

· 综述 ·

弱激光促进神经再生的生物刺激作用

王哲 张义福

神经损伤在临床很常见,但其临床治疗效果不理想^[1],因此探索有效的治疗方法促进损伤后的神经再生很有必要。目前神经损伤后的治疗措施已经趋向多样化,其中弱激光疗法在近 20 年来越来越受到重视,虽然早在 1978 年就有人用弱激光治疗周围神经损伤^[2],但直到 80 年代后期才引起研究人员的关注,并有大量的实验研究证实,弱激光治疗能有效促进损伤神经的再生修复。

弱激光的生物刺激作用

弱激光是指低辐照度(低能量/低功率)的激光,具有不会导致靶组织发生不可逆损伤的优点。弱激光和生物组织相互作用通常被称作生物刺激,一般被认为是一种光化学作用。大量的动物实验和临床实践表明,弱激光能减轻或消除损伤后机体产生的病理应答反应过程,具有减轻损伤、促进修复的作用,确切作用机制尚不清楚^[3],可能与以下因素有关:①促进胶原合成,增强损伤细胞活性;②促进细胞分裂和增生^[4];③激活细胞蛋白合成与多肽生长因子的分泌;④改善局部血液循环,减轻损伤后的神经退行性改变;⑤激活过氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD),降解产生的过氧化物,刺激线粒体产生更多的三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP),为细胞提供能量^[5]。

就周围神经再生而言,弱激光能促进神经元轴突的萌芽及向外生长^[6],促进横断神经轴突的末端萌芽生长;对端侧吻合的损伤则能促进轴突的侧向萌芽生长^[7]。最近的一项研究结果表明,弱激光治疗可促进坐骨神经再生早期的生长关联蛋白-43 免疫反应性增高,这可能是弱激光治疗效应的分子生物学机制^[8]。也有研究证实弱激光治疗后神经元内降钙素基因相关肽的 mRNA 表达增加,可调节神经再生的速度、神经支配区域的分布,增加轴突切断后神经元的存活几率^[9]。另有研究认为,激光可能增强神经轴突末端细胞内蛋白质的相互作用及肌动蛋白聚集,诱导神经生长圆锥形成^[10]。体外实验显示激光不但能直接促进神经元生长,还可促进大鼠雪旺细胞的增生^[11],而雪旺细胞的增生是神经再生成功的一个重要因素^[12]。这些均表明激光治疗有利于创伤或术后神经的再生修复。

弱激光照射时的辐照剂量和靶组织的性质有密切联系,选择合适波长与辐照剂量,使弱激光穿透表层组织到达靶组织才能起到生物刺激的作用。研究表明,当激光强度在 0.1 ~ 10 J/cm² 之间时,可刺激细胞增殖与 DNA、RNA 和蛋白质合成增加。因此应根据不同靶组织,寻求最佳的波长、照射剂量和照射时间,才能达到弱激光最佳的生物刺激效果。

弱激光刺激外周神经损伤修复的研究

自上个世纪 60 年代 Mester 提出弱激光具有促进组织修复

的生物刺激作用以来,虽然弱激光在医学领域逐渐得到广泛应用,但有关其治疗神经损伤的研究起步较晚,直到 1986 年才首次由 Rochkind 报道弱激光照射可以促进外周神经损伤的修复^[13]。早期研究人员通过挤压等方式造成神经干挫伤的动物模型,多以坐骨神经为研究的靶组织,但也有以腓总神经、面神经等为研究靶组织的报道^[14,15]。采用经皮或切开直接将弱激光导入神经损伤处,在短至数分钟,长至数天乃至于数月的时间内检测弱激光的治疗效应。通过形态学、电生理学及肢体功能恢复等参数评估弱激光对神经损伤的治疗作用,结果表明弱激光能有效促进神经损伤的恢复^[16]。

80 年代后期研究人员首次采用横断轴突的方法系统地研究了弱激光对周围神经损伤后再生的治疗作用^[17]。Shamir 等^[18]采用随机化双盲方式将大鼠坐骨神经完全横断后再进行端端吻合,术后用 780 nm 波长弱激光对相应节段的脊髓及神经离断部位进行连续 21 d 的激光治疗,每天照射 30 min。结果表明弱激光治疗能增强吻合神经的再生过程,可作为临床上一种辅助治疗方式。Gigo-Benato 等^[7]将大鼠损伤的正中神经与未受损伤的尺神经进行端侧吻合,术后经皮采用不同波长不同强度的弱激光治疗,结果显示,接受弱激光治疗后神经纤维的髓鞘形成增快,相应肌群功能恢复加快,神经恢复较对照组明显改善。Miloro 等^[19]用 Gore-Tex 管修复家兔下牙槽神经缺损后进行弱激光治疗,结果表明弱激光能促进神经沿 Gore-Tex 管再生。2001 年 Rochkind 等^[20]将实验对象的坐骨神经横断后,单纯对脊髓的相应节段应用低能量氮-氩弱激光进行照射治疗,结果也能促进神经功能恢复。

研究人员亦对不同波长弱激光所产生的生物刺激作用进行了研究。Anders 等^[15]采用不同波长的弱激光治疗面神经损伤,结果提示都能促进损伤后神经的再生,但以 632.8 nm 波长弱激光的生物刺激作用最明显。早期研究多选用 632.8 nm 波长的激光,而近年研究多用 780 ~ 830 nm 红外线波长的激光。尽管有比较研究认为,632.8 nm 波长的激光比红外线波长的激光在刺激神经再生方面更有效,但由于红外线对皮肤的高穿透作用使得其在临床得到越来越多的应用^[21]。由于 632.8 nm 波长及红外线波长激光的实验研究都取得了肯定的疗效,因此两种波长的弱激光都能应用于创伤后的神经再生治疗。而波长大于 904 nm 的弱激光治疗效果较差,因而不宜应用。

研究人员就弱激光治疗的时机问题也进行了研究,结果表明在神经损伤后早期进行规律的弱激光治疗最有利于神经功能的恢复,神经损伤后立即开始治疗效果最佳;治疗时间以 5 d 到 1 个月为宜^[8,13]。Chen 等^[1]在神经损伤后的第 2 周开始进行弱激光治疗,结果与未进行弱激光治疗的手术组比较并没有明显改善。

可见,不论是在神经损伤的局部还是在相应的脊髓节段,弱激光照射都能促进损伤后周围神经的再生修复,而弱激光治疗的参数选择很重要,不同的参数选择对预后影响极大。

弱激光促进神经再生的体外研究

1998 年 Wollman 等^[6]研究发现,用低能量氦-氖弱激光(3.6 J/cm^2 , 8 min)连续 2 d 照射成年大鼠体外培养的大脑皮层组织,显著增加了神经细胞轴突生长的数量,提示应用弱激光照射实验性损伤的神经区域可诱导神经轴突的再生。Byrnes 等^[22]最新的研究发现,将体外培养的嗅鞘细胞暴露于波长 810 nm (150 mW ; $0.2, 68 \text{ J/cm}^2$) 的弱激光下,经过 7~21 d 体外培养发现,照射组 ($0.2, 68 \text{ J/cm}^2$) 嗅鞘细胞增殖显著, 0.2 J/cm^2 照射组脑源性神经生长因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、神经胶质源性生长因子 (glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF) 的基因表达及胶原表达显著高于 68 J/cm^2 组与未照射组。这一结果表明,无论是低剂量还是高剂量弱激光照射,均可影响体外培养的嗅鞘细胞,包括上调一系列有助于神经轴突再生的神经生长因子与细胞外基质蛋白,初步展示了弱激光治疗在脊髓损伤修复中的应用前景。

弱激光在脊髓损伤修复中的初步研究

弱激光在周围神经损伤治疗中取得理想效果的同时,研究人员开始探索其在脊髓损伤修复过程中的作用。Rochkind 等^[6]在用弱激光治疗周围神经损伤的研究过程中,发现相应节段脊髓内神经元的退行性改变减轻,而星形胶质细胞及少突胶质细胞内的神经胶质明显增多,这表明在弱激光的影响下脊髓内神经元处于高代谢状态,能产生更多的鞘磷脂,有利于功能恢复。

近年来,采用弱激光血管内照射治疗实验性脊髓损伤 (spinal cord injury, SCI) 动物的研究发现^[23,24]:弱激光能够减轻损伤对神经细胞的损害,减轻神经功能的丧失;增强抗氧化能力,从而减少自由基的损害并促进脊髓神经细胞功能恢复,其作用机制与大剂量激素治疗 SCI 类似。进一步研究表明,与单纯细胞移植相比,采用弱激光照射结合细胞移植能够增加轴突出芽,减少瘢痕生成,改善 SCI 实验动物的体重支撑和步态^[25]。最新的研究表明,应用波长 810 nm ,功率 150 mW 的弱激光局部照射,能够显著增加损伤脊髓的轴突再生数量,促进大鼠运动功能的恢复^[26]。Rochkind 等^[25]认为弱激光照射能改善损伤神经的传导性能,维持损伤神经的功能活性,减少损伤部位瘢痕形成,减轻脊髓内神经元的退行性改变,增加神经轴突的直径。因此,对于脊髓损伤,在植入胚胎脊髓神经细胞的同时进行弱激光照射治疗能促进损伤脊髓的修复。

虽然在脊髓损伤方面应用弱激光治疗已经取得可喜的结果,但目前这方面的研究不多。弱激光照射后脊髓所发生的病理变化仍不十分清楚,有必要进一步研究以阐明弱激光治疗神经损伤的确切机制,为其在临床治疗脊髓损伤提供依据。

弱激光临床应用存在的问题

目前,对于弱激光在临床治疗神经损伤疾病的确切疗效看法尚不一致。有研究表明,对晚期严重周围神经不完全损伤的患者采用 780 nm 激光进行治疗取得可喜的结果,18 名该类患者被随机分配到安慰剂组或低强度激光 (波长 780 nm , 功率 250 mW) 照射组。在治疗期内每天经皮对神经损伤区进行 3 h

的照射,对相应脊髓节段进行 2 h 的照射,在治疗结束的第 21 天、3 个月及 6 个月分别进行临床及电生理评估。结果表明,激光治疗组原先麻痹的肢体运动功能有明显改善,而且该组的电生理分析结果也明显改善^[27]。也有研究表明,以正中神经受压的腕管综合征病例为研究对象进行弱激光治疗时,弱激光治疗组与对照组比较没有明显变化^[28]。另外,弱激光在临床治疗神经损伤时各项参数的设定没有统一的标准,限制了其在临床的应用。这些参数包括:①弱激光类型及波长;②能量分布;③作用于靶组织的能量强度;④频率及振幅;⑤照射时间。采用不当的照射参数,激光治疗不但可能起不到治疗作用,反而会阻碍神经功能的恢复。因此在神经损伤治疗方面制定规范的激光治疗参数势在必行。

总的来说,弱激光在神经损伤方面的研究进展很快,在神经损伤方面弱激光治疗是一种有效的治疗措施,但其确切作用机制仍未阐明,这方面仍需进一步的研究,此外就弱激光在临床方面使用的有效性仍需做大量的工作。

参 考 文 献

- [1] Chen YS, Hsu SF, Chiu CW, et al. Effect of low-power pulsed laser on peripheral nerve regeneration in rats. *Microsurgery*, 2005, 25: 83-89.
- [2] Rochkind S. Stimulation effect of laser energy on the regeneration of traumatically injured peripheral nerves. *Morphogenesis and Regeneration*, 1978, 83: 25-27.
- [3] Amat A, Rigau J, Waynant RW, et al. The electric field induced by light can explain cellular responses to electromagnetic energy: a hypothesis of mechanism. *Photochem Photobiol*, 2006, 82: 152-160.
- [4] Kreisler M, Christoffers AB, Willershausen B, et al. Effect of low-level GaAlAs laser irradiation on the proliferation rate of human periodontal ligament fibroblasts: an in vitro study. *J Clin Periodontol*, 2003, 30: 353-358.
- [5] Gagliardi S, Atlante A, Passarella S. A novel property of adenine nucleotides: sensitivity to helium-neon laser in mitochondrial reactions. *Biochem Mol Biol Int*, 1997, 41: 449-460.
- [6] Wollman Y, Rochkind S. In vitro cellular processes sprouting in cortex microexplants of adult rat brains induced by low power laser irradiation. *Neurol Res*, 1998, 20: 470-472.
- [7] Gigo-Benato D, Geuna S, de Castro Rodrigues A, et al. Low-power laser biostimulation enhances nerve repair after end-to-side neurorrhaphy: a double-blind randomized study in the rat median nerve model. *Laser Med Sci*, 2004, 19: 57-65.
- [8] Shin DH, Lee E, Hyun JK, et al. Growth-associated protein-43 is elevated in the injured rat sciatic nerve after low power laser irradiation. *Neurosci Lett*, 2003, 344: 71-74.
- [9] Snyder SK, Byrnes KR, Borke RC, et al. Quantification of calcitonin gene-related peptide mRNA and neuronal cell death in facial motor nuclei following axotomy and 633nm low power laser treatment. *Lasers Surg Med*, 2002, 31: 216-222.
- [10] Ehrlicher A, Betz T, Stuhmann B, et al. Guiding neuronal growth with light. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 16024-16028.
- [11] Van Breugel HH, Bar PR. He-Ne laser irradiation affects proliferation of cultured rat Schwann cells in a dose-dependent manner. *Neurocytology*, 1993, 22: 185-190.

- [12] Geuna S, Raimondo S, Nicolino S, et al. Schwann-cell proliferation in muscle-vein combined conduits for bridging rat sciatic nerve defects. *Reconstr Microsurg*, 2003, 19:119-123.
- [13] Rochkind S, Nisson M, Razon N, et al. Electrophysiological effect of HeNe laser on normal and injured sciatic nerve in the rat. *Acta Neurochir(Wien)*, 1986, 83:125-130.
- [14] Khullar SM, Brodin P, Messelt EB, et al. The effects of low level laser treatment on recovery of nerve conduction and motor function after compression injury in the rat sciatic nerve. *Eur Oral Sci*, 1995, 103: 299-305.
- [15] Anders JJ, Borke RC, Woolery SK, et al. Low power laser irradiation alters the rate of regeneration of the rat facial nerve. *Lasers Surg Med*, 1993, 13:72-82.
- [16] Rochkind S, Ouaknine GE. New trend in neuroscience: low-power laser effect on peripheral and central nervous system. *Neurol Res*, 1992, 14:2-11.
- [17] Rochkind S, Barr-Nea L, Razon N, et al. Stimulatory effect of He-Ne low dose laser on injured sciatic nerves of rats. *Neurosurgery*, 1987, 20:843-847.
- [18] Shamir MH, Rochkind S, Sandbank J, et al. Double-blind randomized study evaluating regeneration of the rat transected sciatic nerve after suturing and postoperative low-power laser treatment. *Reconstr Microsurg*, 2001, 17: 133-137.
- [19] Miloro M, Halkias LE, Mallery S, et al. Low-level laser effect on neural regeneration in Gore-Tex tubes. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2002, 93:27-34.
- [20] Rochkind S, Nisson M, Alon M, et al. Effects of laser irradiation on the spinal cord for the regeneration of crushed peripheral nerve in rats. *Lasers Surg Med*, 2001, 28:216-219.
- [21] Turner J, Hode L. Laser therapy: clinical practice and scientific background. Grängesberg, Sweden: Prima Books, 2003:380-434.
- [22] Byrnes KR, Wu X, Waynant RW, et al. Low power laser irradiation alters gene expression of olfactory ensheathing cells in vitro. *Lasers Surg Med*, 2005, 37:161-171.
- [23] 沈奕, 董英海, 朱菁. 低能量激光血管内照射对脊髓损伤的修复作用. *中国临床康复*, 2005, 9:22-23.
- [24] 尹振春, 董英海, 朱菁, 等. He-Ne 激光对急性脊髓损伤总 NOS、iNOS 和 ET-1 的影响. *应用激光*, 2005, 25:214-216.
- [25] Rochkind S, Shahar A, Amon M, et al. Transplantation of embryonal spinal cord nerve cells cultured on biodegradable microcarriers followed by low power laser irradiation for the treatment of traumatic paraplegia in rats. *Neurol Res*, 2002, 24:355-360.
- [26] Byrnes KR, Waynant RW, Ilev IK, et al. Light promotes regeneration and functional recovery and alters the immune response after spinal cord injury. *Lasers Surg Med*, 2005, 36:171-185.
- [27] Gigo-Benato D, Geuna S, Rochkind S. Phototherapy for enhancing peripheral nerve repair: a review of the literature. *Muscle Nerve*, 2005, 31:694-701.
- [28] Ysla R, McAuley R. Effects of low power infra-red laser stimulation on carpal tunnel syndrome: a double-blind study. *Arch Phys Med Rehabil*, 1985, 66:577.

(修回日期:2006-12-18)

(本文编辑:熊芝兰)

· 消息 ·

第 11 届全军康复与理疗学术大会纪要

第 11 届全军康复与理疗学术大会于 2007 年 4 月 21 至 23 日在北京国际展览中心隆重举行。大会由海军总医院理疗科主办。本次会议邀请到了总后卫生部领导,以及来自国内军内康复理疗界的老前辈南登崑教授、卓大宏教授、陈景藻教授等嘉宾。大会共收到论文 188 篇,参加大会的军内代表 87 人,军外代表及嘉宾 19 人。大会主题演讲 5 人,大会发言 28 人。

本次大会的主题是“构建康复医学交流平台,推进军队康复事业发展”。大会得到了总后卫生部首长及各级领导的高度重视,总后卫生部科训局李亚平助理亲临大会作指示;国内著名康复医学专家鼎力相助;全军康复理疗专业的同仁们的倍加关心。大会期间,全军各单位的康复与理疗同仁们汇报了近年来取得的工作和科研成果。本次大会的学术交流内容广泛丰富,内涵深,水平高,涉及到了临床康复理疗,传统康复,疼痛治疗,学科建设等等多个领域,涌现出了许多新技术、新业务、新观念,解决了许多困扰多年的难题。同时本次大会期间新一届的全军康复与理疗专业委员会也举行了工作会议,并首次成立了 5 个分专业委员会,选出了百余名分专业委员会组成人员,使全军康复理疗学术队伍更加壮大。

大会还表彰了 9 所工作比较好的医院,分别是西南医院、301 医院理疗科、304 医院、成都总医院、广州总医院、海军总医院、大坪医院、武汉总医院和航空医学研究所医院。

当前,全军康复理疗专业还存在许多不足,如学科发展不平衡,人才素质待提高等。希望本次大会能促进军内外的康复理疗事业的发展。

广州军区武汉总医院 赵力力