

· 基础研究 ·

不同强度激光照射对溃疡性结肠炎大鼠炎症反应的影响

李猛 杜金刚 黄力平 刘畅格 韩玉山 韩秀娟

【摘要】目的 采用噻唑酮制作溃疡性结肠炎(UC)大鼠模型,观察不同强度激光照射对 UC 大鼠病理性炎症反应的影响,并探讨其可能作用机制。**方法** 共选取成年健康雄性 SD 大鼠 30 只,采用随机数字表法将其分为正常组(6 只)、UC 对照组(8 只)、200 mW 激光组(8 只)及 400 mW 激光组(8 只)。除正常组以外,其它大鼠均采用噻唑酮将其制成 UC 大鼠模型。两激光组大鼠于制模后分别给予相应功率激光照射,每天照射 1 次,每次照射 10 min,连续照射 10 d。每次激光照射结束后观察各组大鼠 UC 疾病活动指数(DAI),然后处死大鼠提取结肠组织制成标本,通过肉眼观察结肠病变并进行大体形态学损伤评分,计算结肠湿质量指数;另外取结肠标本行病理切片检查,观察激光照射后黏膜各层炎症、水肿及细胞浸润情况。**结果** 与 UC 对照组比较,400 mW 激光组大鼠体重显著提升($P < 0.05$),接近正常组体重($P > 0.05$),DAI 评分显著下降($P < 0.05$),黏膜上皮、黏膜固有层及黏膜下层厚度基本恢复正常($P > 0.05$),组织学损伤评分显著好转($P < 0.05$),结肠湿质量指数明显降低($P < 0.01$);病理检查发现黏膜溃烂、黏膜下水肿、炎性细胞浸润等现象均显著缓解,仅有少量炎性细胞浸润;而 200 mW 激光组经激光照射后,其上述各项指标均较 UC 对照组明显好转($P < 0.05$),但仍不及 400 mW 激光组恢复水平。**结论** 一定功率强度的激光照射对 UC 大鼠具有治疗作用,可显著减轻大鼠结肠组织病理性炎症反应,以患部黏膜下层水肿的改善情况尤为明显。

【关键词】 激光; 噻唑酮; 溃疡性结肠炎

The effect of laser irradiation on oxazolone-induced ulcerative colitis LI Meng*, DU Jin-gang, HUANG Li-ping, LIU Chang-ge, HAN Yu-shan, HAN Xiu-juan. * Department of Health & Exercise Science, Tianjin University of Sport, Tianjin 300381, China

Corresponding author: HUANG Li-ping, Email: hlping36@yahoo.com.cn

【Abstract】 Objective To observe any therapeutic effect of laser irradiation on pathological inflammatory reactions in ulcerative colitis (UC) induced by oxazolone, and to investigate possible mechanisms. **Methods** Six rats were selected as a normal control group. Another 24 rats with UC induced by oxazolone were randomly assigned to a UC model group ($n = 8$), a 400 mW laser group (161.3 mW/cm^2 , $n = 8$), and a 200 mW laser group (80.6 mW/cm^2 , $n = 8$). All the rats were fixed in custom-built devices. Those in the therapy groups were treated daily, 10 min per time, for 10 days. After the end of the last irradiation session, disease activity indexes (DAIs) were observed. Rats from every group were sacrificed 24 h after the last irradiation in order to observe any pathological changes in colon tissue, the weight of fresh ulcerated tissues, and gross changes in morphology. Colon segments were stained with hematoxylin-eosin and histological lesion scoring was performed under a light microscope. Any changes in inflammatory edema in the colonic mucous membrane were observed before and after laser irradiation. **Results** The UC model was successfully established. Average body weight in the 400 mW laser group increased significantly more than in the UC model group, approaching that of the normal control group. DAI decreased significantly. The thickness of the epithelial mucous membrane, lamina propria and submucosa was basically restored. Histological lesion scores also improved significantly, and the weight of fresh ulcerative tissue was significantly lower. Mucous membrane ulcers, submucosa edema and inflammatory cell infiltration all were alleviated significantly, merely presenting a few inflamed cells and small amounts of periphebitis. In the 200 mW laser group all these outcome measures improved significantly compared with the UC model group, but were not as good as in the 400 mW laser group, and the rats needed longer to recover. **Conclusion** Laser irradiation at 400 mW has advantages over 200 mW, and could significantly relieve the pathological inflammatory response in colonic tissue, decrease submucosa edema and a-

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2012.010.005

作者单位:300381 天津,天津体育学院健康与运动科学系(李猛、黄力平、刘畅格);天津市人民医院康复医学科(杜金刚、韩玉山、韩秀娟)

通信作者:黄力平,Email: hlping36@yahoo.com.cn

meliorate other symptoms of ulcerative colitis, at least in rats.

【Key words】 Lasers; Oxazolone; Ulcerative colitis

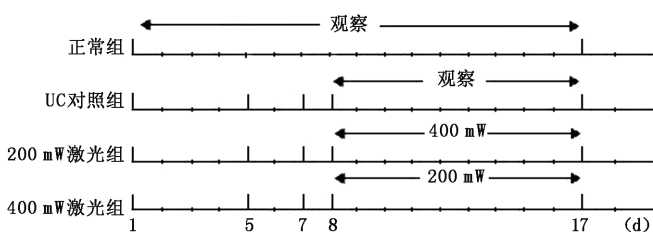
溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 归属于炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD), 其弥漫性分布的炎性反应可累及直肠、乙状结肠甚至降结肠、横结肠或整个结肠黏膜组织^[1], 该病迁延难愈, 治疗过程漫长且无特异性, 对患者生活质量造成严重影响^[2]。关于 UC 的病因及发病机制目前尚未明确, 据流行病学资料显示, UC 发病率在国内、外均有逐年增高趋势^[3], 全球 UC 发病率在 (0.5 ~ 24.5)/10 万之间, 发展中国家发病率较低, 北美及中欧国家发病率较高, 西欧地区 UC 发病率基本趋于稳定^[4]。

目前临床针对 UC 患者多采用药物治疗, 在用药期间 UC 患者症状有所减轻, 但停药或间断性用药有可能导致病情加重, 同时长期服药后身体不良反应较多, 故临床针对 UC 患者的治疗手段亟待改进^[2]。有研究发现低能量 He-Ne 激光对 UC 患者行穴位照射, 具有解痉镇痛、收敛止泻等功效^[5], 但其作用机制及相关病理学改变目前鲜见报道。基于上述背景, 本研究采用砷铝化镓 (Ga-Al-As) 激光体外照射 UC 大鼠结肠区, 观察干预前、后大鼠结肠组织病理学变化, 并探讨其可能作用机制。

材料与方法

一、动物分组与处理

共选取成年健康雄性 Sprague-Dawley (SD) 大鼠 30 只, 体质量 (300 ± 20) g, 均购于北京大学医学部实验动物科学部, 饲养环境 22 °C, 湿度 50%, 自然昼夜节律, 自由饮食, 大鼠经适应性喂养 1 周后采用随机数字表法将其分为正常组 (6 只)、UC 对照组 (8 只)、200 mW 激光组 (8 只) 及 400 mW 激光组 (8 只)。参照文献 [6-7] 介绍的方法将 UC 对照组、200 mW 激光组及 400 mW 激光组大鼠制成 UC 动物模型, 简要制模过程见图 1。



注: 第 1 天采用噻啉酮涂背致敏; 第 5 天进行第 1 次噻啉酮灌肠; 第 7 天进行第 2 次灌肠; 第 8 ~ 17 天激光组给予激光照射

图 1 本研究 UC 模型大鼠制模操作及制模后处理示意图

二、激光治疗

400 mW 激光组和 200 mW 激光组于制模结束后 (实验进行第 8 天时) 分别采用 Ga-Al-As 半导体激光照射结肠区, 选用北京产 SUNDOM-300IB 型激光治疗仪, 产生激光波长 810 nm, 输出功率 0 ~ 500 mW 连续可调, 出口处光斑直径 ≤ 10 mm。400 mW 激光组及 200 mW 激光组在进行激光照射前, 分别将激光治疗仪功率设定为 400 mW 和 200 mW, 每天照射 1 次, 每次持续 10 min, 连续照射 10 d。对照组大鼠亦于相同时间点将激光光纤对准结肠区, 但干预期间激光治疗仪设定为无能量输出。

三、溃疡性结肠炎疾病活动指数评分

于每次激光照射结束后采用溃疡性结肠炎疾病活动指数 (disease activity index, DAI) 对各组大鼠进行评定, 该评分系统主要包括 3 项指标, 分别是大鼠体质量下降百分率、大便性状及便血情况^[8], 具体计算方法如下: $DAI = (\text{大鼠体质量下降百分数} + \text{大便性状分数} + \text{便血分数}) / 3$ 。由于 UC 症状严重程度与 DAI 评分具有正相关性^[9], 如 DAI 评分下降则提示病情好转。

四、标本取材及病理切片制作

于最后一次激光照射结束 24 h 后, 采用 10% 水合氯醛按每千克体重 3 ml 腹腔注射麻醉处死大鼠, 迅速用手术器械剪开大鼠腹腔找到结肠, 钝性分离肠系膜及结肠周围脂肪组织, 沿肠系膜壁纵行剖开, 用冰生理盐水将肠内容物冲洗干净, 肉眼观察结肠腔黏膜变化。随后留取结肠标本称取结肠质量, 结肠湿质量指数 = 结肠湿质量 (g) / 处死前体质量 (kg); 然后将结肠病变组织剪成若干个不超过 1 cm³ 的小块, 留取数块并置于 40 g/L 甲醛溶液中固定, 次日进行 HE 病理切片染色, 通过光镜观察结肠病理改变。

五、结肠大体形态学评分及组织学损伤评分

本研究 UC 大鼠结肠大体形态学评分参考 Ekstrom^[10] 介绍的评分标准, 组织学损伤评分参照文献 [11], 包括上皮组织损伤和炎症浸润两个项目评分, 如组织学损伤评分或大体形态学损伤评分降低则提示病情好转。具体评分内容见表 1。

六、统计学分析

本研究所得计量数据以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 SPSS 16.0 版统计学软件包进行数据分析, 各组评分比较采用多个样本间比较的秩和检验 (Kruskal-Wallis H Test), 如果此检验结果 $P > 0.05$, 再进行两独立样本比较的秩和检验 (Mann-Whitney U), $P < 0.05$ 表示差异

具有统计学意义。

表 1 本研究 UC 大鼠结肠大体形态学损伤与组织学损伤评分标准^[10-11]

得分	组织学损伤评分项目		大体形态学损伤评分项目
	上皮组织损伤	炎症浸润	
0 分	未见损伤	未见浸润	未见损伤
1 分	杯状细胞少量丢失	隐窝周围有浸润	黏膜充血
2 分	杯状细胞大量丢失	黏膜肌层有浸润	溃疡面小于受损面积的 1/4
3 分	少量隐窝缺失及杯状细胞大量丢失	黏膜肌层大量炎症浸润和水肿	溃疡面接近受损面积的 1/4 ~ 1/2
4 分	大量隐窝缺失及杯状细胞大量丢失	黏膜下层大量炎症浸润和水肿	溃疡面大于或等于受损面积的 1/2

结 果

一、激光照射对 UC 大鼠体质量及 DAI 指数的影响

激光照射期间正常组及 400 mW 激光组无大鼠死亡, UC 对照组及 200 mW 激光组分别有 1 只、2 只大鼠死亡。在实验进行第 4 ~ 7 天制模期间, 由噻啉酮诱导的 UC 模型大鼠体质量较正常组明显下降 ($P < 0.01$)。从实验进行第 7 天开始, 各组 UC 大鼠体质量均逐渐增加, 但仍显著低于正常组水平 ($P < 0.01$)。400 mW 激光组在实验进行第 7 ~ 10 天期间, 其体质量变化与 UC 对照组相同, 之后逐渐增加, 至实验进行第 14 天时, 其体质量与实验进行第 1 天时的体质量一致, 之后并进一步增加。200 mW 激光组体质量在实验进行第 16 天后才开始增加, 明显晚于 400 mW 激光组, 且增长幅度也相对较小。在最后一次激光照射结束后, 发现 400 mW 激光组体质量显著高于 UC 对照组 ($P < 0.05$), 已基本恢复到正常组体质量水平 ($P > 0.05$), 而 200 mW 激光组体质量变化不明显, 与 UC 对照组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 且明显低于正常组水平 ($P < 0.05$)。

经 4 ~ 5 d 激光治疗后, 发现 400 mW 激光组大便略成型, 偶有稀软便, 无肉眼可见血便, 大便隐血试验偶见阳性, 状态佳, 此后每日 DAI 评分均较 UC 对照组及 200 mW 激光组显著下降 ($P < 0.05$); 经激光照射

7 d 后, 其 DAI 评分基本恢复至正常组水平。200 mW 激光组和 UC 对照组大鼠主要以稀便为主, 大便隐血试验阳性, 但无肉眼可见脓血便, 动物精神差, 毛发凌乱无光泽, 经激光照射 9 d 后其 DAI 评分才显著低于 UC 对照组水平 ($P < 0.05$)。

二、激光照射对 UC 大鼠肠黏膜及结肠湿质量指数的影响

UC 对照组大鼠主要以黏膜肌层和黏膜下层增厚为主, 水肿及炎症侵袭严重, 黏膜层由于黏液分泌细胞减少, 黏膜糜烂变薄, 通透性增加, 由黏膜和黏液形成的天然保护屏障消失, 黏膜肌层与黏膜下层较正常组明显增厚, 而黏膜上皮及黏膜固有层明显变薄。400 mW 激光组与 UC 对照组比较, 发现前者黏膜上皮及黏膜固有层明显增厚, 黏膜肌层则无明显改变, 黏膜下层炎症减轻, 水肿明显缓解; 200 mW 激光组也可见上述类似改变, 但改善幅度明显不及 400 mW 激光组。进一步对比 400 mW 激光组与 200 mW 激光组发现, 前者黏膜下层水肿明显改善 ($P < 0.01$), 而其它各层两激光组间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。具体数据见表 2。

经激光照射后, 发现 400 mW 激光组结肠湿质量指数显著低于 UC 对照组及 200 mW 激光组 ($P < 0.05$), 而仍高于正常组水平 ($P < 0.05$); 200 mW 激光组结肠湿质量指数与 UC 对照组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 均显著大于正常组水平 ($P < 0.05$)。各组大鼠结肠组织学损伤评分结果显示, UC 对照组肠黏膜损伤严重, 400 mW 激光组其结肠损伤情况较 UC 对照组显著减轻 ($P < 0.01$), 200 mW 激光组经激光照射后, 其结肠损伤情况也有改善趋势 ($P > 0.05$), 400 mW 激光组与 200 mW 激光组组织学损伤评分组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。具体数据见表 2。

三、激光照射后各组 UC 大鼠结肠病理组织学分析

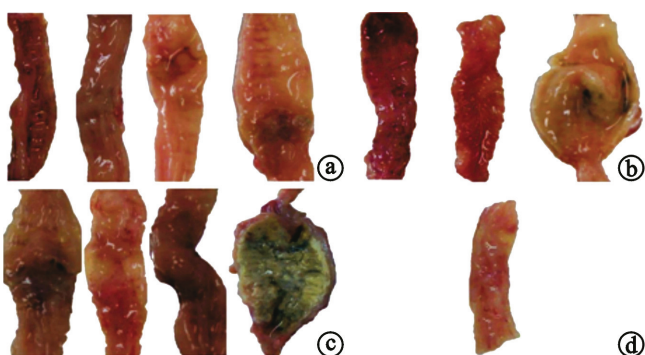
各组大鼠结肠肉眼观察结果详见图 2, 可见 UC 大鼠结肠病变 (如明显充血、水肿及溃疡) 主要发生在降结肠和乙状结肠部位, 病变呈连续性分布, 偶见肠表面

表 2 激光照射后各组 UC 大鼠结肠黏膜厚度、组织学损伤评分及结肠湿质量指数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	黏膜上皮 + 黏膜固有层 (μm)	黏膜肌层 (μm)	黏膜下层 (μm)	组织学损伤评分 (分)	结肠湿质量指数 (g/kg)
400 mW 激光组	8	74.5 ± 14.8 ^a	29.2 ± 9.9 ^c	30.3 ± 11.1 ^{ab}	4.4 ± 1.5 ^a	4.9 ± 0.7 ^{abc}
200 mW 激光组	6	70.6 ± 16.3 ^a	33.1 ± 9.3 ^c	57.5 ± 13.1 ^c	5.7 ± 1.4	6.2 ± 0.5 ^{ac}
UC 对照组	7	49.9 ± 13.6	31.0 ± 7.7 ^c	71.1 ± 32.7 ^c	6.1 ± 0.9	7.8 ± 0.7 ^c
正常组	6	71.7 ± 4.7 ^a	7.5 ± 1.6	27.8 ± 9.4	0	3.0 ± 0.5

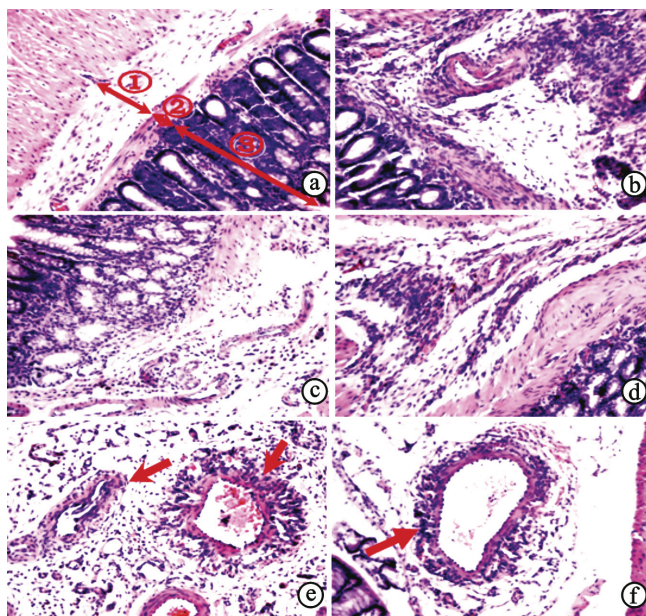
注: 与 UC 对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与 200 mW 激光组比较, ^b $P < 0.01$; 与正常组比较, ^c $P < 0.05$

有一层淡黄色覆盖物,边缘充血水肿,黏膜上皮坏死。400 mW 激光组经激光照射后,发现其黏膜水肿、充血及溃烂得到明显改善,偶见有小溃疡面未愈合。200 mW 激光组经激光照射后,发现黏膜溃疡面基本修复,但黏膜水肿及充血仍较严重。各组大鼠结肠镜下观察结果详见图 3,可见 UC 大鼠结肠黏膜糜烂、杯状细胞减少及大量炎性细胞浸润,黏膜各层厚度增加,肠腺体萎缩、消失,肠上皮渗透性增强,天然屏障遭到破坏,炎性细胞存在于黏膜固有层、黏膜肌层及黏膜下层,严重者浆膜层内也有少量炎性细胞浸润,可见淋巴细胞、浆细胞、嗜酸性粒细胞、分叶核炎性细胞、吞噬细胞增多。400 mW 激光组结肠黏膜内仍可见少量炎性



注:a 表示 400 mW 激光组;b 表示 200 mW 激光组;c 表示 UC 对照组;d 表示正常组

图 2 激光照射后 UC 大鼠结肠大体形态学观察(标本为自肛门向上 4~8 cm 结肠组织)



注:a 表示正常组(①为黏膜下层,②为黏膜肌层,③为黏膜上皮+黏膜固有层);b 表示 UC 对照组;c 表示 400 mW 激光组;d 表示 200 mW 激光组;e 示 400 mW 激光组血管周围有炎性细胞浸润;f 示 200 mW 激光组血管周围有炎性细胞浸润

图 3 激光照射后 UC 大鼠结肠病理切片观察(HE 染色, $\times 100$)

细胞浸润,主要是淋巴细胞和浆细胞,肠腺、杯状细胞未见萎缩、密度减低等改变,黏膜下层静脉壁周炎性细胞浸润明显。200 mW 激光组黏膜各层炎性细胞仍大量存在,静脉壁周炎性细胞浸润明显。

讨 论

噻唑酮是一种半抗原化学药物,已证实实验动物身体各部位接触噻唑酮后均可诱发接触性过敏反应^[12-13]。国内、外相关研究显示,由噻唑酮诱导的 UC 可能是一种白细胞介素 4 (interleukin-4, IL-4) 介导的 Th2 型炎症反应,其病理特征及炎性分布均类似于人类 UC^[7-8]。本实验采用噻唑酮制模后,发现 UC 大鼠结肠病理改变与张海强等^[7]制作的 UC 大鼠模型相似,如炎症存在于黏膜及黏膜下层,少数可达肌层等,提示 UC 大鼠模型制模成功。

本实验对 UC 大鼠模型给予不同剂量激光照射,两激光组大鼠每天照射 10 min 的总能量分别为 240 J 和 120 J,激光能流密度分别为 0.16 J/cm² 和 0.08 J/cm²,发现输出功率分别为 400 mW 和 200 mW 激光(波长均为 810 nm)照射对 UC 大鼠结肠组织的疗效不一,其中以 400 mW 激光照射消除 UC 大鼠黏膜下水肿的作用较为显著。

在目前临床实践及动物实验中,由于 700~900 nm 的低能量激光具有较好的穿透性而被广泛应用^[14-15]。激光在经过空气、表皮及皮下组织过程中均存在不同程度衰减,其中以穿透皮下组织的衰减幅度最大;另外由于白色会造成不同程度光反射^[16],本实验为尽量避免激光传递过程中的能量消耗,故对大鼠激光照射部位进行了剪毛处理。Maegawa 等^[17]采用 830 nm, 38.2 mW/mm² 激光直接照射暴露在体外的大鼠肠系膜 5 min,发现肠系膜温度增加 0.8~1.0℃,脉管直径增大,血液中的红细胞流速加快,即使在激光照射停止 20 min 后,血液流速仍处于较高水平,肠系膜局部小动脉微循环明显改善。相关研究表明,采用波长 810 nm、功率 10 mW 的激光照射(能流密度为 12~15 J/cm²)体外培养的血红细胞,发现细胞 ATP 酶活性明显增强;采用 200 mW 激光照射亦具有类似作用,但其生物学效应较微弱;采用 400 mW 激光照射则能显著抑制细胞膜对 Na⁺、K⁺ 的通透性,从而下调细胞膜 ATP 酶活性^[18];由于机体血管内皮细胞及其平滑肌细胞中的 Ca²⁺ 浓度变化依赖 ATP 酶的刺激^[17,19],故经 400 mW 激光照射后,细胞中 Ca²⁺ 浓度水平持续降低^[17];同时经激光照射后,机体血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)^[20]表达增强,能直接作用于血管内皮细胞,促进其增殖,提高血管通透性;另外在激光照射初始阶段还能增加一氧化氮含量,对血管舒

张亦具有一定促进作用^[20]。本实验中两激光组疗效存在差异,其可能原因是 400 mW 激光经表皮及皮下等组织时发生衰减,最终到达结肠部位的剂量与小剂量激光体外照射培养细胞时的剂量类似,从而出现 ATP 酶活性增强、血管通透性改善等生物学改变,有利于炎性介质及水肿消除;而 200 mW 激光照射到达结肠部位的剂量可能非常微弱,故对 UC 大鼠的疗效明显不及 400 mW 激光组。

另外有大量涉及激光照射体外培养细胞的实验结果显示,低强度半导体激光对小鼠腹腔巨噬细胞具有激活作用,可增强其免疫活性^[21];随着激光功率增加,巨噬细胞免疫活性也发生相应改变。Mester 等^[22]发现能流密度为 0.05 J/cm² 的激光照射能明显增强吞噬细胞功能,但当激光能流密度增加至 2~4 J/cm² 时,则对吞噬细胞功能产生抑制作用,提示激光照射对腹腔巨噬细胞吞噬功能的影响具有强度依赖效应。另外 Ohta^[23]采用能流密度为 2.17~651.00 mJ/cm² 的砷化镓半导体激光照射体外培养人淋巴细胞时发现,低能量激光照射不影响淋巴细胞对抗原的识别,主要影响淋巴细胞的分裂增殖功能。本实验中 400 mW 激光照射对 UC 大鼠的疗效显著优于 200 mW 激光照射,可能与较高能流密度激光对巨噬细胞的吞噬功能产生影响,从而促使局部炎性细胞及炎性因子消除有关。

总之,本研究结果表明,一定强度的激光照射可显著减轻 UC 大鼠结肠组织病理性炎症反应,以患部黏膜下水肿的改善幅度尤为显著;能流密度为 0.16 J/cm² 的激光对 UC 大鼠的疗效明显优于能流密度为 0.08 J/cm² 的激光,其机制可能与能流密度为 0.16 J/cm² 的激光照射能显著提高吞噬细胞活性及 VEGF 功能有关,其确切作用机制还有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Clara A, Judy HC. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*, 2009, 361:66-78.
- [2] Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*, 2007, 448:427-434.
- [3] Yun J, Xu CT, Pan BR. Epidemiology and gene markers of ulcerative colitis in the Chinese. *World J Gastroenterol*, 2009, 15:788-803.
- [4] Lakatos PL. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down. *World J Gastroenterol*, 2006, 12:6102-6108.
- [5] 卞学平, 王利军, 刘永连, 等. 氦-氖激光穴位照射治疗单纯慢性结肠炎. *中华理疗杂志*, 1990, 13:27-29.
- [6] 杜金刚, 刘畅格, 黄力平, 等. 激光治疗对噻唑酮诱导的溃疡性结肠炎大鼠细胞因子的影响. *中华物理医学与康复杂志*, 2011, 33:746-749.
- [7] 张海强, 李爱玲, 乔刚, 等. 阿泰宁对噻唑酮诱导的大鼠结肠炎模型的治疗作用. *世界华人消化*, 2008, 16:3036-3042.
- [8] Okayasu I, Hatakeyama S, Yamada M, et al. A novel method in the induction of reliable experimental acute and chronic ulcerative colitis in mice. *Gastroenterology*, 1990, 98:694-702.
- [9] 谢艳, 魏兵, 欧阳钦. 疾病活动指数在炎症性肠病诊治中的作用. *中华消化杂志*, 2001, 21:559-560.
- [10] Ekstrom CM. Oxazolone-induced colitis in rats: effects of budesonide, cyclosporin A, and 5-aminosalicylic acid. *Scand J Gastroenterol*, 1998, 33:174-179.
- [11] Alex P, Zachos NC, Nguyen T, et al. Distinct cytokine patterns identified from multiplex profiles of murine DSS and TNBS-induced colitis. *Inflamm Bowel Dis*, 2009, 15:341-352.
- [12] Ahlfors E, Czerkinsky C. Contact sensitivity in the murine oral mucosa. An experimental model of delayed-type hypersensitivity reactions at mucosal surfaces. *Clin Exp Immunol*, 1991, 86:449-456.
- [13] Ahlfors ER, Jonsson CC. Experimental T cell-mediated inflammatory reactions in the murine oral mucosa. Immunohistochemical characterization of resident and infiltrating cells. *Clin Exp Immunol*, 1996, 104:297-305.
- [14] Ito Y, Kennan RP, Watanabe E, et al. Assessment of heating effect in skin during continuous wave near infrared spectroscopy. *J Biomed Opt*, 2000, 5:383-390.
- [15] Basford JR, Hallman HO, Matsumoto JY, et al. Effect of 830 nm continuous wave laser diode irradiation on median nerve function in normal subjects. *Lasers Surg Med*, 1993, 13:597-604.
- [16] Stadler I, Lanzafame RJ, Oskoui P, et al. Alteration of skin temperature during low-level laser irradiation at 830 nm in a mouse model. *Photomed Laser Surg*, 2004, 22:227-231.
- [17] Maegawa Y, Itoh T, Hosokawa T, et al. Effects of near-infrared low-level laser irradiation on microcirculation. *Lasers Surg Med*, 2000, 27:427-437.
- [18] Kujawa J, Zavodnik L, Zavodnik I, et al. Effect of low-intensity (3.75-25 J/cm²) near-infrared (810 nm) laser radiation on red blood cell ATPase activities and membrane structure. *J Clin Laser Med Surg*, 2004, 22:111-117.
- [19] Nasu F, Tomiyasu K, Inomata K, et al. Cytochemical effects of GaAlAs diode laser radiation on rat saphenous artery calcium ion dependent adenosine triphosphatase activity. *Laser Ther*, 1989, 11:89-92.
- [20] Silva TC, Oliveira TM, Sakai VT, et al. In vivo effects on the expression of vascular endothelial growth factor-A165 messenger ribonucleic acid of an infrared diode laser associated or not with a visible red diode laser. *Photomed Laser Surg*, 2010, 28:63-68.
- [21] 李海涛, 肖丹, 屈学民, 等. 低强度半导体激光照射对小鼠腹腔巨噬细胞功能的影响. *中国医学物理学杂志*, 2008, 25:588-590.
- [22] Mester E, Mester AF, Mester A. The biomedical of laser application. *Laser Surg Med*, 1985, 5:31-39.
- [23] Ohta A. Laser modulation of human immune system: inhibition of lymphocyte proliferation by a Gallium-Arsenide laser at low energy. *Laser Surg Med*, 1987, 7:199-201.

(修回日期:2012-09-26)

(本文编辑:易 浩)