

弱激光治疗脊髓损伤的研究进展

Research progress in the treatment of spinal cord injury with low level laser

张智昊,王 哲,胡学昱

(空军军医大学第一附属医院骨科 710032 西安市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2023.05.11

中图分类号:R683.2,R454.2 文献标识码:A 文章编号:1004-406X(2023)-05-0457-06

脊髓损伤(spinal cord injury,SCI)会导致永久的运动功能丧失和感觉障碍,既往围绕其修复与再生进行了大量研究,但总体进展缓慢且存在争议,对其的治疗仍是尚待解决的难题^[1-2]。弱激光治疗通过波长 600~1000nm(红光至近红外光)的低能量激光照射生物组织产生非热生物学效应,具有加速伤口愈合、抑制炎症及促进细胞活力、增殖与迁移等作用^[3-6],已广泛应用于 SCI 的研究和治疗^[7-12]。笔者就弱激光治疗 SCI 的研究进展进行综述。

1 弱激光治疗 SCI 的基础研究

1.1 弱激光对 SCI 的治疗作用

弱激光照射在 SCI 的治疗中发挥较为广泛的作用,具体包括抑制 SCI 后炎症反应^[13],提高神经元存活率^[11,13],缩小损伤空洞面积^[7,13],调节巨噬细胞极化状态^[13,14],降低星形胶质细胞反应性^[11,15],减轻 SCI 后痛觉超敏^[7,9,11,13,14,16]等,具有改善预后、促进 SCI 后运动功能恢复的作用^[7,12-14]。

1.1.1 提高神经元的存活率 研究表明弱激光照射能抑制炎症反应的发生,显著提高神经元的存活率^[11,13,17]。产生这一效应的原因可能包括弱激光对神经元损伤环境的调节作用和对神经元的直接挽救作用。Wang 等^[18]使用 810nm 弱激光皮下照射 SCI 大鼠脊髓组织,观察到照射提高了大鼠 SCI 旁区神经元的存活率,并揭示这种作用效果可能是通过对星形胶质细胞炎性因子血清脂质运载蛋白 2(lipocalin 2,LCN2)分泌的调控发挥作用的。Kim 等^[12]使用波长 850nm、输出功率 500mW 的弱激光对 SCI 的大鼠进行照射,结果显示弱激光照射可能通过下调损伤部位肿瘤坏死因子- α (tumor-necrosis factor- α ,TNF- α)的表达及脊髓头端、尾端和 L4-5 节段的诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase,iNOS)水平,达到降低局部炎症反应、促进神经元存活的作用。使用 TNF- α 抑制剂依纳西普和 iNOS 抑制剂氨基胍作用后,SCI 动物的运动功

能均得到了显著的改善^[19,20],弱激光可能通过抑制炎症因子的分泌,调节巨噬细胞极化等途径降低损伤局部炎症反应,进而减少神经元的死亡^[21,22];同时,弱激光照射也可以直接提高损伤后神经元的存活率,在体外 H₂O₂ 氧化应激模型中,弱激光照射减少了背根节神经元内活性氧的含量,降低了其氧化应激反应水平^[17]。说明弱激光可能通过对神经元氧化应激的直接干预或炎症环境的调控减少 SCI 后神经元的丢失。

1.1.2 促进巨噬细胞向炎症抑制表型极化 中枢神经系统损伤后,外周血来源的巨噬细胞侵入 SCI 部位,分化为具有促进炎症作用的 M1 型巨噬细胞和具有抑制炎症作用的 M2 型巨噬细胞,M1 型巨噬细胞出现较早且长久存在,发挥阻碍修复的作用,M2 型巨噬细胞的存在则有利于减轻损伤,但其在自然状态下存在的时间较为短暂,无法逆转 M1 型巨噬细胞的作用^[23-25]。弱激光照射可以诱导损伤处浸润的血单核细胞向 M2 分化,降低 M1 型巨噬细胞和 M2 型巨噬细胞的比率,同时降低损伤局部炎性因子的分泌,促进损伤后的修复过程^[17,26-28]。Song 等^[13]使用波长 810nm、功率 150mW、照射面积 0.3cm² 的弱激光每日经皮垂直照射脊髓损伤处 50min,连续照射 14d,观察到虽然 M1 型细胞仍为损伤后局部的主要巨噬细胞亚群,但弱激光照射显著提高了损伤早期 M2 型细胞在巨噬细胞中的比例,M1 型细胞的数量在损伤后 3d 和 7d 显著下降,M2 型细胞的数量在损伤后第 7 天显著上调,相应的损伤处的 iNOS 水平显著降低,白细胞介素-4(interleukin 4,IL-4)和白细胞介素-13(interleukin 13,IL-13)的表达显著提高,运动功能显著恢复。提示巨噬细胞可能是弱激光减轻损伤后炎症反应的作用靶点。

1.1.3 抑制星形胶质细胞活化 星形胶质细胞在中枢神经系统中发挥调节神经递质、维持离子稳态、维持血脑屏障完整以及产生细胞外基质等作用,弱激光具有抑制星形胶质的增殖、活化和调节其分泌的作用,对促进 SCI 的恢复具有重要意义^[11,15,29-31]。Hu 等^[11]观察到 SCI 后损伤区表征炎性星形胶质细胞的标志物胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein,GFAP)阳性的区域显著增加,对损伤位置使用 670nm 弱激光照射,照射后第 3 天开始,脊髓

第一作者简介:男(1996-),博士研究生,研究方向:脊髓损伤

电话:(029)84775288 E-mail:3351536449@qq.com

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

腹侧和背侧 GFAP 阳性区域相比损伤对照组显著降低。Sun 等^[15]使用 810nm 激光照射 SCI 小鼠,照射 7d 后损伤区星形胶质细胞的激活和硫酸软骨素蛋白多糖(chondroitin sulfate proteoglycan,CSPG)表达量均显著下调,且在体外观察到炎症诱导的 M1 型巨噬细胞上清液可以提高星形胶质祖细胞的增殖,激活信号转导及转录激活蛋白 3(signal transducer and activator of transcription,STAT3)通路并提高星形胶质细胞 GFAP 和 CSPG 的表达,而弱激光照射巨噬细胞则可以逆转这一过程。提示巨噬细胞可能参与了弱激光对星形胶质细胞的调控。可见星形胶质细胞是弱激光治疗的靶点之一,且对星形胶质细胞和巨噬细胞的调控可能存在交互作用。

1.1.4 缓解痛觉超敏状态 SCI 后近 2/3 的患者会出现损伤后疼痛,包括由疼痛感受器传导的一般疼痛和神经损伤引起的病理性疼痛^[32,33]。疼痛感受器来源的疼痛源于骨骼肌和内脏,可能与手臂、肩膀等的过度使用及肠道压迫和膀胱的扩张相关,非甾体类和阿片类药物可有效缓解这类疼痛;而神经病理性疼痛尚缺乏有效的治疗手段,包括触诱发痛和痛觉超敏,在 SCI 患者中的发生率高达 51%^[32,34]。弱激光照射对 SCI 后神经病理性疼痛的缓解作用在大鼠 SCI 模型中已得到验证^[7,9,11,14,16]。Hu 等^[11]在大鼠脊髓的 T10 节段使用砵码下落打击造成其单侧 SCI,使用红色发光二极管(light emitting diode,LED)光(670nm、35mW/cm²、30min/次、1 次/d)照射,使用尼龙丝在大鼠双侧背部皮肤高于损伤节段水平(C6~T3 支配区)、损伤节段水平(T9~T12 支配区)和低于损伤节段水平(L2~L5 支配区)6 个区域给予间隔 1~2s 的连续 10 次无害触觉刺激,观察大鼠的反应并进行分级后给予相应的分数,疼痛反应剧烈程度与疼痛评分呈正相关,在损伤后第 7 天观察到受照射动物在损伤水平和损伤水平以下疼痛评分显著低于单纯损伤动物,在亚急性期的照射中,动物的疼痛评分与单纯损伤动物相比仍显著下调。Mojarad 等^[7]使用 660nm 弱激光对脊髓钳夹损伤大鼠进行照射,使用 Randall-Selitto 测试和 Hargreaves 测试观察到弱激光照射 2 周显著缓解了大鼠触痛觉超敏,提高了大鼠热痛觉过敏的阈值。

1.2 弱激光治疗 SCI 的照射参数

弱激光照射的效果符合阿恩特-舒尔茨定律,即以适宜的照射强度和时间进行照射才能产生治疗效果,过低的照射强度或过短的照射时间将导致弱激光的治疗作用不足以发挥,过强和过长的照射强度和时间则可能产生抑制效果^[6],调整激光的照射参数是提高弱激光照射治疗效果的可能途径。既往研究认为弱激光照射参数应至少包括:波长(wavelength)、功率(power)、辐照时间(irradiation time)、光束面积(皮肤或培养物表面的实际受照面积,beam area)、辐射能量(radiant energy)、透射率(transmittance)、脉冲参数(pulse parameters)、治疗次数(number of treatments)、治疗间隔(interval between treatments)和解剖位置(anatomical location)等指标^[35],明确和把握照射的参

数是保证弱激光照射产生治疗效果的前提。

1.2.1 辐照能量、功率、辐照时间和光束面积 在弱激光照射参数中,激光辐照能量由功率、辐照时间、光束面积共同决定,激光发生器以特定的功率产生弱激光,而光线实际产生的作用效果则由包括靶组织受照的实际范围(光束面积)和照射时长共同决定,辐照能量可以对以上三个要素的总体效果进行描述。同时,由于单位数量光子的实际能量随波长的变化而改变,故一般也使用辐照能量而非接受的光子数来衡量弱激光照射的剂量^[36]。既往研究对具体辐照能量的有效范围进行了探究,Veronez 等^[37]使用 T10 砵码下落打击致使脊髓损伤的大鼠,用波长 808nm、功率 30mW、照射面积 0.028cm²、能量 1.07W/cm²、能量密度分别为 500J/cm²(照射 2min 21s)、750J/cm²(照射 3min 32s)和 1000J/cm²(照射 4min 42s)的弱激光,采用连续输出的照射模式从损伤后 15min 开始,每日 1 次,连续照射 7d,高能量密度(1000J/cm²)组相较于其他能量密度组在运动和触觉功能上具有更佳的治疗效果,损伤区域面积显著减少且具有更低的炎性细胞浸润。在 Wu 等^[38]的研究中,使用 810nm、150mW 激光以相近的 1589J/cm²(2997s)能量密度照射,也观察到显著的促轴突生长和数量增加的效果。以上结果提示弱激光治疗效果的发挥可能有赖于足以产生治疗效应的能量密度,足够的辐照能量是产生治疗作用的基础,在确保不产生病理损害的前提下,应尽可能增加辐照的能量,以期得到更好的治疗效果。

1.2.2 波长 810nm 和 665nm 波长的弱激光是常用的弱激光。一方面,与细胞氧化通路激活和活性氧产生相关的细胞色素 C 氧化酶的吸收波谱在 810nm(近红外光)和 665nm(红光)区段有较强的吸收,该波长的光照有利于产生更显著的生物学效应;另一方面,弱激光在软组织中的散射损失随着波长的增加而降低,600~1300nm 波长的激光波段因其能量较少被血液吸收被称为“照射窗口”^[39]。665nm 和 810nm 波长的弱激光具有较强的组织穿透能力和生物反应效果^[40,41],是照射的理想波长。对于 SCI 的治疗,810nm 弱激光可能更为出色。Byrnes 等^[42]的研究发现波长范围在 770~850nm 的激光具有最强的脊髓上方全层组织和血液的穿透能力。使用蒙特卡罗模拟和被称为 ROBY 的大鼠三维体系化虚拟模型,Shuaib 等^[43]同样观察到 880nm 波长弱激光相较于 660nm 和 980nm 弱激光具有更高的透射功率。多项研究结果显示,810nm 弱激光在 SCI 的干预中具有降低神经元氧化应激水平、提高神经元存活率、增加轴突长度、提高新生轴突数量、降低炎症反应、促进巨噬细胞神经营养因子的分泌、显著改善运动功能等作用^[13,17,38,44]。因此,在 SCI 治疗中 810nm 弱激光可能是较为适用的波长之一。

1.2.3 透射率和解剖位置 透射率是决定照射效果的关键因素之一,不同的解剖位置和结构对激光的阻挡能力不同。血红蛋白和水被认为是降低弱激光透射率的主要因素,这主要是由于血红蛋白的吸收系数较大,水在组织中

的总含量较高^[45]。既往研究中使用相同的照射波长与能量密度的弱激光分别对光致视网膜变性模型、创伤性脑损伤模型和 SCI 模型进行照射,观察到本应对三种损伤均具有治疗作用的弱激光参数仅对前者发挥了改善作用,而对脑部和脊髓则未观察到显著作用,这可能与后两者组织更厚的结构对弱激光的阻挡较强相关^[46]。弱激光发挥功能的实际能量透射率可能较小,但研究显示这足以发挥显著的治疗作用。在大鼠 SCI 模型中,使用波长 810nm、功率 150mW、能量密度 1589J/cm² 的弱激光由背部皮肤上方照射,测量到仅 6% 的能量穿透背部皮肤及以下组织到达脊髓腹侧,然而在体照射后仍可观察到弱激光照射发挥了显著的促轴突再生,功能恢复和炎症抑制作用^[47]。类似的低透射率(7%)也在大鼠 670nm 的 LED 照射实验中被观察到,并观察到显著的治疗效果^[48]。弱激光虽然在穿透过程中损失了大量能量,但目标位置接收到虽低但足够的能量密度后即可引发显著的生物学反应^[49]。近来的研究报道了皮下埋置光纤的照射方法,在保证安全性的前提下提高了弱激光的透射率,成为进一步提高弱激光作用效果的潜在方法^[18,46,47]。

1.2.4 累积照射次数和治疗间隔 既往研究显示,适当增加照射总时间和照射次数将可能产生更好的治疗效果,采用适当的功率,每天照射 2 次相比每天照射 1 次的效果更显著^[48,49]。使用 810nm、能量密度为 4J/cm² 的弱激光每次照射 32s,分别在细胞种入后的 24h、48h 和 72h 进行照射,结果显示种入后 24h,对照组和治疗组细胞的增殖情况没有显著差异,种入后 48h 和 72h 两组间有显著性差异^[50]。在每日总能量密度一定的情况下,每次照射总时间增加将对应照射强度的相应减小,这提示将一定的能量更缓慢地释放可能将得到更好的治疗效果,随着重复照射次数的增加,弱激光的作用效果将不断累积。考虑到弱激光照射的作用效果具有双向性,强度过大的照射势必由于产热或过强地激活氧化过程造成损伤,在没有观察到明显副作用的情况下适当将大的能量密度分配到多次照射中可能会带来更好的治疗效果。

1.2.5 脉冲参数 弱激光的工作模式可以是连续波或脉冲波[continuous wave (CW)/pulsed wave (PW)],既往报道认为 PW 的治疗效果优于 CW,且对深层组织具有更强的穿透性^[51-53]。其原因可能在于:一方面脉冲激光在每一次发射后存在照射暂停的“淬灭期”,可以避免组织过热,为了将光线递送至更深的组织,往往需要提高激光的功率,淬灭期的存在将在这一过程中为组织提供保护^[54];另一方面,由于产热较低,脉冲激光治疗可以提供更大的照射功率,从而具有更广的治疗范围和更优的效果^[51]。另外,也有研究表明,光频率与脑电波产生的共振^[55]及对瞬时离子通道打开状态的作用^[51]可能也是脉冲光产生独特生物学效应的潜在基础。

1.3 弱激光与其他疗法联合治疗 SCI

弱激光与其他疗法的联合应用在近年逐渐增多。一

方面,弱激光治疗作为一种辅助手段,凭借其简便无创的特点,将可以作为药物等其他辅助干预手段的更优替代,发挥提高总体治疗效果的作用;另一方面,弱激光本身具有显著的抗炎功能,可以与其他疗法联合使用,发挥抑制炎症的作用,补充其他疗法作用的盲区,达到相得益彰,互相补充的治疗效果。干细胞移植是弱激光治疗 SCI 最常用的联合治疗方式。干细胞移植已应用于 SCI 的治疗,干细胞来源多样,包括胚胎干细胞、诱导多能干细胞和间充质干细胞等,间充质干细胞因其易于获得、安全性好等特点,相较于其他细胞在 SCI 的治疗中有更好的实用性^[56-58]。体外研究表明,弱激光可以直接作用于间充质干细胞,提高骨髓来源^[10,59]、脐带来源^[60]及脂肪来源^[5,9,61,62]间充质干细胞的活力和向神经元分化的能力。Zare 等^[63]使用能量密度为 2.4J/cm² 的 630nm/810nm 弱激光联合照射显著提高了人骨髓来源和脂肪来源的间充质干细胞的活力,降低了细胞的倍增时间和凋亡率;相较于骨髓来源的干细胞,弱激光对脂肪来源干细胞的活性具有更强的促进作用。对于脐带间充质干细胞,Chen 等^[60]的研究观察到 635nm 波长的弱激光照射促进了干细胞的增殖,808nm 弱激光照射则可提高其 Nestin 的表达,促进其神经元样的改变。在动物体内的研究中,Sarveazad 等^[9]使用成年雄性 Wistar 大鼠脊髓压迫损伤模型,在损伤后 30min 开始进行弱激光照射,损伤 1 周后给予脂肪间充质干细胞移植,结果显示二者的联合治疗显著改善了大鼠的运动功能和痛觉超敏反应,提高了空洞周围神经元轴突的数量,并使胶质细胞源性神经营养因子(glial cell line derived neurotrophic factor, GDNF)等营养因子的表达水平显著提高。表明间充质干细胞是弱激光治疗的有效靶点,且二者具有协同治疗 SCI 的潜力,但仍需后续实验对其疗效和具体的治疗参数进行进一步的探究。

既往研究也尝试将弱激光与其他治疗手段联用,以期提高总体的治疗效果。Janzadeh 等^[64]将弱激光照射与硫酸软骨素酶 ABC 联合使用,观察到与只进行弱激光照射和使用硫酸软骨素酶 ABC 单药的研究组相比,联合治疗对减小空洞面积、促进空洞周围髓鞘形成、增加轴突数量以及降低糖原合成酶激酶-3(glycogen synthase kinase-3, GSK3 β)、CSPG 和水通道蛋白 4(aquaporin 4, AQP4)的表达有显著的作用。该团队后续的研究观察到联合组脊髓组织中谷氨酸脱羧酶(glutamate decarboxylase 65, GAD65)的表达水平相比其他组显著提高,提示联合治疗可能具有更佳的 γ 氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)神经元抑制作用并具有缓解 SCI 后神经病理性疼痛的潜能^[64]。da Silva 等^[65]将弱激光照射与物理治疗联合,联合治疗显著改善了患者的针刺觉和轻触觉感觉,提高了患者的肌力,并使患者得到更高的生活质量评分(WHOQOL-BREF 量表),单纯使用物理治疗的患者则未表现出上述指标的改善。可见联合弱激光照射和其他干预措施可能会带来更佳的治疗效果,但目前联合治疗的研究仍相对较少,联合种

类较为单一,未来与其他治疗方法的联合应用将有望带来更多临床治疗效果的改善。

2 弱激光治疗 SCI 的临床研究

弱激光治疗在临床多学科已得到广泛应用,照射的形式包括血管内照射、激光针灸和经皮照射等^[9]。弱激光治疗的安全性已经得到验证。Liang 等^[69]的研究指出,将医用散射纤维置入 ASIA 分级为 B 级的 SCI 患者损伤脊髓上方,采用波长 810nm、功率 300mW、照射 30min,1 次/d,连续照射 7d,随访 3 个月,患者术后生命体征、感染指标、光过敏反应指标、凝血功能指标和神经稳定性指标均未观察到明显的异常。Zuo 等^[69]的研究也验证了上述结论。弱激光照射在 SCI 患者中的治疗效果已在既往研究中证实,Bohbot^[67]在对患者进行嗅鞘胶质细胞移植数月后使用激光针灸治疗仪治疗,使损伤节段以下肌肉的自主活动出现了显著恢复。Huang 等^[69]的研究结果显示,与正常人相比,慢性 SCI 患者处于线粒体损伤和氧化应激的状态,利用氦-氟激光器静脉血管置管对慢性 SCI 患者照射治疗,观察到照射 15d 后氧化水平显著下调。da Silva 等^[8,10]首次对弱激光照射的治疗效果开展了随机对照研究,发现使用波长 808nm 的弱激光在损伤部位连续照射 4 周显著改善了 SCI 患者的运动和感觉功能。但弱激光治疗 SCI 的临床研究仍具有局限性,具体包括:(1)开展的研究总数较少,各研究例数相对较少,观察作用效果的时间不足;(2)弱激光照射参数,包括波长、功率、照射时间、照射面积、脉冲参数、照射解剖位置、治疗次数和治疗间隔等种类较多,使研究间的结果不易进行比较,难以得到统一的最优治疗方案;(3)弱激光的治疗机理尚待明确,这将可能限制其在临床的认可 and 广泛应用。未来可能需要更多样本量更大的临床研究对弱激光照射干预 SCI 患者的效果及最佳参数进行探索和明确。

3 总结与展望

SCI 的治疗仍是尚待解决的临床难题,弱激光治疗是公认的 SCI 后抗炎、镇痛的治疗手段,临床研究证实其可以降低患者氧化应激水平、改善线粒体功能、促进患者运动和感觉功能恢复,同时在基础研究中观察到其具有提高神经元存活率,缩小损伤空洞面积,降低星形胶质细胞的反应性,调节巨噬细胞极化状态,减轻 SCI 后的神经病理疼痛等作用。尽管如此,弱激光治疗仍存在问题:患者异质性较强,各研究治疗参数不统一,研究样本量较少,导致没有标准化的临床治疗参数;基础研究也存在各实验室使用的照射参数不尽相同,较多既往发表的论文可能忽视了某些重要辐射数据的报道,导致不同的研究之间难以进行比较,给最佳参数的确定带来了困难。期待更具说服力的临床大样本研究的出现和最优的标准化临床照射参数的得出。同时,弱激光的研究可能需要加强研究人员、医生和生产厂商之间的合作,研究者可能需要更多的将物理学家

或较为熟练的工程师纳入团队,这将使照射的参数更加标准,且有利于照射手段的改进^[35]。另外,弱激光治疗与其他治疗方式的联合将更好地发挥弱激光的治疗效果,并与其他治疗手段形成互补,为未来提高弱激光治疗 SCI 的效果提供潜在可能。

4 参考文献

1. Sofroniew M. Dissecting spinal cord regeneration[J]. *Nature*, 2018, 557(7705): 343–350.
2. Courtine G, Sofroniew M. Spinal cord repair: advances in biology and technology[J]. *Nat Med*, 2019, 25(6): 898–908.
3. Glass G. Photobiomodulation: the clinical applications of low-level light therapy[J]. *Aesthet Surg J*, 2021, 41(6): 723–738.
4. Mokoena D, Dhilip Kumar S, Houreld N, et al. Role of photobiomodulation on the activation of the smad pathway via TGF- β in wound healing [J]. *J Photoch Photobio B*, 2018, 189: 138–144.
5. George S, Hamblin M, Abrahamse H. Photobiomodulation-induced differentiation of immortalized adipose stem cells to neuronal cells[J]. *Lasers Surg Med*, 2020, 52(10): 1032–1040.
6. Chung H, Dai T, Sharma S, et al. The nuts and bolts of low-level laser(light) therapy[J]. *Ann Biomed Eng*, 2012, 40(2): 516–533.
7. Mojarad N, Janzadeh A, Yousefifard M, et al. The role of low level laser therapy on neuropathic pain relief and interleukin-6 expression following spinal cord injury: an experimental study[J]. *J Chem Neuroanat*, 2018, 87: 60–70.
8. da Silva F, Silva T, Gomes A, et al. Sensory and motor responses after photobiomodulation associated with physiotherapy in patients with incomplete spinal cord injury: clinical randomized trial[J]. *Lasers Med Sci*, 2020, 35(8): 1751–1758.
9. Sarveazad A, Janzadeh A, Taheripak G, et al. Co-administration of human adipose-derived stem cells and low-level laser to alleviate neuropathic pain after experimental spinal cord injury[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 183.
10. da Silva F, Gomes A, da Costa Palácio P, et al. Photobiomodulation improves motor response in patients with spinal cord injury submitted to electromyographic evaluation: Randomized clinical trial[J]. *Lasers Med Sci*, 2018, 33(4): 883–890.
11. Hu D, Moalem-Taylor G, Potas J. Red-light(670nm) therapy reduces mechanical sensitivity and neuronal cell death, and alters glial responses after spinal cord injury in rats [J]. *J Neurotrauma*, 2020, 37(21): 2244–2260.
12. Kim J, Kim E, Lee K, et al. Low-level laser irradiation improves motor recovery after contusive spinal cord injury in rats[J]. *J Tissue Eng Regen M*, 2017, 14(1): 57–64.
13. Song J, Li K, Liang Z, 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.

14. Hu D, Zhu S, Potas JR. Red LED photobiomodulation reduces pain hypersensitivity and improves sensorimotor function following mild T10 hemiconfusion spinal cord injury [J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1): 200.
15. 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.
16. 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.
17. Zheng Q, Zhang J, Zuo X, 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): 1290–300.
18. Wang X, Li X, Zuo X, et al. Photobiomodulation inhibits the activation of neurotoxic microglia and astrocytes by inhibiting LCN2/JAK2–STAT3 crosstalk after spinal cord injury in male rats[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 256.
19. Genovese T, Mazzon E, Crisafulli C, et al. Immunomodulatory effects of etanercept in an experimental model of spinal cord injury[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 316(3): 1006–1016.
20. Chatzipanteli K, Garcia R, Marcillo AE, et al. Temporal and segmental distribution of constitutive and inducible nitric oxide synthases after traumatic spinal cord injury: effect of aminoguanidine treatment[J]. *J Neurotrauma*, 2002, 19(5): 639–651.
21. Naveh N, Bar-Ilan A, Rosner M, et al. Low-energy laser irradiation: a new measure for suppression of arachidonic acid metabolism in the optic nerve[J]. *J Neurosci Res*, 1990, 26(3): 386–389.
22. Rochkind S, Barna L, Razon N, et al. Stimulatory effect of He-Ne low dose laser on injured sciatic nerves of rats [J]. *Neurosurgery*, 1987, 20(6): 843–847.
23. Mills C. Anatomy of a discovery: M1 and M2 macrophages [J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 212.
24. Orecchioni M, Ghosheh Y, Pramod A, et al. Macrophage polarization: different gene signatures in M1 (LPS+) vs. classically and M2 (LPS-) vs. alternatively activated macrophages[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1084.
25. Orr M, Gensel J. Spinal cord injury scarring and inflammation: therapies targeting glial and inflammatory responses[J]. *Neurotherapeutics*, 2018, 15(3): 541–553.
26. Kigerl KA, Gensel JC, Ankeny DP, et al. Identification of two distinct macrophage subsets with divergent effects causing either neurotoxicity or regeneration in the injured mouse spinal cord[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(43): 13435–13444.
27. de Brito Sousa K, Rodrigues M, de Souza Santos D, et al. Differential expression of inflammatory and anti-inflammatory mediators by M1 and M2 macrophages after photobiomodulation with red or infrared lasers[J]. *Lasers Med Sci*, 2020, 35(2): 337–343.
28. Fernandes K, Souza N, Mesquita-Ferrari R, et al. Photobiomodulation with 660-nm and 780-nm laser on activated J774 macrophage-like cells: effect on M1 inflammatory markers[J]. *J Photoch Photobio B*, 2015, 153: 344–351.
29. Fitch MT, Silver J. CNS injury, glial scars, and inflammation: inhibitory extracellular matrices and regeneration failure [J]. *Exp Neurol*, 2008, 209(2): 294–301.
30. Yoon S, Hong N, Lee M, et al. Photobiomodulation with a 660-nanometer light-emitting diode promotes cell proliferation in astrocyte culture[J]. *Cells*, 2021, 10(7): 1664.
31. El Massri N, Weinrich T, Kam J, et al. Photobiomodulation reduces gliosis in the basal ganglia of aged mice [J]. *Neurobiol Aging*, 2018, 66: 131–137.
32. Shiao R, Lee-Kubli C. Neuropathic pain after spinal cord injury: challenges and research perspectives[J]. *Neurotherapeutics*, 2018, 15(3): 635–653.
33. Kramer J, Minhas N, Jutzeler C, et al. Neuropathic pain following traumatic spinal cord injury: models, measurement, and mechanisms[J]. *J Neurosci Res*, 2017, 95(6): 1295–1306.
34. Nakae A, Nakai K, Yano K, et al. The animal model of spinal cord injury as an experimental pain model [J]. *J Biomed Biotechnol*, 2011, 2011: 939023.
35. Hadis MA, Zainal SA, Holder MJ, et al. The dark art of light measurement: accurate radiometry for low-level light therapy[J]. *Lasers Med Sci*, 2016, 31(4): 789–809.
36. Fitzgerald M, Hodgetts S, Van Den Heuvel C, et al. Red/near-infrared irradiation therapy for treatment of central nervous system injuries and disorders[J]. *Rev Neuroscience*, 2013, 24(2): 205–226.
37. Veronez S, Assis L, Del Campo P, et al. Effects of different fluences of low-level laser therapy in an experimental model of spinal cord injury in rats[J]. *Lasers Med Sci*, 2017, 32(2): 343–349.
38. Wu X, Dmitriev AE, Cardoso MJ, et al. 810nm wavelength light: an effective therapy for transected or contused rat spinal cord[J]. *Lasers Surg Med*, 2009, 41(1): 36–41.
39. Parrish JA. New concepts in therapeutic photomedicine: Photochemistry, optical targeting and the therapeutic window[J]. *J Invest Dermatol*, 1981, 77(1): 45–50.
40. Giacci MK, Wheeler L, Lovett S, et al. Differential effects of 670 and 830nm red near infrared irradiation therapy: a comparative study of optic nerve injury, retinal degeneration, traumatic brain and spinal cord injury[J]. *PloS One*, 2014, 9(8): e104565.

41. Wu Q, Xuan W, Ando T, et al. Low-level laser therapy for closed-head traumatic brain injury in mice: effect of different wavelengths[J]. *Lasers Surg Med*, 2012, 44(3): 218–226.
42. Byrnes KR, Waynant RW, Ilev IK, et al. Light promotes regeneration and functional recovery and alters the immune response after spinal cord injury[J]. *Lasers Surg Med*, 2005, 36(3): 171–185.
43. Shuaib A, Bourisly AK. Photobiomodulation optimization for spinal cord injury rat phantom model [J]. *Transl Neurosci*, 2018, 9: 67–71.
44. 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.
45. Ankri R, Lubart R, Taitelbaum H. Estimation of the optimal wavelengths for laser-induced wound healing[J]. *Lasers Surg Med*, 2010, 42(8): 760–764.
46. 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.
47. Ma Y, Li P, Ju C, et al. Photobiomodulation attenuates neurotoxic polarization of macrophages by inhibiting the Notch1-Hif-1 α /NF- κ B signalling pathway in mice with spinal cord injury[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 816952.
48. Lanzafame RJ, Stadler I, Kurtz AF, et al. Reciprocity of exposure time and irradiance on energy density during photoradiation on wound healing in a murine pressure ulcer model[J]. *Lasers Surg Med*, 2007, 39(6): 534–542.
49. Brondon P, Stadler I, Lanzafame RJ. A study of the effects of phototherapy dose interval on photobiomodulation of cell cultures[J]. *Lasers Surg Med*, 2005, 36(5): 409–413.
50. Frozanfar A, Ramezani M, Rahpeyma A, et al. The effects of low level laser therapy on the expression of collagen type I gene and proliferation of human gingival fibroblasts (HGF3-PI53): in vitro study[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2013, 16(10): 1071–1074.
51. Hashmi JT, Huang YY, Sharma SK, et al. Effect of pulsing in low-level light therapy[J]. *Lasers Surg Med*, 2010, 42(6): 450–466.
52. Artés-Ribas M, Arnabat-Dominguez J, Puigdollers A. Analgesic effect of a low-level laser therapy (830nm) in early orthodontic treatment[J]. *Lasers Med Sci*, 2013, 28(1): 335–341.
53. Kyplová J, Navrátil L, Knízek J. Contribution of phototherapy to the treatment of episiotomies [J]. *J Clin Laser Med Surg*, 2003, 21(1): 35–39.
54. Ilic S, Leichter S, Streeter J, et al. Effects of power densities, continuous and pulse frequencies, and number of sessions of low-level laser therapy on intact rat brain[J]. *Photomed Laser Surg*, 2006, 24(4): 458–466.
55. Freeman WJ. The wave packet: an action potential for the 21st century[J]. *J Integr Neurosci*, 2003, 2(1): 3–30.
56. Jin M, Medress Z, Azad T, et al. Stem cell therapies for acute spinal cord injury in humans: a review [J]. *Neurosurg Focus*, 2019, 46(3): E10.
57. Cofano F, Boido M, Monticelli M, et al. Mesenchymal stem cells for spinal cord injury: current options, limitations, and future of cell therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(11): 2698.
58. Shao A, Tu S, Lu J, et al. Crosstalk between stem cell and spinal cord injury: pathophysiology and treatment strategies [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 238.
59. Huang S, Tsai Y, Wu S, et al. Effects of intravascular laser irradiation of blood in mitochondria dysfunction and oxidative stress in adults with chronic spinal cord injury[J]. *Photomed Laser Surg*, 2012, 30(10): 579–586.
60. Chen H, Wu H, Yin H, et al. Effect of photobiomodulation on neural differentiation of human umbilical cord mesenchymal stem cells[J]. *Lasers Med Sci*, 2019, 34(4): 667–675.
61. Sarveazad A, Babahajian A, Yari A, et al. Combination of laser and human adipose-derived stem cells in repair of rabbit anal sphincter injury: a new therapeutic approach[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 367.
62. Lucke L, Bortolazzo F, Theodoro V, et al. Low-level laser and adipose-derived stem cells altered remodelling genes expression and improved collagen reorganization during tendon repair[J]. *Cell Prolif*, 2019, 52(3): e12580.
63. Zare F, Moradi A, Fallahnezhad S, et al. Photobiomodulation with 630 plus 810nm wavelengths induce more in vitro cell viability of human adipose stem cells than human bone marrow-derived stem cells[J]. *J Photoch Photobio B, Biology*, 2019, 201: 111658.
64. Janzadeh A, Sarveazad A, Yousefifard M, et al. Combine effect of chondroitinase ABC and low level laser (660nm) on spinal cord injury model in adult male rats [J]. *Neuropeptides*, 2017, 65: 90–99.
65. Liang Z, Lei T, Wang S, et al. Clinical safety study of photobiomodulation in acute spinal cord injury by scattering fiber[J]. *Lasers Med Sci*, 2022, 37(9): 3433–3442.
66. 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.
67. Bohbot A. Olfactory ensheathing glia transplantation combined with laserpuncture in human spinal cord injury: results measured by electromyography monitoring[J]. *Cell Transplant*, 2010, 19(2): 179–184.

(收稿日期:2022-08-03 末次修回日期:2022-10-27)

(本文编辑 卢庆霞)