PBM 修复高糖诱导的细胞氧化应激损伤的研究进展

陈洪丽[1,2]，屠梦茹[1]，吴洪军[1,3]，孙树杰[1]，王云浩[1]，臧子扬[1]，高静静[1]，王金海[1,2*]

（1. 天津工业大学生命科学学院，天津 300387；2. 天津市光电检测技术与系统重点实验室，天津 300387；
3. 中国医学科学院 & 北京协和医学院生物医学工程研究所，天津 300192）

摘　要：细胞的正常生长要求保持氧化与抗氧化平衡，而高糖环境会破坏这种平衡，使细胞倾向于氧化，产生大量的氧化中间产物，对细胞造成氧化应激（OS）损伤，从而导致炎性因子分泌，细胞增殖缓慢，生长受到抑制。光生物调节作用（PBM）成为康复治疗中不可缺少的一种方法，其一方面可以提高抗氧化物酶的活性，调节抗氧化体系的平衡，加速胶原合成，另一方面可促进细胞因子、生长因子的分泌，减少炎性反应，维持氧化与抗氧化平衡，促进细胞增殖。大量的细胞试验、动物试验和临床研究对 PBM 的具体作用机制和疗效做了深入的研究与探讨。为更好地促进 PBM 在临床及生命科学领域的运用，本文对现有的研究成果进行了回顾与梳理，主要从高糖环境下的细胞损伤变化、PBM 修复损伤的机制、PBM 的研究进展及展望等方面进行了综述，阐述了 PBM 对高糖诱导的细胞 OS 损伤修复的机制，更好地推进了光学在生物医学领域的应用。

关键词：医用光学；光生物调节作用；高糖环境；细胞增殖；氧化应激

中图分类号：R318.51　　**文献标志码**：A　　**DOI**：10.3969/j.issn.1007-7146.2020.03.001

Research Progress of Repairing High Glucose-induced Cell Oxidative Stress Injury by PBM

CHEN Hongli[1,2], *TU Mengru*[1], *WU Hongjun*[1,3], *SUN Shujie*[1], *WANG Yunhao*[1], *ZANG Ziyang*[1], *GAO Jinjing*[1], *WANG Jinhai*[1,2*]

(1. School of Life Sciences, Tiangong University, Tianjin 300387, China; 2. Tianjin Key Laboratory of Optoelectronic Detection Technology and System, Tianjin 300387, China; 3. Institute of Biomedical Engineering, Chinese Academy of Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300192, China)

Abstract: The normal growth of cells requires maintaining the balance between oxidation and antioxidant, while the high glucose environment can destroy this balance, make the cell oxidation and antioxidant ability imbalance, tend to oxidize, produce a large number of oxidation intermediate products, resulting in oxidative stress (OS) damage, resulting in inflammatory factor secretion, and cell proliferation is slow, growth is inhibited. Photobiomodulation (PBM) has become an indispensable method in rehabilitation treatment. On the one hand, PBM can improve the activity of antioxidant enzymes, regulate the balance of antioxidant system, accelerate collagen synthesis; on the other hand, PBM can promote the secretion of cytokines and growth factors, reduce inflammatory response, maintain oxidation and antioxidant balance, promote cell proliferation. A large number of cell experiments, animal experiments and clinical studies have made an in-

收稿日期：2019-12-01；**修回日期**：2020-01-04。

基金项目：国家自然科学基金项目（61705164）；天津市自然科学基金项目（19JCQNJC01600）；天津市教委科研计划项目（2018KJ214）。

作者简介：陈洪丽，讲师，主要从事激光医学方面的研究。

***通讯作者**：王金海，教授，主要从事医学电子诊疗技术与仪器方面的研究。E-mail：tjpubme@126.com。

depth study and discussion on the specific mechanism and curative effects of PBM. In order to better promote the application of PBM in the field of clinical and life sciences, the existing research results are reviewed and combed. In this paper, the changes of cell damage, the mechanism of PBM repairing damage, the research progress and prospect of PBM in high sugar environment are reviewed, and the mechanism of repair of cell oxidative stress damage induced by high glucose in PBM is described, which can better promote the application of optics in the field of biomedicine.

Key words: medical optics; photobiomodulation; high glucose environment; cell proliferation; oxidative stress

随着社会经济的发展,人们的生活水平得到了大幅度提高,然而,少动多坐、高糖高脂过度摄入的生活习惯极易导致糖尿病的发生,近年其发病率不断上升,且发病人群呈年轻化趋势,成为继肿瘤、心血管之后的第三种高发慢性疾病。糖尿病患者的持续高血糖会损伤线粒体功能,增加活性氧(reactive oxygen species,ROS)产生,激活炎症介质,并抑制抗氧化防御机制,最终导致氧化应激(oxidative stress,OS)[1]。高糖环境下,细胞活性减弱,诱发炎症反应,临床中常表现为创伤难愈合,更为严重的会导致截肢[2]。针对高糖引起的创伤治疗手段包括局部伤口用药、敷料、减压治疗、干细胞治疗及生长因子治疗[3]。目前,生物治疗手段的临床安全性和有效性还有待解决,因此干细胞治疗和生长因子治疗并没得到普遍应用。相比生物治疗手段,物理疗法安全性更高。随着激光医学的发展,光的生物调节效应成为临床关注的热点[4]。光生物效应具有安全可靠、不会对组织产生不可逆损伤、副作用低等优点。光生物调节作用(photobiomodulation,PBM)也叫弱激光疗法(low level laser therapy,LTT),近年来,得到了人们普遍的认可和重视,被广泛应用于临床治疗,包括伤口修复过程、肌肉骨骼并发症和疼痛控制等[5-7]。

临床中 PBM 得到了广泛应用,其中在炎性疾病中的研究较为系统全面。现有文献对炎性疾病的研究发现,PBM 可以减少炎性物质释放,调节激酶活性[8]。有研究指出,高糖环境可诱导线粒体电子传递链产生高表达的氧自由基(oxygen free radical,OFR),该物质在抗氧化物酶的作用下会结合胞内 H^+,生成氧气。同时,ROS 作为调节氧化还原的重要成分,其质子电化学梯度也是通过线粒体电子传递链产生的。ROS 在细胞信号和发育过程中非常关键,起到了有益的作用[9]。低水平 ROS 参与细胞存活信号调节,而过量的 ROS 会导致氧化应激,进而引起细胞死亡[10]。OS 是指由于种种原因,机体有氧代谢产生的活性氧自由基 ROS 增多或和机体自行清除的 ROS 减少,对大多数细胞产生毒性作用,导致细胞的 DNA、蛋白质和脂类破坏的病理性生物化学反应,致使细胞氧化损伤,最终导致细胞凋亡[11]。本文从 PBM 对线粒体电子传递链和 OS 的生物标志物的角度出发,阐述高糖引起细胞发生 OS 损伤及 PBM 的修复机理。

线粒体是细胞氧化呼吸、获取物质能量的重要细胞器。一方面,它可以产生三磷酸腺苷(adenosine triphophate,ATP),供机体正常的能量供给;另一方面,它可通过“呼吸爆发”产生过量 ROS。ROS 是呼吸作用氧消耗的正常代谢副产物,在信号转导中发挥着重要的作用。此外,ROS 是启动细胞 OS 的关键因素[12]。线粒体是双层膜结构的细胞器,膜内含有大量不饱和脂肪酸。高糖环境下,OFR 大量聚集在细胞内,极易与不饱和脂肪酸发生脂质过氧化反应。线粒体是最先受到氧化损伤的细胞器,也是调节细胞凋亡的重要细胞器,因此它具有重要的研究意义。高糖诱发线粒体发生氧化损伤,在信号通路的协助下,促凋亡信号因子被启动,诱导细胞凋亡[13]。

1.1 高糖环境对抗氧化系统的影响

高糖环境引起细胞内环境的改变,导致细胞生长受抑制。虽然关于高糖诱导下的 OS 问题的研究已经进行了多年,但是对参与该反应的机制尚不明确,学术上存在多种假设。其中,Brownlee 等[14]提出了一个机制学说:线粒体电子传递呼吸链在高糖环境下生成更多超氧阴离子,引发机体细胞 OS 作用增强,并激活其他代谢途径,最终导致糖尿病各类慢性并发症的产生。该机制学说成为普遍接受的理论,并成为研究的热点。

在内源性抗氧化防御体系调控下,促氧化与抗氧化始终处在动态平衡状态。由于葡萄糖自身的氧化作用,增加的 ATP 促进 P53 从抗氧化物酶中解离,即磷酸化过程引起抗氧化物酶的减少,打破了抗氧化防御体系的平衡[15,16]。随着酶的解离,活性分子 OFR 利用率降低,导致胞内堆积或清除减少,临床中常表现为 ROS 爆发式增加[17]。Panahi 等[18]发现高糖可以促进 HepG2 细胞中 ROS 的过度产生。张志涛等[19]发现高糖状态对前列腺癌细胞 OS 水平具有促进作用。此外,大量 OFR 与生物膜内磷脂中的多

不饱和脂肪酸发生脂质过氧化反应,生成大量脂质过氧化物(malondialdehyde,MDA),引起细胞膜结构和功能的改变,不利于细胞生长[20]。高瑞等[21]发现成骨细胞 MC3T3-E1 在高糖环境下的存活率和线粒体膜电位下降,细胞凋亡率、细胞 ROS 水平升,半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)活性增强。

1.2　高糖环境对细胞因子的影响

在高糖引起的 OS 过程中,多种细胞因子、活性氧、活性氮等的表达水平和表达过程被调节。生长因子可以调节蛋白信号通路的活性,影响细胞增殖分化或凋亡[22]。其中,转化生长因子-β(transforming growth factor-β,TGF-β)是重要的生长因子。刘玉芳等[23]发现,高糖环境下,人肾小管上皮细胞分泌 TGF-β1 水平升高。Chastain 等[24]通过对比试验发现,白细胞介素-6(interleukin 6,IL-6)对人皮肤成纤维细胞(human embryonic skin fibroblasts cells,CCC-ESFs)中 TGF-β1、TGF-β2 的表达具有调节作用,这可能是炎性反应抑制细胞生长的另一种机制,仍需要进一步论证。神经生长因子(nerve growth factor,NGF)是另一种重要的生长因子。NGF 最初是在中枢神经系统发现的,随后发现在成纤维细胞、内皮细胞中也有表达[25]。王佳等[26]发现,在糖尿病大鼠溃疡模型中,NGF 的 mRNA 及蛋白表达水平均下降,白细胞介素类、肿瘤坏死因子等促炎因子被激活,炎症反应剧烈,抑制了细胞增殖。李立琴等[27,28]采取体外构建不同浓度的高糖培养基的手段,发现持续性高糖和波动性高糖均可以促进人视网膜色素上皮细胞炎性因子的表达;同时,考虑到渗透压可能会影响试验结果,故对不同浓度甘露醇控制渗透压控制组与正常对照组对细胞 OS 的影响进行了分析,发现并无统计学意义。这说明渗透压不是高糖环境下细胞 OS 的重要诱导因子。

1.3　高糖环境对 MMPs 及 Ca^{2+} 浓度的影响

过度 OS 能激活基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase,MMPs)的信号转导[29]及细胞外基质(extracellular matrix,ECM)的水解。正常内环境下,胶原蛋白的产生和水解不仅仅受到 MMPs 的调节,同时基质金属蛋白酶抑制因子(tissue inhibitor of metalloproteinase,TIMPs)对其也起到重要作用,两者保持稳态[30]。高糖诱导下,MMPs 的表达量上调,TIMPs 表达受到抑制,导致 ECM 水解,胶原蛋白合成减少[31]。Lobmann 等[32]测得糖尿病足部溃疡中 MMP-2/8/9 均升高,MMP-9 的升高最为显著,较非糖尿病外伤创口活检组织升高 1 倍,TIMP-2 水平则降低一半,这说明高糖环境破坏了 MMPs 与 TIMPs 的稳态。因此,可通过降低 MMPs 浓度和增加 TIMPs 水平来作为治疗高糖环境诱导的 OS 损伤而形成的慢性糖尿病足溃疡或者创伤愈合延迟的新策略。此外,高糖环境下的 OS 对细胞内其他物质产生了一定程度的影响。Ca^{2+} 作为重要的第二信使,可借助钙调蛋白(calmodulin,CaM)载体调节自身浓度,并对细胞功能产生作用[33]。增强的 OS 导致细胞内游离 Ca^{2+} 浓度和 CaM 表达增加,Ca^{2+}-CaM 复合物快速形成,激活多种细胞因子,诱发细胞凋亡[34]。Chen 等[35]采用钌红和精胺对线粒体钙单体进行检测,发现高糖环境下线粒体钙单通道上调,Ca^{2+} 过载,伴随着 ROS 的高表达,细胞凋亡受损加速。一氧化氮是一种不需要通道直接穿透细胞膜的高活性分子气体,是由一氧化氮合酶调控合成的,对维持血管正常内皮舒张、改善血管通透性具有重要意义。

1.4　目前氧化应激损伤的治疗手段

针对这种高糖引起的 OS 损伤,目前的治疗方法多为细胞因子或者抗氧化剂等单分子单靶点治疗。高糖诱导大鼠内皮祖细胞 OS 反应增强,细胞增殖明显减弱,在加入抗氧化剂后,高糖干预组细胞增殖又显著升高[36]。在糖尿病小鼠伤口中加抗氧化剂谷胱甘肽(glutathione,GSH)或锰超氧化物歧化酶(Mn superoxide dismutase,MnSOD)进行抗氧化治疗,能加速高糖环境下伤口愈合。这些结果都说明,增加患处细胞因子或抗氧化剂,能减缓高糖引起的 OS 损伤,但局部使用生长因子或抗氧化剂治疗慢性创面,在生理抑制和生物降解的综合作用下,药物的活性减弱,疗效显著降低。随着分子生物学的发展,基因治疗和细胞治疗也被提上了日程,通过将外源 DNA 导入宿主细胞内,实现目的基因的转入,刺激细胞自身产生生长因子[37],但其安全性和实用性还有待解决,尚处于试验阶段。而在干细胞移植中,如何保持细胞与创面基质的长期接触以及如何在高糖复杂环境中存活,都是需要克服的问题。

2　PBM 对高糖诱导下的细胞损伤的修复机制

高糖环境使得细胞氧化还原平衡状态发生改变,引起细胞严重的形态结构变化,同时基因表达也发生了不可逆的改变,因此,寻找可以恢复内环境氧化还原的平衡的手段尤为重要。在高糖诱导的细胞线粒体 OS 损伤的治疗中,ROS 作为细胞 OS 的产物,

不仅可以调控氧化还原的平衡状态,而且可以调节生长因子、细胞因子等肽因子的分泌,控制特异蛋白的表达,成为 PBM 调控的重要指标。弱激光调控的 ROS 表达可以修复高糖环境诱导的细胞 OS 损伤,成为研究的热点问题。

2.1 PBM 对光受体的影响

激光作用到细胞后,胞内光受体最先接收到光的刺激,线粒体呼吸链激活,引发下级级联,促进细胞增殖和自我保护的信号通路被触发[38]。组织细胞内的光受体吸收光子能量,改变细胞分子状态,即为初级反应阶段[39]。其作用机制如图 1 所示[40]。PBM 后,Reza 等[41]对不同氧化状态下环氧酶(cyclooxygenase,COX)的吸收光谱进行记录分析,发现它与发生光生物反应的作用光谱非常相似,故提出红光和近红外光作用下,COX 作为主要作用的光受体,激活胞内相关通路,引起相关物质如膜电位($\Delta\psi m$)、ROS、ATP、Ca^{2+} 等恢复到正常水平。

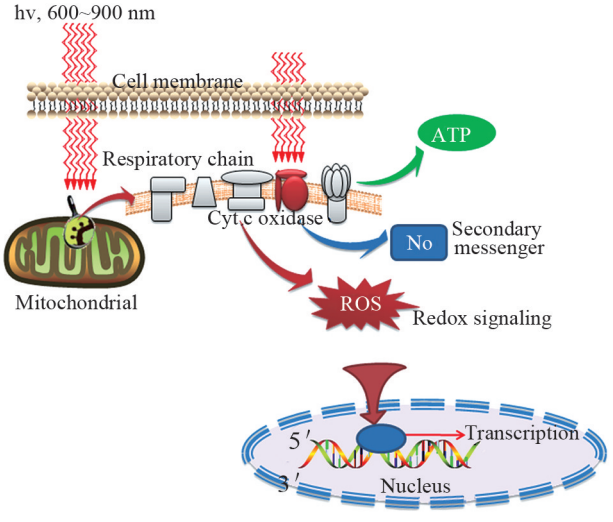


图 1 由 PBM 触发的细胞信号传导途径的示意图[39]

Fig. 1 Schematic depiction of the cellular signaling pathways triggered by PBM

2.2 PBM 调节细胞氧化应激平衡

大量对光生物效应的研究发现,弱激光能够调节 OS 状态,改变抗氧化酶的活性和 ROS 的表达[42]。Krzysztof 等[43]通过试验发现:高糖环境下,相比对照组,830 nm 激光组肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)的分泌量明显减少;相比635 nm激光组,830 nm 激光组下的 IL-6 的分泌量最少,而且 830 nm 激光调控细胞因子平衡后,人脐静脉内皮细胞的数量显著增加。Esmaeelinejad 等[44]的试验发现,PBM 可以促进高糖环境下人皮肤成纤维细胞分泌 IL-6 及碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor,bFGF)。Hamblin 等[45]通过试验发现 PBM 可以激活核转录因子(nuclear factor kappa-B, NF-κB),而且活化的炎性细胞中的炎性标志物表达量减少。Svobodov 等[46]使用激光照射大鼠急性脊髓损伤模型 10 d 后,发现炎性标志物 CD86 的 mRNA 表达量减少,同时大鼠运动功能有所改善。Maldaner 等[47]发现在 H_2O_2 诱导的具有一定衰老特征的成纤维细胞中,PBM 具有重要的保护和增殖作用,可部分或全部逆转 H_2O_2 引发的负效应。Guimarães 等[48]在研究肌损伤时发现,红色或红外激光照射后,过氧化氢酶(catalase,CAT)应激标记物减少,这说明 CAT 活性增强。Takhtfooladi 等[49]证明了 940 nm 的 LED 光疗能提高肌肉组织中抗氧化物 GSH、SOD、CAT 表达水平,有效减少缺血再灌注引起的肌肉组织的炎症和肌纤维损伤。Amanda 等[50]发现 PBM 可以通过调节组蛋白乙酰化和 NF-κB 的表达,促进口腔创伤愈合早期的角质形成细胞迁移和晚期的角质形成细胞分化。Lee 等[51]用 660 nm 激光照射高糖培养的人牙龈成纤维细胞(human gingival fibroblasts,HGFs),发现高糖能显著诱导 HGFs 产生促炎细胞因子(IL-1β、IL-6、IL-8 和 TNF-α),PBM 能有效降低这些促炎细胞因子的 mRNA 表达水平。

综上所述,弱激光可以调节高糖环境下主要物质浓度,改善细胞生理状态,调节 OS 平衡。在此基础上,Chen 等[52]进行了弱激光刺激高糖环境下的 CCC-ESFs 的 OS 平衡状态研究,发现 635 nm 激光诱导 CCC-ESFs 产生低剂量的 ROS 促进了细胞增殖。而诱导产生的内源性抗氧化酶 CAT、SOD 以及总谷胱甘肽过氧化物酶活性化(total glutathione peroxidase activity,tGPx)作为抗氧化防御系统的一部分,对 ROS 介导的损伤有保护作用。

2.3 光学参数与治疗效果的关系

PBM 中特定参数会影响光生物效应的效果,主要包括波长(nm)、输出剂量(J/cm^2)、功率(mW)、输出方式等。目前,光学参数与治疗效果关系的探讨已经广泛开展,但已有的试验结果存在一定的差异性,于是本文对文献中的参数进行了整理回顾。

波长光能的吸收和转化效率受组织或细胞的吸收光谱特性影响,具有特异性特点。有效的波长范围为 600 ~ 1 200 nm。Villiers 等[53]研究表明,636 nm 波长的激光可促进细胞的增殖分化、维持细胞正常形态以及促进体外培养人脂肪来源干细胞的蛋白表

达。可见红光 660 nm 照射可明显增强线粒体活性和 ATP 能量的产生,820~830 nm 激光照射可促进神经元形态及功能愈合[54]。

输出剂量是指激光传递给组织或细胞的能量,这对细胞生长具有重要意义。过低剂量对细胞活性无显著性影响,而过高剂量不利于细胞增殖且会诱发细胞凋亡。Frigo 等[55]通过试验发现:3 J/cm^2 的激光可以极大地减少细胞死亡,但并不激活细胞周期;21 J/cm^2 的激光对细胞活性产生负效应,抑制细胞增殖,促进细胞凋亡;2~6 J/cm^2 的激光促进细胞增殖;高剂量激光通过减少细胞周期中的 S 期内的细胞数量实现抑制细胞增殖的作用。Watban 等[56]通过不同的波长和剂量的激光器试验发现,10 J/cm^2、633 nm 的激光器更有利于促进细胞增殖。研究还发现810 nm的激光下,3 J/cm^2 输出剂量会引起巨噬细胞的极化发生,但对细胞活性无明显影响,而4 J/cm^2 输出剂量引起巨噬细胞极化,并降低细胞活性[57]。李燕等[58]发现有的低强度激光能促进动物的伤口愈合,有的低强度激光不能促进动物的伤口愈合,他们推测,麻醉剂的选择使用可能是 PBM 对试验动物模型试验结果不一致的原因之一。因此,选出合适的激光剂量更有助于推广 PBM 在临床上的应用。

3　当前光生物疗法存在的问题

针对 PBM 的治疗机制和疗效的探讨,目前已开展了大量的细胞试验、动物试验和临床研究,并对其治疗的有效性给予了认可,但弱激光在体内的具体作用机制仍有许多争议。主要原因有下面几点:首先,关于低能量激光生物刺激作用的机制尚无定论;其次,研究使用的光学参数不统一,而且 PBM 又具有明显的参数依赖性,临床上缺乏明确的 PBM 促进创伤愈合的指南和治疗规范等问题,使得其治疗效果存在一定的差异性,PBM 在临床中的应用并没有得到很好的推广。需要更多使用不同性质的 PBM 的研究来调查哪些具有特定特性的激光对生物系统具有有利影响,以便将其包括在治疗工具中,哪些激光有不利影响,将其排除在使用之外[59]。基于弱激光的发展现状,加强 PBM 基础研究的广度和深度是科学研究的首要任务。

4　总结与展望

高糖环境下,细胞内氧化与抗氧化失衡,且倾向于氧化,并产生过量氧化中间产物 ROS,此外,高糖下多种细胞因子和细胞功能受损,从而使细胞受到损伤。针对这种高糖引起的损伤,局部伤口用药等常规疗法治疗效果是有限的,而细胞治疗及生长因子治疗因安全性及有效性有待解决,所以并未得到推广[37]。PBM 可引起生物内环境发生改变,可调节细胞 OS 水平,增强抗氧化酶活性[42],使抗氧化体系恢复到平衡状态,改善高糖对细胞增殖的抑制作用[60]。并且,PBM 能刺激细胞因子分泌,调节人皮肤成纤维细胞纤维蛋白和胶原蛋白的表达水平,促进细胞增殖,调节伤口的愈合过程。随着研究方法和激光技术的不断提高,PBM 可以得到进一步的优化设计,缩短了治愈时间,提高了患者生活质量,更好地推进了光学在生物医学领域的应用。

PBM 的参数如能量密度、功率密度和脉冲结构与细胞之间的联系需要进一步总结,不仅仅是连续激光,脉冲激光对组织也有不同的生物效应,并且,PBM 可以联合其他治疗手段,如 PBM 联合干细胞用于糖尿病创伤修复等。随着研究的深入展开,PBM 治疗氧化应激损伤的研究将会更加完善,同时将其可能有害的影响降至最低,促进激光医学快速健康的发展,为人类的健康事业作出更大的贡献。

参考文献(References):

[1] 阎婷婷, 赵英政, 易宪文, 等. 氧化应激及炎症对糖尿病肾病的影响[J]. 新乡医学院学报, 2019, 36(8): 701-705.
YAN Tingting, ZHAO Yingzheng, YI Xianwen, *et al*. Effects of oxidative stress and inflammation on diabetic nephropathy [J]. Journal of Xinxiang Medical University, 2019, 36(8): 701-705.

[2] MOURA L I F, SILVA L, LEAL E C, *et al*. Neurotensin modulates the migratory and inflammatory response of macrophages under hyperglycemic conditions[J]. BioMed Research International, 2013, 2013: 941764.

[3] MOURA L I, DIAS A M, CARVALHO E, *et al*. Recent advances on the development of wound dressings for diabetic foot ulcer treatment – a review [J]. Acta Biomaterialia, 2013, 9(7): 7093-7114.

[4] ZECHA J A E M, RABER-DURLACHER J E, NAIR R G, *et al*. Low level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 1: mechanisms of action, dosimetric, and safety considerations [J]. Supportive Care in Cancer, 2016, 24(6): 2781-2792.

[5] GROSS A R, DZIENGO S, BOERS O, *et al*. Low level laser therapy (LLLT) for neck pain: a systematic review and meta-regression [J]. The Open Orthopaedics Journal, 2013, 7(1): 396-419.

[6] CLIJSEN R, BRUNNER A, BARBERO M, *et al*. Effects of low-level laser therapy on pain in patients with musculoskeletal disorders – a systemic review and meta-analysis [J]. European Journal of Physical & Rehabilitation Medicine, 2017, 53(4): 603-610.

[7] 李真, 吴金鹏, 李迎新. 弱激光治疗肌筋膜疼痛综合征的研究进展[J]. 激光与光电子学进展, 2017, 54(2): 69-78.

LI Zhen, WU Jinpeng, LI Yingxin. Research progress in low level laser therapy for myofascial pain syndrome [J]. Laser & Optoelectronics Progress, 2017, 54(2): 69-78.

[8] MACEDO A B, MORAES L H R, MIZOBUTI D S, *et al*. Low-level laser therapy (LLLT) in dystrophin-deficient muscle cells: effects on regeneration capacity, inflammation response and oxidative stress [J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0128567.

[9] SANTOS A L, SANCHARI S, LINDNER A B. The good, the bad, and the ugly of ROS: new insights on aging and aging-related diseases from eukaryotic and prokaryotic model organisms [J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2018, 2018: 1941285.

[10] 高婷, 王子旭, 陈祝茗, 等. ROS 介导的氧化应激与自噬[J]. 中国畜牧兽医, 2018, 45(3): 656-662.
GAO Ting, WANG Zixu, CHEN Zhuming, *et al*. Oxidative stress and autophagy mediated by reactive oxygen species [J]. China Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2018, 45(3): 656-662.

[11] 李芊芊. 氧化应激诱导细胞凋亡通路的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(12): 63-64.
LI Qianqian. Research progress of oxidative stress-induced apoptosis pathway [J]. World Latest Medicine Information, 2019, 19(12): 63-64.

[12] 周超, 高静, 熊静霆, 等. mtDNA 单倍型 D4 和 B4a 细胞线粒体功能及其影响衰老发生的机制研究[J]. 中国细胞生物学学报, 2017, 39(6): 756-764.
ZHOU Chao, GAO Jing, XIONG Jingting, *et al*. A study of the mitochondrial function of mtDNA haplogroup D4 and B4a cells and the mechanism of these haplogroups effects on the occurrence of aging [J]. Chinese Journal of Cell Biology, 2017, 39(6): 756-764.

[13] 孙连庆, 曹丽君, 王煊, 等. 丹参酚酸 B 对高糖诱导雪旺细胞氧化损伤及凋亡的保护作用[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(7): 95-98.
SUN Lianqing, CAO Lijun, WANG Xuan, *et al*. Protective effects of salvianolic acid B on Schwann cells oxidative injury and apoptosis induced by high glucose [J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 2015, 26(7): 95-98.

[14] BROWNLEE M. The pathobiology of diabetic complications [J]. Diabetes, 2005, 54(6): 1615-1625.

[15] AMINZADEH A. Protective effect of tropisetron on high glucose induced apoptosis and oxidative stress in PC12 cells: roles of JNK, P38 MAPKs, and mitochondria pathway [J]. Metabolic Brain Disease, 2017, 32(3): 819-826.

[16] WU Y, LEE S, BOBADILLA S, *et al*. High glucose-induced p53 phosphorylation contributes to impairment of endothelial antioxidant system [J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease, 2017, 1863(9): 2355-2362.

[17] 吴芳园, 廖海涛, 韦义萍. 不同浓度过氧化氢对人脐静脉内皮细胞增殖活性的影响[J]. 医学研究杂志, 2017, 46(1): 46-48.
WU Fangyuan, LIAO Haitao, WEI Yiping. Effect of different concentrations of hydrogen peroxide on proliferation of human umbilical endothelial cells [J]. Journal of Medical Research, 2017, 46(1): 46-48.

[18] PANAHI G, PASALAR P, ZARE M, *et al*, MCU-knockdown attenuates high glucose-induced inflammation through regulating MAPKs/NF-kappaB pathways and ROS production in HepG2 cells [J]. PLoS One, 2018, 13(4): e0196580.

[19] 张志涛, 张红艳, 牛芳芳. 高糖状态对前列腺癌细胞氧化应激状态的影响[J]. 中国医药导报, 2018, 15(14): 17-20.
ZHANG Zhitao, ZHANG Hongyan, NIU Fangfang. Effects of high glucose state on oxidative stress in prostate cancer cells [J]. China Medical Herald, 2018, 15(14): 17-20.

[20] HOU Z T, SUN Z R, LIU S T, *et al*. Effects of electroacupuncture intervention on oxygen free radicals and expression of apoptosis-related proteins in rats with ischemic learning and memory disorder [J]. Acupuncture Research, 2015, 40(6): 431-438.

[21] 高瑞, 辜洁, 康迪斯, 等. 高糖对成骨细胞 MC3T3-E1 凋亡和氧化应激的影响[J]. 局解手术学杂志, 2019, 28(5): 348-352.
GAO Rui, GU Jie, KANG Disi, *et al*. Effects of high glucose on apoptosis and oxidative stress of osteoblast MC3T3-E1 [J]. Journal of Regional Anatomy and Operative Surgery, 2019, 28(5): 348-352.

[22] ETXEBARRIA J, SANZ-LÁZARO S, HERNÁEZ-MOYA R, *et al*. Serum from plasma rich in growth factors regenerates rabbit corneas by promoting cell proliferation, migration, differentiation, adhesion and limbal stemness [J]. Acta Ophthalmologica, 2017, 95(8): 693-705.

[23] 刘玉芳, 李兴. 高糖环境下脂联素对人肾小管上皮细胞转化生长因子-β1 表达的影响[J]. 临床医药实践, 2009, 18(2): 104-106.
LIU Yufang, LI Xing. Effect of adiponectin on the expression of transforming growth factor-β1 in human renal tubular epithelial cell cultured with high concentration of D-glucose [J]. Proceeding of Clinical Medicine, 2009, 18(2): 104-106.

[24] LUCKETT-CHASTAIN L R, GALLUCCI R M. Interleukin (IL)-6 modulates transforming growth factor-beta expression in skin and dermal fibroblasts from IL-6-deficient mice[J]. British Journal of Dermatology, 2009, 161(2): 237-248.

[25] 铁璐, 伊利夏提·肖开提, 王宪, 等. 糖尿病伤口愈合的分子机制[J]. 生理科学进展, 2010, 41(6): 407-412.
TIE lu, YILIXIATI Xiaokaiti, WANG Xian, *et al*. Molecular mechanisms of wound healing in diabetes mellitus [J]. Progress in Physiological Sciences, 2010, 41(6): 407-412.

[26] 王佳, 刘铜华. 糖痹康对糖尿病大鼠血清神经性因子及坐骨神经神经性因子基因表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(6): 160-163.
WANG Jia, LIU Tonghua. The influences of Tangbikang on the oxidative stress in rats with diabetic peripheral neuropathy [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2010, 16(6): 160-163.

[27] 李立琴, 李志红, 张云良, 等. 波动性高糖对人视网膜色素上皮细胞氧化应激的影响[J]. 中国综合临床, 2014, 30(2): 177-180.
LI Liqin, LI Zhihong, ZHANG Yunliang, *et al*. The effect of intermittent high glucose on oxidative stress in human retinal pigment epithelial cells [J]. Clinical Medicine of China, 2014, 30(2): 177-180.

[28] 李立琴, 张云良, 郭淑芹, 等. 持续性和波动性高糖培养对人视网膜色素上皮细胞炎性因子表达的影响[J]. 微循环学杂志, 2017, 27(3): 22-25.
LI Liqin, ZHANG Yunliang, GUO Shuqin, *et al*. Impact of intermittent high glucose on pro-inflammatory cytokines expression in human retinal pigment epithelial cells [J]. Chinese Journal of Microcirculation, 2017, 27(3): 22-25.

[29] CAVALLA F, HERNÁNDEZ-RÍOS P, SORSA T, *et al*. Matrix metalloproteinases as regulators of periodontal inflammation [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2017, 18(2): 440.

[30] SARTAKHTI J S, MANSHAEI M H, SADEGHI M. MMP-TIMP interactions in cancer invasion: an evolutionary game-theoretical framework [J]. Journal of Theoretical Biology, 2017, 412(18): 17-26.

[31] TARALLO S, BELTRAMO E, BERRONE E, *et al*. Effects of high glucose and thiamine on the balance between matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in vascular cells [J]. Acta Diabetologica, 2010, 47(2): 105-111.

[32] LOBMANN R, AMBROSCH A, SCHULTZ G, *et al*. Expression of matrix-metalloproteinases and their inhibitors in the wounds of diabetic and non-diabetic patients [J]. Diabetologia, 2002, 45(7): 1011-1016.

[33] CHOI H W, LEE D H, HWANG B K. The pepper calmodulin gene CaCaM1 is involved in reactive oxygen species and nitric oxide generation required for cell death and the defense response [J]. Molecular Plant-Microbe Interactions, 2009, 22(11): 1389-1400.

[34] 龚丽娟, 赖晓敏, 夏源, 等. 氧化应激损伤对内耳毛细胞内游离钙离子和钙调蛋白表达的影响[J]. 中国工业医学杂志, 2017, 30(1): 8-10.
GONG Lijuan, LAI Xiaomin, XIA Yuan, *et al*. The effect of oxidative stress on intracellular free Ca^{2+} and CaM expression in hair cells [J]. Chinese Journal of Industrial Medicine, 2017, 30(1): 8-10.

[35] CHEN W, YANG J, CHEN S, *et al*. Importance of mitochondrial calcium uniporter in high glucose-induced endothelial cell dysfunction [J]. Diabetes & Vascular Disease Research, 2017, 14(6): 494-501.

[36] 郭清保, 刘勇, 施森, 等. 高糖诱导氧化应激对大鼠内皮祖细胞增殖的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2012, 29(4): 615-617.
GUO Qingbao, LIU Yong, SHI Sen, *et al*. Effects of high glucose-induced oxidative stress on proliferation of rat endothelial progenitor cells [J]. Chinese Journal of Experimental Surgery, 2012, 29(4): 615-617.

[37] SEO E, LIM J S, JUN J B, *et al*. Exendin-4 in combination with adipose-derived stem cells promotes angiogenesis and improves diabetic wound healing [J]. Journal of Translational Medicine, 2017, 15(1): 1-9.

[38] WONGRILEY M T, BAI X, BUCHMANN E, *et al*. Light-emitting diode treatment reverses the effect of TTX on cytochrome oxidase in neurons [J]. Neuroreport, 2001, 12(14): 3033-3037.

[39] HUANG Y Y, CHEN A C, CARROLL J D, *et al*. Biphasic dose response in low level light therapy [J]. Dose-response, 2009, 7(4): 358-383.

[40] HUANG Y Y, SHARMA S K, CARROLL J, *et al*. Biphasic dose response in low level light therapy-an update [J]. Dose-response, 2011, 9(4): 602-618.

[41] AMID R, KADKHODAZADHE M, AHSAIE M G, *et al*. Effect of low level laser therapy on proliferation and differentiation of the cells contributing in bone regeneration [J]. Journal of Lasers in Medical Sciences, 2014, 5(4): 163-170.

[42] SANTOS N R S, DOS SANTOS J N, DOS REIS J A, *et al*. Influence of the use of laser phototherapy (lambda 660 or 790 nm) on the survival of cutaneous flaps on diabetic rats [J]. Photomedicine and Laser Surgery, 2010, 28(4): 483-488.

[43] KRZYSZTOF G, JUSTYNA S, KATARZYNA S, *et al*. Low-level laser irradiation effect on endothelial cells under conditions of hyperglycemia [J]. Lasers in Medical Science, 2016, 31(5): 825-831.

[44] ESMAEELINEJAD M, BAYAT M. Effect of low-level laser therapy on the release of interleukin-6 and basic fibroblast growth factor from cultured human skin fibroblasts in normal and high glucose mediums [J]. Journal of Cosmetic & Laser Therapy, 2013, 15(6): 310-317.

[45] HAMBLIN M R. Mechanisms and applications of the anti-inflammatory effects of photobiomodulation [J]. Aims Biophysics, 2017, 4(3): 337-361.

[46] 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]. Scientific Reports, 2019, 9(1): 7660-7674.

[47] DAíSE R M, VERÔNICA F A, BARBISAN F, *et al*. *In vitro* effect of low-level laser therapy on the proliferative, apoptosis modulation, and oxi-inflammatory markers of premature-senescent hydrogen peroxide-induced dermal fibroblasts [J]. Lasers in Medical Science, 2019, 34(11): 1333-1343.

[48] RIBEIRO B G, ALVES A N, DOS SANTOS L A D, *et al*. Red and infrared low-level laser therapy prior to injury with or without administration after injury modulate oxidative stress during the muscle repair process[J]. PLoS One, 2016, 11(4): e0153618.

[49] TAKHTFOOLADI M A, SHAHZAMANI M, TAKHTFOOLADI H A, *et al*. Effects of light-emitting diode (LED) therapy on skeletal muscle ischemia reperfusion in rats [J]. Lasers in Medical Science, 2015, 30(1): 311-316.

[50] DE FARIAS GABRIEL A, WAGNER V P, CORREA C, *et al*. Photobiomodulation therapy modulates epigenetic events and NF-κB expression in oral epithelial wound healing [J]. Lasers in Medical Science, 2019, 34(7): 1465-1472.

[51] LEE K T D, CHIANG M H, CHEN P H, *et al*. The effect of low-level laser irradiation on hyperglycemia-induced inflammation in human gingival fibroblasts [J]. Lasers in Medical Science, 2019, 34(5): 913-920.

[52] 陈洪丽, 王宏, 王超, 等. 635 nm/808 nm 双波长低能量激光对人成纤维细胞氧化应激反应的研究[J]. 激光与光电子学进展, 2015, 52(8): 247-253.
CHEN Hongli, WANG Hong, WANG Chao, *et al*. Research of oxidative stress reaction induced by 635 nm/808 nm double wavelength low level laser therapy on CCC-ESF [J]. Laser & Optoelectronics Progress, 2015, 52(8): 247-253.

[53] DE VILLERS J A, HOURELD N N, ABRAHAMSE H. Influence of low intensity laser irradiation on isolated human adipose derived stem cells over 72 hours and their differentiation potential into smooth muscle cells using retinoic acid [J]. Stem Cell Reviews & Reports, 2011, 7(4): 869-882.

[54] NICOLAU R A, MARTINEZ M S, RIGAU J, *et al*. Neurotransmitter release changes induced by low power 830 nm diode laser irradiation on the neuromuscular junctions of the mouse [J]. Lasers in Surgery & Medicine, 2004, 35(3): 236-241.

[55] FRIGO L, FÁVERO G M, LIMA H J, *et al*. Low-level laser irradiation (InGaAlP-660 nm) increases fibroblast cell proliferation and reduces cell death in a dose-dependent manner [J]. Photomedicine & Laser Surgery, 2010, 28(1): 151-156.

[56] AL-WATBAN F A, ZHANG X Y, ANDRES B L. Low-level laser therapy enhances wound healing in diabetic rats: a comparison of different lasers [J]. Photomedicine & Laser Surgery, 2007, 25(2): 72-77.

[57] 戴晨, 宋基伟, 梁卓文, 等. 弱激光照射对小鼠骨髓来源巨噬细胞极化的调控作用[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016, 32(8): 1045-1050.
DAI Chen, SONG Jiwei, LIANG Zhuowen, *et al*. The modulation of low-level laser on polarization of mouse bone marrow-derived macrophages [J]. Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology, 2016, 32(8): 1045-1050.

[58] 李燕, 角建瓴, 刘承宜, 等. 氯胺酮对 He-Ne 激光照射促人正常皮肤成纤维细胞增殖作用的影响[J]. 中国激光, 2004, 31(4): 509-512.
LI Yan, JIAO Jianling, LIU Chengyi, *et al*. Effects of ketamine in combination with 468.7 mJ/cm^2 He-Ne laser irradiation on proliferation in human skin fibroblasts [J]. Chinese Journal of Lasers, 2004, 31(4): 509-512.

[59] MUSSTTAF R A, JENKINS D F L, JHA A N. Assessing the impact of low level laser therapy (LLLT) on biological systems: a review [J]. International Journal of Radiation Biology, 2019, 95(2): 1-24.

[60] ESMAEELINEJAD M, BAYAT M, DARBANDI H, *et al*. The effects of low-level laser irradiation on cellular viability and proliferation of human skin fibroblasts cultured in high glucose mediums [J]. Lasers in Medical Science, 2013, 29(1): 121-129.