

近红外光在阿尔茨海默病中应用的研究进展

程婷婷^{1,2} 田峻² 舒晴² 贾绍辉¹ 胡艳²

¹武汉体育学院,武汉 430079; ²武汉大学中南医院骨科康复科,武汉 430062

通信作者:胡艳,Email:392062395@qq.com

【摘要】阿尔茨海默病是一种常见的神经系统退行性疾病,发病率逐年增加,其会对患者的行为、言语、视觉空间定向和运动系统等多方面功能造成影响,目前尚缺乏特效治疗药物。近红外光(NIR)作为一种非侵入性神经调控技术,可无创作用于病灶脑区,延缓阿尔茨海默病的发展进程。本文就 NIR 在阿尔茨海默病中应用的研究进展作一综述,旨在为该疾病无创治疗技术的开发应用提供参考。

【关键词】 阿尔茨海默病;非侵入性神经调控技术;近红外光;作用机制

基金项目:国家自然科学基金青年项目(82202808)

Funding: National Natural Science Foundation of China (82202808)

DOI:10.3760/cma.j.cn421666-20240201-00106

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种与衰老有关的神经系统退行性疾病,发病隐匿,且呈进行性和不可逆性发展,是影响老年人群生活质量的主要疾病之一^[1]。记忆障碍和认知障碍是 AD 患者常见的功能障碍^[2]。随着病情的进展,AD 患者将逐渐失去自我照料能力,终末期患者的日常生活几乎完全依赖于他人,给家庭和社会带来沉重的精神负担和经济负担。《2018 年世界阿尔茨海默病报告》显示,预计到 2050 年,全球将有超过 1.52 亿的人口患有 AD^[3]。目前,药物干预是治疗 AD 的常用方法,如乙酰胆碱酯酶抑制剂、N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂以及改善 AD 情绪症状的 5-羟色胺类药物等^[4]。但迄今为止,上述药物的应用并不能逆转 AD 病程的进展,也不能使患者达到临床治愈。因此,许多学者致力于研究 AD 的发病机制,并积极开拓新的治疗靶点。

近红外光(near-infrared light, NIR)是一种常用的光生物调节技术,波长一般为 600~2500 nm^[5-6]。与其它光相比, NIR 对组织的穿透性更强,能够以特定的波长进入人体的深层组织^[7]。此外,其还具有产生生物刺激和光化学效应的作用,可以调节免疫系统、神经系统、血液循环系统功能和组织代谢水平^[8]。近年来,有学者提出, NIR 作为一种无创性神经调控技术,可用于脑卒中^[9]、创伤性脑损伤^[10]、神经退行性疾病^[11-13]的治疗中,以改善脑部功能。据统计, NIR 主要通过两种方式作用于病灶脑区:一种为经颅式^[14],即光从外部以无创形式传入大脑,依次经过头皮、骨膜、颅骨、脑膜和大脑皮质等,最终在病灶脑区引起神经生物学变化;另一种为鼻内式^[15],该方式又被细分为鼻孔便携式和深鼻植入式,前者是将一个或两个配备小型激光或者发光二极管的便携式探头插入鼻孔;后者是通过筛板和蝶窦等将光传递到更深层,如腹侧额叶、腹侧眶前皮质和海马体等,但值得注意的是,深鼻植入式目前尚未见应用。为了探究 NIR 在 AD 中的应用,本课题组检索了 1985 年至 2023 年发表的文献,就 NIR 在 AD 中的作用机制、相关的动物研究与临床研究进展及所存在的不足等作一综述。

NIR 在 AD 中应用的基础研究

一、NIR 可减轻 β 淀粉样蛋白的沉积

AD 的特征性病理改变为 β 淀粉样蛋白在细胞外形成神经炎性斑,以及过度磷酸化的 Tau 蛋白在细胞内形成神经原纤维缠结^[16]。AD 患者脑中斑块的形成需经过一系列复杂的病理过程,其中 β 淀粉样蛋白的产生与清除之间的平衡发挥着重要作用,一方面, β 淀粉样蛋白会抑制兴奋性神经递质释放,引起突触障碍,进而导致脑内神经元 Tau 蛋白过度磷酸化^[17];另一方面, β 淀粉样蛋白的沉积会引起一氧化氮、活性氧、促炎细胞因子及趋化因子等不断释放,最终引起神经细胞变性和坏死^[18]。

近年来,已有许多研究证实了光生物调节技术可以减少 β 淀粉样蛋白引起的神经元变性,并改善 AD 患者的认知障碍^[19]。Zinchenko 等^[20]对 AD 模型小鼠进行了 9 d 的 NIR 干预,结果显示,AD 模型小鼠的记忆和神经认知功能缺陷明显改善,且大脑中的 β 淀粉样蛋白斑块明显减少。有研究者在 β 淀粉样前体蛋白/早老素 1 双转基因小鼠模型中也观察到了类似的结果,经过 4 周的 NIR 干预,小鼠皮质和海马体中 β 淀粉样蛋白的数量明显减少^[21]。Oron 等^[22]将 AD 模型小鼠分为假刺激组和实验组,经过 2 个月的 NIR 干预后,实验组小鼠的记忆和空间学习能力改善,其大脑对 β 淀粉样蛋白的吞噬活性增加。上述研究结果提示, NIR 干预可减轻 β 淀粉样蛋白的沉积,这可能是 NIR 治疗 AD 的机制之一。

二、NIR 可改善 Tau 蛋白的过度磷酸化

Tau 蛋白与微管之间的关系密切,对于维持树突与轴突间的稳定性十分重要^[13]。研究表明, Tau 蛋白可以通过稳定 β -连环蛋白,减少神经元的急性凋亡^[6]。过度磷酸化会导致 Tau 蛋白与微管的亲和力下降,维持细胞结构的能力减弱,使其二级结构发生改变,形成 Tau 聚集体,进而导致 AD 的发病概率极大增加^[23]。许多研究者认为,针对 Tau 的干预措施或许会减缓或阻断 AD 的进展。Comerota 等^[24]对仅存在 Tau 蛋白聚集的小鼠进行了 NIR 干预,4 周后,与假刺激组相比,实验组小鼠皮质

和海马体突触等部位的 Tau 蛋白水平均有所下降,认知功能障碍有所改善。对 K369I Tau 转基因模型小鼠进行 4 周 NIR 干预后,发现小鼠大脑皮质、海马体中的 Tau 蛋白以及氧化应激标志物几乎降低至野生型小鼠的水平^[21]。上述研究结果提示,NIR 治疗可改善 Tau 蛋白的过度磷酸化。

三、NIR 可改善线粒体障碍

线粒体是细胞产生能量的主要来源,对细胞存活至关重要,可参与调节蛋白的裂变和融合过程^[25-26]。研究显示,线粒体在裂变和融合的过程中,可能会出现能量不平衡的现象,导致线粒体碎片化、神经元死亡^[27]。还有研究发现,AD 早期阶段的线粒体功能会出现一些改变,包括融合蛋白裂变比率升高、线粒体动态失衡、自噬活性增强、抗氧化能力降低、三磷酸腺苷障碍等^[28-29]。值得关注的是,有细胞试验和 AD 模型小鼠的动物实验表明,线粒体损伤仅仅发生在 AD 的早期^[30]。因此,改善线粒体动力学和生物能量学可能是早期干预 AD 的有效靶点。

NIR 作用于线粒体的机制可能有:①通过平衡裂变和融合蛋白水平,恢复线粒体动力学,从而抑制线粒体碎片化;②抑制 β 淀粉样蛋白诱导的线粒体膜电位崩溃;③通过调节 B 细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)以及线粒体的抗氧化能力,维持线粒体稳定^[31]。有研究表明,突触功能的损伤可能会引起线粒体动力学发生异常,从而加重 β 淀粉样蛋白沉积^[32]。因此,改善突触功能可能是平衡线粒体动力学的关键点。Comerota 等^[33]研究发现,与假刺激对照组相比,NIR 干预可提高 AD 模型小鼠的突触线粒体膜电位,增加突触线粒体数量,减少线粒体对 β 淀粉样蛋白沉积的影响。有动物试验结果也证实,对 AD 模型小鼠进行 6 个月的 NIR 照射后,小鼠大脑中 β 淀粉样蛋白沉积和炎症标志物的表达减少,线粒体功能和 C-Fos 蛋白明显增加,小鼠的神经功能明显改善^[13]。上述研究结果提示,NIR 治疗可以改善线粒体功能障碍,从而改善 AD 的部分病理变化。

四、NIR 可减轻神经炎症

脑内神经炎症多产生于小胶质细胞和星形胶质细胞^[34]。通常情况下,小胶质细胞具有两种形态,即 M1 型和 M2 型,M1 型小胶质细胞呈变形虫形状,具有高流动性,可分泌促炎细胞因子;M2 型小胶质细胞可产生抗炎细胞因子,抑制神经损伤,促进组织修复,从而发挥神经保护作用^[35]。当小胶质细胞受到 β 淀粉样蛋白寡聚体、过度磷酸化的 Tau 蛋白等因素影响而被激活时,会极化为 M1 型,此时处于激活状态的小胶质细胞会因形态发生改变而导致吞噬功能受损,进而释放多种炎症因子,如白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α),加速 AD 进展^[36]。A2 型星形胶质细胞可被神经炎症诱导转变为 A1 型星形胶质细胞,其可上调补体级联基因的表达(如 C3),并产生 TNF- α 、 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)等促炎因子,导致神经元和少突胶质细胞死亡^[37]。在 AD 中,神经炎症将会导致 β 淀粉样蛋白沉积增加和 Tau 蛋白过度磷酸化,加重神经炎症,增强蛋白质错误折叠^[38]。因此,控制神经炎症或将成为治疗 AD 等神经退行性疾病的一种有效手段。

已有研究证实,NIR 可以通过抑制星型胶质细胞活性氧产生和促炎因子表达,减轻氧化应激和炎症反应^[39]。Yang 等^[40]

对 2 月龄的转基因 AD 大鼠进行了 16 个月 NIR 干预,免疫荧光和免疫印迹结果显示,大鼠的小胶质细胞和星形胶质细胞从神经毒性表型(小胶质细胞 M1 型和星形胶质细胞 A1 表型)转变为神经营养表型(小胶质细胞 M2 型和星形胶质细胞 A2 表型)。

有研究表明,肥胖可以使患 AD 的风险增加 3 倍,减轻肥胖引起的神经炎症或许可以延缓 AD 的进展^[41-42]。Saieva 等^[43]对 C57B/6J 雌性小鼠进行了每周 5 次的 NIR 干预,结果显示,高脂饮食组小鼠海马体和皮质区域 M1 型小胶质细胞标志物 CD68 和星形胶质细胞标志物胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)表达减少,促炎因子 IL-1 β 和 TNF- α 水平降低,脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的表达水平明显升高。Tao 等^[44]的研究表明,NIR 可以通过增强小胶质细胞的吞噬功能,达到减轻炎症的效果。上述研究结果提示,NIR 可以促使小胶质细胞或星形胶质细胞发生极化,进而减轻神经炎症。

五、NIR 可抑制细胞的异常凋亡

细胞凋亡是指机体在生理或病理条件下,为了维持自身内环境稳态,通过基因调控而产生的主动、有序的细胞死亡^[45]。在生理条件下,机体可以通过清除受损或不必要的细胞来调节细胞内稳态,从而维持细胞功能,在生化过程以及系统发育中具有重要作用^[12]。但在病理条件下,细胞异常凋亡可导致机体组织损伤。研究发现,在小鼠大脑中可以检测到细胞的异常凋亡^[44]。因此,对细胞的异常凋亡进行干预、促进细胞存活或许是治疗 AD 的一个新方向。

Shefir 团队^[46]将骨骼肌卫星细胞放置于 NIR 低水平激光下照射 24 h,结果显示,细胞的抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达增强,促凋亡蛋白 Bax 表达降低。有研究报道,NIR 可以激活蛋白激酶 B,从而抑制细胞凋亡^[47]。此外,NIR 还可以通过蛋白激酶 B/糖原合成酶激酶 3 β / β -连环蛋白信号通路促进神经元的存活,抑制凋亡^[48]。上述研究结果提示,抑制细胞异常凋亡是 NIR 治疗 AD 的重要策略之一。

六、NIR 通过增加神经营养因子减轻树突萎缩

BDNF 在神经元存活、神经发生、突触可塑性和认知等过程中发挥着重要作用^[23, 49]。BDNF 缺乏将会引起树突萎缩,导致 β 淀粉样蛋白的神经毒性增加,进而加重 AD 引发的认知功能障碍^[50]。有研究发现,海马体中 BDNF 的下调发生在 AD 早期^[51]。有研究对 β 淀粉样蛋白前体蛋白/早老素 1 双转基因小鼠进行 NIR(波长 632.8 nm)干预,结果发现,与对照组相比,实验组小鼠的树突棘丢失数量较少,树突的形态变化改善,BDNF 表达明显增加^[52]。提示上调 BDNF 水平可能是 NIR 减轻树突萎缩的重要机制。

NIR 在 AD 中应用的临床研究

一、NIR 可改善 AD 患者的认知功能障碍

进行性认知功能障碍是 AD 患者的常见临床症状之一,随着年龄的增长,患者疾病晚期的记忆功能严重减退,日常生活能力逐渐丧失^[53]。受 NIR 相关基础研究的启发,Berman 等^[31]将 NIR 应用于 11 例 AD 患者,经过 28 d 的干预,对患者开展简易精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE)和定量脑电图检查,结果显示,患者的注意力和记忆力明显改善。国内也开展了类似的研究,结果表明,经过 NIR 干预的 AD 患者,

其阿尔茨海默病评定量表-认知 (Alzheimer's disease assessment scale-cognitive section, ADAS-cog) 和 MMSE 评分均有所改善^[54]。研究显示,随着 AD 病程的进展,大脑默认网络模式 (default mode network, DMN) 的失调现象会逐渐显现^[55]。因此,干预 DMN 中的皮质区域或许可以改善 AD 患者的认知功能障碍。

Saltmarche 等^[56]将经颅 NIR 和鼻内 NIR 应用于 AD 患者的 DMN 特定皮质节点,经过 12 周的干预,结果显示,AD 患者治疗后 MMSE 评分平均提高了 2.6 分,ADAS-cog 评分平均下降了 6.73 分,提示 AD 患者的认知功能、日常生活能力、生活质量均有所改善;此外,经 NIR 治疗后的患者,睡眠质量明显提高,发怒和焦虑状况减少。提示 NIR 对 AD 患者的有益影响包括提高认知功能、改善睡眠质量、调整情绪状态。

二、NIR 有助于增加 AD 患者的脑血流量

“血管假说”是研究 AD 发病机制的一个热门方向,该假说认为,血管疾病导致的脑灌注不足将会引起神经元死亡和认知功能障碍,AD 中淀粉样斑块和神经原纤维缠结也可能是因血液供应不足所致^[32]。核磁共振成像结果显示,AD 患者大脑动脉环的脑血流量较正常人低 20%^[57]。有研究表明,经过 NIR 干预后,AD 患者脑内细胞色素氧化酶、氧合血红蛋白、总血红蛋白浓度显著增加,且线粒体代谢和血流动力学之间呈线性相关,说明 NIR 具有改变辐射区域血流动力学的作用^[23]。此外,Iosifescu 等^[58]和 Chao 等^[59]的研究结果均显示,NIR 可以提高 AD 患者的脑血流灌注水平,增强大脑不同区域间的功能连接,改善线粒体功能障碍。上述研究结果提示,NIR 可以调节 AD 患者的脑血流量,减少神经元死亡,促进神经功能恢复。

不足

NIR 在 AD 治疗中有着巨大的潜力,但因技术不够成熟,其相关研究仍然处于探索和发展阶段。目前,NIR 技术在应用方面存在的不足主要有:①剂量参数的选择尚无统一标准,不同波长、不同能量密度的 NIR 对线粒体功能和神经元活动的影响不同^[60];②治疗靶区的精准度不够,由于 NIR 的作用深度有限,且在进入组织时,波的时间和形状会发生轻微扭曲,会在一定程度上对 NIR 的疗效造成影响^[61];③至今,有关 NIR 在 AD 中应用的研究主要针对的是动物模型,且相关细胞和分子机制尚未完全阐明;④有关 NIR 在 AD 中应用的临床研究较少,且样本量小、研究时间短,未能揭示其长期的应用效果。此外,虽然目前有关 NIR 的临床研究尚未见明显不良反应的相关报道,但在实际应用中,仍然需要严格把控其禁忌证,如患者患有高血压、慢性阻塞性肺疾病、肿瘤 (尤其是颅内肿瘤)、重度抑郁症、癫痫、心脏病、急性缺血性或出血性脑卒中等疾病时,一般不给予 NIR 治疗^[8, 31]。

综上所述,将 NIR 广泛应用于临床还需进行长期、深入的研究。今后,应开展多中心的基础研究和临床研究,进一步探索 AD 的发病机制和 NIR 用于 AD 治疗的作用机制,优化 NIR 刺激方案并形成其应用于 AD 的剂量参数标准,从而为 AD 的防治提供更多助力。

参 考 文 献

[1] 汪霄荣,陈颖,徐冬艳,等.阿尔茨海默病认知损害的非药物治疗研

究进展[J].中国临床神经科学,2022,30(4):436-441.DOI:1008-0678(2022)04-0436-06.

- [2] Ballard C, Gauthier S, Corbett A, et al. Alzheimer's disease[J]. Lancet, 2011, 377(9770):1019-1031. DOI: 10.1016/s0140-6736(10)61349-9.
- [3] Weller J, Budson A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment[J]. F1000Res, 2018, 7: F1000. DOI: 10.12688/f1000research.14506.1.
- [4] 王党珍,王涛.阿尔茨海默病的治疗药物进展[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2023,30(6):439-445. DOI: 1008-0678(2022)04-0436-06.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Salehpour F, Mahmoudi J, Kamari F, et al. Brain photobiomodulation therapy: a narrative review[J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(8): 6601-6636. DOI: 10.1007/s12035-017-0852-4.
- [8] Nizamutdinov D, Ezeudu C, Wu E, et al. Transcranial near-infrared light in treatment of neurodegenerative diseases[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 965788. DOI: 10.3389/fphar.2022.965788.
- [9] Camacho AD, Reyes MB, Cujar SA. A systematic review of the effective laser wavelength range in delivering photobiomodulation for pain relief in active orthodontic treatment[J]. Int Orthod, 2020, 18(4): 684-695. DOI: 10.1016/j.ortho.2020.08.008.
- [10] Janzadeh A, Nasirinezhad F, Masoumpoor M, et al. Photobiomodulation therapy reduces apoptotic factors and increases glutathione levels in a neuropathic pain model[J]. Lasers Med Sci, 2016, 31(9): 1863-1869. DOI: 10.1007/s10103-016-2062-0.
- [11] Hamblin MR. Photobiomodulation for traumatic brain injury and stroke[J]. J Neurosci Res, 2018, 96(4): 731-743. DOI: 10.1002/jnr.24190.
- [12] 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.
- [13] De Taaboda L, Yu J, El-Amouri S, et al. Transcranial laser therapy attenuates amyloid- β peptide neuropathology in amyloid- β protein precursor transgenic mice[J]. J Alzheimer's Dis, 2011, 23(3): 521-535. DOI: 10.3233/jad-2010-100894.
- [14] Johnstone DM, Moro C, Stone J, et al. Turning on lights to stop neurodegeneration: the potential of near infrared light therapy in Alzheimer's and Parkinson's disease[J]. Front Neurosci, 2016, 9: 500. DOI: 10.3389/fnins.2015.00500.
- [15] Salehpour F, Gholipour-Khalili S, Farajdokht F, et al. Therapeutic potential of intranasal photobiomodulation therapy for neurological and neuropsychiatric disorders: a narrative review[J]. Rev Neurosci, 2020, 31(3): 269-286. DOI: 10.1515/revneuro-2019-0063.
- [16] Jr CR, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2018, 14(4): 535-562. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.02.018.
- [17] Masters CL, Simms G, Weinman NA, et al. Amyloid plaque core protein

- in Alzheimer disease and Down syndrome[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1985, 82(12):4245-4249. DOI: 10.1073/pnas.82.12.4245.
- [18] Kitazawa M, Yamasaki TR, LaFerla FM. Microglia as a potential bridge between the amyloid beta-peptide and tau [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2004, 1035:85-103. DOI: 10.1196/annals.1332.006.
- [19] Zhang L, Xing D, Zhu D, et al. Low-power laser irradiation inhibiting A β 25-35-induced PC12 cell apoptosis via PKC activation[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2008, 22(1-4):215-222. DOI: 10.1159/000149799.
- [20] Zinchenko E, Navolokin N, Shirokov A, et al. Pilot study of transcranial photobiomodulation of lymphatic clearance of beta-amyloid from the mouse brain: breakthrough strategies for non-pharmacologic therapy of Alzheimer's disease [J]. *Biomed Opt Express*, 2019, 10(8):4003-4017. DOI: 10.1364/boe.10.004003.
- [21] 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.
- [22] Oron A, Oron U. Low-level laser therapy to the bone marrow ameliorates neurodegenerative disease progression in a mouse model of Alzheimer's disease: a minireview [J]. *Photomed Laser Surg*, 2016, 34(12):627-630. DOI: 10.1089/pho.2015.4072.
- [23] Wang ZH, Xiang J, Liu X, et al. Deficiency in BDNF/TrkB neurotrophic activity stimulates δ -secretase by upregulating C/EBP β in Alzheimer's disease [J]. *Cell Rep*, 2019, 28(3):655-669. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.06.054.
- [24] Comerota MM, Tumurbaatar B, Krishnan B, et al. Near infrared light treatment reduces synaptic levels of toxic Tau oligomers in two transgenic mouse models of human tauopathies [J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(5):3341-3355. DOI: 10.1007/s12035-018-1248-9.
- [25] Fu W, Liu Y, Yin H. Mitochondrial dynamics: biogenesis, fission, fusion, and mitophagy in the regulation of stem cell behaviors [J]. *Stem Cells Int*, 2019, 2019:9757201. DOI: 10.1155/2019/9757201.
- [26] Itoh K, Nakamura K, Iijima M, et al. Mitochondrial dynamics in neurodegeneration [J]. *Trends Cell Biol*, 2013, 23(2):64-71. DOI: 10.1016/j.tcb.2012.10.006.
- [27] Cadonic C, Sabbir MG, Albensi BC. Mechanisms of Mitochondrial Dysfunction in Alzheimer's Disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(9):6078-6090. DOI: 10.1007/s12035-015-9515-5.
- [28] Cabezas-Opazo FA, Vergara-Pulgar K, Pérez MJ, et al. Mitochondrial dysfunction contributes to the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015:509654. DOI: 10.1155/2015/509654.
- [29] Burté F, Carelli V, Chinnery PF, et al. Disturbed mitochondrial dynamics and neurodegenerative disorders [J]. *Nat Rev Neurol*, 2015, 11(1):11-24. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.228.
- [30] Yao J, Irwin RW, Zhao L, et al. Mitochondrial bioenergetic deficit precedes Alzheimer's pathology in female mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(34):14670-14675. DOI: 10.1073/pnas.0903563106.
- [31] 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.
- [32] Ramos-Cejudo J, Wisniewski T, Marmar C, et al. Traumatic brain injury and Alzheimer's disease: the cerebrovascular link [J]. *E Bio Medicine*, 2018, 28:21-30. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.01.021.
- [33] Comerota MM, Krishnan B, Tagliatalata G. Near infrared light decreases synaptic vulnerability to amyloid beta oligomers [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):15012. DOI: 10.1038/s41598-017-15357-x.
- [34] Calsolaro V, Edison P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions [J]. *Alzheimers Dement*, 2016, 12(6):719-732. DOI: 10.1016/j.jalz.2016.02.010.
- [35] Bohlen CJ, Friedman BA, Dejanovic B, et al. Microglia in brain development, homeostasis, and neurodegeneration [J]. *Annu Rev Genet*, 2019, 53:263-288. DOI: 10.1146/annurev-genet-112618-043515.
- [36] Leng F, Edison P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here [J]. *Nat Rev Neurol*, 2021, 17(3):157-172. DOI: 10.1038/s41582-020-00435-y.
- [37] Arranz AM, Strooper BD. The role of astroglia in Alzheimer's disease: pathophysiology and clinical implications [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(4):406-414. DOI: 10.1016/s1474-4422(18)30490-3.
- [38] Halle A, Hornung V, Petzold GC, et al. The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid-beta [J]. *Nature Immunol*, 2008, 9(8):857-865. DOI: 10.1038/ni.1636.
- [39] Yang X, Askarova S, Sheng W, et al. Low energy laser light (632.8 nm) suppresses amyloid- β peptide-induced oxidative and inflammatory responses in astrocytes [J]. *Neuroscience*, 2010, 171(3):859-868. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.09.025.
- [40] Yang L, Wu C, Parker E, et al. Non-invasive photobiomodulation treatment in an Alzheimer disease-like transgenic rat model [J]. *Theranostics*, 2022, 12(5):2205-2231. DOI: 10.7150/thno.70756.
- [41] Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission [J]. *Lancet*, 2020, 396(10248):413-446. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30367-6.
- [42] Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(6):2111-2117. DOI: 10.1172/jci57132.
- [43] Saieva S, Tagliatalata G. Near-infrared light reduces glia activation and modulates neuroinflammation in the brains of diet-induced obese mice [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):10848. DOI: 10.1038/s41598-022-14812-8.
- [44] Tao L, Liu Q, Zhang F, et al. Microglia modulation with 1070-nm light attenuates A β burden and cognitive impairment in Alzheimer's disease mouse model [J]. *Light Sci Appl*, 2021, 10(1):179. DOI: 10.1038/s41377-021-00617-3.
- [45] Kumari S, Dhapola R, Reddy DH. Apoptosis in Alzheimer's disease: insight into the signaling pathways and therapeutic avenues [J]. *Apoptosis*, 2023, 28(7-8):943-957. DOI: 10.1007/s10495-023-01848-y.
- [46] Shefer G, Partridge TA, Heslop L, et al. Low-energy laser irradiation promotes the survival and cell cycle entry of skeletal muscle satellite cells [J]. *J Cell Sci*, 2002, 115(Pt 7):1461-1469. DOI: 10.1242/jcs.115.7.1461.
- [47] Zhang H, Wei W, Zhao M, et al. Interaction between A β and Tau in the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(9):2181-2192. DOI: 10.7150/ijbs.57078.
- [48] Liang J, Liu L, Xing D. Photobiomodulation by low-power laser irradiation attenuates A β -induced cell apoptosis through the Akt/GSK3 β / β -catenin pathway [J]. *Free Radic Biol Med*, 2012, 53(7):1459-1467. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.08.003.

- [49] Tanqueiro SR, Ramalho RM, Rodrigues TM, et al. Inhibition of NMDA receptors prevents the loss of BDNF function induced by amyloid β [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 237. DOI: 10.3389/fphar.2018.00237.
- [50] Zuccato C, Cattaneo E. Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases [J]. *Nat Rev Neurol*, 2009, 5(6): 311-322. DOI: 10.1038/nrneuro.2009.54.
- [51] Gao L, Zhang Y, Sterling K, et al. Brain-derived neurotrophic factor in Alzheimer's disease and its pharmaceutical potential [J]. *Transl Neurodegener*, 2022, 11(1): 4. DOI: 10.1186/s40035-022-00279-0.
- [52] 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.
- [53] Amirrad F, Bousoik E, Shamloo K, et al. Alzheimer's disease: dawn of a new era [J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2017, 20: 184-225. DOI: 10.18433/j3vs8p.
- [54] Chen L, Xue J, Zhao Q, et al. A pilot study of near-infrared light treatment for Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2023, 91(1): 191-201. DOI: 10.3233/jad-220866.
- [55] Simic G, Babic M, Borovecki F, et al. Early failure of the default-mode network and the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2014, 20(7): 692-698. DOI: 10.1111/cns.12260.
- [56] 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.
- [57] Roher AE, Esh C, Kokjohn TA, et al. Circle of willis atherosclerosis is a risk factor for sporadic Alzheimer's disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(11): 2055-2062. DOI: 10.1161/01. Atv.0000095973.42032.44.
- [58] Iosifescu DV, Song X, Gersten MB, et al. Protocol report on the transcranial photobiomodulation for Alzheimer's disease (TRAP-AD) study [J]. *Healthcare (Basel)*, 2023, 11(14): 2017. DOI: 10.3390/healthcare11142017.
- [59] Chao LL. Effects of home photobiomodulation treatments on cognitive and behavioral function, cerebral perfusion, and resting-state functional connectivity in patients with dementia: a pilot trial [J]. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*, 2019, 37(3): 133-141. DOI: 10.1089/photob.2018.4555.
- [60] Yang L, Youngblood H, Wu C, et al. Mitochondria as a target for neuroprotection: role of methylene blue and photobiomodulation [J]. *Transl Neurodegener*, 2020, 9(1): 19. DOI: 10.1186/s40035-020-00197-z.
- [61] Henderson TA, Morris LD. Near-infrared photonic energy penetration: can infrared phototherapy effectively reach the human brain [J]. *Neuropsychiatric Dis Treat*, 2015, 11: 2191-2208. DOI: 10.2147/ndt.S78182.

(修回日期: 2024-09-25)

(本文编辑: 凌 琛)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对来稿中统计学处理的有关要求

1. 统计研究设计: 应交代统计研究设计的名称和主要做法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究); 实验设计(应交代具体的设计类型, 如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等); 临床试验设计(应交代属于第几期临床试验, 采用了何种盲法措施等)。主要做法应围绕 4 个基本原则(随机、对照、重复、均衡)概要说明, 尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

2. 资料的表达与描述: 用 $(\bar{x} \pm s)$ 表达近似服从正态分布的定量资料, 用 $M(Q_R)$ 表达呈偏态分布的定量资料; 用统计表时, 要合理安排纵横标目, 并将数据的含义表达清楚; 用统计图时, 所用统计图的类型应与资料性质相匹配, 并使数轴上刻度值的标法符合数学原则; 用相对数时, 分母不宜小于 20, 要注意区分百分率与百分比。

3. 统计分析方法的选择: 对于定量资料, 应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的, 选用合适的统计分析方法, 不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析; 对于定性资料, 应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件以及分析目的, 选用合适的统计分析方法, 不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析, 应结合专业知识和散布图, 选用合适的回归类型, 不应盲目套用简单直线回归分析, 对具有重复实验数据的回归分析资料, 不应简单化处理; 对于多因素、多指标资料, 要在一元分析的基础上, 尽可能运用多元统计分析方法, 以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理的解释和评价。

4. 统计结果的解释和表达: 当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$) 时, 应说明对比组之间的差异有统计学意义, 而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)的差别; 应写明所用统计分析方法的具体名称(如: 成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等), 统计量的具体值(如 $t = 3.45$, $\chi^2 = 4.68$, $F = 6.79$ 等), 应尽可能给出具体的 P 值(如 $P = 0.0238$); 当涉及到总体参数(如总体均数、总体率等)时, 在给出显著性检验结果的同时, 再给出 95% 可信区间。