

综述

磁场的细胞生物学效应不统一之现状分析

陈 薇 刘娟娟 罗 艳*

(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 随着无线电通讯设备和家用电器的日益普及, 磁场对生物体健康的影响越来越受到人们的关注。目前, 已有一些磁场对细胞影响的初步探索, 但是由于现有研究中各种细胞的差异、磁场参数的不同, 影响了人们对磁场的细胞生物学效应的正确认识。该文将系统比较目前此领域的研究成果, 分别从磁场类型和强度、细胞种类及密度等方面来阐明磁场对细胞增殖的影响, 并且通过分析磁场对细胞信号通路的影响来探究磁场生物学效应的潜在机制。该文旨在对现有的结论进行总结分析并且找到存在差异和矛盾的原因, 从而为该领域的深层次探讨提供线索, 为进一步在基础和临床研究中探究磁场生物学效应提供可借鉴的依据。

关键词 磁场; 细胞增殖; 信号通路; 生物学效应

Analysis of the Inconsistency Among Current Studies Reporting Biological Effects of Magnetic Fields on Cells

Chen Wei, Liu Juanjuan, Luo Yan*

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

Abstract With the development and increasing popularity of the wireless communication equipments, the potential impact of magnetic fields on human health is invoking increasing concerns. Due to the differences between cell types as well as magnetic field parameters, people have not correctly understood the mechanism of the biological effects caused by the magnetic field. This review gives an overview of the current results of scientific research regarding in the effects of magnetic field on cell proliferation, taking magnetic field type and intensity, cell type and density into account. Furthermore, some potential biological mechanisms by analyzing the magnetic effects on signal transduction pathways are also discussed in this review. To provide some starting points for future explorations of the magnetic effects on biology in the basic and clinical research, we summary and analyze the existing data in the literature to find out the causes of the diversity and contradictions.

Key words magnetic field; cell proliferation; signal transduction pathway; biological effect

随着电力通讯事业的发展和电磁相关产品如家用电器和移动电话等的普及以及核磁共振和磁性器械在临床上的广泛应用, 公众暴露于磁场的时间

和强度日益增加, 其潜在影响备受人们关注。目前, 广泛应用于医院中的核磁成像设备已经由原来的1.5 T(特斯拉)逐渐被3 T代替, 并且更高场的也已经被研制出并开始应用于动物实验。因此, 探索磁场条件下的生物体安全边界问题成为目前科研工作者的研究热点。从表型上来讲, 磁场(magnetic fields, MF)能够引发部分细胞周期变化、DNA损伤、细胞黏附、细胞骨架变化等, 并对细胞的增殖、分化产

收稿日期: 2014-04-18 接受日期: 2014-05-13

*通讯作者。Tel: 0551-65594037, E-mail: yanluo@hmfl.ac.cn

Received: April 18, 2014 Accepted: May 13, 2014

*Corresponding author. Tel: +86-551-65594037, E-mail: yanluo@hmfl.ac.cn

网络出版时间: 2014-08-25 14:34

URL: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.11844/cjcb.2014.09.0133.html>

生不同程度的影响。从机制的角度来讲,磁场的细胞生物学效应可能与胞内信号通路以及其他带电分子有关,如细胞膜受体激酶蛋白以及钙离子信号通路等。然而目前由于实验条件的不同,如使用的细胞类型、磁场参数等的差异以及研究人员的研究目的和手段的不同,使得磁场的细胞生物学效应报道结果不尽相同,缺乏可以进行系统全面地比较分析的实验数据。本文将综合目前在该领域的国内外研究进展,从磁场对细胞增殖的表型影响及对信号通路的影响两方面入手,分析磁场的细胞生物学效应不统一的原因,为更完善的研究方案的制定奠定基础,并进一步为系统分析磁场的细胞生物学效应提供借鉴。

1 磁场对细胞增殖的影响

初步研究表明,磁场能够不同程度地影响多数细胞的增殖、分化,但具体的增殖效应报道不一。分析其原因,我们认为磁场的细胞生物学效应既受制于细胞因素,同时又受制于磁场因素,本部分将从磁场类型、磁场强度、磁场作用时间、细胞类型、细胞密度等方面系统性地比较分析各因素影响生物学效应结果的差异,从而帮助我们完整并正确认识磁场对细胞增殖的作用。

1.1 磁场类型和频率

磁场大体上可以分为静磁场和动磁场。动磁场可进一步分为交变磁场、脉动磁场和脉冲磁场等^[1]。其中脉动和脉冲磁场根据其频率的不同,大致可以分为低频磁场和高频磁场。而静磁场中由恒定电流产生的磁场及动磁场又属于电磁场的范畴^[2]。磁场类型、空间分布及场强的不同,对细胞产生的增殖效应不一,如果是动磁场还需涉及到频率的高低等因素。刘曼等^[3]对这一问题进行了探讨。他们将小鼠骨髓瘤细胞6B1置于强度为0.8 mT极低频电磁场中,在不同频率(20~70 Hz)下照射1 h。实验结果显示,只有30 Hz磁场对6B1细胞的增殖有较明显的抑制作用,其他频率下均不明显。同样,人表皮干细胞hESC置于5 mT低频磁场中,分别用1, 10, 50 Hz处理,结果只有50 Hz明显促进了细胞增殖^[4]。人外周淋巴细胞置于50 Hz、1 mA/cm²电流强度中处理,并未发现染色体损伤,而当改成重复的瞬变电流时,染色体损伤率明显增高^[5]。因此,同一类型磁场、频率等参数的改变都会对细胞产生不一致的结果。而如果

磁场的类型和强度同时改变的话,对于同一细胞,其结果可能会截然不同。Grassi等^[6]用50 Hz、1 mT低频电磁场刺激垂体肿瘤GH3细胞,细胞增殖得到促进;而Rosen等^[7]发现,0.5 T稳态磁场作用GH3细胞后,细胞增殖受到显著抑制。又如80 Hz、1.55 mT脉冲磁场对HepG2肝癌细胞的增殖毫无影响^[8];而用0.2~0.4 T静磁场处理HepG2细胞后,细胞周期发生明显变化,由G₂期到M期转化加速,进而细胞增殖明显受到抑制^[9]。Tofani等^[10]也表明,人外周淋巴细胞在32 Hz电磁场中能引发微核形成,而在静磁场下却并无此现象。从上述实验结果可知,电磁场可改变的参数很多,如磁场频率和场强、稳态和脉冲等,所以对细胞产生的效应报道不尽相同。相对来说,稳态磁场的参数稳定,更利于从基础水平研究磁场对生物体作用的细胞和分子机制。

1.2 磁场强度

静磁场具有恒定的磁场强度,适合于比较研究不同磁场强度下的细胞生物学效应。张小云等^[11]将人宫颈癌细胞HeLa分别置于0.6 T和0.4 T静磁场下作用2 d,0.6 T磁场下细胞的生长明显受到抑制,而0.4 T下无显著性差异。白血病细胞K562置于静磁场中168 h,将磁场强度稍微提高20%(从0.25 T到0.3 T)能够将抑制细胞增殖率从30.3%略微增加至36.7%^[12]。Wei等^[13]将星形细胞瘤细胞置于60 Hz的磁场,强度分别为0.6, 0.9, 1.2 G,实验表明,0.9, 1.2 G均能提高胸苷插入DNA的速率,而0.6 G对DNA合成无任何影响。Katsir等^[14]将小鸡胚胎成纤维细胞置于50~100 Hz,强度为0.06~0.7 mT,结果表明,当频率为100 Hz、磁场强度达到最大即0.7 mT时,细胞数目的增殖也达到了最大。李飞等^[15]将人脐静脉内皮细胞HUVEC置于0.05~100 mT不同强度静磁场曝磁处理48 h,0.05 mT组细胞增殖明显受到促进,而1~100 mT组细胞增殖均受到抑制,且抑制程度随磁场强度增加而增强。上述实验显示,在相同条件下,磁场对细胞的抑制作用随磁场强度增加而增加。人纤维母细胞HF-19置于50 Hz磁场中,当强度为20, 200 μ T时细胞周期的G₁期长度显著延长,而当磁场强度增至2, 20 mT时,并未出现这一现象^[16]。因此,在超过某个范围之后,磁场的效应并非一定随着磁场的强度增加一直保持或者增强。但是目前并没有对更大范围的磁场强度进行深入系统的探索,例如系统性地从弱磁场、中等磁场到高强磁场的比较,

因此该部分的研究仍存在不足。

1.3 磁场作用时间

已有研究表明, 细胞的增殖效应随磁场作用时间变化。Manni等^[17]在50 Hz、2 mT低频电磁场强度下处理人口腔上皮细胞HOK 24~96 h, 检测发现, 只有96 h实验组细胞的表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)表达降低, 增殖被显著抑制。在50 Hz、0.1 mT磁场作用下, 随着作用时间的增加人肝细胞L02的增殖抑制程度加剧^[18]。然而, 刘肖等^[19]将大鼠肾上腺嗜络细胞瘤PC12置于50 Hz、100 μ T磁场中处理6~24 h后发现, 细胞增殖呈先抑制后促进现象。胡丽芳等^[20]将小鼠白血病细胞L1210置于0.2~0.4 T静磁场中培养1~3 d后, 细胞增殖能力均受到明显抑制, 而当曝磁延长到4~5 d后, 其增殖能力反而增强。因此, 磁场作用时间是影响细胞增殖的重要因素, 曝磁时间在一定范围内, 才表现出对细胞生长的抑制或促进作用。

1.4 细胞类型

早在20世纪70年代, 磁场就被应用于临床治疗

肿瘤^[21]。大量的实验结果表明, 稳态磁场可以抑制肿瘤细胞的生长。例如, 大鼠垂体肿瘤GH3在0.5 T稳态磁场处理4周^[7]、人舌癌细胞Tca8113在0.35 T静磁场处理5 d^[22]、人类黑色素瘤细胞Lidru 80在120 mT下曝磁4 d^[23]后, 细胞增殖都受到了显著抑制。由于不同类型肿瘤细胞的增殖速率不同, 进而导致其受磁场抑制作用所需的时间有所不同。然而, 由于不同类型的细胞具有不同的遗传背景, 所以导致磁场对肿瘤细胞的抑制作用并非可以一概而论。例如, 曹建平等^[9]的实验结果显示, 0.2~0.4 T的静磁场处理68 h后, 肝癌细胞HepG2生长被抑制而乳腺癌细胞MCF-7的生长却被促进; 同时, 虽同为肝癌细胞, SMMC-7721却在相同条件下对磁场作用完全无反应。这可能是由于肝癌细胞的来源和遗传背景的差异性导致的。

虽然目前缺乏磁场对肿瘤与非肿瘤细胞影响的系统性研究, 但是大多数报道都显示正常细胞对磁场的敏感度明显低于肿瘤细胞(表1)。如, 正常白细胞分别在4.75 T磁场下处理24 h和48 h^[24]以及在1 T磁场下处理3 d^[25]都未出现异常, 而淋巴瘤细胞在

表1 磁场对肿瘤细胞和非肿瘤细胞增殖的影响
Table 1 The effect of magnetic fields on tumor and non-cancer cell proliferation

细胞类型 Cell type	磁场类型 Magnetic field type	磁场参数 Magnetic field parameter	细胞增殖 Cell proliferation	参考文献 References
Tumor				
Pituitary tumor	SMF	0.5 T	Inhibit	[7]
Human cervical carcinoma cell		0.6 T	Inhibit	[11]
Tongue cancer cell		0.35 T	Inhibit	[22]
Human melanoma cells		120 mT	Inhibit	[23]
Hepatoma carcinoma cell (HepG2)		0.2~0.4 T	Inhibit	[9]
Hepatoma carcinoma cell (SMMC-7721)			No influence	
Breast cancer cell			Promote	
Lymphoma cells		4.75 T	Inhibit	[24]
Mouse myeloma cell	DMF	30 Hz, 0.8 mT	Promote	[3]
Pituitary tumor		50 Hz, 1 mT	Promote	[6]
Hepatoma carcinoma cell (HepG2)		80 Hz, 1.55 mT	No influence	[8]
Non-cancer				
Hemameba	SMF	1 T	No influence	[25]
Chinese hamster ovary cell		10 T	No influence	[26]
Skin fibroblast		13 T	No influence	[27]
Hamster cell				
Chinese hamster ovary cell	DMF	50 Hz, 5 mT	Promote	[4]
Human epidermal stem cell				
Rat osteoblast				

SMF: 静磁场; DMF: 动磁场。
SMF: static magnetic field; DMF: dynamic magnetic field.

4.75 T磁场下处理24 h和48 h却出现了明显的生长抑制^[24]。Nakahara等^[26]的研究表明, 中国仓鼠卵巢细胞CHO-KI在10 T的静磁场作用4 d后, 细胞的生长和细胞周期分布也没有发生明显变化。并且, 即使高达13 T的强磁场也不能导致人皮肤成纤维细胞、仓鼠细胞、仓鼠卵巢细胞等的生长和细胞周期异常^[27]。这些结果都表明, 非肿瘤细胞对磁场的敏感度并不高。而导致肿瘤细胞与非肿瘤细胞对磁场敏感度差异的原因是多方面的, 对此, 陕西师范大学的学者们做了比较详尽的分析^[28]。然而, 也有报道显示, 一些特定类型的非肿瘤细胞也能被磁场影响。大鼠颅骨成骨细胞在磁场下呈现出促增殖^[29]及抑增殖^[30-31]两种效应。现有报道中的成骨细胞多由各实验室自行取材、分离培养获得, 其遗传背景等存在一定差异, 因而结果也待进一步验证。

细胞是个复杂有序的整体。而遗传背景、分化状态、活化状态、代谢状态等一系列个体之间的差异性可能是导致细胞受磁场作用后增殖效应不一致的主要原因之一。因此, 系统研究、对比分析磁场对不同遗传背景的同种类细胞(如上文提到的肝癌细胞和成骨细胞)及多种类型、多种遗传背景的肿瘤和非肿瘤细胞产生的细胞增殖等生物学效应, 找出其存在的共性和差异性, 并进一步深入至分子遗传水平探讨多种增殖效应并存的原因, 能为磁场生物学效应的机制探讨提供新的思路。

1.5 细胞密度

除细胞类型外, 细胞接种密度也是磁场影响细胞增殖的一个重要因素。赵文春等^[32]按照不同的接种量将人骨肉瘤细胞MG-63置于1 mT工频磁场处理, 结果低密度组出现抑制效应, 而高密度组出现促增殖现象。胡丽芳等^[33]将白血病细胞Jurkat clone E6-1置于0.2~0.4 T静磁场中, 分别按 $4 \times 10^7/L$ 、 $8 \times 10^7/L$ 进行接种, 磁场对低密度细胞是先抑制后促进的增殖效应, 而对高密度细胞的增殖效应却是截然相反的。

细胞通讯是细胞相互协调以维持机体正常生命活动的基础, 当密度高时, 细胞可通过缝隙连接、细胞因子及激素作用等进行信息交换, 而当密度较低时, 细胞间的通讯作用会减弱^[34]。同时, EGFR等细胞膜表面受体蛋白也与细胞密度密切相关^[35]。有实验证据表明, EGFR可以直接受到磁场的影响(具体见下文中信号转导通路部分), 因此, 细胞密度影响磁场对细胞增殖效应的原因可能与细胞通讯以及

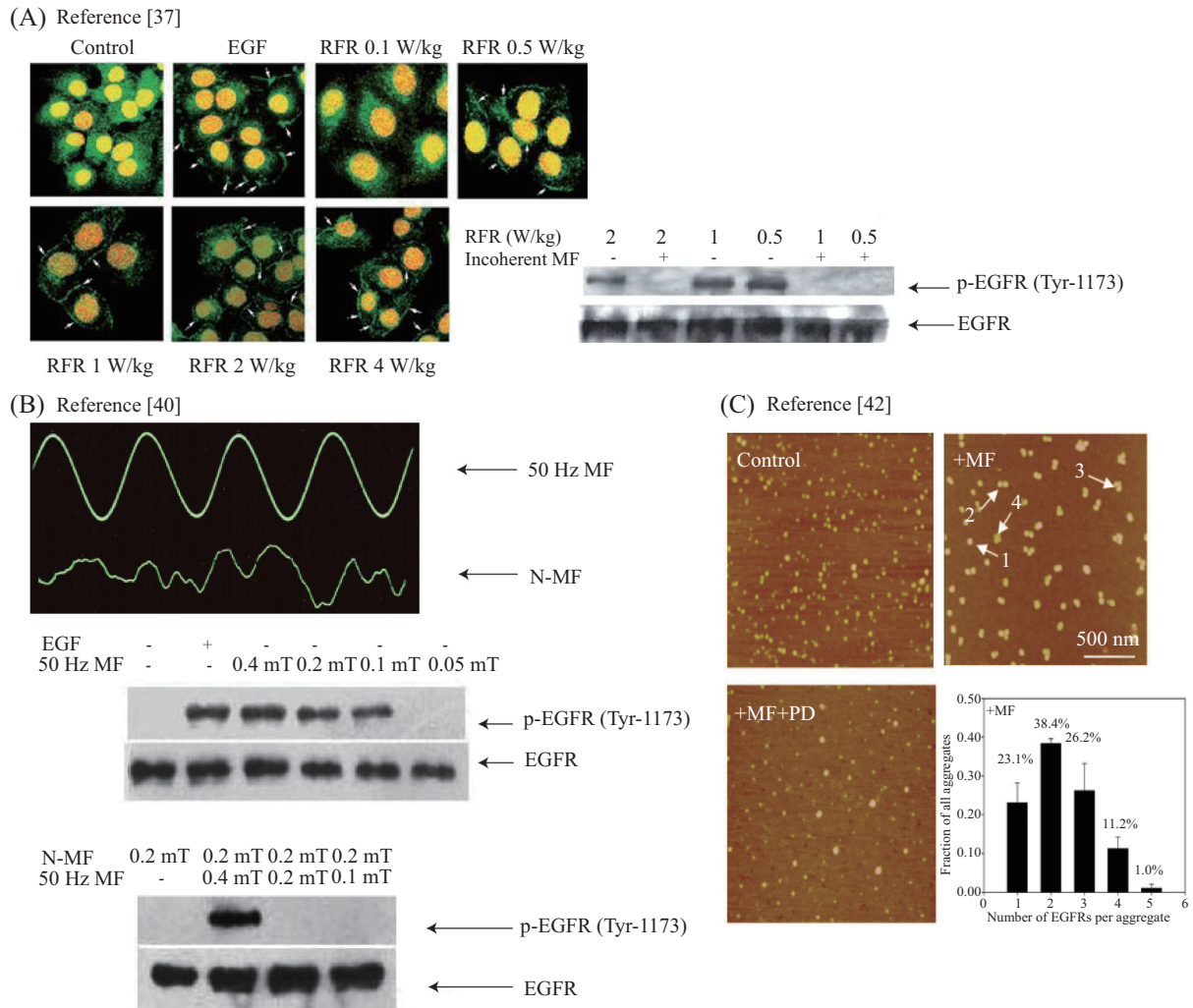
一些与细胞密度相关的基因表达差异有关。

2 磁场对细胞信号通路的影响

磁场于细胞的作用位点及方式一直是研究的热点领域。目前, 该领域研究最多的是人类接触较多的工频磁场(50/60 Hz, 属于低频电磁场)以及手机等所用的高频磁场。由于细胞内含有很多带不同电荷基团的大分子及带电离子, 在运动状态下会受到磁场产生的洛伦兹力的影响而改变运动轨迹。同时它们中有一部分是作为细胞内的信号分子存在的, 并且也有证据表明, 磁场对细胞产生生物学效应与胞内信号通路有关, 如钙离子(Ca^{2+})信号通路^[36]、细胞膜受体蛋白^[37]等。信号通路是磁场生物学效应产生的有效途径之一, 细胞膜或细胞膜上的不同受体将微小的物理信号转换为生物信号, 通过细胞信号系统将磁场的作用以信息的方式传递到胞内, 再由胞内信号转入效应部位, 而磁场可以通过影响信号通路来调节一系列的生化级联反应, 如基因表达、蛋白质合成, 最终影响细胞的分裂、增殖。我们通过简单概述磁场对主要信号通路的不同影响来进一步了解磁场生物学效应不统一的原因。

2.1 磁场对细胞膜受体的作用

在生物体的信息转导过程中, 多数信号需被膜上受体识别, 然后通过信号转导系统来调节细胞功能。McLaughlin等^[38]认为, 磁场使细胞表面蛋白分子产生电泳作用, 改变了胞膜表面电荷分布, 从而调节受配体结合信号转导系统, 最终导致细胞生物学行为的改变。Friedman等^[39]的研究表明, 875 MHz的高频磁场可以活化细胞膜表面烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NADH)氧化酶, 进而促进胞外活性氧(reactive oxygen species, ROS)的生成, ROS可以激活细胞膜上MMPs, 使Hb-EGF在胞外含量增加并与EGFR结合进而通过Ras/MEK信号通路激活ERKs的磷酸化, 从而调控细胞的生物活性。Sun等^[37]发现, 1.8G Hz的射频磁场(radiofrequency radiation, RFR)可以导致细胞膜上EGFR的聚集以及EGFR的1 173位点自身磷酸化, 并且“噪声磁场”(noise-magnetic fields, N-MF)也可以将其抵消(图1A)。除了高频磁场外, 低频磁场也能对EGFR和肿瘤坏死因子受体(tumor necrosis factor receptor, TNFR)^[40-43]产生影响。Sun等^[40]发现, EGFR在50 Hz、0.4 mT脉冲电磁场作用下暴露30 min后可



A: 噪声磁场可以抵消射频磁场对细胞内EGFR聚集和磷酸化的影响; B: 噪声磁场可以抵消工频磁场对细胞内EGFR的影响; C: 纯化的EGFR蛋白在脉冲磁场作用下聚集。

A: the incoherent magnetic field can inhibit radiofrequency radiation (RFR)-induced epidermal growth factor (EGF) receptor clustering and phosphorylation in cultured cells; B: the noise magnetic field can inhibit the effect of the 50 Hz magnetic field on intracellular EGFR; C: aggregation of purified EGFR in 50 Hz magnetic field.

图1 磁场对细胞膜受体EGFR的影响(根据参考文献[37,40,42]修改)

Fig.1 The effect of magnetic fields on cell membrane receptor EGFR (modified from references [37,40,42])

以在细胞膜表面发生聚集和1173位点的磷酸化,而没有固定频率的“噪声磁场”却可以将这种聚集和自身磷酸化抵消(图1B)。并且,Ke等^[41]也发现,50 Hz、0.4 mT的电磁场作用5 min可以诱导EGFR的聚集,作用15 min可使聚集现象更明显;当时间和磁场强度不变时,30~90 Hz的“噪声磁场”虽然不能直接影响EGFR受体的聚集,却可以在与低频磁场叠加后将EGFR的这种聚集作用抵消。更为有趣的是,纯化的EGFR蛋白在体外也可以在50 Hz、0.4 mT的脉冲磁场下聚集,这种聚集在EGFR的激酶活性抑制剂的作用下消失^[42,44],从而提供了磁场可以直接作用于EGFR的证据(图1C)。以上结果显示,高频和低频的

脉冲磁场可以通过直接或者间接作用调控EGFR,并且噪声磁场可以对此进行干扰。这表明,不同类型的磁场对细胞同一信号分子可能会产生不同的调节效应,从而影响细胞的增殖、分化及转移等。因此,磁场类型不同也是导致对细胞作用后产生不同生物学效应的原因之一。目前,对于稳态磁场对EGFR等膜受体的作用尚未有报道。

2.2 低频电磁场对细胞内第二信使的影响

细胞外的很多分子都不能直接进入细胞,它们需要通过与膜上受体相互作用,进一步激活胞内第二信使(包括Ca²⁺和环腺苷酸cAMP等),从而将信号进行整合并传向下游通路。目前,关于磁场影响胞

内第二信使的报道大多与人类接触密切的工频磁场有关,我们下面从 Ca^{2+} 和cAMP等对此进行总结和分析。

Ca^{2+} 在细胞信号转导通路以及其他多种过程中发挥重要作用,例如调控肌肉收缩^[45]、腺体分泌^[46]及细胞分裂增殖^[47]等。目前,较一致的观点是,磁场可促进胞内钙离子增多^[6,48-49]。而九十年代的结果比较多样化^[36,50-51],我们认为这可能是由于实验方法的革新引起的,如使用膜片钳技术等可以让研究者们直接检测细胞内的钙离子电流。Grassi等^[6]报道大鼠垂体瘤细胞GH3和人神经母细胞瘤细胞IMR32在50 Hz、1 mT磁场作用下,细胞膜表面钙通道蛋白表达增加, Ca^{2+} 内流增多;Marchionni等^[48]的研究结果表明,50 Hz、125 μT 的磁场强度对大鼠背根节细胞DRG胞内 Ca^{2+} 浓度的增加也有促进作用;人星型细胞瘤U-373MG细胞在50 Hz、3 mT磁场处理下作用24 h, Ca^{2+} 浓度显著上升^[49]。

作为第二信使之一,cAMP可以将信息从膜表面传递到细胞内特定部位,以调节细胞膜通透性、酶活性、蛋白生成、细胞的分裂增殖与分化等^[52]。目前报道显示,磁场对细胞内cAMP的含量具有调节作用:稳态磁场可以降低大鼠松果体环磷酸腺苷系统中cAMP含量^[53];低频电磁场可以提高人神经母细胞瘤SH-SY5Y中cAMP的含量^[54];而Hogan等^[55]发现,稳态磁场和低频电磁场均能提高小鼠海马脑片中cAMP的含量并认为胞内cAMP的含量与磁场强度有关而与磁场类型无关;Schimmelpfeng等^[56]的实验则表明,细胞密度不同也是造成磁场对细胞中cAMP含量调节不同的原因:50 Hz、2 mT磁场作用于单层小鼠成纤维细胞可以导致胞内cAMP上升;作用于高密度细胞则使cAMP含量降低,而作用于多细胞球体时,cAMP含量无明显变化。除影响cAMP含量外,磁场还能调节cAMP下游蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)的活性及含量。人皮肤成纤维细胞中PKA活性在50 Hz、7~8 mT低频电磁场作用下呈现出先增强后降低的趋势^[57],大鼠脑颗粒细胞中活化的PKA的含量在50 Hz、1 mT磁场作用下呈现出先增加后减少的趋势^[58]。由于在上述研究中选取的细胞类型、细胞密度及所采用的磁场参数不同以及检测手段的多样性,使目前人们关于磁场对第二信使 Ca^{2+} 、cAMP/PKA信号通路的作用也还没有一个统一的结论。

3 问题与展望

近年来的多项研究结果已经证实了磁场生物学效应的复杂性。总的来讲,磁场生物学效应研究的不统一,一方面是由于磁场本身的类型以及参数不同,另一方面是由于不同的研究对象,例如细胞类型的不同也是重要的影响因素,因为不同类型的细胞经常在遗传背景上有着极大的差异。除此之外,还有二者作用的时间、方式以及科研技术的发展引起的检测系统的精确性增加等,也都导致了文献中看似不统一的实验结果。目前,研究者还没有针对各种细胞的差异以及不同磁场类型和强度等进行系统性比对,对于磁场影响细胞的分子机制还了解甚少,深入的机制探索也不多。因此,系统深入地利用不同磁场条件对不同细胞进行研究十分必要。这不仅能够为现有的磁场生物学效应研究提供深入的分子水平上的理论依据,并且对日常生活中人们受磁场的影响以及磁场在临床上的应用提供实验基础。

参考文献 (References)

- 1 杨 贞, 沃兴德. 磁生物学效应的研究进展. 现代生物医学进展 (Yang Zhen, Wo Xingde. New progress of research of biological effect of magnetic fields. Progress in Modern Biomedicine) 2006; 6(9): 86-9.
- 2 周 建, 陈克明, 葛宝丰, 程国政, 王嘉琪, 韦 哲. 电磁场的应用与研究进展. 现代生物医学进展 (Zhou Jian, Chen Keming, Ge Baofeng, Cheng Guozheng, Wang Jiaqi, Wei Zhe. Biological electromagnetic research progress. Progress in Modern Biomedicine) 2011; 11(24): 5162-7.
- 3 刘 曼, 王 星, 周爱华, 于海鹰, 庞利君, 朱明尧, 等. 6B1细胞的低频率弱电磁场效应研究. 南开大学学报(自然科学版) (Liu Man, Wang Xing, Zhou Aihua, Yu Haiying, Pang Lijun, Zhu Mingyao, et al. Effect of extremely low frequency weak electromagnetic fields on 6B1 myeloma cells. Acta Scientiarum Naturalium Universitatis Nankaiensis) 2000; 33(1): 110-3.
- 4 Zhang M, Li X, Bai L, Uchida K, Bai W, Wu B, et al. Effects of low frequency electromagnetic field on proliferation of human epidermal stem cells: An *in vitro* study. Bioelectromagnetics 2013; 34(1): 74-80.
- 5 Nordenson I, Mild KH, Nordstrom S, Sweins A, Birke E. Clastogenic effects in human-lymphocytes of power frequency electric-fields-*in vivo* and *in vitro* studies. Radiat Environ Bioph 1984; 23(3): 191-201.
- 6 Grassi C, D'Ascenzo M, Torsello A, Martinotti G, Wolf F, Cittadini A, et al. Effects of 50 Hz electromagnetic fields on voltage-gated Ca^{2+} channels and their role in modulation of neuroendocrine cell proliferation and death. Cell Calcium 2004; 35(4): 307-15.
- 7 Rosen AD, Chastney EE. Effect of long term exposure to 0.5 T static magnetic fields on growth and size of GH3 cells. Bioelectromagnetics 2009; 30(2): 114-9.
- 8 郑 涛, 杨 巍, 宋 涛, 霍小林. 脉冲磁场对肝癌细胞株HepG2

- 细胞增殖和分化的影响. 中华劳动卫生职业病杂志(Zhen Tao, Yang Wei, Song Tao, Huo Xiaolin. Effects of low frequency pulsed magnetic field on the proliferation and differentiation of HepG2 cells. Chinese Journal of Industrial Hygiene and Occupational Diseases) 2003; 21(5): 9-11.
- 9 曹建平, 骞爱荣, 张 维, 商 澎. 0.2-0.4T静磁场对肿瘤细胞生长和黏附功能的影响. 世界华人消化杂志(Cao Jianping, Qian Airong, Zhang Wei, Shang Peng. Effects of exposure to static magnetic fields (0.2-0.4T) on the growth and adhesion of tumor cells. World Chinese Journal of Digestology) 2010; 18(13): 1337-43.
- 10 Tofani S, Ferrara A, Anglesio L, Gilli G. Evidence for genotoxic effects of resonant ELF magnetic fields. Bioelectrochem Bioen 1995; 36(1): 9-13.
- 11 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(Zhang Xiaoyun, Zhang Xiaoe. Chinese Science Bulletin) 1989; (24): 1901-4.
- 12 宋国丽, 苏海静, 张小云. 不同强度的静磁场对K562细胞的作用. 中国康复医学杂志 (Song Guoli, Su Haijing, Zhang Xiaoyun. Effects of static magnetic fields of different intensities on K562 leukemia cells. Chinese Journal of Rehabilitation Medicine) 2009; 24(3): 204-7.
- 13 Wei M, Guizzetti M, Yost M, Costa LG. Exposure to 60-Hz magnetic fields and proliferation of human astrocytoma cells *in vitro*. Toxicol Appl Pharmacol 2000; 162(3): 166-76.
- 14 Katsir G, Parola AH. Enhanced proliferation caused by a low frequency weak magnetic field in chick embryo fibroblasts is suppressed by radical scavengers. Biochem Biophys Res Commun 1998; 252(3): 753-6.
- 15 李 飞, 贾国良, 张荣庆, 刘 兵, 赵新国. 恒磁场对人脐静脉内皮细胞增殖的影响. 中华物理医学与康复杂志(Li Fei, Jia Guoliang, Zhang Rongqing, Liu Bing, Zhao Xinguo. The effects of static magnetic field on the proliferation of human umbilical vein endothelial cells. Chinese Journal of Physical Medicine and Rehabilitation) 2003; 25(3): 7-9.
- 16 Cridland NA, Haylock RG, Saunders RD. 50 Hz magnetic field exposure alters onset of S-phase in normal human fibroblasts. Bioelectromagnetics 1999; 20(7): 446-52.
- 17 Manni V, Lisi A, Rieti S, Serafino A, Ledda M, Giuliani L, *et al.* Low electromagnetic field (50Hz) induces differentiation on primary human oral keratinocytes (HOK). Bioelectromagnetics 2004; 25(2): 118-26.
- 18 田 冰, 贾彩丽, 陈树德. 50Hz低频环境磁场对细胞增殖的影响及其机理探讨. 上海环境科学(Tian Bing, Jia Caili, Chen Shude. Effects of extremely low frequency (ELF) Magnetic field exposure on cells proliferation and mechanism analysis. Shanghai Environment Science) 2003; 22(12): 991-4,1012.
- 19 刘 肖, 左红艳, 王德文, 彭瑞云, 王水明, 徐新萍, 等. 工频磁场急性暴露对PC12细胞生长和凋亡的影响. 生物物理学报(Liu Xiao, Zuo Hongyan, Wang Dewen, Peng Ruiyun, Wang Shuiming, Xu Xinping, *et al.* Effect of power frequency magnetic fields acute exposure on growth and apoptosis of PC12 cells. Acta Biophysica Sinica) 2012; 28(12): 961-70.
- 20 胡丽芳, 骞爱荣, 杨鹏飞, 张 维, 谢 丽, 商 澎. 中等强度静磁场对白血病细胞增殖和细胞周期的影响. 第四军医大学学报(Hu Lifang, Qian Airong, Yang Pengfei, Zhang Wei, Xie Li, Shang Peng. Effects of moderate static magnetic field on cell proliferation an cell cycle of leukemia cells. J Fourth Mil Med Univ) 2009; 30(5): 397-400.
- 21 周万松. 磁场治疗肿瘤的应用与评述. 磁性材料及器件(Zhou Wangsong. Application and Review of magnetic field treatment for cancer. Journal of Magnetic Materials and Devices) 2000; 31(4): 32-4.
- 22 韩泽民, 李德伦, 薛振恂. 恒磁场诱导联合平阳霉素化疗对人舌癌细胞的作用. 第四军医大学学报(Han Zeming, Li Delun, Xue Zhenxun. The study of effects of static magnetic field induced and combined with pingyangmycin chemotherapy on human lingual cancer cell. J Fourth Mil Med Univ) 1997; 18(2): 50-3.
- 23 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.
- 24 Aldinucci C, Garcia JB, Palmi M, Sgaragli G, Benocci A, Meini A, *et al.* The effect of strong static magnetic field on lymphocytes. Bioelectromagnetics 2003; 24(2): 109-17.
- 25 Ghibelli L, Cerella C, Cordisco S, Clavarino G, Marazzi S, De Nicola M, *et al.* NMR exposure sensitizes tumor cells to apoptosis. Apoptosis 2006; 11(3): 359-65.
- 26 Nakahara T, Yaguchi H, Yoshida M, Miyakoshi J. Effects of exposure of CHO-K1 cells to a 10-T static magnetic field. Radiology 2002; 224(3): 817-22.
- 27 Guoping Z, Shaopeng C, Ye Z, Lingyan Z, Pei H, Lingzhi B, *et al.* Effects of 13 T static magnetic fields (SMF) in the cell cycle distribution and cell viability in immortalized hamster cells and human primary fibroblasts cells. Plasma Sci Technol 2010; 12(1): 123.
- 28 朱杰西. 稳恒磁场抑制肿瘤增殖的实验研究与理论探讨. 生物磁学(Zhu Jiexi. Study on the inhibiting effects of static magnetic field to the tumor growth in experimentation and theory. Biomagnetism) 2006; 6(1): 10-3.
- 29 Wang JQ, Ma XN, Zhou J, Ge BF, Guo XY, Chen KM. Effects of static magnetic field with different exposure time on the maturation of rat osteoblasts *in vitro* and the expression of the estrogen receptor gene. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao 2013; 35(1): 58-63.
- 30 Zhou J, Ming LG, Ge BF, Wang JQ, Zhu RQ, Wei Z, *et al.* Effects of 50 Hz sinusoidal electromagnetic fields of different intensities on proliferation, differentiation and mineralization potentials of rat osteoblasts. Bone 2011; 49(4): 753-61.
- 31 Zhou J, Wang JQ, Ge BF, Ma XN, Chen KM, Wei Z. Effect of 3.6-mT sinusoidal electromagnetic fields on proliferation and differentiation of osteoblasts *in vitro*. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao 2012; 34(4): 353-8.
- 32 赵文春, 吴 华, 马伟明, 郝海虎, 张海军, 胡 安. 工频磁场对不同细胞密度人骨肉瘤细胞MG-63体外增殖的影响. 中华物理医学与康复杂志(Zhao Wenchun, Wu Hua, Ma Weiming, Hao Haihu, Zhang Haijun, Hu An. The effect of exposure to 50 Hz magnetic fields on the proliferation of different cell densities of human MG-63 osteosarcoma cell line *in vitro*. Chinese Journal of Physical Medicine and Rehabilitation) 2007; 29(5): 300-2.
- 33 van Gestel J, Nowak MA, Tarnita CE. The evolution of cell-to-cell communication in a sporulating bacterium. PLoS Computat Biol 2012; 8(12): e1002818.
- 34 Aoki K, Kumagai Y, Sakurai A, Komatsu N, Fujita Y, Shionyu C,

- et al.* Stochastic ERK activation induced by noise and cell-to-cell propagation regulates cell density-dependent proliferation. *Mol Cell* 2013; 52(4): 529-40.
- 35 Swat A, Dolado I, Rojas JM, Nebreda AR. Cell density-dependent inhibition of epidermal growth factor receptor signaling by p38alpha mitogen-activated protein kinase via Sprouty2 downregulation. *Mol Cell Biol* 2009; 29(12): 3332-43.
 - 36 Karabakhtsian R, Broude N, Shalts N, Kochlatyi S, Goodman R, Henderson AS. Calcium is necessary in the cell response to EM fields. *FEBS Lett* 1994; 349(1): 1-6.
 - 37 Sun W, Shen X, Lu D, Lu D, Chiang H. Superposition of an incoherent magnetic field inhibited EGF receptor clustering and phosphorylation induced by a 1.8 GHz pulse-modulated radiofrequency radiation. *Int J Radiat Biol* 2013; 89(5): 378-83.
 - 38 McLaughlin S, Poo MM. The role of electro-osmosis in the electric-field-induced movement of charged macromolecules on the surfaces of cells. *Biophys J* 1981; 34(1): 85-93.
 - 39 Friedman J, Kraus S, Hauptman Y, Schiff Y, Seger R. Mechanism of short-term ERK activation by electromagnetic fields at mobile phone frequencies. *Biochem J* 2007; 405(3): 559-68.
 - 40 Sun W, Gan Y, Fu Y, Lu D, Chiang H. An incoherent magnetic field inhibited EGF receptor clustering and phosphorylation induced by a 50-Hz magnetic field in cultured FL cells. *Cell Physiol Biochem* 2008; 22(5-6): 507-14.
 - 41 Ke XQ, Sun WJ, Lu DQ, Fu YT, Chiang H. 50-Hz magnetic field induces EGF-receptor clustering and activates RAS. *Int J Radiat Biol* 2008; 84(5): 413-20.
 - 42 Jia C, Zhou Z, Liu R, Chen S, Xia R. EGF receptor clustering is induced by a 0.4 mT power frequency magnetic field and blocked by the EGF receptor tyrosine kinase inhibitor PD153035. *Bioelectromagnetics* 2007; 28(3): 197-207.
 - 43 孙文均, 付一提, 鲁德强, 姜 槐. 工频磁场诱导肺成纤维细胞膜受体聚簇及噪声磁场的干预作用. *中华预防医学杂志* (Sun Wenjun, Fu Yiti, Lu Deqiang, Jiang Huai. Superposition of noise magnetic fields inhibits clustering of fibroblast membrane surface receptors induced by 50 Hz magnetic fields in Chinese hamster lungs. *Chinese Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*) 2004; 38(1): 5-7+72.
 - 44 贾彩丽, 周贞洁, 刘仁臣, 李慧琴, 陈树德, 夏若虹. 50Hz弱磁场诱导离体表皮生长因子受体聚集. *生物物理学报* (Jia Caili, Zhou Zhenjie, Liu Renchen, Li Huiqin, Chen Shude, Xia Ruohong. The clustering effect of purified epidermal growth factor receptor induced by 50 Hz magnetic field. *Acta Biophysica sinica*) 2005; 21(4): 269-76.
 - 45 Ferrari MB, Podugu S, Eskew JD. Assembling the myofibril: Coordinating contractile cable construction with calcium. *Cell Biochem Biophys* 2006; 45(3): 317-37.
 - 46 Petersen OH. Ca^{2+} signaling in pancreatic acinar cells: Physiology and pathophysiology. *Braz J Med Biol Res* 2009; 42(1): 9-16.
 - 47 Munaron L, Antoniotti S, Lovisolo D. Intracellular calcium signals and control of cell proliferation: How many mechanisms? *J Cell Mol Med* 2004; 8(2): 161-8.
 - 48 Marchionni I, Paffi A, Pellegrino M, Liberti M, Apollonio F, Abeti R, *et al.* Comparison between low-level 50 Hz and 900 MHz electromagnetic stimulation on single channel ionic currents and on firing frequency in dorsal root ganglion isolated neurons. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1758(5): 597-605.
 - 49 Pessina GP, Aldinucci C, Palmi M, Sgaragli G, Benocci A, Meini A, *et al.* Pulsed electromagnetic fields affect the intracellular calcium concentrations in human astrocytoma cells. *Bioelectromagnetics* 2001; 22(7): 503-10.
 - 50 Galvanovskis J, Sandblom J, Bergqvist B, Galt S, Hamnerius Y. Cytoplasmic Ca^{2+} oscillations in human leukemia T-cells are reduced by 50 Hz magnetic fields. *Bioelectromagnetics* 1999; 20(5): 269-76.
 - 51 Wey HE, Conover DP, Mathias P, Toraason M, Lotz WG. 50-Hertz magnetic field and calcium transients in Jurkat cells: Results of a research and public information dissemination (RAPID) program study. *Environ Health Perspect* 2000; 108(2): 135-40.
 - 52 赵玉书. cAMP的生理作用与临床. *临床荟萃* (Zhao Yushu. *Clinical Focus*) 1991; 6(9): 414-7.
 - 53 Rudolph K, Wirz-Justice A, Krauchi K, Feer H. Static magnetic fields decrease nocturnal pineal cAMP in the rat. *Brain Res* 1988; 446(1): 159-60.
 - 54 Hellmann J, Juttner R, Roth C, Bajbouj M, Kirste I, Heuser I, *et al.* Repetitive magnetic stimulation of human-derived neuron-like cells activates cAMP-CREB pathway. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2012; 262(1): 87-91.
 - 55 Hogan MV, Wieraszko A. An increase in cAMP concentration in mouse hippocampal slices exposed to low-frequency and pulsed magnetic fields. *Neurosci Lett* 2004; 366(1): 43-7.
 - 56 Schimmelpfeng J, Stein JC, Dertinger H. Action of 50 Hz magnetic fields on cyclic AMP and intercellular communication in monolayers and spheroids of mammalian cells. *Bioelectromagnetics* 1995; 16(6): 381-6.
 - 57 Thumm S, Loschinger M, Glock S, Hammerle H, Rodemann HP. Induction of cAMP-dependent protein kinase A activity in human skin fibroblasts and rat osteoblasts by extremely low-frequency electromagnetic fields. *Radiat Environ Biophys* 1999; 38(3): 195-9.
 - 58 He YL, Liu DD, Fang YJ, Zhan XQ, Yao JJ, Mei YA. Exposure to extremely low-frequency electromagnetic fields modulates Na^{+} currents in rat cerebellar granule cells through increase of AA/PGE2 and EP receptor-mediated cAMP/PKA pathway. *PLoS One* 2013; 8(1): e54376.