磁场与血管生成研究进展

朱一鸣^{1,2†}, 方彦雯^{3†}, 杨建成^{4,5}, 纪新苗², 方志财³, 商澎^{4*}, 张欣^{1,2*}

1. 安徽大学物质科学与信息技术研究院, 合肥 230601;
2. 中国科学院合肥物质科学研究院, 强磁场科学中心, 合肥 230031;
3. 和也健康科技有限公司, 湖州 313300;
4. 西北工业大学深圳研究院, 深圳 518057;
5. 南方医科大学深圳附属深圳市龙华区人民医院脊柱外科, 深圳 518109

† 同等贡献

* 联系人, E-mail: shangpeng@nwpu.edu.cn; xinzhang@hmfl.ac.cn

2019-12-18 收稿, 2020-01-27 修回, 2020-01-29 接受, 2020-02-13 网络版发表

国家自然科学基金(U1532151)资助

摘要 血管生成参与了多种生理和病理过程, 是器官生长和修复的关键, 在外科中起着至关重要的作用. 目前已有大量关于磁场对血管生成影响的研究报道. 本文对现有数据进行总结、分析和比较, 包括不同磁场类型、磁场参数、处理方式、处理对象和磁场处理导致的血管生成变化等. 由于针对不同磁场参数的系统性研究相对缺乏, 目前细胞水平上的研究结果尚无确切的规律. 然而动物水平上的研究结果显示, 肿瘤组织的血管生成可以被多种磁场所抑制, 而长时间或者较高磁场强度的稳态磁场处理非肿瘤组织似乎有促进血管生成的趋势, 对此人们还需要进行更系统的研究来进一步确认. 此外, 本文还讨论了磁场与化疗等其他治疗方法联合使用对血管生成的影响, 并总结分析磁场影响血管生成的潜在机制. 这不仅有助于人们进一步了解磁场生物学效应, 为磁外科技术的安全应用提供实验基础, 而且可能为未来将磁场在医学领域的其他潜在应用奠定基础.

关键词 稳态磁场, 动态磁场, 血管生成, 磁场强度, 肿瘤

磁场主要可以分为稳态磁场和动态磁场. 稳态磁场是指在一定时间和空间内磁场强度和方向不随时间而变化的磁场, 其可根据磁感应强度的不同分为弱磁场(<1 mT)、中等磁场(1 mT~ 1 T)、强磁场(1 ~ 20 T)和超强磁场(≥ 20 T)^[1,2]. 稳态磁场的磁场参数相对较少, 有利于进行磁场生物学效应的基础研究^[3~9]. 动态磁场是指强度和方向随时间变化的磁场, 其分类复杂, 不仅存在场强和空间分布的变化情况, 还有各种频率、波形等变化.

血管形成的模式主要有血管发生(vasculogenesis)、血管生成(angiogenesis)和动脉生成(arteriogenesis), 这三者在发生部位、诱发和调节因素等方面有一

定区别和联系. 血管发生是指胚胎发育时成血管细胞分化为内皮细胞, 内皮细胞进而组装成初级血管丛的过程. 初级血管丛形成后所产生的更多的内皮细胞通过发芽或从原来的血管分支形成新的毛细血管的过程被称为血管生成. 然后发生动脉生成, 即内皮细胞通道被周细胞或血管平滑肌细胞覆盖, 从而提供稳定性和控制灌注^[10,11]. 由于有关磁场与血管发生/动脉生成的研究非常缺乏, 本文中我们主要讨论磁场与血管生成.

1 磁场对血管生成的影响

血管生成包含并参与了多个生理和病理过程. 血管在进化过程中出现, 从而允许造血细胞在机体内巡

引用格式: 朱一鸣, 方彦雯, 杨建成, 等. 磁场与血管生成研究进展. 科学通报, 2020, 65: 1224-1237

Zhu Y M, Fang Y W, Yang J C, et al. Magnetic fields and angiogenesis (in Chinese). Chin Sci Bull, 2020, 65: 1224-1237, doi: [10.1360/TB-2019-0883](https://doi.org/10.1360/TB-2019-0883)

逻, 进行免疫监视, 提供氧气和营养, 并去除代谢产物, 不仅滋养着机体几乎每一个器官, 同时还以灌注无关的方式为组织器官的生成和维护传递指示信号^[10]。然而, 血管对组织生长和再生有益的同时, 血管生成的失调会导致许多疾病。例如, 血管过度生长或异常重塑会导致癌症、炎症疾病和眼病等^[12,13], 而血管生长不足和血管异常退化不仅会导致心、脑缺血, 还会导致神经退行性病变、高血压、呼吸窘迫和骨质疏松等疾病^[12,13]。因此, 血管生成是近年来多领域的一个研究热点。本文对磁场与血管生成的研究进展进行归纳总结, 并对造成实验结果相互冲突或包容的可能因素进行分析, 不仅为磁外科中磁场对组织中血管生成的影响提供借鉴, 也为未来磁场在其他相关生物医学领域的应用开发提供参考。

1.1 稳态磁场与血管生成

磁外科中主要运用的是稳态磁场, 通过磁体间特殊的“非接触性”磁场力对人体组织, 如肠管、血管、骨性组织等进行吻合、牵拉、排斥、导航等。磁外科技术已被用于胃肠道吻合、食管闭锁(狭窄)再通、胆道闭锁(狭窄)再通、胆肠吻合、血管吻合、直肠阴道瘘修补等众多领域中, 可极大地简化现有手术操作过程、降低操作难度、缩短操作时间、提高治疗效果, 并对一些临床疾病的治疗模式和观念产生了颠覆性的改变^[14]。磁外科与血管生成关系密切。例如, 磁压榨技术利用磁体之间“非接触性”磁场力使压迫吻合部位组织发生缺血——坏死——脱落, 而压榨旁组织发生粘连——修复——愈合的病理变化过程, 从而实现器官

吻合^[15], 这一系列过程都需要血管生成的参与。因此, 了解磁场与血管生成的关系可以在一定程度上明确磁外科技术的临床安全性和可靠性, 推进磁外科技术的进步。

目前已有多项研究表明, 不同参数的稳态磁场可以影响血管生成。

一些研究表明, 稳态磁场能够抑制血管生成。例如, 2008年, Strieth等人^[16]研究发现携带A-Mel-3肿瘤的仓鼠暴露于587 mT的稳态磁场3 h后肿瘤的功能血管密度可逆性降低, 提示稳态磁场对肿瘤血管生成可能有抑制作用。2009年, Strelczyk等人^[17]研究了长时间暴露于稳态磁场对肿瘤血管生成和生长的影响, 结果发现586 mT稳态磁场处理3 h后, 功能性血管的密度、直径以及红细胞流速显著降低, 表明磁场处理肿瘤可能抑制血管生成从而延缓血管成熟。随后, 2014年, Gellrich等人^[18]研究发现587 mT稳态磁场处理可显著减少异硫氰酸荧光素(fluorescein isothiocyanate, FITC)-葡聚糖(dextran)标记的功能性肿瘤微血管, 而且反复曝磁组的微血管渗漏更明显(图1)。此外, 2009年, 商澎课题组^[19]也报道了0.2~0.4 T的梯度稳态磁场可以抑制血管生成。他们观察到磁场处理24 h后人脐静脉内皮细胞(human umbilical veins endothelial cells, HUVECs)的增殖能力受到显著抑制, 并且发现连续暴露于梯度稳态磁场的鸡胚绒毛尿囊膜(chick chorioallantoic membrane, CAM)中的血管数量均少于正常情况下的血管数量, 磁场处理7~9 d的CAM中血红蛋白的含量也较少。同时, 基质胶小室模型中的血管密度和血红蛋白含量的结果也表明暴露梯度稳态磁场7 或11 d抑制了血管生成。然

图1 587 mT反复曝磁导致携带A-Mel-3肿瘤的仓鼠体内肿瘤微血管密度降低和渗漏增加。摘自文献^[18]

Figure 1 Repeated 587 mT static magnetic field (SMF) treatments resulted in increased leakage and decreased microvascular density in the A-Mel-3 tumors in hamsters. Image was adapted from Ref. ^[18]

而, 2018年, Gellrich等人^[20]研究发现, 虽然与587 mT稳态磁场每日35 min处理组(3~11 d)相比, 稳态磁场暴露2 h(3, 6, 9 d)可显著降低携带LLC-1肿瘤小鼠的肿瘤生长, 但其功能性血管密度并无显著降低。

但是, 还有一些研究结果显示, 稳态磁场能够促进血管生成。例如, 1994年, Balyasnikova等人^[21]报道140 mT稳态磁场加速了牛肺动脉内皮细胞的生长速度, 而且显著加速了HUVECs的分化(体外血管生成), 但对人脐静脉内皮细胞的附着和生长没有影响。我国研究者应用稳态磁场治疗25例慢性小腿溃疡, 将0.06~0.08 T的锶铁氧体磁片的N极紧贴患者创面, 通过治疗前后的组织病理观察发现稳态磁场疗法能够促进毛细血管增生、扩张及充血, 改善局部循环, 从而加速溃疡愈合^[22]。2006年, Xu等人^[23]采用微球注射方法研究局部稳态磁场暴露对缺血骨侧支血管形成的影响, 将钐钴磁化棒植入大鼠缺血股骨干中段, 发现与非磁棒植入骨的实验组相比, 暴露于稳态磁场近端区域的缺血骨的骨密度和微球数明显增加, 而微球数量的增加似乎是由于缺血骨中形成了较小的侧支血管。

关于稳态磁场在整体或者组织水平上影响血管生成的研究总结见表1。

从目前的研究结果来看(表1), 由于不同实验中所使用的磁场强度、处理时间和生物样品类型的差异等多种因素, 稳态磁场对血管生成的影响并不一致。然而

有趣的是, 从这些报道中我们发现了以下两个规律: (1) 在肿瘤相关小鼠模型中, 其血管生成能够被稳态磁场所抑制, 这可能是稳态磁场抑制肿瘤生长的重要机制。(2) 在非肿瘤模型中, 较高场强和/或长时间稳态磁场处理能够促进血管生成。下一步我们需要进行系统性研究, 比较不同的磁场强度和处理时间在不同类型的动物模型中的具体作用, 从而对此规律进行确认。

1.2 动态磁场与血管生成

动态磁场同样会影响血管生成。而且, 由于动态磁场参数的可变性(如磁场强度和频率等), 动态磁场对血管生成呈现出各种不同的作用效果。

一些研究结果表明, 血管生成会被特定参数的动态磁场所抑制。例如, 2001年, Williams等人^[28]报道了皮下植入鼠16/C乳腺癌细胞的C3H/HeJ小鼠暴露于治疗性电磁场会显著抑制血管生成和肿瘤生长。2005年, 研究人员同样发现植入人MDA-MB231乳腺癌细胞的裸鼠每日暴露于治疗性电磁场10 min, 持续治疗3周, 可以减少肿瘤血管生成, 降低肿瘤生长速率和肿瘤细胞向肺转移的程度^[29]。2010年, Hu等人^[30]报道了时变磁场对小鼠肿瘤的生长具有有效抑制作用。他们发现, 暴露弱磁场(1~5 nT)的小鼠比暴露在假磁场或强磁场(2~5 mT)的小鼠肿瘤形成减小, 肿瘤生长受到磁场强度的影响, 并且传统光镜观察显示暴露在弱磁场并存

表1 稳态磁场与血管生成的人/动物/组织研究^{a)}

Table 1 Static magnetic fields and angiogenesis in human/animal/tissue studies

人/动物/组织类型	磁场参数	磁场处理时间	对血管生成的影响		文献
			具体影响	总体效应	
携带A-Mel-3肿瘤的仓鼠	587 mT	3 h	肿瘤功能性血管密度降低	抑制	[16]
		2 h			[18]
携带A-Mel-3肿瘤的仓鼠	586 mT	3 h			[17]
鸡胚绒毛尿囊膜	0.2~0.4 T, 2.09 T/m	7, 9 d	模型中血管数量及血红蛋白量降低		抑制
C57BL小鼠(基质胶栓模型)		7, 11 d			
鸡胚绒毛尿囊膜	0.2 T	3 h	抑制由前列腺素E1和胎牛血清刺激诱导的血管生成反应		[24]
雄性c57Bl/6小鼠(机械损伤)	20~60 mT/0.7 cm或 25~85 mT/cm	7 d	降低皮肤微静脉功能长度密度		[25]
ICR小鼠	4.7 T	2 d	胎儿胸骨中VEGF的免疫反应性增强		[26]
雄性Wistar鼠(缺血骨模型)	180 mT	3周	侧支循环增加	促进	[23]
慢性小腿溃疡患者	0.06~0.08 T	12 h/d, 共15, 25 d	小腿部毛细血管显著增生		[22]
杂种狗颈总动脉内皮	强度不明, 0.025 T/cm ² (交替排布)	1~8周	促进血管内皮再生		[27]

a) 灰色区域代表抑制作用, 蓝色区域代表促进作用

活的小鼠的毛细血管和肥大细胞数量少于暴露在强磁场的小鼠,提示血管生成的改变可能导致肿瘤生长的差异. 2014年, Cameron等人^[31]进一步研究了关于治疗性电磁场装置对植入鼠16/C乳腺癌细胞的C3H/HeJ小鼠的生长和血管形成的影响,结果显示治疗性电磁场应用降低血管体积分数并增加肿瘤的坏死体积,且应用15 mT治疗性电磁场每天处理10 min给出最大的抗血管生成作用. 2016年, Stölting等人^[32]发现在肌肉损伤小鼠模型身上仅用了3次20 min的磁刺激(先10 min/10 Hz,后10 min/50 Hz. 每次脉冲3 s刺激,6 s休息)便可以降低瘢痕内的新生血管的密度,并且显著减少炎症浸润和创伤后瘢痕的形成以改善肌肉再生.

同时,也有研究显示血管生成可能被动态磁场所促进. 例如, 2013年, Pan等人^[33]报道了用脉冲电磁场处理后手术诱导的急性后肢缺血的糖尿病大鼠的后肢新生血管标记物CD31表达和碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, AP)活性显著升高,表明脉冲电磁场能够促进新血管形成. 2014年, 张建勇等人^[34]进行低频电磁治疗动脉粥样硬化并肢体缺血模型兔的研究,发现家兔缺血肢体缺氧诱导因子1 α 、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及血管内皮细胞特有的表面标志CD34表达上升. 同年, Fu等人^[35]报道了单脉冲电磁场处理(1 T, 每天30次脉冲)增加了移植的坏死骨中新的血管形成. 2017年, Dey等人^[36]发现脊髓损伤大鼠使用极低频电磁场处理增加了脊髓损伤中心周围区域的VEGF免疫反应活性和阳性细胞数量,提示磁场可能促进了脊髓损伤后的血管生成. 2019年, Paras等人^[37]报道了1.9 GHz高频电磁场引起大鼠器官的血管内皮细胞的体积密度和数量增加,诱导了血管生成. 此外, 2009年, 郭影等人^[38]发现不同强度低频脉冲磁场均能够促进体外培养大鼠骨髓源内皮祖细胞增殖和提高内皮祖细胞成血管能力,但是1.0和1.4 mT组

作用强于1.8 mT组.

关于动态磁场影响血管生成的研究总结见表2和3.

动态磁场的可变参数较多,而目前的文献报道十分有限,因此我们尚无法得到有关动态磁场与血管生成的确切关系,需要进行更多的统一实验标准以及可重复性强的随机对照实验以期确定适合的磁场参数推动这一领域向前发展. 此外,我们发现脉冲电磁场和高频电磁场可以表现出良好的促进血管生成反应的潜能,但是由于涉及强度、振幅、频率、所用设备的窗口和信号波形的非线性变化,相关研究外推到临床设置的严格理论基础有待被建立.

2 磁场联合治疗与血管生成

2.1 磁场与药物的联合

目前一些研究发现,与磁场单独处理或者药物单独处理相比,磁场与药物的联合会取得更好的治疗效果. 例如, 2011年, Balanezhad等人^[54]发现0.04 T电磁场可以增强丙戊酸钠对CAM血管生成的抑制作用. 2014年, Mousavi等人^[55]报道了藏红花提取物和低频电磁场联合作用人乳腺癌细胞后,血管内皮生长因子受体2(vascular endothelial growth factor receptor-2, VEGFR2)基因表达降低,揭示该药物和磁场联合使用具有抗血管生成潜能. 同年, Gellrich等人^[18]发现587 mT稳态磁场联合化疗药物紫杉醇可以显著降低功能性肿瘤微血管密度. 但是也有研究表明,某些药物的效果并不会被磁场提高,甚至反而可能会出现拮抗效应. 2018年, Gellrich等人^[20]发现与单独的稳态磁场组和西妥昔单抗组相比,稳态磁场与西妥昔单抗的联合对血管生成并没有显著的影响. 他们认为,稳态磁场可能影响表皮生长因子受体的分子构象,从而阻碍西妥昔单抗对受体的有效阻断. 这些效应之间的差异可能与生

表 2 动态磁场与血管生成的离体细胞研究^{a)}

Table 2 Dynamic magnetic field and angiogenesis in cells studies

生物样品	磁场参数	磁场处理时间	对血管生成的影响		文献
			具体影响	总体效应	
人脐静脉内皮细胞	2 mT, 50 Hz	6, 12 h	迁移和形成管状结构减少	抑制	[39]
	1.2 mT, 15 Hz	7~10 d	内皮细胞血管化程度增加		[40]
	1 mT, 50 Hz	12 h	小管形成的程度增加	促进	[41]
牛主动脉内皮细胞和人脐静脉内皮细胞	0.1 mT, 15Hz	持续23 d	促进血管化		[42]

a) 灰色区域代表抑制作用, 蓝色区域代表促进作用

表3 动态磁场与血管生成的动物/组织研究^{a)}

Table 3 Dynamic magnetic fields and angiogenesis in animal/tissue studies

生物样品	磁场参数	磁场处理时间	对血管生成的影响		文献
			具体影响	总体效应	
C57小鼠(肌肉损伤模型)	40~80 V, 10/50 Hz	20 min/次, 共3次. 每次先10 min/10 Hz, 后10 min/50 Hz. 每次脉冲3 s刺激, 6 s休息	瘢痕内的新生血管的密度降低		[32]
鸡胚绒毛尿囊膜	0.04 T (无频率信息)	4 h	抑制		[43]
植入鼠16/C乳腺癌细胞的C3H/HeJ小鼠	10~20 mT, 120 Hz	1~2次/d, 3~80 min/次, 持续12 d	15 mT, 10 min/d处理组的抗肿瘤血管生成作用最大, 抑制肿瘤生长		[31]
植入鼠16/C乳腺癌细胞的C3H/HeJ小鼠	0, 10, 15 mT或20 mT, 120脉冲/s	10 min/d, 持续12 d	肿瘤血管密度降低	抑制	[28]
植入人MDA-MB231乳腺癌细胞的雌性裸鼠	15 mT, 120脉冲/s	10 min/d, 持续3周	抑制肿瘤血管生成		[29]
植入暴露于磁场(2 mT, 50 Hz)的小鼠胰岛内皮细胞的C57BL/6小鼠	2 mT, 50 Hz	7 d(注射细胞后)	血管瘤的大小、充血空间和出血减少		[39]
日本鹌鹑胚胎卵黄囊膜	1 mT, 60 Hz	6 h/d(2 h/次, 间隔6 h)和9 h/d(3 h/次, 间隔5 h), 共3~4 d	血管密度较低(9 h/d), 血管形成减少(6, 9 h/d)		[44]
		3 h/d(1 h/次, 间隔7 h), 12 h/d(4 h/次, 间隔4 h), 共3~4 d	无影响	无影响	[45]
		12 h/d(4 h/次, 间隔4 h), 共3~4 d			[44]
植入B16-BL6黑色素瘤细胞的雄性C57b小鼠	1~5 nT特定方式变频(Thomas field)	3 h/d, 共38 d	肿瘤内血管直径变小	抑制	[30]
Balb/C小鼠(骨移植模型)	1 T, 5 ms/脉冲周期	30次脉冲/d, 1~7 d, 1~25 d	移植的坏死骨中新的血管形成增加(术后2和4周)		[35]
雄性wistar鼠(皮肤伤口模型)	12.5 mT, 3 Hz	20 min/d, 3, 6, 9 d	皮肤创面新形成的毛细血管出现较早		[46]
雄性新西兰家兔(动脉粥样硬化并肢体缺血模型)	0, 3, 6, 12 mT, 50Hz	3, 5, 7 d	促进缺氧诱导因子1 α , VEGF及CD34表达		[34]
雄性白化Wistar大鼠(背部皮肤创伤)	8 mT, 50 Hz	创伤后立即给予30 min的治疗, 之后12 h/次	皮肤创面新生血管网出现较早		[47]
雄性Sprague-Dawley大鼠(心肌梗死模型)	4 mT, 10 Hz和6 mT, 15 Hz	连续3 h, 共28 d	心室毛细血管密度增加(6 mT, 15 Hz), 无影响(4 mT, 10 Hz)		[48]
Sprague-Dawley雄性大鼠(左侧坐骨神经损伤模型)	0.2, 0.6, 1.5 mT, 20 Hz	60 min/d	神经瘢痕处血管分布比较均匀, 走行比较规律, 数量较多, 密度较高		[49]
雌性Wistar系大鼠(新鲜骨折模型)	1.2 mT, 72 Hz	2 h/d, 持续2周	股骨的血管化反应促进		[50]
Sprague-Dawley大鼠(糖尿病大鼠急性后肢缺血模型)		8 h/d(7, 14或28 d)	后肢肌肉组织CD31表达和AP活性升高	促进	[33]
Tie2/lacZ鼠(基质胶栓模型)		8 h/d(3, 10, 14 d)	血管向基质的生长增加		[40]
Db/db小鼠(糖尿病伤口模型)	1.2 mT, 15 Hz		背侧创面的血管密度增加		
C57BL6小鼠(伤口模型)		8 h/d, 持续7, 14 d			[51]
C57BL6小鼠(糖尿病缺血模型)			缺血皮瓣血管密度增加		
Sprague-Dawley雄性大鼠(arterial loop model)	0.1, 2.0 Gs, 27.12 MHz	30 min/次, 2次/d, 持续4, 8和12周	动脉环路中可量化的新生血管数量增加		[52]
Sprague-Dawley雄性大鼠(腹股沟复合皮瓣模型)	1 Gs, 27.12 MHz	术后立即给予30 min治疗, 之后30 min/次, 2次/d(至少间隔4 h), 持续8和12周	刺激动脉循环中新血管形成, 复合皮瓣提前成熟		[53]
雄性Wistar鼠(脊髓损伤模型)	17.96 μ T, 50 Hz	2 h/d, 连续8周	脊髓损伤中心周围区域VEGF免疫反应活性和阳性细胞数量增加		[36]
雄性Wistar系大鼠	1.9 GHz, 0.24 A/m, 4.79 V/m, 2.0 W/m ²	7 h/d, 5 d/周, 持续60 d	胰腺、肾、甲状腺、肝、大脑、胸腺、胃腺、脾的血管内皮细胞体积密度和数量增加		[37]

a) 灰色区域代表抑制作用, 蓝色区域代表促进作用, 无色区域代表无影响作用

物样品类型、磁场参数或药物类型的差异等多种因素有关,从目前仅有的几项关于稳态磁场与药物联合对血管生成的研究还不足以得出任何确切结论,因此还需要进一步的系统性研究。

2.2 磁场与放疗的联合

目前关于磁场和辐照联合作用对血管生成影响的研究十分匮乏,但有研究表明磁场和放射疗法的联用也能影响血管生成。例如,2005年的一项研究发现伽马辐照治疗和电磁场治疗均能降低肿瘤内血管体积密度^[29],而且接受伽马辐照治疗的小鼠中,每日持续使用电磁场治疗可以抑制肿瘤血管体积密度的恢复。换句话说,电磁场联合伽马辐照治疗可以导致肿瘤血管生成的持续和显著降低。2006年,季百苗等人^[56]发现0.6 T/10 Hz旋转磁场能促进Cs伽马射线放射损伤小鼠骨髓内血管生成及造血组织的恢复。

2.3 磁场与纳米材料的联合

近年来关于纳米材料的研究发展迅速,而磁场由于其本身的可控性以及磁学性能等优势,磁性纳米材料可以在磁场的作用下,实现细胞标记、磁靶向、磁响应和基因修饰等策略,从而影响血管生成。

其中,稳态磁场联合纳米材料的主要优势在于稳态磁场较稳定,可变参数少,而且不需要动力装置即可进行长期作用。例如,2016年,Wang等人^[57]将脂肪源性干细胞(adipose-derived stem cells, ASCs)预先加载了超顺磁性氧化铁纳米颗粒,发现外用稳态磁场可增强ASCs诱导的血管生成反应。Yun等人^[58]研究发现稳态磁场与聚己内酯/磁性纳米颗粒制成的磁性纳米复合支架刺激成骨细胞分化,并促进内皮细胞的血管生成反应,包括VEGF和血管生成素-1基因的表达和毛细血管的形成。2017年,Hao等人^[59]证明了磁性纳米纤维支架与磁场联合调控巨噬细胞的功能,有利于血管生成和成骨。2019年,Zhang等人^[60]利用体外磁铁引导心肌梗死雌性大鼠模型中移植的磁性纳米粒子标记内皮祖细胞,发现梗死边缘区毛细血管密度增加,促血管生成因子表达上调,促进血管生成。同年,Rieck等人^[61]在体内实验中利用慢病毒和磁性纳米颗粒复合物结合稳态磁场对含SH2结构域的酪氨酸蛋白磷酸酶进行局部RNAi基因敲除,可以减少血管生成。

动态磁场联合纳米材料的主要优势在于动态磁场可以进行动态的刺激,而且刺激性较强。例如,2016年,

Xie等人^[62]在交变磁场下,通过反复注射磁性纳米材料MNCs@PEG和MNCs@RGD进行肿瘤靶向热疗,充足的温度升高可诱导肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤血管生成。2017年,Liang等人^[63]将聚乳酸-乙醇酸-磁性微球结合经导管动脉栓塞(transcatheter arterial embolization, TAE)和磁消融的协同治疗策略应用于兔原位VX2肝肿瘤,实验结果表明,在经导管动脉栓塞后暴露于交变磁场的情况下,体内和体外肿瘤边缘均可被加热,而在体内肿瘤附近的正常肝实质中,其温度的升高几乎可以忽略不计。足够的温度升高诱导肿瘤细胞凋亡;与单纯TAE组相比,可进一步抑制肿瘤血管生成,导致坏死。

此外,动态磁场和稳态磁场组合起来形成的复合磁场联合纳米材料影响血管生成。例如,2018年,Luo等人^[64]构建了一种负载有超顺磁性质粒基因微球的人工骨支架,磁性微球在支架内在振荡磁场和稳态磁场作用下产生磁性微动,促进微球释放质粒基因转染周围细胞,导致血管内皮生长因子蛋白表达,从而促进支架内血管生成。2019年,Chen等人^[65]通过体内动物实验证实,稳态磁场与振荡磁场的联合作用改善了优化后的超顺磁性壳聚糖纳米粒/质粒明胶微球在支架内的血管化效果,尤其是术后6周骨缺损部位有明显新生血管形成。

关于磁场联合治疗与血管生成的相关研究总结见表4。

3 磁场影响血管生成的机制

血管生成是涉及多种因子和细胞的复杂过程,这一过程需要血管舒张、内皮通透性和内皮支持、内皮细胞的增殖和迁移及管腔形成、内皮生存和内皮分化以及血管重塑等多个步骤完成^[70]。“血管开关的平衡假说”认为血管生成主要是通过促血管生成因子和抑血管生成因子之间的平衡进行调节,当促血管生成因子与抑血管生成因子的作用达到平衡时,血管生成开关关闭;当净平衡向有利于血管生成的方向倾斜时,血管生成开关打开^[71]。

内皮细胞是血管生成过程中重要的效应细胞,可以释放促进和抗血管生成分子,其增殖是血管生成过程中的关键步骤。目前有多项研究表明,磁场可以影响内皮细胞增殖。例如,2004年,Tepper等人^[40]发现脉冲电磁场在体外可使内皮细胞增殖程度增加,并且可能通过刺激内皮细胞释放成纤维细胞生长因子-2(fibroblast growth factor-2, FGF-2)、诱导周围组织的旁分泌和自分泌改变来促进血管生成。2015年,Li等人^[72]发现1.8

表 4 磁场联合治疗与血管生成

Table 4 Magnetic field combination therapy and angiogenesis

联合作用	磁场类型	联合作用类型	生物样品	磁场参数	磁场处理时间	对药物/辐照/纳米材料等在血管生成中作用的影响		文献
						具体影响	总体效应	
药物联合	稳态磁场	西妥昔单抗	携带LLC-1 肿瘤的雄性C57Bl/6小鼠	587 mT	35 min/d (第3~11 d), 120 min/d (第3, 6, 9 d)	无影响	无影响	[20]
		磁性阳离子脂质体负载的化疗药物长春新碱	植入B1-F10黑色素瘤细胞的SCID小鼠	1.2 T	1 h	与未使用药物和磁体的对照组相比, 肿瘤血管数量减少		[66]
		紫杉醇	携带A-Mel-3肿瘤的仓鼠	587 mT	2 h	促进紫杉醇降低功能性肿瘤微血管密度的作用		[18]
	旋转磁场	5-氟尿嘧啶(5-FU)	雄性C57 BL6/J小鼠	0.6 T, 10 Hz	1 h/次, 2次/d, 共30 d	促进化疗损伤小鼠股骨髓内的血管生成	促进药效	[67]
	极低频电磁场	丙戊酸钠	鸡胚绒毛尿囊膜	0.04 T(无具体频率信息)	4 h	增强丙戊酸钠抑制血管生成作用		[54]
藏红花		人乳腺癌MCF7细胞	0.04 T, 50 Hz	1 h	增加藏红花对MCF7细胞VEGFR2表达的抑制作用		[55]	
辐照联合	治疗电磁场	200 cGy伽马射线 (每隔1 d, 共800 cGy)	植入人MDA-MB231 乳腺癌细胞的雌性裸鼠	15 mT, 120脉冲/秒	10 min/d, 持续3周	抑制放射治疗后肿瘤内血管体积密度降低的恢复	促进辐照效果	[29]
	旋转磁场	6.5 Gy Cs伽马射线	雄性C57 BL6/J小鼠	0.6 T, 10 Hz	1 h/次, 2次/d, 共30 d	促进放射损伤小鼠骨髓内血管生成		[56]
纳米材料联合	稳态磁场	磁性纳米粒子标记的内皮祖细胞	心肌梗死雌性大鼠模型	0.39 T	1 h	梗死边缘区毛细血管密度增加, 促血管生成因子表达上调		[60]
		ferumoxide标记的人神经干细胞(hNSCs)	脑中动脉阻塞(MCAO) 中风大鼠模型	0.32 T	28 d	大脑中内皮细胞特异性蛋白vWF阳性细胞数量明显增加		[68]
		加载超顺磁性氧化铁(SPIO)纳米颗粒的脂肪源性干细胞	心肌梗死雌性大鼠模型	0.1 T	4周	增强脂肪源性干细胞诱导的血管生成反应		[57]
		慢病毒和磁性纳米颗粒复合物	C57BL/6或eNOS/小鼠主动脉	约750 T/m	6 d	血管内皮中VEGF过表达诱导血管生成	促进纳米材料作用	[69]
		聚己内酯/磁性纳米颗粒制成的磁性纳米复合支架	成骨细胞	15 mT	3 d	促进内皮细胞的血管生成反应		[58]
		磁性纳米纤维支架	雄性C57小鼠	5和10 mT	21 d	增强血管生成反应		
			小鼠单核巨噬细胞系(RAW264.7)		72 h(12 h间隔内交替放置或移开磁铁)	促进内皮细胞的血管生成反应		[59]

mT/15 Hz的脉冲磁场可以加速心肌微血管内皮细胞(cardiamicrovascular endothelial cells, CMECs)和心肌细胞(cardiac myocytes, CMs)的增殖和迁移, 对CMECs增殖和迁移既有直接的自分泌有丝分裂作用, 也有间接的旁分泌作用, 对CMECs与CMs间通讯的影响部分依赖于FGF-2且不依赖于VEGF.

但是, 由于磁场与内皮细胞增殖的实验结果五花八门, 从稳态磁场(表5)和动态磁场(表6)两方面, 目前

都还无法从磁场参数、作用时间等得出磁场对内皮细胞增殖影响的规律. 这可能与不同研究中所采用的处理方式(加磁时间、间隔时间、总时长)、磁场参数(强度、梯度、方向、分布)等多种因素有关.

磁场可能通过影响与血管生成相关的基因表达及信号传导来影响血管生成. 例如, 0.2 T静磁场会抑制前列腺素E1和胎牛血清刺激的血管生成, 研究者推测磁场导致的抑制作用可能发生在进行血管生成所需的生

表 5 稳态磁场与内皮细胞增殖^{a)}

Table 5 Static magnetic field and endothelial cell proliferation

细胞类型	磁场参数	处理时间	对细胞增殖的影响	文献
人脐静脉内皮细胞	0.2~0.4 T, 2.09 T/m	12~48 h	抑制(磁场处理24 h后)	[19]
	93.3, 175.3, 263.6, 320.3和375.4 mT		抑制	[73]
			随磁场强度增大, 抑制作用增强	[74]
兔主动脉内皮细胞	1, 10, 30, 60和100 mT	48 h		[75]
大鼠主动脉内皮细胞	10, 50 mT		抑制	[76]
人脐静脉内皮细胞	10 mT	40, 56 h	抑制, 诱导细胞凋亡和坏死, 增强细胞间黏附分子-1和血管内皮细胞黏附分子-1的表达	[77]
	5 mT	48 h	抑制, 8.4%的细胞凋亡	[78]
	1 mT	40, 56 h	抑制, 引起部分细胞变性	[77]
	0.1 mT	5~7, 13 d	无影响	[21]
	140 mT		总体无影响, 特定情况下促进	[76]
大鼠主动脉内皮细胞	1 mT		无影响	[76]
人脐静脉内皮细胞	0.1 mT	48 h	无明显影响	[74,78]
兔主动脉内皮细胞			无影响	[75]
人脐静脉内皮细胞	300 mT	4 h	促进(处理后的12 h)	[79]
牛肺动脉内皮细胞	140 mT	3~5 d	轻微促进	[21]
人脐静脉内皮细胞	40 mT		促进	[80]
大鼠主动脉内皮细胞	0.5, 1, 5 Gs			[76]
血管紧张素 II 处理人脐静脉内皮细胞	0.1, 0.5, 1和2 mT	48 h	可拮抗血管紧张素 II 的作用, 显著促进增殖并抑制凋亡	[81]
过氧化氢(H ₂ O ₂)处理人脐静脉内皮细胞	1, 5, 10 Gs		可拮抗H ₂ O ₂ 的作用, 显著促进增殖并抑制凋亡	[82]
人脐静脉内皮细胞	0.05 mT		促进	[74,78]
兔主动脉内皮细胞			促进, 依赖于酪氨酸激酶途径	[83]
兔主动脉内皮细胞	0.05 mT	48 h	促进	[75]
人脐静脉内皮细胞	120 μ T	3, 4 d	促进	[84]

a) 灰色区域代表抑制作用, 蓝色区域代表促进作用, 无色区域代表无影响作用

长因子前列腺素信号传导途径的下游^[24]。2008年, Callaghan等人^[51]研究表明在糖尿病和正常情况下, 脉冲电磁场能够通过上调FGF-2介导的血管生成来加速伤口愈合。2010年, Goto等人^[90]研究发现, 脉冲电磁场可上调小鼠骨髓中血管生成素-2和FGF-2, 但不上调内皮特异性酪氨酸激酶受体、血管生成素-1或VEGF。这些结果提示, 脉冲电磁场可在骨髓中诱导血管生成倾向的环境, 而不会产生包括缺氧或血管扩张在内的侵入性影响。2013年, Pan等人^[33]发现, 脉冲电磁场增强了糖尿病大鼠急性后肢缺血相关的灌注和血管生成, 与上调FGF-2表达和激活ERK1/2通路有关。此外, Bekhite等人^[91]研究发现, 稳态电磁场可升高细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平, 激活ERK1/2通路调节

VEGF的表达, 而VEGF在胚胎干细胞分化过程中对肥大软骨血管新生至关重要。

此外, 磁场也可能通过影响细胞膜以及跨膜信号转导进而影响血管生成。2013年, Delle Monache等人^[39]收集了关于极低频磁场对VEGF激活的信号通路的数据, 特别是磁场暴露显著降低了VEGFR2的表达和激活水平, 提示磁场对细胞膜上VEGF受体有直接或间接影响。

人们已知稳态磁场可以影响多种细胞功能, 如基因表达、细胞定位和细胞间关系的变化^[92]。此外, 稳态磁场还可以影响抗氧化防御系统^[8]和钙水平变化^[93]。由于钙在生物系统中起着至关重要的作用, 特别是在信号转导级联反应中, 研究人员猜想磁场可能通过诱

表 6 动态磁场与内皮细胞增殖^{a)}

Table 6 Dynamic magnetic field and endothelial cell proliferation

细胞类型	磁场参数	处理时间	对细胞增殖的影响	文献
小鼠胰岛内皮细胞	2 mT, 50 Hz	72 h	抑制	[39]
人脐静脉内皮细胞	20, 40和60 mT, 50 Hz	10, 20, 30 min/d	增殖随时间延长呈现先促进后抑制的趋势, 60 mT组作用最强	[85]
			DNA合成量随作用时间延长呈现先促进后抑制的趋势	[86]
	2 mT, 50 Hz	1, 6, 12 h	抑制	[39]
	1 mT, 50 Hz	24 h		
	1.2 mT, 15 Hz	24 h	促进	[40]
	1 mT, 50 Hz	12 h		
大鼠心肌微血管内皮细胞	1.0, 1.4, 1.8 mT, 15Hz	4 h/d, 3 d	1.0 mT无明显影响, 1.4, 1.8 mT促进细胞增殖、迁移及DNA合成能力	[87]
	0.8, 1.4, 1.8 mT, 15 Hz	4 h/d, 4 d	促进增殖和增强细胞活力, 下调细胞缝隙连接蛋白43(Cx43)表达	[88]
	0.8, 1.4, 1.8 mT, 15 Hz	4 h/d, 7 d	促进增殖与增强细胞活力, 上调Cx43表达	[89]
	1.8 mT, 15 Hz	2 h/d, 5 d	促进	[72]

a) 灰色区域代表抑制作用, 蓝色区域代表促进作用

导钙信号通路进一步调控血管生成^[94]. 总的来讲, 这些发现虽然揭示了部分磁场影响血管生成的可能作用机制(图2), 但还不够明确, 例如不同参数的磁场在不同类型的血管生成中的作用机制是否不同以及有何不同. 对此, 我们需要进一步的探索与论证, 得到更深入和全面的认识.

此外, 现有的多项动物水平上的研究都显示了肿瘤组织的血管生成可以被稳态磁场和动态磁场所抑制, 但是在机制方面的研究极其缺乏. 病理性血管生成依赖于许多与生理性血管生成相同的过程. 在缺血和缺氧条件下, 启动一系列高度协调的细胞功能, 导致新血管的建立和氧与营养的供应, 是生理性和病理性血管生成的主要驱动因素. 在生理条件下, 血管灌注后, 细胞功能和组成的一系列事件和变化逐渐消退. 相比之下, 在肿瘤血管生成等病理条件下, 血管生成级联反应是持续不断的, 部分是由肿瘤分泌因子和肿瘤缺氧引起的^[95], 而且肿瘤血管在结构和功能上都存在高度异常, 导致可能继续产生缺氧区. 抗血管生成治疗被认为可使肿瘤血管系统暂时正常化, 从而使其更有效地供氧和给药^[96]. 此外, 生理和肿瘤相关血管生成的一个重要区别可能在于生理性血管生成更依赖于VEGF信号, 而肿瘤血管生成可以通过持续募集髓样细胞和上调替代性血管生长分子将其依赖性从VEGF转移到其他促血管生成途径^[95]. 并且, 那些被越来越多地认为在调节

图 2 磁场影响血管生成的可能分子机制

Figure 2 Speculation of the molecular mechanisms of magnetic field affecting angiogenesis

肿瘤的顽固性和抗血管生成治疗的耐药性方面起重要作用的通路, 在发育和其他类型的生理性血管生成中可能没有同等重要的作用^[95]. 这些区别都有可能导致磁场在肿瘤血管生成与其他类型血管生成中作用不同. 未来人们需要进一步全面系统地研究不同参数磁场对肿瘤血管生成以及各种不同类型血管生成的影响及其机制, 为肿瘤治疗提供新思路和新方法.

4 总结与展望

总体来说, 由于多种参数的变化, 如磁场频率、强度、处理时间、生物样品类型和检测方法等, 磁场与血管生成之间的准确关系还没有统一的结论和解释.

然而,从有限的报道中可以发现,多种磁场都显示了抑制肿瘤组织内血管生成的作用,而长时间或者较高磁场强度的稳态磁场对其他多种生理病理条件下的血管生成有促进的趋势,说明不同参数的磁场在不同类型的血管生成中有着不同的作用,也提示除了磁外科之外,磁场在未来有望作为一种潜在的辅助治疗方法,

在癌症、缺血性疾病和创伤愈合等多种疾病中发挥作用。然而,由于目前实验证据还不够系统全面,效果还不够确定,机制也并不清楚,因此进一步系统性地研究不同磁场处理参数对血管生成的影响并对其机制进行论证,对了解和开发磁场在未来作为治疗血管生成的新方法和新策略至关重要。

参考文献

- 1 Zhang X, Yarema K, Xu A. Biological Effects of Static Magnetic Fields. Singapore: Springer, 2017. 3–6
- 2 Zhang X, Yarema K, Xu A. Biological Effects of Static Magnetic Fields (in Chinese). Beijing: Science Press, 2018. 1–4 [张欣, Yarema K, 许安. 稳态磁场的生物学效应. 北京: 科学出版社, 2018. 1–4]
- 3 Zhang L, Ji X, Yang X, et al. Cell type- and density-dependent effect of 1 T static magnetic field on cell proliferation. *Oncotarget*, 2017, 8: 13126–13141
- 4 Sullivan K, Balin A K, Allen R G. Effects of static magnetic fields on the growth of various types of human cells. *Bioelectromagnetics*, 2011, 32: 140–147
- 5 Zhang L, Wang J, Wang H, et al. Moderate and strong static magnetic fields directly affect EGFR kinase domain orientation to inhibit cancer cell proliferation. *Oncotarget*, 2016, 7: 41527–41539
- 6 Tian X, Wang D, Feng S, et al. Effects of 3.5–23.0 T static magnetic fields on mice: A safety study. *Neuroimage*, 2019, 199: 273–280
- 7 Zhang L, Hou Y, Li Z, et al. 27 T ultra-high static magnetic field changes orientation and morphology of mitotic spindles in human cells. *eLife*, 2017, 6: e22911
- 8 Wang H, Zhang X. Magnetic fields and reactive oxygen species. *Int J Mol Sci*, 2017, 18: 2175
- 9 Wang S, Luo J, Lv H, et al. Safety of exposure to high static magnetic fields (2 T–12 T): A study on mice. *Eur Radiol*, 2019, 29: 6029–6037
- 10 Carmeliet P, Jain R K. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature*, 2011, 473: 298–307
- 11 Risau W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature*, 1997, 386: 671–674
- 12 Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. *Nat Med*, 2003, 9: 653–660
- 13 Folkman J. Opinion: Angiogenesis: An organizing principle for drug discovery? *Nat Rev Drug Discov*, 2007, 6: 273
- 14 Yan X P, Shang P, Shi A H, et al. Exploration and establishment of magnetic surgery (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2019, 64: 815–826 [严小鹏, 商澎, 史爱华, 等. 磁外科学体系的探索与建立. 科学通报, 2019, 64: 815–826]
- 15 Yan X P, Liu W Y, Li D C, et al. Magnamosis combined with endoscopy: A new endoscopic technique in digestive surgery (in Chinese). *World Chin J Digest*, 2014, 22: 2716–2721 [严小鹏, 刘雯雁, 李涤尘, 等. 消化外科手术的内镜化途径: 磁吻合联合内镜. 世界华人消化杂志, 2014, 22: 2716–2721]
- 16 Strieth S, Strelczyk D, Eichhorn M E, et al. Static magnetic fields induce blood flow decrease and platelet adherence in tumor microvessels. *Cancer Biol Ther*, 2008, 7: 814–819
- 17 Strelczyk D, Eichhorn M E, Luedemann S, et al. Static magnetic fields impair angiogenesis and growth of solid tumors *in vivo*. *Cancer Biol Ther*, 2009, 8: 1756–1762
- 18 Gellrich D, Becker S, Strieth S. Static magnetic fields increase tumor microvessel leakiness and improve antitumoral efficacy in combination with paclitaxel. *Cancer Lett*, 2014, 343: 107–114
- 19 Wang Z, Yang P, Xu H, et al. Inhibitory effects of a gradient static magnetic field on normal angiogenesis. *Bioelectromagnetics*, 2009, 30: 446–453
- 20 Gellrich D, Schmidtmayer U, Eckrich J, et al. Modulation of exposure to static magnetic field affects targeted therapy of solid tumors *in vivo*. *Anticancer Res*, 2018, 38: 4549–4555
- 21 Balyasnikova I V, Krotov K A, Danilov S M. Effect of a static magnetic field on the growth rate and *in vitro* angiogenesis of endothelial cells. *Bull Exp Biol Med*, 1994, 117: 110–113
- 22 Liang Y Q, Yuan Y H, Zhang W Y, et al. Observation on histopathology of static magnetic field for chronic lower leg ulcer (in Chinese). *Chin J Phys Ther*, 1994, 17: 24–25 [梁应权, 袁云华, 张文玉, 等. 静磁场对慢性小腿溃疡的疗效及组织病理观察. 中华理疗杂志, 1994, 17: 24–25]
- 23 Xu S, Tomita N, Ikeuchi K, et al. Recovery of small-sized blood vessels in ischemic bone under static magnetic field. *Evid-Based Compl Alternat Med*, 2007, 4: 59–63
- 24 Ruggiero M, Bottaro D P, Liguri G, et al. 0.2 T magnetic field inhibits angiogenesis in chick embryo chorioallantoic membrane. *Bioelectromagnetics*, 2004, 25: 390–396
- 25 Morris C E, Skalak T C. Chronic static magnetic field exposure alters microvessel enlargement resulting from surgical intervention. *J Appl Physiol*,

- 2007, 103: 629–636
- 26 Okazaki R, Ootsuyama A, Uchida S, et al. Effects of a 4.7 T static magnetic field on fetal development in ICR mice. *J Radioat Res*, 2001, 42: 273–283
- 27 Matsumoto H, Kira K, Kondoh K, et al. Effects of alternately aligned static micromagnetic fields on intravascular endothelial lining. *Angiology*, 1992, 43: 757–764
- 28 Williams C D, Markov M S, Hardman W E, et al. Therapeutic electromagnetic field effects on angiogenesis and tumor growth. *Anticancer Res*, 2001, 21: 3887–3891
- 29 Cameron I L, Sun L Z, Short N, et al. Therapeutic electromagnetic field (TEMF) and gamma irradiation on human breast cancer xenograft growth, angiogenesis and metastasis. *Cancer Cell Int*, 2005, 5: 23
- 30 Hu J H, St-Pierre L S, Buckner C A, et al. Growth of injected melanoma cells is suppressed by whole body exposure to specific spatial-temporal configurations of weak intensity magnetic fields. *Int J Radiat Biol*, 2010, 86: 79–88
- 31 Cameron I L, Markov M S, Hardman W E. Optimization of a therapeutic electromagnetic field (EMF) to retard breast cancer tumor growth and vascularity. *Cancer Cell Int*, 2014, 14: 125
- 32 Stölting M N L, Arnold A S, Haralampieva D, et al. Magnetic stimulation supports muscle and nerve regeneration after trauma in mice. *Muscle Nerve*, 2016, 53: 598–607
- 33 Pan Y, Dong Y, Hou W, et al. Effects of PEMF on microcirculation and angiogenesis in a model of acute hindlimb ischemia in diabetic rats. *Bioelectromagnetics*, 2013, 34: 180–188
- 34 Zhang J Y, Peng H, Meng D K, et al. Low-frequency magnetic fields promote neovascularization in a rabbit model of atherosclerosis combined with limb ischemia (in Chinese). *Chin J Tissue Eng Res*, 2014, 18: 4375–4382 [张建勇, 彭辉, 孟德凯, 等. 动脉粥样硬化并肢体缺血模型兔接受低频电磁场刺激促进新生血管形成. *中国组织工程研究*, 2014, 18: 4375–4382]
- 35 Fu Y C, Lin C C, Chang J K, et al. A novel single pulsed electromagnetic field stimulates osteogenesis of bone marrow mesenchymal stem cells and bone repair. *PLoS One*, 2014, 9: e91581
- 36 Dey S, Bose S, Kumar S, et al. Extremely low frequency magnetic field protects injured spinal cord from the microglia- and iron-induced tissue damage. *Electromagn Biol Med*, 2017, 36: 330–340
- 37 Paras S, Vojinovic N, Amidzic L. Impact of high frequency electromagnetic fields on process of angiogenesis. In: Badnjevic A, Skrbic R, Pokvic L G. *Proceedings of the International Conference on Medical and Biological Engineering*. Cham: Springer, 2019. 37–42
- 38 Guo Y, Li F, Guo W Y, et al. Effects of low frequency pulse magnetic fields on proliferation and tube formation of rat bone marrow derived endothelial progenitor cells (in Chinese). *South China J Cardiovasc Dis*, 2009, 15: 131–135 [郭影, 李飞, 郭文怡, 等. 低频脉冲磁场对大鼠骨髓源内皮祖细胞增殖和体外血管化的影响. *岭南心血管病杂志*, 2009, 15: 131–135]
- 39 Delle Monache S, Angelucci A, Sanità P, et al. Inhibition of angiogenesis mediated by extremely low-frequency magnetic fields (ELF-MFs). *PLoS One*, 2013, 8: e79309
- 40 Tepper O M, Callaghan M J, Chang E I, et al. Electromagnetic fields increase *in vitro* and *in vivo* angiogenesis through endothelial release of FGF-2. *FASEB J*, 2004, 18: 1231–1233
- 41 Delle Monache S, Alessandro R, Iorio R, et al. Extremely low frequency electromagnetic fields (ELF-EMFs) induce *in vitro* angiogenesis process in human endothelial cells. *Bioelectromagnetics*, 2008, 29: 640–648
- 42 Yen-Patton G P A, Patton W F, Beer D M, et al. Endothelial cell response to pulsed electromagnetic fields: Stimulation of growth rate and angiogenesis *in vitro*. *J Cell Physiol*, 1988, 134: 37–46
- 43 Balanezhad S Z, Parivar K, Baharara J, et al. The effect of extremely low frequency electromagnetic field on angiogenesis. *Res J Environ Sci*, 2010, 4: 300–304
- 44 Costa E V L, Nogueira R A. Multifractal dimension and lacunarity of yolk sac vasculature after exposure to magnetic field. *Microvascular Res*, 2015, 99: 1–7
- 45 Costa E V L, Jimenez G C, Barbosa C T F, et al. Fractal analysis of extra-embryonic vascularization in Japanese quail embryos exposed to extremely low frequency magnetic fields. *Bioelectromagnetics*, 2013, 34: 114–121
- 46 Athanasiou A, Karkambounas S, Batistatou A, et al. The effect of pulsed electromagnetic fields on secondary skin wound healing: An experimental study. *Bioelectromagnetics*, 2007, 28: 362–368
- 47 Ottani V, De Pasquale V, Govoni P, et al. Effects of pulsed extremely-low-frequency magnetic fields on skin wounds in the rat. *Bioelectromagnetics*, 1988, 9: 53–62
- 48 Yuan Y, Wei L, Li F, et al. Pulsed magnetic field induces angiogenesis and improves cardiac function of surgically induced infarcted myocardium in Sprague-Dawley rats. *Cardiology*, 2010, 117: 57–63
- 49 Xue J W, He Y X, Liu Y C, et al. Magnetic field intervention on blood vessel distribution in scar after sciatic nerve injury in rats (in Chinese). *Med Res Educ*, 2018, 35: 19–23 [薛金伟, 何艳霞, 刘亚纯, 等. 磁场对大鼠坐骨神经损伤后瘢痕处血管分布的影响. *医学研究与教育*, 2018, 35: 19–23]

- 50 Grace K L, Revell W J, Brookes M. The effects of pulsed electromagnetism on fresh fracture healing: osteochondral repair in the rat femoral groove. *Orthopedics*, 1998, 21: 297–302
- 51 Callaghan M J, Chang E I, Seiser N, et al. Pulsed electromagnetic fields accelerate normal and diabetic wound healing by increasing endogenous FGF-2 release. *Plast Reconstr Surg*, 2008, 121: 130–141
- 52 Roland D, Ferder M, Kothuru R, et al. Effects of pulsed magnetic energy on a microsurgically transferred vessel. *Plast Reconstr Surg*, 2000, 105: 1371–1374
- 53 Weber R V, Navarro A, Wu J K, et al. Pulsed magnetic fields applied to a transferred arterial loop support the rat groin composite flap. *Plast Reconstr Surg*, 2004, 114: 1185–1189
- 54 Balanezhad S Z, Parivar K, Baharara J, et al. The synergistic effects of sodium valproate and extremely low frequency electromagnetic field on angiogenesis. *Sci Res Essays*, 2011, 6: 1–5
- 55 Mousavi M, Baharara J, Shahrokhbabadi K. The synergic effects of *Crocus sativus* L. and low frequency electromagnetic field on VEGFR2 gene expression in human breast cancer cells. *Avicenna J Med Biotechnol*, 2014, 6: 123
- 56 Ji B M, Song G L, Zhang X Y. The hemoprotective effects of a rotary magnetic field in mice exposed to γ irradiation (in Chinese). *Chin J Phys Med Rehabil*, 2006, 28: 446–449 [季百苗, 宋国丽, 张小云. 旋转磁场对放射损伤小鼠造血保护作用的研究. *中华物理医学与康复杂志*, 2006, 28: 446–449]
- 57 Wang J, Xiang B, Deng J, et al. Externally applied static magnetic field enhances cardiac retention and functional benefit of magnetically iron-labeled adipose-derived stem cells in infarcted hearts. *Stem Cells Transl Med*, 2016, 5: 1380–1393
- 58 Yun H M, Ahn S J, Park K R, et al. Magnetic nanocomposite scaffolds combined with static magnetic field in the stimulation of osteoblastic differentiation and bone formation. *Biomaterials*, 2016, 85: 88–98
- 59 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
- 60 Zhang B-f, Jiang H, Chen J, et al. Silica-coated magnetic nanoparticles labeled endothelial progenitor cells alleviate ischemic myocardial injury and improve long-term cardiac function with magnetic field guidance in rats with myocardial infarction. *J Cell Physiol*, 2019, 234: 18544–18559
- 61 Rieck S, Heun Y, Heidsieck A, et al. Local anti-angiogenic therapy by magnet-assisted downregulation of SHP2 phosphatase. *J Control Release*, 2019, 305: 155–164
- 62 Xie J, Yan C, Yan Y, et al. Multi-modal Mn–Zn ferrite nanocrystals for magnetically-induced cancer targeted hyperthermia: A comparison of passive and active targeting effects. *Nanoscale*, 2016, 8: 16902–16915
- 63 Liang Y J, Yu H, Feng G, et al. High-performance poly(lactic-co-glycolic acid)-magnetic microspheres prepared by rotating membrane emulsification for transcatheter arterial embolization and magnetic ablation in VX₂ liver tumors. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9: 43478–43489
- 64 Luo C, Yang X, Li M, et al. A novel strategy for *in vivo* angiogenesis and osteogenesis: Magnetic micro-movement in a bone scaffold. *Artif Cell Nanomed B*, 2018, 46: 636–645
- 65 Chen T, Xie X L, Wang C X, et al. Orthogonal test design for the optimization of superparamagnetic chitosan plasmid gelatin microspheres that promote vascularization of artificial bone. *J Biomed Mater Res Part B: Appl Biomater*, 2019, doi: 43110.1002/jbm.b.34491
- 66 Dandamudi S, Patil V, Fowle W, et al. External magnet improves antitumor effect of vinblastine and the suppression of metastasis. *Cancer Sci*, 2009, 100: 1537–1543
- 67 Song G L, Ji B M, Zhang X Y. Effect of rotating and stationary magnetic field on mice receiving 5-fluorouracil (in Chinese). *Chin J Rehabil Theory Practice*, 2006, 12: 213–216 [宋国丽, 季百苗, 张小云. 旋转恒定磁场对化疗损伤小鼠造血功能保护作用的研究. *中国康复理论与实践*, 2006, 12: 213–216]
- 68 Song M, Kim Y J, Kim Y H, et al. Long-term effects of magnetically targeted ferumoxide-labeled human neural stem cells in focal cerebral ischemia. *Cell Transplant*, 2015, 24: 183–190
- 69 Vosen S, Rieck S, Heidsieck A, et al. Improvement of vascular function by magnetic nanoparticle-assisted circumferential gene transfer into the native endothelium. *J Control Release*, 2016, 241: 164–173
- 70 Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med*, 2000, 6: 389–395
- 71 Carmeliet P, Jain R K. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature*, 2000, 407: 249–257
- 72 Li F, Yuan Y, Guo Y, et al. Pulsed magnetic field accelerate proliferation and migration of cardiac microvascular endothelial cells. *Bioelectromagnetics*, 2015, 36: 1–9
- 73 Wang Y M, Jin S J, Lu Y Z, et al. Study of effect of magnetic fields on human umbilical vein endothelial cells (in Chinese). *Chin J Phys Med Rehabil*, 2007, 29: 522–524 [王益民, 靳世久, 陆一竹, 等. 永磁磁场对内皮细胞的影响及其量效关系研究. *中华物理医学与康复杂志*, 2007, 29: 522–524]
- 74 Li F, Jia G L, Zhang R Q, et al. The effects of static magnetic field on the proliferation of human umbilical vein endothelial cells (in Chinese). *Chin J Phys Med Rehabil*, 2003, 25: 133–135 [李飞, 贾国良, 张荣庆, 等. 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*, 2003,

- 25: 133–135]
- 75 Zhang R Q, Li F, Jia G L, et al. The effects constant magnetic field on the proliferation of rabbit aorta endothelial cells (in Chinese). *Chin Heart J*, 2002, 14: 480–481, 484 [张荣庆, 李飞, 贾国良, 等. 恒磁场对兔主动脉内皮细胞增殖的影响. 心脏杂志, 2002, 14: 480–481, 484]
- 76 Ma B, Cheng H X, Zhou L, et al. Effect of constant magnetic field of different intensity on proliferation of endothelial cells in rat aorta (in Chinese). *Chin J Clin Rehabil*, 2004, 8: 1048–1049 [马波, 程何祥, 周廉, 等. 不同强度恒磁场对大鼠主动脉内皮细胞增殖的影响. 中国临床康复, 2004, 8: 1048–1049]
- 77 Li F, Xu K, Wang H, et al. Effects of static magnetic field on human umbilical vessel endothelial cell. *J Med Coll PLA*, 2007, 22: 106–110
- 78 Li F, Wang H C, Guo W Y, et al. Biologic effects of static magnetic field on proliferation and ultra-microstructure of human umbilical vascular endothelial cell (in Chinese). *Chin J Arterioscler*, 2006, 14: 140–142 [李飞, 王海昌, 郭文怡, 等. 恒磁场对人脐静脉内皮细胞活性及超微结构的影响. 中国动脉硬化杂志, 2006, 14: 140–142]
- 79 Polidori E, Zeppa S, Potenza L, et al. Gene expression profile in cultured human umbilical vein endothelial cells exposed to a 300 mT static magnetic field. *Bioelectromagnetics*, 2012, 33: 65–74
- 80 Hu T, Jia G L, Lü A L, et al. The adjusting effect of static magnetic field on the proliferation of human umbilical vein endothelial cells (in Chinese). *Chin J Clin Rehabil*, 2003, 7: 1376–1377 [胡涛, 贾国良, 吕安林, 等. 恒磁场对人脐静脉内皮细胞增殖的影响实验证据支持磁场效应可降低RS发生率. 中国临床康复, 2003, 7: 1376–1377]
- 81 Cheng H X, Zhou L, Zhang R Q, et al. Effects of constant magnetic field on proliferation and apoptosis of human umbilical vein endothelial cells intervened by angiotensin II (in Chinese). *Chin J Phys Med Rehabil*, 2005, 27: 32–35 [程何祥, 周廉, 张荣庆, 等. 恒磁场对血管紧张素II作用下人脐静脉内皮细胞增殖与凋亡的影响. 中华物理医学与康复杂志, 2005, 27: 32–35]
- 82 Cheng H X, Zhang R Q, Wang H C, et al. Effects of constant magnetic field on proliferation and apoptosis of human umbilical vein endothelial cells intervened by hydrogen peroxide (in Chinese). *Chin J Gerontol*, 2004, 24: 623–625 [程何祥, 张荣庆, 王海昌, 等. 恒磁场对过氧化氢作用下人脐静脉内皮细胞增殖与凋亡的影响. 中国老年学杂志, 2004, 24: 623–625]
- 83 Li F, Jia G L, Zhang R Q, et al. Effects of weak static magnetic field on the proliferation of human umbilical vein and rabbit aorta endothelial cells (in Chinese). *Chin J Pathophysiol*, 2003, 19: 772–777 [李飞, 贾国良, 张荣庆, 等. 弱恒磁场对人脐静脉及兔主动脉内皮细胞增殖的影响. 中国病理生理杂志, 2003, 19: 772–777]
- 84 Martino C F, Perea H, Hopfner U, et al. Effects of weak static magnetic fields on endothelial cells. *Bioelectromagnetics*, 2010, 31: 296–301
- 85 Hu T, Lü A L, Jia G L, et al. Effect of low frequency electromagnetic field on proliferation of endothelial cells in human umbilical vein (in Chinese). *Chin J Phys Ther*, 2001, 24: 328–330 [胡涛, 吕安林, 贾国良, 等. 低频电磁场对人脐静脉内皮细胞增殖的影响. 中华理疗杂志, 2001, 24: 328–330]
- 86 Hu T, Lü A L, Cao Y J, et al. Effect of low frequency electromagnetic field on the cell cycle progression of human umbilical vein endothelial cells (in Chinese). *J Clin Cardiol (China)*, 2002, 18: 27–29 [胡涛, 吕安林, 曹燕杰, 等. 低频电磁场对人脐静脉内皮细胞周期的影响. 临床心血管病杂志, 2002, 18: 27–29]
- 87 Liu N, Li F, Wang H C, et al. Effects of triangular low-frequency pulsed magnetic fields on proliferation, migration and cell cycle of cardiac microvascular endothelial cells (in Chinese). *Chin Heart J*, 2011, 23: 73–76 [刘楠, 李飞, 王海昌, 等. 三角波形低频脉冲磁场对大鼠心肌微血管内皮细胞增殖、迁移和细胞周期的影响. 心脏杂志, 2011, 23: 73–76]
- 88 Luo H Y, Zheng Z F. Effects of low frequency pulsed magnetic fields on proliferation of cardiac microvascular endothelial cells and connexin43 expression (in Chinese). *Chin J Gerontol*, 2013, 33: 5673–5675 [罗海燕, 郑昭芬. 低频脉冲磁场对大鼠心肌微血管内皮细胞增殖和缝隙连接蛋白43表达的影响. 中国老年学杂志, 2013, 33: 5673–5675]
- 89 Zhang K, Wang H C, Yuan Y, et al. Effects of low frequency pulsed magnetic fields on proliferation of cardiac microvascular endothelial cells and connexin43 expression (in Chinese). *Prog Mod Biomed*, 2013, 13: 2206–2209, 2282 [张凯, 王海昌, 苑媛, 等. 低频脉冲磁场对大鼠心肌微血管内皮细胞增殖和缝隙连接蛋白43表达的影响. 现代生物医学进展, 2013, 13: 2206–2209, 2282]
- 90 Goto T, Fujioka M, Ishida M, et al. Noninvasive up-regulation of angiopoietin-2 and fibroblast growth factor-2 in bone marrow by pulsed electromagnetic field therapy. *J Orthopaedic Sci*, 2010, 15: 661–665
- 91 Bekhte M M, Finkensieper A, Abou-Zaid F A, et al. Static electromagnetic fields induce vasculogenesis and chondro-osteogenesis of mouse embryonic stem cells by reactive oxygen species-mediated up-regulation of vascular endothelial growth factor. *Stem Cells Dev*, 2010, 19: 731–743
- 92 Dini L, Abbro L. Bioeffects of moderate-intensity static magnetic fields on cell cultures. *Micron*, 2005, 36: 195–217
- 93 Li Y, Song L Q, Chen M Q, et al. Low strength static magnetic field inhibits the proliferation, migration, and adhesion of human vascular smooth muscle cells in a restenosis model through mediating integrins $\beta 1$ -FAK, Ca^{2+} signaling pathway. *Ann Biomed Eng*, 2012, 40: 2611–2618
- 94 Markov M S. Angiogenesis, magnetic fields and ‘window effects’. *Cardiology*, 2010, 117: 54–56
- 95 Chung A S, Lee J, Ferrara N. Targeting the tumour vasculature: Insights from physiological angiogenesis. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10: 505–514
- 96 Jain R K. Normalization of tumor vasculature: An emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science*, 2005, 307: 58–62

Summary for “磁场与血管生成研究进展”

Magnetic fields and angiogenesis

Yiming Zhu^{1,2†}, Yanwen Fang^{3†}, Jiancheng Yang^{4,5}, Xinmiao Ji², Zhicai Fang³, Peng Shang^{4*} & Xin Zhang^{1,2*}

¹ Institute of Physical Science and Information Technology, Anhui University, Hefei 230601, China;

² High Magnetic Field Laboratory, Hefei Institutes of Physical Science, Chinese Academy of Sciences, Hefei 230031, China;

³ Heye Health Technology Co., Ltd., Huzhou 313300, China;

⁴ Research & Development Institute of Northwestern Polytechnical University in Shenzhen, Shenzhen 518057, China;

⁵ Department of Spine Surgery, People's Hospital of Longhua, Affiliated Hospital of Southern Medical University, Shenzhen 518109, China

† These authors equally contributed to this work

* Corresponding authors, E-mail: shangpeng@nwpu.edu.cn; xinzhang@hmf.ac.cn

This review belongs to a special issue on magnetic surgery (using magnetic field in surgery), which has developed rapidly in the last few years and showed a great potential to be applied in numerous areas. While magnetic surgery has multiple advantages in surgical processes, including but not limited to shorten surgical procedure and duration, reduce inflammation and bleeding, it also adds another exposure source of relatively strong magnetic field to the human bodies. Consequently, concerns were raised regarding the potential adverse effects of these magnets on our bodies. Moreover, people have increased opportunities to be exposed to various magnetic fields generated by magnetic resonance imaging in hospitals, household magnets, cell phones and power lines, therefore, it is essential to investigate the effects of magnetic fields on human bodies.

This review focuses on the effects of magnetic fields on the growth of blood vessels, a process known as angiogenesis. Angiogenesis is involved in a variety of physiological and pathological processes including organ growth and repair, and therefore plays important roles not only in surgical related processes, such as postoperative recovery, but also in other processes such as development and tumor growth. Angiogenesis is regulated by a balance between pro- and anti-angiogenic signals, which is frequently altered in various malignant, inflammatory, ischemic, infectious, and immune disorders. Many studies have investigated the influence of magnetic field on angiogenesis in the last few decades. Here in this review, we summarize, analyze and compare magnetic field parameters, such as strength, gradient and frequency, experimental procedures, biological samples examined and the detailed experimental results. Although there is still no consensus on the effects at cellular level, which is largely caused by a lack of systematic research on different magnetic field parameters, it is interesting that we found the angiogenesis of tumor tissues can be inhibited by both static and dynamic magnetic fields at animal level. In contrast, long-term or high-intensity static magnetic field treatment of non-tumor tissue seems to be able to promote angiogenesis at animal level. Since the experimental evidences are still inadequate, more systematic investigations are needed to further examine this correlation in the future.

We also discuss the effect of magnetic field combined with chemotherapy and other treatment methods on angiogenesis and summarize the potential mechanisms of magnetic field on angiogenesis. It has been shown that static magnetic fields can affect multiple aspects of the cell, such as gene expression, cell proliferation, antioxidant defense system, as well as calcium levels. People speculate that magnetic field may regulate angiogenesis by affecting multiple signal transduction pathways including the calcium signaling pathway. Meanwhile there are also studies showing that other molecules could be involved in this process, including ROS (reactive oxygen species, ROS), ERK and membrane-bound receptors. Moreover, the mechanism of the differential effects of magnetic fields on angiogenesis in tumor tissue and non-tumor tissue are still not clear. Although physiological and pathological angiogenesis share many commonalities, there are also multiple different regulation pathways between angiogenesis of tumor vs. non-tumor tissues, such as the dependency of VEGF. In-depth investigations are warranted to better understand the effects and underlying mechanisms of varying magnetic fields with different parameters on angiogenesis in normal and pathological conditions.

This review will not only help people to further understand the biological effects of magnetic fields, provide experimental basis for the safe application of magnetic surgery technology, but also lay a foundation for other potential medical applications of magnetic fields in the future.

static magnetic field, dynamic magnetic field, angiogenesis, magnetic field intensity, tumor

doi: [10.1360/TB-2019-0883](https://doi.org/10.1360/TB-2019-0883)