



光疗及光照剂量对抑郁症的作用研究进展*

陈洪丽^{1,2)} 高静静²⁾ 杨佳佳¹⁾ 姜忠迪²⁾ 陈瑞娟²⁾ 刘爽^{1)**} 明东¹⁾⁽¹⁾ 天津大学医学工程与转化医学研究院, 天津 300072;⁽²⁾ 天津工业大学生命科学学院, 天津市光电检测技术与系统重点实验室, 天津 300387)

摘要 抑郁症是一种患病率高、易复发、自杀率高的精神障碍疾病, 容易导致认知功能损伤等问题. 光疗以无创、副作用小、疗效快等优势受到广泛的关注, 为调节抑郁症生物节律和睡眠障碍等症状提供了新的可能性. 光信号通过视网膜神经节细胞投射到抑郁脑区参与非视觉成像功能, 激活神经细胞活动, 分泌神经递质使神经通路产生生理性改变, 对生物机体的昼夜节律、情绪、睡眠产生调控作用, 达到改善抑郁行为的目的. 光的波长、剂量和最佳作用模式与治疗效果息息相关, 但目前光疗的最佳应用模式仍存在争议. 为了全面促进光疗在生命科学领域以及临床上的应用, 仍需进行大量的临床与模型动物光学参数研究. 本文从光疗路径、不同光谱作用机制、光学参数、作用疗效、存在问题及展望进行综述, 促进光疗调控抑郁症的深入研究.

关键词 光疗, 强光, 蓝光, 光照参数, 抑郁症**中图分类号** R318, R749.4, R454.2**DOI:** 10.16476/j.pibb.2021.0198

抑郁症是一种常见的精神障碍疾病, 已经成为“第一心理杀手”. 根据《世界抑郁症 2017 年报告》, 全球抑郁症患病人群累计超过 3.5 亿, 约占全球人口的 4.3%^[1-2]. 而中国有超过 5 400 万人患有抑郁症, 且每年大约有 28 万人自杀, 新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 的流行更导致中国普通成年人焦虑和抑郁患病率急剧上升^[3]. 抑郁症发病机制极其复杂, 目前尚未形成定论. 遗传因素可能是抑郁症的发病原因之一, 具有家族精神病史的抑郁症发病几率较高^[4-5]. 抑郁症的发病不仅受基因的影响, 也会遭受周边环境的影响^[6], 导致神经回路功能减退以及神经递质分泌异常. 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 受体、去甲肾上腺素受体及 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 受体在抑郁症调节中起着关键作用. 近年来许多研究也表示抑郁症的发病机制与生物节律紊乱有密切的关系, 不规律的生活打乱了体内正常的生物节律, 引起生物钟的紊乱, 导致睡眠障碍、情绪失控^[7]. 因此通过有效调节生物节律缓解抑郁症也是未来尝试的方向.

目前, 防治抑郁最常用的方法是药物治疗、心

理疗法和物理学方法. 抗抑郁药物是当前最常用的临床治疗手段, 但是部分患者会产生药物依赖性. 心理疗法的治疗缓慢性和人为的不确定因素限制了其治疗效果. 现有的物理方法包括电休克治疗、经颅电刺激、经颅磁刺激等技术. 电休克治疗一般用于重度抑郁患者, 可能会对认知记忆造成损害; 经颅电刺激会侵入患者脑内达到治疗目的; 经颅磁刺激是目前一种新型的物理治疗技术, 适用于轻中度抑郁患者, 但仍需开展大量模型动物的前期基础研究^[8]. 在医学领域, 脑波音乐也被用作包括疼痛和抑郁在内的多种疾病的新型康复治疗手段, 且仍在不断研究中^[9]. 除此之外, 光疗法已经广泛用于治疗抑郁症以及包括精神错乱和痴呆在内的神经障碍疾病, 可作为药物治疗的辅助手段, 光可以为机体提供能量并产生生物学效应, 足够的光照不仅能给予生物视觉能力、调节生物节律, 而且能够通过影

* 国家自然科学基金项目 (61705164, 81630051), 天津市“项目+团队”重点培养专项 (XB202007), 天津市自然科学基金项目 (19JCQNJC01600) 资助.

** 通讯联系人.

Tel: 022-83612122, E-mail: shuangliu@tju.edu.cn

收稿日期: 2021-08-07, 接受日期: 2021-10-20

响人的情感心理起到情绪调节作用, 便于操作, 疗效快, 副作用小、经济安全且无创. 因此研究光疗如何调控抑郁行为以及探索有效的抗抑郁光疗参数, 具有重要的科研价值和迫切的临床需求. 目前光疗研究主要聚焦于强光疗法、蓝光疗法, 本文将从光介导的神经环路、强光疗法和蓝光疗法的作用机制、光学参数、存在问题及未来发展等方面, 介绍光疗在抑郁症治疗中的应用和研究进展.

1 光疗在抑郁症治疗中的机理研究

Berson 等^[10] 在哺乳动物视网膜上发现了除视锥细胞和视杆细胞以外的第三类感光细胞——内在光敏感视网膜神经节细胞 (intrinsically photosensitive retinal ganglion cell, ipRGC). ipRGC 是视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cell, RGC) 上很少的一部分, 参与昼夜节律、睡眠、抑郁等多种非成像视觉功能, 对生物机体的昼夜节律、情绪、睡眠产生调控作用^[11] (图1). 薛天教授课题组^[12] 证明了 ipRGC 在夜间照明诱发抑郁情绪的过程中发挥着充分且必要的作用, 首次诠释了光在白昼和夜晚截然相反的情绪作用的内在机理. 参与抑郁症核心机制的神经环路以及脑区神经活动变化已经成为了神经科学研究的前沿热点. 已经发现许多参与抑郁症调节的脑区, 如外侧缰核 (lateral habenula, LHb)、中缝背核 (dorsal raphe nucleus, DRN)、中脑腹侧被盖区 (ventral tegmental area, VTA) 等. 近年来, LHb 在调节抑郁症状行为中发挥关键作用^[13]. 胡海岚团队^[14] 也表明抑制耐药患者中 LHb 的神经活动, 能诱导抑郁症状的缓解. Lu 等^[15] 的研究提供了令人信服的证据, 表明 ipRGC-LHb 双突触回路是光治疗抗抑郁作用的基础. DRN 是脑内合成 5-HT 的主要核团, 任超然教授课题组^[16] 通过逆行病毒示踪法, 证明了 ipRGC 投射到大鼠 DRN, 并调节光介导的 DRN 的 5-HT 释放, 光通过 ipRGC-DRN 脑区介导抑郁行为. VTA 是多巴胺神经元分泌的主要核团, 而多巴胺在控制奖赏以及快感缺失中都起着关键作用. Zhang 等^[17] 研究发现了 RGCs 传输到上丘 (superior colliculus, SC) 中的 GABA 能神经元, 而 VTA 多巴胺能神经元接受 SC 中 GABA 能神经元的直接传输, 建立 RGC-SC-VTA 神经环路调控睡眠觉醒行为.

由此可见, ipRGC 通过对光信息的传递调控下游脑区建立神经环路, 并且对下游脑区的探索研究

也越来越多. Legates 等^[18] 通过对小鼠不适时光输入介导抑郁相关行为的神经元回路分析, 推测伏隔核是本质上光敏的视网膜神经节细胞与周围核之间神经通路的下游靶点. 随着研究的不断深入, 可能会有更多的神经环路以及治疗靶点被挖掘, 为抑郁症的治疗提供新思路.

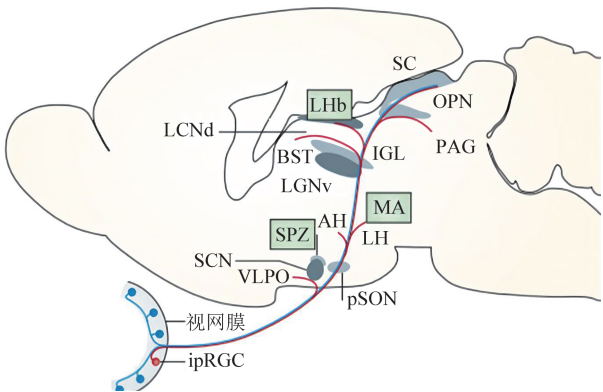


Fig. 1 Schematic diagram of retinal ganglion cells projecting to various brain regions^[11]

图1 视网膜神经节细胞的脑区投射示意图^[11]
ipRGC 支配与焦虑抑郁相关的脑区, 如内侧杏仁核 (MA)、外侧缰核 (LHb) 和室旁核 (SPZ), 表明光对情绪有直接的调控作用.

2 常用的光疗参数

2.1 强光疗法及光疗参数

强光治疗是一种非药理学、有效、耐受性好、被广泛接受的生物疗法, 对季节性抑郁症^[19] 和非季节性抑郁症^[20-21] 有明显的缓解作用, 可作为对季节性抑郁症的初级治疗方式^[22] 以及重度抑郁症的辅助治疗. Willeit 等^[23] 研究表明, 强光光疗可以通过提高 5-HT 转运体的转运效能, 增加突触间 5-HT 的含量, 发挥抗抑郁作用. Spies 等^[24] 研究也表明 5-HT 系统受到季节和光线的影响导致大脑单胺氧化酶 A 室性心动过速的减少, 可能导致 5-HT 水平的升高, 产生抗抑郁效果. 因此强光疗法通过调控 5-HT 的表达是缓解抑郁症状的有效途径. 在非季节性抑郁症中, 强光疗法有时与其他时间治疗干预 (觉醒疗法和睡眠时相变化) 结合, 可能通过互补机制起到抗抑郁作用^[25]. 此外, 在睡眠障碍国际分类第 3 版中也将光疗作为昼夜节律失调性睡眠障碍的首选治疗方式^[26]. 光疗法在治疗一般睡眠问题、昼夜节律睡眠障碍、失眠相关的睡眠问题方面是有效的^[27]. 人体的生物时钟位于视交叉上核

等部位, 诱发松果体节律性分泌褪黑素, 夜晚时褪黑素分泌会增加, 作用于视交叉上核, 诱导睡眠产生, 而当褪黑素分泌节律被打乱时, 导致睡眠障碍, 引起抑郁症状^[28]. 光疗可以调节睡眠周期与主观夜晚同步, 改变人体生物钟周期, 促进昼夜睡眠, 并且间接调节抑郁患者的情绪.

光疗作为辅助治疗的最佳持续时间、光照强度的研究从未间断. 不同的光照强度、光照时间以及光照波长会产生不同的生物效应. Goel等^[29]对两年以上非季节性抑郁症患者使用持续5周1 h/d, 10 000 lux 强光光疗, 对抑郁有一定的缓解作用. Holtmann等^[30]通过让青少年抑郁症患者每天早晨佩戴强光眼镜, 以10 000 lux 的强度持续30 min 治疗4周, 结果表明强光疗法对青少年抑郁有良好的干预作用. Wirz-Justice等^[31]对27例患有重度抑郁的孕妇进行研究, 采用清晨在家接受7 000 lux 强白光或70 lux 暗红(安慰剂)灯照射的方法, 结果显示强光疗法对妊娠期抑郁症有明显的改善作用. Virk等^[32]在未经治疗的季节性情感障碍患者中使用了上午10 000 lux 的单一、短暂、强光照射, 并发现在20 min 以内的短暂照射具有临床效果, 这种情绪的改善甚至出现在第一次强光照射之后. 有研究也发现, 每天上午接受30 min 强度为100 lux 和10 000 lux 的光照治疗, 10 000 lux 比 100 lux 光照更明显降低抑郁量表评分, 改善抑郁症状^[33]. Lu等^[15]对实验动物进行不同强度(70、600、2 000、3 000或5 000 lux, 2 h/d)的光照研究, 结果表明光疗法以强度依赖的方式阻断了抑郁症状的发展. 此外, 光疗(3 000 lux, 2 h/d)可以逆转长期暴露于厌恶刺激或慢性社会挫败压力引起的抑郁症状. 光照时间一般在2 h时效果显著. 早晨治疗较傍晚治疗效果好, 两者结合可以显著改善抑郁症状. Krivisky等^[34]分别于清晨和傍晚对抑郁沙鼠进行1 h 强光治疗, 发现清晨的强光治疗明显改善小鼠抑郁状况, 傍晚的强光疗法也具有一定抗抑郁作用, 但没有清晨效果明显. 由此表明, 强光疗法针对不同的作用对象光学参数的选择也不同, 早晨光照效果较晚上明显, 与人相比, 实验动物所选取的光照强度需较小, 实验人员光照时间以20 min/d~1 h/d为宜, 实验动物以1~2 h/d为宜.

2.2 蓝光疗法及光疗参数

近年来, 有关蓝光是否能够抗抑郁的研究逐渐增多, 波长在455~500 nm 之间的益蓝光, 无危害性且具有更明显调控生物节律的作用, 可引起呼吸

速率减慢、降低神经的兴奋性, 有镇静的作用^[35]. 金忠尚课题组^[36]研究表明, 人在峰值波长为468 nm 的蓝光下, 脑力工作能力指数最高, 工作速度最快, 工作最舒适, 不易感到疲劳. 生理参数测定结果也表明, 峰值波长为468 nm 的蓝光下脉搏变化率最大, 对人体光生物节律影响最大. Chang等^[37]通过将395名实验者分为8组, 发现光疗法比包括安慰剂或弱光在内的对比疗法更有效, 且淡蓝光治疗明显降低了老年非季节性抑郁症的严重程度. 郝卫东教授课题组研究表明, 蓝光照射不影响焦虑状态, 且蓝光(300 lux)对大鼠有抗抑郁及促进睡眠的作用, 而剥夺蓝光会导致大鼠抑郁^[38]. Bilu等^[39]通过建立的日间季节性抑郁啮齿类动物模型, 发现蓝光(1 300 lux, 420~530 nm)照射可以改善短光周期诱导的抑郁样行为. Xing等^[40]建立小鼠节律紊乱模型, 通过检测睡眠剥夺后的粗大运动活动模式和恐惧记忆调节, 发现在小鼠主观白天暴露于40 Hz 闪烁频率的蓝光显著改善了24 h 的顶相位移, 并降低了睡眠剥夺引起的记忆缺陷程度, 缓解了小鼠的焦虑样行为. 来自亚利桑那大学的研究人员^[41]提出, 轻度颅脑损伤患者在清晨接受蓝光照射后, 能够获得更好的睡眠, 并且白天嗜睡的情况减少, 当晚的睡眠时间提前, 大脑从损伤中恢复的速度加快, 蓝光治疗可能有助于帮助轻微脑震荡患者恢复健康, 调节睡眠周期. 蓝光可能通过影响生物体昼夜节律缓解抑郁症状, 通常波长选择460~470 nm, 关于照射强度、频率等还没有统一的标准, 仍需更深的研究.

2.3 强光疗法与蓝光疗法的对比研究

光源的选择与使用对治疗效果有重要的影响, 过去人们普遍使用荧光灯管, 但是长期暴露在荧光下会对视觉器官造成损伤, 产生不舒适感, 引发头晕等症状. 随着半导体技术的发展, LED 因安全性高、辐射低、光波覆盖范围广等优点得到广泛使用. 光疗主要以强光和蓝光LED 为主. 强光和蓝光都显示出对抑郁症良好的治疗效果, 但是研究表明, 由于蓝光是通过视黑素蛋白介导的, 因此比其他颜色更能影响情绪和认知功能^[42]. Gordijn等^[43]在比较30 min/d 的10 000 lux 标准光疗与750 lux 富蓝光光疗时发现两者在抗抑郁效果、睡眠质量或激活/去激活参数方面没有显著差异. Meesters等^[44]通过对45名患有抑郁症的患者连续5 d 完成30 min/d 的光治疗, 比较窄波段蓝光(100 lux, 辐照度1.0 W/m²)和宽波长白光(10 000 lux, 辐照度

31.7 W/m²) 治疗季节性抑郁的效果, 结果表明, 使用窄带蓝光和使用亮白光治疗都有效果. Bilu 等^[39] 在季节性抑郁症动物模型中, 比较蓝光 (1 300 lux, 420~530 nm)、白光 (3 000 lux, 420~780 nm) 和红光 (300 lux, 600~780 nm) 下进行光照治疗, 发现蓝光与广谱强光对改善短光周期诱导的抑郁样行为同样有效, 且 ipRGC 参与了光生物调节作用的抗抑郁效应. 由此可见蓝光的优势在于能够使用较低的照度, 同时仍然保持治疗的有效性. 选择合适光学参数, 在不损伤视网膜的情况下, 提高光疗抗抑郁效果具有迫切的临床需求.

3 其他疗法

除了强光疗法与蓝光疗法, 近红外光疗也被用于减轻疼痛、增加脑组织血流量、改善焦虑抑郁状态、治疗帕金森病和阿尔茨海默病等疾病^[45]. 抑郁症与额叶活动异常有关, 反映在额叶区域脑血流变化, 经颅近红外光穿透头皮和颅骨, 可能会改变前额叶脑血流以及影响抑郁症患者的情绪状态. 魏勋斌教授课题组在针对阿尔茨海默病动物模型的治疗中发现, 近红外光等弱光照射能够显著降低大脑皮质和海马中 A β 斑块体积和数量, 有效缓解记忆与认知障碍、情绪不稳定、机能丧失等不良反应^[46]. Taboada 等^[47] 使用近红外能量激光系统对阿尔茨海默病小鼠模型进行了疗效测试, 发现其减弱了转基因小鼠中淀粉样蛋白的沉积, 提高了认知功能, 且功率密度为 50 mW/cm² 时, 疗效最好, 过高或过低的功率密度疗效均不显著. 研究也发现, 近红外激光 (810 nm/980 nm) 应用于双侧前额叶和颞叶区域, 每个区域 9~12 min, 有些患者的抑郁症状在 4 周内得到缓解^[48]. Jin 等^[49] 研究通过近红外光 (808 nm) 照射辅助氟西汀的黑磷 (BP) 纳米片给药系统, 测量杏仁核投射神经元的抑郁样行为、脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 表达和突触传递, 以评价抗抑郁效果, 发现海马 BDNF 表达增加, 降低杏仁核投射神经元的兴奋性和微型兴奋性突触后电流, 减少了抑郁症的治疗时间. 因此近红外光疗也逐渐成为抑郁等情绪障碍疾病的一种可选的治疗方式.

4 存在问题及展望

综上所述, 深入研究光疗对于抑郁症的治疗机制有重大的临床意义, 但仍需解决实际研究中存在

的许多问题:

a. 光疗治疗抑郁症的最佳光源以及光源参数尚不确定. 迄今为止, 国内外很多研究从药理学、心理学、脑神经环路深入解释光疗的内在机理, 尤其是对光疗的非视觉通路, 采用光遗传技术, 探寻潜在的作用机制. 其中, 强光与蓝光的光照时间、光照强度、频率等还没有达到一致性的标准. 参数选择不当对机体造成的副作用仍无法完全避免, 白光中包含对机体有害的光谱, 且患者可能感觉不适、产生眼睛疲劳等不良反应. 因此是否可以过滤白光中的有害光谱, 从而避免对抑郁症患者造成不良反应. 针对蓝光疗法来说, 415~455 nm 的有害蓝光, 尤其是 440 nm 左右的, 能够穿透晶状体直达视网膜, 在视网膜会产生自由基, 造成视网膜色素上皮细胞衰亡, 从而使得光敏感区缺少养分、光敏细胞死亡, 导致眼底病变、视力下降、眼睛暂时性失明等现象^[50]. Auger 等^[51] 研究发现, 在蓝光治疗中出现轻度躁狂症, 其相对危险度为 4.91, 而其他常见的副作用主要包括眼睛疲劳、恶心、激动与诱发偏头痛, 但均可自发缓解. 因此波长的精确选择以及光照强度的舒适性也是研究中需考虑在内的关键因素.

b. 针对不同年龄的人群、抑郁症患病程度是否具有普适性有待证实. 光疗尚未能根据不同程度的患者提供准确、有效的针对性方案. 临床上对于不同病情的抑郁症需要随时调整治疗方案, 因此通过探索合适的光学范式, 在保证能产生抗抑郁条件下, 增强光疗抗抑郁的普适性、减轻患者的不适感, 有广泛的研究意义. 此外, 动物模型研究中仍需考虑到动物的抑郁造模程度以及年龄、性别的差异对光疗效果所产生的影响.

c. 特定波长的蓝光同强光一样能够产生高效的抗抑郁效应, 但蓝光抗抑郁的分子机制尚不明确, 蓝光照射视网膜后, 视网膜神经节细胞如何传输到特定抑郁相关脑区, 且是否有特定的蓝光激活蛋白及信号通路进而影响抑郁样行为仍需不断研究.

光疗对抑郁症的研究仍在不断地探索, 应用于临床仍有很长的距离. 应深入探索并优化光疗对抑郁症的最佳光源以及光源参数, 对于不同患病程度及年龄进行全方位、精准治疗, 对抑郁症有关的潜在视网膜神经环路深入系统地探讨, 以获得更有效的干预途径. 除此之外, 光疗联合经典抗抑郁药物、心理疗法, 相对于单一方法治疗效果显著. 随着光疗技术的不断发展, 对抑郁症将有更积极的治

疗意义和广阔的治疗前景, 实现全面缓解抑郁的重大目标指日可待.

参 考 文 献

- [1] Bcheraoui C E, Mimche H, Miangotar Y, *et al.* Burden of disease in francophone Africa, 1990 – 2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Glob Health*, 2020, **8**(3):e341-e351
- [2] 胡倩瑜, 胡灵洁, 揭君津, 等. 催产素减轻抑郁症状机制的研究进展. *生物化学与生物物理进展*, 2019, **46**(5):456-464
Hu Q Y, Hu L J, Jie J J, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2019, **46**(5): 456-464
- [3] Li J F, Yang Z Y, Qiu H, *et al.* Anxiety and depression among general population in China at the peak of the COVID epidemic. *World Psychiatry*, 2020, **19**(2):249-250
- [4] 周芳, 贾江雪. 产后抑郁症病因、诊断及防治的研究进展. *临床医药文献电子杂志*, 2020, **7**(21):48,62
Zhou F, Jia J X. *Journal of Clinical Medical Literature (Electronic Edition)*, 2020, **7**(21):48,62
- [5] 祁荣, 陈军, 余邵民. 关于抑郁症的研究综述. *心理月刊*, 2020, **15**(17):238-240
Qi R, Chen J, Yu S M. *Journal of Psychology*, 2020, **15**(17): 238-240
- [6] 陈碧君, 陶明. 抑郁症的病因学研究进展: 关注于基因及基因-环境相互作用研究. *全科医学临床与教育*, 2020, **18**(3): 250-252
Chen B J, Tao M. *Clinical Education of General Practice*, 2020, **18**(3):250-252
- [7] 张婉菁, 陆平, 吴涛, 等. 抑郁症与生物节律紊乱的相关性研究进展. *生命科学*, 2017, **29**(8):779-784
Zhang W J, Lu P, Wu T, *et al.* *Life Science*, 2017, **29**(8):779-784
- [8] 张力新, 郭冬月, 刘爽, 等. 经颅直流电刺激(tDCS)用于抑郁症治疗研究进展. *中国生物医学工程学报*, 2018, **37**(5):616-624
Zhang L X, Guo D Y, Liu S, *et al.* *Chinese Journal of Biomedical Engineering*, 2018, **37**(5):616-624
- [9] Huang R, Wang J, Wu D, *et al.* The effects of customised brainwave music on orofacial pain induced by orthodontic tooth movement. *Oral Dis*, **22**(8):766-774
- [10] Berson D M, Dunn F A, Takao M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science*, 2002, **295**(5557):1070-1073
- [11] Legates T A, Fernandez D C, Hattar S. Light as a central modulator of circadian rhythms, sleep and affect. *Nat Rev Neurosci*, 2014, **15**(7):443-454
- [12] An K, Zhao H, Miao Y, *et al.* A circadian rhythm-gated subcortical pathway for nighttime-light-induced depressive-like behaviors in mice. *Nat Neurosci*, 2020, **23**(7):869-880
- [13] Proulx C, Hikosaka O, Malinow R. Reward processing by the lateral habenula in normal and depressive behaviors. *Nat Neurosci*, 2014, **17**(9): 1146-1152
- [14] Cui Y, Yan Y, Ni Z, *et al.* Astroglial-Kir4.1 in lateral habenula drives neuronal bursts to mediate depression. *Nature*, 2018, **554**(7692):323-327
- [15] Lu H, Yue X, Peng Y, *et al.* A visual circuit related to habenula underlies the antidepressive effects of light therapy. *Neuron*, 2019, **102**(1):128-142
- [16] Li X, Ren C, Huang L, *et al.* The dorsal raphe nucleus receives afferents from alpha-like retinal ganglion cells and intrinsically photosensitive retinal ganglion cells in the rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, **56**(13):8373-8381
- [17] Zhang Z, Liu W Y, Diao Y P, *et al.* Superior colliculus GABAergic neurons are essential for acute dark induction of wakefulness in mice. *Curr Biol*, 2019, **29**(4):637-644
- [18] Legates T A, Kvarta M. Illuminating a path from light to depression. *Nat Neurosci*, 2020, **23**(7):785-787
- [19] Kaiser C, Kaufmann C, Leutritz T, *et al.* The human habenula is responsive to changes in luminance and circadian rhythm. *Neuroimage*, 2019, **189**:581-588
- [20] Carlos F D, Michelle F P, Lorenzo L O, *et al.* Light affects mood and learning through distinct retina-brain pathways. *Cell*, 2018, **175**(1):71-84
- [21] Bogen S, Legenbauer T, Gest S, *et al.* Lighting the mood of depressed youth: feasibility and efficacy of a 2 week-placebo controlled bright light treatment for juvenile inpatients. *J Affect Disord*, 2016, **190**:450-456
- [22] Winterbottom M, Wilkins A. Lighting and discomfort in the classroom. *J Environ Psychol*, 2009, **29**(1):63-75
- [23] Willeit M, Sitte H H, Thierry N, *et al.* Enhanced serotonin transporter function during depression in seasonal affective disorder. *Neuropsychopharmacology*, 2008, **33**(7):1503-1513
- [24] Spies M, James G M, Vraga C, *et al.* Brain monoamine oxidase A in seasonal affective disorder and treatment with bright light therapy. *Transl Psychiatry*, 2018, **8**(1):198
- [25] Wirz-Justice A, Benedetti F, Berger M, *et al.* Chronotherapeutics (light and wake therapy) in affective disorders. *Psychol Med*, 2005, **35**(7):939-944
- [26] American Academy of Sleep Medicine. 睡眠障碍国际分类. 高和, 崔丽, 段莹, 译. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 128-133
American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders*. Translated by Gao H, Cui L, Duan Y. 3rd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2017: 128-133
- [27] Van Maanen A, Meijer A M, Van Der Heijden K B, *et al.* The effects of light therapy on sleep problems: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*, 2016, **29**:52-62
- [28] 屠俊. 人体器官的生物钟. *家庭医药·快乐养生*, 2015(9): 88-89
Tu J. *Family Medicine·Happy Health*, 2015(9):88-89
- [29] Goel N, Terman M, Terman J S, *et al.* Controlled trial of bright light and negative air ions for chronic depression. *Psychol Med*, 2005, **35**(7):945-955
- [30] Holtmann M, Mokros L, Kirschbaum-Lesch I, *et al.* Adolescent

- depression: study protocol for a randomized, controlled, double-blind multicenter parallel group trial of bright light therapy in a naturalistic inpatient setting (DeLight). *Trials*, 2018, **19**(1):568
- [31] Wirz-Justice A, Bader A, Frisch U, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled study of light therapy for antepartum depression. *J Clin Psychiatry*, 2011, **72**(7):986-993
- [32] Virk G, Reeves G, Rosenthal N E, *et al.* Short exposure to light treatment improves depression scores in patients with seasonal affective disorder: a brief report. *Int J Disabil Hum Dev*, 2009, **8**(3): 283-286
- [33] 程明, 杨栋, 谌益华, 等. 不同强度光照疗法对轻度抑郁症的疗效观察. *医学临床研究*, 2013 (9):1695-1696
Cheng M, Yang D, Chen Y H, *et al.* *Journal of Clinical Research*, 2013 (9):1695-1696
- [34] Krivisky K, Einat H, Kronfeld-Schor N. Effects of morning compared with evening bright light administration to ameliorate short-photoperiod induced depression- and anxiety-like behaviors in a diurnal rodent model. *J Neural Transm (Vienna)*, 2012, **119**(10):1241-1248
- [35] 范毅超. 光毒性与年龄相关性黄斑变性——关于光毒性作用光谱的探讨. *中国眼镜科技杂志*, 2014, **3**:6-7
Fan Y C. *China Glasses Science-Technology Magazine*, 2014, **3**:6-7
- [36] 鲁玉红, 王毓蓉, 金尚忠, 等. 不同波长蓝光LED对人体光生物节律效应的影响. *发光学报*, 2013, **34**(8):1061-1065
Lu Y H, Wang Y R, Jin S Z, *et al.* *Chinese Journal of Luminescence*, 2013, **34**(8):1061-1065
- [37] Chang C H, Liu C Y, Chen S J, *et al.* Efficacy of light therapy on nonseasonal depression among elderly adults: a systematic review and meta-analysis [Corrigendum]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2019, **15**:1427-1428
- [38] 连雨峥, 孟庆贺, 蒋建军, 等. 蓝光对大鼠焦虑、抑郁及睡眠的影响. *现代预防医学*, 2016, **43**(18):3398-3401
Lian Y Z, Meng Q H, Jiang J J, *et al.* *Modern Preventive Medicine*, 2016, **43**(18):3398-3401
- [39] Bilu C, Einat H, Tal-Krivisky K, *et al.* Red white and blue-bright light effects in a diurnal rodent model for seasonal affective disorder. *Chronobiol Int*, 2019, **36**(7):919-926
- [40] Xing F, Fang X, Gong X D, *et al.* Photoacoustic treatment mitigates cognitive dysfunction in a model of sleep-wake rhythm disturbance. *Neural Regen Res*, 2020, **15**(6):1094-1101
- [41] Killgore W, Vanuk J R, Shane B R, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of blue wavelength light exposure on sleep and recovery of brain structure, function, and cognition following mild traumatic brain injury. *Neurobiol Dis*, 2020, **134**:104679
- [42] Vandewalle G, Schwartz S, Grandjean D, *et al.* Spectral quality of light modulates emotional brain responses in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, **107**(45):19549-19554
- [43] Gordijn M C M, Mannetje D, Meesters Y. The effects of blue-enriched light treatment compared to standard light treatment in seasonal affective disorder. *J Affect Disord*, 2012, **136**(1-2):72-80
- [44] Meesters Y, Duijzer W B, Hommes V. The effects of low-intensity narrow-band blue-light treatment compared to bright white-light treatment in seasonal affective disorder. *J Affect Disord*, 2018, **232**:48-51
- [45] 赵辉. 远红光/近红外光LED光疗的临床研究进展. *世界最新医学信息文摘*, 2019, **19**(76):59-61
Zhao H. *World Latest Medicine Information*, 2019, **19**(76):59-61
- [46] 魏勋斌, 周非凡, 陶乐婵, 等. 神经退行性疾病的光学疗法及其应用展望. *中国工程科学*, 2020, **22**(3):9
Wei X B, Zhou F F, Tao L C, *et al.* *Strategic Study of CAE*, 2020, **22**(3):9
- [47] Taboada L D, Yu J, El-Amouri S, *et al.* Transcranial laser therapy attenuates amyloid- β peptide neuropathology in amyloid- β protein precursor transgenic mice. *J Alzheimers Dis*, 2011, **23**(3):521-535
- [48] Henderson T A, Morries L D. Multi-watt near-infrared phototherapy for the treatment of comorbid depression: an open-label single-arm study. *Front Psychiatry*, 2017, **8**:187
- [49] Jin L, Hu P, Wang Y, *et al.* Fast-acting black-phosphorus-assisted depression therapy with low toxicity. *Adv Mater*, 2020, **32**(2): e1906050
- [50] 陶会荣, 靳瑾. 蓝光与眼健康. *中国眼镜科技杂志*, 2019, **1**:114-116
Tao H R, Jin J. *China Glasses Science-Technology Magazine*, 2019, **1**:114-116
- [51] Auger R R, Burgess H J, Emens J S, *et al.* Clinical practice guideline for the treatment of intrinsic circadian rhythm sleep-wake disorders: advanced sleep-wake phase disorder (ASWPD), delayed sleep-wake phase disorder (DSWPD), non-24-hour sleep-wake rhythm disorder (N24SWD), and irregular sleep-wake rhythm disorder (ISWRD). *J Clin Sleep Med*, 2015, **11**(10):1199-1236

Research Progress on The Effects of Phototherapy and Light Dose on Depression*

CHEN Hong-Li^{1,2)}, GAO Jing-Jing²⁾, YANG Jia-Jia¹⁾, JIANG Zhong-Di²⁾, CHEN Rui-Juan²⁾,
LIU Shuang^{1)**}, MING Dong¹⁾

¹⁾Academy of Medical Engineering and Translational Medicine, Tianjin University, Tianjin 300072, China;

²⁾Tianjin Key Laboratory of Optoelectronic Detection Technology and Systems, School of Life Sciences, Tiangong University, Tianjin 300387, China)

Abstract Depression is a kind of mental disorder with high prevalence rate, easy relapse and high suicide rate, which can easily lead to cognitive impairment and other problems. Phototherapy, with its advantages of noninvasive, less side effects and quick curative effect, has attracted wide attention, which provides a new possibility for regulating the biorhythm and sleep disorders of depression. Light signals are projected through retinal ganglion cells to depressed brain areas to participate in non-visual imaging functions, activating nerve cell activity, secreting neurotransmitters to induce physiological changes in neural pathways, and regulating circadian rhythms, mood, and sleep in the biological organism to improve depressive behavior. The most common forms of light therapy include bright light therapy, blue light therapy and near infrared light therapy. The choice and use of different light sources can have different effects on the therapeutic outcome, and their wavelength, dose and optimal mode of action are closely related to the therapeutic outcome. The results also suggest that the use of low intensity beneficial wavelengths of blue light can have the same antidepressant effect as high intensity bright light therapy, but the best mode of application of phototherapy is still controversial. In order to promote the application of phototherapy in the field of life science and clinical practice, a large number of studies on optical parameters in clinical and animal models are still needed. This paper will summarize the current therapeutic targets of light therapy in depression-related brain regions and downstream neural circuits, explore the mechanisms of action of different spectra and their therapeutic parameters, discover the advantages of their light sources and suitable therapeutic parameters, and propose the problems of phototherapy, such as the optimal light parameters, the universality of different populations, and the safety issues arising from unsuitable light sources, which are still to be solved. As phototherapy continues to be explored in depth, the selection of optimal phototherapy pathways, the screening of optimal light parameters, and the combination of other classical therapeutic methods will provide references for experimental studies and clinical applications of phototherapy against depression and produce breakthroughs in the treatment of depression.

Key words phototherapy, bright light, blue light, optical parameters, depression

DOI: 10.16476/j.pibb.2021.0198

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (61705164, 81630051), Tianjin "Project + Team" Key Training Special Project (XB202007), and Tianjin Natural Science Foundation Project (19JCQNJC01600).

** Corresponding author.

Tel: 86-22-83612122, E-mail: shuangliu@tju.edu.cn

Received: August 7, 2021 Accepted: October 20, 2021