

特约综述



张欣博士, 中国科学院合肥物质科学研究院强磁场科学中心研究员, 中国科学院“百人计划”, 博士生导师, 目前主要研究领域为磁场生物学效应。课题组主要利用物理和生命科学交叉的手段, 研究不同参数的磁场对生物大分子、细胞和生物体的影响及机制以及磁场在抗肿瘤中的潜在应用。作为通讯作者, 张欣研究员已经在*eLife*、*Nano Research*、*Current Biology*、*Bioelectrochemistry*等期刊上发表多篇论文, 受邀为Springer编写了稳态磁场的生物学效应英文专著, 其中文译本由科学出版社出版。

中等强度极低频旋转磁场的生物学效应

冯爽 纪新苗 张欣*

(中国科学院合肥物质科学研究院, 强磁场科学中心, 合肥 230031)

摘要 随着现代科技的发展, 人们所接触的磁场越来越多, 因此, 磁场对人体所产生的影响也受到了公众的日益关注。虽然目前人们对于手机和高压输电线等所产生的射频和工频磁场对人体的影响还没有确凿的结论, 但是大量的研究发现, 中等强度的稳态磁场以及基于永磁体的极低频旋转磁场(旋磁)对人体细胞和实验动物等并无危害, 甚至可能会对人体产生一些有益的影响。该综述将简要介绍稳态磁场的生物学效应, 并重点介绍基于永磁体的20 Hz以下中等强度极低频旋转磁场(中强低频旋磁)所产生的生物学效应。中强低频旋磁相关的生物学研究虽然目前尚处于起步阶段, 但已显示出潜在的治疗前景。

关键词 旋转磁场(旋磁); 中等强度极低频旋转磁场(中强低频旋磁); 生物学效应; 肿瘤抑制

Biological Effects of Moderate Intensity Extremely Low Frequency Rotating Magnetic Fields

Feng Shuang, Ji Xinmiao, Zhang Xin*

(High Magnetic Field Laboratory, Hefei Institutes of Physical Science, Chinese Academy of Sciences, Hefei 230031, China)

Abstract With the advancement of science and technology, people are exposed to more and more magnetic fields. Therefore, the effects of magnetic fields on human bodies have drawn increasing public attention. Although the impacts of radio frequency and power frequency magnetic fields generated by cell phones and high-voltage power lines on human bodies are still inconclusive, a large number of studies have found that medium intensity static magnetic fields and extremely low frequency rotating magnetic fields are not harmful to human cells, and might even have some beneficial effects on human bodies. This review briefly summarizes the biological effects of

国家自然科学基金(批准号: U1532151)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0551-65593356, E-mail: xinzhang@hmf.ac.cn

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No. U1532151)

*Corresponding author. Tel: +86-551-65593356, E-mail: xinzhang@hmf.ac.cn

网络出版时间: 2018-03-09 15:28:36

URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20180309.1528.012.html>

static magnetic fields, and focuses on the biological effects of extremely low frequency of below 20 Hz, moderate intensity rotating magnetic fields generated by permanent magnets, which are still in their infancy but have shown some clinical potentials.

Keywords rotating magnetic fields; moderate intensity extremely low frequency rotating magnetic fields (MI-ELF-RMF); biological effects; tumor suppression

磁场和人类生活息息相关。我们每天都生活在各种磁场之中,例如地磁场尽管只有50微特斯拉(μT),也就是0.5高斯(G)(1特斯拉=10 000高斯),但却广泛存在。此外,还有手机等产生的各种类型和不同频率的磁场。

磁场可以有多种分类方式。例如从来源上来讲,它们可以由电流产生(电磁场),也可以由永磁体产生。根据其强度和方向随时间变化的情况又可以分为稳态磁场和动态磁场。顾名思义,稳态磁场指的是强度和方向都不随时间而变化的磁场,其又可以分为各种不同强度以及空间分布的稳态磁场。地磁场可以被看作一种强度很低的稳态磁场,人们日常生活中还会接触到的各种永磁体所产生的磁场(一般为1 mT~1 T),以及医院里的磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)仪器的主体部分产生的较高强度的稳态磁场(0.5~3 T,在我国大部分医院中为1.5 T或3 T)。更多关于稳态磁场的信息可以参考我们最近编写的一本稳态磁场的生物学效应的英文专著^[1]及其中文译本^[2]和中文综述^[3]。

动态磁场指的是强度和方向会随着时间而变化的磁场,除了场强和空间分布之外,还有各种频率、波形等磁场变化情况,因此分类更为复杂。对于动态磁场而言,频率为主要因素。例如手机产生的是频率较高的动态磁场,而高压输电线等产生的磁场则为频率较低的动态磁场。由于磁场参数多变以及生物体之间的差异等各方面的原因,目前关于各种动态磁场对人体的影响尚无定论。高压输电线等产生的极低频磁场(extremely low frequency-magnetic fields, ELF-MF)与人类多种疾病风险关联。2002年,国际癌症研究机构(the International Agency for Research on Cancer, IARC)也根据流行病学研究结果荟萃分析,结果显示,ELF-MF与儿童白血病发病风险增加关联,将ELF-MF归类为“人类可疑致癌原”^[4]。同时,由于手机的高速普及和发展,其潜在的健康危害也被人们时刻关注。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)成立了一个国际非电离

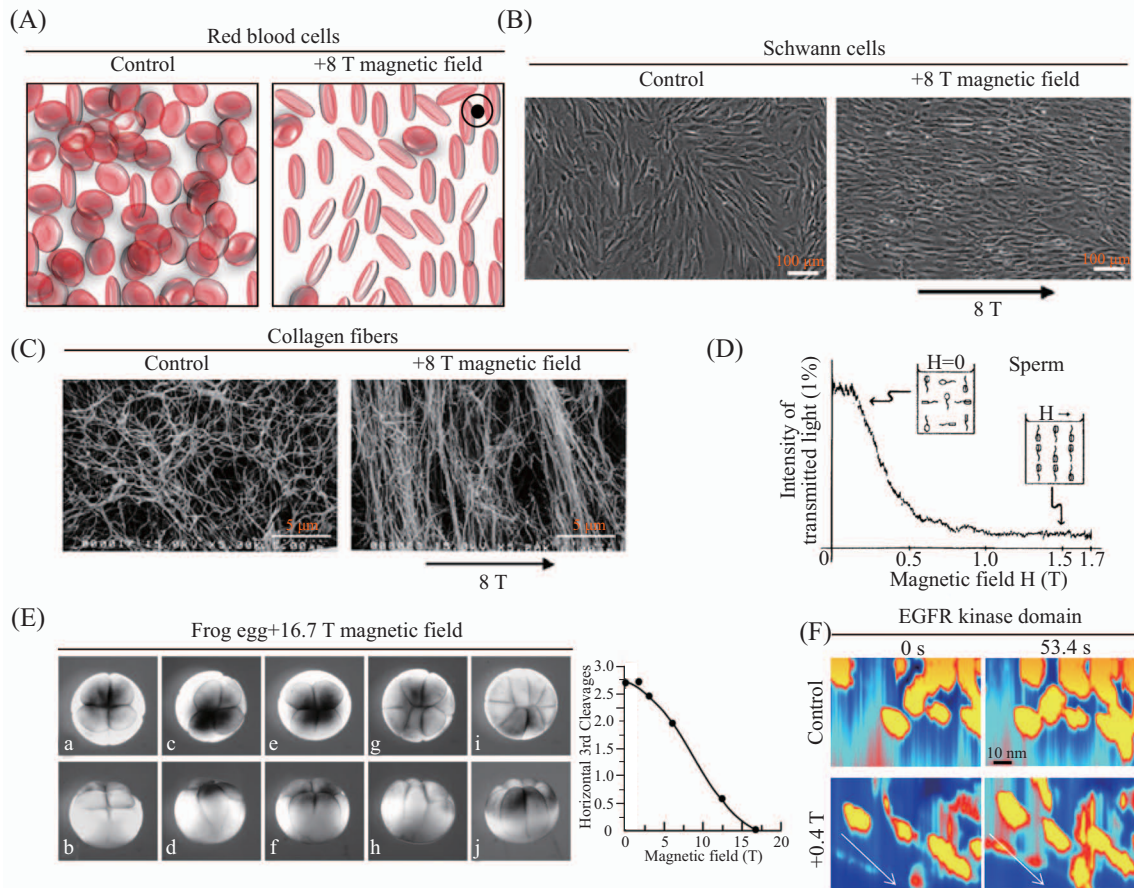
辐射保护委员会(the International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection, ICNIRP),定期对全世界的各项研究进行分析总结并公布指导方案。对于低频电磁场,他们在2012年得出的结论是,目前缺乏可以证实公众暴露极低频电磁场与健康危害之间存在必然联系的证据^[5]。对于手机产生的射频电磁场,虽然流行病学调查显示其为“人类可疑致癌原”,但是目前也缺乏实验室确凿的证据支持^[6-7]。对此,人们仍在进行更多、更全面以及更长期的观察和研究。

1 稳态磁场及其生物学效应

相较于动态磁场来讲,稳态磁场因其较少的可变参数成为研究磁场生物学效应更好的工具。近年来,多项国内外研究发现,稳态磁场可以对多种生物体产生影响,而对于人的细胞而言,其取向、分裂、增殖等都可以被一定条件的稳态磁场所影响,并且与细胞的类型直接相关^[1]。

由于蛋白和脂类等的抗磁各向异性,一定强度的稳态磁场可以影响置于其中的生物样品的排列方向^[8-12]。0.35~8 T稳态磁场可以改变红细胞的排列方向(图1A),使之排列更加有序,并且其效果与磁场强度呈正相关^[13-14]。同样地,8 T稳态强磁场还可以改变施万细胞的取向,使之沿磁场方向排列(图1B)^[15]。8 T稳态强磁场还可以改变胶原纤维(图1C)以及与之相混合的细胞排列,使之垂直于磁场方向排列^[15-17]。1.7 T稳态磁场可以使牛精子垂直于磁场方向排列(图1D)^[17]。16.7 T稳态强磁场可以改变非洲爪蟾卵的纺锤体取向和卵裂方向(图1E)^[18]。我们课题组利用溶液扫描隧道显微镜(scanning tunneling microscope, STM)(图1F)和理论计算,发现纯化的表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)蛋白激酶区也可以沿稳态磁场方向排列,并且其排列程度随磁场强度的增强而升高^[19]。更多的磁场改变生物样品取向的信息可以参考文献^[20]。

一定强度的稳态磁场可以影响细胞分裂。微管



A: 8 T 稳态磁场使红细胞平行于磁场方向排列。磁场方向为垂直于纸面, 背离读者。图片来自参考文献[14]; B: 8 T 稳态磁场使施万细胞平行于磁场方向排列。磁场方向如图箭头所示。图片来自参考文献[15]; C: 8 T 稳态磁场使胶原纤维垂直于磁场方向排列。磁场方向如图所示。图片来自参考文献[15]; D: 1.7 T 稳态磁场可以使牛精子垂直于磁场方向排列, 并呈磁场强度依赖性。图片来自参考文献[17]; E: 16.7 T 稳态强磁场可以改变非洲爪蟾卵的纺锤体取向和卵裂方向, 并呈磁场强度依赖性。图片来自参考文献[18]; F: 溶液扫描隧道显微镜显示 EGFR 蛋白激酶区可以沿稳态磁场方向排列。磁场方向如图中箭头所示。图片来自参考文献[19]。以上图片均已从出版社获得使用许可。

A: red blood cells were parallel to the magnetic field direction after exposure to 8 T static magnetic fields. Magnetic field direction was normal to the paper, away from the reader. Image was adapted from reference [14]; B: schwann cells were parallel to the 8 T static magnetic field. Arrow shows the magnetic field direction. Image was adapted from reference [15]; C: collagen fibers were perpendicular to the direction of 8 T static magnetic field. Arrow shows the magnetic field direction. Image was adapted from reference [15]; D: 1.7 T static magnetic field can align bovine sperm perpendicularly to the magnetic field in an intensity-dependent manner. Image was adapted from reference [17]; E: spindle orientation and cleavage plane of frog eggs can be reoriented by high static magnetic field in an intensity-dependent manner. Image was adapted from reference [18]; F: liquid scanning tunneling microscopy (L-STM) shows that the EGFR kinase domain protein can be aligned along the direction of static magnetic fields. Arrow shows the magnetic field direction. image was adapted from reference [19]. Copyright permissions of the above pictures have been obtained.

图1 稳态磁场可以改变生物样品的取向

Fig.1 Static magnetic fields change orientation of multiple types of biological samples

作为有丝分裂纺锤体的基本组成部分, 可以直接受到磁场的影响。例如, 微管在体外可以直接被稳态磁场排列, 并且与磁场强度呈正相关^[21-23]。此外, 还有多项研究表明, 细胞分裂纺锤体和细胞分裂可以被动态磁场和电场所干扰^[24-25]。事实上, 美国食品和药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)已经批准使用肿瘤治疗场(tumor treating fields, TTF), 该装置产生低、中频交变电场(100~300 kHz), 通过破坏肿瘤细胞的分裂却不损伤正常非分裂细胞从而达到

治疗新诊断和复发的胶质母细胞瘤的效果^[26-28]。最近, 我们发现, 稳态磁场也可以直接影响细胞内的有丝分裂纺锤体。首先, 我们通过细胞同步化的方法发现, 1 T 稳态磁场可以通过干扰细胞分裂纺锤体的形态而影响人宫颈癌HeLa细胞的有丝分裂期的进程^[29]。我们进一步研究了27 T 超强稳态磁场对细胞的影响, 结果发现, 27 T 稳态磁场作用4 h 对人鼻咽癌CNE-2Z细胞并没有直接的细胞杀伤效应, 但能影响细胞有丝分裂纺锤体的取向及形状^[30]。这种效果具

有磁场强度和时间依赖性, 因为27 T超强稳态磁场4 h就可以影响细胞内纺锤体的取向, 而使用9 T稳态强磁场处理4 h却没有这样的效果。但是将处理时间延长到3天, 9 T强磁场也可以产生类似的效果, 而1 T以下的稳态磁场即使是作用时间长达7天也对纺锤体的取向完全没有影响^[30]。

稳态磁场也可以影响多种细胞的增殖, 并且与细胞类型直接相关。近期我们发现, 1 T稳态磁场对15种不同细胞系(包括12种人源细胞系和3种啮齿动物细胞系)的细胞周期或细胞凋亡都没有明显的影响^[31]。然而, 在高细胞密度下, 7种人实体瘤细胞系中有6种细胞的数量都在1 T磁场作用2天后减少, 而5种非肿瘤细胞却不会被1 T稳态磁场抑制增殖^[31]。事实上, 之前也有多项研究表明, 不同遗传背景的细胞可以对同一磁场产生完全不同的响应^[32-35]。我们课题组发现, 1~9 T的中强稳态磁场能通过影响人EGFR的蛋白取向来抑制EGFR的活性, 从而抑制一些肿瘤细胞的生长; 且EGFR纯蛋白的体外磷酸化激酶活性测试结果显示, 稳态磁场对其抑制效应与磁场强度具有依赖关系^[19]。9 T稳态磁场虽然并不影响CHO细胞(中国仓鼠卵巢细胞)的增殖, 但对转入了EGFR的CHO细胞以及高表达EGFR的结肠癌HCT116细胞和鼻咽癌CNE-2Z细胞等多种人肿瘤细胞的增殖都有抑制作用^[19]。因此, 一定强度的稳态磁场可以选择性地抑制一些肿瘤细胞的增殖。

除了细胞分裂和增殖之外, 稳态磁场对细胞的多个方面都会产生影响。例如, 我们最近的一篇综述里总结了磁场(包括稳态磁场、旋磁、低频电磁场和交变射频磁场等)对细胞内活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)的影响^[36]。更多关于稳态磁场的生物学效应的讨论可以参考《稳态磁场的生物学效应》一书(中文和英文)^[1-2]。

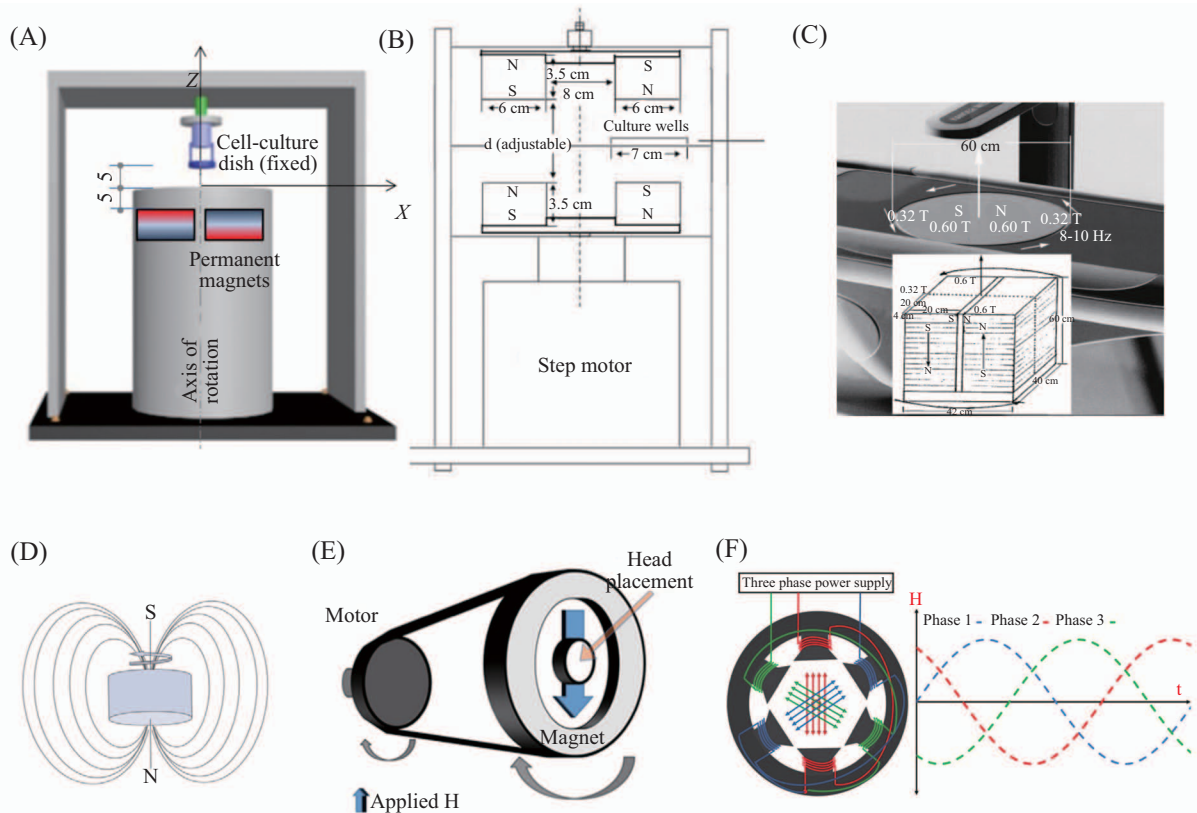
2 旋转磁场(旋磁)

稳态与动态磁场以及不同频率的动态磁场对细胞的影响会有着多方面的差异。总体来讲, 稳态磁场的效应比较温和。在动态磁场中, 高频磁场所产生的热效应也可以在稳态磁场和低频磁场中避免。旋磁属于动态磁场, 可通俗地理解为旋转着的磁场, 包括由电磁场产生的旋转磁场以及由旋转的永磁铁产生的旋转磁场(图2)。虽然相对于其他种类的磁场而言, 对旋磁的生物学效应研究较少, 但

是目前多个研究显示了中等强度极低频旋转磁场(moderate intensity-extremely low frequency-rotating magnetic fields, MI-ELF-RMF)有着良好的医学应用前景, 例如在细胞、动物和人体上都显示出了抑制肿瘤的效果。因此, 本文将对此类磁场的生物学效应进行总结和讨论。

在基础生物学研究方面, 人们对趋磁细菌的运动受旋磁的影响进行了研究, 发现旋磁可以用于确定单一磁性细菌旋转与旋磁同步的临界频率^[37-38], 并在理论上探讨了在旋磁作用下趋磁细菌的动力学, 根据旋转场的频率预测了具有特殊形状的不同轨迹^[39], 进一步用理论模型进行分析, 提出了测量单个细菌磁矩的新方法^[40]。这些研究对了解趋磁细菌运动受磁场控制的物理机制有一定的指导意义。

在生物医学相关的研究中, 绝大多数使用的旋磁是由旋转的永磁铁产生。由于永磁铁的磁场强度较低等技术限制, 目前由旋转的永磁铁所产生的磁场一般都属于中等强度(1 mT~1 T)的20 Hz以下的极低频旋转磁场。沈亚静等^[41]使用的旋磁设备是由两个钕铁硼永磁铁组装而成的旋转圆柱体, 使用马达以一定的频率使磁体发生旋转(图2A)。郭大龙等^[42]、韩俊庆等^[43]和朱金武等^[44]对人体的研究中所使用的ZCX-II型旋磁治疗机以及侯亚义课题组^[45-51]对小鼠和细胞所使用的旋磁设备(图2B)都是基于永磁铁的旋转磁场。此类仪器由上下两对磁头组成, 下磁头由电动马达驱动, 而上磁头则是在下磁头耦合力的作用下而发生同步旋转。此外, Zhang等^[52]使用的旋磁设备是由两组30个钕铁硼永磁铁反平行堆叠而成, 磁体沿垂直轴旋转(图2C)。Du等^[53]使用的旋磁设备是一个绕长轴旋转的圆柱形永磁铁(图2D)。还有的旋磁设备使用钕铁硼Halbach阵列磁体, 在中心部分径向产生均匀的1 T磁场, 将磁铁安装在电机上以控制其旋转(图2E)^[54]。也有研究使用了电磁场产生的旋磁(图2F), 是由三对线圈的双级定子绕在圆柱形磁体的外围产生的, 所有三对线圈都由三相交流电供电, 内腔中的合成磁场的旋转频率等于平衡交流电流的频率, 磁场方向垂直于中心孔轴线^[55]。本文中, 我们将从细胞、实验动物以及人体三个层面来讨论1 mT~1 T、20 Hz(20 r/s)以下的中等强度极低频旋转磁场(MI-ELF-RMF)的生物学效应。其他较高频率的电磁场产生的旋磁(如发动机等), 将不在此讨论。



A: 两个钕铁硼永磁体组装而成的旋转圆柱体, 使用马达以一定的频率使磁体发生旋转。图片来自参考文献[41]; B: 由上下两对磁头组成, 下磁头由电动马达驱动, 而上磁头则是在下磁头耦合力的作用下而发生同步旋转。图片来自参考文献[50]; C: 两个30个钕铁硼永磁体反平行堆叠而成, 磁体陈列沿垂直轴旋转。图片来自参考文献[52]; D: 绕长轴旋转的圆柱形永磁体。图片来自参考文献[53]; E: 钕铁硼Halbach阵列磁体, 在中心部分径向产生均匀的1 T磁场, 将磁铁安装在电机上以控制其旋转。图片来自参考文献[54]; F: 电磁场产生的旋转磁场, 供给每对线圈的交流电流具有偏移的相位, 使得内孔内的磁场与当前的频率同步旋转。图片来自参考文献[55]。以上图片均已从出版社获得使用许可。

A: a rotating cylinder composed of two NdFeB permanent magnets, using a motor to rotate the magnet at a certain frequency. Image was adapted from reference [41]; B: consisting of two pairs of fan-shaped NdFeB permanent magnets, the lower head is driven by an electric motor, while the upper head is rotated synchronously by the coupling force of the lower magnetic head. Image was adapted from reference [50]; C: the rotating magnetic field was derived from two anti-parallel stacks of 30 neodymium-iron-boron permanent magnets. Image was adapted from reference [52]; D: cylindrical permanent magnet rotating around long axis. Image is adapted from reference [53]; E: the rotating magnetic field station used an NdFeB Halbach array magnet, which produces a uniform 1 T magnetic field diametrically across the central air gap. The magnet was mounted on a motor to control its rotation. Image was adapted from reference [54]; F: rotating magnetic field produced by electromagnetic field. The AC current supplied to each pair of coils has an offset phase, which causes the magnetic field in the inner hole to rotate synchronously with the current frequency. Image was adapted from reference [55]. Copyright permissions of the above images have been obtained.

图2 不同类型旋磁设备示意图

Fig.2 The diagrams of different types of rotating magnetic equipment

3 中等强度极低频旋转磁场对肿瘤的影响

有多项研究显示了中等强度极低频旋磁对特定肿瘤细胞的生长有抑制作用, 并可与磁性纳米材料联合破坏肿瘤细胞^[47-48,50,56]。此外, 旋磁对荷瘤小鼠体内肿瘤的生长具有抑制作用, 对癌症受试者的疾病治疗以及症状缓解方面也有一定的功效。

3.1 细胞水平

在细胞水平上, 目前有研究显示, 0.4 T、7.5 Hz 旋磁处理4~6天可以产生抑瘤效果, 例如抑制多种肿瘤细胞的增殖, 引起细胞周期阻滞等, 并且与细

胞类型相关^[47-48,50]。2011年, Wang等^[50]发现, 0.4 T、7.5 Hz旋磁处理4天(2 h/d)会抑制多种人源肿瘤细胞的增殖, 包括胃癌BGC-823、胃癌MKN-28细胞、肺癌A549和大肠癌LOVO细胞等, 但不抑制低分化胃癌MKN-45细胞和肺腺癌SPC-A1细胞; 并且细胞周期的分析显示, 旋磁导致BGC-823细胞中S期显著增加, 而BGC-MK细胞中的增加则不明显。2013年的另一项研究发现, 经过0.4 T、7.5 Hz旋磁处理5天(2 h/d)后, 小鼠黑色素瘤B16-F10细胞的生长由于细胞周期受阻, 细胞核染色质分解受到抑制^[47]。最

近Ren等^[48]发现, 0.4 T、7.5 Hz旋磁处理6天可以诱导肺癌细胞A549和LLC的G₀/G₁期细胞周期停滞和细胞衰老并抑制其铁代谢, 实验结果显示, 旋磁通过抑制细胞铁代谢从而稳定P53蛋白并激活P53-miR-34a-E2F1/E2F3途径来抑制肺癌。

除了以上三项0.4 T、7.5 Hz旋磁对细胞的研究之外, 也有一项研究显示, 0.2 T时0 Hz、1 Hz、3 Hz、10 Hz极低频旋转磁场处理15 min对HepG2肝癌细胞的增殖均无显著影响^[56]。这可能是由于作用时间过短而造成的, 也可能是由于细胞类型不同以及磁场强度不同而导致的, 因为磁场强度、处理时间和细胞类型都是决定磁场对细胞产生影响的关键因素。

此外, 旋磁还可以与磁性纳米材料的联合来引发细胞死亡。在40 mT、15 Hz的低频旋转磁场下, 内化的表皮生长因子磁性纳米粒子(epidermal growth factor-magnetic nanoparticle, EGF-MNP)在U87细胞(神经胶质瘤细胞)内形成细长的聚集簇并产生达到破坏细胞膜所需的力以显著损伤细胞膜和溶酶体膜, 造成物理破坏, 包括溶酶体水解酶渗漏到胞质溶胶中, 从而导致程序性细胞死亡和坏死^[41]。2016年, Cheng等^[54]在1 T、20 Hz极低频旋转磁场中成功使用自旋涡旋盘状透磁合金颗粒用于体外和体内破坏神经胶质瘤细胞, 内化的纳米磁体在旋转磁场影响下, 产生强大的机械力, 从而导致癌细胞结构破坏, 诱导程序性细胞死亡。

3.2 动物水平

在动物水平上, 目前也有几项研究显示了中等强度极低频旋磁单独使用以及和磁性纳米材料联合使用的抑瘤效果。2013年的一项研究采用H22细胞荷瘤小鼠于0.4 T、7.5 Hz旋磁中处理30天, 结果显示, 旋磁组的荷瘤小鼠比对照组的存活时间延长19.5%, 并且旋磁可以使荷瘤小鼠IL-12增加来诱导巨噬细胞向M1-样巨噬细胞分化从而达到抑瘤的效果^[46]。同年, 他们的另一项研究发现, 0.4 T、7.5 Hz旋磁增加了肺转移的黑色素瘤小鼠的存活率; 磁场通过改变免疫细胞和细胞因子的产生来调节其免疫应答, 旋磁组的小鼠中调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)的数量减少, 而T细胞数量以及树突状细胞的数量显著增加^[47]。此外, 最近的一项研究也发现, 0.4 T、7.5 Hz旋磁处理35天可以延长Lewies肺癌细胞荷瘤小鼠的存活时间, 并且肿瘤生长受到明显抑制^[48]。此外, 2016年, Cheng等^[54]在无胸腺裸鼠体内植入已与磁性粒子温育24 h

的U87神经胶质瘤细胞后, 将荷瘤裸鼠置于1 T、20 Hz的旋磁中心7天, 每天1 h, 与未经旋磁处理的小鼠相比, 磁场处理过的小鼠表现出肿瘤消退的现象, 并延长了其存活期。另外一项最近的研究表明, 过量的超顺磁性氧化铁纳米粒子(superparamagnetic iron oxide nanoparticles, SPIONs)可以诱导骨肉瘤细胞死亡, 并且与10 mT、5 Hz旋磁结合后其效应被放大^[53], 对小鼠体内肿瘤有显著的抑制作用并延长了小鼠寿命。

3.3 人体水平

在2012年的一项研究中, 学者使用0.4 T、7.5 Hz旋磁对13例晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者进行了研究, 连续6~10周, 每周5天, 每天2 h, 发现旋磁相对于化疗药物而言毒副作用较小, 但是可以达到和化疗药物类似的延长患者生存期的作用, 并且改善了晚期NSCLC患者的生活质量^[57]。2014年, 郑春秀等^[58]使用了0.4 T、6.7 Hz(400 r/min)的旋磁治疗机对100例晚期癌症患者进行了治疗, 一周1次, 每次2 h, 共2个月后, 根据我国1990年拟定的肿瘤患者生活质量评分标准(quality of life, QOL)和世界卫生组织1979年拟定的肿瘤患者生存质量标准(Karnofsky, KPS)来评价治疗效果。他们发现, 治疗总有效率可以达到54%, 并且治疗过程中出现的乏力等不良反应在治疗结束后均可恢复正常, 无不良反应引起的死亡发生。此外, 空军航空医学研究所的杨军等也使用0.4 T、7 Hz极低频旋磁对180例晚期癌症患者进行了测试, 发现能够整体提高受试者的生活质量, 减轻症状(未发表数据)。

4 旋磁对免疫、骨骼等其他方面的影响

多项研究表明, 除了对肿瘤的抑制之外, 旋磁还能够对免疫、骨骼、内分泌、细胞分化等其他方面产生影响。

在免疫方面, 有体外实验使用抗CD3、抗CD28抗体和转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)刺激并用0.4 T、7.5 Hz旋磁处理T细胞2 h后, 发现肺组织中基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase 2, MMP2)、MMP9和FoxP3(forkhead box P3)的表达显著降低, 调节性T细胞分化率从32.0%被抑制到22.1%; T细胞和Jurkat细胞中活性氧簇(ROS)增加且两种细胞中p-AKT均被抑制, 而

ROS清除剂N-乙酰基-L-半胱氨酸能逆转AKT通路及FoxP3表达的抑制^[49]。他们的研究数据显示,旋磁促进了ROS对AKT通路的抑制作用,降低了FoxP3表达,为极低频旋转磁场抑制调节性T细胞分化和其在转移性黑色素瘤小鼠模型中的抗肿瘤作用提供了解释^[49]。此外,如之前提到的体内实验显示,旋磁通过改变免疫细胞和细胞因子的产生来调节其免疫应答,从而抑制肿瘤^[47]。

有研究表明,旋磁还可以增加骨密度。0.4 T、8 Hz旋磁每天处理去卵巢(ovariectomized, OVX)大鼠30 min,持续30天,并联合钙的补充,可使其骨密度升高,并且碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、血清磷酸盐和血清钙的指标均高于未经旋磁处理的对照组;去卵巢大鼠经旋磁每天处理60 min,持续30天后,继续观察两个月,发现其骨矿物质密度(bone mineral density, BMD)和骨矿物质含量(bone mineral content, BMC)在旋磁处理期间增加,并在之后的两个月间持续增加。此外,旋磁每天处理去卵巢大鼠90 min,持续30天,骨密度和钙含量在处理期间降低,但在旋磁处理结束时,骨密度和钙含量增加的比例远高于对照值^[52]。

此外,还有证据表明,旋磁可以影响动物和人体内的内分泌、热分布和血液等。2001年,Zhang等^[59]的研究发现,经0.4~1 T、8 Hz旋磁处理60 min后的新西兰纯种兔和人体中,血浆中的 β -内啡肽都显著增加。此外,经磁场处理后的KM小鼠中,脑、小肠组织和血清中5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)水平可逆性下降,从而抑制化疗药物引起的呕吐反应。旋磁诱导SD大鼠肾上腺和下丘脑内一氧化氮(nitrogen monoxide, NO)增加,从而可能和精氨酸血管加压素(arginine vasopressin, AVP)共存对内分泌和神经内分泌的调节中起到重要的作用。此外,有研究显示,0.4 T、7 Hz低频旋转磁场可以影响人的血压及心率,改善人体表面热分布,使患者的体表热分布异常趋于正常^[44]。0.4 T、6~20 Hz旋磁每天1 h连续14天可以改善高原红细胞增多症轻度患者的红细胞计数、红细胞压积以及血尿酸等异常,从而减轻其头晕、乏力等症状^[42]。0.4 T、7.5 Hz旋磁还可以抑制脂肪细胞特有的过氧化物酶体增殖物激活受体2(peroxisome proliferators-activated receptor 2, PPAR γ 2)的表达,促进MSCs(mesenchymal stem cells)中c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)

依赖性细胞内信号传导,从而抑制间充质干细胞(MSCs)的成脂分化^[45]。

5 总结与展望

人体本身就是一个大的电磁体,但由于其内在的复杂性,磁场对人体的影响仍不明确。已经发现的可以受到弱磁场影响的CRY(Cryptochromes)和MagR(Magnetoreceptor)等蛋白是否在人体内也可以感受磁场目前尚不清楚。然而,中等强度极低频旋转磁场(1 T、20 Hz以下)对小鼠和人体均无明显伤害,并且可能会对肿瘤等疾病的治疗产生一定的效果,一定程度缓解临床症状。但是目前旋磁相关的基础生物学研究和临床实验还远远不够。同时,旋磁类型、曝磁条件以及所测试对象不尽相同,导致所产生的生物学效应有所不同,各项参数还需要更系统深入的比较和研究。例如,是否更高磁场强度或者是更高频率的旋磁可以达到更好的抑瘤效果。与此同时,旋磁产生的生物学效应的分子和物理机制亟需深入研究和进一步明确。希望在未来的几年内,人们能在磁场生物学效应的分子机制上取得突破,从而推动稳态磁场以及包括低频旋转磁场等在内的动态磁场在生物医学领域的应用。

参考文献 (References)

- 1 Zhang X, Kevin Y, Xu A. Biological effects of static magnetic fields. Springer, 2017. ISBN 978-981-10-3577-7.
- 2 张磊,刘娟娟,译.稳态磁场的生物学效应.科学出版社(Zhang Lei, Liu Juanjuan, Translate. Biological effects of static magnetic fields. Science Press), 2018, ISBN 978-703-056598-3.
- 3 张欣.稳态磁场抑制肿瘤细胞生长机制.物理(Zhang Xin. The anti-cancer effects of a static magnetic field. Physics) 2017; 46(7): 409-15.
- 4 IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Non-ionizing radiation, Part 1: static and extremely low-frequency (ELF) electric and magnetic fields. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, 2002; 80: 1-395.
- 5 <http://www.icnirp.org/en/frequencies/low-frequency/index.html>.
- 6 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs193/en/>.
- 7 <http://www.icnirp.org/en/applications/mobile-phones/index.html>.
- 8 Worcester DL. Structural origins of diamagnetic anisotropy in proteins. Proc Natl Acad Sci USA 1978; 75(11): 5475-7.
- 9 Rosenblatt C, Yager P, Schoen PE. Orientation of lipid tubules by a magnetic field. Biophys J 1987; 52(2): 295-301.
- 10 Pauling L. Diamagnetic anisotropy of the peptide group. Proc Natl Acad Sci USA 1979; 76(5): 2293-4.
- 11 Glucksman MJ, Hay RD, Makowski L. X-ray diffraction from magnetically oriented solutions of macromolecular assemblies. Science 1986; 231(4743): 1273-6.

- 12 Chabre M. Diamagnetic anisotropy and orientation of alpha helix in frog rhodopsin and meta II intermediate. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75(11): 5471-4.
- 13 Murayama M. Orientation of sickled erythrocytes in a magnetic field. *Nature* 1965; 206(982): 420-2.
- 14 Higashi T, Yamagishi A, Takeuchi T, Kawaguchi N, Sagawa S, Onishi S, *et al.* Orientation of erythrocytes in a strong static magnetic field. *Blood* 1993; 82(4): 1328-34.
- 15 Eguchi Y, Ogiue-Ikeda M, Ueno S. Control of orientation of rat Schwann cells using an 8-T static magnetic field. *Neurosci Lett* 2003; 351(2): 130-2.
- 16 Kotani H, Iwasaka M, Ueno S, Curtis A. Magnetic orientation of collagen and bone mixture. *J Appl Phys* 2000; 87(9): 6191-3.
- 17 Emura R, Takeuchi T, Nakaoka Y, Higashi T. Analysis of anisotropic diamagnetic susceptibility of a bull sperm. *Bioelectromagnetics* 2003; 24(5): 347-355.
- 18 Denegre JM, Valles JM, Lin K, Jordan WB, Mowry KL. Cleavage planes in frog eggs are altered by strong magnetic fields. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(25): 14729-32.
- 19 Zhang L, Wang JH, Wang HL, Wang WC, Li ZY, Liu JJ, *et al.* Moderate and strong static magnetic fields directly affect EGFR kinase domain orientation to inhibit cancer cell proliferation. *Oncotarget* 2016; 7(27): 41527-39.
- 20 Zhang X, Yarema K, Xu A. Impacts of static magnetic fields (SMFs) on cells, Book Chapter in Book “Biological effects of static magnetic fields”. Springer 2017; ISBN 978-981-10-3577-7.
- 21 Bras W, Diakun GP, Diaz JF, Maret G, Kramer H, Bordas J, *et al.* The susceptibility of pure tubulin to high magnetic fields: A magnetic birefringence and x-ray fiber diffraction study. *Biophys J* 1998; 74(3): 1509-21.
- 22 Glade N, Tabony J. Brief exposure to high magnetic fields determines microtubule self-organisation by reaction-diffusion processes. *Biophys Chem* 2005; 115(1): 29-35.
- 23 Vassilev PM, Dronzine RT, Vassileva MP, Georgiev GA. Parallel arrays of microtubules formed in electric and magnetic-fields. *Bioscience Rep* 1982; 2(12): 1025-9.
- 24 Ramalho RR, Soares H, Melo LV. Microtubule behavior under strong electromagnetic fields. *Mat Sci Eng C-Bio S* 2007; 27(5/6/7/8): 1207-10.
- 25 Wang DL, Wang XS, Xiao R, Liu Y, He RQ. Tubulin assembly is disordered in a hypogeomagnetic field. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 376(2): 363-8.
- 26 Davies AM, Weinberg U, Palti Y. Tumor treating fields: a new frontier in cancer therapy. *Ann N Y Acad Sci* 2013; 1291: 86-95.
- 27 Kirson ED, Gurvich Z, Schneiderman R, Dekel E, Itzhaki A, Wasserman Y, *et al.* Disruption of cancer cell replication by alternating electric fields. *Cancer Res* 2004; 64(9): 3288-95.
- 28 Pless M, Weinberg U. Tumor treating fields: concept, evidence and future. *Expert Opin Investig Drugs* 2011; 20(8): 1099-106.
- 29 Luo Y, Ji XM, Liu JJ, Li ZY, Wang WC, Chen W, *et al.* Moderate intensity static magnetic fields affect mitotic spindles and increase the antitumor efficacy of 5-FU and Taxol. *Bioelectrochemistry* 2016; 109: 31-40.
- 30 Zhang L, Hou YB, Li ZY, Ji XM, Wang Z, Wang HZ, *et al.* 27 T ultra-high static magnetic field changes orientation and morphology of mitotic spindles in human cells. *Elife* 2017; doi: 10.7554/eLife.28212.
- 31 Zhang L, Ji XM, Yang XX, Zhang X. Cell type- and density-dependent effect of 1 T static magnetic field on cell proliferation. *Oncotarget* 2017; 8(8): 13126-41.
- 32 Anton-Leberre V, Haanappel E, Marsaud N, Trouilh L, Benbadis L, Boucherie H, *et al.* Exposure to high static or pulsed magnetic fields does not affect cellular processes in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Bioelectromagnetics* 2010; 31(1): 28-38.
- 33 Denegre JM, Valles JM, Lin K, Jordan WB, Mowry KL. Cleavage planes in frog eggs are altered by strong magnetic fields. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(25): 14729-32.
- 34 Sullivan K, Balin AK, Allen RG. Effects of static magnetic fields on the growth of various types of human cells. *Bioelectromagnetics* 2011; 32(2): 140-7.
- 35 Vergallo C, Dini L, Szamosvoelgyi Z, Tenuzzo BA, Carata E, Panzarini E, *et al.* *In Vitro* analysis of the anti-inflammatory effect of inhomogeneous static magnetic field-exposure on human macrophages and lymphocytes. *PLoS One* 2013; 8(8): e72374.
- 36 Wang HZ, Zhang X. Magnetic fields and reactive oxygen species. *Int J Mol Sci* 2017; doi: 10.3390/ijms18102175.
- 37 Steinberger B, Petersen N, Petermann H, Weiss DG. Movement of magnetic bacteria in time-varying magnetic fields. *J Fluid Mech* 2006; 273(1): 189.
- 38 Winklhofer M, Abracado LG, Davila AF, Keim CN, Lins de Barros HG. Magnetic optimization in a multicellular magnetotactic organism. *Biophys J* 2007; 92(2): 661-70.
- 39 Cebers A, Ozols M. Dynamics of an active magnetic particle in a rotating magnetic field. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 2006; 73(2 Pt 1): 021505.
- 40 Erglis K, Wen Q, Ose V, Zeltins A, Sharipo A, Janmey PA, *et al.* Dynamics of magnetotactic bacteria in a rotating magnetic field. *Biophys J* 2007; 93(4): 1402-12.
- 41 Shen YJ, Wu CY, Uyeda TQP, Plaza GR, Liu B, Han Y, *et al.* Elongated nanoparticle aggregates in cancer cells for mechanical destruction with low frequency rotating magnetic field. *Theranostics* 2017; 7(6): 1735-48.
- 42 郭大龙, 杨军, 罗永昌, 俞洁, 罗陈宇, 曹征涛. 采用低频旋转磁场治疗高原红细胞增多症的可行性研究. *中国生物医学工程学报* (Guo Dalong, Yang Jun, Luo Yongchang, Yu Jie, Luo Chenyu, Cao Zhengtao. A feasibility study of low frequency rotating magnetic field in the treatment of high altitude polycythemia. *Chinese Journal of Biomedical Engineering*) 2016; 35(1): 124-7.
- 43 韩俊庆, 刘峰, 商辉, 孙璐, 洪士强. 肿瘤旋磁治疗机的基本原理与临床初步应用. *生物医学工程学进展* (Han Qingjun, Liu Feng, Shang Hui, Sun Lu, Hong Shiqiang. The primary principle and the clinical application of the rotation magnetic field machines about tumor treatment. *Progress in Biomedical Engineering*) 2011; 32(1): 56-60.
- 44 朱金武, 杨军, 杨秀岩, 李晔, 肖松, 郭子川, 等. 低频旋转永磁场对人体表面热分布和血压及心率的影响. *航天医学与医学工程* (Zhu Jinwu, Yang Jun, Yang Xiuyan, Li Ye, Xiao Song, Guo Zichuan, *et al.* Effects of low frequency rotating permanent magnetic field on human body surface thermal distribution. *Space Medicine & Medical Engineering*) 2012; 25(6): 417-21.
- 45 Du LL, Fan HY, Miao HS, Zhao GF, Hou YY. Extremely

- low frequency magnetic fields inhibit adipogenesis of human mesenchymal stem cells. *Bioelectromagnetics* 2014; 35(7): 519-30.
- 46 Nie YZ, Chen YQ, Mou YB, Weng LH, Xu ZJ, Du YW, *et al.* Low frequency magnetic fields enhance antitumor immune response against mouse H22 hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2013; 8(11): e72411.
- 47 Nie YZ, Du LL, Mou YB, Xu ZJ, Weng LH, Du YW, *et al.* Effect of low frequency magnetic fields on melanoma: tumor inhibition and immune modulation. *BMC Cancer* 2013; 13: 582.
- 48 Ren J, Ding L, Xu QY, Shi GP, Li XJ, Li XJ, *et al.* LF-MF inhibits iron metabolism and suppresses lung cancer through activation of P53-miR-34a-E2F1/E2F3 pathway. *Sci Rep* 2017; 7(1): 749.
- 49 Tang RJ, Xu YJ, Ma FY, Ren J, Shen SN, Du YW, *et al.* Extremely low frequency magnetic fields regulate differentiation of regulatory T cells: potential role for ROS-mediated inhibition on AKT. *Bioelectromagnetics* 2016; 37(2): 89-98.
- 50 Wang TT, Nie YZ, Zhao SL, Han YW, Du YW, Hou YY. Involvement of midkine expression in the inhibitory effects of low-frequency magnetic fields on cancer cells. *Bioelectromagnetics* 2011; 32(6): 443-52.
- 51 Xu YJ, Wang YZ, Yao AR, Xu Z, Dou H, Shen SN, *et al.* Low frequency magnetic fields induce autophagy-associated cell death in lung cancer through miR-486-mediated inhibition of Akt/mTOR signaling pathway. *Sci Rep* 2017; 7(1): 11776.
- 52 Zhang XY, Xue Y, Zhang Y. Effects of 0.4 T rotating magnetic field exposure on density, strength, calcium and metabolism of rat thigh bones. *Bioelectromagnetics* 2006; 27(1): 1-9.
- 53 Du SH, Li JX, Du CH, Huang ZM, Chen GN, Yan WQ. Overendocytosis of superparamagnetic iron oxide particles increases apoptosis and triggers autophagic cell death in human osteosarcoma cell under a spinning magnetic field. *Oncotarget* 2017; 8(6): 9410-24.
- 54 Cheng Y, Muroski ME, Petit D, Mansell R, Vemulkar T, Morshed RA, *et al.* Rotating magnetic field induced oscillation of magnetic particles for *in vivo* mechanical destruction of malignant glioma. *J Control Release* 2016; 223: 75-84.
- 55 Boroun S, Larachi F. Tuning mass transport in magnetic nanoparticle-filled viscoelastic hydrogels using low-frequency rotating magnetic fields. *Soft Matter* 2017; 13(36): 6259-69.
- 56 霍小林, 郑涛, 宋涛. 旋转磁场及静磁场对人肝癌细胞增殖的影响. *中国医学物理学杂志*(Huo Xiaolin, Zheng Tao, Song Tao. Effect of rotating magnetic field and static magnetic field on the proliferation of human liver cancer cell. *Chinese Journal of Medical Physics*) 2003; 20(1): 62-3.
- 57 Sun CT, Yu HM, Wang XW, Han JQ. A pilot study of extremely low-frequency magnetic fields in advanced non-small cell lung cancer: Effects on survival and palliation of general symptoms. *Oncology Letters* 2012; 4(5): 1130-4.
- 58 郑春秀, 张淑清. 低频旋转磁场治疗晚期恶性肿瘤的临床观察. *中国肿瘤临床与康复*(Zheng Chunxiu, Zhang Shuqing. Clinical observation for low-frequency rotating magnetic field treatment of advanced malignant cancer. *Chinese Journal of Clinical Oncology and Rehabilitation*) 2014; 415-7.
- 59 Zhang XY, Luo ZG, He XY, Han QG, Zhang WD. Molecular mechanism of effect of rotating constant magnetic field on organisms. *Science in China Series C-Life Sciences* 2001; 44(5): 554-60.