

## 光生物调节治疗脊髓损伤的研究进展

### Research progress of photobiomodulation in the treatment of spinal cord injury

宋志文<sup>1,2</sup>,王选康<sup>1</sup>,朱志杰<sup>1</sup>,左晓霜<sup>1</sup>,胡学昱<sup>1</sup>,王哲<sup>1</sup>

(1 空军军医大学西京医院骨科 710032 西安市;2 西安医学院 710021 西安市)

doi:10.3969/j.issn.1004-406X.2022.08.13

中图分类号:R683.2 文献标识码:A 文章编号:1004-406X(2022)-08-0759-06

脊髓损伤(spinal cord injury,SCI)的治疗是世界性的临床难题,且目前尚无有效的治疗手段<sup>[1]</sup>。SCI根据病理阶段可以分为原发性损伤和继发性损伤。原发性损伤是指直接由物理伤害本身造成的损伤,以脊髓组织内神经元和非神经元细胞快速死亡为特征,并伴有血脊髓屏障破坏和严重出血,这种损伤是不可逆的<sup>[2]</sup>。继发性损伤伴随原发性损伤产生,主要表现为强烈的炎症反应、组织水肿、星形胶质增生和神经元变性而导致细胞死亡和鞘脂丢失,最终在损伤区形成神经胶质瘢痕<sup>[2]</sup>。由于该过程呈渐进性发展且具有可逆性和可控性,因此减轻脊髓继发性损伤对改善SCI整个病程和预后十分关键。光生物调节(photobiomodulation,PBM)作为一种古老的治疗手段具有缓解疼痛、减轻炎症以及促进受损细胞和组织修复的作用<sup>[3]</sup>。此外,PBM在抑郁行为、认知障碍、记忆力下降方面也显示出良好的治疗效果<sup>[4-6]</sup>。目前,PBM已被用于治疗创伤性脑损伤、缺血性中风、阿尔兹海默症、帕金森病和SCI<sup>[7-9]</sup>。但PBM在SCI方面研究相对较少。笔者就PBM治疗SCI的研究进展进行综述,以期为将来PBM治疗SCI的临床应用研究提供参考。

#### 1 PBM 及相关介绍

##### 1.1 PBM 概述

PBM也被称为弱激光治疗(low level laser therapy,LLLT),有研究表明用低水平的红光和/或近红外光(near infrared,NIR)可减轻炎症及疼痛,调节免疫及促进伤口愈合和组织修复<sup>[10,11]</sup>。因为最先使用的设备是He-Ne激光器(helium-neon gas laser,633nm)和红宝石激光器

(694nm),PBM被称为“低强度激光疗法”,为了达成共识,研究者一致决定使用术语“PBM”<sup>[12]</sup>。术语“低强度”是主观感受的表达,而且研究发现不需要实际的激光器,非相干发光二极管(light-emitting diode,LED)同样可以发挥良好的效果<sup>[13]</sup>。光动力疗法(photodynamic therapy,PDT)不同于LED,PDT是基于光敏剂(photosensitizer,PS),光和氧组成,它们共同引发光化学反应最终生成单线态氧(singlet oxygen,<sup>1</sup>O<sub>2</sub>)的有毒高活性氧(reactive oxygen species,ROS)<sup>[14]</sup>。

##### 1.2 PBM 的优势

目前治疗SCI手段主要分为干细胞移植、生物材料、药物治疗、手术等。干细胞可以分化成多种神经细胞,促进SCI的好转,但干细胞移植的局限性在于:①移植技术目前尚未规范;②干细胞的获取以及安全性是个考验;③干细胞移植的致瘤风险;④免疫排斥反应;⑤伦理问题等<sup>[15]</sup>。生物支架材料具有充当细胞移植中介以及运输治疗性药物的作用,但目前还存在许多问题:①生物支架材料活性和半衰期不明确;②免疫排斥反应和感染风险;③放置材料的时机等<sup>[16]</sup>。药物治疗虽可以发挥强大的抗炎作用,但也有一些不可避免的问题:①药物副作用大;②受试者耐受性和依从性差;③药物半衰期短等<sup>[17]</sup>。手术减压是急性期最有效治疗SCI的方式,但也不一定是首选:①患者病情要有手术指征;②患者经济花费高同时可能存在耐受性差、术后并发症等情况;③手术本身也是一种创伤,术后患者恢复时间较长等。

PBM不仅可以发挥抗炎、抑制瘢痕形成、调节胶质细胞分化方向等作用,并且具有安全、可行、简单、便携、易操作和易获得的特点。①PBM常使用低功率光源,功率一般低于500mW(具体取决于目标组织),因此被照射的组织结构不会因为温度的升高而受到破坏,具有安全性和可行性<sup>[18,19]</sup>;②在照射前,将激光光纤的后端与激光照射装置对接,激光能量可直接投射到脊髓表面,用可吸收缝线将光纤的前端固定在胸段的脊柱和软组织上,这一操作简单易实施;③PBM治疗仪的便携性和易获得性也为SCI的治疗提供了便利<sup>[20]</sup>。

基金项目:陕西省重点研发计划(编号:2020ZDLSF02-05;2021ZDLSF02-10)

第一作者简介:男(1997-),在读硕士研究生,研究方向:脊髓损伤修复

电话:(029)84771980 E-mail:805354570@qq.com

通讯作者:王哲 E-mail:wangzhe@fmmu.edu.cn;胡学昱 E-mail:huxueyu@fmmu.edu.cn

### 1.3 PBM 的原理

光与生物组织间的相互作用机制十分复杂，可能是因为细胞间存在各种生色基团。研究发现，线粒体细胞色素 c 氧化酶(cytochrome c oxidase, CCO)是感受和传输红光和 NIR 光的最重要的生色基团<sup>[11]</sup>。CCO 是一种线粒体上的大型跨膜蛋白复合物，位于线粒体电子传递链中的第 IV 单位，具有两个血红素中心(a 和 a3)和两个铜中心(CuA 和 CuB)。它可以将四个细胞色素 c 的四个电子转移到一个氧分子上，生成两个水分子，同时它结合的四个质子经过跨膜转运被转移到线粒体膜上，形成的电化学势能差产生更高的线粒体膜电位(mitochondrial membrane potential, MMP)和更多的腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)<sup>[11]</sup>。启动反应是 CCO 被光照时，CCO 的各种金属中心吸收光子，随后使电子从基态转换成激活态，CCO 可以将光吸收到近红外光区域<sup>[21]</sup>。有研究表明，一氧化氮(nitric oxide, NO)的光解离效应与 CCO 吸收光子导致的耗氧增加、酶活性增加和 ATP 增加密切相关<sup>[22]</sup>。NO 非共价结合在铜和血红素的中心，它以 CCO 为中心并竞争性抑制氧气，NO 的解离逆转了线粒体对细胞呼吸的抑制，NO 也可以从细胞内其他部位解离，如肌红蛋白和磷酸化血红蛋白<sup>[23,24]</sup>。这一系列的光生物反应激活 ROS、环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)和钙离子(Ca<sup>2+</sup>)，进而激活相关的转录因子，这些转录因子可以促进蛋白质合成、影响细胞迁移和增殖、增强抗炎信号传导、上调抗凋亡蛋白以及抗氧化酶有关的基因表达<sup>[11]</sup>。

PBM 发挥作用的其他原理还涉及视蛋白(opsin, OPN)的非可见光转导级联反应。OPN 吸收蓝光(415nm)和绿光(540nm)，随后光门离子通道如瞬时受体电位(transient receptor potential, Trp)打开，继而开启钙离子通道使膜发生去极化，Ca<sup>2+</sup>进入细胞作为第二信使引发下游一系列生化反应<sup>[25,26]</sup>。此外有报道称，一种叫作隐色素的生物发色团家族也可以吸收光线，不过研究主要领域是在昆虫和植物<sup>[27]</sup>。值得注意的是，与 CCO 相比，OPN 和隐色素在 PBM 中发挥作用的靶点仍不明确，因此需进一步研究它们在抗炎、免疫调节以及促进伤口愈合和组织再生中的作用。

### 1.4 PBM 的参数选择

光所施加的剂量和参数是 PBM 的基础。PBM 存在“双相剂量效应”：剂量太低或太高均达不到治疗效果，且过多剂量会导致有害的抑制作用<sup>[28]</sup>。Huang 等<sup>[28]</sup>的研究发现，合适剂量的光照会增加 ATP 和 ROS 以及升高线粒体电位，ROS 也可激活下游核因子 κB (nuclear factor kappa B, NF-κB)信号通路发挥抗炎的作用，有助于保护损伤的细胞和组织，进而达到好的治疗效果。如果光照超过合适剂量，ROS 大幅度升高，而 ATP 合成则降低，此时 PBM 发挥毒性作用进一步激活其他信号通路，如 caspase-3 凋亡信号通路<sup>[28]</sup>。因此，合适剂量的光照才能达到治疗效果。

Rochkind 等<sup>[29,30]</sup>在 20 世纪 80 年代便开始探索 PBM

治疗的参数，先后测试了 465nm、520nm、588nm 和 632.8nm 的激光介导的 PBM 在外周与中枢神经系统损伤与紊乱中的治疗作用。研究报道，(630nm, 100mW)PBM 通过作用大麻素受体/ATP 敏感 K+通道/p38-丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路，进而减轻 SCI 后小鼠的急性炎症反应<sup>[31]</sup>。有学者探讨了在大鼠 SCI 后用 660nm、810nm 和 980nm 三种波长照射的效果，发现 810nm 波长的累计能量影响最为明显，显示出 810nm 波长的优越性<sup>[32]</sup>。Byrnes 等<sup>[33]</sup>应用(810nm, 150mW)PBM 连续两周治疗 SCI 大鼠，发现神经元存活增多，运动功能恢复更好。Wu 等<sup>[34]</sup>测试了两种 SCI 大鼠模型(挫伤性和半切性)的 PBM 参数，在损伤部位经皮连续照射(810nm, 150mW)两周后，发现两组 SCI 大鼠运动学评分均高于对照组。目前，不同的实验室逐渐达成共识，810nm(808nm)波长的 PBM 对 SCI 具有较好的治疗作用。PBM 照射参数经过我们团队前期的优化，在基础研究治疗和临床研究治疗中应用如下：(808nm, 150mW, 50min)PBM 治疗 SCI 大鼠和(808nm, 50mW, 50min)PBM 治疗 SCI 小鼠，均每日照射 1 次，连续照射 14d，能够促进损伤后运动功能的恢复<sup>[35,36]</sup>。(808nm, 300mW, 30min)PBM 每日治疗 9 例 SCI 临床患者 1 次，连续 7d，观察到所有患者美国脊髓损伤协会(American Spinal Injury Association, ASIA)评分均有不同程度的提高<sup>[20]</sup>。

## 2 PBM 对 SCI 后细胞的影响

### 2.1 神经元

SCI 后机械性外力损伤血管，形成损伤区局部出血灶，随着病程进展，出血范围增大由点状扩大为片状，局部组织发生水肿、微血管痉挛、血流量降低进而引起损伤区残存的神经组织代谢受阻<sup>[37]</sup>。NO 是一种强大的血管扩张剂，在光照过程中可以从呼吸链的结合位点解离出来<sup>[38]</sup>。在小鼠脑缺血模型和临床认知障碍患者中，PBM 可以增加神经组织 NO 含量，舒张血管并改善血流量<sup>[39,40]</sup>。然而，在 SCI 中 PBM 对损伤区血流量的影响少有报道，这可能与损伤区 NO 活性有关。明确 PBM 与损伤区血流量相关分子之间的关系，有望阐明 PBM 是否影响血流量，如何影响血流量。

原发性损伤多直接导致细胞坏死，不同的是继发性损伤多引起细胞程序性的渐进性死亡即细胞凋亡，而线粒体在凋亡中起关键作用。具有促凋亡和抗凋亡作用的 B-cell lymphoma-2(Bcl-2)蛋白家族也被认为是细胞凋亡的重要调节剂，诱发凋亡的因素是 MMP 下降和细胞色素 c 从线粒体释放到细胞质，胞质中诱发凋亡因子导致 caspase-3 激活，进而引发下游凋亡通路的激活<sup>[41]</sup>。670nm 红光和 810nm NIR 光通过减少促凋亡因子 Bcl-2 相关蛋白(Bax)、Bcl-2 相关细胞死亡因子(Bad)的释放，抑制 caspase-3 活性，显著改善了神经元凋亡<sup>[42-44]</sup>。

Zheng 等<sup>[45]</sup>发现在体外 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的背根神经节

(dorsal root ganglion, DRG) 模型中, 损伤组轴突明显回缩, 经 PBM 治疗后, 光照组轴突明显增长。

## 2.2 巨噬细胞/小胶质细胞

炎症反应是 SCI 继发性损伤的重要病理生理过程, 主要由血源性巨噬细胞和小胶质细胞参与, 血源性巨噬细胞主要占据在损伤区中心, 而常驻小胶质细胞则分布在损伤区边缘。活化的小胶质细胞与血源性巨噬细胞几乎没有区别, 但后者在损伤区数量更多, 这些活化细胞的数量在 SCI 后 7~14d 暂时性达到高峰, 并可在脊髓中存留数月<sup>[46]</sup>。炎症反应一方面导致广泛的细胞凋亡, 神经轴突脱髓鞘, 同时产生大量胶质瘢痕阻碍轴突再生; 另一方面, 炎症反应也能够清除坏死组织碎片, 分泌神经营养因子<sup>[47]</sup>。因此, 调控炎症反应是治疗 SCI 的核心内容之一。巨噬细胞/小胶质细胞表现出多种特性, 可以极化为促炎性 M1 型或抗炎性 M2 型, 在 SCI 后, 巨噬细胞迅速极化为 M1 型占据损伤区中心而 M2 型所占比例较小, 且呈一过性。因此, 调控 M1/M2 细胞比例已成为治疗 SCI 的重要策略<sup>[48]</sup>。

研究发现, PBM 可以影响 SCI 后继发性神经炎症反应中的巨噬细胞/小胶质细胞向 M2 型极化, 促进了 SCI 的修复<sup>[49]</sup>。另外一项 PBM 影响体外培养原代 M1 型骨髓源性巨噬细胞(bone marrow-derived macrophages, BMDM)极化的研究中也显示出类似的结果, 利用脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)和  $\gamma$ -干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )联合诱导的 M1 型 BMDM, 经 PBM 治疗后, 其上清液中肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ), 白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )含量下降, 脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)和神经生长因子(nerve growth factor, NGF)含量上升, 在共培养的条件下, 光照组 DRG 轴突与对照组相比有明显增长, 并且这种作用是剂量依赖性的<sup>[48]</sup>。最近的研究表明, 在体外诱导的氧化应激模型中, PBM 可以促进轴突再生并刺激神经元分泌的巨噬细胞炎症蛋白 1(macrophage inflammatory protein 1, MCP-1)诱导 M1 型巨噬细胞向 M2 型极化<sup>[45]</sup>。Zhang 等<sup>[49]</sup>则进一步证实 PBM 可以抑制巨噬细胞向 M1 型极化, 下调 M1 型标志物和其分泌的炎症因子, 并通过蛋白激酶 A(protein kinase A, PKA)/环磷腺苷效应元件结合蛋白(cAMP response element-blinding protein, CREB)信号通路向 M2 型极化, 促进神经营养因子的分泌。

## 2.3 星形胶质细胞

星形胶质细胞具有营养神经元、调节神经递质、稳定离子平衡、控制血管张力、参与血脑屏障、维持代谢和传递神经网络信号等重要作用。星形胶质细胞在受到应激、创伤或感染等中枢神经系统损伤时, 其形态、功能及基因表达会发生变化, 这时称之为反应性星形胶质细胞<sup>[50]</sup>。反应性星形胶质细胞根据发挥功能的不同主要分为 A1 型星形胶质细胞和 A2 型星形胶质细胞。A1 型星形胶质细胞又称作神经毒性星形胶质细胞, 发挥有害的作用如加重神经炎

症, 阻碍轴突生长; A2 型星形胶质细胞又称为神经保护性星形胶质细胞, 发挥有益的作用如抗炎, 修复血脑屏障<sup>[51]</sup>。因此, 近年来的研究中, 调节 A1/A2 星形胶质细胞活化已被视为治疗中枢神经系统疾病的靶点。在生理情况下, PBM 可以促进体外星形胶质细胞的增殖和 ROS 的表达, 这为早期星形胶质细胞具有分化成其他神经细胞的潜力提供了理论支撑<sup>[52]</sup>。一项体外实验表明, M1 型巨噬细胞可以增强星形胶质细胞的细胞活力和硫酸软骨素蛋白聚糖(chondroitin sulfate proteoglycans, CSPGs)的表达, 然而 PBM 可以显著抑制胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)以及星形胶质细胞的活化, 并通过调节 M1 型巨噬细胞下调 CSPG 的表达<sup>[53]</sup>。此外, PBM 通过抑制 M1 型巨噬细胞极化来影响 SCI 后星形胶质细胞的活化增殖, 下调星形胶质细胞活化相关基因, 降低星形胶质细胞增生的关键调节因子<sup>[53]</sup>。综上, 巨噬细胞和星形胶质细胞之间的相互联系或许能为治疗 SCI 提供新的思路。

研究发现, 在体外添加 TNF- $\alpha$ 、补体第 1 成分 q(C1q)和白细胞介素-1 $\alpha$ (interleukin-1 $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ )诱导的 A1 型星形胶质细胞模型中, 经 PBM 治疗后, A1 型星形胶质细胞极化减少, A2 型星形胶质细胞极化增多, 细胞培养基中炎症因子表达降低, 减轻了对共培养的大鼠脊髓前角运动神经元瘤细胞系(VSC4.1)的细胞毒性作用, 类似的结果也在巨噬细胞上得到了验证<sup>[56, 54]</sup>。在 A1 型星形胶质细胞中, PBM 可以抑制关键分子 NF- $\kappa$ B、酪氨酸蛋白激酶(janus kinase 2, JAK2)、信号传导及转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)和蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)磷酸化水平的升高从而逆转 A1 型星形胶质细胞的极化<sup>[54]</sup>。以上研究进一步阐明了 PBM 治疗 SCI 的作用机制。

## 2.4 少突胶质细胞

少突胶质细胞由少突胶质细胞前体细胞分化而来, 形成髓鞘包裹轴突, 促进轴突信号传导。SCI 后的重要病理变化之一就是轴突脱髓鞘改变, 极大影响 SCI 区残存神经纤维的生理功能, 而少突胶质细胞死亡是引起轴突脱髓鞘改变的重要原因<sup>[55]</sup>。SCI 后大鼠在数分钟内就会出现损伤区少突胶质细胞的死亡, 其数量超过一半并持续数周, 细胞死亡引起的脱髓鞘反应会形成髓鞘碎片, 持续激活损伤区的炎症反应, 从而维持小胶质细胞和星形胶质细胞的活化, 活化的小胶质细胞和星形胶质细胞继而表达炎症因子, 能够进一步增强炎症反应并且损害少突胶质细胞和神经元<sup>[55]</sup>。因此, 促进少突胶质细胞的存活和髓鞘的再生对恢复轴突的信号传导和营养支持作用显得尤为重要。

研究发现, 在大鼠 SCI 模型中, 黄连素通过诱导少突胶质细胞自噬促进 SCI 修复<sup>[56]</sup>。但 PBM 对少突胶质细胞的研究不多, 可能是 SCI 后的少突胶质细胞数量较少以及获取比较困难限制了对少突胶质细胞的研究。今后应努力探索少突胶质细胞的分化、功能和髓鞘再生机制, 挖掘相关

的信号通路,阐明上下游之间的联系以及少突胶质细胞与其他细胞之间的关系等。

### 3 PBM 对 SCI 后细胞外组分的影响

#### 3.1 胶质瘢痕

胶质瘢痕通常被视为 SCI 后的代偿性反应产物,由星形胶质细胞和小胶质细胞与其他几种细胞相互作用形成,是 SCI 病理过程中的一把双刃剑。胶质瘢痕可以分泌 CSPG 抑制神经元生长和轴突再生,SCI 发生后 2d~2 周,胶质瘢痕逐渐形成,在 SCI 早期阶段,胶质瘢痕限制损伤区炎症的扩散<sup>[57]</sup>。然而在 SCI 的中晚期,胶质瘢痕作为一种物理屏障,分泌抑制轴突再生因子,限制了轴突生长,阻碍了神经功能的恢复<sup>[58]</sup>。Sun 等<sup>[53]</sup>发现,在体内 SCI 小鼠模型和体外巨噬细胞-星形胶质细胞共培养模型中,PBM 可以抑制瘢痕标志物 GFAP 的表达,减少星形胶质细胞活化,并通过抑制 M1 型巨噬细胞极化下调 CSPG 的表达从而减少胶质瘢痕形成。

#### 3.2 营养因子

SCI 中的营养因子对细胞的功能维持和存活起关键作用,为 SCI 修复提供有利的微环境。PBM 可影响诸多营养因子的表达,包括 BDNF、NGF、神经胶质细胞源性神经营养因子 (glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)、转化生长因子-β (transforming growth factor-β, TGF-β) 和成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF) 等<sup>[54,59]</sup>。研究人员发现,PBM 可以激活细胞内三磷酸肌醇 (inositol triphosphate, IP3) 受体,导致细胞内 Ca<sup>2+</sup> 增加,进而激活细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK)/CREB/BDNF 途径,最终逆转了轴突的萎缩<sup>[60]</sup>。先前的研究表明,在大鼠 SCI 后 3d,实时荧光定量 PCR (qPCR) 的结果显示,PBM 对 BDNF、NGF、GDNF、成纤维细胞生长因子 2 (fibroblast growth factor 2, FGF2) 和 TGF-β 均有不同程度的上调,有助于损伤后功能的恢复<sup>[54]</sup>。

#### 3.3 细胞因子

细胞因子是具有广泛调节细胞功能作用的多肽分子,细胞因子不仅作用于免疫系统和造血系统,还广泛作用于神经系统,对细胞间相互作用、细胞的增殖分化和效应回应有重要的调节作用。细胞因子发挥广泛多样的生物学功能是通过与靶细胞膜表面的受体相结合并将信号传递到细胞内部。SCI 后损伤区微环境炎症细胞富集,激活免疫细胞或非免疫细胞分泌炎症因子如 IL-1α 和 TNF-α 等<sup>[36]</sup>。在诱导的神经毒性 M1 型巨噬细胞模型中,PBM 治疗 24h 和 48h 后,M1 型巨噬细胞数量减少,具有神经毒性的细胞因子如 IL-1α、TNF-α 和环氧化酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 的表达降低,这些细胞因子水平变化调节了损伤修复的微环境,有利于巨噬细胞向 M2 型极化<sup>[36]</sup>。同样,在体外诱导的 A1 型星形胶质细胞模型中,经 PBM 治疗后,白细胞介素-1β (interleukin-β, IL-1β), TNF-α 和白

细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 均有不同程度的下降,这表明 PBM 减轻了 A1 型星形胶质细胞的毒性促进了 SCI 的修复<sup>[54]</sup>。

### 4 小结与展望

SCI 机制复杂,参与损伤和修复过程的细胞种类众多,各类细胞之间均有相互作用,且很多细胞和因子在修复过程中发挥双刃剑的功能,而 PBM 作用广泛又温和,在 SCI 治疗中发挥较好的疗效。但目前制约 PBM 进一步发展仍存在以下挑战:其一是深部组织会对光产生吸收和反射,其穿透深度仍然是在动物模型和临床应用中的主要挑战。以往研究发现,PBM 经皮治疗后,大约只有 6% 的能量可以穿透组织到达脊髓表面<sup>[33,61]</sup>。有学者研发了一种可体内埋置的医学光纤,可将光能直接投射到脊髓表面,该光纤的生物安全性和可行性已在仔猪模型中得到验证,这项研究可能为 PBM 在急性 SCI 中的临床应用提供新的支持观点<sup>[18,19]</sup>。其二是,PBM 完整的作用机制还不明确,应尽可能发掘 PBM 激活的转录因子和随后的下游效应分子,以及适用于 PBM 治疗的相关机制。

随着激光技术的不断优化以及研究者对 PBM 的深入探索,今后研究的重点应聚焦于分子水平的变化,细胞水平的作用和组织层面的修复等机理研究,阐明 PBM 对 SCI 的机理也为 SCI 的临床研究提供了新的方向。

### 5 参考文献

1. GBD 2016 Traumatic Brain Injury and Spinal Cord Injury Collaborators. Global, regional, and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. Lancet Neurol, 2019, 18(1): 56–87.
2. Sekhon LH, Fehlings MG. Epidemiology, demographics, and pathophysiology of acute spinal cord injury [J]. Spine, 2001, 26(24 Suppl): S2–12.
3. Bjordal JM, Couppé C, Chow RT, et al. A systematic review of low level laser therapy with location-specific doses for pain from chronic joint disorders [J]. Aust J Physiother, 2003, 49(2): 107–116.
4. Xu Z, Guo X, Yang Y, et al. Low-level laser irradiation improves depression-like behaviors in mice [J]. Mol Neurobiol, 2017, 54(6): 4551–4559.
5. Naser MA, Zafonte R, Krengel MH, et al. Significant improvements in cognitive performance post-transcranial, red/near-infrared light-emitting diode treatments in chronic, mild traumatic brain injury: open-protocol study [J]. J Neurotrauma 2014, 31(11): 1008–1017.
6. Xuan W, Huang L, Hamblin MR. Repeated transcranial low-level laser therapy for traumatic brain injury in mice: biphasic dose response and long-term treatment outcome [J]. J Biophotonics, 2016, 9(11–12): 1263–1272.

7. Svobodova B, Kloudova A, Ruzicka J, et al. The effect of 808nm and 905nm wavelength light on recovery after spinal cord injury[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 7660.
8. Salehpour F, Farajdokht F, Mahmoudi J, et al. Photobiomodulation and coenzyme Q10 treatments attenuate cognitive impairment associated with model of transient global brain ischemia in artificially aged mice[J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 74.
9. Morries LD, Cassano P, Henderson TA. Treatments for traumatic brain injury with emphasis on transcranial near-infrared laser phototherapy [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2015, 11: 2159–2175.
10. Mester E, Ludány G, Sellyei M, et al. Studies on the inhibiting and activating effects of laser beams[J]. *Langenbecks Arch Chir*, 1968, 322: 1022–1027.
11. de Freitas LF, Hamblin MR. Proposed mechanisms of photobiomodulation or low-level light therapy[J]. *IEEE J Sel Top Quantum Electron*, 2016, 22(3): 7297826.
12. Anders JJ, Lanzafame RJ, Arany PR. Low-level light/laser therapy versus photobiomodulation therapy[J]. *Photomed Laser Surg*, 2015, 33(4): 183–184.
13. Chung H, Dai T, Sharma SK, et al. The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy[J]. *Ann Biomed Eng*, 2012, 40(2): 516–533.
14. Agostinis P, Berg K, Cengel KA, et al. Photodynamic therapy of cancer: an update[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(4): 250–281.
15. 杨昊南, 刘玲, 于才勇, 等. 神经干细胞移植治疗脊髓损伤的临床研究现状及存在的问题[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2020, 30(9): 846–851.
16. 张峻, 季欣然, 唐佩福. 应用生物材料促进脊髓损伤修复的研究进展[J]. 中国骨与关节杂志, 2017, 6(4): 309–312.
17. Li W, Chen J, Zhao S, et al. High drug-loaded microspheres enabled by controlled in-droplet precipitation promote functional recovery after spinal cord injury [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1262.
18. Liang Z, Lei T, Wang S, et al. Photobiomodulation by diffusing optical fiber on spinal cord: a feasibility study in piglet model[J]. *J Biophotonics*, 2020, 13(4): e201960022.
19. Zuo X, Liang Z, Zhang J, et al. Photobiomodulation and diffusing optical fiber on spinal cord's impact on nerve cells from normal spinal cord tissue in piglets[J]. *Lasers Med Sci*, 2022, 37(1): 259–267.
20. 梁卓文. 光生物调节治疗在急性脊髓损伤临床应用中的可行性研究[D]. 中国人民解放军空军军医大学, 2019.
21. Mason MG, Nicholls P, Cooper CE. Re-evaluation of the near infrared spectra of mitochondrial cytochrome c oxidase: Implications for non invasive in vivo monitoring of tissues[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1837(11): 1882–1891.
22. Lane N. Cell biology: power games[J]. *Nature*, 2006, 443(7114): 901–903.
23. Pannala VR, Camara AK, Dash RK. Modeling the detailed kinetics of mitochondrial cytochrome c oxidase: catalytic mechanism and nitric oxide inhibition [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2016, 121(5): 1196–1207.
24. Shiva S, Gladwin MT. Shining a light on tissue NO stores: near infrared release of NO from nitrite and nitrosylated hemes[J]. *Mol Cell Cardiol*, 2009, 46(1): 1–3.
25. Khan I, Arany P. Biophysical approaches for oral wound healing: emphasis on photobiomodulation [J]. *Adv Wound Care*, 2015, 4(12): 724–737.
26. Liebert AD, Bicknell BT, Adams RD. Protein conformational modulation by photons: a mechanism for laser treatment effects[J]. *Med Hypotheses*, 2014, 82(3): 275–281.
27. Sancar A. Cryptochrome: the second photoactive pigment in the eye and its role in circadian photoreception [J]. *Annu Rev Biochem*, 2000, 69: 31–67.
28. Huang YY, Sharma SK, Carroll J, et al. Biphasic dose response in low level light therapy—an update [J]. *Dose Response*, 2011, 9(4): 602–618.
29. Rochkind S, Barr-Nea L, Bartal A, et al. New methods of treatment of severely injured sciatic nerve and spinal cord: an experimental study[J]. *Acta Neurochir Suppl(Wien)*, 1988, 43: 91–93.
30. Rochkind S, Ouaknine GE. New trend in neuroscience: low-power laser effect on peripheral and central nervous system (basic science, preclinical and clinical studies)[J]. *Neuro Res*, 1992, 14(1): 2–11.
31. Neves LMS, Gonçalves ECD, Cavalli J, et al. Photobiomodulation therapy improves acute inflammatory response in mice: the role of cannabinoid receptors/ATP-sensitive K(+) channel/p38-MAPK signalling pathway[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(7): 5580–5593.
32. Shuaib A, Bourisly AK. Photobiomodulation Optimization for spinal cord injury rat phantom model [J]. *Transl Neurosci*, 2018, 9: 67–71.
33. Byrnes KR, Waynant RW, Ilev IK, et al. Light promotes regeneration and functional recovery and alters the immune response after spinal cord injury[J]. *Laser Surg Med*, 2005, 36(3): 171–185.
34. Wu X, Dmitriev AE, Cardoso MJ, et al. 810 nm wavelength light: an effective therapy for transected or contused rat spinal cord[J]. *Laser Surg Med*, 2009, 41(1): 36–41.
35. Wang X, Li X, Zuo X, et al. Photobiomodulation inhibits the activation of neurotoxic microglia and astrocytes by inhibiting Len2/JAK2–STAT3 crosstalk after spinal cord injury in male rats[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 256.
36. Ma Y, Li P, Ju C, et al. Photobiomodulation attenuates neurotoxic polarization of macrophages by inhibiting the notch1–HIF-1 $\alpha$ /NF- $\kappa$ B signalling pathway in mice with spinal cord injury[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 816952.
37. Chio JCT, Xu KJ, Popovich P, et al. Neuroimmunological

- therapies for treating spinal cord injury: evidence and future perspectives[J]. *Exp Neurol*, 2021, 341: 113704.
38. Dompe C, Moncrieff L, Matys J, et al. Photobiomodulation—underlying mechanism and clinical applications [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(6): 1724.
39. Lee HI, Lee SW, Kim SY, et al. Pretreatment with light-emitting diode therapy reduces ischemic brain injury in mice through endothelial nitric oxide synthase-dependent mechanisms[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 486(4): 945–950.
40. Baik JS, Lee TY, Kim NG, et al. Effects of photobiomodulation on changes in cognitive function and regional cerebral blood flow in patients with mild cognitive impairment: a pilot uncontrolled trial[J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 83(4): 1513–1519.
41. Chi H, Chang HY, Sang TK. Neuronal cell death mechanisms in major neurodegenerative diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10): 3082.
42. Yu Z, Li Z, Liu N, et al. Near infrared radiation protects against oxygen-glucose deprivation-induced neurotoxicity by down-regulating neuronal nitric oxide synthase(nNOS) activity in vitro[J]. *Metab Brain Dis*, 2015, 30(3): 829–837.
43. Ghanbari A, Ghareghani M, Zibara K, et al. Light-Emitting Diode (LED) therapy improves occipital cortex damage by decreasing apoptosis and increasing BDNF-expressing cells in methanol-induced toxicity in rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 89: 1320–1330.
44. Salehpour F, Farajdokht F, Cassano, et al. Near-infrared photobiomodulation combined with coenzyme Q10 for depression in a mouse model of restraint stress: reduction in oxidative stress, neuroinflammation, and apoptosis[J]. *Brain Res Bull*, 2019, 144: 213–222.
45. Zheng Q, Zhang J, Zuo X, Sun J, et al. Photobiomodulation promotes neuronal axon regeneration after oxidative stress and induces a change in polarization from M1 to M2 in macrophages via stimulation of CCL2 in neurons: relevance to spinal cord injury[J]. *J Mol Neurosci*, 2021, 71(6): 1290–1300.
46. Hellenbrand DJ, Reichl KA, Travis BJ, et al. Sustained interleukin-10 delivery reduces inflammation and improves motor function after spinal cord injury[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 93.
47. Song JW, Li K, Liang ZW, et al. Low-level laser facilitates alternatively activated macrophage/microglia polarization and promotes functional recovery after crush spinal cord injury in rats[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 620.
48. 戴晨, 孙嘉措, 张家玮, 等. 810nm 弱激光抑制 M1 型骨髓源性巨噬细胞极化促进脊髓背根神经元轴突生长[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2019, 35(5): 385–392.
49. Zhang J, Sun J, Zheng Q, et al. Low-level laser therapy 810-nm up-regulates macrophage secretion of neurotrophic factors via PKA-CREB and promotes neuronal axon regeneration in vitro[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(1): 476–487.
50. Wilhelmsson U, Bushong EA, Price DL, et al. Redefining the concept of reactive astrocytes as cells that remain within their unique domains upon reaction to injury [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(46): 17513–17518.
51. Liddelow SA, Guttenplan KA, Clarke LE, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia [J]. *Nature*, 2017, 541(7638): 481–487.
52. Yoon SR, Hong N, Lee MY, et al. Photobiomodulation with a 660-nanometer light-emitting diode promotes cell proliferation in astrocyte culture[J]. *Cells*, 2021, 10(7): 1664.
53. Sun J, Zhang J, Li K, et al. Photobiomodulation therapy inhibit the activation and secretory of astrocytes by altering macrophage polarization[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2020, 40(1): 141–152.
54. Wang X, Zhang Z, Zhu Z, et al. Photobiomodulation promotes repair following spinal cord injury by regulating the transformation of A1/A2 reactive astrocytes[J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 768262.
55. Gaudet AD, Fonken LK. Glial cells shape pathology and repair after spinal cord injury[J]. *Neurotherapeutics*, 2018, 15(3): 554–577.
56. 汪洪宇. 黄连素通过诱导少突胶质细胞自噬促进脊髓损伤修复[D]. 辽宁中医药大学, 2019.
57. Anderson MA, Burda JE, Ren Y, et al. Astrocyte scar formation aids central nervous system axon regeneration[J]. *Nature*, 2016, 532(7598): 195–200.
58. Robel S, Sontheimer H. Glia as drivers of abnormal neuronal activity[J]. *Nat Neurosci*, 2016, 19(1): 28–33.
59. Janzadeh A, Sarveazad A, Hamblin MR, et al. The effect of chondroitinase ABC and photobiomodulation therapy on neuropathic pain after spinal cord injury in adult male rats[J]. *Physiol Behav*, 2020, 227: 113141.
60. Yan X, Liu J, Zhang Z, et al. Low-level laser irradiation modulates brain-derived neurotrophic factor mRNA transcription through calcium-dependent activation of the ERK/CREB pathway[J]. *Lasers Med Sci*, 2017, 32(1): 169–180.
61. Piao D, Sypniewski LA, Dugat D, et al. Transcutaneous transmission of photobiomodulation light to the spinal canal of dog as measured from cadaver dogs using a multi-channel intra-spinal probe [J]. *Lasers Med Sci*, 2019, 34(8): 1645–1654.

(收稿日期:2022-02-23 末次修回日期:2022-06-29)

(本文编辑 李伟霞)