

体内埋置光纤介导的光生物调节对脊髓损伤后小鼠继发性炎症反应和功能恢复的影响

宋志文^{1,2} 马阳光² 左晓霜² 王选康² 胡学昱² 王哲²

【摘要】 目的 研究体内埋置光纤介导的光生物调节对脊髓损伤小鼠组织修复和运动功能恢复的影响。**方法** 构建小鼠T₉节段钳夹损伤及光生物调节治疗模型,将小鼠随机分为假手术(Sham)组、脊髓损伤(SCI)组、光生物调节治疗(SCI+PBM)组。用实时荧光定量PCR(qPCR)和酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测损伤区炎症因子的表达情况。免疫荧光染色及原位末端标记(TUNEL)法观察损伤区神经元存活和轴突再生情况。采用巴索小鼠量表(Basso mouse scale, BMS)及足印记评估脊髓损伤小鼠后肢运动功能恢复情况。**结果** 与SCI组比较,SCI+PBM组小鼠损伤区的白细胞介素-1 α (interleukin-1 α , IL-1 α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的表达水平显著降低($P < 0.01$),总凋亡和神经元凋亡百分比显著降低($P < 0.001$),轴突到损伤中心的距离显著缩小($P < 0.001$),BMS评分和足印记步长明显优于SCI组($P < 0.01$)。**结论** 体内埋置光纤介导的光生物调节可抑制小鼠脊髓损伤区继发性炎症反应,促进损伤区神经元存活及轴突再生,并最终促使损伤小鼠后肢运动功能的恢复。

【关键词】 脊髓损伤;体内埋置光纤;光生物调节;炎症因子;神经修复

Effects of Embedded Optical Fiber - Mediated Photobiomodulation on Secondary Inflammatory Response and Functional Recovery in Mice after Spinal Cord Injury. SONG Zhi-wen^{1,2}, MA Yang-guang², ZUO Xiao-shuang², WANG Xuan-kang², HU Xue-yu², WANG Zhe². ¹Xi'an Medical College, Xi'an 710021, China; ²Department of Orthopaedics, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: WANG Zhe, E-mail: wangzhe@fmmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To study the effect of embedded optical fiber-mediated photobiomodulation (PBM) on tissue repair and motor function recovery in mice with spinal cord injury (SCI). **Methods** The mouse model of T₉ segment clamp injury and photobiomodulation therapy was constructed, and the mice were randomly divided into sham operation (Sham) group, SCI group, and SCI + PBM group. The expression of inflammatory factors in the injured area was detected by qPCR and ELISA. Immunofluorescence staining and *in situ* end labeling (TUNEL) were used to observe neuronal survival and axon regeneration in the injured area. Basso mouse scale (BMS) and footprints were used to evaluate the recovery of motor function of hindlimb in mice with SCI. **Results** Compared with SCI group, interleukin-1 α (IL-1 α), interleukin-1 β (IL-1 β) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) expression level in the injured area of mice in SCI+PBM group decreased ($P < 0.01$), and the total apoptosis and the percentage of neuronal apoptosis were significantly decreased ($P < 0.001$), the distance from the axon to the injury center was significantly reduced ($P < 0.001$), and the BMS score and footprint step length were significantly improved as compared ($P < 0.01$). **Conclusion** *In vivo* embedded optical fiber-mediated PBM can inhibit the secondary inflammatory response in mice with SCI, promote neuronal survival and axonal regeneration in the injured area, and ultimately promote the recovery of hindlimb motor function in injured mice.

【Key words】 Spinal cord injury; Embedded optical fiber; Photobiomodulation; Inflammatory factors; Neural repair

DOI: 10.3969/j.issn.1674-8573.2022.05.008

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

作者单位:1. 西安医学院, 西安 710021; 2. 中国人民解放军空军军医大学第一附属医院(西京医院)骨科, 西安 710032

通信作者:王哲, E-mail: wangzhe@fmmu.edu.cn

脊髓损伤常导致神经功能障碍,严重时可造成瘫痪,给病人及其家庭和社会带来沉重负担^[1-2]。脊髓损伤根据病理过程可分为原发性损伤和继发性损伤两个阶段^[1]。原发性损伤是指外力(如压缩、挫伤和剪切力等)直接作用于脊髓所造成的损伤,通常是不可逆的。继发性损伤由原发性损伤发展而来,其病理过程主要包括炎症反应、氧自由基形成、局部缺血和凋亡性坏死,可持续数周或数月,导致病灶面积逐渐扩大,进一步加重神经损伤^[3]。其中,继发性炎症反应被认为是影响脊髓损伤预后的关键^[4-5]。炎症因子是继发性炎症反应的主要介导者^[6]。脊髓损伤后神经元发生不可逆性坏死,神经元功能丧失使得中枢神经系统信号传导中断,最终导致感觉和运动功能障碍。有证据表明,抑制炎症因子表达可以调节损伤局部的炎症微环境,进而促进脊髓损伤后神经元再生^[7]。

光生物调节(photobiomodulation, PBM)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^[8]。目前, PBM 已广泛应用于糖尿病、创面愈合、颞下颌关节紊乱、周围神经系统损伤及中枢神经系统退行性疾病的治疗^[9-12]。鉴于 PBM 在抑制炎症和免疫调节中的作用,近年来有越来越多的学者将其应用于脊髓损伤的治疗领域。将 808 nm 近红外光经皮投射到脊髓损伤区,可有效促进脊髓损伤大鼠后肢运动功能的恢复^[13-14]。但经皮照射存在能量损耗过大,到达损伤区能量不确切且波动较大的问题,一定程度上限制了 PBM 在脊髓损伤治疗领域的应用^[15-16]。因此,我们课题组研发了一种可体内埋置的生物医学光纤,并在仔猪体内对其生物安全性进行了验证^[17-18]。

本研究将体内可埋置的生物医学光纤应用于小鼠脊髓钳夹损伤模型中,研究体内埋置光纤介导的光生物调节对脊髓损伤小鼠组织修复和功能恢复的影响,以期为 PBM 治疗脊髓损伤的临床应用提供新思路。

材料与方法

一、主要实验材料与设备

反转录试剂预混液、5 μ L 荧光染料(艾科瑞, 中国);白细胞介素-1 α (interleukin-1 α , IL-1 α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的酶联免疫吸附测定(enzyme linked immuno sorbent assay, ELISA)试剂盒(江苏酶免实业有限公司, 中国);一抗:微管关联

蛋白 2(microtubule associated protein 2, MAP2)(Cell Singnaling Technology, 8707S, 美国),神经元核抗原(neuronal nuclei, NeuN)(Abcam, ab177487, 英国);荧光二抗:红色荧光驴抗兔(Jackson, 152432, 美国),绿色荧光山羊抗兔(Jackson, 156194, 美国);原位末端标记(TdT-mediated dUTP nick end labeling, TUNEL)试剂盒(C1090, 碧云天, 中国);可埋置生物医学光纤(西安雅泽泰克医疗科技有限公司, 中国);激光装置(MW-GX-808, 长春镭仕光电有限公司, 中国);荧光显微镜(BX51, 奥林巴斯, 日本)。

二、实验方法

(一)实验动物及分组

雄性健康清洁级 C57BL/6 小鼠 27 只, 质量为 20~25 g, 6~8 周龄, 购自空军军医大学动物实验中心。动物饲养于空军军医大学动物实验中心, 室温 22 $^{\circ}$ C~25 $^{\circ}$ C, 湿度 45%~65%, 规律昼夜节律, 自由摄食水、饲料。构建小鼠 T₉ 节段钳夹损伤及光生物调节治疗模型, 将小鼠随机分为假手术(Sham)组、脊髓损伤(SCI)组、光生物调节治疗(SCI+PBM)组, 每组 9 只。动物实验过程获得空军军医大学动物伦理委员会批准(IACUC-20220402)。

(二)模型制备

建立小鼠双侧脊髓钳夹损伤模型^[14, 19], 通过腹腔注射 0.6% 戊巴比妥钠(10 mL/kg)麻醉小鼠。先用聚维酮碘将小鼠皮肤消毒 3 遍(T₉ 为中心, C₇~L₅), 再用酒精消毒后, 将皮肤、皮下组织和椎旁肌肉逐层分离, 在显微镜下定位 T₉ 椎体, 用纤维咬合钳切除 T₉ 节段椎板, 使脊髓充分显露。在 Dumont 系结镊之间添加金属垫片, 使钳夹闭合时有 0.3 mm 的间隙, 将改良的 Dumont 系结镊于 T₉ 节段位置, 垂直插入脊髓两侧, 并钳夹 30 s, 可见小鼠双下肢伸直, 尾巴抽动现象, 脊髓硬脊膜下显现淤紫色钳夹印记。用可吸收缝线将生物医学光纤的前端适度固定在 T₈ 节段的椎体和软组织上, 逐层缝合肌肉和皮肤, 最后用聚维酮碘消毒伤口皮肤, 将光纤的后端与激光照射装置连接。光纤表面高度透明的医用二氧化硅涂层在确保柔韧性和生物相容性的同时也不影响其光学性能。光纤为圆柱形, 直径为 600 μ m, 我们使用经过校准的光学传感器测试光纤的输出功率, 确保光纤的输出功率与设定的功率一致, 每天以 808 nm、50 mW/cm² 定时光照损伤区 50 min, 连续照射 14 d。每天两次辅助性排尿避免小鼠尿潴留, 直至恢复自主排尿。Sham 组仅暴露脊髓组织, 无钳夹损伤。小鼠 T₉ 节段脊髓钳夹损伤及体内光生物调节治疗模型见图 1。

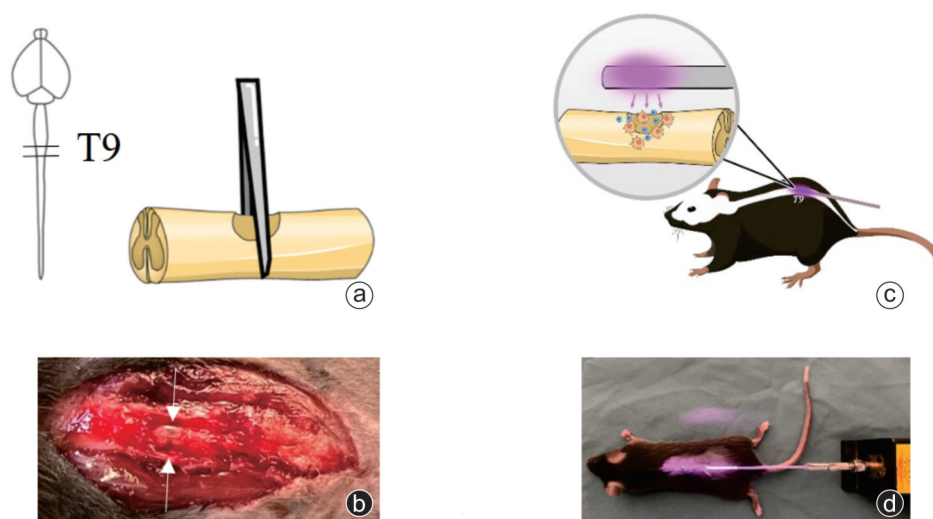


图1 小鼠双侧脊髓钳夹损伤模型构建示意图 a、b:脊髓损伤钳夹模型构建;c、d:体内光生物调节模型构建

(三)实时荧光定量 PCR

造模 14 d 后使用生理盐水灌注小鼠,剥离 1 cm 长的脊髓损伤中心节段,使用 Trizol 法提取组织 mRNA,反转录试剂预混液逆转录成 cDNA。反应条件为 37 ℃ 15 min、85 ℃ 5 s、4 ℃ 10 min。根据试剂盒说明书,在含有 2 μL cDNA、2 μL 双蒸水、1 μL 引物和 5 μL 荧光染料的 10 μL 溶液中进行 qPCR。所用引物序列见表 1。以 β-Actin 作为内参,通过 2^{-ΔΔCT} 方法分析 qPCR 数据。

(四)酶联免疫吸附测定

造模 14 d 后用生理盐水灌注小鼠,剥离 1 cm 长的脊髓损伤中心节段,脊髓节段在磷酸盐缓冲液(PBS)中匀浆,收集组织匀浆上清液并根据试剂盒说明书进行后续操作,使用酶标仪分析上清液中炎症因子的表达水平。

(五)冰冻切片

造模 14 d 后用 4% 多聚甲醛灌注小鼠,解剖 1 cm 长的脊髓损伤中心部位,多聚甲醛固定 24~48 h,4 ℃ 下 25% 蔗糖溶液脱水直到组织沉没, OCT 包埋

剂快速冷冻包埋组织,并沿脊髓中心矢状位方向进行组织切片,切片厚度为 10 μm。

(六)免疫荧光染色

PBS 冲洗冰冻切片 15 min,0.3% Triton X-100 室温打孔 20 min,PBS 冲洗组织切片。室温下用 10% 山羊血清孵育组织切片 1 h。去除血清,滴加 MAP2 一抗(1:200)4 ℃ 下孵育过夜。PBS 冲洗组织切片,滴加红色荧光抗兔二抗(1:200)室温下孵育 1 h。去除二抗,PBS 冲洗组织切片,用含有 4',6-二脒基-2-苯基吲哚(4',6-diamidino-2-phenylindole, DAPI)的封片剂封片。荧光显微镜拍摄荧光图像。每组切片在损伤区分别采集 3 张图片,用于统计分析。

(七)TUNEL 染色

滴加 NeuN 一抗方法同 MAP2(1:200),按照 TUNEL 试剂盒说明书,配 TUNEL 检测工作液与荧光二抗(1:200)混合后,37 ℃ 孵育 1 h,封片采集图片。

(八)运动功能评估

采用巴索小鼠量表(Basso mouse scale, BMS)评分评估小鼠后肢运动功能恢复^[20]。在手术前和损伤后第 1 天、第 3 天、第 7 天、第 14 天测量评估。由两名不知情的观察者独立评分每只动物,0 分表示后肢完全瘫痪,9 分表示后肢运动完全正常,取两名观察者评分的平均值作为最终得分。足印记法是将小鼠的前肢染上无毒无刺激性的蓝色墨水,后肢染上红色墨水,让小鼠穿过一条铺有 A4 纸的直线跑道,观察小鼠的步长。

(九)统计学分析

所有实验至少独立重复 3 次,符合正态分布的数据均表示为均数±标准差($\bar{x} \pm s$),并通过 GraphPad

表1 引物序列

引物	序列
β-Actin	F: 5'-CATCCGTAAAGACCTCTATGCCAAC-3'
	R: 5'-ATGGAGCCACCGATCCACA-3'
IL-1α	F: 5'-GCACCTTACACCTACCAGAGT-3'
	R: 5'-AAACTTCTGCTGACGAGCTT-3'
IL-1β	F: 5'-TTCAGGCAGGCAGTATCACTCATTG-3'
	R: 5'-ACACCAGCAGGTTATCATCATCATCC-3'
TNF-α	F: 5'-CAGGAGGGAGAACAGAACTCCA-3'
	R: 5'-CCTGTTGGCTGCTTGCTT-3'

Prism 8 软件(GraphPad, 美国)进行统计分析。使用单因素方差分析和 Bonferroni 事后检验来分析特定时间点的组间差异。 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义,以 $P < 0.01$ 为差异有显著统计学意义。

结 果

一、PBM 减轻小鼠脊髓损伤区继发性炎症反应

小鼠脊髓损伤 14 d 后,与 Sham 组比较,SCI 组小鼠损伤区三种炎症因子 IL-1 α 、IL-1 β 、TNF- α 水平显著升高,差异有统计学意义($P < 0.001$)。另一方面,与 SCI 组比较,SCI+PBM 组的 IL-1 β 和 TNF- α 表达降低,差异有统计学意义($P < 0.01$)。与 SCI 组比较,SCI+PBM 组 IL-1 α 表达显著降低,差异有统计学意义($P < 0.001$)。见图 2。

二、PBM 促进小鼠脊髓损伤后神经元存活

小鼠脊髓损伤 14 d 后,与 SCI 组比较,Sham 组和 SCI+PBM 组的总凋亡百分比显著降低,差异有统计学意义($P < 0.001$)。PBM 照射后,与 SCI 组神经元凋亡百分比($72.23\% \pm 1.83\%$)比较,Sham 组和 SCI+

PBM 组的神经元凋亡百分比($1.33\% \pm 0.47\%$, $46.9\% \pm 2.41\%$)显著降低,差异有统计学意义($P < 0.001$)。综上,与 SCI 组比较,SCI+PBM 组神经元凋亡减少,神经元存活增多。见图 3。

三、PBM 促进小鼠脊髓损伤后轴突再生

低倍镜下观察到,小鼠脊髓损伤 14 d 后,与 Sham 组比较,SCI 组 MAP2 的神经元轴突到损伤中心的距离明显增大,差异有统计学意义($P < 0.001$)。与 SCI 组比较,SCI+PBM 组 MAP2 的神经元轴突到损伤中心的距离明显缩小,差异有统计学意义($P < 0.001$)。两组比较结果表明 PBM 可以促进小鼠脊髓损伤区神经元轴突的再生。见图 4。

四、PBM 促进脊髓损伤小鼠后肢运动功能恢复

造模 1 d 后 SCI 组和 SCI+PBM 组 BMS 评分为 0 分,表示造模成功。损伤后 1~7 d BMS 评分升高,表明小鼠瘫痪程度逐渐恢复,但两组评分的差异无统计学意义($P > 0.05$)。损伤后 7~14 d BMS 评分继续升高,14 d 时,SCI 组评分为(2.8 ± 0.4)分,SCI+PBM 组评分为(5.2 ± 0.75)分,两组之间评分的差异有统

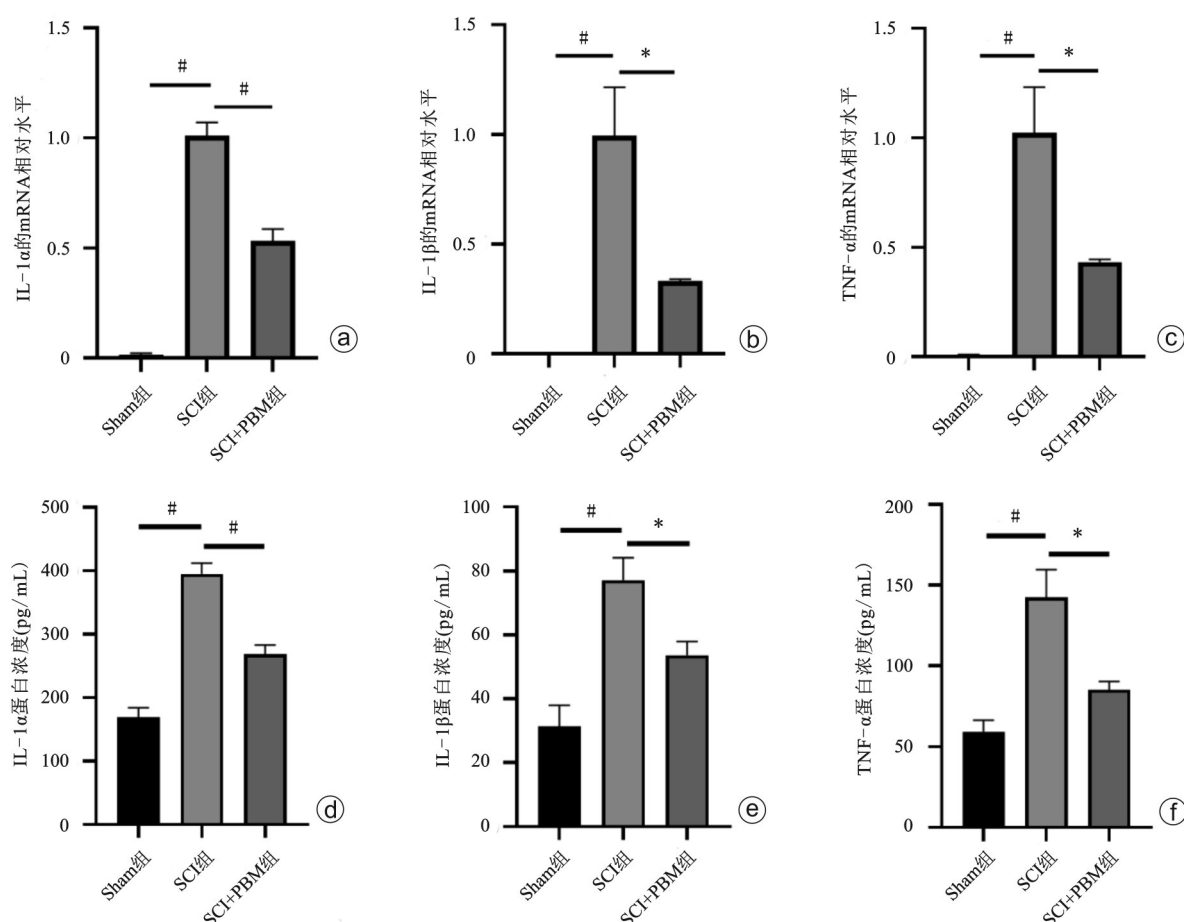


图 2 PBM 对损伤后炎症因子的影响 a~c: qPCR 检测炎症因子 mRNA 的相对水平; d~f: ELISA 检测炎症因子的蛋白浓度 (* $P < 0.01$, * $P < 0.001$)

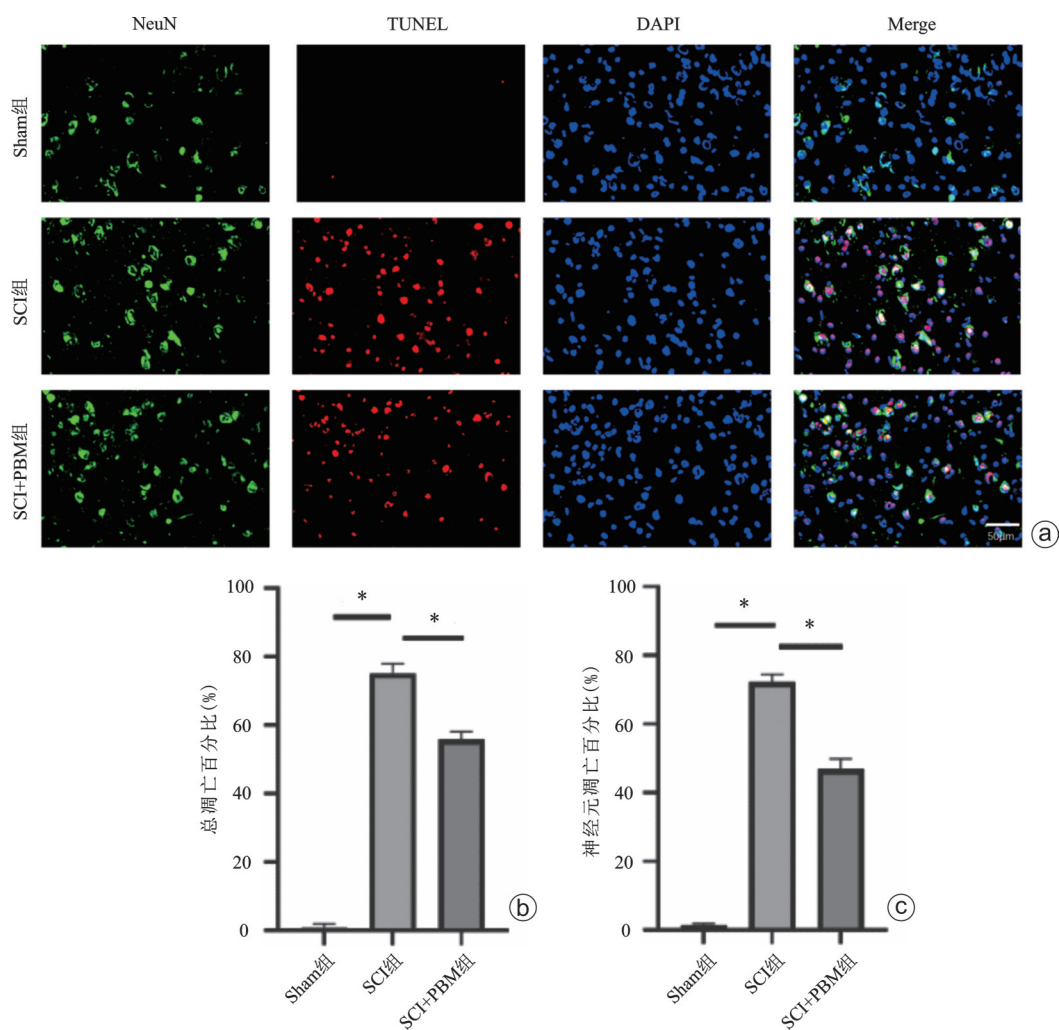


图3 PBM对神经元的影响 a:组织免疫荧光染色结果;b,c:总凋亡和神经元凋亡柱状统计图(* $P < 0.001$)

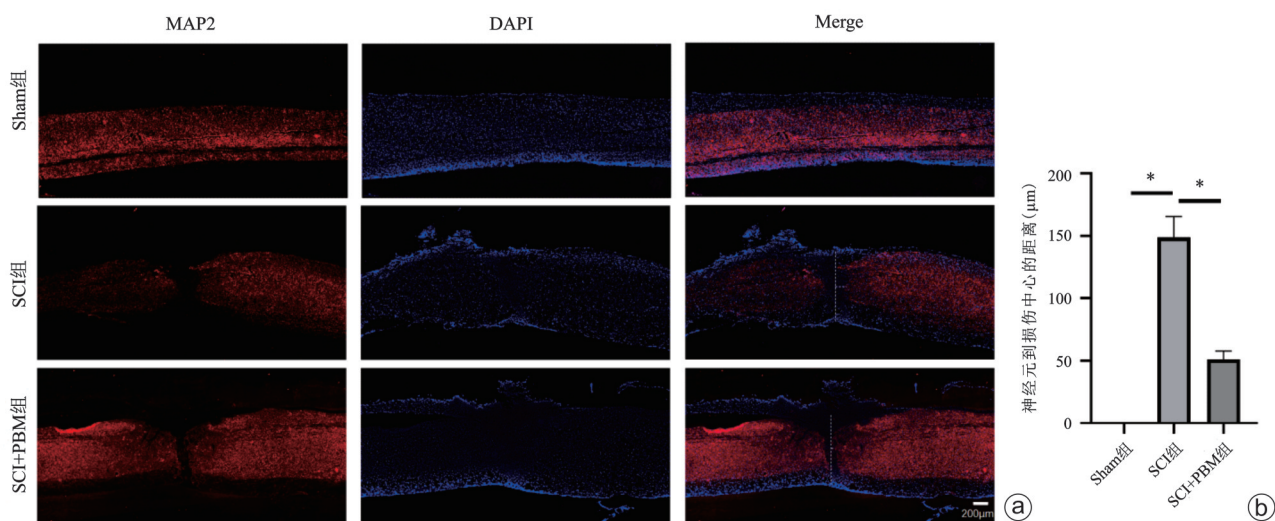


图4 PBM对轴突延伸的影响 a:组织免疫荧光染色结果;b:轴突延伸情况柱状统计图(* $P < 0.001$)

计学意义($P < 0.01$)。足印记图像显示损伤 14 d 后 SCI 组小鼠双后肢足背触地,前后肢不协调,躯干稳定性差,后肢拖行前进,步长较 Sham 组相比明显缩短($P < 0.001$)。经过 14 d 光照后,SCI+PBM 组足底触地,前后肢协调,躯干稳定性好,运动功能明显改善,步长与 SCI 组相比明显增大($P < 0.01$)。见图 5。

讨 论

脊髓损伤是最具破坏性的创伤性疾病之一,且目前尚无有效的治疗手段。脊髓损伤发生后,机体产生应激反应,伴随而来的继发性炎症等,最终导致神经细胞凋亡和坏死^[21]。其中,控制继发性炎症对于修复脊髓损伤至关重要。本文采用改良后的脊髓损伤钳夹模型,该模型操作简便且可保持硬脊膜的完整性,并与人类脊髓损伤的生物力学和病理生理过程十分相似,适合作为研究脊髓损伤后的神经功能和病理生理变化的模型。既往研究发现,PBM 可以使大鼠脊髓损伤区巨噬/小胶质细胞向促修复的 M2 型极化,从而促进损伤大鼠后肢运动功能恢复^[14]。上述研究采用经皮照射的方式进行治疗,从而导致脊髓表面能量水平低下,大大降低了治疗效果。特别对于深部脊髓组织,提高能量利用率对 PBM 治疗

的成效至关重要。PBM 经皮照射病变部位后,只有小剂量的能量(约 6%)能够穿透组织到达脊髓表面^[15-16]。经皮照射的低传输率严重限制了 PBM 治疗在脊髓损伤中的临床应用。本研究应用的体内埋置光纤,可将光能直接投射到脊髓表面,便于发挥更好的治疗效果。在仔猪体内对光纤的生物安全性进行验证,光纤植入部位并未出现组织坏死和神经胶质细胞损伤,具有安全性和可行性^[17-18]。本研究以治疗小鼠脊髓损伤为出发点,探究体内埋置光纤介导的光生物调节对脊髓损伤后小鼠组织修复和功能恢复的影响。

已有研究发现,脊髓损伤后多种炎症因子的含量发生明显改变,如 IL-1 α 、IL-1 β 和 TNF- α 等^[22],提示这些炎症因子参与脊髓损伤病理过程,并在脊髓损伤的炎症反应中起重要作用^[23-24]。先前研究发现,PBM 经皮照射可抑制大鼠脊髓损伤区神经毒性的 M1 型巨噬/小胶质细胞极化,并减少损伤区炎症因子 TNF- α 的表达,进而促进了损伤大鼠后肢运动功能恢复^[13-14]。本研究 qPCR 和 ELISA 结果表明,在小鼠脊髓损伤后 14 d,PBM 通过减少 IL-1 α 、IL-1 β 和 TNF- α 的表达,改善损伤区炎症微环境,有助于小鼠运动功能恢复。

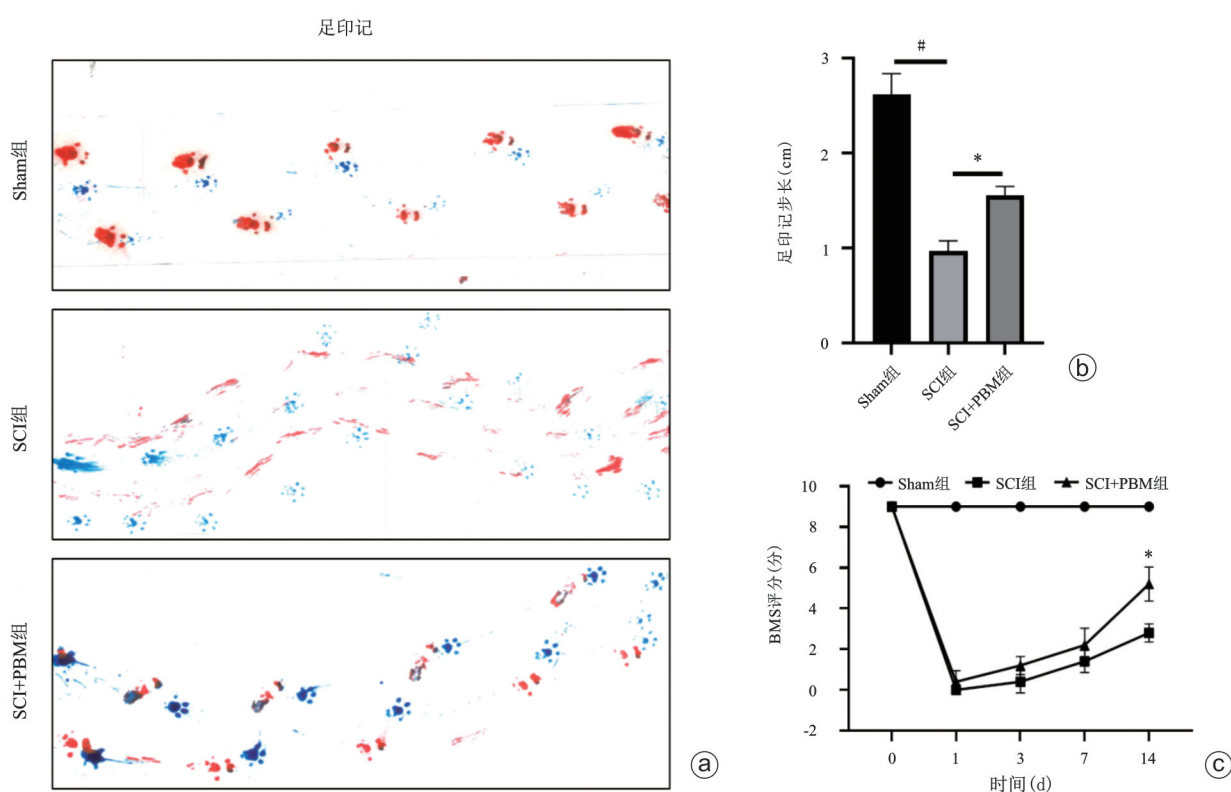


图5 PBM对运动功能恢复的影响 a:足印记结果;b:足印记步长柱状统计图(SCI组与Sham组比较, $^*P < 0.001$;SCI+PBM组与SCI组比较, $^*P < 0.01$);c:BMS评分评估运动功能恢复情况(与SCI组比较, $^*P < 0.01$)

随着脊髓损伤的深入研究,促进神经修复和轴突再生成为治疗脊髓损伤的重点。有研究报道,在大鼠脊髓损伤模型中,经PBM照射后,细胞总凋亡数量减少而神经元存活数量增多^[25]。本研究采用小鼠脊髓损伤模型,NeuN-TUNEL染色结果表明PBM可以减少脊髓损伤区神经元凋亡,促进神经元存活。MAP2主要在神经元胞体、树突和轴突中表达,它能增加微管的稳定性、促进神经细胞发育,对神经元突触结构的重建和延伸具有重要作用^[26]。本研究采用体内埋置光纤照射方式观察PBM对损伤区神经元的影响。MAP2及NeuN-TUNEL染色结果提示,PBM可以直接促进神经元存活和轴突再生。在脊髓损伤后14 d,SCI+PBM组BMS评分与SCI组比较,差异具有统计学意义($P < 0.01$),表明SCI+PBM组小鼠运动功能恢复更好。足印记结果也表明SCI+PBM组小鼠的后肢功能有明显改善。综上,本研究结果表明在体内埋置光纤介导的光生物调节作用下,减轻了损伤区继发性炎症反应及神经元凋亡,促进了神经元存活及轴突再生,有助于损伤后小鼠后肢运动功能恢复。

本研究证明了体内埋置光纤介导的光生物调节可促进小鼠脊髓损伤后组织修复和功能恢复,但仍存在以下局限性:本研究在体观察了PBM对神经元的影响,但PBM是直接作用于损伤区神经元,还是通过调控损伤区继发性炎症反应间接影响神经元存活,尚不完全清楚,且相关作用机制有待进一步深入研究。综上所述,本文对脊髓损伤后继发性炎症反应和功能恢复进行研究,表明体内埋置光纤介导的光生物调节可抑制损伤区IL-1 α 、IL-1 β 和TNF- α 的表达,促进神经元存活和轴突再生,为可植入式生物医学光纤的临床应用打下了基础。

参 考 文 献

- [1] Ahuja CS, Wilson JR, Nori S, et al. Traumatic spinal cord injury [J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 17018.
- [2] Alizadeh A, Dyck SM, Karimi-Abdolrezaee S. Traumatic spinal cord injury: an overview of pathophysiology, models and acute injury mechanisms [J]. Front Neurol, 2019, 10: 282.
- [3] 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.
- [4] Donnelly DJ, Popovich PG. Inflammation and its role in neuroprotection, axonal regeneration and functional recovery after spinal cord injury [J]. Exp Neurol, 2008, 209(2): 378-388.
- [5] Anwar MA, Al Shehaby TS, Eid AH. Inflammogenesis of secondary spinal cord injury [J]. Front Cell Neurosci, 2016, 10: 98.
- [6] Lin S, Xu C, Lin J, et al. Regulation of inflammatory cytokines for spinal cord injury recovery [J]. Histol Histopathol, 2021, 36(2): 137-142.
- [7] Machova Urdzikova L, Ruzicka J, Karova K, et al. A green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate enhances neuroregeneration after spinal cord injury by altering levels of inflammatory cytokines [J]. Neuropharmacology, 2017, 126: 213-223.
- [8] Hamblin MR. Mechanisms and applications of the anti-inflammatory effects of photobiomodulation [J]. AIMS Biophys, 2017, 4(3): 337-361.
- [9] Yang M, Yang Z, Wang P, et al. Current application and future directions of photobiomodulation in central nervous diseases [J]. Neural Regen Res, 2021, 16(6): 1177-1185.
- [10] Milan-Mattos JC, De Oliveira Francisco C, Ferroli-Fabricao AM, et al. Acute effect of photobiomodulation using light-emitting diodes (LEDs) on baroreflex sensitivity during and after constant loading exercise in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Lasers Med Sci, 2020, 35(2): 329-336.
- [11] Ryu HS, Lim NK, Padalhin AR, et al. Improved healing and macrophage polarization in oral ulcers treated with photobiomodulation (PBM) [J]. Lasers Surg Med, 2022, 54(4): 600-610.
- [12] Monteiro L, Ferreira R, Resende T, et al. Effectiveness of photobiomodulation in temporomandibular disorder - related pain using a 635 nm diode laser: a randomized, blinded, and placebo-controlled clinical trial [J]. Photobiomodul Photomed Laser Surg, 2020, 38(5): 280-288.
- [13] Svobodova B, Kloudova A, Ruzicka J, et al. The effect of 808 nm and 905 nm wavelength light on recovery after spinal cord injury [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 7660.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Chen BY, Zheng MH, Chen Y, et al. Myeloid-specific blockade of Notch signaling by RBP-J knockout attenuates spinal cord injury accompanied by compromised inflammation response in mice [J]. Mol Neurobiol, 2015, 52(3): 1378-1390.
- [20] Gómez A, Nieto-Díaz M, Del Águila Á, et al. BAMOS: a recording application for Basso Mouse scale of locomotion in experimental models of spinal cord injury [J]. Comput Biol Med, 2018, 96: 32-40.
- [21] Anjum A, Yazid MD, Fauzi Daud M, et al. Spinal cord injury: pathophysiology, multimolecular interactions, and underlying recovery mechanisms [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(20): 7533.
- [22] 李柯柯, 宗少晖. 脊髓损伤中的免疫炎症细胞因子 [J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(53): 8646.

- [23] Mukhamedshina YO, Akhmetzyanova ER, Martynova EV, et al. Systemic and local cytokine profile following spinal cord injury in rats: a multiplex analysis[J]. Front Neurol, 2017, 8: 581.
- [24] Dai N, Tang C, Liu H, et al. Effect of electroacupuncture on inhibition of inflammatory response and oxidative stress through activating ApoE and Nrf2 in a mouse model of spinal cord injury [J]. Brain Behav, 2021, 11(9): e2328.
- [25] 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.
- [26] Ankam S, Lim CK, Yim EK. Actomyosin contractility plays a role in MAP2 expression during nanotopography-directed neuronal differentiation of human embryonic stem cells [J]. Biomaterials, 2015, 47: 20-28.

(收稿日期: 2022-05-24)

(本文编辑: 龚哲妮)

引用格式

宋志文, 马阳光, 左晓霜, 等. 体内埋置光纤介导的光生物调节对脊髓损伤后小鼠继发性炎症反应和功能恢复的影响[J]. 骨科, 2022, 13(5): 418-425. DOI:10.3969/j.issn.1674-8573. 2022.05.008.