

脉冲电场诱导细胞内外膜电穿孔模型与跨膜电位的仿真

姚陈果, 李成祥, 孙才新, 米彦, 莫登斌, 廖瑞金

(重庆大学电气工程学院高电压与电工新技术教育部重点实验室, 重庆市沙坪坝区 400044)

Electroporation Model of Cell Inner and Outer Membrane Induced by Pulsed Electric Field and Its Simulation of Transmembrane Potential

YAO Chen-guo, LI Cheng-xiang, SUN Cai-xin, MI Yan, MO Deng-bin, LIAO Rui-jin

(Key Laboratory of High Voltage and Electrical New Technology of Ministry of Education, College of Electrical Engineering, Chongqing University, Shapingba District, Chongqing 400044, China)

ABSTRACT: A new multi-layer dielectric model of spherical biological cell, which is based on classic three-layer model and takes nucleolus into consideration, is presented. Methods for calculating the transmembrane potential of plasma and nuclear membrane induced by DC and time-varying electric field are also introduced and analyzed in detail. The results reveal that as pulse duration is decreased, transmembrane potential of nuclear is enhanced, while as pulse duration is increased, so is plasma membrane. When pulse duration ranges from 100ns to 500ns, both plasma and nuclear membrane of tumor cells will be formed opening pores, but normal cells will not be affected. It is agreeable with experimental phenomena, which provides theoretical guidance to clinic applications of electrochemotherapy and electrogenetherapy for tumor treatment.

KEY WORDS: pulsed electric field; cell inner and outer membrane; transmembrane potential; electroporation; model; simulation

摘要: 基于经典的球形单细胞3层介电模型,同时考虑细胞核对跨膜电位的影响,提出了更为合理和接近实际的球形单细胞的多层介电模型,给出了稳恒电场和任意时变脉冲电场作用下细胞膜和核膜跨膜电位的计算方法。仿真结果表明:当脉宽减小时核膜跨膜电位增加,而脉宽增大时细胞膜跨膜电位增强;当脉宽在100~500ns范围时能有效实现肿瘤细胞膜和核膜电穿孔,同时不影响正常细胞。计算结果与实验吻合得很好,为肿瘤的电化学疗法和基因疗法的临床应用提供了理论指导。

基金项目: 国家自然科学基金项目(50377046, 50407007)。

Project Supported by National Natural Science Foundation of China (50377046, 50407007).

关键词: 脉冲电场; 细胞内外膜; 跨膜电位; 电穿孔; 模型; 仿真

0 引言

近年来,脉冲电场的生物效应和治疗作用^[1-4]逐渐引起人们的重视。J. C. Weaver等^[5-7]发现:在正常的生理状况下,细胞膜(也称为外膜)能较好地阻碍离子和亲水分子的传输。但是在脉宽为 μs 级、场强为 kV/cm 级的电脉冲作用下,细胞膜的电导率发生改变,当脉冲电场诱导的跨膜电位超过膜的绝缘强度时,电导率将激增,从而导致细胞膜阻碍微粒的渗透能力降低并出现亲水性孔道即电穿孔。Stephen J. Beebe等^[8-9]发现:如果降低脉宽(10~500ns)和升高场强(10~300 kV/cm),将导致细胞核等细胞器膜(也称为内膜)出现电穿孔。细胞膜和核膜的渗透性增强将有利于细胞吸收基因物质、药物分子、蛋白质、脂质体和其它大分子等。近年来,电穿孔技术以其独特的细胞调控功能,已广泛地应用于肿瘤的电化学疗法^[10]和基因疗法^[11]等领域中,并越来越受到人们的关注。研究表明^[8-9]:在外加脉冲电场的能量不引起细胞热效应的前提下,能否有效地实现细胞膜和细胞核膜同时发生电穿孔,使基因物质或药物分子能充分进入细胞内的关键器官(如细胞核、线粒体等),从而诱导肿瘤细胞发生程序性死亡(凋亡),同时又尽可能地降低对周围正常细胞的影响,具有重要的临床实用价值。大量的实验表明:细胞内外膜发生电穿孔与外加脉冲电场所诱导的跨膜电位有着密切的联系,而且脉冲电场的脉

宽、幅值等参数选择(即窗口效应)对于穿孔效率有重要的影响。因此,从电磁场理论的角度,研究脉冲电场诱导细胞跨膜电位的变化规律对于深入认识细胞的电穿孔效应机制,并将其用于指导肿瘤治疗的临床实践中具有重要的科学意义和应用前景。

H. P. Schwan 等^[12-13]从电场的角度建立了球形单细胞 3 层介电模型(含细胞外液、细胞膜、细胞质),并推导出了稳恒电场作用下的细胞跨膜电位的计算方法,但是该模型忽略了细胞核等膜内细胞器的影响,只能用于细胞膜的跨膜电位计算,而且当细胞发生癌变时,细胞核将肿大,因此细胞核在跨膜电位的计算中是不可忽略的。为解决这个问题, Kenneth R. Foster 等^[14]在原有细胞介电模型的基础上提出嵌套算法:首先忽略细胞核,将细胞看作 3 层介电模型,求出细胞质中的电场强度;然后再将细胞质、核膜和核质看作 3 层介电模型,进而求出细胞核的跨膜电位。这种嵌套算法在求解细胞质内的电场强度时忽略了细胞核等细胞器的影响,因此,求出的细胞核的跨膜电位并不准确,而且上述电场模型对于外加电场为时变场的情况无能为力。Karl H. Schoenbach 等^[15-16]从电路的角度引入了脉冲电场与细胞的耦合模型,细胞的各部分(含细胞外液、细胞膜、细胞质、核膜和核质)都用电阻或电容来表征。在研究陡脉冲对癌细胞不可逆性电击穿机理中,采用类似模型仿真计算^[17]发现:该模型由于采用集中参数元件来描述具有分布参数特性的细胞,本身就带有较大的误差;同时又很难准确地获取等值电路中电阻和电容的数值,因此,其计算结果只能用于定性分析。

本文应用电磁场理论的方法,提出了球形细胞多层介电模型与内外膜跨膜电位的仿真计算方法,同时以目前应用最为广泛的方波脉冲电场为例,分析了脉冲电场的波形参数对细胞跨膜电位的影响,并得出诱导内外膜电穿孔的方波脉冲参数最佳组合,仿真计算结果与实验吻合得很好。

1 球形细胞多层介电模型的建立

细胞的基本结构^[18-19]由细胞膜、细胞质和细胞核构成,各部分均呈现出一定的传导特性和介电特性。细胞膜和核膜是由脂类、蛋白质、糖类等组成,膜对离子有一定的通透性,因而具有一定的导电性。但是和以电解质水溶液为主的细胞质的电导相比则小得多。因此,细胞也可以近似看作具有介质

特性的细胞膜或核膜包围着的易导电的细胞质或核质。

为简化计算,假设细胞为球形并根据细胞的特点建立如图 1 所示的球形细胞多层介电模型, $E(t)$ 为外加电场,箭头表示电场方向, R_c 和 R_n 分别表示为细胞、细胞核的半径, d_c 和 d_n 分别表示细胞膜、细胞核膜的厚度, g_{nc} 、 g_{nm} 、 g_c 、 g_m 、 g_o 分别表示核质、核膜、细胞质、细胞膜和细胞外介质的电导率, ϵ_{nc} 、 ϵ_{nm} 、 ϵ_c 、 ϵ_m 、 ϵ_o 分别表示核质、核膜、细胞质、细胞膜和细胞介质的介电常数, q 为极轴方向和外加电场方向的夹角。

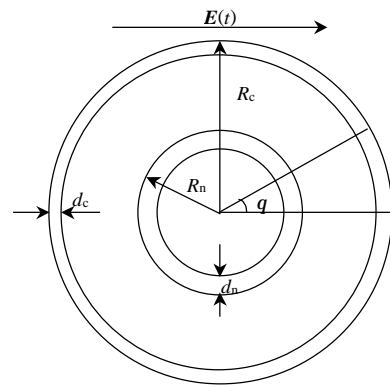


图 1 球形单细胞多层介电模型
Fig.1 Multi-shelled dielectric model of spherical cell

2 电场中细胞跨膜电位的计算方法

2.1 稳恒电场中细胞跨膜电位的求解

如图 1 所示,当稳恒电场 E 作用于球形细胞时,以球心为原点,建立球坐标系,假设球形细胞模型上任意一点的电位为 j ,则在球坐标 (r, q, a) 中的拉普拉斯方程^[20]为

$$\nabla^2 j = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial j}{\partial r} \right) + \frac{1}{r^2 \sin^2 q} \frac{\partial}{\partial q} \left(\sin q \frac{\partial j}{\partial q} \right) + \frac{1}{r^2 \sin^2 q} \frac{\partial^2 j}{\partial a^2} = 0 \quad (1)$$

假设核质、核膜、细胞质、细胞膜和细胞外介质的电位分布分别为 j_{nc} 、 j_{nm} 、 j_c 、 j_m 和 j_o 。设 $r=0$ 处电位为零,利用分离变量法求解上述拉普拉斯方程,可得到各部分电位分布的一般解为

$$j_k = (A_k r + B_k r^{-2}) \cos q \quad (2)$$

其中下标 k 分别代表 nc 、 nm 、 c 、 m 和 o , $B_{nc}=0$ 。

由于在恒稳电场中可以不考虑细胞各部分的介电特性,则各部分电位表达式中的待定系数可由以下边界条件确定:

$$j_{nc}(R_n - d_n) = j_{nm}(R_n - d_n) \quad (3)$$

$$j_{nm}(R_n) = j_c(R_n) \quad (4)$$

$$j_c(R_c - d_c) = j_m(R_c - d_c) \quad (5)$$

$$j_m(R_c) = j_o(R_c) \quad (6)$$

$$g_{nc} \frac{\partial j_{nc}}{\partial r} \Big|_{R_n - d_n} = g_{nm} \frac{\partial j_{nm}}{\partial r} \Big|_{R_n - d_n} \quad (7)$$

$$g_{nc} \frac{\partial j_{nm}}{\partial r} \Big|_{R_n} = g_c \frac{\partial j_c}{\partial r} \Big|_{R_n} \quad (8)$$

$$g_c \frac{\partial j_c}{\partial r} \Big|_{R_c - d_c} = g_m \frac{\partial j_m}{\partial r} \Big|_{R_c - d_c} \quad (9)$$

$$g_m \frac{\partial j_m}{\partial r} \Big|_{R_c} = g_o \frac{\partial j_o}{\partial r} \Big|_{R_c} \quad (10)$$

解出各部分电位分布的一般表达式, 并代入下式:

$$\Delta j_m = j_o(R_c) - j_c(R_c - d_c) \quad (11)$$

$$\Delta j_{nm} = j_c(R_n) - j_{nc}(R_n - d_n) \quad (12)$$

即可求出具有如下形式的细胞膜和核膜的跨膜电位:

$$\Delta j_m = f_m(g_{nc}, g_{nm}, g_c, g_m, g_o) E \cos q \quad (13)$$

$$\Delta j_{nm} = f_{nm}(g_{nc}, g_{nm}, g_c, g_m, g_o) E \cos q \quad (14)$$

式中: f_m 和 f_{nm} 为 g_{nc} 、 g_{nm} 、 g_c 、 g_m 、 g_o 的函数, 分别表示外加电场强度为 1V/m 时, 在细胞两极处(即 $q=0$)感应的细胞和细胞核的跨膜电位。

2.2 时变电场中细胞跨膜电位的求解

对于时变电场中细胞跨膜电位的求解, 如果只考虑细胞各部分的传导特性而不考虑其介电特性, 由式(13)、(14)可以求出任意时刻的跨膜电位。但是, 根据电介质理论^[21], 在时变电场作用下, 通过介质的电流将由 2 部分组成: 与电场强度成正比的传导电流和与电场强度的时间导数成正比的位移电流。为充分考虑细胞各部分介质的传导特性和介电特性, 在计算时变电场作用下的跨膜电位时, 引入复导纳算子 L , 即:

$$L = g + ed / dt \quad (15)$$

式中 d/dt 为微分算子。

将式(13)~(14)中的 g_{nc} 、 g_{nm} 、 g_c 、 g_m 和 g_o 分别用 L_{nc} 、 L_{nm} 、 L_c 、 L_m 和 L_o 取代, 便可得时变电场作用下细胞膜跨膜电位和核膜跨膜电位的解析式。由于微分算子的引入将使时域中跨膜电位的计算过程变得极为复杂, 为简化计算过程, 将跨膜电位时域求解过程转到复频域进行, 复导纳算子 L 表示为

$$L = g + es \quad (16)$$

将其代入到式(13)~(14)中得

$$\begin{aligned} \Delta j_m(s) &= F_m(L_{nc}, L_{nm}, L_c, L_m, L_o) \cdot \\ E(s) \cos q &= F_m(s) E(s) \cos q \end{aligned} \quad (17)$$

$$\Delta j_{nm}(s) = F_{nm}(L_{nc}, L_{nm}, L_c, L_m, L_o) \cdot$$

$$E(s) \cos q = F_{nm}(s) E(s) \cos q \quad (18)$$

如图 2 所示, 计算时变电场所诱导的跨膜电位步骤如下:

(1) 求出在稳恒电场作用下的系数 f_m 和 f_{nm} , 根据式(16)求出相对应的复频域形式 $F_m(s)$ 和 $F_{nm}(s)$ 。

(2) 将时变电场 $E(t)$ 进行拉普拉斯变换, $E(s) = L(E(t))$ 。

(3) 根据式(17)和式(18)得到复频域中的跨膜电位, $\Delta j(s) = F(s) E(s) \cos q$ 。

(4) 将 $\Delta j(s)$ 作拉普拉斯反变换得到时域中的跨膜电位, $\Delta j(t) = L^{-1}(\Delta j(s))$ 。

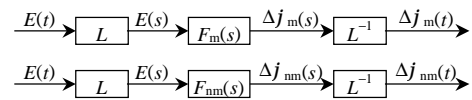


图 2 时变电场作用下跨膜电位计算原理
Fig.2 Calculation principle of transmembrane potential induced by $E(t)$

如果外加电场 $E(t)$ 波形较为复杂, 可将其等效为简单形式电场的线形组合, 即

$$E(t) = K_1 E_1(t) + K_2 E_2(t) + \dots + K_n E_n(t) \quad (19)$$

由于拉普拉斯变化和反变换都是线形运算, 所以跨膜电位可表示为

$$\Delta j(t) = K_1 \Delta j_1(t) + K_2 \Delta j_2(t) + \dots + K_n \Delta j_n(t) \quad (20)$$

式中每个 $\Delta j_i(t)$ 都是 $E_i(t) (i=1, 2, \dots, n)$ 单独作用于细胞时诱导产生的跨膜电位。

根据上述求解方法, 可以求出任意波形的时变电场作用下细胞膜或核膜上任意一点在任意时刻的跨膜电位。为方便起见, 本文选择 $q=0$ 处细胞膜和核膜的跨膜电位进行讨论。

2.3 方波脉冲电场中细胞跨膜电位的求解

如图 3 所示, 方波脉冲电场可视为 2 个阶跃脉冲电场的叠加, 计算中可先分别求解 2 个阶跃脉冲电场单独作用下的细胞膜和核膜跨膜电位, 然后将二者线形叠加即可, 如式(21)~(22)所示:

$$\Delta j_m(t) = \Delta j_{m1}(t) E \cdot u_0(t) - \Delta j_{m1}(t-T) E \cdot u_T(t) \quad (21)$$

$$\Delta j_{nm}(t) = \Delta j_{nm1}(t) E \cdot u_0(t) - \Delta j_{nm1}(t-T) E \cdot u_T(t) \quad (22)$$

式中: T 为方波脉冲的脉宽; $u_0(t)$ 和 $u_T(t)$ 为单位阶跃脉冲; E 为阶跃脉冲电场的幅值; $\Delta j_{m1}(t)$ 和 $\Delta j_{nm1}(t)$ 分别为阶跃脉冲电场作用下的细胞膜和核膜的跨膜电位; $\Delta j_m(t)$ 和 $\Delta j_{nm}(t)$ 分别为方波脉冲电场作用下的细胞膜和核膜的跨膜电位。

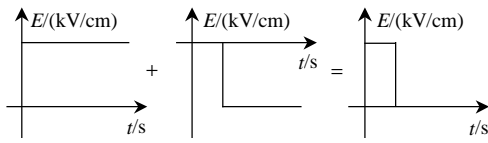


图3 方波脉冲的形成
Fig.3 The formation of rectangular pulse

3 仿真计算结果及分析讨论

3.1 细胞电穿孔实验方案与仿真参数的确定

细胞电穿孔实验方案如图4所示,载玻片中细胞悬液容积 $V=0.1\text{mL}$,电极间距 $d=1\text{mm}$,电场可近似视为均匀电场,所采用的方波脉冲为单次脉冲。为避免脉冲能量带来的热效应对细胞的影响,方波脉冲注入细胞悬液的总能量必须满足^[8-9]:

$$\frac{U^2 T}{RV} \leq 1.7\text{J}/\text{cm}^3 \quad (23)$$

即

$$\frac{[(E \cdot d)^2 / R] \cdot T}{V} \leq 1.7\text{J}/\text{cm}^3 \quad (24)$$

假定所有方波脉冲的注入能量均为 $1.7\text{J}/\text{cm}^3$,设定脉宽后由式(24)不难得出仿真计算中的方波脉冲电场的参数,如表1所示。

细胞参数采用最近通过电介质光谱仪测出的扁桃体B细胞的正常细胞和肿瘤细胞的电参数和几何参数^[22],如表2所示。

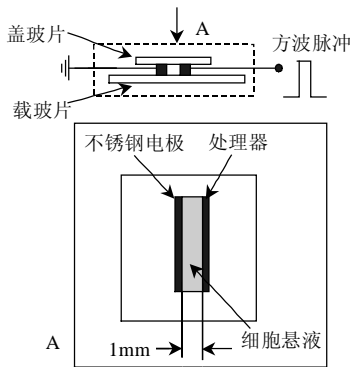


图4 细胞电穿孔实验方案
Fig.4 Experimental setup for cell electroporation

表1 方波脉冲电场参数

Tab.1 Parameters of square wave pulsed electric field

序号	脉宽/ns	电场强度/(kV/cm)
1	10	130
2	50	58
3	100	41
4	300	23.8
5	500	18.4
6	1000	13

表2 扁桃体B细胞的正常细胞和肿瘤细胞参数
Tab.2 Simulative parameters of normal and malignant tonsillar B-cells

参数	细胞构成	正常细胞	肿瘤细胞
电导率/ (S/m)	细胞外液	0.6	0.6
	细胞膜	5.6×10^{-5}	9.1×10^{-5}
	细胞质	1.31	0.48
	核膜	1.11×10^{-2}	4.4×10^{-3}
	核基质	2.04	1.07
相对介电 常数	细胞外液	80.0	80.0
	细胞膜	12.8	9.8
	细胞质	60.0	60.0
	核膜	106	60.3
	核基质	120.0	120.0
半径/mm	细胞	3.3	5.2
厚度/mm	细胞膜	0.007	0.007
半径/mm	细胞核	2.8	4.4
厚度/mm	核膜	0.04	0.04

注:真空中介电常数 $\epsilon_0=8.854 \times 10^{-12}\text{F}\cdot\text{m}^{-1}$ 。

3.2 正常细胞和肿瘤细胞跨膜电位仿真结果

不同参数方波脉冲电场作用下肿瘤细胞和正常细胞跨膜电位的仿真波形如图5所示。

由图可以看出:①当 $10\text{ns} \leq T \leq 100\text{ns}$ 时,肿瘤细胞和正常细胞的细胞膜跨膜电位基本接近,而肿瘤细胞的核膜跨膜电位大于正常细胞,结果表明,只要外加电场足够大,肿瘤细胞的核膜与细胞膜以及正常细胞的细胞膜上易形成电穿孔;②当 $100\text{ns} < T < 500\text{ns}$ 时,肿瘤细胞膜和核膜的跨膜电位分别大于正常细胞膜和核膜的跨膜电位,这时肿瘤细胞的核膜与细胞膜较之正常细胞易形成电穿孔;③随着脉宽的进一步增加,虽然肿瘤细胞膜上的跨膜电位大于正常细胞,但是二者核膜上的跨膜电位却迅速降低,外加脉冲电场主要作用于二者的细胞膜上,此时肿瘤细胞和正常细胞的细胞膜易形成电穿孔。

3.3 讨论

Stephen J. Beebe 等人^[8-9]对 HL-60 细胞悬液分别施加 $10\text{ns}-150\text{kV}/\text{cm}$, $60\text{ns}-60\text{kV}/\text{cm}$ 和 $300\text{ns}-26\text{kV}/\text{cm}$ 的方波脉冲,它们的能量基本上相同。试验结果表明:在 $10\text{ns}-150\text{kV}/\text{cm}$ 和 $60\text{ns}-60\text{kV}/\text{cm}$ 的脉冲作用下细胞膜都没有电穿孔效应,但是 $60\text{ns}-60\text{kV}/\text{cm}$ 脉冲能够诱导细胞的凋亡,而 $300\text{ns}-26\text{kV}/\text{cm}$ 的脉冲既能诱导细胞膜穿孔又能诱导凋亡。这是因为虽然 $10\text{ns}-150\text{kV}/\text{cm}$ 脉冲能够在细胞膜及细胞核膜上感应出比较大的跨膜电位,但是脉宽太小,细胞膜及细胞核膜还来不及形成穿孔;由于细胞膜和核膜的特性不同, $60\text{ns}-60\text{kV}/\text{cm}$ 脉冲能够渗透到细胞内,在核膜上感应出较大的跨膜电位,

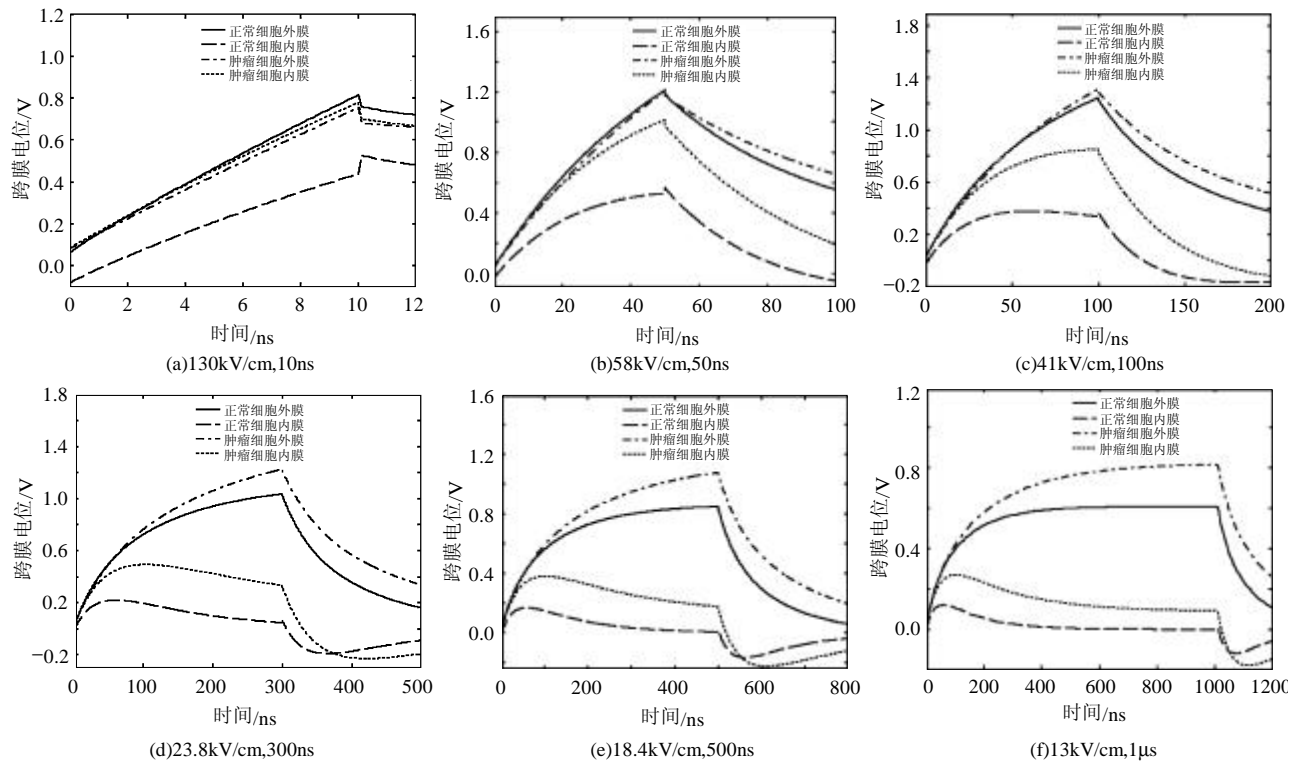


图 5 方波脉冲电场诱导细胞膜和核膜跨膜电位的仿真波形

Fig.5 Simulation waveforms of transmembrane potential of plasma membrane and nuclear envelope induced by rectangular pulses

由此可以看出,在肿瘤的电化学疗法和基因疗法中,为了最大程度地造成肿瘤细胞的细胞膜和核膜同时发生电穿孔,从而诱导药物分子或基因物质进入肿瘤细胞,同时尽量避免损伤正常细胞,脉冲电场的脉宽不宜过小,也不宜太大,从仿真计算和实验结果来看脉宽的选择在几百纳秒较为适宜。

4 结论

(1) 本文充分考虑了细胞核的影响,在经典的球形单细胞 3 层介电模型的基础上,提出了改进的单细胞多层介电模型,并给出了稳恒和时变电场作用下跨膜电压求解的计算方法。

(2) 以方波脉冲电场为例,分别仿真计算了正常的和癌变的扁桃体 B 细胞在不同参数的方波脉冲电场下的跨细胞膜电位和跨核膜电位。结果表明当脉宽减小时核膜跨膜电位增加,而脉宽增大时细胞膜跨膜电位增强。

(3) 当脉冲电场的脉宽在 100~500ns 时,肿瘤细胞膜和核膜会同时出现电穿孔,不影响正常细胞,计算结果与实验吻合得很好,为肿瘤的电化学疗法和基因疗法的临床应用提供了理论依据。

参考文献

[1] Serša G, Štabuc B, Čemažar M, et al. Electrochemotherapy with

cisplatin: potentiation of local cisplatin antitumour effectiveness by application of electric pulses in cancer patients[J]. *European Journal of Cancer*, 1998, 34(8): 1213-1218.

[2] Dev S B, Rabussay D P, Widera G, et al. Medical applications of electroporation[J]. *IEEE Transaction on Plasma Science*, 2000, 28(1): 206-223.

[3] 吴广宁, 徐蓉, 谢恒堃, 等. 脉冲电磁场对雄性小白鼠生物效应的研究[J]. *中国电机工程学报*, 1997, 17(2): 141-144.
Wu Guangning, Xu Rong, Xie Hengkun, et al. The study on biological effects of pulse electromagnetic fields on white mice [J]. *Proceedings of the CSEE*, 2005, 17(2): 141-144(in Chinese).

[4] 胡辉, 李劲, 何俊佳, 等. 用脉冲放电产生救治呼吸衰竭用一氧化氮的研究[J]. *中国电机工程学报*, 2005, 25(2): 98-102.
Hu Hui, Li Jing, He Junjia, et al. Study on production of nitric monoxide for respiratory distress by pulsed discharge[J]. *Proceedings of the CSEE*, 2005, 25(2): 98-102(in Chinese).

[5] James C W. Electroporation: a dramatic, nonthermal electric field phenomenon[C]. In *Proceedings of the First World Congress for Electricity and Magnetism in Biology and Medicine*. Lake Buena Vista, Florida: Academic Press, 1992: 14-19.

[6] James C W. Electroporation of cells and tissues[J]. *IEEE Transaction on Plasma Science*, 2000, 28(1): 24-33.

[7] Baron S, Poast J, Rizzo D, et al. Electroporation of antibodies, DNA, and other macromolecules into cells: a highly efficient method [J]. *Journal of Immunological Methods*, 2000, 242(1): 115-126.

[8] Beebe S J, Fox P, Rec L, et al. Nanosecond pulsed electric field effects on human cells[C]. *Proceedings of Twenty-Fifth International Power Modulator Symposium*, California, 2002: 652-656.

[9] Stephen J B, Rec L J, Schoenbach Karl H, et al. Nanosecond PEFs (nsPEF) effects on cells and tissues: apoptosis induction and tumor

- growth inhibition[J]. IEEE Trans. on Plasma Science, 2002, 30(1): 286-292.
- [10] Mir M, Orlowski S. Mechanisms of electrochemotherapy[J]. Adv. Drug Deliv. Rev., 1999, 35(1): 107-118.
- [11] Neumann E, Kakorin S, Toensing K. Fundamentals of electroporative delivery of drugs and genes[J]. Bioelectrochem. Bioenerg., 1999, 48(1): 3-16.
- [12] Schwan H P, Grosse C. Alternating field evoked membrane potentials: effects of membrane and surface conductance[J]. Annual International Conference of the Engineering in Medicine and Biology Society, 1990, 12(4): 1523-1524.
- [13] Conatantiono Grosse, Herman P. Schwan. Cellular membrane potentials induced by alternating fields[J]. Biophysical Society, 1992, 63(6): 1632-1642.
- [14] Kenneth R F. Thermal and nonthermal mechanisms of interaction of radio-frequency energy with biological systems[J]. IEEE Trans. on Plasma Science, 2000, 28(1): 15-23.
- [15] Schoenbach K H, Katsuki S, Stark R H, et al. Bioelectrics-new applications for pulsed power technology[J]. IEEE Trans. on palasma science, 2002, 30(1): 293-300.
- [16] Schoenbach K H, Ravindra P J, Juergen F K, et al. Ultrashort electrical pulses open a new gateway into biological cells[J]. Proceedings of the IEEE, 2004, 92(7): 1122-1137.
- [17] Yao Chenguo, Sun Cainxin, Mi Yan, et al. Experimental studies on killing and inhibiting effects of steep pulsed electric field (SPEF) to target cancer cells and solid tumor[J]. IEEE Transactions on Plasma Science, 2004, 32(4): 1626-1633.
- [18] 凌谔萍. 细胞生物学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001.
- [19] 杨建一. 医学细胞生物学[M]. 北京: 科学出版社, 2000.
- [20] 冯慈璋. 电磁场(第二版)[M]. 北京: 高等教育出版社, 1983.
- [21] 李翰如. 电介质物理导论[M]. 成都: 成都科技大学出版社, 1990.
- [22] Ermolina I, Polevaya Y, Feldman Y, et al. Study of normal and malignant white blood cells by time domain dielectric spectroscopy [J]. IEEE Trans. Dielect. Elect. Insulation, 2001, 8(2): 253-261.
-
- 收稿日期: 2006-02-26.
- 作者简介:
- 姚陈果(1975—), 男, 博士, 副教授, 从事生物医学中的电工新技术及高电压新技术研究, yaochenguo@cqu.edu.cn;
- 李成祥(1980—), 男, 硕士, 从事生物电磁学研究;
- 孙才新(1944—), 男, 中国工程院院士, 教授, 博士生导师, 长期从事高电压绝缘、电气设备在线监测技术及高电压新技术研究。
- (编辑 车德竞)