagnetics, 2001, 22(6): 419-428.
- [13] 表由晴. パルス磁界と抗癌剤との併用による抗癌効果増強の試みに関する実験的研究. 日外会誌, 1988, 第 89 回 第 8 号: 1155-1166.
- [14] 刘晓秋, 赵文正, 赵阿津. γ 射线与电磁辐射联合对白血病细胞的作用研究. 辐射研究与辐射工艺学报, 2002, 20(1): 77-80.
- [15] Lagroye I, Poncy JL. The effect of 50 Hz electromagnetic fields on the formation of micronuclei in rodent cell lines exposed to gamma radiation. Int J Radiat Biol, 1997, 72(2): 249-254.

- [16] Ruiz-Gómez MJ, de la Peña L, Prieto-Barcia MI, et al. Influence of 1 and 25 Hz, 1.5 mT magnetic fields on antitumor drug potency in a human adenocarcinoma cell line. *Bioelectromagnetics*, 2002, 23(8): 578-585.
- [17] Ding GR, Nakahara T, Hirose H, et al. Extremely low frequency magnetic fields and the promotion of H₂O₂-induced cell death in HL-60 cells. *Int J Radiat Biol*, 2004, 80(4): 317-324.
- [18] Radeva M, Berg H. Differences in lethality between cancer cells and human lymphocytes caused by LF-electromagnetic fields. *Bioelectromagnetics*, 2004, 25(7): 503-507.
- [19] Hirata M, Kusuzaki K, Takeshita H, et al. Drug resistance modification using pulsing electromagnetic field stimulation for multidrug resistant mouse osteosarcoma cell line. *Anticancer Res*, 2001, 21(1A): 317-320.
- [20] Liang Y, Hannan CJ Jr, Chang BK, et al. Enhanced potency of daunorubicin against multidrug resistant subline KB-ChR-8-5-11 by a pulsed magnetic field. *Anticancer Res*, 1997, 17(3C): 2083-2088.
- [21] 张翠宁, 刘晓秋, 韩英, 等. 脉冲磁场逆转乳腺癌细胞多药耐药性的作用研究. *中国肿瘤临床*, 2008, 35(21): 1241-1243.
- [22] Schuderer J, Oesch W, Felber N, et al. In vitro exposure apparatus for ELF magnetic fields. *Bioelectromagnetics*, 2004, 25(8): 582-591.
- [23] Engström S, Markov MS, McLean MJ, et al. Devices for gradient static magnetic field exposure. *Bioelectromagnetics*, 2005, 26(4): 336-340.

(收稿日期: 2013-01-18)

(上接第 363 页)

临床价值. *实用医学杂志*, 2005, 21(20): 2269-2270.

- [11] 田月丽, 兰晓莉, 吴志坚, 等. ¹⁸F-FDG PET/CT 显像在鼻咽癌综合治疗后随访中的诊断及预后评估效能. *中国医学影像技术*, 2013, 29(3): 349-353.
- [12] Chang JT, Chan SC, Yen TC, et al. Nasopharyngeal carcinoma staging by ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 62(2): 501-507.
- [13] 李天然, 田嘉禾, 赵春雷, 等. ¹⁸F-FDG PET/CT 评估鼻咽癌远处间隔转移及诊断效能. *医学研究杂志*, 2008, 27(11): 39-42.
- [14] 罗耀武, 马冬, 唐安戌, 等. 鼻咽癌放疗后病灶残留或复发 ¹⁸F-FDG PET 显像的诊断价值. *广东医学*, 2005, 26(9): 1228-1230.
- [15] Schwartz DL, Ford E, Rajendran J, et al. FDG PET/CT imaging for preradiotherapy staging of head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 61(1): 129-136.
- [16] Chua DT, Sham JS, Wei WI, et al. The predictive value of the 1997 American Joint Committee on Cancer stage classification in determining failure patterns in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*, 2001, 92(11): 2845-2855.
- [17] Zheng XK, Chen LH, Wang QS, et al. Influence of [¹⁸F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography on salvage treatment decision making for locally persistent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 65(4): 1020-1025.
- [18] Krishna SM, James S, Balaran P. Expression of VEGF as prognosticator in primary nasopharyngeal cancer and its relation to EBV status. *Virus Res*, 2006, 115(1): 85-90.
- [19] Lee SW, Nam SY, Im KC, et al. Prediction of prognostic using standardized uptake value of 2-¹⁸F-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography for nasopharyngeal carcinomas. *Radiother Oncol*, 2008, 87(2): 211-216.
- [20] Xie P, Yue JB, Fu Z, et al. Prognostic value of ¹⁸F-FDG PET/CT before and after radiotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol*, 2010, 21(5): 1078-1082.
- [21] Xie P, Yue JB, Zhao HX, et al. Prognostic value of ¹⁸F-FDG PET / CT metabolic index for nasopharyngeal carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2010, 136(6): 883-889.
- [22] Larson SM, Erdi Y, Akhurst T, et al. Tumour treatment response based on visual and quantitative changes in global tumour glycolysis using PET-FDG imaging, the visual response score and the change in total lesion glycolysis. *Clin Positron Imaging*, 1999, 2(3): 159-171.
- [23] Chan WK, Mak HK, Huang DW, et al. Nasopharyngeal carcinoma: relationship between ¹⁸F-FDG PET-CT maximum standardized uptake value, metabolic tumor volume and total lesion glycolysis and TNM classification. *Nucl Med Commun*, 2010, 31(3): 206-210.
- [24] Yong H, Baum R, Cremerius U, et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using ¹⁸F-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendation. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. *Eur J Cancer*, 1999, 35(13): 1773-1782.
- [25] 王国慧, Lau E W F, Shakher R, 等. ¹⁸F-FDG PET/CT 显像在鼻咽癌分期及疗效监测中的应用价值. *癌症*, 2007, 26(6): 638-642.

(收稿日期: 2012-12-06)