



非侵入性光生物调节治疗技术在阿尔茨海默病中的应用*

郭延光¹⁾ 魏双红¹⁾ 王韵乐²⁾ 陈思³⁾ HOSSEIN Chamkouri¹⁾ 陈鹏⁴⁾

司健敏⁴⁾ 牛朝诗^{4)**} 陈雷^{1,5)**}

¹⁾ 合肥工业大学材料科学与工程学院, 合肥 230009; ²⁾ 空军军医大学基础医学院, 西安 710032; ³⁾ 淮南联合大学医学院, 淮南 232038;

⁴⁾ 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)神经外科, 合肥 230001; ⁵⁾ 合肥工业大学智能制造技术研究院, 合肥 230051)

摘要 随着中国人口结构老龄化, 公共卫生领域迫切需要应对阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)带来的重大社会发展问题。AD临床治疗能够使用的药物十分有限且使用一段时间后治疗效果不佳。尽管全球投入大量物力和财力进行药物研发, 但药物治疗临床试验进展十分缓慢。近30年来, 仅有7款AD药物获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准。传统药物治疗价格昂贵且只能起到延缓AD病情作用, 而无法阻止神经元进行性退化过程。因此, 探究发展AD新兴治疗手段刻不容缓。光生物调节(photobiomodulation, PBM)是一种非侵入性的治疗方法, 利用红光或近红外光刺激细胞代谢和细胞学反应。PBM可以改善脑部代谢和血液循环, 修复脑部受损神经元, 激发树突和神经元生长, 有望发展成为与药物治疗互补的无创神经治疗手段。本文阐述了AD病理学特征、致病机理与现有治疗策略面临的难题, 综述了PBM治疗AD的细胞与动物模型和临床研究, 总结了光疗历史与先进PBM光疗设备研发现状, 最后对发展用于AD PBM治疗的先进光子技术与光疗器械装备进行了展望。

关键词 阿尔茨海默病, 光生物调节, 发光二极管光源, 医疗器械, 光子技术

中图分类号 R454, R749

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0176

CSTR: 32369.14.pibb.20240176

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种神经退行性疾病, 是老年痴呆症主要病因之一。AD具有不可逆转的退行性特征。早期, AD患者出现轻度记忆和语言问题, 受损部位主要是大脑中负责记忆、语言和思维的海马体。中期, AD患者受损部位不仅是海马内神经元, 而且涉及胆碱能神经元、氨基酸神经递质等, 患者会出现严重记忆问题和语言障碍, 影响日常生活技能; 后期, 大脑中受损部位和神经元更多, 这个阶段AD患者几乎完全丧失认知功能, 并且伴随失禁、运动失调等问题。

当前AD治疗主要侧重于常规的药物疗法, 相关药物通过保护神经元、清除 β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)、降低tau蛋白积累来延缓AD进程。然而, 药物只能延缓而不能阻止AD不可逆进展, 且药物治疗伴随头疼、恶心等副作用^[1]。在中国, AD患者约983万, 占痴呆患者总

比例65.23%, 预计到2050年患者人数将达到2765万, 直接经济负担达到25488亿元^[2-4]。随着中国人口老龄化进程加快, AD给公共卫生领域带来巨大压力。AD导致医疗成本增加, 给家庭和社会带来沉重负担。与此同时, 针对AD病理机制的新药物研发速度缓慢, 进一步加剧现有医疗挑战, 因此迫切需要新的治疗手段来解决这一问题。

光生物调节(photobiomodulation, PBM)是一种创新的治疗方法, 它使用特定波长的红光或近红外光照射受影响区域, 通过非热效应促进细胞和

* 国家自然科学基金(21875058), 安徽省自然科学基金(2208085J13)和2022年度中山市重大科技专项战略性新兴产业技术攻关专题(2022A1007)资助项目。

** 通讯联系人。

陈雷 Tel: 13505611093, E-mail: shanggan2009@qq.com

牛朝诗 Tel: 0551-62284149, E-mail: niuchaoshi@ustc.edu.cn

收稿日期: 2024-04-29, 接受日期: 2024-10-10

组织的自然修复过程。PBM通过增强线粒体的光化学效应,提高腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)的产生,改善细胞的能量代谢和生存环境。此外,PBM能刺激神经生长因子的表达,增强神经修复和再生,减少炎症反应,改善脑部的血流动力学状况。研究表明,PBM对AD患者的认知功能有显著改善作用。在动物模型研究和初步的人类临床试验中,PBM治疗能显著减少脑内A β 的积累和神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)的形成,改善记忆和学习能力。此外,与传统药物治疗相比,PBM的副作用极低,使其成为一种潜在的AD治疗替代方案。

本文综述了AD的病理学特征及其发病机制,深入探讨了PBM在AD治疗中的应用和潜力,总结了目前世界上先进的PBM医疗设备的详细参数与临床研究。通过分析当前的临床研究和实验数据,评估PBM作为AD治疗策略的有效性和安全性,为未来的研究方向和临床应用提供科学依据。最后,特别关注PBM治疗的机制、优势以及在AD患者中的具体应用效果,以期AD患者带来更有效的治疗选择,缓解这一日益严峻的公共卫生问题。

1 AD病理学特征及发病机制

1.1 AD病理学特征

AD发病机理的研究一直是神经退行性疾病领域的前沿内容,也备受相关药物研发者关注。AD主要神经病理学特征是A β 斑块和tau磷酸化导致NFTs,同时伴有神经炎症和神经元损失^[5]。

1.1.1 A β 积累

淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)裂解后形成A β 沉积所形成的老年斑是AD发病重要原因^[6]。涉及A β 生成所需膜相关 α 、 β 和 γ 分泌酶、辅助酶和膜结构蛋白。目前已知APP分解途径有两种:非淀粉样蛋白生成途径和淀粉样蛋白生成途径(图1)。在非淀粉样蛋白生成途径中,大部分APP会被 α 分泌酶分解,产生C端片段(C83)和可溶性淀粉样前体蛋白 α (soluble amyloid precursor protein- α , sAPP α)。接下来,C83被 γ 分泌酶复合物切割,产生APP胞内结构域(APP intracellular domain, AICD)和p3。在淀粉样蛋白生成途径中,APP会被 β 分泌酶分解产生C端片段(C99)和可溶性淀粉样前体蛋白 β (soluble amyloid precursor protein- β , sAPP β)。C99

随后被 γ 分泌酶复合物裂解,生成AICD和A β ^[6-7]。在正常条件下,APP分解产生的A β 很快就会被降解。然而在病理条件下,由淀粉样蛋白生成途径产生的A β 增多,这些积累的A β 会诱导神经毒性,最终会造成神经元死亡和神经变性^[8]。

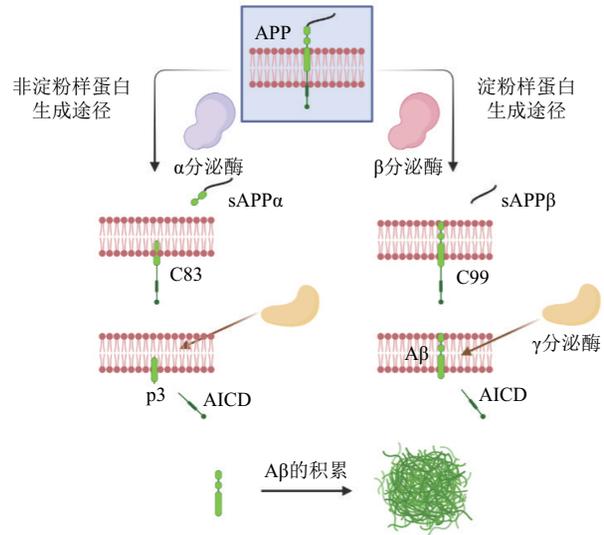


Fig. 1 Pathway of amyloid plaque formation

图1 淀粉样斑块形成途径

APP: 淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein); sAPP α : 可溶性淀粉样前体蛋白 α (soluble amyloid precursor protein- α); sAPP β : 可溶性淀粉样前体蛋白 β (soluble amyloid precursor protein- β); AICD: APP胞内结构域(APP intracellular domain)。

1.1.2 神经原纤维缠结(NFTs)

A β 聚集导致tau过度磷酸化形成NFTs,其聚集缠结是AD的另一个病理学特征^[9]。tau蛋白已经被广泛证明其在结合和稳定神经元内微管发挥关键作用^[10]。过度磷酸化tau蛋白会从微管上脱落,导致微管稳定性降低、微管蛋白分离。脱落出来的tau蛋白会依次形成tau二聚体、tau低聚物,最终tau低聚物聚集形成NFTs(图2)。这会影响轴突运输和神经信号传输。

1.2 AD发病机制

现在普遍认为AD是一种涉及不同病理过程的多因素神经退行性疾病^[11]。虽然在过去20年里已经取得重要进展,但对AD病理机制认识依然不清晰^[12]。目前有多种学说,一般认为是老化、遗传和环境多种因素共同作用结果。虽然AD的病理机制尚未完全阐明,但是当前研究已经揭示了几个关键途径的作用。

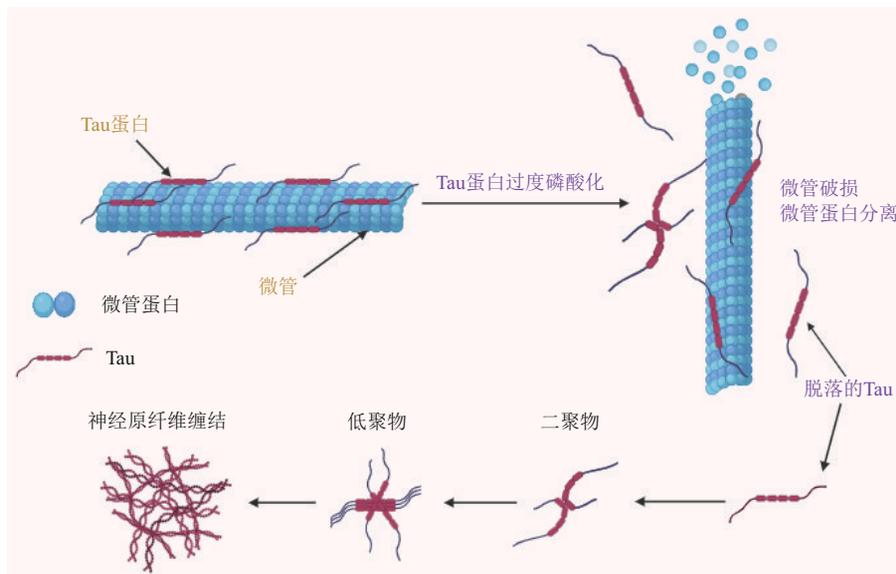


Fig. 2 Formation of neurofibrillary tangles

图2 神经原纤维缠结的形成过程

氧化应激在AD中起核心作用，由于抗氧化剂和促氧化剂之间不平衡导致活性氧类（reactive oxygen species, ROS）过度积累^[13]。过量ROS产生和积累会损害蛋白质、脂质、碳水化合物和核酸等大分子，影响细胞功能^[14]。这种氧化压力不仅损害蛋白质、脂质和核酸等生物大分子，还加速A β 的产生，进一步推动AD的神经病理进程。有证据表明，ROS积累可直接刺激tau过度磷酸化和聚集^[15-16]。氧化应激会促进tau蛋白过度磷酸化。病理条件下，ROS与细胞周期依赖蛋白激酶5（cyclin-dependent protein kinase-5, CDK5）和糖原合成酶3 β （glycogen synthase kinase-3 β , GSK3 β ）相互作用，从而导致tau蛋白过度磷酸化^[17]。

慢性神经炎症也是AD的一个关键因素。慢性神经炎症通常涉及免疫系统失调、氧化应激、炎症介质作用、神经胶质细胞活化以及慢性刺激等多个因素相互作用，导致神经元结构和功能受损^[18-19]。小胶质细胞和星形胶质细胞是中枢神经系统（central nervous system, CNS）中的关键神经炎症参与者。小胶质细胞作为主要的单核吞噬细胞，在健康状态下能清除损伤组织并通过分泌细胞因子和趋化因子促进神经发生，抑制细胞凋亡。星形胶质细胞则负责支持神经传导、血流调节和血脑屏障的维护^[14, 20]。在AD，这些细胞受到慢性刺激，分化为促炎的M1和A1表型及抗炎的M2和A2表型。

AD病理状态下，促炎表型的活性增强，释放细胞毒素，导致神经元损伤和死亡，从而加剧病情^[21]。这种炎症反应的失衡在AD神经退行性变化中扮演着关键角色。有研究表明，A β 积累和tau磷酸化与这些细胞活性有关^[22]。最近研究证明，神经炎症与tau标志物存在联系，然而在体内关于神经炎症与A β 关系研究却是矛盾的^[23-25]，因此进一步推断A β 的产生更多和神经炎症以外的机制有关。

此外，线粒体功能障碍在AD中也扮演重要角色。AD中过量的ROS产生会导致线粒体受损从而影响神经元的能量代谢和钙离子调节^[26]。线粒体融合和裂变过程受到几种蛋白质控制。其中，发动蛋白相关蛋白1（dynamin-related protein 1, Drp1）是线粒体裂解关键调节因子，它与裂变蛋白1（fission protein 1, Fis1）相互作用，促进线粒体收缩和分裂。线粒体融合和裂解动态平衡对维持线粒体功能十分重要。在AD中，Drp1和Fis1表达增强，Mfn1和Mfn2等与线粒体融合相关基因表达减少，改变线粒体动力学并影响突触功能^[27]。Drp1增加导致线粒体功能障碍加重，增加A β 产生，减少线粒体生物发生和降低突触活性。

2012年，Liff等^[28]首次在大脑中发现一种称为胶状淋巴系统（glymphatic system）的新结构。该系统被认为是大脑中至关重要的液体清除系统^[29-30]。在胶状淋巴系统中水通道蛋白4（aquaporin-4, AQP4）促进由脉络丛产生的脑脊液

通过动脉血管周围空间进入大脑以及脑间质。随后由动脉脉动将液体推出间质空间, 最终将溶质从神经纤维清除进入脑膜和颈部淋巴引流管^[31]。胶状淋巴系统具有几个基本生理功能, 例如将间质液(interstitial fluid, ISF)引流到附近淋巴结、参与免疫系统沟通、协助脂质快速转运穿过血脑屏障(blood brain barrier, BBB)和促进神经胶质信号传导^[32-34]。该系统受多种因素调控影响, 其中昼夜节律在ISF清理废物方面扮演重要角色。AQP4受到昼夜节律调控, 从而优化脑脊液流动和废物清除过程。AQP4定位和表达变化导致淋巴系统功能障碍, 这反过来又会进一步促进神经退行性疾病发展。胶状淋巴系统可能是影响A β 清除速率的重要因素。有动物研究表明, AQP4蛋白错误定位和丧失会促进A β 斑块形成^[35-36]。在AD小鼠模型中, 与表达AQP4的小鼠相比, 缺失AQP4基因小鼠的A β 水平增加25%~50%^[37]。此外, AQP4是有助于消除大脑到脑脊液的细胞外tau, 而AQP4缺失会使脑脊液tau蛋白含量升高, 同时也会促进tau蛋白磷酸化过程^[38]。

20世纪70年代, 胆碱能假说被Davies等^[39]首次提出, 这是最早关于AD发病机制的理论。乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)是一种重要的兴奋性神经递质, 参与记忆、思考、感觉、运动等多种生理过程。早期选择性的胆碱能神经元变性是AD的基本特征。AD的严重程度与几种皮质胆碱能标志物的破坏相关, 包括胆碱-乙酰转移酶(choline-acetyltransferase, ChAT)和胆碱摄取减少、ACh合成和水平减少以及烟碱受体亚型的减少, 这表明胆碱能功能丧失与AD的认知能力下降之间存在密切联系^[40]。

胰岛素具有保护神经与增强记忆的作用。胰岛素功能障碍会加速脑内A β 的形成与tau蛋白过度磷酸化, 加剧AD的神经毒性和糖尿病(diabetes mellitus)的淀粉样蛋白形成。因此, AD又被称为“3型糖尿病”(diabetes mellitus type 3)。磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)和丝裂原活化蛋白激酶通路的异常是糖尿病和AD之间的重要联系。研究发现, AD与糖尿病患者的PIK3水平降低会导致神经组织的退化与变性^[41]。葡萄糖转运蛋白1(glucose transporter 1, GLUT-1)和葡萄糖转运蛋白3(glucose transporter 3, GLUT-3)失调是AD与糖尿病另一潜在联系。动物研究表明, 与对照组相比, 通过高脂肪饮食诱导产生胰岛

素抵抗AD小鼠的GLUT-1和GLUT-3的表达减少, 提示这些小鼠的大脑和外周葡萄糖摄取量减少, 类似于AD病理学介导的葡萄糖摄取量降低^[42]。

2 目前AD治疗策略及存在难题

AD治疗方法包括药物治疗、非药物干预以及手术治疗。截至目前, 美国食品药品监督管理局(FDA)已经批准7种治疗AD的药物。其中5款药物——多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏、美金刚以及美金刚与多奈哌齐联用可以改善症状。除美金刚外, 它们通过增加大脑中的神经递质来改善症状。美金刚可以保护大脑减轻谷氨酸神经递质过高带来的影响。这5款药物都有头晕、恶心等副作用。另外两种药物——阿杜那单抗和仑卡奈单抗可以去除了大脑A β , 并减缓早期AD患者认知和功能下降, 它们潜在的副作用包括头疼、输液反应以及淀粉样蛋白相关成像异常^[1]。

非药物治疗包括躯体锻炼、认知训练、记忆康复、社交活动、规律生活和积极使用提示物等, 以预防脑力衰退。非药物治疗比药物干预更有效地减少攻击性和激动, 但也存在疗效有限、持续时间长、老年人难以坚持等问题。

此外, 外科干预治疗和神经调控手段可能成为延迟或减轻AD患者认知功能衰退的有效方法^[43]。目前最为医学界所接受的技术就是脑深部电刺激(deep brain stimulation, DBS)。DBS是一种治疗神经系统疾病的新型神经调控技术, 已经应用于治疗帕金森病、特发性震颤、肌张力障碍、抽动症、难治性疼痛以及重度抑郁、强迫症等神经精神类疾病^[44-45]。尽管疾病病理学相似, 但DBS目前仅被批准用于帕金森病患者, 其在AD中有效性的研究有限。此外, 手术带来的应激反应有可能导致临床前期AD患者肠道微生物群失调, 出现肠道屏障功能障碍。

AD药物与非药物干预以及手术治疗存在一系列挑战和限制。光疗作为一种备受关注的新型治疗手段, 正在逐渐崭露头角。光疗源远流长, 其历史可以追溯到古老医疗实践, 如古埃及人和古希腊人对光治疗的应用。而当代光疗, 尤其是针对特定波长的光照对大脑产生积极影响的研究, 显示出在改善AD患者症状和认知功能方面的潜力。这种治疗方式的出现为寻求解决AD治疗的挑战提供新思路, 将历史传统与现代科学相结合, 或许有望在AD治疗领域探索出新前景。

3 光生物调节 (PBM) 治疗AD研究进展

3.1 光疗历史——从利用户外广谱自然光到有针对性利用人工光源光生物效应治疗疾病的演变

光疗历史最早可以追溯到公元前3500年,古埃及人使用大阿米芹植物提取物结合阳光治疗白癜风^[46]。公元前1200年前后,印度《吠陀经》记载治疗师使用补骨草种子和阳光治疗皮肤病^[47]。公元前400年,古希腊医学之父希波克拉底利用阳光治疗水肿以及腹部和肾脏疾病。公元1100年左右,阿拉伯医生Ibn al-Bitar在其书中提到使用大阿米芹口服提取物和阳光治疗白癜风。中国古代也有相关文献记载光照对人身体的重要性。《黄帝内经》中记载:“夏三月,无厌于日;冬三月,必待日光。”唐代孙思邈在《千金翼方》提到阳光对于预防疾病的功效。

近代,丹麦科学家Niels Ryberg Finsen成功用红光治愈天花病变,后又用紫外光治愈狼疮引起的皮肤感染,并因此获得1903年诺贝尔生理或医学奖^[48]。1960年,第一台红宝石激光器在加利福尼亚州马里布的休斯研究实验室被Theodore Maiman建造出来^[49]。1967年,匈牙利Endre Mester医生将激光应用于动物医学模型。之后Mester医生证实激光消炎和镇痛功效,他本人也被誉为“光生物调节之父”^[50]。

随着光疗发展,曾出现“低水平激光治疗”、“冷激光”、“低能量激光照射”、“激光治疗”等不同术语,直到2014年才确定“光生物调节”这一术语^[51]。Anders等^[52]将PBM疗法定义为“一种利用可见光和红外光谱中的非电离光源(包括激光、发光二极管(LED)和宽带光)的光疗法。PBM会产生有益的治疗结果,包括但不限于减轻疼痛或炎症、免疫调节、促进伤口愈合和组织再生”^[53]。2024年9月,在Web of Science网站中通过关键词“photobiomodulation”一共检索到4201个结果,其中能检索到最早的论文是2003年发表的^[54]。

3.2 PBM的细胞与分子生物学机制

PBM对细胞和分子具有多种影响,其中包括激活特定的光受体、改变细胞内的信号转导以及调节生物体的生理状态。细胞色素c氧化酶(cytochrome c oxidase, CCO)在PBM细胞水平上的作用机制中扮演主要角色。CCO是线粒体电子传递链上的末端酶,由血红素a、血红素a₃和双核

Cu_A、Cu_B四个金属中心组成。得益于这些金属中心,使得CCO能够吸收红光(600~700 nm)和近红外(760~940 nm)范围内的光子^[55-56]。在缺氧与细胞损伤情况下,一氧化氮(nitric oxide, NO)会抑制CCO酶活性。然而CCO吸收PBM传递的光子可以促进NO从双核中心解离,从而减轻NO对线粒体电子传输链的抑制,并引发一系列的生物效应:参与还原分子氧的电子数量增加,线粒体膜电位升高,ATP、ROS和环状腺苷酸单磷酸水平提高^[57]。常用的PBM波长有660 nm和850 nm。这两个波段的光与CCO的红光(650~680 nm)和近红外光(800~870 nm)作用光谱相匹配,光子能被CCO很好的吸收。CCO在800~850 nm的光吸收中占50%以上,血红蛋白(氧和脱氧)起次要作用。

当光进入人体,首先照射到的是皮肤。在皮肤中,存在一种被称为视蛋白的感光蛋白分子。视蛋白可以吸收相当宽波长范围内的光,从近紫外光(380 nm)到红光(600 nm),但大多数在光谱蓝绿色区域都有峰值^[58],因此蓝绿波段的光会被皮肤中的视蛋白吸收,无法进入人体组织。光激活视蛋白后发生最明确的信号转导事件之一是光门控离子通道打开。这些离子通道属于瞬时受体电位(transient receptor potential, TRP)通道的广泛超家族^[57]。TRP通道影响范围非常广泛,在生物体功能角度上包括嗅觉、味觉、痛觉、体温检测、唾液分泌、炎症、心血管调节都会受到其影响。细胞层面上,TRP参与细胞增殖、细胞凋亡、细胞极化和溶酶体功能^[59]。TRP通道在调节细胞内Ca²⁺浓度中起重要作用^[60]。当波长大于900 nm的光进入人体后,CCO的吸收作用减弱,这时的近红外光被细胞膜TRP通道香兰素亚家族成员中的结构水团吸收,水团能量的增加使热/光门控离子通道中的Ca²⁺通道打开,细胞质中Ca²⁺浓度增加,线粒体中Ca²⁺浓度降低^[61]。钙是参与细胞内外信号级联的关键第二信使,在正常生理过程和许多疾病状态中都起着至关重要的作用。钙在线粒体代谢和ROS产生中起主要作用,这两者都是细胞水平上PBM机制核心^[62-63]。

尽管红细胞中缺少线粒体与CCO,但PBM已显示对血液具有许多影响^[64],这得益于红细胞中存在的血红蛋白。血红蛋白在480 nm有最大吸收峰,在540 nm和577 nm有两个次高峰,在940 nm附近还存在一个更低的吸收峰。这可能是红细胞中

的主要光受体。

眼睛是人体中的一个重要光通道, 其通过视网膜中的感光细胞(如杆状细胞和锥状细胞)感知光信号, 并传递给大脑形成视觉。眼睛中的视网膜神经节细胞含有黑视素, 能够感知光线变化, 并通过视神经将信号传递到大脑的视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN), 从而调节生物钟。此外, 光线特别是蓝光, 通过眼睛影响松果体的褪黑激素分泌, 调节睡眠和觉醒周期。因此, 眼睛不仅是视觉器官, 也是调节生物节律和其他光生

物调节机制的重要通道。

3.3 PBM治疗AD: 细胞、动物模型及临床研究

3.3.1 细胞与动物模型研究进展

通过诱导造模, 研究人员开展针对AD发病机制的细胞和动物试验。这些试验表明, 在不同AD细胞或小鼠模型中, PBM能够有效降低A β 积累, 促进胶质细胞神经保护型转变, 增强线粒体膜电位等, 从而有效改善氧化应激水平和线粒体功能障碍、减轻神经炎症并且促进淋巴循环。表1总结相关细胞与动物的PBM试验。

Table 1 Cell and animal experiments of PBM for AD treatment

表1 PBM治疗AD的细胞与动物实验

对象	波长/nm	剂量	结果	作用机制
A β 诱导的雄性小鼠	850	8.4 J/cm ²	小鼠的记忆能力得到改善, 而 A β 1-42、减少氧化应激 pTau、氧化应激均明显减轻	减少氧化应激 ^[65]
海马细胞系HT-22和小鼠器官型海马组织	660	20 mW/cm ²	通过减少过氧化氢诱导的氧化应激来防止神经元细胞死亡	减少氧化应激 ^[66]
雌性双转基因(APP/PS1)小鼠	1 070	900 mW, 25 mW/cm ² , 4.5 J/cm ²	PBM可通过促进AD中小胶质细胞从神经毒性表型转化为神经保护表型来抑制神经炎症	减轻神经炎症 ^[67]
巨噬细胞样细胞	660	780 nm, 70 mW, 2.6 J/cm ² , 1.5 s;	两种波长都降低TNF- α , COX-2和iNOS的表达	减轻神经炎症 ^[68]
A β 1-42诱导的雄性大鼠	808	在A β 注射后3 h开始2 min/d的治疗, 连续5 d	PBM治疗显著缓解过度线粒体分裂诱导的线粒体碎片化	改善线粒体功能障碍 ^[69]
Tg2576小鼠	670	小鼠接受1~90 s/d的治疗, 5 d/周, 持续4周	增加突触线粒体膜电位, 改善突触功能障碍、长时程损伤	改善线粒体功能障碍 ^[70]
杂种雄性小鼠	1 267	32 mW/cm ²	减少AD小鼠脑中的A β 斑块, 改善记忆和神经认知缺陷	改善淋巴系统 ^[71]

此外, PBM和伽马视觉刺激(gamma visual stimulation, GVS)作为AD治疗的可能光刺激手段近年来已得到广泛探索。2016年, 麻省理工学院蔡立慧团队^[72]通过40 Hz白光刺激AD小鼠脑内伽马脑电波频率发生, 诱导了小胶质细胞形态发生改变, 总A β 水平显著降低。2019年, 他们团队进一步研究发现, 40 Hz的光刺激与声音刺激可以减少A β 以及tau蛋白的堆积, 有效地改善AD小鼠的认知能力^[73]。同年, 该课题组研究AD小鼠长期暴露在40 Hz光疗的作用机制, 结果显示, 让AD小鼠长期暴露在40 Hz光照下, 神经细胞和突触的功能不仅得到了有效改善, 而且对神经小胶质细胞的免疫吞噬功能有显著促进作用, 从而提升小鼠的认知能力^[74]。2024年, 蔡立慧团队^[75]对多感官刺激过程中淋巴清除作用进行了研究。研究发现, 40 Hz多感官刺激能够促进AD小鼠脑脊液和间质

液交换, 加速A β 的淋巴清除。

3.3.2 临床研究

在细胞分子水平以及动物实验研究基础上, 国内外开展的临床研究也印证PBM对AD的积极作用。研究人员从认知功能、执行功能、焦虑与抑郁水平、记忆能力等多方面都证实PBM带来积极效果。德克萨斯大学团队^[76]对30名学生进行PBM治疗后, 使用神经心理学威斯康星卡片分类测试, 发现仅8 min PBM就能改善学生的认知功能。哈佛医学院等研究团队^[77]对5名患有轻度至中重度痴呆和AD老年患者进行12周PBM治疗, 患者的简易精神状态检查(Mini-Mental State Examination, MMSE)和阿尔茨海默病评估量表(Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive, ADAS-cog)评分得到显著改善。Qi等^[78]对60名被诊断为轻度至中度AD的患者进行LED治疗8周后, 患者的精

力和情绪增加, 焦虑减少, 身体和精神上参与日常活动能力更强。Maksimovich 等^[79]对 48 例 AD 患者进行经导管脑内 PBM 治疗, 与对照组相比, 退化性改变减少, 脑组织正常结构得到恢复, 颞叶和额顶叶体积增加, 患者痴呆严重程度降低并且认知功能得到恢复。最近的研究也显示出 PBM 治疗的长远潜力。Maksimovich^[80]采用低输出功率激光进行经颅内光生物调节治疗, 结果显示, 此方法显著减轻了 AD 患者的认知障碍和痴呆症状。研究中观察到患者脑部微循环得到改善, 神经元代谢增强, 这对恢复认知功能至关重要。此外, Berman 和 Nichols^[81]进行的研究探讨了 PBM 在整合神经反馈和 PBM 疗法中对 AD 的积极影响。他们发现, 经颅 PBM 治疗能显著提高患者在注意力和记忆测试中的表现, 这进一步突显了 PBM 在促进脑功能恢复方面的潜力。

此外, Cognito Therapeutics 公司利用 40 Hz 光和声音进行的非侵入性 AD 临床研究值得注意。在这项名为 OVERTURE 的随机对照临床 2 期试验中, 76 名 50 岁以上的轻度至中度 AD 患者随机接受了频率为 40 Hz 的非侵入性声光刺激, 或者假刺激。这种治疗在家中进行治疗, 疗程为 1 h/d。在随后的 6 个月里, 研究人员通过多种检测手段衡量了患者的日常生活能力 (使用 ADCS-ADL 评分), 记忆和认知能力 (使用 MMSE 评分), 并且使用核磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 来评估大脑体积的变化。试验结果表明, 与对照组 ($n=20$) 相比, 治疗组 ($n=33$) 的日常生活能力评分的下降速度减缓了 84%, 记忆和认知能力衰退速度降低了 83%, 大脑萎缩和脑容量损失的速度也减缓了 61%, 所有这些变化都达到统计显著标准。

这些研究成果为 PBM 作为 AD 非药物治疗手段提供了坚实的科学支持, 表明了其改善患者日常功能和提高生活质量的能力。PBM 不仅缓解了 AD 的临床症状, 还为患者带来了新希望, 使他们能够更好地参与日常活动和社交生活。总之, 这些临床研究结果不仅支持了 PBM 作为 AD 治疗选项的进一步研究, 还显示了其作为早期和中期病程非侵入性治疗手段的应用潜力。PBM 的非侵入性特点, 使其有望成为居家治疗 AD 的一种可能方式, 这对于提高患者的生活质量和减少医疗成本具有重要意义。

4 AD治疗对 PBM先进光子技术与医疗设备的需求

4.1 脑部疾病PBM医疗设备研究进展——从贝雷帽到各公司产品

近年来, 脑部疾病的非侵入性治疗技术不断发展, 各类 PBM 设备在临床应用中展现出显著的疗效。随着研究的深入, PBM 设备的设计和应用逐渐多样化, 从早期的简单装置到如今各公司推出的高科技产品, 展示了 PBM 在脑部疾病治疗中的巨大潜力。

最早应用于脑部疾病的 PBM 设备之一是贝雷帽式装置, 这种设备采用柔软的头罩, 内嵌多个光源, 能够均匀地照射大脑皮层。贝雷帽式 PBM 设备在改善脑血流量、促进神经修复和减轻神经炎症方面表现出色, 被用于治疗抑郁症、创伤性脑损伤等多种脑部疾病。其简便的使用方式和良好的患者接受度, 使其在临床应用中获得了较高的认可。

随着科技的发展, 各公司不断推出更为先进的 PBM 设备。例如, Omnilux 公司的 New-U 设备采用平板式设计, 内置高效 LED 光源, 波长为 633 nm 和 830 nm, 通过精确控制光波长和照射强度, 实现个性化治疗, 该设备在改善创伤性脑损伤和抑郁症方面取得了积极的结果。还有 LaserCap 公司推出的 LaserCap LCPRO, 这是一种头戴式设备, 采用激光光源, 波长为 650 nm 和 810 nm, 能够精准定位和治疗脑部特定区域, 在创伤性脑损伤和神经退行性疾病的治疗中表现出色。

另外, NovoTHOR 是另一种全身照射设备, 采用 LED 光源, 波长为 635 nm 和 810 nm, 能够同时照射多个部位, 提高治疗效率。NovoTHOR 在治疗抑郁症和焦虑症方面表现突出, 临床试验结果显示其能够显著改善患者的情绪和心理状态。

此外, 便携式和智能化的 PBM 设备也逐渐进入市场。例如, iRestore 公司的 Pro Laser Helmet 系统, 采用 LED 光源, 波长为 650 nm 和 850 nm, 集成了智能控制和数据监测功能, 使得治疗过程更加个性化和高效。便携式设计使患者可以在家中进行治疗, 提高了治疗的便利性和依从性。另一例是 TheraLight 360 系统, 这是一种全身照射设备, 内置多个光源, 波长范围广泛 (630~850 nm), 能够

覆盖全身各个部位, 广泛应用于抑郁症、焦虑症和创伤性脑损伤的治疗, 该设备在临床试验中表现出色, 尤其在减轻神经炎症和促进神经修复方面。

综上所述, 从早期的贝雷帽式设计到现代各公司推出的高科技PBM设备, 脑部疾病PBM治疗技术经历了飞速的发展。现代PBM设备在光源控制、佩戴舒适度和治疗效果等方面显著提升, 为脑部疾病患者提供了更为有效和便捷的治疗选择。未来, 随着更多临床研究的开展和技术的进一步突破, PBM设备有望在脑部疾病治疗中发挥更加重要的作用。

4.2 面向AD治疗的专用设备

随着PBM在AD治疗中的潜力逐渐被认可, 专用设备的研发成为一个关键领域。这些设备需要结合先进的光子技术, 以确保治疗的安全性和有效性。结合前文提到的脑部疾病PBM设备的发展历程, 面向AD治疗的专用设备在设计和功能上也逐渐成熟和多样化。以下是几种面向AD治疗的专用设备及其相关参数和文献。

Vielight Neuro Gamma是一种采用头戴式设计的PBM设备, 内置高效LED光源, 波长为810 nm, 输出功率为100 mW (后部LED)、75 mW (前部LED)和25 mW (鼻内LED)。该设备治疗20 min/次, 3次/周。Chao等^[82]的一项研究描述了使用Vielight Neuro Gamma设备进行的实验。该研究对AD患者进行PBM治疗, 结果显示, 患者的认知功能和神经行为症状均有所改善。治疗过程包括进行20 min/次, 3次/周的光照, 持续12周。研究表明, PBM治疗组在ADAS-cog和神经精神病学量表 (Neuropsychiatric Inventory, NPI) 评分上均有显著改善。此外, PBM治疗组的脑灌注和默认模式网络的功能连接性也有所增加。这表明PBM治疗能够显著改善认知功能和行为症状, 并增加脑部血流和功能连接性。Saltmarche等^[77]的一项研究描述了使用该设备进行的实验。该研究对轻度至中度痴呆患者进行PBM治疗, 结果显示, 患者的认知功能和生活质量均有所改善。治疗过程包括在诊所进行20 min/次, 1~2次/周的光照, 以及除每周特定时间到诊所接受临床治疗之外, 患者在家中使用时鼻内810 nm光源装置进行30 min/d的治疗, 持续12周。研究表明, 经过12周的PBM治疗后, 患者的MMSE评分显著提高

(平均增加2.60分, $P<0.003$), ADAS-cog评分显著降低 (平均减少6.73分, $P<0.023$)。此外, 患者的功能能力、睡眠、情绪控制等方面也有显著改善。这表明PBM治疗能够显著改善轻度至中度严重痴呆和AD患者的认知功能, 并具有良好的耐受性和无副作用。此外, 根据Vielight官网对Neuro Gamma的描述, 该设备能够直接接触头皮表面, 以最大限度地提高能量传输和穿透力, 并且近红外光的能量可以穿透人的尸体。另一篇文献也报道了在福尔马林保存的尸体模型中, 近红外光能够显著穿透软组织、骨骼和脑实质, 而在相同条件下, 红光的穿透率则可以忽略不计。该研究的结论指出, 近红外光能够穿透福尔马林固定的软组织、骨骼和脑部, 这表明在临床研究中观察到的益处可能与近红外光对神经组织的直接作用有关^[83]。

在Qi等^[78]的研究中, 使用了一种波长为1 060~1 080 nm的PBM装置进行经颅和眼内近红外光刺激, 进行治疗6 min/次, 2次/d, 持续8周。研究涉及60对患者-护理人员组合, 采用双盲、假装置对照的临床试验设计。研究结果显示, 接受PBM治疗的女性和男性患者在MMSE评分上分别提高了20.2%和19.3%, 而对照组的提高幅度较小, 分别为6.5%和5.9%。这些结果表明, PBM治疗在改善认知功能方面具有显著效果, 且没有显著的性别差异。

在Salehpour等^[84]的研究中, 使用了三种不同的PBM设备对一名轻度认知障碍患者进行治疗, 包括跨颅光头盔、身体光垫和鼻内LED设备。跨颅光头盔 (ProNeuroLIGHT LLC) 和身体光垫分别使用635 nm和810 nm波长的红光与近红外光, 每个LED功率分别为3.7 mW和29 mW, 总功率分别为558 mW和450 mW。鼻内LED设备 (VieLight Vagus) 波长为810 nm, 功率为10.65 J/cm²。经过25 min/次, 2次/d, 持续4周的PBM治疗后, 认知评估得分从18提高到24, 工作记忆得分从53降至10, 嗅觉功能和生活质量显著改善, 未出现不良反应, 表明多模式PBM疗法在神经退行性疾病中具有潜在疗效。

Spera等^[85]的研究中, 使用TPBM-1000设备探讨了经颅光生物调节 (transcranial photobiomodulation, tPBM) 对脑电图 (electroencephalogram, EEG) 振荡和脑血流量

(cerebral blood flow, CBF) 的影响。该设备采用 830 nm 波长的近红外辐射, 辐照度为 54.8 mW/cm²。实验设计为单盲、模拟对照试点研究, 涉及 10 名健康受试者 (平均年龄 28.6±12.9 岁), 通过连续波 (c-tPBM) 和脉冲波 (p-tPBM) 模式分别以 65.8 J/cm² 和 21.7 J/cm² 的剂量应用于额叶区域, 治疗 20 min/次。结果显示, c-tPBM 显著增强了睁眼时的 gamma ($t=3.02$, $df=7$, $P<0.02$) 和 beta ($t=2.91$, $df=7$, $P<0.03$) EEG 频段功率, 以及闭眼时的 gamma 功率 ($t=3.61$, $df=6$, $P<0.015$), 主要分布在额中央头皮区域, 而对 CBF 没有显著影响。这表明 tPBM 在增强 gamma 和 beta 脑电活动上具有显著的剂量依赖性效果, 可能有助于改善 AD 患者的认知功能, 支持 tPBM 作为 AD 潜在非侵入性治疗方法的可行性。

Berman 等^[86]的研究使用了 Cognitolite 经颅光调制系统, 其参数如下: 设备包含 1 100 个 LED 灯, 分布在 15 个阵列中, 每阵列 70 个 LED, 波长范围为 1 060~1 080 nm, 脉冲频率为 10 Hz, 占空比为 50%, 每位受试者接受 6 min/d 的刺激, 连续 28 d。实验设计为小规模双盲安慰剂对照试验, 共有 11 名受试者 (6 名治疗组, 3 名对照组, 2 名退出)。治疗方法为 28 次连续 6 min 的经颅近红外光刺激。评估指标包括 MMSE、定量脑电图 (quantitative electroencephalography, QEEG) 和 ADAS-Cog。实验结果显示, 治疗组受试者在时钟绘制、即时回忆、动作记忆、视觉注意力和任务切换等方面表现出改善。QEEG 数据显示, 治疗前后治疗组受试者的 delta 功率增加, alpha 功率减少, 提示警觉性和注意力提高, 焦虑降低。尽管样本量较小且治疗时间较短, 但实验结果表明使用 1 072 nm 红外光对 AD 患者的执行功能和认知功能有潜在的积极影响。

4.3 LED光源为开发AD专用治疗设备提供新的可能

近年来, LED 光源在医疗领域中的应用迅速发展, 尤其在 PBM 治疗 AD 方面, LED 光源展示了巨大的潜力。LED 光源具有波长选择性强、能量输出稳定、使用寿命长以及成本低等优点, 使其成为开发 AD 专用治疗设备的理想选择。研究表明, 特定波长的 LED 光可以穿透头皮和颅骨, 直

接作用于大脑皮层和深部脑组织, 促进脑部血流量增加, 减轻神经炎症, 促进神经元修复和新生。Vielight Neuro Gamma、NeuroRx Gamma 和 Lumithera Valeda 等设备均采用了高效 LED 光源, 通过精确控制光波长和照射强度, 实现了个性化治疗。这些设备在临床试验中表现出色, 尤其在改善认知功能和神经保护方面取得了积极的结果。

4.4 PBM医疗设备用于AD治疗的优势与前景

PBM 技术在治疗 AD 方面展示了广泛的应用前景。现代 PBM 医疗设备结合了先进的光子技术, 通过对血液、淋巴系统、能量供给以及脑内代谢毒物的排除等多个方面的调控, 提供了多层次的治疗机制。

首先, PBM 设备通过红光和近红外光照射, 能够显著增加脑部血流量和氧供应, 促进血液循环。增强的血液流动可以有效改善脑组织的氧合状态, 减轻脑部缺血缺氧情况, 从而保护神经元免受损伤。此外, PBM 照射还能刺激淋巴系统, 加速脑内代谢毒物的排除, 如 A β 和 tau 蛋白的清除, 从而减轻 AD 的病理进程。其次, PBM 技术在能量供给方面具有独特优势。红光和近红外光能够直接作用于线粒体, 增加 ATP 的生成, 改善脑细胞的能量代谢, 提高神经元的存活率和功能。能量代谢的改善不仅有助于受损神经元的修复, 还能激活新生神经元的生长, 从而恢复大脑的认知功能。最后, PBM 设备通过特定波长的光照射, 可以促进神经突触的形成和神经网络的重建, 进一步提升神经元之间的通讯效率。这些设备, 如 Thor Photomedicine Helmet 和 Cell Gen Therapeutics 的 NeuroLight, 均展示了在改善脑部代谢和促进神经元修复方面的显著效果。

综上所述, PBM 治疗 AD 的先进光子技术在血液循环、淋巴排毒、能量代谢和神经修复等多个方面均具有显著优势, 为开发高效的 AD 治疗设备提供了坚实的科学基础和技术支持。未来, 随着技术的不断进步和临床研究的深入, PBM 设备有望在 AD 治疗中发挥更大的作用, 显著改善患者的生活质量。

表 2 详细总结了目前全世界先进 PBM 医疗设备和光源的特点和应用, 从而为研究人员选择合适的 PBM 光源提供参考。

Table 2 Advanced light sources and equipment of PBM

表2 PBM先进光源与设备

公司	产品名称	波长/nm	方式	光源	效果	国家	参考文献
VIELIGHT	VIELIGHT NEURO 3	810	经颅、鼻内	LED	改善认知、记忆和睡眠	加拿大	[87-88]
	VIELIGHT MIP	470, 633, 655, 810	鼻内	LED Laser	鼻内消毒; 提高免疫力、氧合作用、减少炎症; 缓解压力		
	VIELIGHT X-Plus	633, 810	经颅、鼻内、胸腔	LED	改善平衡和姿势、肢体协调性、运动学习。提高免疫力和全身健康		
ProNeuroLIGHT	intraNASAL tPBM	660	鼻内	LED	促进血液循环, 提高氧合作用; 修复由外伤或神经退行性疾病引起的损伤, 改善情绪	美国	[84]
	transCRANIAL PBM Helmet	810	经颅				
NEURONIC	NEURADIANT 1070	1 070	经颅	LED	认知增强; 免疫支持; 睡眠优化; 血液循环	美国	[89]
Medx	MedX Rehab Console System	810, 633	全身	Laser、	改善局部血液和淋巴循环; 缓解疼痛; 减少局部炎症和水肿	加拿大	[90]
	MedX Dental Laser Console System			LED			
THOR	THOR Laser	660, 810, 850	全身	Laser、	治疗疼痛、口腔黏膜炎, 加快伤口愈合	英国	[91]
	THOR Oral			LED			
	NovoTHOR	660, 850	全身	LED	促进更快的愈合、减少炎症和缓解疼痛		

LED: 发光二极管, Laser: 激光。

5 展 望

AD复杂的发病机理以及手术与药物治疗的局限凸显了探索多模式干预治疗的必要性与重要性。在这种背景下, PBM作为一种创新的治疗手段, 展现出在AD治疗中的独特价值和潜力。当前, 研究人员对PBM治疗AD的探索(细胞、动物实验与临床研究)已经取得令人振奋的成果。尽管如此, 目前PBM仍未成为临床治疗AD的主要手段, 存在诸多问题与不足亟需解决: 对作用机制的解释尚不能使人信服; 对于不同的AD病理和患者, 哪些光源参数更合适, 并产生更有益的影响尚不确定; 长期的疗效与安全性有待评估; 临床数据不足以及光疗设备开发不充分。为了推动PBM在AD治疗中的应用, 未来的研究应该集中在以下几个方面:

a. 深入探索PBM对AD病理过程的影响, 尤其是对A β 沉积和tau蛋白病变的可能调节作用, 以及其对神经炎症和细胞凋亡的影响。

b. 通过大规模、多中心的临床试验来评估不同光源参数(波长、能量、通量、功率、辐照度、脉冲模式、治疗持续时间等)对AD治疗效果的影响,

以确定最优的治疗方案。

c. 开展长期跟踪研究, 评估PBM治疗AD的持久效果及其安全性, 特别是对于疾病进展和患者生活质量的长期影响。

d. 全面深入开展临床研究, 以增加数据的可靠性和普遍性, 确保研究结果能够广泛适用于不同人群。加强与神经科学、光学工程、临床医学等领域的跨学科合作。在光源参数优化的基础上, 开发使用便捷的光疗设备, 降低医疗成本。

未来, PBM有望成为改善AD患者生活质量的有效手段, 为AD治疗带来革命性的改变。综上所述, PBM在治疗AD方面展现了明显的优势和广阔的前景, 值得继续探索和深入研究。

参 考 文 献

- [1] Anonymecs. 2024 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*, 2024, **20**(5): 3708-3821
- [2] Jia L, Quan M, Fu Y, *et al.* Dementia in China: epidemiology, clinical management, and research advances. *Lancet Neurol*, 2020, **19**(1): 81-92
- [3] Jia J, Wei C, Chen S, *et al.* The cost of Alzheimer's disease in China and re-estimation of costs worldwide. *Alzheimers Dement*, 2018, **14**(4): 483-491
- [4] 徐勇, 王军, 王虹峥, 等. 2023中国阿尔茨海默病数据与防控策

- 略. 阿尔茨海默病及相关病杂志, 2023, **6**(3): 175-192
- Xu Y, Wang J, Wang H Z, *et al.* Chin J Alzheimers Dis Relat Disord, 2023, **6**(3): 175-192
- [5] Soto-Rojas L O, Harrington C R, Carmen Cardenas-Aguayo M, *et al.* The A β E 3-42 peptide is associated with a higher degree of inflammation than A β 1-40 in brains with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2023, **19**(S12): e077583
- [6] Strobe T A, Wilkins H M. Amyloid precursor protein and mitochondria. *Curr Opin Neurobiol*, 2023, **78**: 102651
- [7] Wu C, Yang L, Feng S, *et al.* Therapeutic non-invasive brain treatments in Alzheimer's disease: recent advances and challenges. *Inflamm Regen*, 2022, **42**(1): 31
- [8] Chow V W, Mattson M P, Wong P C, *et al.* An overview of APP processing enzymes and products. *Neuromolecular Med*, 2010, **12**(1): 1-12
- [9] Villemagne V L, Doré V, Burnham S C, *et al.* Imaging tau and amyloid- β proteinopathies in Alzheimer disease and other conditions. *Nat Rev Neurol*, 2018, **14**(4): 225-236
- [10] Duan A R, Jonasson E M, Alberico E O, *et al.* Interactions between tau and different conformations of tubulin: implications for tau function and mechanism. *J Mol Biol*, 2017, **429**(9): 1424-1438
- [11] Karim N, Khan H, Khan I, *et al.* An increasing role of polyphenols as novel therapeutics for Alzheimer's: a review. *Med Chem*, 2020, **16**(8): 1007-1021
- [12] Cervellati C, Zuliani G. Frontier on Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*, 2023, **24**(9): 7748
- [13] Cho C H, Kim E A, Kim J, *et al.* N-Adamantyl-4-methylthiazol-2-amine suppresses amyloid β -induced neuronal oxidative damage in cortical neurons. *Free Radic Res*, 2016, **50**(6): 678-690
- [14] Schieber M, Chandel N S. ROS function in redox signaling and oxidative stress. *Curr Biol*, 2014, **24**(10): R453-R462
- [15] Melov S, Adlard P A, Morten K, *et al.* Mitochondrial oxidative stress causes hyperphosphorylation of tau. *PLoS One*, 2007, **2**(6): e536
- [16] Dias-Santagata D, Fulga T A, Duttaroy A, *et al.* Oxidative stress mediates tau-induced neurodegeneration in *Drosophila*. *J Clin Invest*, 2007, **117**(1): 236-245
- [17] Bai R, Guo J, Ye X Y, *et al.* Oxidative stress: the core pathogenesis and mechanism of Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev*, 2022, **77**: 101619
- [18] Ghosh P, Singh R, Ganeshpurkar A, *et al.* Cellular and molecular influencers of neuroinflammation in Alzheimer's disease: recent concepts & roles. *Neurochem Int*, 2021, **151**: 105212
- [19] Cianciulli A, Porro C, Calvello R, *et al.* Microglia mediated neuroinflammation: focus on PI3K modulation. *Biomolecules*, 2020, **10**(1): 137
- [20] Arranz A M, De Strooper B. The role of astroglia in Alzheimer's disease: pathophysiology and clinical implications. *Lancet Neurol*, 2019, **18**(4): 406-414
- [21] Wu Y, Eisel U L M. Microglia-astrocyte communication in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2023, **95**(3): 785-803
- [22] Perez-Nievas B G, Stein T D, Tai H C, *et al.* Dissecting phenotypic traits linked to human resilience to Alzheimer's pathology. *Brain*, 2013, **136**(Pt 8): 2510-2526
- [23] Popp J, Oikonomidi A, Tautvydaitė D, *et al.* Markers of neuroinflammation associated with Alzheimer's disease pathology in older adults. *Brain Behav Immun*, 2017, **62**: 203-211
- [24] Alcolea D, Carmona-Iragui M, Suárez-Calvet M, *et al.* Relationship between β -Secretase, inflammation and core cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2014, **42**(1): 157-167
- [25] Spangenberg E E, Lee R J, Najafi A R, *et al.* Eliminating microglia in Alzheimer's mice prevents neuronal loss without modulating amyloid- β pathology. *Brain*, 2016, **139**(Pt 4): 1265-1281
- [26] Moreira P I, Santos M S, Moreno A, *et al.* Amyloid beta-peptide promotes permeability transition pore in brain mitochondria. *Biosci Rep*, 2001, **21**(6): 789-800
- [27] Sbai O, Bazzani V, Tapaswi S, *et al.* Is Drp1 a link between mitochondrial dysfunction and inflammation in Alzheimer's disease?. *Front Mol Neurosci*, 2023, **16**: 1166879
- [28] Iliff J J, Wang M, Liao Y, *et al.* A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid B. *Sci Transl Med*, 2012, **4**(147): 147ra111
- [29] Benveniste H, Liu X, Koundal S, *et al.* The glymphatic system and waste clearance with brain aging: a review. *Gerontology*, 2019, **65**(2): 106-119
- [30] Bakker E N T P, Bacskai B J, Arbel-Ornath M, *et al.* Lymphatic clearance of the brain: perivascular, paravascular and significance for neurodegenerative diseases. *Cell Mol Neurobiol*, 2016, **36**(2): 181-194
- [31] Rasmussen M K, Mestre H, Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol*, 2018, **17**(11): 1016-1024
- [32] Chen J, Wang L, Xu H, *et al.* The lymphatic drainage system of the CNS plays a role in lymphatic drainage, immunity, and neuroinflammation in stroke. *J Leukoc Biol*, 2021, **110**(2): 283-291
- [33] Rangroo Thrane V, Thrane A S, Plog B A, *et al.* Paravascular microcirculation facilitates rapid lipid transport and astrocyte signaling in the brain. *Sci Rep*, 2013, **3**: 2582
- [34] Achariyar T M, Li B, Peng W, *et al.* Glymphatic distribution of CSF-derived apoE into brain is isoform specific and suppressed during sleep deprivation. *Mol Neurodegener*, 2016, **11**(1): 74
- [35] Simon M, Wang M X, Ismail O, *et al.* Loss of perivascular aquaporin-4 localization impairs glymphatic exchange and promotes amyloid β plaque formation in mice. *Alzheimers Res Ther*, 2022, **14**(1): 59
- [36] Pedersen T J, Keil S A, Han W, *et al.* The effect of aquaporin-4 mislocalization on A β deposition in mice. *Neurobiol Dis*, 2023, **181**: 106100
- [37] Xu Z, Xiao N, Chen Y, *et al.* Deletion of aquaporin-4 in APP/PS1 mice exacerbates brain A β accumulation and memory deficits. *Mol Neurodegener*, 2015, **10**: 58

- [38] Ishida K, Yamada K, Nishiyama R, *et al.* Glymphatic system clears extracellular tau and protects from tau aggregation and neurodegeneration. *J Exp Med*, 2022, **219**(3): e20211275
- [39] Davies P, Maloney A J. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet*, 1976, **2**(8000): 1403
- [40] Giacobini E, Cuello A C, Fisher A. Reimagining cholinergic therapy for Alzheimer's disease. *Brain*, 2022, **145**(7): 2250-2275
- [41] Kale M B, Bhondge H M, Wankhede N L, *et al.* Navigating the intersection: diabetes and Alzheimer's intertwined relationship. *Ageing Res Rev*, 2024, **100**: 102415
- [42] Ma X, Guo Y, Xu J, *et al.* Effects of distinct n-6 to n-3 polyunsaturated fatty acid ratios on insulin resistant and AD-like phenotypes in high-fat diets-fed APP/PS1 mice. *Food Res Int*, 2022, **162**(Pt B): 112207
- [43] 张安琪, 王玲, 王宁, 等. 神经调控技术在阿尔茨海默病认知障碍研究中的应用. *生物化学与生物物理进展*, 2023, **50**(10): 2276-2286
Zhang A Q, Wang L, Wang N, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2023, **50**(10): 2276-2286
- [44] 余新光, 张艳阳. 脑深部电刺激术在阿尔兹海默病中的应用进展. *山东大学学报(医学版)*, 2020, **58**(8): 22-27, 33
Yu X G, Zhang Y Y. *J Shandong Univ Health Sci*, 2020, **58**(8): 22-27, 33
- [45] 潘召韬, 马宇涛, 肖彪, 等. 化学和物理干预治疗阿尔茨海默病的机制. *生物化学与生物物理进展*, 2023, **50**(10): 2287-2304
Pan Z T, Ma Y T, Xiao B, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2023, **50**(10): 2287-2304
- [46] Brodsky M, Abrouk M, Lee P, *et al.* Revisiting the history and importance of phototherapy in dermatology. *JAMA Dermatol*, 2017, **153**(5): 435
- [47] 胡灿灿, 刘学峰, 蔡宏. 光动力荧光诊断技术在皮肤肿瘤诊断中的应用. *中国激光医学杂志*, 2018, **27**(6): 413-418
Hu C C, Liu X F, Cai H. *Chin J Laser Med Surg*, 2018, **27**(6): 413-418
- [48] Göring H D. In memoriam: niels ryberg Finsen. *Hautarzt*, 2004, **55**(8): 753-755
- [49] 钟敏霖. 激光——照亮我们的神奇之光——纪念激光器诞生60周年. *中国激光*, 2020, **47**(5): 9-12
Zhong M L. *Chin J Lasers*, 2020, **47**(5): 9-12
- [50] Mester A, Mester A. The history of photobiomodulation: endre mester (1903-1984). *Photomed Laser Surg*, 2017, **35**(8): 393-394
- [51] Mester A. Laser biostimulation. *Photomed Laser Surg*, 2013, **31**(6): 237-239
- [52] Anders J J, Lanzafame R J, Arany P R. Low-level light/laser therapy versus photobiomodulation therapy. *Photomed Laser Surg*, 2015, **33**(4): 183-184
- [53] da Silva T G, Ribeiro R S, Mencialha A L, *et al.* Photobiomodulation at molecular, cellular, and systemic levels. *Lasers Med Sci*, 2023, **38**(1): 136
- [54] Eells J T, Henry M M, Summerfelt P, *et al.* Therapeutic photobiomodulation for methanol-induced retinal toxicity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, **100**(6): 3439-3444
- [55] Mason M G, Nicholls P, Cooper C E. Re-evaluation of the near infrared spectra of mitochondrial cytochrome c oxidase: implications for non invasive *in vivo* monitoring of tissues. *Biochim Biophys Acta*, 2014, **1837**(11): 1882-1891
- [56] Shen Q, Guo H, Yan Y. Photobiomodulation for neurodegenerative diseases: a scoping review. *Int J Mol Sci*, 2024, **25**(3): 1625
- [57] Sharma S K, Sardana S, Hamblin M R. Role of opsins and light or heat activated transient receptor potential ion channels in the mechanisms of photobiomodulation and infrared therapy. *J Photochem Photobiol*, 2023, **13**: 100160
- [58] Hamblin M R. Mechanisms and applications of the anti-inflammatory effects of photobiomodulation. *AIMS Biophys*, 2017, **4**(3): 337-361
- [59] Minke B. The history of the drosophila TRP channel: the birth of a new channel superfamily. *J Neurogenet*, 2010, **24**(4): 216-233
- [60] Owsianik G, Talavera K, Voets T, *et al.* Permeation and selectivity of TRP channels. *Annu Rev Physiol*, 2006, **68**: 685-717
- [61] Ma H, Du Y, Xie D, *et al.* Recent advances in light energy biotherapeutic strategies with photobiomodulation on central nervous system disorders. *Brain Res*, 2024, **1822**: 148615
- [62] Görlach A, Bertram K, Hudecova S, *et al.* Calcium and ROS: a mutual interplay. *Redox Biol*, 2015, **6**: 260-271
- [63] Huang L, Wang M, Huang Y Y, *et al.* Progressive cationic functionalization of chlorin derivatives for antimicrobial photodynamic inactivation and related vancomycin conjugates. *Photochem Photobiol Sci*, 2018, **17**(5): 638-651
- [64] Linares S N, Beltrame T, Ferraresi C, *et al.* Photobiomodulation effect on local hemoglobin concentration assessed by near-infrared spectroscopy in humans. *Lasers Med Sci*, 2020, **35**(3): 641-649
- [65] Blivet G, Meunier J, Roman F J, *et al.* Neuroprotective effect of a new photobiomodulation technique against A β ₂₅₋₃₅ peptide-induced toxicity in mice: novel hypothesis for therapeutic approach of Alzheimer's disease suggested. *Alzheimers Dement*, 2018, **4**: 54-63
- [66] Heo J C, Park J A, Kim D K, *et al.* Photobiomodulation (660 nm) therapy reduces oxidative stress and induces BDNF expression in the hippocampus. *Sci Rep*, 2019, **9**(1): 10114
- [67] Tao L, Liu Q, Zhang F, *et al.* Microglia modulation with 1070-nm light attenuates A β burden and cognitive impairment in Alzheimer's disease mouse model. *Light Sci Appl*, 2021, **10**(1): 179
- [68] Fernandes K P, Souza N H C, Mesquita-Ferrari R A, *et al.* Photobiomodulation with 660-nm and 780-nm laser on activated J774 macrophage-like cells: effect on M1 inflammatory markers. *J Photochem Photobiol B*, 2015, **153**: 344-351
- [69] Lu Y, Wang R, Dong Y, *et al.* Low-level laser therapy for beta amyloid toxicity in rat hippocampus. *Neurobiol Aging*, 2017, **49**: 165-182
- [70] Comerota M M, Krishnan B, Tagliatalata G. Near infrared light decreases synaptic vulnerability to amyloid beta oligomers. *Sci Rep*, 2017, **7**(1): 15012

- [71] Zinchenko E, Navolokin N, Shirokov A, *et al.* Pilot study of transcranial photobiomodulation of lymphatic clearance of beta-amyloid from the mouse brain: breakthrough strategies for non-pharmacologic therapy of Alzheimer's disease. *Biomed Opt Express*, 2019, **10**(8): 4003-4017
- [72] 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
- [73] 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.e22
- [74] 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.e8
- [75] Murdock M H, Yang C Y, Sun N, *et al.* Multisensory gamma stimulation promotes glymphatic clearance of amyloid. *Nature*, 2024, **627**(8002): 149-156
- [76] Blanco N J, Maddox W T, Gonzalez-Lima F. Improving executive function using transcranial infrared laser stimulation. *J Neuropsychol*, 2017, **11**(1): 14-25
- [77] Saltmarche A E, Naeser M A, Ho K F, *et al.* Significant improvement in cognition in mild to moderately severe dementia cases treated with transcranial plus intranasal photobiomodulation: case series report. *Photomed Laser Surg*, 2017, **35**(8): 432-441
- [78] Qi X, Nizamutdinov D, Berman M H, *et al.* Gender differences of dementia in response to intensive self-administered transcranial and intraocular near-infrared stimulation. *Cureus*, 2021, **13**(7): e16188
- [79] Maksimovich I V. Transcatheter intracerebral laser photobiomodulation therapy reduces dementia and cognitive impairment in patients with various stages of Alzheimer's disease. *Medical Research Archives*, 2022, **10**(7): 2938
- [80] Maksimovich I V. Exposure to low output power laser with transcatheter intracerebral photobiomodulation therapy reduces mental and cognitive disorders and dementia in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2020, **16**(S9): e040030
- [81] Berman M H, Nichols T W. Treatment of neurodegeneration: integrating photobiomodulation and neurofeedback in Alzheimer's dementia and Parkinson's: a review. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*, 2019, **37**(10): 623-634
- [82] Chao L L. Effects of home photobiomodulation treatments on cognitive and behavioral function, cerebral perfusion, and resting-state functional connectivity in patients with dementia: a pilot trial. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*, 2019, **37**(3): 133-141
- [83] Jagdeo J R, Adams L E, Brody N I, *et al.* Transcranial red and near infrared light transmission in a cadaveric model. *PLoS One*, 2012, **7**(10): e47460
- [84] 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. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*, 2019, **37**(3): 159-167
- [85] Spera V, Sitnikova T, Ward M J, *et al.* Pilot study on dose-dependent effects of transcranial photobiomodulation on brain electrical oscillations: a potential therapeutic target in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2021, **83**(4): 1481-1498
- [86] Berman M H, Halper J P, Nichols T W, *et al.* Photobiomodulation with near infrared light helmet in a pilot, placebo controlled clinical trial in dementia patients testing memory and cognition. *J Neurol Neurosci*, 2017, **8**(1): 176
- [87] Xuan W, He Y, Huang L, *et al.* Antimicrobial photodynamic inactivation mediated by tetracyclines *in vitro* and *in vivo*: photochemical mechanisms and potentiation by potassium iodide. *Sci Rep*, 2018, **8**(1): 17130
- [88] Lim L. Modifying Alzheimer's disease pathophysiology with photobiomodulation: model, evidence, and future with EEG-guided intervention. *Front Neurol*, 2024, **15**: 1407785
- [89] Bowen R, Arany P R. Use of either transcranial or whole-body photobiomodulation treatments improves COVID-19 brain fog. *J Biophotonics*, 2023, **16**(8): e202200391
- [90] Martin P I, Chao L, Kregel M H, *et al.* Transcranial photobiomodulation to improve cognition in gulf war illness. *Front Neurol*, 2021, **11**: 574386
- [91] Fitzmaurice B, Heneghan N R, Rayen A, *et al.* Whole-body photobiomodulation therapy for chronic pain: a protocol for a feasibility trial. *BMJ Open*, 2022, **12**(6): e060058

Non-invasive Photobiomodulation Therapy Techniques in Alzheimer's Disease*

GUO Yan-Guang¹⁾, WEI Shuang-Hong¹⁾, WANG Yun-Le²⁾, CHEN Si³⁾, HOSSEIN Chamkouri¹⁾,
CHEN Peng⁴⁾, SI Jian-Min⁴⁾, NIU Chao-Shi^{4)**}, CHEN Lei^{1,5)**}

¹⁾School of Materials Science and Engineering, Hefei University of Technology, Hefei 230009, China;

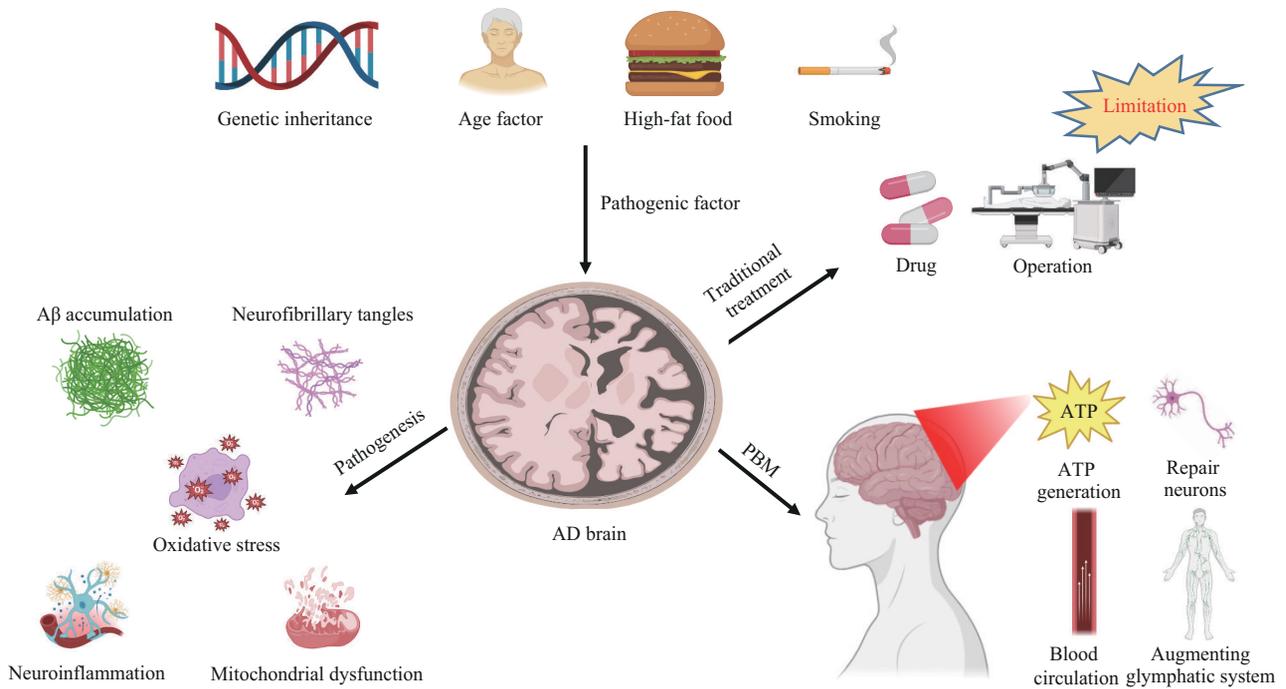
²⁾Basic Medical College, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China;

³⁾School of Medicine, Huainan Union University, Huainan 232038, China;

⁴⁾Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of USTC, Hefei 230001, China;

⁵⁾Institute of Intelligent Manufacturing, Hefei University of Technology, Hefei 230051, China)

Graphical abstract



Abstract As the aging population in China continues to grow, the country's public health sector faces an urgent need to address the significant social challenges posed by Alzheimer's disease (AD). The available clinical treatments for AD are extremely limited, and the effectiveness of these drugs often diminishes after a period of use. Despite substantial global investment in drug research and development, the progress of clinical trials for AD

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (21875058), the Natural Science Foundation Anhui Province (2208085J13), and 2022 Zhongshan City Major Science and Technology Special Strategic Emerging Industries Technology Research Topic (2022A1007).

** Corresponding author.

CHEN Lei. Tel: 86-13505611093, E-mail: shanggan2009@qq.com

NIU Chao-Shi. Tel: 86-551-62284149, E-mail: niuchaoshi@ustc.edu.cn

Received: April 29, 2024 Accepted: October 10, 2024

treatments has been exceedingly slow. Over the past 30 years, only seven AD drugs have been approved by the U. S. Food and Drug Administration (FDA). Traditional drug therapies are expensive and can only slow the progression of AD, without halting the progressive degeneration of neurons. Therefore, exploring and developing emerging treatment methods for AD is imperative. Photobiomodulation (PBM) is a non-invasive therapeutic approach that uses red or near-infrared light to stimulate cellular metabolism and biological responses. PBM has the potential to improve brain metabolism and blood circulation, repair damaged neurons in the brain, and stimulate dendritic and neuronal growth, making it a promising non-invasive neurotherapeutic method that could complement drug treatments. This paper discusses the pathological characteristics and pathogenic mechanisms of AD, as well as the challenges faced by existing treatment strategies. It also reviews the research on PBM treatment in AD cellular and animal models and clinical studies, summarizes the history of phototherapy and the current state of advanced PBM phototherapy device development, and finally offers a perspective on the future development of advanced photonic technologies and therapeutic devices for PBM treatment of AD.

Key words Alzheimer's disease, photobiomodulation, LED light source, medical devices, photonic technology

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0176 **CSTR:** 32369.14.pibb.20240176