

· 综述 ·

磁场治疗肿瘤的研究进展

吴稚冰 孔祥鸣 马胜林

磁场能影响肿瘤细胞的生长已被许多实验所证实^[1]。早在 20 世纪 70 年代就有用磁场来治疗恶性肿瘤的报道。近来随着物理学与生命科学的交叉学科——生物磁学的蓬勃发展,应用磁场治疗恶性肿瘤越来越受到人们的关注。但是磁场对肿瘤抑制作用的生物学效应和机制相当复杂,影响因素也很多,有待于深入探索和研究。现将磁场治疗肿瘤的研究概况综述如下。

磁场治疗肿瘤的实验研究

一、磁场作用于离体癌细胞的实验研究

国内外许多实验发现,磁场具有抑制离体癌细胞生长的作用^[2]。张小云等^[3]报道了磁场能改变肿瘤细胞周期,使 S 期细胞增多,并阻断于 G₂ 期,干扰细胞的有丝分裂,这可能是由于在磁场作用下,细胞内带电粒子和基因发生改变,使分子与电子间的作用与传递受到干扰,影响了细胞 DNA 的合成。杨逢瑜^[4]用磁感应强度为 0.2 T 的静磁场作用于人离体癌细胞组(CCRF-CEM 人白血病癌细胞株),实验结果显示磁疗组和空白对照组细胞计数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),说明低强度磁场对离体癌细胞作用较弱。Raylman 等^[5]则报道了磁感应强度为 7.0 T 的超强静磁场能够明显抑制人离体癌细胞(HTB63 黑色素瘤细胞、HTB77 IP3 卵巢癌细胞、CCL86 淋巴瘤细胞)的生长。

磁场诱导联合化疗药物比单独应用化疗药物具有更强的肿瘤细胞杀伤作用^[6]。陶凯雄等^[7]将 Walker-256 癌肉瘤细胞株分成 4 组,即阿霉素磁性蛋白微球(adriamycin-magnetic albumin microspheres, ADM-MAMs)联合磁场组(A 组)、ADM-MAMs 无磁场组(B 组)、单纯阿霉素组(C 组)和空白对照组。培养 72 h 后细胞形态出现较大变化:空白对照组肿瘤细胞生长状态较好,B 组和 C 组瘤细胞数量减少,而 A 组瘤细胞形态最不规则,数量明显减少,细胞融合成团。B 组和 C 组的抑制率(inhibition rate, IR)及半数抑制剂量无明显差别($P > 0.05$),联合磁场作用的 A 组抑瘤作用明显增强,抑制率高于 B、C 组($P < 0.01$),半数抑制剂量约降低一半($P < 0.01$)。这提示 ADM-MAMs 并不会因剂型的改变而影响抗癌活性,与恒定磁场联合作用可增强其抑瘤作用。

二、磁场作用于荷瘤动物的实验研究

大量的实验研究为磁场应用于临床肿瘤治疗提供了理论基础和依据。杨逢瑜^[4]利用装备钕铁硼永磁材料的磁疗仪产生的非均匀静磁场作用于荷瘤(P388 白血病瘤株)小鼠,磁疗组每天给予磁处理 30 min。结果显示,当磁感应强度为 0.2 T,梯度为 0.07 T/cm 时,磁疗组抑瘤率达 61.2%,与不给予任何治疗的对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.01$);磁疗组小鼠的谷丙转氨酶、白细胞等均在正常范围内,肝细胞、心肌细

胞没有明显损害,胸腺体积与重量明显高于化疗组($P < 0.01$)。王晓杰等^[8]的动物实验证实,脉冲强磁场(alternating impulse magnetic field, AIMF)可直接杀伤癌细胞,同时对荷瘤小鼠的免疫功能具有一定的调节作用。该实验应用的脉冲磁场的脉冲磁感应强度峰值为 2.8 T,实际磁感应强度为 2.0 ~ 2.2 T,脉冲宽度 ≥ 15 ms,重复频率为 1 次/15 s。将接种 H22 肝癌瘤株的小鼠分为组织学检测组(A 组)和抑瘤检测及免疫指标检测组(B 组),每组又均随机分成实验组(A₁、B₁)和对照组(A₂、B₂)两个亚组,实验组小鼠接受 100 次脉冲治疗,对照组不做任何处理。结果显示,A₁ 组癌细胞出现空泡样改变,核固缩、破裂、溶解,线粒体肿胀,细胞膜结构不清,癌细胞分布不规则,呈凝固性或液化性坏死,并可见间质内大量淋巴细胞浸润;而 A₂ 组癌细胞边界清楚,核大染色深,核分裂相多见。这表明脉冲强磁场可同时破坏癌细胞的胞核、线粒体及细胞膜。A₁ 和 A₂ 组小鼠的心、肝、肺、脾、肾等器官均未见明显的病理改变。B₁ 组瘤体积抑制率为 61.0%,瘤质量抑制率为 59.1%,与 B₂ 组比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。经 AIMF 治疗后,B₁ 组的 CD₄⁺/CD₈⁺ 值均高于 B₂ 组($P < 0.05$),同时 B₁ 组的自然杀伤细胞(natural kill cell, NK)及淋巴因子活化的杀伤细胞(lymphokine-activated killer cell, LAK)活性明显增强($P < 0.05$)。这表明 AIMF 具有直接杀伤癌细胞和免疫调节的双重效应。丁翠兰等^[9]的实验也显示磁疗没有明显的毒副作用,而且能提高 T 细胞功能和血清 IgG 含量,从而促进机体的免疫功能。同时,病理检查发现磁疗组瘤体纤维包膜明显增厚,癌细胞呈片状坏死,部分瘤组织呈孤岛状。其机制可能在于磁场抑制了肿瘤内微血管的生成,干扰了瘤组织的血供^[10,11],从而造成肿瘤缺血坏死和纤维组织增生。高昱等^[12]研究发现,磁场具有增强荷瘤小鼠肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)的活性和促进肿瘤坏死因子受体(TNFR)表达的作用。当磁场作用于瘤区时,可改变细胞膜的电特性,细胞内转录酶活性增强, TNF 及 TNFR 基因活化,使 TNF 和 TNFR 表达增多,通过 TNF 介导的细胞毒作用,激活溶酶体酶使肿瘤细胞自溶破坏。

另一方面,磁场对运动电荷的洛仑兹力能影响带电离子对细胞生物膜的渗透性,甚至在细胞膜和核膜上形成空洞^[13],导致 Ca²⁺ 内流,线粒体肿胀,细胞质内 Ca²⁺ 浓度升高,激活 DNA 内切酶,从而启动细胞凋亡程序,诱导细胞程序性死亡^[14]。这说明正是磁场改变了细胞生物膜的电场和离子活动,导致细胞膜对化疗药物的通透性增加,增强了化疗药物的细胞毒效应。柳霞等^[15]的研究发现,强磁场联合化疗具有显著的抑瘤效果。他们将 S180 荷瘤小鼠随机分成磁疗联合化疗组、单纯化疗组和对照组,结果显示磁疗联合化疗组的肿瘤湿重显著低于化疗组和对照组(均 $P < 0.01$)。Liang 等^[16]的实验证明了低频脉冲磁场能够抑制肿瘤细胞 P-gp 的表达,从而逆转肿瘤细胞的多药耐药(multi-drug resistance, MDR)性。还

有研究显示,磁疗联合化疗对肿瘤具有协同杀伤作用^[17]。

近年来,随着纳米技术的飞速发展,磁靶向热疗和化疗成为研究的新热点。将磁性微球与化学药物结合,同时在外磁场的诱导下能集中在靶区缓慢释放药物,大大提高了化疗的靶向性。另外,铁磁性微/纳米颗粒可在外加低频交变磁场(<1 MHz)的作用下产热,从而精确地加热瘤组织^[18]。Jordan 等^[19]将 C3H/HeJ 乳癌细胞植入小鼠,30 d 后以磁流体(Fe_2O_3)进行瘤内注射,同时将永磁体固定于瘤区,在交变电磁场下作用 2~3 min 后瘤内温度上升到 47℃。不加永磁体瘤内铁约为注射量的 15%,加永磁体可以使瘤内铁增加 2.5 倍。50 d 后,实验组瘤体积是对照组的 1/10($P<0.01$),提示磁靶向治疗具有很好的局部抑瘤作用。另外,人们还应用磁性脂质体、磁性陶瓷微球等进行了磁靶向治疗的实验研究,也取得了很好的效果^[20]。Yanase 等^[21]将培养的吸附磁性阳离子脂质体的神经胶质瘤细胞注射到 F344 鼠腿上,外加磁场后肿瘤生长明显受到抑制。

磁场治疗肿瘤的临床研究

目前,应用磁场治疗恶性肿瘤的临床报道还不多,仍处于临床研究初期阶段,但前期的实验研究积累了一些资料和经验。

徐雪雄^[22]报道了应用永磁体贴敷肿瘤体表投影区治疗 10 例晚期恶性肿瘤患者,磁感应强度为 0.08~0.25 T。其中 6 例患者疼痛有所减轻,食欲改善;4 例患者出现 4~6 个月的缓解期。陈代纯等^[23]报道,应用磁场治疗癌性疼痛的有效率达 89.9%。周万松^[24]认为,磁场通过提高体内内源性止痛物质(内啡肽)的水平,抑制致痛物质(激肽、P 物质、组织胺等)的活性,从而降低感觉神经的兴奋性,起到缓解疼痛的作用。

Bessmel' tsev 等^[25]报道,分别接受低强度静磁场和脉冲磁场治疗的恶性肿瘤患者血液内 CD_3^+ 、 CD_4^+ 和 CD_8^+ 淋巴细胞表达增加,T 淋巴细胞功能增强,中性粒细胞吞噬和消化功能也明显增强。这说明磁场对人体的免疫系统具有调节功能。

近年来有人将磁场与放疗、化疗联合应用于恶性肿瘤的临床治疗。Salvatore 等^[26]的 I 期临床研究显示,联合磁场与化疗治疗恶性肿瘤并未发现明显的毒、副反应,所有患者均能耐受。Letiagin 等^[27]应用磁场联合放疗、化疗治疗局部晚期乳腺癌患者,取得了很好的疗效,并未增加副反应的发生。薛俭成等^[28]报道,应用以稀土永磁材料为磁场源,配置调速旋转系统产生的旋转磁场(磁感应强度 0.753 T,转速 200 转/min,治疗时间 1~3 h),可有效地预防和治疗因化疗引起的恶心、呕吐等胃肠道反应,疗效与 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)受体阻滞剂相当。张小云等^[29]认为,旋转磁场对药物所致呕吐的抑制效应与其对 5-HT 的下调水平平行相关,提示磁场使体内 5-HT 水平降低,可能是其抑制细胞毒性化疗药物致呕作用的内在基础。

结 语

大量的实验结果显示,磁场能在不同的生物层面上抑制恶性肿瘤的生长,而且能诱导肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤新生血

管的生成,增强免疫细胞的活性,对放疗、化疗起到协同抗癌作用,磁疗将成为一种新的抗癌辅助手段。磁靶向治疗是一种极具前途的治疗方法,也是目前的研究热点之一,采用该方法有望实现同时施行栓塞、化疗、热疗等抗肿瘤治疗,但目前还未开始临床研究。

当前应用磁场治疗肿瘤的临床报道不多,取得的效果有限,大量的临床试验有待开展,来验证实验研究的结果。有人报道,交变电磁场频率在 30 Hz 以上能诱发白血病^[30],而超低频脉冲磁场、静磁场和旋转磁场能抑制肿瘤的生长^[31,32]。因此,不同的磁场所产生的生物效应不同,治疗效果也不同。究竟选择何种磁感应强度、梯度、频率、治疗时间等,都需要深入地研究和探索。

参 考 文 献

- 1 王可,张沪生,郑从仪,等. 超低频脉冲梯度磁场治疗肿瘤及其机制探讨. 武汉大学学报(理学版),2001,47:220-231.
- 2 Sabo J, Mirossay L, Horovcak L, et al. Effects of static magnetic field on human leukemic cell line HL-60. Bioelectrochemistry, 2002, 56: 227-231.
- 3 张小云,张晓鄂. 恒定磁场对细胞生长分裂的影响. 科学通报, 1989, 34:1901-1904.
- 4 杨逢瑜. 磁场对肿瘤细胞的抑制作用. 生物磁学, 2004, 1:1-4.
- 5 Raylman RR, Clavo AC, Wahl RL. Exposure to strong static magnetic field slows the growth of human cancer cells in vitro. Bioelectromagnetics, 1996, 17:358-363.
- 6 Hannan CJ, Liang Y, Allison JD, et al. Chemotherapy of human carcinoma xenografts during pulsed magnetic field exposure. Anticancer Res, 1994, 14:1521-1524.
- 7 陶凯雄,陈道达,方德炎,等. 恒定磁场联合阿霉素磁性蛋白微球抑制恶性肿瘤细胞生长的研究. 中华物理医学与康复杂志, 2000, 22: 154-156.
- 8 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, 26:600-602.
- 9 丁翠兰,王胜军,陈森,等. 磁场对荷瘤小鼠免疫功能的影响. 中国医学物理杂志, 1998, 15:88-90.
- 10 陈森,丁翠兰,陈嘉,等. 磁场对肿瘤的实验病理研究. 肿瘤研究与临床, 1999, 11:162-165.
- 11 陈森,丁翠兰,张云兴,等. 磁场作用与肿瘤组织中微血管定量关系的实验研究. 中国微循环杂志, 1999, 3:147-148.
- 12 高昱,官照龙. 磁场对荷瘤小鼠 TNF 及 TNFR 水平的影响. 潍坊医学院学报, 2002, 24:31-32.
- 13 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, 4:1-4.
- 14 张沪生,杜碧,张新晨,等. 磁场抑制肿瘤和影响细胞跨膜电位的探讨. 武汉大学学报(自然科学版), 1998, 44:506-508.
- 15 柳霞,孙诚,仰劲松,等. 强磁场结合化疗抗肿瘤协同效应的实验研究. 空军总医院学报, 2001, 17:156-157.
- 16 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, 17:2083-2088.
- 17 Hannan CJ, Liang Y, Allison J, et al. Chemotherapy of human carcinoma xenografts during pulsed magnetic field exposure. Anticancer Res, 1994, 14:1521-1524.
- 18 吕永钢,刘静. 基于肿瘤靶向热疗的磁性微/纳米颗粒研究进展. 微

- 纳电子技术, 2004, 9:22-28.
- 19 Jordan A, Scholz R, Wust P, et al. Effects of magnetic fluid hyperthermia (MFH) on C3H mammary carcinoma in vivo. *Int J Hyperthermia*, 1997, 13:587-605.
 - 20 娄朝晖, 陈安民, 吴华, 等. 磁性生物陶瓷人工椎体靶向治疗椎骨肿瘤的可行性研究与大动物试验. *中华物理医学与康复杂志*, 2004, 26:328-332.
 - 21 Yanase M, Shinkai M, Honda H, et al. Intracellular hyperthermia for cancer using magnetite cationic liposomes: ex vivo study. *Jpn J Cancer Res*, 1997, 88:630-632.
 - 22 徐雪雄. 磁疗 10 例晚期恶性肿瘤临床观察. *中华生物磁学*, 1988, 2: 45-47.
 - 23 陈代纯, 杨儒畅, 陈正中, 等. 超高强磁治疗癌性疼痛 108 例. *中西医结合杂志*, 1992, 12:249-250.
 - 24 周万松. 磁场治疗肿瘤的应用与评述. *磁性材料及器件*, 2000, 31: 32-34.
 - 25 Bessmel'tsev SS, Abdulkadyrov KM, Gonchar VA, et al. The in-vitro effect of constant and pulsating magnetic field on immunocompetent blood cells of hematologic patients. *Vopr Onkol*, 2001, 47:59-65.
 - 26 Salvatore JR, Harrington J, Kummet T. Phase I clinical study of a static magnetic field combined with anti-neoplastic chemotherapy in the treatment of human malignancy: initial safety and toxicity data. *Bioelectromagnetics*, 2003, 24:524-527.
 - 27 Letiagin VP, Protchenko NV, Rybakov IUL, et al. Experience with turbulent magnetic field as a component of breast cancer therapy. *Vopr Onkol*, 2003, 49:748-751.
 - 28 薛俭成, 张锐发, 李明, 等. 旋转式磁疗仪治疗化疗反应疗效观察. *白血病*, 2000, 9:53-54.
 - 29 张小云, 罗振国, 何晓阳, 等. 从分子水平探索旋转恒定磁场对机体作用之机理. *中国科学(C 辑)*, 2001, 31:275-282.
 - 30 陈家森. 电磁场与生命体. *生物磁学*, 2004, 4:33-35.
 - 31 张沪生, 叶晖, 张传清, 等. 超低频脉冲磁场抑制肿瘤和提高细胞免疫功能的实验研究. *中国科学(C 辑)*, 1997, 27:173-178.
 - 32 Hirose H, Nakahara T, Miyakoshi J. Orientation of human glioblastoma cells embedded in type I collagen, caused by exposure to a 10T static magnetic field. *Neurosci Lett*, 2003, 338:88-90.

(修回日期:2005-10-29)

(本文编辑:吴倩)

· 短篇论著 ·

调制中频电疗加功能强化训练治疗脑卒中偏瘫患者踝背屈障碍的临床观察

吴玉玲 王水平 李爱萍 彭玲

脑卒中偏瘫患者的下肢运动功能障碍尤其是踝背屈功能障碍影响其行走和步态。我们对 20 例脑卒中偏瘫患者应用调制中频电疗加功能强化训练进行治疗,以促进患者踝背屈功能及平衡功能的恢复,改善其步态,收到较好的效果。现报道如下。

一、资料与方法

1. 一般资料:选择 2004 年 1 月至 12 月在我院神经内科住院的脑卒中偏瘫患者 40 例,诊断均符合全国第四届脑血管病学术会议通过的各类脑血管病的诊断要点^[1],并经头颅 CT 或 MRI 证实,均存在踝关节背屈障碍。将 40 例患者随机分为治疗组与对照组,每组 20 例。治疗组中,男 14 例,女 6 例;年龄为 40~75 岁,平均 59.6 岁;病程为 15 d~6 个月;脑出血 5 例,脑梗死 15 例;左侧偏瘫 16 例,右侧偏瘫 4 例。对照组中,男 12 例,女 8 例;年龄为 42~75 岁,平均 58.9 岁;病程为 23 d~6.5 个月;脑出血 3 例,脑梗死 17 例;左侧偏瘫 13 例,右侧偏瘫 7 例。2 组患者年龄、病程、病情、开始治疗时间,治疗前 Fugl-Meyer 下肢运动功能及平衡功能评分、RLA (Ranchol Los Amigos) 目测步态分析^[2]方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2. 治疗方法:2 组患者均接受常规临床治疗和康复训练,包括良肢位、关节被动运动及 Bobath 疗法、运动再学习等^[3],

每周 6 次,每次 40 min,连续治疗 4 周。治疗组增加调制中频电疗及功能强化训练。调制中频电疗采用 A-2000B 型电脑中频电疗仪,中频电流 1~10 kHz,低频电流 1/8~150 Hz,输出波形为经低频调制后的方波、尖波、三角波,两块 (3 cm × 4 cm) 电极分别置于腓骨小头下及外踝上方,电流强度以引起最佳踝背屈为准,每天 1 次,每次 20 min。调制中频电疗后再给予功能强化训练^[4],即 (1) 抑制连带运动诱发踝背屈,患者仰卧,下肢伸展,行膝伸肌等长收缩,双侧交替,屈髋屈膝保持足趾伸展状态下行踝关节被动背屈。(2) 刺激足背诱发踝背屈,将趾的跖趾关节、第二跖趾关节、外踝、足跟各点连线的外侧处定为刺激区,用冰块、毛刷、指尖以适度刺激量刺激该区,以诱发出踝背屈与足外翻动作。(3) 刺激足跟诱发踝背屈,仰卧,患侧足跟置于治疗台上,保持踝关节充分背屈位,用足跟叩击治疗台。(4) 患肢楔形板站立 10~20 min、膝小幅度屈伸、患肢单腿负重、髋伸展位屈膝及摆动后期足跟着地练习。以上训练每天 1 次,每次约 40 min。

3. 评定方法:在康复治疗前、后分别采用 Fugl-Meyer 下肢运动评分量表及平衡功能评定法、RLA 医学中心提出的 RLA 目测步态分析法对患者下肢运动功能、平衡功能及步态进行评定,由专人进行。

4. 统计学分析:所得数据以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,计量资料比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。