

文章编号:1004-7220(2023)02-0338-08

不规则形貌纳米 Fe_3O_4 介导的磁场机械力杀伤肿瘤细胞

李 霁^{1#}, 黄雨乔^{1#}, 牛文鑫², 储茂泉¹

(1. 同济大学 生命科学与技术学院, 附属东方医院转化医学研究中心, 上海 200092; 2. 同济大学医学院, 上海 200092)

摘要:目的 考察 Fe_3O_4 纳米颗粒在低频振动磁场(low-frequency vibrating magnetic field, VMF)驱动下通过磁场机械力杀伤肿瘤细胞的效果。方法 通过共沉淀法合成一种磁性强、具有不规则形貌的立方相 Fe_3O_4 纳米颗粒。将其置于本课题组自制的VMF中,研究其介导的磁场机械力对肿瘤细胞的杀伤效果。结果 单纯施加VMF对细胞活力无影响;加入 Fe_3O_4 纳米颗粒后,细胞活力随VMF处理时间和 Fe_3O_4 纳米颗粒浓度的增加而降低,受损细胞释放的乳酸脱氢酶也随磁场处理时间延长而增加。结论 不规则形貌 Fe_3O_4 纳米颗粒在VMF下可将机械力转移到肿瘤细胞,破坏细胞结构,导致细胞死亡;所采用的VMF装置结构简单、使用安全、操作方便。所采用的磁性粒子及其杀伤肿瘤细胞的方法,有临床转化潜力。

关键词: 不规则形貌纳米 Fe_3O_4 ; 低频振动磁场; 磁场机械力; 肿瘤细胞杀伤

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2023.02.020

Irregular-Shaped Fe_3O_4 Nanoparticles-Mediated Magneto-Mechanical Force for Killing Tumor Cells

LI Ji^{1#}, HUANG Yuqiao^{1#}, NIU Wenxin², CHU Maoquan¹

(1. Research Center for Translational Medicine at Shanghai East Hospital, School of Life Science and Technology, Tongji University, Shanghai 200092, China; 2. Tongji University School of Medicine, Shanghai 200092, China)

Abstract: Objective To investigate tumor cell killing effect of superparamagnetic Fe_3O_4 nanoparticles with cubic phase through magneto-mechanical force under a low-frequency vibrating magnetic field (VMF). **Methods** A kind of strong magnetic and irregular-shaped Fe_3O_4 nanoparticles with cubic phase was synthesized by coprecipitation method. The Fe_3O_4 nanoparticles were exposed to a self-developed VMF and cell killing efficiency of the Fe_3O_4 -mediated magneto-mechanical force was investigated. **Results** VMF alone had no effects on cell viability. After Fe_3O_4 nanoparticles were added, the cell viability significantly decreased with prolonging the VMF treatment time and increasing the Fe_3O_4 nanoparticle concentration. Lactate dehydrogenase released by damaged cells also increased with prolonging the VMF exposure time. **Conclusions** The irregular-shaped Fe_3O_4 nanoparticles can transfer magneto-mechanical force to tumor cells under VMF, cause structural damage of cells and result in cell death. The VMF generator developed in this study has simple structure and it is safe for use and convenient for operation. The developed magnetic nanoparticles and the corresponding cancer cell killing technique have the potential for clinical transformation.

收稿日期:2022-03-02; 修回日期:2022-05-04

基金项目:生物反应器工程国家重点实验室开放课题(201910132030522125738)

通信作者:储茂泉,教授,E-mail: mqchu98@tongji.edu.cn

#为共同第一作者

Key words: irregular-shaped Fe_3O_4 nanoparticles; low-frequency vibrating magnetic field (VMF); magneto-mechanical forces; tumor cell killing

生物体时刻处于各种机械力作用下,这些力影响着生物体的各项生理功能,包括基因的表达和调控。因此,研究力对生物体的作用有重要意义^[1-2]。研究发现,力学微环境影响着肿瘤的发生、发展、诊断和治疗。因此,对肿瘤生物力学的研究逐渐成为一个新热点^[3]。其中,磁性氧化铁纳米颗粒介导的磁场机械力能够刺激并诱导肿瘤细胞损伤和死亡,是一种具有研究价值的肿瘤治疗策略。

磁性氧化铁纳米颗粒,如 Fe_3O_4 和 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, 由于其良好的生物相容性和超顺磁性,已被用于磁共振成像^[4]、交变磁场诱导的癌症热疗^[5]、药物与基因磁靶向递送^[6]、光热疗法^[7]、静态磁场诱导死亡受体聚集启动细胞凋亡通路^[8]以及磁场机械力诱导的细胞损伤^[9]等领域。其中,磁性纳米颗粒介导的磁场机械力治疗优势明显:①机械力可损伤所有类型的肿瘤细胞,可重复操作;②磁场频率低,如 2~3 Hz,磁场安全,装置简单;③磁场穿透能力强,可损伤较深处的肿瘤组织。

近年来,研究人员制备了不同形貌的磁性纳米材料,可以通过磁场诱导的机械力作用实现杀伤细胞或抑制肿瘤生长^[10]。这些材料包括金壳包被的铁镍合金磁盘^[11]、超薄 CoFeB/Pt 层组成的磁性微

盘^[12]、镍铁或磁铁矿组成的磁盘^[13-14]、由镍制成的海胆状纳米颗粒^[15]、各向异性的 Fe-Cr-Nb-B 铁磁颗粒^[16]、镍纳米线^[17]、棒状氧化铁颗粒^[18]以及本课题组合成的碳和金包覆氧化铁制成的刺猬状纳米颗粒^[19]。这些材料有的形貌特殊,制备条件苛刻,合成过程复杂;有的采用对人体有危害的重金属元素,如 Ni 、 Co 、 Cr 等。因此,通过简单安全的方法,合成可临床转化的磁性纳米颗粒并通过其介导的磁场机械力杀伤肿瘤细胞,既有科学研究价值,又有实际应用前景。

本文采用一种简单的共沉淀法合成了一种磁性强、形状不规则的立方相 Fe_3O_4 纳米颗粒[见图 1(a)]。该 Fe_3O_4 纳米颗粒带有正电荷,可通过静电吸附与癌细胞牢固结合,当施加本课题组自制的低频振动磁场(vibrating magnetic field, VMF)时,会随场强变化不断振动,将机械能传递给癌细胞,诱导细胞损伤和死亡[见图 1(b)、(c)]。虽然这种方法能杀伤所有细胞,但仅在含磁性材料的病灶外部施加低频振动磁场,由此产生的机械力只作用于相应病变部位^[19]。因此,这种新型磁场机械力治疗对正常细胞和组织几乎没有副作用,具有进一步研究和临床治疗的价值。

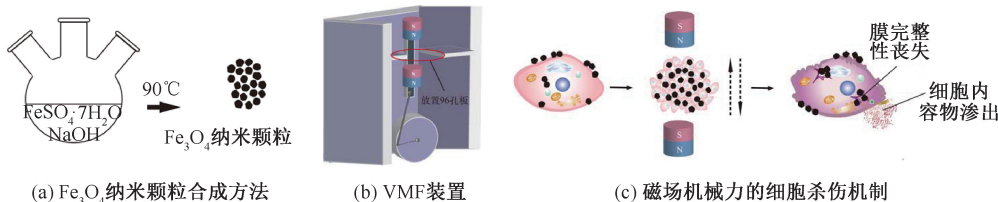


图 1 Fe_3O_4 纳米颗粒在 VMF 作用下杀伤癌细胞示意图

Fig. 1 Schematic illustration of Fe_3O_4 nanoparticles for killing cancer cells under VMF (a) Synthesis method of Fe_3O_4 nanoparticles, (b) VMF generator, (c) Mechanism of cell killing by magneto-mechanical force

1 材料和方法

1.1 材料

七水合硫酸亚铁($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O} \geq 98\%$)、硝酸钠($\text{NaNO}_3 \geq 98\%$)、氢氧化钠($\text{NaOH} \geq 98\%$)购自国药化学试剂有限公司。乙醇($\text{C}_2\text{H}_6\text{O} \geq 99.7\%$)购自上海泰坦科技有限公司。 N_2 购自上海基准标准气体

有限公司。CCK-8 细胞活性试剂盒、Calcein-AM/PI 双染色细胞活性与细胞毒性检测试剂盒、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)细胞毒性测定试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司。

1.2 Fe_3O_4 纳米颗粒的合成与表征

将三颈烧瓶放入 90 °C 恒温水浴中,加入 20 mL 去离子水并持续通入 N_2 除去氧气。加入 320 mg

$\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 粉末,待其完全溶解后,分别加入 2 mL NaNO_3 (2.5 mol/L) 和 1 mL NaOH (2.5 mol/L) 溶液,搅拌 2 h 后,待反应溶液冷却至室温,收集产物并分别用无水乙醇和去离子水各洗涤 3 次,于 4 °C 冰箱保存。

用透射电子显微镜 (transmission electron microscope, TEM) (S-3400 N, Hitachi 公司, 日本) 和扫描电子显微镜 (scanning electron microscope, SEM) (S-4800, Hitachi 公司, 日本) 观察合成的纳米颗粒形貌。其粒度分布和平均粒径用约 400 个颗粒的 TEM 照片测量,并用 Malvern Zetasizer Nano ZS90 测量其 Zeta 电位。用 X 射线衍射仪 (SmartLab-SE, Rigaku 公司, 日本) 和振动样品磁强计 (7404 型, LakeShore 公司, 美国) 分别测量其 X 射线衍射 (X-ray diffraction, XRD) 图谱和磁滞回线。

1.3 细胞来源

人喉癌细胞株 (TU212) 和小鼠成纤维细胞 (L929) 来源于中国科学院细胞库。细胞用含 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 培养基 (购自大连美仑生物技术有限公司) 在含 5% CO_2 、37 °C 恒温细胞培养箱中培养。实验所用细胞均用 96 孔板 (6×10^4 个细胞/孔) 在细胞培养箱中过夜培养,用磷酸盐缓冲液 (phosphate buffer solution, PBS) 清洗后,加入无血清 RPMI 1640 培养基分散的 Fe_3O_4 纳米颗粒 (100 μL /孔)。

1.4 细胞毒性检测

向 TU212 细胞中分别加入 0.3、0.5、0.8 mg/mL 的 Fe_3O_4 纳米颗粒。共培养 2、6 和 12 h 后,按照 CCK-8 细胞活性试剂盒提供的方法检测细胞活力。用同样的方法测定 0.5 mg/mL Fe_3O_4 与正常小鼠成纤维细胞 L929 共培养 2、6、12 h 后的细胞活力。每组实验重复 3 次。

1.5 考察 Fe_3O_4 纳米颗粒与细胞的结合能力

向 TU212 细胞中加入 0.3、0.5、0.8 mg/mL 的 Fe_3O_4 纳米颗粒,分别共孵育 0.5、1、2 h 后用 PBS 洗去未与细胞结合的纳米颗粒,在荧光显微镜 (Eclipse TE2000, Nikon 公司, 日本) 下观察并拍照。

1.6 检测 Fe_3O_4 纳米颗粒介导的磁场机械力对细胞活力的影响

使用本课题组自制的 VMF 诱导 Fe_3O_4 纳米颗

粒振动。为考察单独施加 VMF 对细胞活力的影响,将 TU212 细胞分别在 VMF (磁场频率 2 Hz, 磁场强度 400 mT) 中处理 0、1、2、3 h 后,放回细胞培养箱中继续培养 3 h,用第 1.4 节中的方法检测细胞活力;进而考察 Fe_3O_4 纳米颗粒介导的磁场机械力对细胞杀伤是否具有浓度依赖性和时间依赖性。向 Fe_3O_4 组和 VMF 组的 TU212 细胞加入 Fe_3O_4 纳米颗粒 (VMF 组在加入 Fe_3O_4 纳米颗粒后使用 VMF 处理, Fe_3O_4 组不使用 VMF 处理),对照组仅加入培养基,共孵育 1 h。浓度依赖性实验组细胞分别加入 0.3、0.5、0.8 mg/mL 的 Fe_3O_4 纳米颗粒,VMF 处理 2 h。时间依赖性实验组细胞加入 0.5 mg/mL 的 Fe_3O_4 纳米颗粒,VMF 分别处理 1、2、3 h。将各实验组放回细胞培养箱中继续孵育 3 h,然后用 1.4 节中的方法测定细胞活力。每组实验重复 3 次。

用 Calcein-AM/PI 双染色试剂定性检测细胞活力。实验过程与上述相同,3 h 孵育结束后,加入 100 μL 含 Calcein-AM (4 $\mu\text{mol/L}$) 和 PI (4 $\mu\text{mol/L}$) 的 PBS 溶液,37 °C 孵育 30 min。用荧光显微镜 (Eclipse TE2000, Nikon 公司, 日本) 分别在波长为 494、535 nm 激发光下观察。

1.7 考察 Fe_3O_4 纳米颗粒介导的磁场机械力对细胞膜的破坏

向 Fe_3O_4 组和 VMF 组的 TU212 细胞中加入 0.5 mg/mL 的 Fe_3O_4 纳米颗粒,对照组仅加入培养基,孵育 1 h 后,VMF 处理 2 h,放入细胞培养箱培养 3 h。分别用显微镜和 SEM 观察各组细胞形态并拍照。

1.8 LDH 含量检测

向 Fe_3O_4 组和 VMF 组的 TU212 细胞中加入 0.5 mg/mL 的 Fe_3O_4 纳米颗粒,按 LDH 细胞毒性检测试剂盒提供的方法进行分组并检测 LDH 释放率。以不含细胞的培养基作为背景空白对照。孵育 1 h 后,VMF 组分别使用 VMF 处理 1、2、3 h 后,在培养箱中培养 2 h。将 LDH 释放试剂加入样品最大酶活性对照组,再孵育 1 h。将细胞离心,收集上清液,加入 LDH 检测工作液室温放置 30 min 后,检测 LDH 释放率。

1.9 统计分析

使用 SPSS 17.0 进行单因素方差分析 (ANOVA)。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义, $P < 0.01$ 和

$P < 0.001$ 分别表示差异具有显著性和极显著性统计学意义。

2 结果

以 $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 、 NaNO_3 和 NaOH 为前驱体,在 90°C 水浴条件下,获得产量可观的强磁性黑色纳米颗粒。TEM 和 SEM 显示,该纳米颗粒形状不规则,部分为立方形[见图 2(a)、(b)];根据 TEM 图片中约 400 个颗粒进行估算,得到平均粒径为 $(176.14 \pm$

$25.79) \text{ nm}$ [见图 2(c)]; Zeta 电位为 $(20.00 \pm 7.27) \text{ mV}$ [见图 2(d)]; XRD 图谱结果显示,该纳米颗粒的衍射峰与标准卡片 JCPDS 75-0033 的 Fe_3O_4 一致[见图 2(e)],表明所获得的黑色纳米颗粒为高纯度立方相 Fe_3O_4 ;其饱和磁化强度为 81.37 emu/g ,矫顽力约为 0 Oe [见图 2(f)]。结果表明,通过简单方法合成具有立方形和不规则形貌的 Fe_3O_4 纳米颗粒,该 Fe_3O_4 纳米颗粒具有强磁性、粒度分布窄等特点。

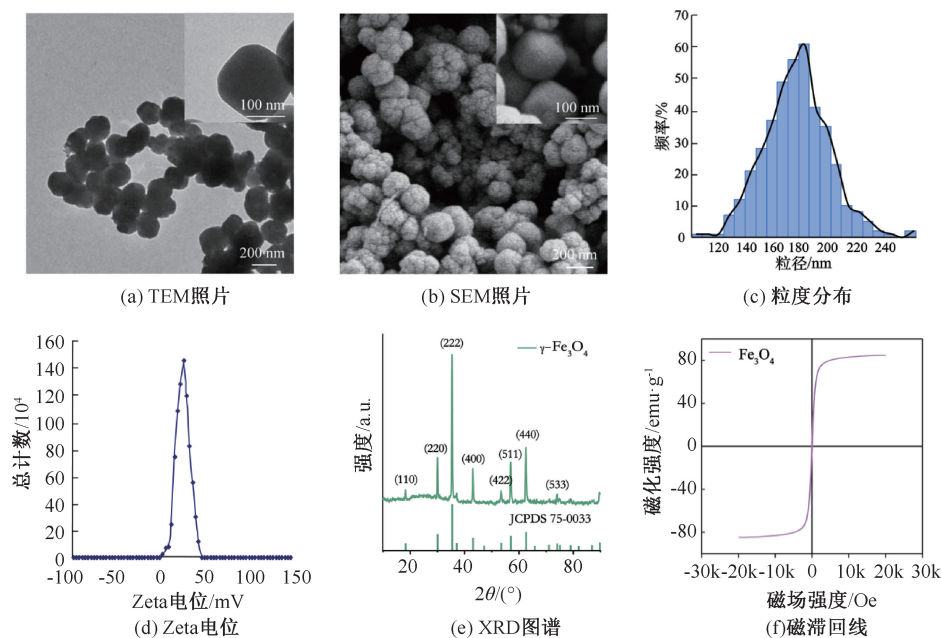


图2 Fe_3O_4 纳米颗粒的性质表征结果

Fig. 2 Characterization of Fe_3O_4 nanoparticles (a) TEM image, (b) SEM image, (c) Size distribution, (d) Zeta potential, (e) XRD pattern, (f) Hysteresis loop

TU212 细胞与 Fe_3O_4 纳米颗粒分别共培养 0.5、1、2 h, PBS 洗涤后,可观察到细胞表面有大量黑色颗粒[见图 3(a)]。随着 Fe_3O_4 浓度增大 $(0.3 \sim 0.5 \text{ mg/mL})$,共孵育时间延长 $(0.5 \sim 2 \text{ h})$,结合在细胞上的粒子增多。结合 Zeta 电位结果,表明该带有正电荷的 Fe_3O_4 纳米颗粒可通过静电吸附牢固地结合到癌细胞上,在 VMF 作用下,可以上下振动并拉扯细胞,使细胞受到损伤。 Fe_3O_4 浓度不超过 0.5 mg/mL 时,细胞表现出较高的活性。TU212 细胞分别与 0.3 、 0.5 、 0.8 mg/mL 的 Fe_3O_4 纳米颗粒孵育 6 h 后,细胞活力分别为 $(92.03 \pm 3.66) \%$ 、 $(87.83 \pm 3.21) \%$ 、 $(86.09 \pm 7.05) \%$ [见图 3(b)]。即使培养 12 h 后,在 0.3 或 0.5 mg/mL 浓度下,细

胞活力仍保持在 85% 左右。此外, Fe_3O_4 纳米颗粒对正常细胞(L929 细胞)也表现出较低的细胞毒性[见图 3(c)]:与 0.5 mg/mL Fe_3O_4 纳米颗粒共孵育 2、6、12 h 后, L929 细胞活力分别为 $(97.17 \pm 7.74) \%$ 、 $(83.25 \pm 5.26) \%$ 、 $(82.52 \pm 8.89) \%$ 。本文结果提示, Fe_3O_4 纳米颗粒在浓度不超过 0.5 mg/mL 情况下对癌细胞和正常细胞的毒性均较低。

为考察上述 Fe_3O_4 纳米颗粒在 VMF 作用下损伤肿瘤细胞的能力,首先研究不同浓度 Fe_3O_4 纳米颗粒在 VMF 处理时间相同的条件下对 TU212 细胞的杀伤效果。VMF 处理 2 h 后, Calcein-AM/PI 双染色结果显示,在 Fe_3O_4 浓度从 0.3 mg/mL 上升到

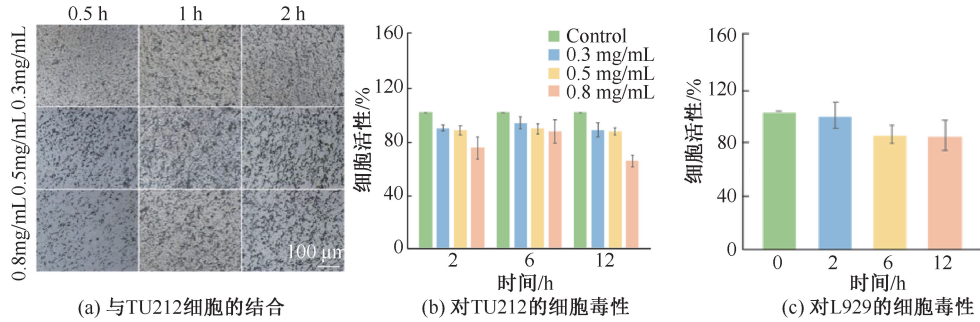


图 3 Fe₃O₄ 纳米颗粒的细胞结合及细胞毒性

Fig. 3 Cell binding ability and cytotoxicity of Fe₃O₄ nanoparticles (a) Binding with TU212 cells, (b) Cytotoxicity to TU212 cells, (c) Cytotoxicity to L929 cells

0.5 mg/mL 再到 0.8 mg/mL 时,红色荧光逐渐细胞增多,表明结构受损和死亡的细胞增多[见图 4(a)];定量检测结果进一步显示,细胞活力分别为(89.93±10.74)%、(67.55±6.16)%和(55.99±

12.67)%[见图 4(c)]。定性、定量结果一致,表明在 VMF 处理时间相同的情况下,Fe₃O₄ 纳米颗粒对细胞的杀伤作用呈现浓度依赖性。当 Fe₃O₄ 浓度一定(0.5 mg/mL)时,用 VMF 分别处理 1、2、3 h,

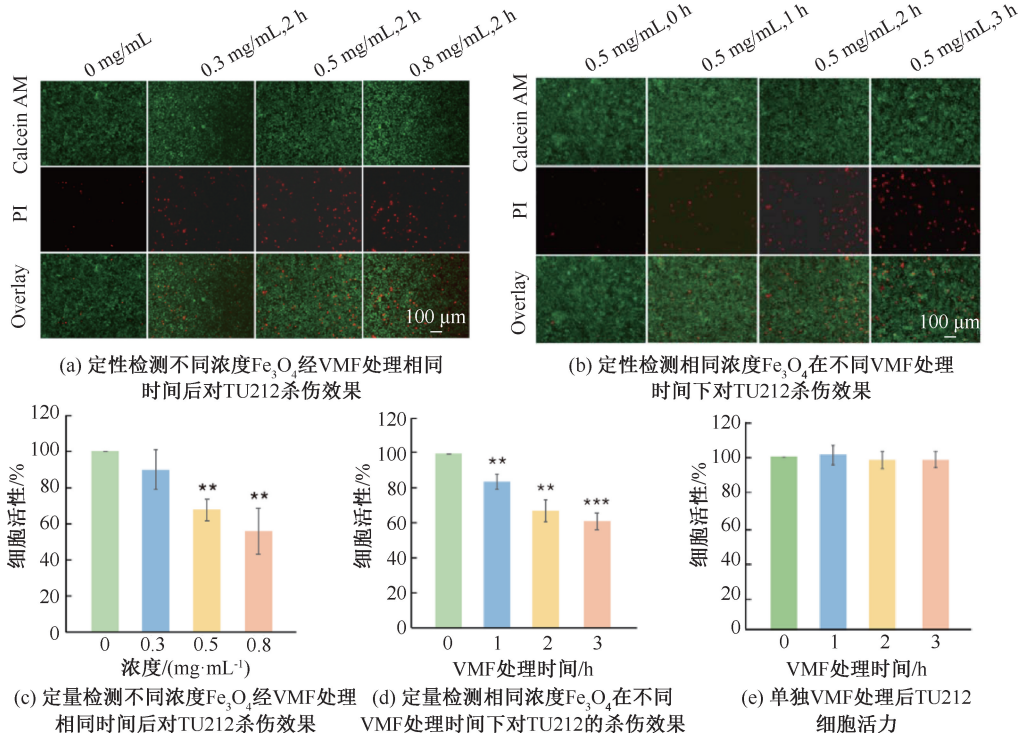


图 4 VMF 诱导的 Fe₃O₄ 纳米颗粒通过磁场机械力杀伤 TU212 细胞

Fig. 4 Fe₃O₄ nanoparticles-mediated magneto-mechanical force triggered by VMF for TU212 cells killing (a) Killing effects of Fe₃O₄ nanoparticles at different concentration exposed to the same VMF treatment time on TU212 cells by qualitative test, (b) Killing effects of the Fe₃O₄ nanoparticles at the same concentration exposed to different VMF treatment time on TU212 cells by qualitative test, (c) Killing effects of Fe₃O₄ nanoparticles at different concentration on TU212 cells exposed to the same VMF treatment time by quantative test, (d) Killing effects of the Fe₃O₄ nanoparticles at the same concentration exposed to different VMF treatment time on TU212 cells by quantative test, (e) TU212 cell viability after VMF treatment alone

注: *** $P < 0.001$; ** $P < 0.01$ 。

Calcein-AM/PI 双染色结果显示,红色荧光的细胞数量随着 VMF 处理时间的增长而增加[见图 4(b)];定量实验测得其细胞活力分别为 $(84.10 \pm 4.38)\%$ 、 $(67.55 \pm 6.16)\%$ 、 $(61.16 \pm 4.79)\%$ [见图 4(d)]。作为对照, TU212 细胞经 VMF 分别处理 1、2、3 h 后,其活力分别为 $(100.89 \pm 5.84)\%$ 、 $(98.04 \pm 4.92)\%$ 、 $(98.26 \pm 4.46)\%$,表明单纯 VMF 处理不会对细胞活性造成影响[见图 4(e)]。本文结果提示,浓度一定时, Fe_3O_4 纳米颗粒在对 TU212 细胞的杀伤呈现 VMF 处理时间依赖性。

细胞形态学结果证明, Fe_3O_4 介导的磁场机械力会严重损伤细胞结构。在用 0.5 mg/mL 的 Fe_3O_4 及 VMF 处理 2 h 后,在光学显微镜和 SEM 下均能

观察到细胞出现清晰的裂孔,孔洞长径可达 $5\ \mu\text{m}$ 甚至更大,而未经 Fe_3O_4 及 VMF 处理的细胞,则未见此类裂孔[见图 5(a)]。0.5 mg/mL 的 Fe_3O_4 在 VMF 处理 1、2、3 h 后, LDH 释放率分别为 $(10.18 \pm 1.84)\%$ 、 $(26.59 \pm 4.52)\%$ 和 $(29.16 \pm 2.76)\%$ 。而对照组细胞 LDH 释放率仅为 $(2.87 \pm 0.71)\%$,单独 Fe_3O_4 组 LDH 释放率也只有 $(2.46 \pm 0.58)\%$ [见图 5(b)]。由于 LDH 是细胞质中一种性质较为稳定的酶,在细胞膜完整性丧失时才会释放到培养基中,故可以通过检测 LDH 释放率来间接评估细胞破损的程度。本文结果提示, Fe_3O_4 纳米颗粒能够在 VMF 诱导下损伤肿瘤细胞,使细胞膜完整性丧失、LDH 释放。

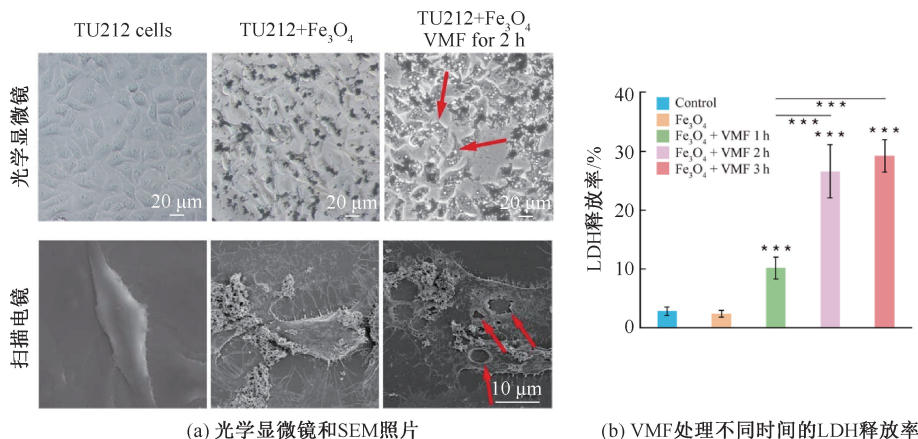


图5 VMF 诱导 Fe_3O_4 纳米颗粒 (0.5 mg/mL) 产生的磁场机械力对细胞结构的破坏

Fig. 5 Cell structural destruction caused by Fe_3O_4 nanoparticles (0.5 mg/mL)-mediated magneto-mechanical force induced by a VMF (a) Optical microscopic and SEM photos, (b) LDH leakage of VMF treatment at different time

注:红色箭头指向代表性的细胞孔洞;*** $P < 0.001$ 。

3 讨论

本文使用简单方法快速合成了一种强磁性、具有不规则形貌的立方相 Fe_3O_4 纳米颗粒,即使浓度达到 0.5 mg/mL, Fe_3O_4 纳米颗粒也仅显示较低的细胞毒性。但是该 Fe_3O_4 纳米颗粒能在 VMF 诱导下显著杀伤癌细胞,杀伤效果呈 Fe_3O_4 浓度和磁场处理时间依赖性;VMF 处理时间越长,细胞破损程度越高,LDH 释放量越大;而单独 VMF 处理对细胞活性无影响。

生理负荷下,细胞处于一种机械稳态。生理负荷的改变(如渗透压变化等)会打破细胞的机械稳

态,触发细胞膜上的机械敏感离子通道,将胞外机械刺激转化为胞内的电信号或化学信号,影响细胞的生长、分化,甚至改变细胞命运^[20-22]。研究表明,只需 pN 范围的力就能刺激细胞膜上的机械力敏感蛋白^[23],激活离子通道仅需 0.2~10 pN 力^[24]。而在肿瘤的发生、发展和治疗过程中,力能通过多种作用机制影响肿瘤细胞的增殖、血管的生长以及代谢产物的输送和营养供给^[3];肿瘤侵袭时,机械应力影响侵袭前沿的肿瘤细胞,通过力转导过程激活下游信号传导途径,肿瘤的基质刚度又作为一种机械信号,通过上述力信号转导途径诱导肿瘤的侵袭和转移^[25]。

磁性纳米颗粒在外界磁场诱导下会发生旋转、振动等运动,受到的磁力会转化为磁性颗粒与细胞间的作用力。因此,只要磁性纳米颗粒能和细胞紧密结合,在磁场作用下,产生 pN 级别的机械力就可影响细胞机械稳态。在磁场诱导下使磁性纳米颗粒长时间运动,除了可能通过破坏细胞膜、溶酶体、细胞骨架及离子通道等诱导细胞死亡^[9],还很可能扰乱肿瘤内部应力的作用机制,影响细胞外基质在肿瘤发展中的促进作用,使肿瘤组织微环境发生变化,阻断诱导肿瘤侵袭和转移的信号传导途径,从而在一定程度上减少肿瘤的侵袭、转移及恶性转化^[26-28]。

4 结论

本文结果表明,所合成的磁性 Fe_3O_4 纳米颗粒能通过磁场机械力有效杀伤癌细胞。本文采用的 VMF 装置结构简单,而且其频率远低于对人体造成伤害的磁场频率阈值,安全性高;诱导磁性纳米颗粒杀伤肿瘤也不会引起耐药性,有利于临床转化。然而,目前的研究还存在以下局限:① 单一磁场机械力对肿瘤的杀伤效果有限,可以结合如化疗、光热、光动力治疗等来提高疗效;② 机械力破坏细胞的机制复杂,除细胞完整性丧失、LDH 释放,还可能产生活性氧诱导细胞凋亡或死亡^[29],具体机制还有待深入探究;③ 磁场机械力抑制肿瘤生长的体内研究较少,还应结合其他力学影响(如机械应力、基质刚度等),阐明机械力破坏肿瘤的力学机制,利用研究成果更好地治疗肿瘤。

参考文献:

[1] 杜春娟,郭碧云,曾衍钧,等. 细胞受体外机械力作用的若干反响[J]. 医用生物力学, 2005, 20(2): 118-122.
DU CJ, GUO BY, ZENG YJ, *et al.* Different effects of cells exposed by force [J]. J Med Biomech, 2005, 20(2): 118-122.

[2] 陈振银,吕永钢. 材料生物力学 2021 年研究进展[J]. 医用生物力学, 2022, 37(2): 211-218.
CHEN ZY, LV YG. Progress in biomechanics of materials in 2021 [J]. J Med Biomech, 2022, 37(2): 211-218.

[3] 冯西桥. 肿瘤生物力学新进展[J]. 医用生物力学, 2019, 34(2): 115-120.
FENG XQ. Advances in tumor biomechanics [J]. J Med Biomech, 2019, 34(2): 115-120.

[4] YUE SS, ZHANG X, XU YP, *et al.* The influence of surface charge on the tumor-targeting behavior of Fe_3O_4 nanoparticles for MRI [J]. J Mater Chem B, 2022, 10(4): 646-655.

[5] THIRUNAVUKKARASU GK, CHERUKULA K, LEE H, *et al.* Magnetic field-inducible drug-eluting nanoparticles for image-guided thermo-chemotherapy [J]. Biomaterials, 2018, 180: 240-252.

[6] JEON H, KIM J, LEE YM, *et al.* Poly-paclitaxel/cyclodextrin-SPION nano-assembly for magnetically guided drug delivery system [J]. J Control Release, 2016, 231: 68-76.

[7] LI B, GONG TT, XU NN, *et al.* Improved stability and photothermal performance of polydopamine-modified Fe_3O_4 nanocomposites for highly efficient magnetic resonance imaging-guided photothermal therapy [J]. Small, 2020, 16(45): e2003969.

[8] CHO MH, LEE EJ, SON M, *et al.* A magnetic switch for the control of cell death signalling in *in vitro* and *in vivo* systems [J]. Nat Mater, 2012, 11(12): 1038-1043.

[9] NAUD C, THEBAULT C, CARRIEREM, *et al.* Cancer treatment by magneto-mechanical effect of particles, a review [J]. Nanoscale Adv, 2020, 2(9): 3632-3655.

[10] WO FJ, XU RJ, SHAO YX, *et al.* A multimodal system with synergistic effects of magneto-mechanical, photothermal, photodynamic and chemo therapies of cancer in graphene-quantum dot-coated hollow magnetic nanospheres [J]. Theranostics, 2016, 6(4): 485-500.

[11] KIM DH, ROZHKOVA EA, ULASOV IV, *et al.* Biofunctionalized magnetic-vortex microdiscs for targeted cancer-cell destruction [J]. Nat Mater, 2010, 9(2): 165-171.

[12] MANSELL R, VEMULKAR T, PETIT DCMC, *et al.* Magnetic particles with perpendicular anisotropy for mechanical cancer cell destruction [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 4257.

[13] WONG DW, GAN WL, LIU N, *et al.* Magneto-actuated cell apoptosis by biaxial pulsed magnetic field [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 10919.

[14] LEULMI S, CHAUCHET X, MORCLETTE M, *et al.* Triggering the apoptosis of targeted human renal cancer cells by the vibration of anisotropic magnetic particles attached to the cell membrane [J]. Nanoscale, 2015, 7(38): 15904-15914.

[15] QIAN Y, WANG DM, TIAN XF, *et al.* Synthesis of urchin-like nickel nanoparticles with enhanced rotating magnetic field-induced cell necrosis and tumor inhibition [J]. Chem Eng J, 2020, 400: 125823.

[16] CHIRIAC H, RADU E, TIBU M, *et al.* Fe-Cr-Nb-B

- ferromagnetic particles with shape anisotropy for cancer cell destruction by magneto-mechanical actuation [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 11538.
- [17] CONTRERAS MF, SOUGRAT R, ZAHER A, *et al.* Non-chemotoxic induction of cancer cell death using magnetic nanowires [J]. *Int J Nanomed*, 2015, 10(1): 2141-2153.
- [18] KILINC D, LESNIAK A, RASHDAN SA, *et al.* Mechanochemical stimulation of MCF7 cells with rod-shaped Fe-Au janus particles induces cell death through paradoxical hyperactivation of ERK [J]. *Adv Healthc Mater*, 2015, 4(3): 395-404.
- [19] CHEN Y, HAN P, WU Y, *et al.* Hedgehog-like gold-coated magnetic microspheres that strongly inhibit tumor growth through magnetomechanical force and photothermal effects [J]. *Small*, 2018, 14(45): e1802799.
- [20] HARAD K, KOMURO I, SHIOJIMA I, *et al.* Pressure overload induces cardiac hypertrophy in angiotensin II type 1A receptor knockout mice [J]. *Circulation*, 1998, 97(19): 1952-1959.
- [21] MARTINAC B. Mechanosensitive ion channels: Molecules of mechanotransduction [J]. *J Cell Sci*, 2004, 117(12): 2449-2460.
- [22] SNIADOCKI NJ. A tiny touch: Activation of cell signaling pathways with magnetic nanoparticles [J]. *Endocrinology*, 2010, 151(2): 451-457.
- [23] MULLER DJ, HELENIUS J, ALSTEENS D, *et al.* Force probing surfaces of living cells to molecular resolution [J]. *Nat Chem Biol*, 2009, 5(6): 383-390.
- [24] ROTHERHAM M, EL HAJ AJ. Remote activation of the Wnt/ β -catenin signalling pathway using functionalised magnetic particles [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0121761.
- [25] 孙玉川, 李红, 罗庆, 等. 肿瘤组织力学异质性与肿瘤细胞的上皮-间质转化[J]. *医用生物力学*, 2021, 36(4): 658-663.
- SUN YC, LI H, LUO Q, *et al.* Mechanical heterogeneity of tumor tissues and epithelial-mesenchymal transition of tumor cells [J]. *J Med Biomech*, 2021, 36(4): 658-663.
- [26] 陈洁, 陈众博, 张筠, 等. 细胞外基质在肿瘤发展及治疗中的作用[J]. *生命的化学*, 2022, 42(3): 385-393.
- [27] GROSSMAN M, BEN-CHETRIT N, ZHURAVLEV A, *et al.* Tumor cell invasion can be modulators of collagen fibril alignment that control assembly of the extracellular matrix [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(14): 4249-4258.
- [28] GILKES DM, SEMENZA GL, WIRTZ D. Hypoxia and the extracellular matrix: Drivers of tumor metastasis [J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(6): 430-439.
- [29] CHU MQ. Magnetic microspheres with special structure for damaging cancer cells and inhibiting mouse tumor growth via mechanical force and force-dynamic therapy [C]// *Proceedings of 2021 5th International Conference on Nanomaterials and Biomaterials*. Tokyo: [s. n.], 2021.

(上接第 330 页)

- [21] TAHAMIPOUR-ZSM, KARDAN I, KALANI H, *et al.* A PSO-MLPANN hybrid approach for estimation of human joint torques from semg signals[C]//*Proceedings of 2020 8th Iranian Joint Congress on Fuzzy and intelligent Systems*. Mashhad: [s. n.], 2020: 186-190.
- [22] HUANG Y, CHEN K, ZHANG X, *et al.* Joint torque estimation for the human arm from sEMG using backpropagation neural networks and autoencoders [J]. *Biomed Signal Proces*, 2020, 62: 102051.
- [23] PIOVESAN D, PIEROBON A, DIZIO P, *et al.* Comparative analysis of methods for estimating arm segment parameters and joint torques from inverse dynamics [J]. *J Biomech Eng*, 2011, 133(3): 031003.
- [24] 陈锴彬. 基于表面肌电信号的人体手臂关节运动信息预估及人机顺应协作研究[D]. 广州: 华南理工大学, 2020.
- [25] 丁玉兰. 人机工程学[M]. 北京: 北京理工大学出版社, 2001.
- [26] YU Z, JINGBIAO L, JIA Z, *et al.* Bio-signal based elbow angle and torque simultaneous prediction during isokinetic contraction [J]. *Sci China Technol Sci*, 2018, 62(1): 21-30.