



光照与哺乳动物生理稳态*

沈子悦 张世垚 张雯翔 刘 畅 陈思禹**

(中国药科大学生命科学与技术学院, 南京 211198)

摘要 光作为分布最广、作用最强的环境因素之一, 时刻影响着生物的生理活动, 并参与多种代谢途径的调控. 近年来, 随着城市化进程的加速, 夜间光效应已经成为机体代谢紊乱的重要诱因. 另一方面, 光色、光强等的合理应用也为多种疾病开拓了新的治疗手段. 因此, 如何更好地避免不合理光照, 以减小其对人体的危害, 同时, 合理利用光进行疾病治疗, 已成为当今社会的一个关键性挑战. 本文综述了光污染所带来的危害和光在疾病治疗中的作用及其调控机制, 为选择更健康的光环境和疾病辅助光疗提供了研究依据.

关键词 光, 光疗, 代谢性疾病

中图分类号 Q5, Q6

DOI: 10.16476/j.pibb.2020.0089

现代社会, 照明设备被广泛应用^[1]. 电灯的发明确在方便人类工作、生活的同时, 也对人类健康造成不良影响^[2]. 研究显示, 过多蓝光照射会对视网膜色素上皮细胞产生光氧化作用, 致使视杆细胞、视锥细胞等视觉细胞受损, 并影响人体褪黑素分泌和生物钟功能. 随着现代社会生活品质的提高, 越来越多的个体在追求基本照明满足的同时, 更加倾向于对健康照明的追求^[3]. 因此, 照明和人体生物效应的关系越来越被广泛关注^[4]. 本文简述了哺乳动物的感光机制, 讨论了不良光照与人体疾病的关系. 最后, 总结了光在疾病治疗方面的研究进展, 希望引起公众对光照环境和光疗的理性认识, 从而造福于人类健康.

1 哺乳动物的感光机制

研究显示, 哺乳动物生物系统包含特异性和非特异性感光组分^[5]. 其中, 特异性的高效能量转化分子被称为光感受器. 这些光感受器包括光色素分子, 例如: 视杆蛋白、视锥蛋白以及黑视素. 此外, 机体中还存在一类非特异性感光组分称为光受体, 它可以吸收光, 传递光信号. 此类分子不属于光感受器, 例如细胞色素c氧化酶. 就分布而言, 光受体比光感受器更加普遍, 它广泛分布于机体的皮肤、肌肉和肝脏等部位. 这些受体虽然不直接参

与光信号加工, 却能深度参与机体代谢途径^[6].

在人体中, 光信号的加工处理主要由视网膜光感受器所介导. 人的视网膜光感受器主要由外层视杆细胞和视锥细胞组成. 其中, 视杆细胞对于低强度的光感知至关重要, 而视锥细胞能够探测高强度光的突然变化, 并负责将光信号传导到视交叉上核(suprachiasmatic nuclei, SCN). 此外, 在视网膜底层也存在少数能产生黑视素的自主感光视网膜神经节细胞(intrinsically photosensitive retinal ganglion cells, ipRGCs), 这些神经细胞也具有光敏性, 其主要功能为检测高强度光, 对光信号的整合具有重要意义. 视杆细胞和视锥细胞光感受器产生视觉效应的同时, 还与ipRGCs共同维持着光对生物体的非视觉功能^[7-8].

图1为哺乳动物经典的视觉通路示意图, 其中主要包括两条通路: 一条为光感受器将检测到的光信号传输到外侧膝状体核, 然后传递到视觉皮层调节视觉反应的通路; 另一条为上丘通过视觉和非视觉两条途径感受光刺激的通路, 其直接参与视觉反

* 国家自然科学基金(31771298, 31800992, 818900512)和江苏省自然科学基金(BK20180554, BK20180577)资助项目.

** 通讯联系人.

Tel: 025-86185645; E-mail: siyuchen@cpu.edu.cn

收稿日期: 2020-06-10, 接受日期: 2020-11-24

夜间光是一种最近获得公认的致癌因素^[22],与轮班工人患癌的风险密切相关.调查发现,在欧美发达国家频繁倒班的女工人中,患乳腺癌的概率比正常工人高50%~100%^[17, 23].流行病学和实验研究的证据表明,乳腺癌的发生与昼夜节律紊乱密切相关.其主要原因是由于松果体分泌的褪黑激素

(melatonin, MLT) 在乳腺癌的发生发展中发挥重要作用^[24]. Srinivasan 等^[25] 就指出松果体在乳腺癌的发生和治疗中具有重要作用. MLT 的抑制和松果体的切除能增加大鼠乳腺肿瘤的发生率. 此外, 西班牙和韩国学者通过统计学研究证实, 乳腺癌和前列腺癌均与夜间室外蓝光光照呈强烈正相关 ($R=1.02$, $P=0.0369$), 而白天室外光照与前列腺癌患病有一定相关性 ($R=1.07$), 与乳腺癌的发病率并不明显相关^[26-27]. 值得一提的是, 研究还发现 ALAN 与其他癌症, 包括胃癌、食道癌、肝癌、胰腺癌、喉癌、肺癌和气管癌、膀胱癌等, 并没有显著相关性. 值得注意的是, 在长期从事轮班工作的妇女中, 雌激素分泌的增加是乳腺癌发生的一个主要危险因素. 研究表明, MLT 可通过抑制乳腺癌组织中的雌激素受体表达来抑制乳腺癌细胞增殖及侵袭转移能力, 发挥对肿瘤细胞的抑制作用. 这些研究提示, 乳腺癌的发生发展与昼夜节律紊乱导致的 MLT 分泌失衡息息相关^[12]. 因此, 光照引起 MLT 分泌减少成为了最先提出的光促癌重要机制.

另外, 虽然部分研究认为白天的光对人体几乎无损害, 但几乎所有皮肤癌病例都与太阳光照射有关. 太阳光中的紫外光照射会刺激黑色素细胞产生黑色素, 而 DNA 吸收紫外光辐射后, 会导致胸腺嘧啶和胞嘧啶的交联. 这些诱变会损伤改变 DNA 结构, 从而抑制 DNA 聚合酶发挥功能并阻止细胞内 DNA 修复. 以 p53 基因为例, 如果在表皮细胞中该基因不能被修复, 将可能导致细胞不受调控的过度增殖, 导致光化性角化病. 当上皮细胞中两个 p53 等位基因都受到突变, 就会导致非黑色素瘤鳞状皮肤癌^[28-30].

2.2 光照与代谢性疾病

夜间人造光在近几十年里急剧增加, 这对动物和人都产生了重要影响. 动物实验已经证实, 长时间暴露于夜晚人造光可引起肥胖、糖尿病、胰岛素抵抗、脂代谢紊乱等一系列疾病^[13]. 流行病学研究也表明, 长期暴露于夜间人造光可能增加 2 型糖尿病等代谢紊乱症的发病率, 从而危害到人体健康. 即使是在白天, 正常体重成年人的代谢功能也会因受到蓝光的照射而发生改变. 因此, 光照与代谢性疾病的发生发展有着密切的联系^[31-32].

近年来中国糖尿病患病率增长迅速, 已经成为世界上糖尿病患者人数最多的国家, 患病人数约 1.14 亿^[33]. 统计研究表明, 长期暴露于夜间灯光下会导致肥胖、空腹甘油三酯升高和糖尿病. 此外,

长期倒班工人较正常人患 2 型糖尿病的风险也大大增加^[34-35]. 正常情况下, 人类受到光照射后, ipRGCs 能迅速检测到环境光强度的变化并将该信息直接传递至下丘脑区域的 SCN. SCN 可以通过与弓形核和下丘脑外侧的联系来控制食欲, 从而增加光暴露下的进食量^[36-37]. 另外, SCN 也可通过自主神经和内分泌途径控制葡萄糖代谢. 过多的夜间光暴露可能增强了上述效应, 从而影响食物摄入和葡萄糖代谢稳态^[7, 13]. 在以小鼠为研究对象时, 长期暴露在夜间灯光下会导致其产生肥胖和高血糖, 虽然长时间暴露在白天光照下不会导致小鼠患有高血糖症, 但也会导致其肥胖^[37].

如前所述, 小鼠在接受白天或夜晚长期性的光照射后均会导致其发生肥胖. 而另一项以小鼠为研究对象的报告也表明, 夜晚暴露于昏暗灯光下的小鼠在不改变原有摄食量和活动度的情况下, 其体重较正常组高出约 15%, 还表现出明显的葡萄糖耐受下降和白色脂肪增多, 这提示光以一种深刻的方式影响着体内肥胖的发生^[38-39]. 对人类的研究也证明了光照与肥胖的密切联系, 2019 年 6 月美国国立卫生院发表了一项涉及 4 万多名女性的大规模研究调查显示, 睡眠时接触夜间光与患肥胖呈正相关^[18, 26]. 由于内源性生物昼夜节律依赖于 MLT 的节律震荡, 而 MLT 的分泌又受到外界光照环境的调节, 因此夜间光照可能直接影响 MLT 信号产生和传导, 继而导致睡眠中断和昼夜节律紊乱, 从而导致体重增加和肥胖^[40]. 在日常生活中, 轮班和频繁地倒时差均可能对下丘脑-垂体-肾上腺轴的正常生理活动产生负面影响, 引起人体昼夜节律失调, 从而导致糖耐量受损和脂肪积累增加^[41]. 本课题组先前的研究发现, 长期暴露于绿光的小鼠会加速高脂饮食引起的小鼠肥胖进程, 使其具有更差的葡萄糖耐受力, 和更高的血清和肝脏脂质含量. 此外, 绿光处理的肥胖小鼠肝组织中褪黑激素受体 1-b 和甲状腺激素受体 β 表达水平也明显降低, 表明这些激素通路可能参与脂质代谢的调节. 因此我们认为, 光色对于代谢稳态有深远的影响, 在治疗代谢紊乱疾病时应加以考虑^[42].

2.3 光照与视网膜损伤

脊椎动物的视网膜具有接受光子并将光信号传递给中枢神经系统的功能, 这对于维持生物的视觉功能和非视觉功能有重要意义. 长时间过度暴露在不同波长和强度的光下时, 可导致光感受器或视网膜色素上皮细胞死亡, 最终会引起视网膜病变或遗

传性视网膜疾病的恶化^[23, 43]。

近30年来,许多学者利用各种实验动物进行了视网膜光损伤实验并研究其机制。人们普遍认为,视网膜光损伤的成因至少包括光化学损伤和机械损伤两方面^[10]。光化学损伤指强光会导致视网膜产生氧化应激,随即触发光感受器细胞发生转录调节、酶活性改变等反应,并最终通过一系列途径启动并执行细胞凋亡。而视网膜机械性损伤是指视网膜在极短时间内接受高强度光照射后,视网膜组织在光子的冲击下瞬间发生机械性损伤^[7, 23]。

3 光疗意义及研究现状

前文综述了长期不当接触光照可能对人体造成的各种危害,但事实上绝大多数合理的光照对于维持人体的稳态和正常生理活动均有积极作用。其中,光疗法就是利用光线辐射治疗疾病的理疗法。早在公元前5世纪就有了日光疗法的记载,日光疗法之父希罗多德指出,日光浴在帮助病人恢复健康方面能发挥重要作用。但直到18世纪末至19世纪中,随着人工光源的新兴和发展,光疗这一方法才逐渐形成并随后在临床治疗的各领域中得到广泛的研究和应用。近年来,以光敏剂和激光为基础的肿瘤光疗也慢慢成为学者们研究的热点^[44]。

临床上应用广泛的光疗主要包括紫外光疗法、红外光疗法、可见光疗法。紫外光由于其具有较高能量,能引起一系列人体化学反应,具有消炎、止痛、抗佝偻病的作用,常用于治疗皮肤化脓性炎症和其他皮炎、疼痛症、佝偻病或软骨病等。红外光作用于人体主要起到改善局部血液循环、促进肿胀消退、镇痛、降低肌张力、缓解肌痉挛及干燥渗出性病变的功能^[45]。近红外光可以激活线粒体代谢,促进组织修复。而对于可见光部分,蓝光已被用于治疗光化性角化病和寻常痤疮等皮肤病。黄光主要应用于缓解压力以及激光治疗后的辅助作用。绿光可以使人身心放松,具有镇静作用。总之,相较于传统治疗方法,光疗具有高效、安全无毒副作用、无依赖性等优势^[37]。

3.1 光疗与癌症

癌症是全世界发病率和死亡率最高的疾病之一,每年大约有1400万癌症新发病例和800万癌症死亡病例。鉴于癌症的高风险性和死亡率,世界各地的研究人员一直在努力开发更准确、更迅速的诊断策略和有效的治疗方法来对抗癌症^[46]。传统的癌症治疗方式包括化疗、放疗和外科手术治疗,

这些治疗手段往往会带来较大的副作用且难以达到预期的治疗效果。因此,人们提出了许多更精确和有效的癌症治疗策略。新兴的癌症治疗方法包括免疫治疗、基因治疗、光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)和光热治疗(photothermal therapy, PTT),这些治疗方法极大改善了癌症的治疗局面^[47]。

PTT法是利用光热转导剂的光热效应,光热转导剂从光子中获取能量后可将光能转化为热能,从而提高肿瘤细胞周围环境的温度,最终引发癌细胞死亡^[48]。相比于其他传统治疗方法,PTT法具有独特优势:可调节激光照射的剂量,可以精确靶向肿瘤,使周围健康组织的损伤最小化^[49-50]。黄丽萍等^[51]的研究表明,PTT辅助免疫疗法时可增加T细胞肿瘤浸润,上调肿瘤细胞表面PD-L1的表达,从而增强抗PD-L1疗法的治疗效果。PDT是另一种可用于治疗各种癌症的方法。图2为光动力治疗癌症示意图。光动力治疗癌症是一个协调的过程,首先将肿瘤组织暴露在光敏剂(photosensitizer, PS)下,根据肿瘤组织的位置,选择局部或静脉注射的方法^[52]。PS是一种被特定肿瘤细胞或组织吸收和定位的分子,它只能被特定波长的激光照射后激活。一旦PS吸收光子后,它就会从基态被激发到更高的能级——三重态或单线态。PDT法的疗效取决于细胞中活性氧的产生量,而活性氧是伴随上述两种激发态的反应产生的^[50]。此法的优点包括:微创、低复发率、保留细胞的解剖和功能完整性、副作用小、具有靶向选择性、无耐药性以及低毒性^[47]。例如,Marta等^[53]的研究表明,PDT可以通过药物载体与免疫标记物偶联,直接杀伤结肠癌肿瘤干细胞,从而有效地控制结直肠癌原位肿瘤和转移肿瘤。

3.2 光疗与抑郁症

抑郁症目前影响着世界约2.98亿患者,是全球功能性障碍的一项重大疾病。重度抑郁症往往会导致令人难以承受的个人痛苦、经济开销和社会负担^[54]。目前可用的抗抑郁药物,如5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI),主要通过降低脑血脑屏障中5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)的水平来发挥其治疗作用^[55]。然而,药物治疗的疗效迟缓和反应率相对较低,还会引起体重显著增加和性功能障碍等其他副作用^[56]。甚至有报道显示SSRI可能会引发或加重抑郁症患者的自杀意念。因此,开发更安全有效

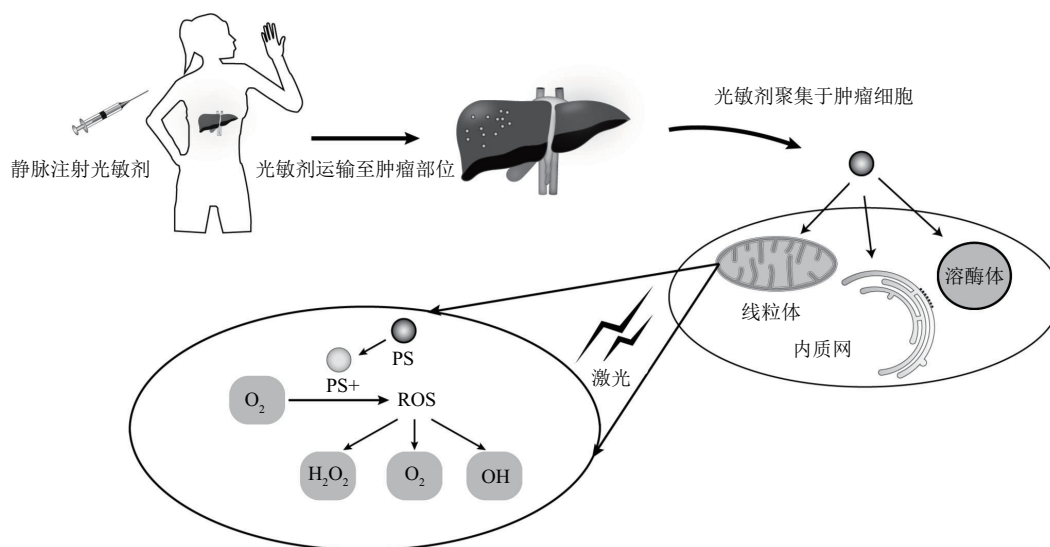


Fig. 2 Diagram representing photodynamic treatment of cancer

图2 光动力治疗癌症示意图

光动力疗法是通过向患者体内注射PS, 其经血液循环聚集于肿瘤部位后会被肿瘤细胞吸收. 当PS进入肿瘤细胞后, 特定波长的激光照射该部位时能穿透皮肤并激发PS. 激发态的PS催化产生活性氧与一系列活性氧化合物, 最终诱导肿瘤细胞凋亡.

的抑郁症治疗方法成为人们研究的热点.

光时时刻刻地影响着我们的情绪和认知功能. 研究认为光对情绪和认知的影响很可能是通过视网膜回路投射进入大脑. 鉴于光疗法效果快、副作用小且成本低, 该方法已成为目前较为有前途的重度抑郁症治疗方法^[21]. 虽然光疗在治疗抑郁症方面疗效显著, 但其作用机制仍不清楚. 学术界普遍认为在接受视网膜投射的几个大脑区域中, DRN是光疗抑郁症的一个主要相关区域^[57]. 光信号通过细胞轴突传导进入5-HT-DRN系统后, 促进5-HT的产生与分泌, 从而治疗抑郁症等心理障碍类疾病. 与SSRI等抗抑郁药物相比, 以光疗法辅助药物治疗将更加有效地治疗重度抑郁症等精神类疾病.

3.3 光疗与阿尔茨海默病

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是人类老年期最为常见的一种慢性痴呆疾病, 该疾病的主要特征为进行性认知功能障碍和行为损伤. 流行病学调查显示, 阿尔茨海默病在发达国家65岁以上的老年人群中发病率为4%~8%, 我国目前有600万至800万AD患者. 目前AD的临床治疗药物, 主要包括提高认知能力的乙酰胆碱酯酶抑制剂、天冬氨酸拮抗剂美金刚等. 然而, 这些药物仅对于早期AD的治疗有一定效果, 对于中晚期AD的治疗效果并不理想. 随着免疫治疗的发展, 研究者们研

制出主要以 β 淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 为靶标的主动免疫治疗疫苗和被动免疫治疗抗体用以治疗AD, 但其结果仍然令人失望. 此外, 即使这些免疫治疗方法获得成功, 其主要目标也是预防而非治疗. 大量AD患者仍无法得到有效治疗. 因此, 人们迫切需要新的方法来治疗AD患者.

Iaccarino等^[58]用特定频率闪烁的LED灯照射AD模型小鼠, 发现照射后不仅减少了AD模型小鼠视觉皮层中A β 斑块的产生, 还可以促进小胶质细胞清除A β 斑块, 从而达到治疗AD的作用. 此外, 有研究表明, 光疗可以通过增强 γ 振荡改善神经细胞之间的连接, 增强小胶质细胞处理炎症的能力, 从而减少炎症反应和神经细胞的死亡, 最终减缓AD的发展^[58-59]. 因此, 光疗有望成为治疗阿尔茨海默病的一种有效方法^[60].

3.4 光疗与其他疾病

皮肤损伤: 光疗用于皮肤损伤治疗主要分为两类. 一类为LED光疗, 研究显示685 nm的LED光具有抗炎作用, 能改善血管生成, 并刺激成纤维细胞的迁移和增殖. 可介导细胞免疫反应调节伤口愈合过程, 对全层烧伤修复具有积极作用^[61]. 另一类为偏振光疗法, 此方法利用可见光谱偏振光进行疾病治疗. 与LED光相比, 偏振光穿透皮肤能力更强, 偏振光疗法可以加速溃疡、手术伤口、皮肤烧

伤以及少量骨骼肌损伤的愈合过程^[62]。

银屑病：银屑病是一种慢性、复发性的自身免疫性皮肤病，影响世界约2%~3%人口。对于病情严重的银屑病，临床上通常用甲氨蝶呤等免疫抑制剂进行治疗，但该药物有明显副作用。临床上将波长310~313 nm范围的紫外光称之为窄谱中波紫外光，其集中了紫外光中生物活性最强的部分，同时过滤掉对皮肤有害的不良波段紫外线。窄谱中波紫外光被广泛用于治疗稳定的银屑病病变，包括躯干、头皮、手臂和腿，以及部分指甲银屑病，并取得明显的治疗效果^[63]。

视网膜疾病：光生物调节作用，又被称为低水平激光疗法治疗。目前在临床上该方法可用于治疗各种视网膜疾病，包括黄斑变性、早产儿视网膜病变、糖尿病性视网膜病变、弱视、甲醇视网膜损伤等^[10, 64]。

新生儿黄疸：新生儿黄疸是一种常见的疾病，其发生是由于胆红素代谢障碍而引起血清内胆红素浓度升高所致。光疗是一种运用最为广泛且具有良好耐受性的治疗方法。其主要机制为蓝色光可将未结合的胆红素转化为其氧化产物和结构异构体，这些异构体容易通过胃肠道消除或经尿液排出，从而达到治疗目的^[65]。

4 光对生物影响的研究展望

随着现代社会的发展，越来越多的光进入到人类的生活环境中。不同类型（强度、波长、暴露时间）的光对于人体的代谢与情绪都有不同的影响，照明环境的选择在一定程度上决定了人的生活质量。在LED技术盛行的今天，如何更好地根据人们的需求将研究结果融入到日常照明的设计概念中，是当今社会的一个关键挑战。在疾病预防与治疗方面，以运用较为广泛的强光治疗抑郁症为例，光疗法具有起效快、无毒副作用等一系列传统药物无法比拟的优点。近年来，越来越多的研究和统计表明，光对于维持生物体的生理稳态具有重要作用，但对于光照与各种疾病发展关系，仍缺少相关作用机制的研究。在今后的研究工作中，应当将研究重心放到以下几个方面：a. 光信号通过眼、皮肤等感光器官传导进入大脑中枢神经系统的具体途径研究。b. 中枢神经系统将信号传入下游效应器官，并最终发挥调控作用的通路研究。c. 筛选并发现一系列能有效地逆转或改善不当光照对人体造成危害的小分子药物。随着光生物学效应研究的不断深入，

更多的光疗方法将被逐步开发。光作为分布最广、作用最强的影响生物生理活动因素之一，必将会在提高人类的生活质量以及疾病辅助治疗中发挥更加重要的作用。

参 考 文 献

- [1] Knop E, Zoller L, Ryser R, *et al.* Artificial light at night as a new threat to pollination. *Nature*, 2017, **548**(7666): 206-209
- [2] Stevens R G, Zhu Y. Electric light, particularly at night, disrupts human circadian rhythmicity: is that a problem?. *The Royal Society*, 2015, **370**(1667): 1-9
- [3] Mitolo M, Tonon C, La Morgia C, *et al.* Effects of light treatment on sleep, cognition, mood, and behavior in Alzheimer's disease: a systematic review. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 2018, **46**(5-6): 371-384
- [4] Ruben M D, Smith D F, FitzGerald G A, *et al.* Dosing time matters. *Science*, 2019, **365**(6453): 547-549
- [5] Blume C, Garbazza C, Spitschan M. Effects of light on human circadian rhythms, sleep and mood. *Somnologie (Berl)*, 2019, **23**(3): 147-156
- [6] Nelson R J, Chbeir S. Dark matters: effects of light at night on metabolism. *Proceedings of The Nutrition Society*, 2018, **77**(3): 1-7
- [7] Touitou Y, Reinberg A, Touitou D. Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: health impacts and mechanisms of circadian disruption. *Life Sciences*, 2017, **173**(Complete): 94-106
- [8] Yuan D, Collage R D, Huang H, *et al.* Blue light reduces organ injury from ischemia and reperfusion. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, **19**(113): 5239-5244
- [9] Zubaidat A E, Haim A. Artificial light-at-night - a novel lifestyle risk factor for metabolic disorder and cancer morbidity. *Journal of Basic & Clinical Physiology & Pharmacology*, 2017, **28**(4): 295-313
- [10] Geiger P, Barben M, Grimm C, *et al.* Blue light-induced retinal lesions, intraretinal vascular leakage and edema formation in the all-cone mouse retina. *Cell Death & Disease*, 2015, **6**(11): e1985
- [11] Fan M Y, Yi-Ting C, Chih-Lung C, *et al.* External light activates hair follicle stem cells through eyes via an ipRGC-SCN-sympathetic neural pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, **29**(115): E6880-E6889
- [12] Garcia-Saenz A, Sánchez De Miguel A, Espinosa A, *et al.* Evaluating the association between artificial light-at-night exposure and breast and prostate cancer risk in Spain (MCC-Spain Study). *Environmental Health Perspectives*, 2018, **126**(4): 047011
- [13] Peirson S N, Brown L A, Pothecary C A, *et al.* Light and the laboratory mouse. *Journal of Neuroscience Methods*, 2018, **300**: 26-36
- [14] Brüning A, Hölker F, Franke S, *et al.* Influence of light intensity and spectral composition of artificial light at night on melatonin rhythm and mRNA expression of gonadotropins in roach *Rutilus*

- rutilus. *Fish Physiology & Biochemistry*, 2018, **44**(1): 1-12
- [15] Niwa F, Patrizio A, Triller A, *et al.* cAMP-EPAC-dependent regulation of gephyrin phosphorylation and GABAAR trapping at inhibitory synapses. *iScience*, 2019, **22**: 453-465
- [16] Chen Y F, Huang G, Wang Y M, *et al.* Exchange protein directly activated by cAMP (Epac) protects against airway inflammation and airway remodeling in asthmatic mice. *Respir Res*, 2019, **20**(1): 285
- [17] Falchi F, Furgoni R, Gallaway T A, *et al.* Light pollution in USA and Europe: The good, the bad and the ugly. *J Environ Manage*, 2019, **248**: 109227
- [18] O'Connor J J, Fobert E K, Besson M, *et al.* Live fast, die young: Behavioural and physiological impacts of light pollution on a marine fish during larval recruitment. *Mar Pollut Bull*, 2019, **146**: 908-914
- [19] Xue X, Lin Y, Zheng Q, *et al.* Mapping the fine-scale spatial pattern of artificial light pollution at night in urban environments from the perspective of bird habitats. *Sci Total Environ*, 2020, **702**: 134725
- [20] Ayalon I, de Barros M L, Benichou J, *et al.* Red sea corals under artificial light pollution at night (ALAN) undergo oxidative stress and photosynthetic impairment. *Glob Chang Biol*, 2019, **25**(12): 4194-4207
- [21] Bedrosian T A, Nelson R J. Timing of light exposure affects mood and brain circuits. *Transl Psychiatry*, 2017, **7**(1): e1017
- [22] DeHaro D, Kines K J, Sokolowski M, *et al.* Regulation of L1 expression and retrotransposition by melatonin and its receptor: implications for cancer risk associated with light exposure at night. *Nucleic Acids Res*, 2014, **42**(12): 7694-7707
- [23] Contín MA, Benedetto M M, Quinteros-Quintana M L, *et al.* Light pollution: the possible consequences of excessive illumination on retina. *Eye (Lond)*, 2016, **30**(2): 255-263
- [24] Robert J. Lucas S P D M. Measuring and using light in the melanopsin age. *Trends in Neurosciences*, 2014, **37**(1): 1-9
- [25] Srinivasan V, Ohta Y, Espino J, *et al.* Metabolic syndrome, its pathophysiology and the role of melatonin. *Recent Patents on Endocrine Metabolic & Immune Drug Discovery*, 2013, **7**(1): 11-25
- [26] Koo Y S, Song J, Joo E, *et al.* Outdoor artificial light at night, obesity, and sleep health: Cross-sectional analysis in the KoGES study. *Chronobiology International*, 2016, **33**(3): 301-314
- [27] James P, Bertrand K A, Hart J E, *et al.* Outdoor light at night and breast cancer incidence in the nurses' health study II. *Environmental Health Perspectives*, 2017, **125**(8): 087010
- [28] Cheung I N, Zee P C, Shalman D, *et al.* Morning and evening blue-enriched light exposure alters metabolic function in normal weight adults. *Plos One*, 2016, **11**(5): e155601
- [29] Bonmati-Carrion MA, Arguelles-Prieto R, Martinez-Madrid MJ, *et al.* Protecting the melatonin rhythm through circadian healthy light exposure. *International Journal of Molecular Sciences*, 2014, **15**(12): 23448-23500
- [30] Duffy J F, Cain S W, Chang A M, *et al.* Sex difference in the near-24-hour intrinsic period of the human circadian timing system. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, **108**(Supplement_3): 15602-15608
- [31] Opperhuizen A L, Stenvers D J, Jansen R D, *et al.* Light at night acutely impairs glucose tolerance in a time-, intensity- and wavelength-dependent manner in rats. *Diabetologia*, 2017, **60**(7): 1333-1343
- [32] Russart K, Nelson R J. Light at night as an environmental endocrine disruptor. *Physiol Behav*, 2018, **190**: 82-89
- [33] Versteeg R I, Stenvers D J, Visintainer D, *et al.* Acute effects of morning light on plasma glucose and triglycerides in healthy men and men with type 2 diabetes. *Journal of Biological Rhythms*, 2017, **32**(2): 130-142
- [34] Russart K, Chbeir S A, Nelson R J, *et al.* Light at night exacerbates metabolic dysfunction in a polygenic mouse model of type 2 diabetes mellitus. *Life Sci*, 2019, **231**: 116574
- [35] Balakumar P, Maung-U K, Jagadeesh G. Prevalence and prevention of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Pharmacol Res*, 2016, **113**(PtA): 600-609
- [36] Halvorsen B, Santilli F, Scholz H, *et al.* LIGHT/TNFSF14 is increased in patients with type 2 diabetes mellitus and promotes islet cell dysfunction and endothelial cell inflammation *in vitro*. *Diabetologia*, 2016, **59**(10): 2134-2144
- [37] Oh P, Jeong H. Therapeutic application of light emitting diode: Photo-oncologic approach. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 2019, **192**: 1-7
- [38] Belegri E, Eggels L, Unmehopa U A, *et al.* The effects of overnight nutrient intake on hypothalamic inflammation in a free-choice diet-induced obesity rat model. *Appetite*, 2018, **120**: 527-535
- [39] Simon S L, Behn C D, Cree-Green M, *et al.* Too late and not enough: School year sleep duration, timing, and circadian misalignment are associated with reduced insulin sensitivity in adolescents with overweight/obesity. *J Pediatr*, 2019, **205**: 257-264
- [40] Gopalan H S, Misra A. Innovations and proactive political commitment are required to combat diabetes in India and other developing countries. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, **14**(1): 39-41
- [41] Thurmond D C, Gaisano H Y. Recent insights into beta-cell exocytosis in type 2 diabetes. *J Mol Biol*, 2020, **432**(5): 1310-1325
- [42] Zhang S, Zhang Y, Zhang W, *et al.* Chronic exposure to green light aggravates high-fat diet-induced obesity and metabolic disorders in male mice. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2019, **178**: 94-104
- [43] García-Ayuso D, Galindo-Romero C, Pierdomenico J D, *et al.* Light-induced retinal degeneration causes a transient downregulation of melanopsin in the rat retina. *Experimental Eye Research*, 2017, **161**: 10-16
- [44] Shirani A, St Louis E K. Illuminating rationale and uses for light therapy. *J Clin Sleep Med*, 2009, **5**(2): 155-163
- [45] Zarei M, Wikramanayake T C, Falto-Aizpurua L, *et al.* Low level laser therapy and hair regrowth: an evidence-based review. *Lasers Med Sci*, 2016, **31**(2): 363-371
- [46] Lee M V, Konstantinoff K, Gegios A, *et al.* Breast cancer malpractice litigation: a 10-year analysis and update in trends. *Clin Imaging*, 2019, **60**(1): 26-32

- [47] Jayme C C, Calori I R, Tedesco A C. Spectroscopic analysis of aluminum chloride phthalocyanine in binary water/ethanol systems for the design of a new drug delivery system for photodynamic therapy cancer treatment. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2016, **153**: 178-183
- [48] Rahimi-Moghaddam F, Sattarahmady N, Azarpira N. Gold-curcumin nanostructure in photo-thermal therapy on breast cancer cell line: 650 and 808 nm diode lasers as light sources. *J Biomed Phys Eng*, 2019, **9**(4): 473-482
- [49] Ferroni C, Del R A, Martini C, *et al*. Light-induced therapies for prostate cancer treatment. *Front Chem*, 2019, **7**:719
- [50] Wang D, Zhang Z, Lin L, *et al*. Porphyrin-based covalent organic framework nanoparticles for photoacoustic imaging-guided photodynamic and photothermal combination cancer therapy. *Biomaterials*, 2019, **223**: 119459
- [51] Huang L, Li Y, Du Y, *et al*. Mild photothermal therapy potentiates anti-PD-L1 treatment for immunologically cold tumors *via* an all-in-one and all-in-control strategy. *Nat Commun*, 2019, **10**(1): 4871
- [52] Wang X, Ramamurthy G, Shirke A A, *et al*. Photodynamic therapy is an effective adjuvant therapy for image-guided surgery in prostate cancer. *Cancer Res*, 2020, **80**(2): 156-162
- [53] Marta K, Aleksandra K, David A, *et al*. The capability and potential of new forms of personalized colon cancer treatment: immunotherapy and photodynamic therapy. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2019, **5**(25): 253-258
- [54] Yu Y C, Li J, Zhang M, *et al*. Resveratrol improves brain-gut axis by regulation of 5-HT-dependent signaling in the rat model of irritable bowel syndrome. *Front Cell Neurosci*, 2019, **13**: 30
- [55] Jang D, Lee H J, Lee K, *et al*. White ginseng ameliorates depressive behavior and increases hippocampal 5-HT level in the stressed ovariectomized rats. *Biomed Res Int*, 2019, **2019**: 5705232
- [56] Li G, Ma Y, Ji J, *et al*. Effects of gastrodin on 5-HT and neurotrophic factor in the treatment of patients with post-stroke depression. *Exp Ther Med*, 2018, **16**(6): 4493-4498
- [57] Vosoughi A, Sadigh-Eteghad S, Ghorbani M, *et al*. Mathematical models to shed light on amyloid-beta and tau protein dependent pathologies in Alzheimer's disease. *Neuroscience*, 2019, **424**: 45-57
- [58] Iaccarino H F, Singer A C, Martorell A J, *et al*. Gamma frequency entrainment attenuates amyloid load and modifies microglia. *Nature*, 2016, **12**(7632): 230-235
- [59] Yue X, Mei Y, Zhang Y, *et al*. New insight into Alzheimer's disease: Light reverses Abeta-obstructed interstitial fluid flow and ameliorates memory decline in APP/PS1 mice. *Alzheimers Dement (N Y)*, 2019, **5**: 671-684
- [60] Hassan R, Rabea A A, Ragae A, *et al*. The prospective role of mesenchymal stem cells exosomes on circumvallate taste buds in induced Alzheimer's disease of ovariectomized albino rats: (Light and transmission electron microscopic study). *Arch Oral Biol*, 2019, **110**: 104596
- [61] Da S M M, Alves L P, Fernandes A B, *et al*. LED phototherapy in full-thickness burns induced by CO₂ laser in rats skin. *Lasers Med Sci*, 2018, **33**(7): 1537-1547
- [62] Feehan J, Burrows S P, Cornelius L, *et al*. Therapeutic applications of polarized light: tissue healing and immunomodulatory effects. *Maturitas*, 2018, **116**: 11-17
- [63] Ho D, Koo E, Mamalis A, *et al*. A systematic review of light emitting diode (LED) phototherapy for treatment of psoriasis: an emerging therapeutic modality. *J Drugs Dermatol*, 2017, **16**(5): 482-488
- [64] Van Norren D, Vos J J. Light damage to the retina: an historical approach. *Eye*, 2016, **30**(2): 169-172
- [65] Kale Y, Aydemir O, Celik Ü, *et al*. Effects of phototherapy using different light sources on oxidant and antioxidant status of neonates with jaundice. *Early Human Development*, 2015, **89**(12): 957-960

Light and Mammalian Physiological Homeostasis*

SHEN Zi-Yue, ZHANG Shi-Yao, ZHANG Wen-Xiang, LIU Chang, CHEN Si-Yu**

(School of Life Science and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

Abstract As one of the most widely distributed and powerful environmental factors, light constantly affects physiological activities of living systems and participates in the regulation of various metabolic pathways. In recent years, with the acceleration of urbanization, artificial light at night has become an important cause of metabolic disorders. In contrast, the reasonable application of light color and its intensity also provide new therapeutic methods for diseases. Therefore, avoiding unreasonable light and utilize beneficial light become a great challenge for the whole society. At present, several studies have confirmed that light therapy has achieved remarkable efficacy in the treatment of cancer, depression, Alzheimer's disease and other diseases. Choosing the best lighting conditions in daily life can further improve the living environment and health of human beings. The study of light and physiological homeostasis will become the hotspot in the future. This paper reviews the roles of detrimental light pollution and beneficial light therapy in the induction and treatment of diseases, respectively, and will provide theoretical support in choosing healthier light environment and developing the light as an effective therapeutic intervention on multiple diseases.

Key words light, phototherapy, metabolic disease

DOI: 10.16476/j.pibb.2020.0089

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China(31771298, 31800992, 818900512) and The Natural Science Foundation of Jiangsu Province (BK20180554, BK20180577).

** Corresponding author.

Tel: 86-25-86185645; E-mail: siyuchen@cpu.edu.cn

Received: June 10, 2020 Accepted: November 24, 2020