磁场对机体免疫、组织修复和纤维化形成的影响

厉怡¹, 孙志恒¹, 都有为², 侯亚义^{1*}

1. 南京大学医学院, 医药生物技术国家重点实验室, 南京 210093;

2. 南京大学物理学系, 固体微结构物理国家重点实验室, 南京 210093

* 联系人, E-mail: yayihou@nju.edu.cn

2019-12-28 收稿, 2020-02-20 修回, 2020-02-21 接受, 2020-02-21 网络版发表

江苏省重点研发计划(社会发展)临床前沿项目(BE2019706)资助

摘要 组织的修复与再生是生物体至关重要的生物学过程, 包括炎症期、增生期及重塑期3个阶段。机体免疫系统在每个阶段均发挥了重要的作用, 其主要通过免疫细胞及其分泌的细胞因子协同工作, 以便调节组织修复及再生。近年, 随着电子设备及磁性材料的普及应用, 磁场的生物学效应受到了广泛关注, 且关于磁场对生物体组织修复影响的研究取得了一系列的进展。研究表明, 不同类型不同强度的磁场, 在多种疾病模型中能够激活机体免疫系统, 通过改变巨噬细胞、间充质干细胞、髓系抑制性细胞及中性粒细胞等免疫细胞的数量、功能与表型影响组织修复的进程。相比之下, 磁场对纤维化和瘢痕形成的研究较少。本文以机体免疫系统为中心, 对磁场影响组织修复和纤维化的最新研究结果进行综述, 以便探讨磁场在组织修复和纤维化形成中的作用, 寻找利用磁场治疗疾病的新思路。

关键词 磁场, 免疫系统, 组织修复, 纤维化

随着电子产品和磁性材料的广泛应用, 磁场的生物学效应越来越受到关注^[1~5]。大量研究证实, 磁场能够通过改变机体代谢、细胞因子的表达、免疫细胞之间的平衡抑制多种肿瘤的发生发展^[6~8]。前期, 我们及一些学者对生物电磁特性及磁场的细胞生物学效应的研究进行了综述^[1~5]。近年, 再生医学的热潮掀起, 将磁场带入器官与组织修复的领域。目前报道了一些关于不同类型及强度的磁场被应用于再生与修复的研究, 如创伤后骨再生、皮肤创面愈合、肝纤维化修复等, 且免疫系统被认为可能是磁场影响组织修复的关键桥梁因素。为此, 本文将着重对最近几年磁场调节机体免疫系统进而影响组织修复的研究加以综述。

1 免疫细胞参与组织修复

组织修复和再生是对所有生物体的生存至关重要

的基本生物学过程。当组织在病原微生物感染及其毒素或机械力的作用下造成损伤时, 由入侵生物、死亡及垂死细胞释放的病原相关分子模式(pathogen-associated molecule patterns, PAMP)和损伤相关分子模式(damage-associated molecule patterns, DAMP)会触发机体免疫系统的应答反应, 包括各种造血和非造血细胞(如中性粒细胞、巨噬细胞、固有淋巴细胞、NK细胞、B细胞、T细胞、成纤维细胞、表皮细胞、内皮细胞和干细胞)的招募、增殖和活化, 从而引起一系列复杂的炎症反应, 而上述细胞也是构成协同组织修复的重要细胞类型。当各种免疫细胞的功能高度协调时, 炎症反应就能被控制并迅速消退, 伤口愈合反应就会井井有条, 且正常的组织结构才能得到有效恢复。反之, 当免疫细胞功能失调, 伤口愈合反应就可能紊乱, 将造成病理性的纤维化或瘢痕形成, 损害正常的组织功能, 或最终导致器

引用格式: 厉怡, 孙志恒, 都有为, 等. 磁场对机体免疫、组织修复和纤维化形成的影响. 科学通报, 2020, 65: 1165–1172

Li Y, Sun Z H, Du Y W, et al. Effects of magnetic fields on immune system, tissue repair and fibrosis (in Chinese). Chin Sci Bull, 2020, 65: 1165–1172, doi: 10.1360/TB-2019-0885

官衰竭和死亡(图1)。因此,维持免疫系统的正常运作对于保障伤口愈合过程的顺利进行是至关重要的。

2 磁场改变机体免疫系统的状态

免疫系统是一个由免疫细胞、组织、器官以及各种细胞因子等组成的庞大而复杂的网络,它不仅作为机体执行免疫应答和免疫功能的组织系统,而且也参与机体几乎所有的生物学过程。我们知道,除阳光、空气、水外,地磁场也是生命的要素之一。在磁场作用下,免疫系统的变化直接关乎机体其他功能的改变。Wyszkowska等人^[9]给予大鼠50 Hz, 7 mT的极低频率脉冲磁场连续处理24 h后发现,大鼠血浆中IL-1 β 、IL-2、IL-6的水平明显升高,同时血液学参数(如白细胞数量、淋巴细胞数量、血红蛋白和红细胞比容)也明显升高。Novoselova等人^[10]则发现,不同强度的静磁场和不同频率的电磁场结合能增加巨噬细胞和T淋巴细胞中TNF- α 、IFN- γ 的表达,及这些细胞因子在血浆中的含量。Mahaki等人^[11]的报道显示,短期高强度的极低频率电磁场处理能通过增加固有免疫相关细胞因子的表达而增强固有免疫反应,但是长期低强度极低频率电磁场处理能减弱生物体适应性免疫应答。这些研究都表明,磁场可刺激机体免疫系统、活化免疫细胞及调节免疫功能。另外,有一项研究表明,外加的机械力能直接影响细胞的形态与功能^[12],而磁场作为一种非侵入性的机械力,能够通过改变上述免疫细胞的生长、增殖与功能而影响损伤修复。下面将探讨磁场对不同类型免疫细胞参与组织修复的影响。

2.1 磁场改变巨噬细胞极化状态与功能

巨噬细胞在损伤反应的各个阶段起着关键作用。

目前认为巨噬细胞的作用机制可能通过其激活和支持干细胞/祖细胞的功能,清除受损组织,重塑细胞外基质成分,为组织再生和血管形成提供支架,从而桥接损伤修复的诸多过程^[13,14]。然而,在慢性炎症持续存在、遗传性疾病(例如肌肉营养不良)或系统性代谢异常(如糖尿病)等情况下,巨噬细胞则破坏组织器官中细胞的正常代谢,诱导凋亡,进而加剧缺血缺氧,对组织修复起到负向调节作用或有助于纤维化的发生^[14,15]。近年发现,浸润损伤区域的单核细胞能够分化成表型为Ly6C^{hi}的炎症型巨噬细胞(即M1型)和Ly6C^{lo}的抗炎修复型巨噬细胞(即M2型)^[16],提示巨噬细胞在损伤愈合过程中发挥的两种截然不同的功能与其在不同生理状态下表型的转变息息相关。

磁场能够通过多种机制改变巨噬细胞的表型和功能,从而调节损伤的修复过程。交流电、无线电通讯和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等医疗检查器械的普及,使得磁场和极低频率电磁场(extremely low-frequency electromagnetic fields, ELF-EMF)无处不在。Kim等人^[17]发现,当ELF-EMF(60 Hz)作用于RAW264.7巨噬细胞时,NF- κ B信号通路和calcium/NFAT信号通路被活化,且TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、NO和ROS的表达明显被上调,结果造成了巨噬细胞处于炎性状态。Frahm等人^[18]得出了类似的结论,ELF-EMF(50 Hz, 1.0 mT)增加了骨髓来源巨噬细胞释放自由基,提高炎性因子IL-1 β 的表达。然而,Pi等人^[19]利用低频脉冲磁场(75 Hz, 1 mT)处理RAW264.7巨噬细胞,发现其能抑制由RANKL诱导的胞内ROS的增加,从而抑制巨噬细胞向破骨细胞分化,具有治疗骨折等损伤的潜力。另外,还发现电场和磁场对细胞或组织均能产生生物学效应,且电磁和磁场的作用效果存在显著差异^[20]。可

图1 (网络版彩色)免疫细胞等参与组织修复及再生的基本过程

Figure 1 (Color online) The basis process of immune cells participating tissue repair and regeneration

见,磁场的频率和强度与巨噬细胞的极化及组织修复的过程密切相关,提示电磁场与细胞或组织相互作用的性质和强度可能主要取决于电场和磁场对其产生的极化。

有研究者认为,电磁场中电场的存在通常会导致细胞和组织的损伤,故静磁场(static magnetic field, SMF)在研究磁场与生物体的作用时或许是更好的选择^[20]。于是,静磁场的生物学效应就受到了关注。Zhang等人^[21]分析了不同强度的静磁场对RAW264.7巨噬细胞分化的影响,发现低磁场强度(500 nT、0.2 T)处理能促进RAW264.7巨噬细胞向破骨细胞分化和骨吸收,表现为破骨源性的基因(如RANK、MMP9、V-ATPase、Car2及CTSK)的表达升高,而高磁场强度(16 T)处理能显著抑制其分化。Yang等人^[22]的研究结果显示,空间亚磁场通过提高RAW264.7巨噬细胞中的铁含量增加ROS的产生,促进破骨细胞的形成。Hao等人^[23]在研究静磁场的生物学效应时引入了由纳米纤维和纳米氧化铁构成的超顺磁纳米材料,发现在静磁场(5、10 mT)的作用下,培养在该纳米材料中的巨噬细胞能向抗炎修复的M2型分化,且表现为促炎因子的表达下降,损伤愈合相关细胞因子IL-4和IL-10表达增加,同时巨噬细胞成骨和促进血管形成的能力增强。进一步利用动物实验证实,静磁场与该超顺磁纳米材料的结合的确能促进皮肤创面愈合,以及皮肤组织结构重建。另外,除了根据细胞表面分子和细胞因子表达谱来界定巨噬细胞外,还可以通过细胞形态区分巨噬细胞,即M1型巨噬细胞呈圆形,而M2型巨噬细胞胞体狭长。Wosik等人^[20]研究发现,磁场对细胞存在两种作用力,分别是洛伦兹力和基于阿基米德原理的磁化率浮力。洛伦兹力的作用使得巨噬细胞膜上的阳离子通道TRPM2受体发生富集,从而破坏细胞内Ca²⁺稳态,进而影响胞浆和细胞核内肌动蛋白的分布,最终使得巨噬细胞呈现狭长形态。巨噬细胞狭长形态的形成伴随着其M2型相关细胞因子(CD206、Arg1)表达增加,而M1型相关细胞因子(iNOS)表达下降^[24],提示静磁场可能是促进组织修复及伤口愈合的一种非创伤性治疗手段。

2.2 磁场影响间充质干细胞的分化及功能

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是一群多功能干细胞,具有分化成为骨细胞、脂肪细胞和软骨细胞3种间质细胞的能力,可向损伤部位募集,通过与其他免疫细胞直接作用或旁分泌的方式发挥免疫

调节,抑制炎症及促进损伤修复。因此, MSCs已被用于治疗多种临床疾病,成为目前细胞疗法的热点。

有研究认为,磁场能直接影响MSCs的功能,从而增强其修复能力。周翠红等人^[25]发现,一定强度的静磁场间歇曝露能够有效促进MSCs的增殖速度和增殖指数,降低G0/G1期细胞的比例。单次、短时间(10 min)及低强度(2 mT)的曝磁处理能增加MSCs的Sox9、Col2和aggrecan的表达,即增强MSCs的成软骨能力^[26]。另有研究分别采用16和26 Hz的极低频脉冲磁场,每周5次,每次7 min处理共培体系中的成骨细胞和脂肪来源的MSCs。发现处理一周和两周后,线粒体活力和碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)活力均增强,且基质矿化能力增加,说明极低频脉冲磁场能提升成骨细胞和脂肪来源的间充质细胞的活力与功能。如果用同样的方法处理破骨细胞,其活力和形态没有受到磁场的影响^[27]。除了骨骼修复以外,有研究者尝试利用MSCs修复创伤和手术后受损或缺失的肌组织,发现MSCs和肌卫星细胞共培能增加肌卫星细胞分化成熟的能力,但是静磁场(80 mT)对该共培体系没有作用效果^[28]。通常认为, MSCs的治疗效果取决于是否能有效地被递送至靶器官,然后该细胞分泌囊泡和可溶性因子,从而触发其免疫调节和修复功能。但是,全身性使用的MSCs进入肺部,随后被迅速清除,阻碍了其向靶部位转运是影响MSCs治疗效果最主要的因素,提示如何靶向递送MSCs至相关组织器官对于改善其疗效是需要关注的问题。

磁导航系统是一个由导航磁体和响应磁体构成的系统,目前主要应用于心血管介入治疗、胃肠道胶囊内镜的导航等。通过该系统也可以在最小的侵入性下实现高效的细胞移植,利用外加磁场引导磁化的细胞迁移至靶器官^[29]。纳米氧化铁由于在MRI中的广泛应用,被视为标记MSCs较为合适的磁性材料。Li等人^[30]检测发现,多聚多巴胺包被的纳米氧化铁(Fe₃O₄@PDA)有促进MSCs增殖的作用,增加其VEGF的表达,同时上调迁移相关蛋白CXCR4、c-Met和CCR1,从而促进MSCs的迁移。另一方面,磁场本身也被认为有促进MSCs迁移的功能。近期发现,极低频率电磁场(7.5, 15, 30, 50, 75 Hz)处理24 h,可通过增加MSCs内的Ca²⁺活化FAK/Rho GTPase迁移相关信号通路,显著增加MSCs的迁移^[31]。Meng等人^[32]建立皮肤全层损伤的小鼠动物模型后,在距离伤口1.5 cm处皮下注射GFP标记的经纳米氧化铁磁化的MSCs,并且每天将创面暴露于磁铁(0.5 T, 8 mm×2 mm)6 h,发现其能显著增加

MSCs在损伤区域聚集的速率与效率。另外, 研究显示, 在恒定磁场(0.3~0.45 T)处理48 h后, MSCs的活力下降; 但在去除磁场处理后, MSCs的活力能恢复至正常对照水平, 且不改变MSCs的免疫调节功能^[33]。这些研究提示, 虽然磁场被认为能增强MSCs的分化潜能和迁移能力, 可被广泛试用于骨、关节及骨骼肌的修复与重塑^[34], 但是在使用磁导航系统时, 除了证明磁场影响MSCs迁移外, 仍需关注磁场对MSCs功能的影响。

2.3 磁场调控髓系来源的抑制性细胞的数量与功能

髓系来源的抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)是近年广泛研究的具有免疫抑制功能的细胞群, 且其在多种疾病中的作用正日益受到关注。在肿瘤和感染区域, MDSCs呈现募集活化, 参与免疫调节以及炎症反应等病理过程。但是, 关于磁场调节MDSCs数量和功能的研究报道有限。我们的前期研究显示, 低频磁场(0.4 T, 7.5 Hz)降低结肠癌模型小鼠肿瘤中MDSCs的数量, 同时抑制了MDSCs的免疫抑制功能^[35]。而有研究表明, CD11b⁺Gr-1⁺未成熟髓系细胞能增加内皮细胞的迁移和内皮小管的形成, 帮助血管生成; 动物实验证实, 骨折处CD11b⁺Gr-1⁺未成熟髓系细胞聚集, 且剔除这一群细胞后, 骨折愈合速度减慢, 表明其具有加快骨折修复的功能。虽然这一群细胞与肿瘤中所谓的MDSCs细胞有相同的细胞表面标志, 但是其并不具备对T细胞的免疫抑制功能, 且与免疫抑制相关的分子NO和ROS在这一群细胞中呈现低表达的状态^[36]。另外, 还发现MDSCs可促进皮肤创面愈合。CD11b⁺Ly6G⁺的MDSCs在炎症期聚集在创面, 除了发挥免疫抑制作用外, 有分化为成纤维细胞的能力, 并能促进角质形成细胞增殖^[37]。我们尚未发表的研究结果也表明, 低频磁场在皮肤创伤模型中增加了外周血和创周组织中MDSCs细胞的数量, 起到延缓创面愈合的作用。基于以上资料, MDSCs可能是磁场影响组织修复及伤口愈合作用的靶细胞之一。

2.4 磁场对中性粒细胞及角质形成细胞的影响

中性粒细胞被认为是发生急性炎症时第一个被招募到炎症部位的免疫细胞, 亦是由巨噬细胞分泌的趋化因子吸引聚集至接触微生物病原体的感染部位。中性粒细胞也是参与损伤修复急性炎症期的主要细胞。目前发现中性粒细胞胞外网陷阱(neutrophil extracellular traps, NETs)的产生抑制创面的愈合^[38], 而有研究

报道极低频电磁场(300 μ T, 1~4 h)和佛波醇酯有促进小鼠外周血中的中性粒细胞产生NETs的作用^[39], 提示磁场可能具有抑制中性粒细胞, 改善组织修复及伤口愈合的作用。此外, 角质形成细胞是皮肤创面修复主要的功能细胞, 角质形成细胞早期增殖迁移覆盖创面, 阻断微生物对创面的作用, 为良好的组织修复和重建创造条件。50 Hz, 1 mT极低频电磁场可以促进HaCaT人角质形成细胞的iNOS、eNOS、NO及AP-1的表达水平, 促进细胞的增殖和活力, 提示极低频电磁场可能促进人皮肤伤口的修复^[40]。可是, 关于磁场影响中性粒细胞和角质形成细胞的报道仅限于此, 深入的研究迫在眉睫。

3 磁场对病原菌及创面愈合的影响

慢性创面难以治愈与其局部生长的病原微生物密切相关。磁场除了能调节机体免疫细胞的数量与功能外, 还可提高抗菌素的作用效果从而影响创面愈合。以往治疗此类疾病常用含有抗微生物药物的药膏, 但是局部使用抗生素会引发伤口局部病原菌的抗性^[41], 伤口局部的微生物也可以通过产生生物被膜或者利用伤口产生的纤维蛋白原来合成纤维蛋白保护自身^[42]。有研究报道利用旋转磁场和抗菌素(如庆大霉素、环丙沙星、放线菌酮、聚己亚甲基盐酸、乳酸依沙吖啶和双吡啶环类抗菌化合物)联用可以有效杀伤伤口附近的常见病原菌绿脓杆菌和金黄色葡萄球菌, 从而显著提高慢性伤口的修复效果^[43]。此外, 利用磁性纳米材料搭载抗菌药物, 在外加磁场的引导下可以通过增加感染局部药物浓度和降低全身血药浓度, 提高药物抗菌能力同时减少副作用的产生^[44], 提示磁场可通过提高抗菌素的杀菌作用促进创面愈合, 而磁性纳米材料搭载抗菌药物可以提高药物的靶向性, 利于组织修复及伤口愈合。

4 磁场与纤维化及瘢痕的关系

纤维化是由反复或慢性组织损伤愈合时过度的细胞外基质沉积形成的异于正常组织形态的结构, 常常导致器官结构破坏和功能丧失, 进而形成瘢痕^[45]。瘢痕的本质是一种不具备正常组织结构及生理功能的结构。研究表明, 在修复晚期剔除巨噬细胞导致皮肤创面和肝脏损伤的不愈合, 而在修复早期即炎症期剔除巨噬细胞能减少皮肤和肝脏纤维化及瘢痕的产生^[46,47]。不同时期巨噬细胞主要存在的表型不同, 早期为M1型,

晚期为M2型,认为M1型巨噬细胞的减少能有效抑制瘢痕的形成。另有研究报道,当组织修复趋向慢性长期时,M2型巨噬细胞呈现抗纤维化的功能,因其是主要的金属基质蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)产生者,MMPs能降解所有类型的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)蛋白,ECM的过度沉积是形成纤维化瘢痕的直接原因^[13]。然而,也有研究认为,M2型巨噬细胞在肾脏损伤时能导致肾脏纤维化的发生,因为从骨髓招募至损伤处的巨噬细胞能够通过TGF β 1-Smad3信号通路直接转化为肌成纤维细胞,继而产生大量细胞外基质^[48]。这些研究提示,纤维化及瘢痕的形成可能归因于巨噬细胞的极化和功能。如前所述,已有大量研究表明,磁场能够改变巨噬细胞的状态与功能,因此我们推测磁场能够通过巨噬细胞影响组织纤维化及疤痕形成的进程。

此外,MSCs被证明能分化为肌成纤维细胞,参与肾脏、肺、心等器官的纤维化进程^[49]。但是更多的报道称MSCs可通过直接和间接作用于肝星状细胞并缓解肝脏纤维化。其间接作用表现为分泌可溶性细胞因子NO、PFG2、IDO、IL-6、IL-10及HLA-G等抑制免疫细胞的活化和增殖,减轻炎症和ECM的沉积,并且MSCs可将M1型巨噬细胞转化为M2型。除此之外,MSCs可分泌IL-10、HGF、TGF β 3和TNF α ,直接抑制肝星状细胞增殖和ECM合成,诱导肝星状细胞凋亡^[50,51]。研究显示,MSCs对四氯化碳(CCl₄)诱导的大鼠肝硬化模型有治疗作用,磁性纳米颗粒标记不改变MSCs的增殖与活力,但是能增加MSCs在肝脏的聚集。无独有偶,Lai等人^[52]发现,过表达肝细胞生长因子(he-

patocyte growth factor, HGF)的MSCs在大鼠肝硬化模型中促进纤维化消散,且磁性纳米颗粒通过促进MSCs向肝脏部位迁移,进一步增强MSCs的治疗作用。结合磁场对MSCs产生的生物学效应,是否能共同应用磁场及MSCs改善纤维化及疤痕的形成将拭目以待。

5 总结与展望

磁场应该是从多个方面影响多种细胞,从而影响组织损伤修复及伤口愈合的过程,但迄今为止的研究报道尚难定论磁场的生物学效应对组织修复及伤口愈合是利是弊。一方面,与磁场的特性有关,如磁场的类型、频率及磁场强度等。现有的研究中,磁场参数的选择各不相同,这可能是导致实验结论不一致的主要原因。另一方面,研究对象的选择也是重要影响因素,不同类型的细胞、同一类型不同种属或不同来源的细胞,由于在遗传背景上有着很大的差异,故其对磁场刺激的反应性不尽相同。除此之外,磁场与细胞作用的时间、方式、操作技术和检测方式的不同也可能是导致实验结果出现差异的因素。因此,系统深入地研究磁场对机体免疫、组织修复和纤维化形成的影响,对于临床应用磁场迫切需要。为此,我们需要统一磁场参数的选择和规范化磁场的使用方式。针对各种细胞的差异以及不同磁场类型和强度进行系统性的比较。特别是对磁场影响细胞信号通路的分子机制研究需要深入,以便为揭示磁场的生物学效应提供理论支持,并为临床应用改善涉及机体免疫失衡、组织损伤及纤维化发生发展的疾病治疗提供治疗策略,还可为“磁疗”的合理应用提供科学普及的依据。

参考文献

- 1 Han Y W, Hou Y Y, Du Y W. Overview of electromagnetic properties of life and electromagnetic biological effects and their latest progress (in Chinese). *Chin J Nat*, 2010, 32: 319–325, 331 [韩毓旺, 侯亚义, 都有为. 生物电磁特性与电磁生物学效应的概述及最新进展. 自然杂志, 2010, 32: 319–325, 331]
- 2 Tian L X, Pan Y X. The geomagnetic field effects on animals: A review (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2019, 64: 761–772 [田兰香, 潘永信. 地磁场与动物感磁. 科学通报, 2019, 64: 761–772]
- 3 Bodewein L, Schmiedchen K, Dechent D, et al. Systematic review on the biological effects of electric, magnetic and electromagnetic fields in the intermediate frequency range (300 Hz to 1 MHz). *Environ Res*, 2019, 171: 247–259
- 4 Petri A K, Schmiedchen K, Stunder D, et al. Biological effects of exposure to static electric fields in humans and vertebrates: A systematic review. *Environ Health*, 2017, 16: 41
- 5 Tian X F, Zhang X. Biological effects on cells in strong static magnetic field (in Chinese). *Acta Phys Sin*, 2018, 67: 19–29 [田小飞, 张欣. 稳态强磁场的细胞生物学效应. 物理学报, 2018, 67: 19–29]
- 6 Xu Z J, Weng L H, Cao J R, et al. The bio-effects of magnetic fields and the latest progress (in Chinese). *Prog Mod Biomed*, 2012, 12: 1187–1190 [徐贞俊, 翁磊华, 曹炯睿, 等. 磁场的生物学效应及最新进展. 现代生物医学进展, 2012, 12: 1187–1190]
- 7 Xu Y, Wang Y, Yao A, 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: 11776
- 8 Ren J, Ding L, Xu Q, et al. LF-MF inhibits iron metabolism and suppresses lung cancer through activation of P53-miR-34a-E2F1/E2F3 pathway. *Sci Rep*, 2017, 7: 749
- 9 Wyszowska J, Jędrzejewski T, Piotrowski J, et al. Evaluation of the influence of *in vivo* exposure to extremely low-frequency magnetic fields on the plasma levels of pro-inflammatory cytokines in rats. *Int J Radiat Biol*, 2018, 94: 909–917
- 10 Novoselova E G, Novikov V V, Lunin S M, et al. Effects of low-level combined static and weak low-frequency alternating magnetic fields on cytokine production and tumor development in mice. *Electromagn Biol Med*, 2019, 38: 74–83
- 11 Mahaki H, Tanzadehpanah H, Jabarivasal N, et al. A review on the effects of extremely low frequency electromagnetic field (ELF-EMF) on cytokines of innate and adaptive immunity. *Electromagn Biol Med*, 2019, 38: 84–95
- 12 Ladoux B, Nicolas A. Physically based principles of cell adhesion mechanosensitivity in tissues. *Rep Prog Phys*, 2012, 75: 116601
- 13 Wynn T A, Vannella K M. Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis. *Immunity*, 2016, 44: 450–462
- 14 Oishi Y, Manabe I. Macrophages in inflammation, repair and regeneration. *Int Immunol*, 2018, 30: 511–528
- 15 Vannella K M, Wynn T A. Mechanisms of organ injury and repair by macrophages. *Annu Rev Physiol*, 2017, 79: 593–617
- 16 Hesketh M, Sahin K B, West Z E, et al. Macrophage phenotypes regulate scar formation and chronic wound healing. *Int J Mol Sci*, 2017, 18: 1545
- 17 Kim S J, Jang Y W, Hyung K E, et al. Extremely low-frequency electromagnetic field exposure enhances inflammatory response and inhibits effect of antioxidant in RAW 264.7 cells. *Bioelectromagnetics*, 2017, 38: 374–385
- 18 Frahm J, Lantow M, Lupke M, et al. Alteration in cellular functions in mouse macrophages after exposure to 50 Hz magnetic fields. *J Cell Biochem*, 2006, 99: 168–177
- 19 Pi Y, Liang H, Yu Q, et al. Lowfrequency pulsed electromagnetic field inhibits RANKL-induced osteoclastic differentiation in RAW264.7 cells by scavenging reactive oxygen species. *Mol Med Rep*, 2019, 19: 4129–4136
- 20 Wosik J, Chen W, Qin K, et al. Magnetic field changes macrophage phenotype. *Biophys J*, 2018, 114: 2001–2013
- 21 Zhang J, Meng X, Ding C, et al. Regulation of osteoclast differentiation by static magnetic fields. *Electromagn Biol Med*, 2017, 36: 8–19
- 22 Yang J, Zhang G, Dong D, et al. Effects of iron overload and oxidative damage on the musculoskeletal system in the space environment: Data from spaceflights and ground-based simulation models. *Int J Mol Sci*, 2018, 19: 2608
- 23 Hao S, Meng J, Zhang Y, et al. Macrophage phenotypic mechanomodulation of enhancing bone regeneration by superparamagnetic scaffold upon magnetization. *Biomaterials*, 2017, 140: 16–25
- 24 Liu Y, Minze L J, Mumma L, et al. Mouse macrophage polarity and ROCK1 activity depend on RhoA and non-apoptotic Caspase 3. *Exp Cell Res*, 2016, 341: 225–236
- 25 Zhou C H, Zhang X Y, Zhang Y, et al. Effect of different intensity static magnetic field on cell proliferation and cell cycle by bone marrow mesenchymal stem cells (in Chinese). *Chin J Osteopor*, 2014, 20: 105–109, 114 [周翠红, 张小云, 张宇, 等. 不同强度静磁场间歇曝磁对骨髓间充质干细胞增殖及细胞周期的影响. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20: 105–109, 114]
- 26 Parate D, Franco-Obregón A, Fröhlich J, et al. Enhancement of mesenchymal stem cell chondrogenesis with short-term low intensity pulsed electromagnetic fields. *Sci Rep*, 2017, 7: 9421
- 27 Ehnert S, van Griensven M, Unger M, et al. Co-culture with human osteoblasts and exposure to extremely low frequency pulsed electromagnetic fields improve osteogenic differentiation of human adipose-derived mesenchymal stem cells. *Int J Mol Sci*, 2018, 19: 994
- 28 Mueller C E, Birk R, Kramer B, et al. Influence of static magnetic fields on human myoblast: Mesenchymal stem cell co-cultures. *Mol Med Rep*, 2018, 17: 3813–3820
- 29 Silva L H A, Cruz F F, Morales M M, et al. Magnetic targeting as a strategy to enhance therapeutic effects of mesenchymal stromal cells. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8: 58
- 30 Li X, Wei Z, Lv H, et al. Iron oxide nanoparticles promote the migration of mesenchymal stem cells to injury sites. *Int J Nanomed*, 2019, 14: 573–589
- 31 Zhang Y, Yan J, Xu H, et al. Extremely low frequency electromagnetic fields promote mesenchymal stem cell migration by increasing intracellular Ca^{2+} and activating the FAK/Rho GTPases signaling pathways *in vitro*. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9: 143
- 32 Meng Y, Shi C, Hu B, et al. External magnetic field promotes homing of magnetized stem cells following subcutaneous injection. *BMC Cell Biol*, 2017, 18: 24
- 33 Silva L H A, Silva S M, Lima E C D, et al. Effects of static magnetic fields on natural or magnetized mesenchymal stromal cells: Repercussions for magnetic targeting. *Nanomed: Nanotechnol Biol Med*, 2018, 14: 2075–2085
- 34 Kamei N, Adachi N, Ochi M. Magnetic cell delivery for the regeneration of musculoskeletal and neural tissues. *Regen Ther*, 2018, 9: 116–119
- 35 Ren J, Dou H, Shen S N, et al. LF-MF suppresses the colon cancer via regulating the function of MDSCs (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2019, 64: 869–878 [任靖, 窦环, 沈苏南, 等. 低频磁场通过调控MDSCs的功能抑制结肠癌的生长. *科学通报*, 2019, 64: 869–878]
- 36 Levy S, Feduska J M, Sawant A, et al. Immature myeloid cells are critical for enhancing bone fracture healing through angiogenic cascade. *Bone*,

- 2016, 93: 113–124
- 37 Ou L, Shi Y, Dong W, et al. Kruppel-like factor KLF4 facilitates cutaneous wound healing by promoting fibrocyte generation from myeloid-derived suppressor cells. *J Invest Dermatol*, 2015, 135: 1425–1434
 - 38 Wong S L, Demers M, Martinod K, et al. Diabetes primes neutrophils to undergo NETosis, which impairs wound healing. *Nat Med*, 2015, 21: 815–819
 - 39 Golbach L A, Scheer M H, Cuppen J J M, et al. Low-frequency electromagnetic field exposure enhances extracellular trap formation by human neutrophils through the NADPH pathway. *J Innate Immun*, 2015, 7: 459–465
 - 40 Patrino A, Amerio P, Pesce M, et al. Extremely low frequency electromagnetic fields modulate expression of inducible nitric oxide synthase, endothelial nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in the human keratinocyte cell line HaCat: Potential therapeutic effects in wound healing. *British J Dermatol*, 2010, 162: 258–266
 - 41 Harris C L, Holloway S. Development of an evidence-based protocol for care of pilonidal sinus wounds healing by secondary intent using a modified Reactive Delphi procedure. Part 2: Methodology, analysis and results. *Int Wound J*, 2012, 9: 173–188
 - 42 Zapotoczna M, O'Neill E, O'Gara J P. Untangling the diverse and redundant mechanisms of staphylococcus aureus biofilm formation. *PLoS Pathog*, 2016, 12: e1005671
 - 43 Junka A F, Rakoczy R, Szymczyk P, et al. Application of rotating magnetic fields increase the activity of antimicrobials against wound biofilm pathogens. *Sci Rep*, 2018, 8: 167
 - 44 Gounani Z, Asadollahi M A, Pedersen J N, et al. Mesoporous silica nanoparticles carrying multiple antibiotics provide enhanced synergistic effect and improved biocompatibility. *Colloid Surf B-Biointerfaces*, 2019, 175: 498–508
 - 45 Jun J I, Lau L F. Resolution of organ fibrosis. *J Clin Invest*, 2018, 128: 97–107
 - 46 Lucas T, Waisman A, Ranjan R, et al. Differential roles of macrophages in diverse phases of skin repair. *J Immun*, 2010, 184: 3964–3977
 - 47 Duffield J S, Forbes S J, Constandinou C M, et al. Selective depletion of macrophages reveals distinct, opposing roles during liver injury and repair. *J Clin Invest*, 2005, 115: 56–65
 - 48 Tang P M K, Nikolic-Paterson D J, Lan H Y. Macrophages: Versatile players in renal inflammation and fibrosis. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15: 144–158
 - 49 El Agha E, Kramann R, Schneider R K, et al. Mesenchymal stem cells in fibrotic disease. *Cell Stem Cell*, 2017, 21: 166–177
 - 50 Alfaifi M, Eom Y W, Newsome P N, et al. Mesenchymal stromal cell therapy for liver diseases. *J Hepatol*, 2018, 68: 1272–1285
 - 51 Haldar D, Henderson N C, Hirschfield G, et al. Mesenchymal stromal cells and liver fibrosis: A complicated relationship. *Faseb J*, 2016, 30: 3905–3928
 - 52 Lai L, Chen J, Wei X, et al. Transplantation of MSCs overexpressing HGF into a rat model of liver fibrosis. *Mol Imag Biol*, 2016, 18: 43–51

Summary for “磁场对机体免疫、组织修复和纤维化形成的影响”

Effects of magnetic fields on immune system, tissue repair and fibrosis

Yi Li¹, Zhiheng Sun¹, Youwei Du² & Yayi Hou^{1*}

¹ State Key Laboratory of Pharmaceutical Biotechnology, Medical School, Nanjing University, Nanjing 210093, China;

² National Laboratory of Solid State Microstructure, School of Physics, Nanjing University, Nanjing 210093, China

* Corresponding author, E-mail: yayihou@nju.edu.cn

Tissue repair and regeneration are vital biological processes that involve three intertwined stages of inflammation, proliferation, and remodeling. The immune system plays an important role in each stage to regulate the processes of tissue repair, mainly by a complex network consisting of immune cells and the secreted cytokines.

In recent years, with the popularity of electronic devices and magnetic materials, the biological effects of magnetic fields (MFs) have received widespread attention, and research on the effects of MFs on biological tissue repair and fibrosis has made a series of advantages. Using different types of MFs of varying strengths, researchers have found that MFs modulate the body's immune system in various disease models. MFs affect the process of tissue repair and scarring by changing the number, function and phenotype of immune cells.

Macrophages have two distinct functions in the processes of wound healing and these functions are closely related to their phenotypic changes in different physiological states. Inflammatory macrophages (M1 type) disrupt the normal metabolism of cells, induce apoptosis, or exacerbate ischemia and hypoxia. Anti-inflammatory macrophages (M2 type) bridge the processes of tissue repair by activating and supporting the function of stem cells/progenitor cells, and remodeling extracellular matrix components to provide scaffold for tissue regeneration and angiogenesis. MFs thus change the phenotype and function of macrophages through various mechanisms, thereby regulate the repair processes of damage. Mesenchymal stem cells (MSCs) are a group of multifunctional cells that have the ability to differentiate into bone cells, adipocytes, and chondrocytes. They are recruited to the site of injury and can interact directly with other immune cells, thus inhibit inflammation and promote tissue repair. Some studies suggest that MFs could not only improve the differentiation potential of MSCs, but also promote MSCs accumulation in the target tissue. Myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) are a group of cells with immunosuppressive functions. The phenotype and number of MDSCs can be changed by MFs, therefore MFs may exert the function of regulating tissue repair via changing the state of MDSCs, thus, participating in pathological processes such as immune regulation and inflammatory response of tumorigenesis. Researchers also reported that MFs influence tissue repair through neutrophils and keratinocyte, and enhance the therapy efficacy of antibiotics.

Fibrotic scar is a structure formed by excessive extracellular matrix deposition during tissue repairing process, and differs from normal tissue morphology. As the function of macrophages, MSCs and fibroblasts can be affected by MFs, MFs have the ability to regulate fibrosis formation.

This review article focuses on the effect of MFs on tissue repairing and regeneration. Further exploration of the role of MFs in tissue repairing and fibrosis formation will lead to new ideas for using MFs in disease treating.

magnetic fields, immune system, tissue repair, fibrosis

doi: [10.1360/TB-2019-0885](https://doi.org/10.1360/TB-2019-0885)