

经颅光生物调控技术对中枢神经系统的影响与机制

李海珍¹ 王朴²

¹中山大学附属第七医院全科医学科,深圳 518000; ²中山大学附属第七医院康复科,深圳

518000

通信作者:王朴,Email:wangpu_03@126.com

【摘要】 经颅光生物调节或经颅激光治疗是指利用单光源或多光源,经颅脑定位后从颅单侧或双侧直接或间接照射中枢神经系统,从而起到光生物调节作用的一种技术。近年来,随着脑功能检测与神经调控技术的发展,重复经颅磁刺激、经颅直流电刺激、经颅超声等广泛应用于临床,非侵入式激光神经调控技术在临床上应用较少。本文就光生物调节在脑疾病应用中的研究进展及其可能的机制做一综述。

【关键词】 经颅光生物调控技术; 中枢神经系统; 影响机制

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2021.04.022

低功率激光治疗是一种利用红光和部分红外光促进组织修复、抑制炎症、镇痛的光疗法^[1]。光生物调节技术本质上是一种光化学效应。低功率激光治疗具有生物学效应或光生物调节作用,这一现象最早于 1967 年发现^[2]。研究者最初设想通过低功率激光治疗技术治疗鼠恶性肿瘤,但在研究过程中发现大鼠被照射部位毛发生长茂密、且伤口愈合迅速。光生物调节技术不同于神经遗传学,后者主要是外源光敏感蛋白基因经特定波长光照射、进而精确控制特定神经元活动。光生物调节的光源发生器有激光器和发光二极管,相较于激光器,发光二极管具有价格低廉、安全等优势。目前光生物调节技术已广泛应用于伤口愈合^[3]、软组织炎症、疼痛^[4]、创伤及医疗美容^[5]等领域。光生物调节有 5 个重要参数,不同参数的组合可能产生不同的生物学效应,即光生物调节具有剂量效应关系。主要参数包括:①波长(nm),一般认为 600~690 nm、760~900 nm 波长产生的生物学效应最佳^[6];②功率密度(W/cm^2),即光源功率(W)/照射物体的面积(cm^2);③能量密度(J/cm^2),通常用单位时间内的总能量/光斑面积,即(单脉冲能量×所用频率)/光斑面积;④治疗时间;⑤发射频率,分为连续式和脉冲式。

光生物调节对脑梗死的影响

Oron 等^[7]研究发现,激光可以缩小大鼠心肌梗死病灶的体积。此后,Oron 等^[8]开始对脑卒中后大鼠病灶对侧大脑半球行激光照射,发现脑卒中 24 h 后照射区大脑半球室下区新生神经元明显增多。Luis 等^[9]采用激光照射脑卒中小鼠脑的不同部位,发现不同部位经激光照射后的差异无统计学意义,疗效亦无显著差异。Lapchak 等^[10]采用脉冲式或连续式光照射兔脑梗死模型后,发现与连续式光照比较,脑卒中 6 h 后行脉冲式照射可显著改善兔的行为学评分。Lapchak 等^[11]对兔脑梗死模型进行激光照射,发现照射后兔肢体缺损症状明显改善,且脑梗死后 6 h 神经功能显著改善,脑梗死后 24 h 无明显差异。上述研究表明,激光照射可以改善神经功能评分,脉冲式照射的改善效果尤为显著,且治疗效果不受照射部位的影响,但脑梗死后不同时间点介入光照射的疗效及预后可能

不同,其深层机制仍需深入探索。

有关生物调节技术治疗脑梗死的研究仍处在初步探索阶段。多位学者通过基础研究探索了光生物调节治疗脑卒中的作用机制,其可能通过以下几个方面影响中枢神经系统:①调控线粒体呼吸功能,诱导 ATP 产生,恢复神经元功能。有研究发现,在鼠全脑缺血后 6 h 利用连续式激光照射鼠额叶,发现照射组鼠海马 CA1 亚区存活神经元数目、神经元中细胞色素 C 氧化酶及 ATP 含量较未照射组明显增多,且治疗后 1 周及 6 个月,鼠的空间学习及记忆能力显著改善^[12]。Paul 等^[13]研究发现,脑卒中后 3 h 兔皮质 ATP 含量减少,与连续式近红外光比较,脉冲式光可明显增加皮质 ATP 的含量;②抑制氧化应激反应。Mason 等^[14]对脑缺血再灌注鼠头部行激光照射,发现照射时间越长,一氧化氮合酶活性和表达抑制作用越强;③诱导神经保护因子生成。Hamblin 等^[15]对脑损伤后 4 h 小鼠损伤侧头部行激光照射,发现照射治疗后第 7 日,小鼠海马齿状回和室下区脑源性神经营养因子较未照射组明显增多,且在第 28 日时,室下区及病灶区突触素-1 表达水平明显上调,类似现象在海马神经元中也可观察到^[16-17];④抑制促炎细胞因子产生。光生物调节治疗可以增加体外巨噬细胞 NO 的产生^[18],显著抑制促炎细胞因子的生成^[19];⑤操纵小胶质细胞免疫活性。研究发现,使用光生物调节技术照射经脂多糖处理后的小胶质细胞,可显著抑制炎症因子 IL-18 及 iNOS 的 mRNA 水平,同时抑制小胶质细胞向 M1 型极化,M1 型具有促进炎症反应及神经元毒性等特征^[20]。Ramona 等^[21]发现激光照射对小胶质细胞 M1 和 M2 极化谱有剂量反应效应。

Lampl 等^[22]进行了一项有关光生物调节治疗急性脑梗死疗效与安全性的多中心 I 期临床试验,该研究纳入 120 例年龄 40~85 岁、未经溶栓的脑卒中患者,在发病后 2~24 h,采用光生物调节技术作用于整个头部,利用美国国立卫生研究院卒中量表、改良 Rankin 评分、Barthel 指数及格拉斯哥昏迷评分评估神经功能,结果显示治疗组评分明显优于对照组,且在治疗后 90 d,这种优势仍然存在。Zivin 等^[23]进行了 II 期临床试验,研究结果提示在脑卒中发病后 24 h 内应用光生物调节治疗缺血性脑卒中存在局限性,但中-重度脑卒中患者可以从治疗中获得

显著性临床收益。Ⅲ期临床试验启动于 2010 年,由于该研究缺乏有意义的研究结论,被安全监督委员会提前叫停。2014 年Ⅲ期临床试验启动,研究纳入 630 例患者,结果提示两组患者的研究结果无统计学意义,认为在脑卒中发生 4.5~24 h 之间应用光生物调节治疗,并不能改善急性缺血性脑卒中患者 90 d 的预后^[24]。造成Ⅲ期临床试验未成功的原因,主要有以下几点:①脑卒中的部位、病灶深度;②激光治疗参数;③照射时间;④评估预后的指标。目前认为仅使用激光照射治疗脑梗死具有局限性,因此一项名为 tPA(纤维蛋白溶酶原激活剂)联合经颅光生物调节治疗急性脑卒中恢复期患者的安全性实验已启动,该研究在实验设计上与之前稍有不同,其对每例溶栓后的患者均行激光治疗,溶栓联合激光治疗有可能会提高疗效。

光生物调节对脑损伤的影响

Oron 等^[25]分别对颅脑损伤后 6 h、8 h 的小鼠前囟行近红外激光照射,发现治疗后 5 d 神经功能评分较未照射组改善,且颅脑损伤 6 h 组的神经功能评分改善速率快于 8 h 组,治疗后 56 d 脉冲式激光较连续式激光的疗效优异,且照射组小鼠头颅 MRI 结果提示病灶体积显著缩小,表明 100 Hz 脉冲模式是光生物调节治疗的首选,且在颅脑损伤后 6 h 内应用效果显著。Wu 等^[26]探讨不同波长激光对颅脑损伤的影响,发现 665 nm、810 nm 照射组自照射后 5 d 至 28 d,神经功能评分较未治疗组改善,且 28 d 时脑组织损伤面积小于对照组,730 nm、980 nm 照射组与未治疗组比较,差异无统计学意义,表明细胞色素 C 氧化酶作为产生光生物调节作用的主要媒介,对波长 665 nm 红光以及 810 nm 近红外线均有明显的吸收作用,730 nm 的波长超出了细胞色素 C 氧化酶的吸收光谱。有研究观察了脉冲式或连续式光生物调节技术对颅脑损伤的影响,发现在治疗第 15 日、第 28 日,较连续式照射相比,脉冲式治疗组小鼠的神经功能评分明显改善,皮质区 ATP 含量显著升高^[27]。有研究采用不同频次照射治疗颅脑损伤小鼠,发现照射 1 d、3 d 组小鼠的神经功能评分、肌肉和前庭运动评估显著改善,照射 14 d 组与对照组比较无明显差异,且照射 3 d 组病灶区退化神经元减少、BrdU+细胞数目增多,结果提示短时光生物调节治疗可诱导新生神经元生成^[28-29]。有研究发现,光生物调节可增加颅脑损伤小鼠脑皮质区 ATP 含量^[31],明显下调线粒体中 ROS 的表达^[15]。此外,光生物调节在影响线粒体功能的同时,还可上调保护性细胞因子的基因产物^[32]。Moreira 等^[33]研究光生物调节对颅脑损伤大鼠免疫调节的影响,发现光生物调节治疗可以影响各种细胞因子的表达,从而延缓神经元的死亡。综上所述,关于光生物调节影响颅脑损伤的主要机制可能有:①调控线粒体功能;②抑制氧化应激反应;③影响炎性及保护性细胞因子的表达。

Naeser 等^[34]对慢性中度颅脑损伤患者前额部进行激光照射,发现患者语言学习能力、执行功能以及记忆力明显改善。而后,该课题组研究发现患者不仅言语及执行功能明显改善,其创伤后应激障碍的发生率也明显降低^[35]。Joao 等^[36]观察了光生物调节对急性重型颅脑损伤伴轴索损伤患者认知功能的影响,发现治疗组认知功能显著改善,且经颅多普勒探查发现治疗组大脑中动脉、基底动脉血流速度提高,且治疗后 6 个月,改善效果仍持续,提示光生物调节治疗对伴有轴索损伤的脑损

伤患者的认知功能恢复有促进作用,且效果具有持续性。

激光治疗对神经退行性疾病的影响

一、光生物调节对阿尔兹海默病的影响

Taboada 等^[37]使用激光照射阿尔兹海默病大鼠的颅骨矢状缝,利用水迷宫试验检测行为学变化,发现脉冲式治疗组大鼠的行为学检测结果显著改善,脑内 A β 斑块沉积显著减少,且 A β 斑块的减少具有剂量依赖性,同时血清及脑脊液 A β 斑块含量明显下降,炎性细胞因子生成减少,ATP 含量明显增加。Purushothuman 等^[38]在 2014 年使用近红外光照射阿尔兹海默病模型小鼠头部,发现大脑皮质区和海马区过度磷酸化的 Tau 蛋白、缠结的神经纤维及氧化应激反应明显减少,A β 斑块的大小和数量明显减少,同时 A β 斑块所致的脑内神经毒性作用也明显缓解^[39]。有研究者将经炎性刺激后的小胶质细胞与神经元共同培养,并使用不同能量的激光照射细胞,发现其可以减少 Toll 样受体介导的胶质细胞炎性活化^[40]。Farfara 等^[41]使用光生物调节技术照射阿尔兹海默病大鼠胫骨中段骨髓,发现经光生物调节照射后的骨髓间充质干细胞向单核细胞系分化能力增加,且对 A β 斑块的吞噬作用较对照组显著增强,且照射组阿尔兹海默病大鼠的神经行为学能力提高。综上所述,光生物调节技术影响阿尔兹海默病的主要机制可能有:①减少 A β 斑块产生,增加 A β 斑块清除,其清除过程通过增加胶质细胞吞噬作用或诱导骨髓间充质干细胞分化实现;②抑制 Tau 蛋白过度磷酸化;③减少神经纤维的缠结;④抑制氧化应激反应;⑤促进海马神经元生长。

有研究者利用 1 年时间使用 Vielight 神经理疗仪(颅内/鼻内低能量光治疗系统)治疗阿尔兹海默病患者,发现治疗后患者的认知能力显著提高^[42]。Marvin 等^[43]对阿尔兹海默病患者给予经颅光生物调节治疗 28 d,结果发现治疗组的时钟绘画能力、瞬时记忆能力、视觉注意力显著改善。

二、光生物调节对帕金森病的影响

Liang 等^[44]利用激光照射经鱼藤酮处理过的纹状体及皮质区神经元,发现每日行两次光生物调节治疗是保护神经元免受神经毒物损害最有效的治疗频次,且机制可能与抑制氧化应激、促进线粒体功能有关。Trimmer 等^[45]使用光生物调节治疗携带有帕金森病患者线粒体 DNA 的神经细胞,发现线粒体的移动速度提高,接近对照组(无疾病组),且多巴胺能神经元轴突转运速率增加。有研究者使用光生物调节照射帕金森病模型大鼠前额部,利用圆筒试验检测运动功能障碍,发现照射组大鼠运动功能较对照组显著改善,黑质致密部多巴胺能神经元明显增多,且运动功能改善可持续 6 周^[46]。Mitrofanis 等^[47]发现经光生物调节照射过的黑质致密部多巴胺能神经元,不受 MPTP 诱发帕金森病症状的药物影响。该实验组在帕金森病小鼠大脑侧脑室旁,通过外科手术植入经颅纤维,并利用近红外光直接照射黑质致密部区域,得到了与上述研究一致的研究结果^[48]。有研究组在成年猕猴帕金森病模型中,发现了光生物调节可以改善猴的帕金森症状^[49-50]。Gu 等^[51]应用光生物调节治疗经 MPP⁺ 处理的神经元,发现光生物调节依赖于 ERK/CREB 信号通路,进而上调 VMAT2 的表达。综上,目前关于光生物调节治疗帕金森病的机制主要有:①保护线粒体功能;②减少氧化应激反应;③增加多巴胺能神经元轴突转

运;④神经元保护作用。

光生物调节对正常大脑的影响

有研究者采用红外光照射中年雌性大鼠全身,发现治疗组的工作记忆能力优于对照组^[52]。Barrett 等^[53]开展了关于光生物调节对正常人影响的 RCT 研究,使用经颅光生物调节照射正常人前额部,发现受试者治疗后与前额叶调控有关的认知功能,如心理运动警觉任务、延迟配对记忆任务能力明显提高。有研究报道,将光生物调节作用于正常大鼠后,其照射区皮质中血红蛋白浓度增加 5%^[54]。此外,经颅光生物调节还可以增强前额叶皮质代谢能力,改善大鼠的恐惧心理^[55]。Afonso 等^[56]应用经颅光生物调节照射健康老年妇女的额叶、顶叶,发现与治疗前相比,受试者左侧大脑中动脉、基底动脉收缩压及血流速度显著改善,且血管脉动指数及阻力系数降低,表明经颅光生物调节可促进健康老年妇女基底动脉和大脑中动脉的血流速度和血管舒缩功能。

光的渗透作用及传递效应

目前制约光生物调节临床应用的原因可能有以下两个方面:①照射于头部的光是否可以穿透颅骨到达靶点脑区;②不同大脑深度需要何种功率密度阈值,才可产生光生物学效应。Lapchak 等^[57]通过研究 808 nm 的激光对不同物种颅骨的穿透力,发现小鼠颅骨的穿透力为 40%,大鼠 21%,人类仅 4.2%。由此分析这可能是导致动物实验取得显著效果,而临床效果不明显的原因之一。Jagdeo 等^[58]使用人尸体研究 830 nm 光的穿透力,发现穿透作用会受不同颅脑区域的影响,颞区 0.9%,额区 2.1%,枕区 11.7%。Tedord 等^[59]也利用尸体研究光穿透力,并认为 808 nm 的光具有良好的穿透作用,且可穿透脑组织深度为 40~50 mm。在关于不同光传递方式对穿透力的影响研究中,Pitzschke 等^[60]发现 810 nm 的光经蝶骨入路传递可达到最佳的穿透作用,即通过鼻内照射方式。Farfara 等^[61]研究小鼠帕金森病模型时,使用光生物调节照射小鼠头部或者用锡箔纸盖住头部照射身体,发现除了头部照射组有明显的神经认知行为的改善外,照射身体组小鼠认知行为也有明显的改善。

光生物调节的安全性

在一项关于经颅光生物调节的热效应及安全性的研究中,研究者使用激光照射兔大脑皮质,使用热探针检测大脑温度,发现 22.2 mw/cm²,55.6 mw/cm² 的连续式激光不会引起兔皮质温度升高,但 111.1 mw/cm² 的激光可使兔皮质表面温度升高 0.5 ℃,脱离照射后 1~2 min,温度恢复正常^[62]。因此可认为经颅光生物调节不会引起脑皮质热损伤和组织病理学改变。目前最新一代经颅光生物调节的设备零件——发光二极管面板已被 FDA 列为无显著风险治疗,并且此前各项动物及临床研究表明经颅光生物调节治疗对脑组织结构及功能均无不良影响^[63-64]。例如,在 I 期临床试验中^[22],治疗组与安慰组的死亡率及严重不良事件发生率无差异,在 II 期临床试验中^[23],也发现 24 h 内应用经颅光生物调节对患者死亡率及不良事件发生率均无影响,证实经颅光生物调节治疗脑卒中的安全性。在经颅光生物调节对颅脑损伤小鼠疗效的研究中,连续照射 14 d 组

可产生抑制效应,但该抑制作用具有暂时性,且不会对患鼠的功能造成损害^[30]。在经颅光生物调节治疗颅脑损伤患者的研究中,也无不良反应及并发症发生^[34-35]。在光生物调节治疗阿尔兹海默病的研究中,光生物调节在平衡 Aβ 所致线粒体功能核裂变和聚变失衡的状态时,未对正常脑组织中线粒体的分裂及融合过程造成影响^[65]。在 α-突触核蛋白所致神经毒性的研究中,光生物调节不仅使同侧纹状体多巴胺能去神经化减少,还未影响对侧多巴胺能神经纤维结构^[46]。基于以上证据,推论光生物调节的治疗剂量安全性较好且无副作用。

总结及展望

本综述就光生物调节对中枢神经系统影响的分子机制总结如下:①增加线粒体中由 CCO 介导的 ATP 的生成,同时抑制 NO 对线粒体呼吸链的作用;②抑制星形胶质细胞增殖,抑制小胶质细胞炎性活化,抑制氧化应激反应;③活化转录因子,增加细胞保护性蛋白表达;④通过影响脑源性神经营养因子的生成,调节神经元的再生以及突触的生长。光生物调节可激活神经干细胞、操纵神经干细胞的增殖与分化,修复受损脑组织以及神经的再生。由于大量的动物模型研究和小型临床试验均取得了有效进展,结合光生物调节的安全、无副作用及成本效益等特点,将光生物调节技术广泛应用于临床治疗可能是合理且有效的,且可为中枢神经系统疾病的治疗提供一个突破口。

参考文献

- [1] 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. DOI: 10.1007/s10439-011-0454-7.
- [2] McGuff PE, Deterling RA, Gottlieb LS, et al. Tumoricidal effect of laser energy on experimental and human malignant tumors [J]. N Engl J Med, 1965, 273 (9): 490-492. DOI: 10.1056/NEJM196508262730906.
- [3] Hourel NN. Shedding light on a new treatment for diabetic wound healing: a review on phototherapy [J]. Scientific World Journal, 2014, 2014 (1): 398412. DOI: 10.1155/2014/398412.
- [4] Chow RT, Johnson MI, Lopes-Martins RA, et al. Efficacy of low-level laser therapy in the management of neck pain: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo or active-treatment controlled trials [J]. Lancet, 2009, 374 (9705): 1897-1908. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61522-1.
- [5] Avci P, Gupta A, Sadasivam M, et al. Low-level laser (light) therapy (LLLT) in skin: stimulating, healing, restoring [J]. Sem Cutan Med Surg, 2013, 32 (1): 41-52.
- [6] Hennessy M, Hamblin MR. Photobiomodulation and the brain: a new paradigm [J]. J Opt, 2017, 19 (1): 013003. DOI: 10.1088/2040-8986/19/1/013003.
- [7] Ad N, Oron U. Impact of low level laser irradiation on infarct size in the rat following myocardial infarction [J]. Int J Cardiol, 2001, 80 (2-3): 109-116. DOI: 10.1016/S0167-5273(01)00503-4.
- [8] Oron A, Oron U, Chen J, et al. Low-level laser therapy applied transcranially to rats after induction of stroke significantly reduces long-term neurological deficits [J]. Stroke, 2006, 37 (10): 2620-2624. DOI: 10.1161/01.STR.0000242775.14642.b8.
- [9] Detaboada L, Ilic S, Leichter S, et al. Transcranial application of low-energy laser irradiation improves neurological deficits in rats following acute stroke [J]. Lasers Surg Med, 2006, 38 (1): 70-73. DOI: 10.

- 1002/lsm.20256.
- [10] Lapchak PA, Salgado KF, Chao CH, et al. Transcranial near-infrared light therapy improves motor function following embolic strokes in rabbits: an extended therapeutic window study using continuous and pulse frequency delivery modes[J]. *Neuroscience*, 2007, 148(4):907-914. DOI:10.1016/j.neuroscience.2007.07.002.
 - [11] Lapchak PA, Taboada LD. Transcranial near infrared laser treatment (NILT) increases cortical adenosine-5'-triphosphate (ATP) content following embolic strokes in rabbits[J]. *Brain Res*, 2010, 1306(1):100-105. DOI:10.1016/j.brainres.2009.10.022.
 - [12] Wang R, Dong Y, Lu Y, et al. Photobiomodulation for global cerebral ischemia: targeting mitochondrial dynamics and functions[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 56(3):1852-1869. DOI:10.1007/s12035-018-1191-9.
 - [13] Lapchak PA, Taboada LD. Transcranial near infrared laser treatment (NILT) increases cortical adenosine-5'-triphosphate (ATP) content following embolic strokes in rabbits[J]. *Brain Res*, 2010, 1306(1):100-105. DOI:10.1016/j.brainres.2009.10.022.
 - [14] Leung MC, Lo SC, Siu FK, et al. Treatment of experimentally induced transient cerebral ischemia with low energy laser inhibits nitric oxide synthase activity and up-regulates the expression of transforming growth factor-beta 1[J]. *Lasers Surg Med*, 2002, 31(4):283-288. DOI:10.1002/lsm.10096.
 - [15] Xuan W, Agrawal T, Huang L, et al. Low-level laser therapy for traumatic brain injury in mice increases brain derived neurotrophic factor (BDNF) and synaptogenesis[J]. *J Biophotonics*, 2015, 8(6):502-511. DOI:10.1002/jbio.201400069.
 - [16] Meng C, He Z, Xing D. Low-level laser therapy rescues dendrite atrophy via upregulating BDNF expression: implications for Alzheimer's disease[J]. *J Neurosci*, 2013, 33(33):13505-13517. DOI:10.1523/JNEUROSCI.0918-13.2013.
 - [17] Luo L, Li C, Du X, et al. Effect of aerobic exercise on BDNF/proBDNF expression in the ischemic hippocampus and depression recovery of rats after stroke[J]. *Behav Brain Res*, 2018, 362(1):323-331. DOI:10.1016/j.bbr.2018.11.037.
 - [18] Gavish L, Perez LS, Reissman P, et al. Irradiation with 780 nm diode laser attenuates inflammatory cytokines but upregulates nitric oxide in lipopolysaccharide-stimulated macrophages: implications for the prevention of aneurysm progression[J]. *Lasers Surg Med*, 2008, 40(5):371-378. DOI:10.1002/lsm.20635.
 - [19] Yu HS, Chang KL, Yu CL, et al. Low-energy helium-neon laser irradiation stimulates interleukin-1 alpha and interleukin-8 release from cultured human keratinocytes[J]. *J Invest Dermatol*, 1996, 107(4):593-596. DOI:10.1111/1523-1747.
 - [20] 李鲲, 宋基伟, 张家玮, 等. 810nm 弱激光对 M1 型骨髓源性巨噬细胞的作用及其机制[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2018, 28(4):360-367. DOI:10.3969/j.issn.1004-406X.2018.04.12.
 - [21] Leden RE, Cooney SJ, Ferrara TM, et al. 808 nm wavelength light induces a dose-dependent alteration in microglial polarization and resultant microglial induced neurite growth[J]. *Lasers Surg Med*, 2013, 45(4):253-263. DOI:10.1002/lsm.22133.
 - [22] Lampl Y, Zivin JA, Fisher M, et al. Infrared laser therapy for ischemic stroke; a new treatment strategy: results of the neurothera effectiveness and safety trial-1 (NEST-1)[J]. *Stroke*, 2007, 38(6):1843-1849. DOI:10.1161/STROKEAHA.106.478230.
 - [23] Zivin JA, Albers GW, Bornstein N, et al. Effectiveness and safety of transcranial laser therapy for acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2009, 40(4):1359-1364. DOI:10.1161/STROKEAHA.109.547547.
 - [24] Zivin JA, Sehra R, Shoshoo A, et al. NeuroThera(R) efficacy and safety trial-3 (NEST-3): a double-blind, randomized, sham-controlled, parallel group, multicenter, pivotal study to assess the safety and efficacy of transcranial laser therapy with the neurothera(R) laser system for the treatment of acute ischemic stroke within 24 h of stroke onset[J]. *Int J Stroke*, 2014, 9(7):950-955. DOI:10.1111/j.1747-4949.2012.00896.x.
 - [25] Oron A, Oron U, Streeter J, et al. Near infrared transcranial laser therapy applied at various modes to mice following traumatic brain injury significantly reduces long-term neurological deficits[J]. *J Neurotrauma*, 2012, 29(2):401-407. DOI:10.1089/neu.2011.2062.
 - [26] 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. DOI:10.1002/lsm.22003.
 - [27] Ando T, Xuan W, Xu T, et al. Comparison of therapeutic effects between pulsed and continuous wave 810-nm wavelength laser irradiation for traumatic brain injury in mice[J]. *PLoS One*, 2011, 6(10):e26212. DOI:10.1371/journal.pone.0026212.
 - [28] Xuan W, Vatansever F, Huang L, et al. Transcranial low-level laser therapy improves neurological performance in traumatic brain injury in mice: effect of treatment repetition regimen[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1):e53454. DOI:10.1371/journal.pone.0053454.
 - [29] Salman H, Ghosh P, Kernie SG. Subventricular zone neural stem cells remodel the brain following traumatic injury in adult mice[J]. *J Neurotrauma*, 2004, 21(3):283-292. DOI:10.1089/08977150432297077.
 - [30] 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. DOI:10.1002/jbio.201500336.
 - [31] Naeser MA, Martin PI, Ho MD, et al. Transcranial, red/near-infrared light-emitting diode therapy to improve cognition in chronic traumatic brain injury[J]. *Photomed Laser Surg*, 2016, 34(12):610-626. DOI:10.1089/pho.2015.4037.
 - [32] Zhang YH, Takahashi K, Jiang GZ, et al. In vivo production of heat shock protein in mouse peritoneal macrophages by administration of lipopolysaccharide[J]. *Infect Immun*, 1994, 62(10):4140-4144. DOI:10.1128/IAI.62.10.4140-4144.1994.
 - [33] Moreira MS, Velasco IT, Ferreira LS, et al. Effect of phototherapy with low intensity laser on local and systemic immunomodulation following focal brain damage in rat[J]. *J Photochem Photobiol B*, 2009, 97(3):145-151. DOI:10.1016/j.jphotobiol.2009.09.002.
 - [34] Naeser MA, Saltmarche A, Kregel MH, et al. Improved cognitive function after transcranial, light-emitting diode treatments in chronic, traumatic brain injury: two case reports[J]. *Photomed Laser Surg*, 2011, 29(5):351-358. DOI:10.1089/pho.2010.2814.
 - [35] Naeser MA, Zafonte R, Kregel 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. DOI:10.1089/neu.2013.3244.
 - [36] Santos J, Zaninotto AL, Zangaro RA, et al. Effects of transcranial LED therapy on the cognitive rehabilitation for diffuse axonal injury due to severe acute traumatic brain injury: study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2018, 19(1):249. DOI:10.1186/s13063-018-2632-5.

- [37] De Taboada L, Yu J, El-Amouri S, et al. Transcranial laser therapy attenuates amyloid-beta peptide neuropathology in amyloid-beta protein precursor transgenic mice [J]. *J Alzheimers Dis*, 2011, 23 (3): 521-535. DOI: 10.3233/JAD-2010-100894.
- [38] Purushothuman S, Johnstone DM, Nandasena C, et al. Photobiomodulation with near infrared light mitigates Alzheimer's disease-related pathology in cerebral cortex-evidence from two transgenic mouse models [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2014, 6 (1): 2. DOI: 10.1186/alzrt232.
- [39] Zarem HA, Gray GF, Morehead D, et al. Heterotopic brain in the nasopharynx and soft palate: report of two cases [J]. *Surgery*, 1967, 61 (3): 483-486.
- [40] Song S, Zhou F, Chen WR. Low-level laser therapy regulates microglial function through Src-mediated signaling pathways: implications for neurodegenerative diseases [J]. *J Neuroinflammation*, 2012, 9 (1): 219. DOI: 10.1186/1742-2094-9-219.
- [41] Farfara D, Tuby H, Trudler D, et al. Low-level laser therapy ameliorates disease progression in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *J Mol Neurosci*, 2015, 55 (2): 430-436. DOI: 10.1007/s12031-014-0354-z.
- [42] Saltmarche AE, Naeser MA, Ho KF, et al. Significant improvement in cognition in mild to moderately severe dementia cases treated with transcranial plus intranasal photobiomodulation; case series report [J]. *Photomed Laser Surg*, 2017, 35 (8): 432-441. DOI: 10.1089/pho.2016.4227.
- [43] Berman MH, Halper JP, Nichols TW, et al. Photobiomodulation with near infrared light helmet in a pilot, placebo controlled clinical trial in dementia patients testing memory and cognition [J]. *J Neurol Neurosci*, 2017, 8 (1): 176. DOI: 10.21767/2171-6625.1000176.
- [44] Liang HL, Whelan HT, Eells JT, et al. Near-infrared light via light-emitting diode treatment is therapeutic against rotenone- and 1-methyl-4-phenylpyridinium ion-induced neurotoxicity [J]. *Neuroscience*, 2008, 153 (4): 963-974. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2008.03.042.
- [45] Trimmer PA, Schwartz KM, Borland MK, et al. Reduced axonal transport in Parkinson's disease cybrid neurites is restored by light therapy [J]. *Mol Neurodegener*, 2009, 4 (1): 26. DOI: 10.1186/1750-1326-4-26.
- [46] Oueslati A, Lovisa B, Perrin J, et al. Photobiomodulation suppresses alpha-synuclein-induced toxicity in an AAV-based rat genetic model of Parkinson's disease [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (10): e0140880. DOI: 10.1371/journal.pone.0140880.
- [47] Moro C, Torres N, Massri NE, et al. Photobiomodulation preserves behaviour and midbrain dopaminergic cells from MPTP toxicity: evidence from two mouse strains [J]. *BMC Neurosci*, 2013, 14 (1): 40. DOI: 10.1186/1471-2202-14-40.
- [48] Moro C, Massri NE, Torres N, et al. Photobiomodulation inside the brain: a novel method of applying near-infrared light intracranially and its impact on dopaminergic cell survival in MPTP-treated mice [J]. *J Neurosurg*, 2014, 120 (3): 670-683. DOI: 10.3171/2013.9.JNS13423.
- [49] Massri NE, Moro C, Torres N, et al. Near-infrared light treatment reduces astrogliosis in MPTP-treated monkeys [J]. *Exp Brain Res*, 2016, 234 (11): 3225-3232. DOI: 10.1007/s00221-016-4720-7.
- [50] Moro C, Massri NE, Darlot F, et al. Effects of a higher dose of near-infrared light on clinical signs and neuroprotection in a monkey model of Parkinson's disease [J]. *Brain Res*, 2016, 1648 (1): 19-26. DOI: 10.1016/j.brainres.2016.07.005.
- [51] Gu X, Liu L, Shen Q, et al. Photoactivation of ERK/CREB/VMAT2 pathway attenuates MPP (+)-induced neuronal injury in a cellular model of Parkinson's disease [J]. *Cell Signal*, 2017, 37 (1): 103-114. DOI: 10.1016/j.cellsig.2017.06.007.
- [52] Michalikova S, Ennaceur A, van Rensburg R, et al. Emotional responses and memory performance of middle-aged CD1 mice in a 3D maze: effects of low infrared light [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2008, 89 (4): 480-488. DOI: 10.1016/j.nlm.2007.07.014.
- [53] Barrett DW, Lima FG. Transcranial infrared laser stimulation produces beneficial cognitive and emotional effects in humans [J]. *Neuroscience*, 2013, 230 (1): 13-23. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2012.11.016.
- [54] Lima FG, Barrett DW. Augmentation of cognitive brain functions with transcranial lasers [J]. *Front Syst Neurosci*, 2014, 8 (1): 36. DOI: 10.3389/fnsys.2014.00036.
- [55] Rojas JC, Bruchey AK, Gonzalez-Lima F. Low-level light therapy improves cortical metabolic capacity and memory retention [J]. *J Alzheimers Dis*, 2012, 32 (3): 741-752. DOI: 10.3233/JAD-2012-120817.
- [56] Salgado AS, Zangaro RA, Parreira RB, et al. The effects of transcranial LED therapy (TCLT) on cerebral blood flow in the elderly women [J]. *Lasers Med Sci*, 2015, 30 (1): 339-346. DOI: 10.1007/s10103-014-1669-2.
- [57] Lapchak PA, Boitano PD, Butte PV, et al. Transcranial near-infrared laser transmission (NILT) profiles (800 nm): systematic comparison in four common research species [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (6): e0127580. DOI: 10.1371/journal.pone.0127580.
- [58] Jagdeo JR, Adams LE, Brody NI, et al. Transcranial red and near infrared light transmission in a cadaveric model [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (10): e47460. DOI: 10.1371/journal.pone.0047460.
- [59] Tedford CE, DeLapp S, Jacques S, et al. Quantitative analysis of transcranial and intraparenchymal light penetration in human cadaver brain tissue [J]. *Lasers Surg Med*, 2015, 47 (4): 466. DOI: 10.1002/lsm.22343.
- [60] Pitzschke A, Lovisa B, Seydoux O, et al. Red and NIR light dosimetry in the human deep brain [J]. *Phys Med Biol*, 2015, 60 (7): 2921-2937. DOI: 10.1088/0031-9155/60/7/2921.
- [61] Purushothuman S, Nandasena C, Johnstone DM, et al. The impact of near-infrared light on dopaminergic cell survival in a transgenic mouse model of parkinsonism [J]. *Brain Res*, 2013, 1535 (1): 61-70. DOI: 10.1016/j.brainres.2013.08.047.
- [62] Huisa BN, Chen Y, Meyer BC, et al. Incremental treatments with laser therapy augments good behavioral outcome in the rabbit small clot embolic stroke model [J]. *Lasers Med Sci*, 2013, 28 (4): 1085-1089. DOI: 10.1007/s10103-012-1193-1.
- [63] Lapchak PA, Boitano PD, et al. Effectiveness and safety of transcranial laser therapy for acute ischemic stroke [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2016, 121 (1): 7-12. DOI: 10.1007/978-3-319-18497-52.
- [64] Moro C, Massri NE, Torres N, et al. Photobiomodulation inside the brain: a novel method of applying near-infrared light intracranially and its impact on dopaminergic cell survival in MPTP-treated mice [J]. *J Neurosurg*, 2014, 120 (3): 670-683. DOI: 10.3171/2013.9.JNS13423.
- [65] Lu Y, Wang R, Dong Y, et al. Low-level laser therapy for beta amyloid toxicity in rat hippocampus [J]. *Neurobiol Aging*, 2017, 49 (1): 165-182. DOI: 10.1007/s10103-017-2156-3.

(修回日期: 2021-03-20)

(本文编辑: 凌 琛)