

电脉冲导致细胞膜电穿孔及癌症治疗*

王保义 张弘 刘长军 杨果 陈海川

四川大学电子信息学院 成都(610064)

王子淑 孙敬儒

四川大学生命科学院 成都(610064)

电穿孔(Electroporation)是指在脉冲电场的作用下,导致细胞膜或组织膜半透性丧失,膜上出现穿孔的生物物理现象,目前主要集中于研究单个数个高强度脉冲电场作用下细胞的穿孔现象,其场强一般在 $10^5 \sim 10^6 \text{ V/m}$ 之间,而脉冲持续时间一般为 $10^{-6} \sim 10^{-3} \text{ s}$ 量级。

对于低强度脉冲(约小于 10^4 V/m)产生的电穿孔现象只有少数学者进行过研究,例如 Song 等人,在 $(5 \sim 20) \times 10^3 \text{ V/m}$ 的低频电场下,在细胞与 DNA 的尺度比例为 50~75 的情况下,成功地观察到了质粒的电转染现象,其用的电磁源为 $0.1 \sim 10^6 \text{ Hz}$ 。我们课题组利用峰值场强为 $2 \times 10^3 \text{ V/m}$ 的低强度脉冲电场(EMP)照射动物血细胞,脉冲参数分为两种,一是输入幅度 100V,上升时间 1.2ns,脉宽 2.4ns 的情况下,分别照射(照射时间分别为 1~3 小时)胎儿脐带血,人体淋巴细胞和绵羊红细胞。

另一种是,187V、脉宽 100ns 的脉冲照射时间从 20min 中~100min,观察到血细胞之间的电融合现象、电融合率为 5%,通过扫描电镜观察,可直接观察到细胞的电穿孔,电孔率为 2%~3%,穿孔直径 20~50nm 不等;用家兔红细胞进行电穿孔试验,穿孔率可达 60%左右,而穿孔的直径可达 $0.6 \sim 1.3 \mu\text{m}$,利用细胞电穿孔还进行了提高抗癌药物毒性的实验,通过穿孔抗癌药物更多的进入癌细胞中,从而提高了抗癌药物的毒性,经检测发现,可使癌细胞的活性下降 52~85%。

利用强脉冲电场使细胞膜产生电穿孔,可导致药物或基因大分子进入细胞内部,从而达到治疗肿瘤的目的,利用电脉冲结合化疗医治癌症是 1987 年报导的,当时利用的是瞬态电脉冲并在试管中对离体细胞进行试验,以后几年就出现了在动物体上治疗肿瘤的实验方案,为进行临床治疗铺平了道路,1998 年接着又有学者在人体上进行了临床实验,在头部和颈部浅表癌症治疗中取得出色成绩,经过 I~II 期治疗,8 个病人中,其中有 5 个完全好转,三个人部分好转,(肿块缩小了 50%以上)。通过电穿孔结合药物治疗癌症,具有下列优点:(a)可以相对低的药物浓度下治疗癌症。副作用最小;(b)对于某些不可切割的肿瘤可以保存下来完成治疗,(c)对于靠近某些关键器官的肿瘤如果用外科手术或放疗将带来永久性损害,用电穿孔治疗可两全其美;(d)可用单一药物进行治疗,克服了多种治疗药物带来相互抵消的负作用。

下面给出一组动物实验(肺癌)结果,(a)不治疗 30 天后,肿块由 200mm^3 长至 6000mm^3 , (b)经 1000 V/cm 强度治疗,30 天后,肿块由 200mm^3 长至 2000mm^3 , (c)重复治疗的经 30 天以后,经 1300 V/cm 治疗,肿块由 150mm^3 降至 0,可见其效果是十分明显的。

* 国家自然科学基金资助项目,批准号 60071024