



光通过多种机制改善认知损伤*

陈佳颖¹⁾ 张丽芝¹⁾ 王正春^{1,2)**}⁽¹⁾ 宁波大学医学部基础医学院, 宁波 315211; ⁽²⁾ 宁波大学附属人民医院, 宁波 315100)

摘要 认知功能是大脑的重要能力,但在神经病理状况或疾病中受损时易出现认知损伤。目前,针对认知损伤患者的有效治疗和康复措施尚不明确。光疗作为一种无创物理疗法,受到越来越多的关注。本文旨在介绍光疗在与神经精神疾病相关认知损伤中的临床应用现状,特别是在阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、轻度认知功能损害(mild cognitive impairment, MCI)、脑损伤后认知障碍(post-traumatic cognitive impairment, PTCI)以及精神分裂症相关的认知损伤(cognition impairments associated with schizophrenia, CIAS)方面。光疗影响认知的机制是多方面的,包括调节昼夜节律、神经保护和修复、改善血液循环、调节神经递质、抗炎作用、神经可塑性、减少氧化应激等。此外,光疗还被认为与脑电活动、神经环路、神经营养因子以及神经递质有关。这些机制对于理解光疗如何改善认知损伤具有重要意义。最后,文章将讨论光疗在临床应用中的局限性原因,包括光照参数的标准化和个体差异的影响等。光疗在临床应用中的局限性包括光照参数标准化、个体差异、缺乏长期随访数据、研究设计差异以及缺乏标准化的治疗方案等。克服这些局限性需要进一步研究和标准化的努力,以确保光疗在认知损伤治疗中的可靠性和有效性。

关键词 认知损伤, 光疗, 内在光敏视网膜神经节细胞

中图分类号 R741.05, R749.05

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0195

认知功能包括不同的认知过程,如学习、注意力、记忆、语言、推理和决策等,是智力发展的重要组成部分。根据美国精神医学学会第五版《精神疾病诊断和统计手册》(The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5),神经认知障碍(neurocognitive disorders)涵盖了多种疾病,如阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、亨廷顿病、帕金森病、物质/药物依赖、谵妄、病毒感染和创伤性脑损伤等,这些疾病导致严重或轻度的神经认知障碍,在注意力、执行功能、学习、记忆、语言、知觉运动和社会认知等不同维度或多维度上出现损害。认知损伤不仅存在于神经认知障碍类别的疾病中,也存在于其他类型的神经精神疾病中,如精神分裂症和双相障碍。精神分裂症相关的认知损伤(cognition impairments associated with schizophrenia, CIAS)是患者无法良好回归社会的重要原因之一^[1]。根据2020年美国精神病学协会(American Psychiatric Association, APA)发布的精神分裂症治疗指南,

治疗目标已从强调减少或消除症状转变为强调促进及维持康复,强调当前治疗需要更加关注患者认知功能的改善^[2]。然而,目前临床上缺乏有效地改善精神分裂症认知功能损伤的预防和治疗手段^[3]。因此,对于神经精神疾病中的认知损伤,包括精神分裂症,需要探索新的治疗策略和方法,以改善患者的认知功能。本文通过综述光疗(light treatment, LT)在神经精神疾病认知损伤中的临床应用现状、可能的作用机制以及不同光疗方式的研究进展,为光疗改善认知损伤的参数和技术优化,以及临床推广提供理论支持。

LT是一种利用人工或自然光源,通过使用不同时间长度和强度的光线照射来预防和治疗疾病的物理治疗方法。在临床上,已经应用的常见LT方

* 浙江省自然科学基金(LY21C090001, LGF21C010001),宁波市自然科学基金公益项目(2022S027),国家自然科学基金(31800874)和宁波大学王宽诚幸福基金资助。

** 通讯联系人。

Tel: 0574-88609589, E-mail: wangzhengchun@nbu.edu.cn

收稿日期: 2023-05-16, 接受日期: 2023-08-09

式包括以下几种。a. 光照治疗 (light therapy), 也被称为光照疗法或光线疗法, 通过暴露于特定光谱的人工光源下, 模拟自然光照, 用于治疗季节性情感障碍 (seasonal affective disorder, SAD) 和睡眠障碍等。b. 光动力疗法 (photodynamic therapy), 该疗法结合光敏剂和特定波长的光照, 以治疗癌症、皮肤病、眼部疾病等。光敏剂被激活后, 产生化学反应, 对目标组织有选择性地杀死或损伤病理细胞。c. 红光治疗 (red light therapy), 红光疗法利用特定波长的红光, 通过照射皮肤表面, 促进细胞代谢、增强血液循环、促进伤口愈合等。它在皮肤修复、炎症缓解和疼痛缓解方面应用广泛。d. 蓝光治疗 (blue light therapy), 蓝光疗法使用特定波长的蓝光, 主要用于治疗皮肤病, 如青春痘 (痤疮) 和银屑病等。蓝光的抗菌和抗炎特性可帮助减少痤疮引起的细菌感染和炎症。这些光疗方式已在临床实践中被广泛应用, 并取得了一定的疗效。然而, 具体的应用范围和治疗方案可能因病种、临床情况和医生的判断而有所不同。在实施任何光疗之前, 建议与专业医生咨询, 以获得个性化的治疗建议和指导。

随着内在光敏视网膜神经节细胞 (intrinsically photosensitive retinal ganglion cell, ipRGC) 的发现, 人们意识到它在非成像功能 (non-image-forming functions, NIFFs) 中起着关键作用^[4], 这引起了对光与认知、情绪等功能之间关系的广泛关注^[5], 除了参与形成视觉图像外, 外界光信息还与情绪、认知等非成像功能的调节密切相关。研究发现, 光照强度和光照模式的变化可以学习和记忆产生影响。光照强度不足或光照模式紊乱可以导致学习与记忆能力的损害^[6-7], 然而, 强光干预可以提高恐惧记忆和空间学习记忆^[7-8], 此外, 明亮的工作环境可以显著提升人们的学习和工作效率^[9-10]。这些研究结果表明, 光照对认知功能的影响是多方面的。ipRGC通过发送光信号到大脑的其他区域, 参与光调节的生理过程。这些区域包括视觉皮层、杏仁核和下丘脑等结构, 它们与情绪、认知和行为调控密切相关。ipRGC通过光照的调节, 可以影响大脑中的神经递质释放、脑电活动的节律性以及突触可塑性等机制, 进而对认知和情绪产生影响。

在临床应用方面, 不同LT方式已经在改善认知功能方面取得了一定的应用。光生物调节

(photobiomodulation, PBM), 也被称为低能量光疗 (low-level light therapy, LLLT) 或冷激光疗法, 指的是利用低强度激光或发光二极管 (light-emitting diode, LED) 等光源对细胞功能进行刺激, 促进愈合和组织再生的治疗应用。PBM采用特定波长的光, 通常在红光或近红外光谱范围内, 能够穿透皮肤与细胞和组织相互作用^[11]。PBM的作用机制涉及光能被细胞色素等细胞内结构吸收, 例如线粒体内的细胞色素c氧化酶 (cytochrome c oxidase, CCO)。这种相互作用会引发一系列细胞反应, 包括增加三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 的产生, 调节活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的水平, 以及激活与细胞修复和再生相关的信号通路^[12]。在神经系统疾病方面, PBM已被研究其潜在的神经保护和神经修复作用。例如, 蓝光疗法和激光疗法等光疗方式已被广泛应用于临床实践中。这些光疗方式通过调节光的特定参数, 例如光强度、波长和持续时间, 以实现认知功能的改善。此外, 光疗与药物治疗的联合应用也有新的进展。通过研究光照与特定药物相互作用的方式, 可以更好地理解LT与药物治疗之间的协同效应, 以提高治疗效果。已有的动物实验和临床试验提供了LT改善认知功能的证据^[13-17]。LT能有效改善神经精神疾病的认知功能, 在认知损伤的治疗中有很好的应用前景。LT通过调节光的参数, 如光照强度、波长和持续时间, 影响大脑中的ipRGC活动, 从而影响认知功能。然而, 具体的机制尚未完全阐明。并且, LT在临床应用中仍存在一些局限性。例如, 光照参数的标准化和个体差异的影响可能会限制LT的效果。因此, 需要进一步研究和优化LT的参数和技术, 以提高其在认知损伤改善中的临床应用价值。本文旨在总结LT在神经精神疾病认知损伤中的临床应用现状, 并探讨与之相关的作用机制。通过对LT的进一步研究, 可以为LT在认知损伤治疗中的优化和推广提供更多的理论支持。

1 LT改善认知损伤的临床应用现状

LT作为一种无创的物理疗法, 在临床上已经广泛应用于抑郁症 (depression)、焦虑症 (anxiety) 和季节性情感障碍等疾病的治疗中。近年来, LT在改善认知损伤方面也显示出了潜力, 特别是在AD、轻度认知功能损害 (MCI)、脑损伤

后认知障碍以及精神分裂症相关的认知损伤方面。

1.1 LT在阿尔茨海默病(AD)中的应用

AD是一种进行性神经退行性疾病,逐渐影响记忆、执行功能、视觉空间能力、注意力和其他认知功能^[18]。AD的特征是在大脑受影响最严重的区域,如内侧颞叶和新皮质结构中,积累了 β 淀粉样蛋白(A β),形成神经炎斑块和神经原纤维缠结。这种蛋白质积累与进行性的认知损伤密切相关^[19]。目前,针对AD的治疗缺乏特异性的疗法。传统上,药物治疗被广泛应用于AD的管理,包括美金刚(Memantine hydrochloride)、他克林(Tacrine)、多奈哌齐(Donepezil)、加兰他敏(Galanthamine)和卡巴拉汀(Rivastigmine)等。然而,这些药物在改善AD的症状和病程上的临床效果有限。近年来,绿谷制药的GV-971也引起了一定的关注。GV-971是一种多糖类化合物,被认为通过调节肠道菌群的代谢产物来影响AD的发病机制。虽然GV-971在临床试验中显示出一定的益处,但仍需要更多的研究来评估其长期疗效和安全性。目前AD治疗仍面临挑战,研究人员不断努力寻找新的治疗方法和策略。LT作为一种新兴的治疗手段,显示出在改善AD的认知损伤方面的潜力。一些研究表明,经过LT治疗的AD患者在记忆、注意力和执行功能等方面取得了一定的改善。LT可能通过刺激光敏视网膜神经节细胞,以及调节脑内的生物钟和神经炎症反应来产生治疗效果。然而,对于LT在AD治疗中的最佳参数、治疗持续时间和长期效果,仍需要进一步的研究和临床试验来确定。

在对AD动物模型的研究中,LT显示出对改善认知功能和减少A β 沉积具有显著效果。Zhang等^[20]的研究采用了PBM范式,使用波长为632.8 nm、功率为92 mW的光进行治疗。每天治疗10 min,共持续30 d。研究发现,相比未经PBM治疗的APPswe/PS1dE9 (APP/PS1)小鼠,接受PBM治疗的小鼠脑皮层和海马中的可溶性A β 1-40和A β 1-42显著减少。此外,通过Morris水迷宫和空间探针测试发现,PBM有效改善了APP/PS1小鼠的空间学习和记忆缺陷^[20](表1)。Tao等^[21]的研究使用波长为1 070 nm的光,脉冲频率为10 Hz和40 Hz,平均功率密度为25 mW/cm²。他们对APP/PS1小鼠进行了连续60 d的照射。研究结果显示,1 070 nm光能够降低APP/PS1小鼠皮层中的A β 负荷。此外,给予10 Hz脉冲的1 070 nm光能够成功挽救12月龄未经照射的APP/PS1小鼠的短

期记忆障碍,而40 Hz脉冲光则未能缓解。通过Morris水迷宫测试还发现,10 Hz脉冲的1 070 nm光相较于40 Hz脉冲更显著地改善了12月龄APP/PS1小鼠的短期记忆和空间学习能力^[21](表1)。此外,Iaccarino等^[22]研究表明,将AD小鼠长期暴露在40 Hz的光照下,能够刺激AD小鼠的 γ 脑电波,减少脑中的A β ,改善小胶质细胞的功能,并进而改善小鼠的认知功能^[22]。Tao等^[21]和Iaccarino等^[22]研究结果不同可能是两项研究使用波长不同,前者使用的是1 070 nm波长的光,后者使用的是4 793 nm波长的光。其次二者研究的小鼠模型也并不相同,前者研究的是雌性APP/PS1双转基因小鼠和同窝的WT小鼠,后者主要研究的是雄性双转基因5XFAD Cre小鼠,也有涉及到对雄性和雌性APP/PS1小鼠、雄性TauP301S小鼠和WT小鼠(C57Bl/6)的部分研究。因此,需要更多的研究来探索在不同光照强度和不同脉冲频率下,LT对AD认知损伤的治疗效果。

LT在AD的临床试验中显示出有效缓解认知损伤的效果。Kim等^[23]的研究针对轻中度AD患者进行了试验。治疗组的14名患者每天早上坐在距离小LED灯箱(富含蓝光的白光)约16 cm处1 h,持续2周。对照组的11名患者在1 h暴露期间戴着深色的蓝色衰减太阳镜。研究结果显示,在LT后4周的随访中,简易精神状态检查(mini-mental state examination, MMSE)评分显著增加,并且在治疗后的立即评分也有增加的趋势。这表明富含蓝光的LT可以改善AD患者的整体认知功能,并且具有持久的效果^[23](表1)。Riemersman-van der Lek等^[24]的研究对养老院居民进行了长期的LT干预,平均持续15个月,最长达3.5年。在干预期间,居民接受全天明亮($\pm 1\ 000$ Lux)或昏暗(± 300 Lux)的光照。研究发现,在MMSE中,光照组的认知分数平均减少了0.9分,认知退化相对改善了5%。这表明光照可以减缓AD患者认知功能的退化^[24](表1)。这些临床试验提供了LT对AD患者认知损伤缓解的证据。其中一项研究使用富含蓝光的LT,而另一项研究则注重提供全天明亮的光照。这些结果表明,LT对AD患者的认知功能具有改善作用,并且可能对长期干预产生积极影响。然而,也有研究并未发现明显疗效。黄海华等^[25]的研究比较了不同光照强度和持续时间下对AD患者进行LT的效果。他们将患者分为接受30、60、120 min和无光照治疗的组别,并在1个月前

后评估了他们的认知功能, 使用了MMSE进行评分。研究结果显示, 在上午10 000 lux光照强度下, 不同持续时间的LT对AD患者的认知功能改善效果没有显著差异。这表明LT对AD患者的认知功能可能影响不大^[25]。Dahm等^[26]对各种光照强度和持续时间下的LT临床研究进行了综合分析, 发现关于LT在改善AD患者的认知等方面的作用仍存在争议, 部分研究结果显示其效果不明确^[26]。这些研究结果表明, LT在AD患者中的干预效果存在争议。然而, 需要指出的是, LT的最佳参数(如光照强度、波长、持续时间)和治疗方案仍然需要进一步研究和确认。此外, AD是一种复杂的神经退行性疾病, 其治疗需要多种综合手段和策略的综合应用。因此, 在评估LT作为AD治疗方法时, 仍需要更多的研究来深入了解其作用机制和适用范围, 以及与其他治疗方法的结合应用。总之, 目前越来越多的研究表明, LT可以有效改善AD模型小鼠和患者的认知损伤, 且并未发现有明显的副作用。大多数评估LT对AD的效果都是在进展的早期阶段进行的, 并且, 与其他治疗方法一样, 不能挽救已经发生退行性病变的神经元, 使其免于凋亡或恢复到正常的细胞状态^[26]。

1.2 LT在轻度认知功能损害(MCI)中的应用

MCI是一种在正常衰老和临床诊断的AD之间的中间状态, 患者可能有轻微的认知问题, 但日常功能尚未受到严重影响。LT在MCI中的应用有一些研究和探索, 但仍处于早期阶段。

研究显示, 经过PMB治疗的MCI患者在认知测试中表现出了一定的改善, 尤其是在执行功能和记忆方面, 并有助于延缓病情进展。Baik等^[27]进行了一项研究, 比较了使用(610±10) nm波长LT前和经过8周干预后MCI患者的认知功能, 结果显示光照对执行功能、语言和视觉记忆等认知领域有所改善^[27](表1)。另外, Salehpour等^[28]进行了一项研究, 比较了使用多模式PMB(经颅、经身体垫、经鼻内)治疗前和治疗4周后的轻度认知障碍患者的认知功能, 结果显示光照对视觉空间执行功能、数学能力、定向、工作记忆表现等都有所增强^[28](表1)。Chan等^[29]将18名MCI患者随机分为真或假PBM两组, 其中一组接受350 s的具有810 nm连续波光, 辐照度为20 mW/cm²的PBM治疗, 另一组接受350 s的假刺激, 所有受试者在刺激前后都进行了视觉记忆跨度测试, 并使用功能性近红外光谱技术(functional near-infrared

spectroscopy, fNIRS)测量了他们在任务期间的血流动力学反应。结果显示, 在MCI受试者中, 只有接受PBM的受试者, 在任务期间表现出视觉记忆的显著改善和血流动力学反应的降低。这些研究结果表明, PBM可能会减少完成需要高记忆负荷的任务所需的认知努力, 从而提高MCI患者的认知能力^[29](表1)。这些研究为LT在MCI治疗中的潜在效果提供了初步的证据。

然而, 另有一些研究结果尚不一致。例如, Naeser等^[30]于2014年进行的研究探讨了光脑刺激对MCI患者的影响, 结果显示一些患者在认知功能和情绪状态上有一定改善, 但这些结果需要进一步验证和确认^[30]。当前研究结果并不一致的原因可能包括研究样本量较小, 具体给光治疗方案不完全一致导致的。目前的研究仍处于早期阶段, 需要更多的临床研究来验证光对MCI患者认知障碍的改善作用, 并确定LT在MCI治疗中的最佳应用方式、治疗频率和持续时间等因素。

1.3 LT在脑损伤后认知障碍中的应用

脑损伤后认知障碍是脑部创伤后的常见并发症。LT在脑损伤后的认知障碍中的应用仍处于研究阶段, 但已经显示出潜在的益处。研究表明, LT可以帮助脑损伤后认知障碍患者恢复注意力、记忆和执行功能。一项对脑损伤后认知障碍患者的研究探讨了经颅光疗(transcranial photobiomodulation, tPBM)对认知功能的影响。研究结果显示, 经过多个疗程的tPBM治疗后, 患者在注意力、工作记忆和信息处理速度等认知领域表现出改善, 并且这种改善在治疗后的几个月仍可持续。

Naeser等^[31]观察了两名患有慢性创伤性脑损伤的患者, 在经过多个疗程的tPBM治疗后的认知功能改善情况。结果显示, 这两名患者在注意力、工作记忆和信息处理速度等认知领域表现出了明显的改善, 并且这种改善在治疗后的几个月仍然可持续^[31](表1)。需要注意的是, 这项研究的样本量较小, 并且是针对个体病例进行的观察。因此, 更大规模和随机对照的临床研究仍然需要进行, 以更好地评估tPBM在脑损伤后认知障碍中的效果。Barrett等^[32]通过对脑损伤后认知障碍患者进行近红外光(near-infrared light, NIR)照射治疗, 并评估其对记忆、学习和注意力等认知功能的影响。研究结果显示, 经过一定疗程的NIR照射后, 患者在这些认知功能方面取得了一定的改善^[32](表1)。

然而, 需要注意的是, 这项研究可能存在一些限制, 例如样本量较小、缺乏对照组等。因此, 为了更全面地评估 NIR 照射治疗在脑损伤后认知障碍中的疗效, 更多大规模、随机对照的临床研究仍然需要进行。此外, 一些基于动物模型的研究支持 LT 在促进神经再生和突触重建方面的潜在作用, 从而有助于恢复脑损伤后受影响的认知功能。

动物模型研究结果表明, LT 可以促进神经细胞的存活和生长, 增加突触连接, 并促进神经元之间的通信。Xuan 等^[33]探讨了经颅低水平激光治疗 (transcranial low-level laser therapy, tLLLT) 对小鼠脑损伤后学习、记忆和神经前体细胞的影响。研究发现, 经颅低水平激光治疗可以增强小鼠的学习和记忆能力, 并促进神经前体细胞的生成, 从而有助于脑损伤后的恢复过程^[33] (表 1)。Xuan 等^[34]使用小鼠模型进行了 LT 治疗, 并评估了其对脑损伤后认知功能的影响。研究发现, LT 可以增加脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 的产生, 并促进突触的形成, 从而有助于恢复认知功能^[34]。需要指出的是, 尽管动物模型的研究为 LT 在脑损伤后认知障碍中的应用提供了一定的支持, 但人类研究仍然是必要的, 以更准确地评估 LT 对认知功能恢复的效果。此外, 治疗方案的优化和具体机制的进一步研究也是未来研究的重要方向。

尽管当前研究结果显示了 LT 在脑损伤后认知障碍中的潜在应用, 但仍需要进一步的临床研究来确认其有效性和最佳治疗方案。此外, LT 的具体机制以及如何优化治疗参数 (如光照强度、波长和持续时间) 等仍需要进一步的研究和探索。

1.4 LT 在精神分裂症相关的认知障碍中的应用

认知障碍可被认为是精神分裂症患者的核心症状, 与病前状态相比, 几乎所有 (98%) 精神分裂症患者均表现出认知能力下降, 显示出更广泛领域的认知障碍, 且每个领域的严重程度各不相同^[35]。此外, 认知障碍被视为精神分裂症功能恢复的最强预测因素之一, 因为它对患者的生活质量、社会心理康复方案的有效性和就业保留有直接影响^[36]。然而, 抗精神病药物是最广泛认可和最常用的精神分裂症治疗方法, 对认知损伤和阴性症状几乎没有作用^[37]。认知功能和阴性症状具有相似的特征, 认知功能较差与阴性症状高相关^[38]。LT 在精神分裂症相关的认知障碍中的应用仍处于研究阶段, 尚未广泛应用于临床实践。然而, 一些初步的研究表

明, LT 可能对改善精神分裂症患者的认知功能具有潜在益处。

Aichhorn 等^[39]采用了一项小规模的研究, 作为初步探索。参与者接受了亮光疗法的干预, 即每天暴露于强光照射下一定的时间。研究使用了评估工具, 如阴性症状量表, 来评估干预前后患者的症状变化。根据研究结果, 亮光疗法在缓解精神分裂症患者的阴性症状方面显示出一定的潜力。在试验结束时, 研究者观察到参与者的阴性症状有所改善^[39]。然而, 这是一项初步的研究, 样本量较小, 因此需要进一步的大规模研究来验证和进一步了解亮光疗法在精神分裂症阴性症状治疗中的效果和安全性。Aichhorn 等^[39]表明 LT 能够改善精神分裂症的阴性症状, 对精神分裂症残留亚型 (295.6) 患者进行 10 000 Lux 强光干预, 采用阳性与阴性症状量表 (positive and negative syndrome, PANSS) 评估干预前后的相关认知功能, 发现患者阴性评分有明显改善, 情绪的视觉模拟评分有主观改善, 但后者改善效果在停止强光干预后没有持续^[39] (表 1)。另一项由 Hirakawa 等^[40]进行的研究, 对一名 66 岁男性精神分裂症残留亚型 (295.6) 住院患者进行了 10 000 lux 的亮光疗法, 在医院从上午 7:30 到上午 8:30 进行, 每周 5 d, 持续 4 周。研究发现, 阴性症状评估量表 (the scale for the assessment of negative symptoms, SANS) 的所有子量表评分均降低, 且在亮光治疗完成后 16 周进行随访评估时, 患者的 SANS 评分没有改变, 阴性症状在随访期间没有加重^[40]。

一项研究对患有慢性精神分裂症的患者进行了 LT 治疗。患者被随机分配到治疗组和对照组, 并在 6 个疗程中接受 LLLT 头盔型激光或假装激光的处理。结果显示, 在治疗结束后和治疗后两个月的随访中, 治疗组的抑郁/焦虑症状显著减少, 但其他的评估测试 (如 PANSS 和 MMSE) 并没有显示出显著差异^[41]。

此外, Roopram 等^[42]的研究旨在比较接受常规治疗和接受额外强光干预的精神分裂症患者之间的症状严重程度。在这项研究中, 干预组接受常规治疗以及连续 5 d 每天 30 min 的 5 000 Lux 的强光干预, 而对照组只接受常规治疗。结果显示, 强光干预对精神分裂症的阳性和阴性量表评分没有显著影响, 并且在干预后的 PANSS 的一般精神病理学量表评分显示出显著增加, 表明精神症状的总体严重程度增加^[42]。这些结果表明, 在这个特定的研究

中, 强光干预并没有对精神分裂症的症状产生积极的影响, 反而可能导致精神症状的加重。然而, 需要注意的是, 这仅是一项研究的结果, 可能受到样本大小、干预方案和其他因素的影响。进一步的研究仍然需要进行来确认这些发现, 并深入探究 LT 对精神分裂症症状的影响。

目前 LT 用于精神分裂症认知损伤的临床报道非常有限, 仅有的几篇报道证据有效性不足。譬如研究病例数目较少, 没有与对照组进行比较, 试验的开放式设计使得研究价值稍显不足, 光照模式, 光暴露方式并不是最佳状态等问题。因此, LT 对精神分裂症阴性症状的效果仍然存在争议, 需要进一步的研究来阐明 LT 对阴性症状的影响。

总体而言, LT 作为一种无创的物理疗法在认知损伤治疗中呈现出潜力, 并已在临床上取得一定

的应用进展。然而, 为了进一步优化 LT 的临床应用, 仍需深入研究 LT 的最佳参数、长期效果以及作用机制, 以提供更准确的治疗方案和更好的临床效果。虽然 LT 在认知损伤治疗中显示出潜力, 但目前仍存在一些临床局限性, 例如 LT 的最佳参数 (如光照强度、波长、持续时间) 仍需进一步研究确定, LT 的长期效果和持续时间还需要更多的研究来评估。此外, LT 的应用范围仍在扩展中, 对于不同类型和严重程度的认知损伤, LT 的效果可能存在差异。因此, 个体化的治疗方案和参数调整对于 LT 的临床应用至关重要。此外, LT 在认知损伤治疗中的机制尚不完全清楚。尽管已有研究表明, LT 可以通过调节光敏视网膜神经节细胞和视觉通路来改善认知功能, 但具体的作用机制仍需进一步研究和阐明。

Table 1 Clinical application of light treatment in cognitive impairment

表 1 光疗改善认知损伤的临床应用现状

神经精神疾病相关的认知损伤	结果	光照波长	光照强度	治疗时长	参考文献
阿尔茨海默病	改善空间学习和记忆缺陷	632.8 nm	—	10 min/d, 持续30 d	[20]
海默病	改善短期记忆和空间学习能力	1 070 nm	—	6 min/d, 持续60 d	[21]
	改善整体认知功能, 并且具有持久的效果	464 nm (富含蓝光的白光)	30 Lux	1 h/d, 持续2周	[23]
	减缓患者认知功能的退	—	1 000 Lux	全天, 持续15个月	[24]
轻度认知功能损害	改善执行功能、语言和视觉记忆等认知领域	610 nm	—	5次/周, 30 min/次, 持续8周	[28]
	增强视觉空间执行功能、数学能力、定向、工作记忆表现	635 nm和810 nm	—	2次/d, 25 min/次, 持续4周	[29]
	显着改善视觉记忆表	810 nm	—	350 s	[30]
脑损伤后认知障碍	明显改善注意力、工作记忆和信息处理速度等认知领域, 并且可持续	设备一: 9个633 nm二极管, 40个870 nm二极管; 设备二: 9个633 nm二极管, 52个870 nm二极管	—	患者1使用第一个设备从1次/周, 5 min/次增加至1次/周, 12 min/次, 7个月后使用第二个设备60 min/d; 患者2使用第二个设备从56 min/d增加至80 min/d	[32]
	改善记忆、学习和注意力等认知功能	1 064 nm	—	8 min	[33]
	增强学习和记忆能力	810 nm	—	1次/d, 1 min/次, 持续3 d	[34]
精神分裂症相关的认知损伤	阴性症状有所改善, 情绪的视觉模拟评分有主观改善	—	10 000 Lux	5次/周, 1 h/次, 持续4周	[40]

2 LT改善认知损伤的机制研究现状

目前, 关于LT改善认知损伤的机制的研究还在不断发展中。已经确定的可能途径有以下几种。

a. 调节昼夜节律。光暴露已知可以调节人体的昼夜节律^[43], 这对于保持健康的睡眠模式和认知功能非常重要。b. 神经保护和修复。LT被认为可以通过促进神经细胞的存活和增加神经营养因子(neurotrophic factors)的释放来提供神经保护和修复作用。红光可以通过激活光感受器蛋白来传递信号, 其中一个典型的例子是Rhodopsin蛋白。Rhodopsin是一种G蛋白偶联受体, 存在于视网膜的视杆细胞中, 可以感知红光并触发视觉信号传导^[44]。另外, 一些光敏受体蛋白如光敏酶也能被红光激活。光敏酶存在于细胞的线粒体内膜上, 红光的刺激可以增加光敏酶的活性, 进而促进细胞的能量代谢^[45]。c. 血液循环改善。LT可以促进血液循环和微循环的改善, 增加脑部氧气和营养物质的供应, 有利于认知功能的恢复和改善。d. 抗炎作用。LT可能具有抗炎作用, 抑制炎症介质的释放, 并减少炎性细胞浸润和氧化应激反应, 从而保护神经细胞免受损伤, 这可以改善认知功能^[46]。大脑的慢性炎症已被发现与多种精神和神经系统疾病有关, 降低炎症可能是有益的。e. 神经可塑性。LT可能刺激神经可塑性^[47], 即大脑重新组织和形成神经元之间新连接的能力。这可能导致包括记忆和学习在内的认知功能的提高。f. 减少氧化应激。LT已被证明可以减少氧化应激^[48], 氧化应激是一种细胞损伤, 可能导致认知能力下降。红外光被认为可以激活一些红外受体蛋白, 如红外感受离子通道。这些通道蛋白对红外光的敏感性使得细胞可以感知和响应红外光刺激^[49]。此外, 红外光的作用还可能涉及其他蛋白质和通路, 例如与温度敏感的离子通道、细胞内信号传导相关的蛋白质等^[50]。然而, 关于红外光具体激活哪些蛋白质和通路的研究尚处于探索阶段。

此外, LT还被认为与脑电活动、神经环路、神经生化因素有关。总体而言, LT通过多种途径改善认知功能的机制可能是多因素的, 涉及上述途径的组合。需要进行更多的研究来充分了解其作用机制, 并优化不同疾病的治疗方案。下面将重点描述光与脑电活动、神经环路、神经生化因素有关的研究进展。

2.1 LT通过影响脑电活动影响认知

大脑在不同行为或状态下可以产生多种脑电波(人脑内的神经元细胞之间传递信息时产生的生物电信号), 如 β 、 α 、 θ 、 δ 和 γ 波等。其中 γ 波的频率为25~100 Hz (通常为40 Hz), 参与脑的高级功能, 例如注意力、认知能力或者工作记忆。

LT可以通过影响脑电活动来影响认知功能。研究表明, 不同频率和强度的光刺激可以调节脑电波的频率和相干性, 从而对认知产生影响。一种常见的LT方法是利用闪烁光刺激, 例如40 Hz的闪烁光。这种刺激被发现可以增强脑中的 γ 波活动。 γ 波与认知功能密切相关, γ 波的异常与一些神经退行性疾病(如AD)有关。通过调节 γ 波活动, 光疗可能改善认知功能并减少与神经退行性疾病相关的认知损伤。此外, 光疗还可以影响其他脑电波的频率, 如 α 波和 θ 波。这些波动与注意力、放松和记忆等认知过程密切相关。通过调节这些脑电波的频率和相干性, 光疗可以调节大脑的活动模式, 从而对认知功能产生积极的影响。需要注意的是, LT对脑电活动的影响可能与光的参数(如强度、频率、持续时间)、个体差异和疾病状态等因素有关。因此, 在设计和应用LT时, 需要综合考虑这些因素, 并进行进一步的研究以深入了解LT对脑电活动和认知的影响机制。

LT可以影响脑电活动, 包括脑波频率和相干性。以往的研究发现, AD患者的 γ 波呈现异常, 但尚不清楚 γ 频段异常是疾病发生的结果还是疾病开始的原因。Iaccarino等^[22]的研究发现, 在AD小鼠模型的早期, 甚至在未发现小鼠任何症状之前, γ 波就已经出现异常。这表明, 患者的 γ 波异常可能是导致疾病发生的原因之一。Iaccarino等^[22]的研究揭示了40 Hz闪烁光可以刺激AD小鼠的 γ 脑电波, 减少脑内的 β 淀粉样蛋白, 并改善小胶质细胞的功能^[22](图1)。他们的研究还发现, 以40 Hz频率的“光+声音”刺激可以减少类淀粉样蛋白和Tau蛋白的堆积, 进一步减少斑块的形成, 并对海马和前额皮层的一部分产生深远的影响^[51]。进一步的研究表明, 让AD小鼠长期暴露在40 Hz光照下, 不仅能有效改善神经元和突触的功能, 还可以改善神经胶质细胞的“免疫吞噬”功能, 从而改善小鼠的认知能力。总的来说, 这种疗法可以减少炎症反应、增强突触功能, 并防止细胞死亡^[47]。这些研究结果表明, LT通过调节脑电活动、改善神经细胞功能和减少蛋白质堆积等机制,

可能对改善认知功能和AD等神经退行性疾病具有潜在益处。值得注意的是, 纽约大学 György Buzsáki 教授团队^[52]近期的研究发现, 40 Hz的光刺激并未引起AD小鼠大脑中A β 40/42沉积水平的降低, 也没有观察到小胶质细胞形态的改变。此外, 研究团队还发现40 Hz的光刺激对大脑新皮层和海马体内的 γ 波没有产生显著改变, 且无法影响脑部深层的结构活动。这些发现表明, 40 Hz的光刺激可能无法持续有效地影响AD的病理进程^[52]。

两个课题组研究结果并不一致, 我们认为可能的原因有光疗范式和动物模型不一致等。a. LT范式的差异。两个研究团队所用的LT范式存在差异, 包括光照强度和疗程时间。研究发现, 光对认知和情绪的调控在啮齿类动物中具有动态特性^[53], 一次暴露可能导致焦虑甚至认知下降^[54], 而连续一周的光暴露可以消除焦虑的影响, 但认知的提高仍不明显^[53, 55]。较长时间(3周及以上)的强光暴露才能显著改善认知^[55]。因此, 我们认为 György Buzsáki 教授团队AD小鼠认知改善不明显的原因一方面可能是团队所用LT范式的光照强度(480 Lux)不够且疗程(1 h或1周)太短。b. AD模型鼠的年龄。AD小鼠的年龄也可能是认知改善不明显的原因之一。LT可能在AD疾病的前驱期或早期发挥更多作用, 对神经元功能的调控, 而对于疾病的中后期可能作用不明显。György Buzsáki 教授团队所用的AD模型鼠均为7月龄的APP/PS1和5FAD鼠, 这时候的AD鼠认知损伤和脑内斑块都特别严重了, 已经处于疾病的中晚期阶段, 导致神经元器质性或结构性损伤发生, 限制了LT的预防和改善效果。此外, György Buzsáki 教授团队发现, 40 Hz和强光都可以激活海马胆碱能受体活性, 这些结果均证明光确实有效。前提很可能是细胞本身具备基本的生理功能。综合考虑, LT在疾病早期可能更有希望改善神经元功能损伤, 实现对认知的调控。然而, 仍需要进一步的实验来验证这些假设, 并探索LT改善认知的新机制。

这项研究的结果提醒我们, 关于40 Hz光刺激是否能对机体产生有益的改善仍需要进一步的探索和研究。尽管早期的研究表明40 Hz光刺激对改善认知功能和AD具有潜在益处, 但目前的研究结果暗示其可能不会对AD的病理过程产生持续有效的影 响。因此, 需要更多的研究来深入了解40 Hz光刺激的作用机制, 以及确定其在治疗中的适用性和潜在效果。

2.2 LT通过多条神经环路影响认知

LT可以通过影响神经环路的 活动来改善认知功能。神经环路是大脑中不同区域之间相互连接和交流的网络, 它们相互连接并在认知过程中发挥重要作用。LT可能通过调节神经环路的功能和相互作用, 促进认知过程中的信息传递和协调, 从而改善认知功能。从功能的角度来看, 哺乳动物和人类有两个检测光的系统。第一个是负责图像形成的经典视觉系统, 第二个是非图像功能(non-imaging function, NIF)系统, 其检测环境辐射度并有助于调节生物体中的许多基本功能^[56]。ipRGC表达的黑视蛋白(OPN4基因编码)光敏色素的发现是更好地了解NIF系统的神经基础。光信息如何从ipRGC光电转换后传入至中枢神经系统内的认知功能脑区一直是领域内研究的重点之一。

ipRGC-SCN-CA1环路是一个重要的神经环路, 涉及到视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)、ipRGC和海马CA1区域。SCN是哺乳动物中主要的昼夜节律调控中枢, 它接收来自视交叉的光信息, 调节生物钟和昼夜节律。研究表明, LT通过影响ipRGC-SCN-CA1环路来改善认知功能, 特别是工作记忆。ipRGC是视网膜中的特殊感光细胞, 它们接收光信号并将其传递给SCN。LT通过刺激ipRGC, 影响其与SCN的连接, 从而调节昼夜节律和生物钟^[57]。Fernandez等^[6]的研究发现, LT对海马CA1区域的影响是通过ipRGC-SCN-CA1环路实现的(图1)。LT刺激ipRGC后, 通过SCN的传导, 影响到海马CA1区域, 从而提高工作记忆功能。这表明LT对认知的改善并不依赖于SCN作为昼夜节律起搏器的功能, 而是通过影响ipRGC-SCN-CA1环路中的信号传递来实现^[6]。综上所述, ipRGC-SCN-CA1环路是LT影响认知的重要神经环路之一。LT通过刺激ipRGC, 调节其与SCN的连接, 进而影响到海马CA1区域, 从而改善工作记忆功能。这一发现为理解LT对认知的影响机制提供了重要线索。

Huang等^[57]的研究提供了关于长期LT如何提升小鼠空间记忆能力的进一步认识。通过c-Fos mapping实验、逆向跨单/双突触示踪标记技术以及化学遗传学等方法, 他们揭示了LT提升小鼠空间记忆的神经环路, 即ipRGC-vLGN/IGL-Re-CA1通路^[57]。具体来说, LT刺激光反应型视网膜节细胞(retinal ganglion cells, RGCs), 这些细胞直接投射到视丘腹外侧膝状体(ventral lateral geniculate

nucleus, vLGN) 和膝状体间小叶 (intergeniculate leaflet, IGL)。这个通路的激活引起连接核 (thalamic nucleus reunions, Re) 神经元的兴奋, 同时增强海马 CA1 区域的 Gamma 振荡 (图1)。连接核位于丘脑的中线, 并与边缘系统相互连接。它具有调节海马中神经元活动的的能力, 并在记忆处理中发挥重要作用^[58-59]。因此, LT 通过 ipRGC-vLGN/IGL-Re-CA1 通路的激活, 增强了海马 CA1 区域的 Gamma 振荡, 从而提升了小鼠的空间记忆能力。这项研究为理解 LT 如何通过神经环路影响认知提供了新的见解。通过识别特定的神经环路, 特别是 ipRGC-vLGN/IGL-Re-CA1 通路的作用, 可以更好地理解 LT 对记忆功能的调节机制。

Shang 等^[60] 的最新研究发现, 在 Y 迷宫测试期间, 短期暴露于 400 Lux 的光照下会引起特定脑区神经元的激活增加, 并通过一系列神经递质和神经调节物质的释放来促进空间记忆检索。具体来说, 研究观察到在短期暴露于 400 Lux 光照条件下, 中央杏仁核 (central amygdaloid nucleus, CeA)、脑桥蓝斑核 (locus coeruleus, LC) 和齿状回 (dentate gyrus, DG) 的神经元活动增加。其中, 激活促肾上腺皮质激素释放激素 (corticotropin releasing hormone, CRH) 阳性的 CeA 神经元, 并释放促肾上腺皮质激素释放因子 (corticotropinreleasing factor, CRF)。CRF 通过其以 LC 结尾的轴突末端释放, 并激活表达酪氨酸羟化酶的 LC 神经元。这些 LC 神经元向齿状回发送投射, 并释放去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE)。NE 进一步作用于齿状回神经元上的 β 肾上腺素能受体, 激活表达钙离子/钙调素依赖性蛋白激酶 II alpha 亚型 (α subunit of Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II, CaMKII α) 的 DG 神经元。最终, 这一神经环路的活化促进了空间记忆的检索过程^[60]。这项研究揭示了光照对特定脑区神经元活动的影响以及 LT 在空间记忆方面的作用机制。通过调节 CeA、LC 和 DG 之间的神经递质和神经调节物质的释放, LT 可以促进空间记忆的检索 (图1)。

综合来看, LT 通过影响多条神经环路的活动影响海马和前额叶皮层的活动来改善认知功能, 涉及 SCN、Re、CeA 和 LC 等, 从而对认知功能产生影响。这些神经环路在认知过程中发挥重要作用, 因此调节它们的活动可以改善认知功能。然而, 具体的影响机制仍然需要进一步研究来全面理解 LT

对认知的影响。

2.3 LT通过神经生化因素影响认知

神经生化因素是指在神经系统中起调节作用的化学物质, 包括神经递质、神经营养因子和激素等。LT 可以通过刺激光敏感细胞, 如视网膜中的光感受器细胞和非视网膜中的内源性光敏感细胞, 传递光信号到大脑, 并引起一系列生化反应, 通过影响神经生化因素来调节认知功能。

神经递质是一类化学物质, 它们在神经系统中传递信号和信息, 参与调节神经元之间的通讯 (图1)。常见的神经递质及其在认知功能中的作用有以下几种。a. 乙酰胆碱 (acetylcholine, ACh)。ACh 是一种重要的神经递质, 与学习、记忆、注意力和认知功能密切相关。ACh 参与海马和大脑皮层的神经传递, 在学习和记忆过程中起重要作用。b. 多巴胺 (dopamine, DA)。DA 是一种调节情绪、奖赏和动机的神经递质。它对认知功能的调节也非常重要, 包括学习、注意力、工作记忆和执行功能等。c. NE。NE 参与注意力、警觉性和情绪调节。它对认知功能的调节包括注意力的增强和工作记忆的提高。d. 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT)。5-HT 是一种调节情绪、焦虑和抑郁的神经递质。它也与认知功能密切相关, 包括注意力、学习和记忆等方面。e. γ 氨基丁酸 (gamma-aminobutyric acid, GABA)。GABA 是一种抑制性神经递质, 对调节神经元兴奋性和抑制性平衡至关重要。GABA 参与认知功能的调节, 如学习、记忆和焦虑的控制。这些神经递质在神经系统中复杂地相互作用, 共同调控认知功能的表现。它们的功能异常与一些神经系统疾病和认知障碍有关。了解神经递质的作用机制对于理解认知功能的调控及相关疾病的发生和治疗具有重要意义。LT 对神经递质的合成、释放和再摄取产生影响, 从而调节神经传递的效果。例如, LT 可以增加 NE 和 DA 的释放。这些神经递质与注意力、学习和记忆等认知过程密切相关^[61-62]。紫外线照射可以提高血尿刊酸 (urocanic acid, UCA) 的水平, 并通过血脑屏障进入神经元, 参与谷氨酸 (glutamate, GLU) 的生物合成。这会导致更多的 GLU 包装到突触小泡中, 并在运动皮质和海马等脑区的 GLU 能末端释放。这种增加的 GLU 释放可以加强 GLU 能神经回路的功能, 如 GLUM2/DS 或 GLUCA3/CA1 投射, 以及相关的行为, 如加速旋转棒技能学习和物体识别记忆^[63] (图1)。这些研究结果表明, LT 可以通过调

节神经递质的合成、释放和再摄取,影响神经传递的效果,进而对认知功能产生影响。然而,需要进一步研究来深入了解LT对神经递质的影响机制及其在认知改善中的作用。

神经营养因子对神经细胞的生存和功能发挥着重要作用(图1)。其中,神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、BDNF和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是常见的神经营养因子。LT被认为可以增加神经营养因子的产生和释放,从而提高其在神经系统中的水平。这对于促进神经细胞的修复、再生和功能增强具有重要意义,进而改善认知功能。特别是BDNF的增加可以促进神经元连接的形成和突触可塑性的增强,这对于学习、记忆和认知功能的改善非常关键。BDNF在神经系统中扮演着重要角色,对神经元的生长和存活有调节作用。它被认为可以影响树突结构,促进突触传递的改善,进而对认知功能产生积极影响^[64]。研究发现,长期强光可以激活脑源性神经营养因子的表达,并对空间记忆产生有益的影响。进一步的研究揭示了明亮光线如何激活钙离子/钙调素依赖性蛋白激酶II(CaMKII)并调节钙刺激的蛋白激酶活性。这可能通过调节cAMP反应元件结合蛋白(cyclic-AMP response binding protein, CREB)的磷酸化实现,CREB是一个可能导致BDNF表达的转录因子。BDNF与其受体TrkB(tyrosine kinase receptor B)的激活会触发下游效应,增强突触传递,引发树突棘形态学的变化,并增加突触素和突触后致密蛋白95(postsynaptic density protein 95, PSD95)的表达^[53]。最终促进了空间记忆的改善(图1)。这些研究结果提供了LT调节认知功能的潜在机制,其中BDNF-TrkB通路的激活在改善空间记忆中起到重要作用。然而,需要进一步的研究来深入了解LT如何调节神经营养因子的产生和释放,以及其对认知功能的具体影响机制。

LT可以对激素的分泌和代谢产生影响,其中包括CRH和皮质醇(cortisol)等激素(图1)。这些激素参与应激反应和情绪调节,并对认知功能产生影响。LT可以调节这些激素的水平,从而影响认知表现。CRH是一种重要的应激激素,它在应对压力和调节应激反应中起着关键作用。LT可以调节CRH的分泌水平,进而影响应激反应的调节

过程。通过调节CRH的水平,LT可能对情绪调节产生影响,并在一定程度上影响认知功能。皮质醇是一种肾上腺皮质激素,它在应激反应中发挥重要作用。LT可以影响皮质醇的分泌和代谢,调节皮质醇的水平^[65]。皮质醇的水平与应激反应、情绪调节以及认知功能之间存在着复杂的关系。LT可能通过调节皮质醇的水平,对认知表现产生影响。需要指出的是,具体的LT效应和激素调节机制仍然需要进一步的研究和探索。目前,LT对激素的影响尚不完全了解,因此需要更多的研究来深入探讨LT如何调节激素水平,并理解激素与认知功能之间的关系。

近红外光照射对神经元产生多种效应,从而改善认知功能。CCO是线粒体色素酶,可以通过红光和近红外光的激活信号来促进线粒体的有效利用氧气生成ATP。这种光激活信号可以激活下游信号通路,保护神经元并促进神经元增殖和突触形成,从而有助于记忆的形成^[66-67]。钙离子(Ca^{2+})在学习、记忆和神经元可塑性中发挥重要作用^[68]。研究表明,650 nm和808 nm的激光可以通过激活N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)增加神经元对 Ca^{2+} 的渗透性,使 Ca^{2+} 从细胞外进入细胞内并从内质网释放出内源性 Ca^{2+} ^[69]。这种调节可能与LT对认知功能的改善有关。当用高通量(30 J/cm^2)的810 nm光刺激时,细胞内 Ca^{2+} 水平较低通量时下降^[70]。说明LT增加神经元对 Ca^{2+} 的渗透性,并能保护细胞免受高钙的破坏作用。此外,近红外光照射还可以通过产生ROS来调节神经元细胞的脂质代谢,并进一步治疗认知损伤。研究发现,在808 nm激光照射后,ROS介导的大鼠皮质神经元的脂质和脂滴水平显著增加,这表明LT诱导的ROS与神经元脂滴形成之间存在关联^[71]。总体而言,近红外光照射通过影响CCO、 Ca^{2+} 和活性氧等因素,对神经元产生保护和调节作用,从而改善认知功能。这些机制的具体细节仍需进一步研究,以更好地理解LT对认知的影响。

总的来说,LT通过影响多种神经生化因素的产生和调节,对认知功能产生影响。这些机制的具体细节还需要进一步研究来加深对LT在认知调节中作用机制的理解。

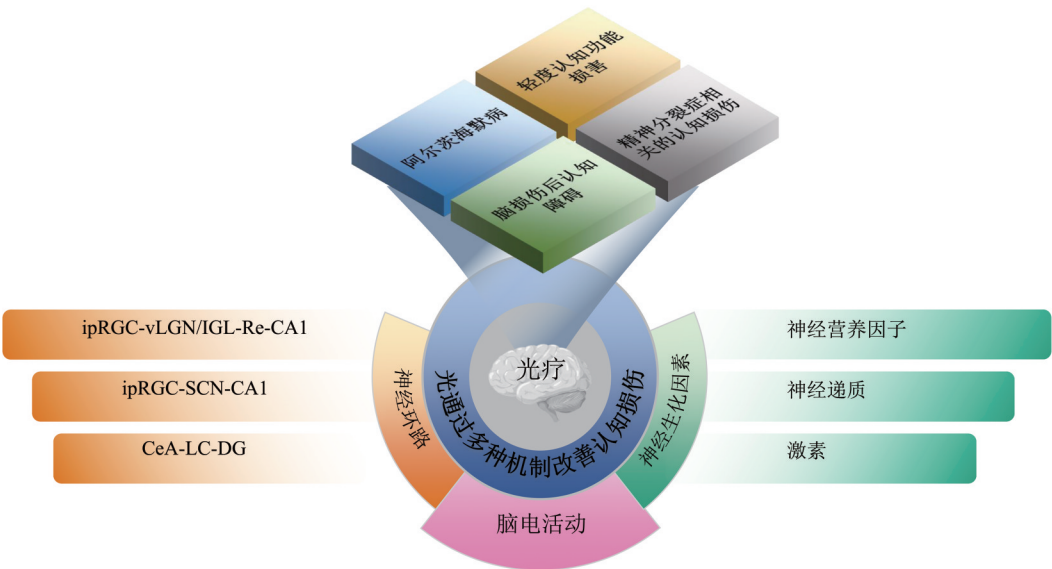


Fig. 1 Light improves cognitive impairment through multiple mechanisms

图1 光通过多种机制改善认知损伤

ipRGC: 内在光敏视网膜神经节细胞; vLGN: 腹外侧膝状体; IGL: 膝状体间小叶; RE: 连接核; CA1: 海马CA1区; SCN: 视交叉上核; CeA: 中央杏仁核; LC: 脑桥蓝斑核; DG: 齿状回。

3 总结与展望

LT是一种非侵入性治疗方法,已被用于治疗精神和神经系统疾病。近年来的研究表明,LT对神经认知障碍的认知改善具有潜力,包括AD和其他认知障碍。LT通过调节生物钟、情绪和涉及认知处理的神经环路等方式改善认知功能。LT的具体机制尚未完全明确,但与使用的光谱波长相关。适度的紫外线照射可以通过提高GLU的生物合成来加强谷氨酸能神经回路,促进学习记忆。明亮的光照射可以通过改善情绪、调节生物钟和增强认知处理的神经环路来改善认知障碍。

LT通常被认为是安全的治疗选择,但可能会有一些副作用。如皮肤刺激、眼睛疲劳或头痛。同时,LT在临床应用中也存在局限性。

a. 光照参数的标准化。LT的效果可能受到光照参数的影响,例如光强度、光照时间和波长等。目前,对于不同疾病和不同个体,仍缺乏确定性的光照参数标准化。因此,在临床应用中,如何准确确定适当的光照参数仍存在挑战。

b. 个体差异的影响。个体之间在对LT的反应方面存在差异。这可能与个体的生物学特征、疾病状态和基因组等因素有关。因此,在设计和实施光疗治疗方案时,需要考虑到个体差异,以确保治疗的个体化和针对性。

c. 缺乏长期随

访数据。尽管LT在某些研究中显示出潜在的益处,但长期的随访数据仍然有限。由于认知损伤是一个复杂的疾病过程,需要长期的观察和研究,以评估LT对认知功能的持久影响。

d. 研究设计的差异。现有的研究关于LT在认知损伤治疗中的应用存在研究设计的差异,包括样本大小、研究时期、治疗方案和评估工具等。这些差异可能对研究结果的一致性和可比性产生影响,并限制了对LT效果的综合评估。

e. 缺乏标准化的治疗方案。在临床实践中,对于LT的具体治疗方案缺乏统一的标准化指南。这使得不同的医生或治疗团队可能采用不同的LT参数和方案,导致结果的不一致性。克服这些局限性需要进一步研究和标准化的努力,以确保LT在认知损伤治疗中的可靠性和有效性。

此外,由于LT相较于药物治疗可能所需时间较长、治疗方案的复杂性、副作用的出现、患者对治疗效果的期望等,临床应用时病人的依从性较低。病人依从性对LT治疗效果的重要性,可以通过提供清晰的治疗指导、提供心理支持和教育等,以促进病人的依从性。未来研究仍需要进一步确定LT的最佳参数,如持续时间和强度等,并深入了解LT对神经认知障碍患者长期认知功能的影响。

光联合药物治疗法是指将LT与药物治疗相结合,以增强治疗效果或减少药物副作用。当前光联合药

物疗法主要为光动力疗法与其他临床治疗相结合的方法, 譬如光动力免疫疗法 (photodynamic immunotherapy)、光动力抗菌疗法 (photodynamic antimicrobial therapy)、光动力疫苗疗法 (photodynamic vaccination) 和光动力生物调控疗法 (photodynamic biological modulation)。这些光联合药物治疗法为治疗各种疾病提供了潜在的可能性。然而, 目前仍需要进一步的研究和临床实验来验证其安全性和疗效。对于具体疾病的光联合药物治疗法, 个体差异、剂量和时机等因素也需要考虑。

当前的研究重点之一是探索LT对认知功能的调节机制, 包括探索LT对神经递质的释放和调节作用。研究LT对脑电活动的影响, 包括大脑的电位变化、频谱特征和相干性等。这些研究有助于揭示LT对大脑活动模式的调节作用, 以及与认知功能改善之间的关系。进一步研究LT对突触可塑性的影响, 包括突触结构和功能的改变, 以及相关的信号通路和分子机制。研究LT对神经炎症和氧化应激的抑制作用, 以及其对认知功能的保护效应。需要指出的是, LT改善认知及其相关机制的研究仍处于不断发展的阶段, 尚存在许多未解之谜。未来的研究将进一步探索LT的治疗机制, 优化治疗方案, 并开展更多临床研究以评估其在不同认知障碍疾病中的疗效和安全性。

参 考 文 献

- [1] Lewis DA. Inhibitory neurons in human cortical circuits: substrate for cognitive dysfunction in schizophrenia. *Curr Opin Neurobiol*, 2014, **26**: 22-26
- [2] Keepers G A, Fochtmann L J, Anzia J M, *et al.* The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2020, **177**(9): 868-872
- [3] Vita A, Gaebel W, Mucci A, *et al.* European Psychiatric Association guidance on treatment of cognitive impairment in schizophrenia. *Eur Psychiatry*, 2022, **65**(1): e57
- [4] Mure L S. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells of the human retina. *Front Neurol*, 2021, **12**: 636330
- [5] Wirz-Justice A, Skene D J, Munch M. The relevance of daylight for humans. *Biochem Pharmacol*, 2021, **191**: 114304
- [6] Fernandez D C, Fogerson P M, Lazzerini Ospri L, *et al.* Light affects mood and learning through distinct retina-brain pathways. *Cell*, 2018, **175**(1): 71-84. e18
- [7] Asadian N, Parsaie H, Vafaei A A, *et al.* Chronic light deprivation induces different effects on spatial and fear memory and hippocampal BDNF/TRKB expression during light and dark phases of rat diurnal rhythm. *Behav Brain Res*, 2022, **418**: 113638
- [8] Sun W, Yang Y, Chen X, *et al.* Light promotes neural correlates of fear memory *via* enhancing brain-derived neurotrophic factor (BDNF) expression in the prelimbic cortex. *ACS Chem Neurosci*, 2021, **12**(10): 1802-1810
- [9] Sunde E, Mrdalj J, Pedersen T T, *et al.* Bright light exposure during simulated night work improves cognitive flexibility. *Chronobiol Int*, 2022, **39**(7): 948-963
- [10] Yan S, Zhang Y, Qiu S, *et al.* Research on the efficiency of working status based on wearable devices in different light environments. *Micromachines (Basel)*, 2022, **13**(9): 1014
- [11] Hong N. Photobiomodulation as a treatment for neurodegenerative disorders: current and future trends. *Biomed Eng Lett*, 2019, **9**(3): 359-366
- [12] Liebert A, Capon W, Pang V, *et al.* Photophysical mechanisms of photobiomodulation therapy as precision medicine. *Biomedicines*, 2023, **11**(2): 237
- [13] Li Q, Peng J, Luo Y, *et al.* Far infrared light irradiation enhances Abeta clearance *via* increased exocytotic microglial ATP and ameliorates cognitive deficit in Alzheimer's disease-like mice. *J Neuroinflammation*, 2022, **19**(1): 145
- [14] Buendia D, Guncay T, Oyanedel M, *et al.* The transcranial light therapy improves synaptic plasticity in the Alzheimer's disease mouse model. *Brain Sci*, 2022, **12**(10): 1272
- [15] Liu C R, Liou Y M, Jou J H. Pilot study of the effects of bright ambient therapy on dementia symptoms and cognitive function. *Front Psychol*, 2021, **12**: 782160
- [16] Kheradmand A, Donboli S, Tanjani P T, *et al.* Therapeutic effects of low-level laser therapy on cognitive symptoms of patients with dementia: a double-blinded randomized clinical trial. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*, 2022, **40**(9): 632-638
- [17] Nizamutdinov D, Qi X, Berman M H, *et al.* Transcranial near infrared light stimulations improve cognition in patients with dementia. *Aging Dis*, 2021, **12**(4): 954-963
- [18] Knopman D S, Amieva H, Petersen R C, *et al.* Alzheimer disease. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, **7**(1): 33
- [19] Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive review on Alzheimer's disease: causes and treatment. *Molecules*, 2020, **25**(24): 5789
- [20] Zhang Z, Shen Q, Wu X, *et al.* Activation of PKA/SIRT1 signaling pathway by photobiomodulation therapy reduces Abeta levels in Alzheimer's disease models. *Aging Cell*, 2020, **19**(1): e13054
- [21] Tao L, Liu Q, Zhang F, *et al.* Microglia modulation with 1070-nm light attenuates Abeta burden and cognitive impairment in Alzheimer's disease mouse model. *Light Sci Appl*, 2021, **10**(1): 179
- [22] Iaccarino H F, Singer A C, Martorell A J, *et al.* Gamma frequency entrainment attenuates amyloid load and modifies microglia. *Nature*, 2016, **540**(7632): 230-235
- [23] Kim S J, Lee S H, Suh I B, *et al.* Positive effect of timed blue-enriched white light on sleep and cognition in patients with mild and moderate Alzheimer's disease. *Sci Rep*, 2021, **11**(1): 10174
- [24] Riemersma-van der Lek R F, Swaab D F, Twisk J, *et al.* Effect of bright light and melatonin on cognitive and noncognitive function

- in elderly residents of group care facilities: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2008, **299**(22): 2642-2655
- [25] 黄海华, 李明秋, 江皋轩, 等. 不同光照时间全光谱治疗对阿尔茨海默病患者睡眠障碍临床疗效的影响. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2015, **24**(7): 629-632
- Huang H H, Li M Q, Jiang G X, *et al.* *Chinese Journal of Behavioral Medicine and Brain Science*, 2015, **24**(7): 629-632
- [26] Dahm K T, Dalsbø T K, Håvelsrud K, *et al.* Effect of physical activity and other care interventions for people with dementia [EB/OL]. Oslo, Norway: Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH), 2014 [2023-7-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK464907/>
- [27] Baik J S, Lee T Y, Kim N G, *et al.* Effects of photobiomodulation on changes in cognitive function and regional cerebral blood flow in patients with mild cognitive impairment: a pilot uncontrolled trial. *J Alzheimers Dis*, 2021, **83**(4): 1513-1519
- [28] Salehpour F, Hamblin M R, DiDuro J O. Rapid reversal of cognitive decline, olfactory dysfunction, and quality of life using multi-modality photobiomodulation therapy: case report. *Photobiomod Photomed Laser Surg*, 2019, **37**(3): 159-167
- [29] Chan A S, Lee T L, Hamblin M R, *et al.* Photobiomodulation enhances memory processing in older adults with mild cognitive impairment: a functional near-infrared spectroscopy study. *J Alzheimers Dis*, 2021, **83**(4): 1471-1480
- [30] Naeser M A, Zafonte R, Krengel M H, *et al.* Significant improvements in cognitive performance post-transcranial, red/near-infrared light-emitting diode treatments in chronic, mild traumatic brain injury: open-protocol study. *J Neurotrauma*, 2014, **31**(11): 1008-1017
- [31] Naeser M A, Saltmarche A, Krengel M H, *et al.* Improved cognitive function after transcranial, light-emitting diode treatments in chronic, traumatic brain injury: two case reports. *Photomed Laser Surg*, 2011, **29**(5): 351-358
- [32] Barrett D W, Gonzalez-Lima F. Transcranial infrared laser stimulation produces beneficial cognitive and emotional effects in humans. *Neuroscience*, 2013, **230**: 13-23
- [33] Xuan W, Vatansever F, Huang L, *et al.* Transcranial low-level laser therapy enhances learning, memory, and neuroprogenitor cells after traumatic brain injury in mice. *J Biomed Opt*, 2014, **19**(10): 108003
- [34] Xuan W, Agrawal T, Huang L, *et al.* Low-level laser therapy for traumatic brain injury in mice increases brain derived neurotrophic factor (BDNF) and synaptogenesis. *J Biophotonics*, 2015, **8**(6): 502-511
- [35] Gebreegziabhere Y, Habatmu K, Mihretu A, *et al.* Cognitive impairment in people with schizophrenia: an umbrella review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2022, **272**(7): 1139-1155
- [36] Kurtz M M, Wexler B E, Fujimoto M, *et al.* Symptoms versus neurocognition as predictors of change in life skills in schizophrenia after outpatient rehabilitation. *Schizophr Res*, 2008, **102**(1-3): 303-311
- [37] Fusar-Poli P, Papanastasiou E, Stahl D, *et al.* Treatments of negative symptoms in schizophrenia: meta-analysis of 168 randomized placebo-controlled trials. *Schizophr Bull*, 2015, **41**(4): 892-899
- [38] Xu H, Wang J, Zhou Y, *et al.* BDNF affects the mediating effect of negative symptoms on the relationship between age of onset and cognition in patients with chronic schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, 2021, **125**: 105121
- [39] Aichhorn W, Stelzig-Schoeler R, Geretsegger C, *et al.* Bright light therapy for negative symptoms in schizophrenia: a pilot study. *J Clin Psychiatry*, 2007, **68**(7): 1146
- [40] Hirakawa H, Terao T, Fujii S, *et al.* Bright light therapy for negative symptoms. *Prim Care Companion CNS Disord*, 2017, **19**(5): 17102117
- [41] Kheradmand A, Tabeie F, Seif P, *et al.* Effect of low-level laser therapy (LLLT) on cognitive impairment among patients with chronic schizophrenia: a double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. *Lasers Med Sci*, 2022, **37**(6): 2717-2725
- [42] Roopram S M, Burger A M, van Dijk D A, *et al.* A pilot study of bright light therapy in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 2016, **245**: 317-320
- [43] Cyr M, Artenie D Z, Al Bikaii A, *et al.* The effect of evening light on circadian-related outcomes: a systematic review. *Sleep Med Rev*, 2022, **64**: 101660
- [44] Hofmann K P, Lamb T D. Rhodopsin, light-sensor of vision. *Prog Retin Eye Res*, 2023, **93**: 101116
- [45] Hamblin M R. Mechanisms and mitochondrial redox signaling in photobiomodulation. *Photochem Photobiol*, 2018, **94**(2): 199-212
- [46] De Taboada L, Yu J, El-Amouri S, *et al.* Transcranial laser therapy attenuates amyloid-beta peptide neuropathology in amyloid-beta protein precursor transgenic mice. *J Alzheimers Dis*, 2011, **23**(3): 521-535
- [47] Adaikkan C, Middleton S J, Marco A, *et al.* Gamma entrainment binds higher-order brain regions and offers neuroprotection. *Neuron*, 2019, **102**(5): 929-943. e928
- [48] Stepanov Y V, Golovynska I, Zhang R, *et al.* Near-infrared light reduces beta-amyloid-stimulated microglial toxicity and enhances survival of neurons: mechanisms of light therapy for Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*, 2022, **14**(1): 84
- [49] Fenno L, Yizhar O, Deisseroth K. The development and application of optogenetics. *Annu Rev Neurosci*, 2011, **34**: 389-412
- [50] Wu X, Jiang Y, Rommelfanger N J, *et al.* Tether-free photothermal deep-brain stimulation in freely behaving mice via wide-field illumination in the near-infrared-ii window. *Nat Biomed Eng*, 2022, **6**(6): 754-770
- [51] Martorell A J, Paulson A L, Suk H J, *et al.* Multi-sensory gamma stimulation ameliorates Alzheimer's-associated pathology and improves cognition. *Cell*, 2019, **177**(2): 256-271. e222
- [52] Soula M, Martin-Avila A, Zhang Y, *et al.* Forty-hertz light stimulation does not entrain native gamma oscillations in Alzheimer's disease model mice. *Nat Neurosci*, 2023, **26**(4): 570-578

- [53] Shang M, Zhang J, Shen M, *et al.* Bright light exposure induces dynamic changes of spatial memory in nocturnal rodents. *Brain Res Bull*, 2021, **174**: 389-399
- [54] Wang G, Liu Y F, Yang Z, *et al.* Short-term acute bright light exposure induces a prolonged anxiogenic effect in mice *via* a retinal ipRGC-CeA circuit. *Sci Adv*, 2023, **9**(12): eadf4651
- [55] Huang L, Xi Y, Peng Y, *et al.* A visual circuit related to habenula underlies the antidepressive effects of light therapy. *Neuron*, 2019, **102**(1): 128-142. e128
- [56] Daneault V, Dumont M, Masse E, *et al.* Light-sensitive brain pathways and aging. *J Physiol Anthropol*, 2016, **35**(1): 9
- [57] Huang X, Huang P, Huang L, *et al.* A visual circuit related to the nucleus reuniens for the spatial-memory-promoting effects of light treatment. *Neuron*, 2021, **109**(2): 347-362. e347
- [58] Jung D, Huh Y, Cho J. The ventral midline thalamus mediates hippocampal spatial information processes upon spatial cue changes. *J Neurosci*, 2019, **39**(12): 2276-2290
- [59] Klein M M, Cholvin T, Cosquer B, *et al.* Ventral midline thalamus lesion prevents persistence of new (learning-triggered) hippocampal spines, delayed neocortical spinogenesis, and spatial memory durability. *Brain Struct Funct*, 2019, **224**(4): 1659-1676
- [60] Shang M, Shen M, Xu R, *et al.* Moderate white light exposure enhanced spatial memory retrieval by activating a central amygdala-involved circuit in mice. *Commun Biol*, 2023, **6**(1): 414
- [61] Rothwell P E, Hayton S J, Sun G L, *et al.* Input- and output-specific regulation of serial order performance by corticostriatal circuits. *Neuron*, 2015, **88**(2): 345-356
- [62] Yin H H, Mulcare S P, Hilario M R, *et al.* Dynamic reorganization of striatal circuits during the acquisition and consolidation of a skill. *Nat Neurosci*, 2009, **12**(3): 333-341
- [63] Zhu H, Wang N, Yao L, *et al.* Moderate uv exposure enhances learning and memory by promoting a novel glutamate biosynthetic pathway in the brain. *Cell*, 2018, **173**(7): 1716-1727. e1717
- [64] Budni J, Bellettini-Santos T, Mina F, *et al.* The involvement of BDNF, NGF and GDNF in aging and Alzheimer's disease. *Aging Dis*, 2015, **6**(5): 331-341
- [65] Roman E, Arborelius L. Male but not female wistar rats show increased anxiety-like behaviour in response to bright light in the defensive withdrawal test. *Behav Brain Res*, 2009, **202**(2): 303-307
- [66] Pan W T, Liu P M, Ma D, *et al.* Advances in photobiomodulation for cognitive improvement by near-infrared derived multiple strategies. *J Transl Med*, 2023, **21**(1): 135
- [67] Hamblin M R. Photobiomodulation for Alzheimer's disease: has the light dawned?. *Photonics*, 2019, **6**(3): 77
- [68] Zundorf G, Reiser G. Calcium dysregulation and homeostasis of neural calcium in the molecular mechanisms of neurodegenerative diseases provide multiple targets for neuroprotection. *Antioxid Redox Signal*, 2011, **14**(7): 1275-1288
- [69] Golovynska I, Golovynskyi S, Stepanov Y V, *et al.* Red and near-infrared light induces intracellular Ca(2+) flux *via* the activation of glutamate N-methyl-D-aspartate receptors. *J Cell Physiol*, 2019, **234**(9): 15989-16002
- [70] Sharma S K, Kharkwal G B, Sajo M, *et al.* Dose response effects of 810 nm laser light on mouse primary cortical neurons. *Lasers Surg Med*, 2011, **43**(8): 851-859
- [71] Levchenko S M, Kuzmin A N, Ohulchanskyy T Y, *et al.* Near-infrared irradiation affects lipid metabolism in neuronal cells, inducing lipid droplets formation. *ACS Chem Neurosci*, 2019, **10**(3): 1517-1523

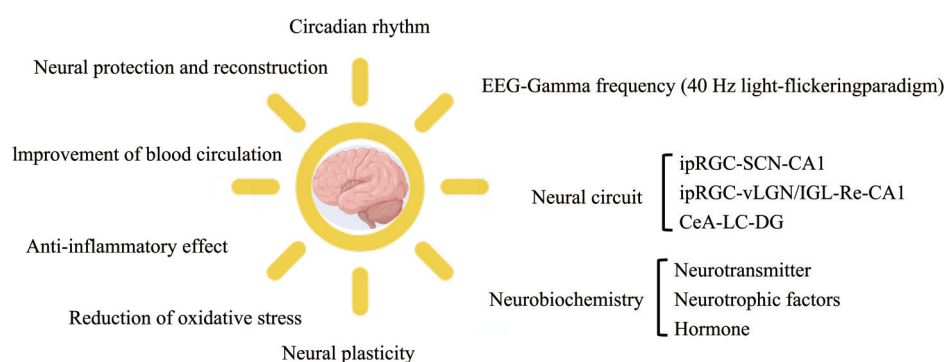
Light Treatment for Cognitive Improvement Through Multiple Mechanisms*

CHEN Jia-Ying¹⁾, ZHANG Li-Zhi¹⁾, WANG Zheng-Chun^{1,2)**}

¹⁾Basic Medical Sciences, Health Science Center, Ningbo University, Ningbo 315211, China;

²⁾The Affiliated People's Hospital of Ningbo University, Ningbo 315100, China)

Graphical abstract



Abstract Cognitive function is a crucial aspect of brain functioning, but it can be compromised in various neurological pathologies and diseases, resulting in cognitive deficits. Currently, effective treatments and rehabilitation measures for cognitive impairment patients remain limited. Light treatment, as a non-invasive physical therapy, has emerged as a promising approach and has garnered increasing attention. This article provides an overview of the clinical application status of light treatment in cognitive impairment associated with neurological and psychiatric disorders, with a specific focus on Alzheimer's Disease (AD), mild cognitive impairment (MCI), post-traumatic cognitive impairment (PTCI), and cognitive impairments linked to schizophrenia (CIAS). The mechanisms of improving effects of light treatment on cognition are multifaceted, including the regulation of circadian rhythms, neuroprotection and repair, enhancement of blood circulation, modulation of neurotransmitters, anti-inflammatory effects, promotion of neuroplasticity, and reduction of oxidative stress. Light treatment is believed to influence brain electrical activity. The inconsistent finding on the effects of 40 Hz light stimulation on cognitive impairment associated with neurodegenerative diseases may be related to the inconsistency between the light treatment paradigm and the animal model. The organic or structural damage of neurons during the middle or late stages of the disease limits the preventive and ameliorative effects of light treatment. Additionally, light treatment can improve cognitive function by affecting the activity of neural circuits. ipRGC-SCN-CA1 and ipRGC-vLGN/IGL-Re-CA1 neural circuits were reported to involved in the

* This work was supported by grants from the Natural Science Foundation of Zhejiang Province (LGF21C010001, LY21C090001), Ningbo Science and Technology Plan Project (2022S027), The National Natural Science Foundation of China (31800874), and the K. C. Wong Magna Fund in Ningbo University.

** Corresponding author.

Tel: 86-574-88609589, E-mail: wangzhengchun@nbu.edu.cn

Received: May 16, 2023 Accepted: August 9, 2023

cognition-improving effects of light treatment. Several neurotransmitters (acetylcholine, dopamine, norepinephrine, serotonin, gamma-aminobutyric acid), neurotrophic factors (brain-derived neurotrophic factor, nerve growth factor, and vascular endothelial growth factor) and hormones (corticotropin releasing hormone (CRH) and cortisol) also participated in the mechanisms of light treatment. Understanding these underlying mechanisms is crucial for comprehending the beneficial effects of light treatment on cognitive impairment. The article also discusses the limitations of light treatment in clinical applications, including standardizing light parameters and the impact of individual differences. The limitations of light treatment in clinical applications encompass standardized light parameters, individual differences, lack of long-term follow-up data, differences in research designs, and the absence of standardized treatment protocols. Overcoming these limitations requires further research and standardization efforts to ensure the reliability and effectiveness of light treatment in the management of cognitive impairment. This review aims to enhance our understanding of the advancements in light treatment for improving cognitive impairment and elucidate the underlying mechanisms involved. It also provides theoretical support for optimizing parameters and techniques in light treatment for cognitive impairment, thereby promoting its clinical application. Ultimately, this will contribute to further exploration of the potential of light treatment in the management of cognitive impairment associated with neurological and psychiatric disorders and advance related research endeavors.

Key words cognitive impairment, light treatment, intrinsic photosensitive retinal ganglion cells

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0195