



采用非侵入性光生物调节治疗癫痫*

李奥运¹⁾ 卢占闯¹⁾ 曹丽²⁾ 陈思³⁾ 蒋徽¹⁾ 陈长春^{2)**} 陈雷^{1,4)**}⁽¹⁾ 合肥工业大学材料科学与工程学院, 合肥 230009; ⁽²⁾ 安徽省第二人民医院神经内科, 合肥 230041;⁽³⁾ 淮南联合大学医学院, 淮南 232038; ⁽⁴⁾ 合肥工业大学智能制造技术研究院, 合肥 230051)

摘要 癫痫是一种由脑部异常同步放电引起反复发作性神经功能异常的慢性脑部疾病, 临床常见以意识不清、四肢抽搐为主要表现特征, 各年龄段均可发病, 涉及的人口众多。安全、有效以及合理地控制癫痫病情, 是脑科学与神经内科学领域挑战之一。目前癫痫的治疗主要为药物治疗, 部分难治性患者还需通过手术切除大脑异常放电的区域, 但药物治疗后部分患者可出现耐药性或严重的副作用, 包括肥胖、肝肾功能损伤和认知功能障碍等, 手术治疗费用昂贵且影响神经元之间的相互连接及其功能。在过去侵入性神经调控治疗技术的基础上, 发展诸如光生物调节 (PBM) 这类非侵入性神经调控治疗策略是癫痫治疗先进技术的重要发展动向。PBM通过调节线粒体功能、增强脑膜淋巴管引流和清除毒素功能, 抑制神经炎症, 刺激突触与神经元生长, 改善神经元代谢和网络活动, 可以有效减少癫痫发作频率。相比于传统治疗, PBM具有非侵入性、无副作用且能够精准调控神经活动的显著优势, 在治疗难治性癫痫方面具有广阔应用前景。本文综述了PBM治疗癫痫的研究进展。

关键词 癫痫, 病因病理, 生物标志物, 光生物调节, 先进治疗技术

中图分类号 R454.2, R741

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0399

CSTR: 32369.14.pibb.20240399

癫痫是一种由脑部神经元异常同步放电活动引起的、具有反复性和短暂性的脑部疾病, 是全球最常见的严重慢性神经系统疾病之一, 影响到全球大约5 000万人。中国癫痫的患病率为4‰~7‰, 约有1 000万患者, 尤其在婴幼儿和60岁以上人群中患者数量占比最大。随着生活水平的提高和人口老龄化的加重, 预计患者数量还将持续增加^[1]。癫痫导致的过早死亡风险是普通人群的两倍^[2], 部分患者患有其他疾病, 可能造成神经、认知和心理上的创伤。随着研究的深入, 人们越来越关注癫痫发作背后的病理机制, 癫痫的治疗方式也逐步得到发展, 主要有药物治疗、手术治疗、神经调控、生酮饮食等, 然而这些方式又面临着许多难以解决的问题^[3]。

光生物调节 (photobiomodulation, PBM) 利用近红外光在活细胞中引发一系列光化学反应, 使用激光或发光二极管 (LED) 发出的特定波长的红色到近红外的低功率光来调节生物功能或诱导治疗效果^[4-5]。该波段的光 (波长通常为600~1 300 nm)

能够穿透皮肤和组织, 与细胞内的色素 (如细胞色素C氧化酶) 相互作用, 从而影响细胞的代谢活动^[6]。美国学者Hamblin^[7]致力于推动PBM在脑科学领域的研究, 包括脑创伤、神经退行性疾病, 以及中风后的神经恢复等方向。他的研究奠定了PBM在临床应用中的科学基础, 推动了这一领域的广泛研究和技术发展, 为现代医学中光疗法的应用, 特别是在神经系统疾病治疗中的应用, 提供了重要的理论支持和实践指导。越来越多的学者也纷纷投入这个领域, 为推进PBM治疗脑部疾病的研究和应用做出贡献。本文介绍了癫痫病分类、病理病因以及生物标志物, 概括了目前已有的临床治疗方案, 总结了PBM在治疗癫痫方面的相关研究与

* 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

陈长春 Tel: 0551-64270337, E-mail: changchun0424@163.com

收稿日期: 2024-09-10, 接受日期: 2024-12-17

可能机制, 展望了PBM治疗癫痫的美好前景, 旨在为癫痫的治疗提供参考。

1 癫痫

1.1 癫痫的分类及病因

癫痫是一种以具有长久的致病倾向为特征的脑部疾病, 并非单一的疾病实体, 而是一种有着不同病因基础但以反复癫痫发作为共同特点的慢性脑部疾病状态。癫痫的发作通常具有突发突止、短暂一过性、自限性的特点^[8], 临床表现形式多样化, 如感觉、运动、自主神经、知觉、情感、认知及行为障碍。

国际抗癫痫联盟(ILAE)于2017年提出了一个新的分类框架(图1), 第一级定义了癫痫发作的类型, 将癫痫分为3个级别, 局灶性癫痫发作、全身性癫痫发作和不明原因的癫痫发作。第二级是癫痫类型的诊断, 包括局灶性癫痫、全身性癫痫、局灶性和全身性癫痫联合性癫痫以及未知癫痫4大类。第三级是癫痫综合征的界定, 据此可以做出特定的综合征诊断。病因的明确分类, 对于规范全球医护人员的专业用语和治疗举措、共同致力于癫痫的治疗有着十分重要的意义。ILAE又将病因细分为结构性、遗传性、感染性、代谢性、免疫性和未知性6个类别^[9], 下面介绍一下这6种病因。

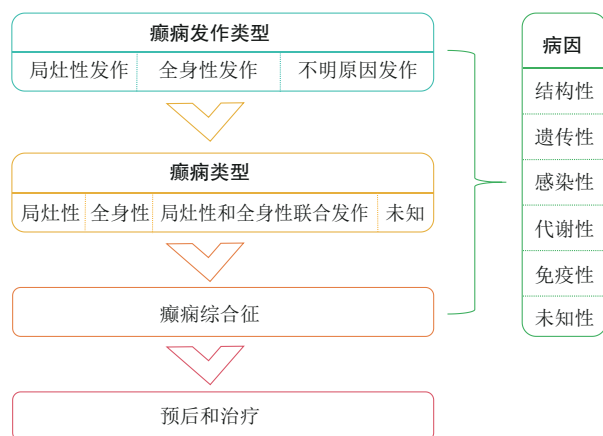


Fig. 1 ILAE classification of epilepsy and epileptic syndrome^[10]

图1 ILAE对癫痫和癫痫综合征的分类^[10]

a. 结构性病因: 指神经影像学上的异常发现, 能够以此合理推断导致患者癫痫发作, 并具有一致的临床评估或表现^[10]。结构性病因可能来自获得性或遗传性, 获得性原因包括缺氧缺血性脑病、中

风、创伤和感染, 其中海马硬化症(hippocampal sclerosis, HS)在内侧颞叶癫痫发作中相对常见^[11], 可能与热性惊厥有关。遗传性病因包括很多机制, 如单核苷酸改变导致的错义、移码或无义突变, 遗传DNA缺失, 染色体拷贝数异常^[12]。

b. 遗传性病因: 癫痫的遗传学通常涉及多个基因与环境之间的相互作用, 常见的遗传原因有基因的重复与缺失、染色体异常、单核苷酸的改变等^[13]。Wang等^[14]的一项研究表明, 977个基因与癫痫有关, 并将其分为癫痫基因、神经发育相关癫痫基因、癫痫相关基因和推定与癫痫相关的基因四类。相关染色体异常也是导致癫痫发作的原因^[15]。癫痫相关致病基因与离子通道、突触形成、DNA修复、转录调控以及神经细胞内各种转运体等有关^[16], 其中离子通道相关基因最常见, 主要包括编码电压门控的离子通道基因和编码配体门控的离子通道基因。

c. 感染性病因: 主要指中枢神经系统的感染, 如病毒性脑炎, 可以导致急性诱发性的痫性发作或慢性的癫痫发展^[17], 其他的感染还包括疟原虫、巨细胞病毒、脑弓形虫以及人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染等。每种感染因子都会引起特定类型的脑损伤, 如某些病毒引起的皮质坏死, 细菌性脑膜炎引起的梗塞, 脑疟疾引起的缺氧缺血性损伤, 神经囊虫病引起的钙化幼虫周围的胶质瘤。它们还会在受感染的脑组织中引发免疫或炎症介导的反应, 引起癫痫发作^[18]。

d. 代谢性病因: 指明确的代谢缺陷伴随生化改变直接导致的癫痫发作, 如氨基酸代谢病、有机酸代谢病、吡哆醇依赖症、葡萄糖转运子I缺陷等^[19]。代谢性癫痫也可以根据其病因分为遗传性与获得性两种主要类型。获得性代谢性癫痫可能是饮食缺乏^[20]、某些底物代谢器官功能障碍^[21]等遗传缺陷以外的原因导致的吸收不良; 遗传性代谢缺陷(inherited enzyme metabolic disorders, IEM)是由基因中的一种或多种缺陷引起的先天性代谢紊乱, 这些基因编码影响各种参与生物反应的酶, 这些酶无法发挥预期作用会导致有毒物质积累, 从而引发癫痫发作^[22]。

e. 免疫性病因: 由免疫细胞或自身抗体所引发的癫痫发作, 与自身免疫介导的中枢神经系统炎症有关, 如神经元细胞表面抗原(NMDA-R、LGII、GABA-B等)和神经元细胞内抗原(ANNA-1、GAD65、CRMP-5等)^[23-24]。

f. 未知性病因：是指未知原因引发的癫痫，除了根据电临床特征得出的基本症状，无法再做出更具体的诊断。相信随着技术的发展，尤其是基因检测技术和神经免疫学的不断进步，越来越多的癫痫患者可以确定病因从而得到精准治疗。

1.2 癫痫的发病部位及病理特征

癫痫病因多种多样，主要包括遗传因素、脑部损伤、感染和肿瘤等。不同类型的癫痫在临床表现和病理特征上各有不同，根据患者临床表现可分为

局灶性癫痫、复杂部分性发作和全面性癫痫，不同脑叶包括额叶、颞叶、顶叶、枕叶的病变均可诱发癫痫，且不同脑叶所致癫痫发作具有不同的临床特点。例如，额叶癫痫常伴有突发性行为变化和语言障碍，颞叶癫痫（temporal lobe epilepsy, TLE）则多表现为记忆丧失和情绪变化。更多的内容详见表1。这些不同的发病部位和病理特征不仅有助于医生更准确地诊断和分类癫痫，还为制定个性化的治疗方案提供了重要依据。

Table 1 Location and pathological features of epilepsy

表1 癫痫发病部位及病理特征

发病部位	主要症状	病理特征	参考文献
额叶	抽搐、异常重复动作、恐惧甚至攻击性行为等	皮质发育畸形、少突胶质细胞增生等	[25]
颞叶	自动行为、记忆丧失、情绪变化等	神经元丢失、胶质细胞增生、突触损伤、海马硬化等	[26]
顶叶	感觉异常、感觉错觉等	神经元丢失、神经胶质增生、脑膜炎性瘢痕、血管病变等	[27]
枕叶	视觉症状、闪光、视觉障碍、幻视等	蛛网膜增厚、血管畸形、神经细胞固缩、钙质沉着等	[28]
复杂部分性发作或全面性发作	强直-阵挛发作、失神发作、失张力发作等	少突胶质细胞增生、异常髓鞘形成	[29]

2 癫痫的生物标志物

癫痫作为一种复杂的神经系统疾病，其诊断和治疗仍面临挑战。生物标志物的研究为我们提供了新的视角，通过识别和分析与癫痫相关的分子、代谢物和神经活动特征，能够提高早期诊断的准确性、预测病情的进展，并实现个体化治疗。本节将介绍当前癫痫生物标志物的研究进展，揭示其在未来癫痫管理中的重要作用。

2.1 基因标志物

研究发现有多种电压门控离子通道基因与癫痫有关，如钠离子通道、钾离子通道、钙离子通道等，编码这些通道的基因突变可影响离子通道的正常生理活动，导致神经元异常活动，继而引发癫痫^[30]。钠通道主要参与动作电位的产生与传递，钠通道的多种基因亚型突变会导致癫痫发生，包括遗传性（全身性）癫痫伴热性惊厥+（GEFS+）和Dravet综合征（DS，婴儿期严重肌阵挛性癫痫），这些突变大多位于SCN1A基因中，并且都是显性遗传^[31-32]；钾通道可以调节神经元的兴奋性，包括维持静息膜电位、调节动作电位放电等，与癫痫发病机制相关的钾通道亚型包括KCa、KNa和Kv，它们由多种基因编码，钾通道基因的遗传和变异可导致钾通道的结构功能或表达改变，引发异常神经元放电，导致不同形式的癫痫发作^[33]；钙通道是

最早被发现与失神癫痫相关的离子通道^[34]，Ca²⁺作为第二信使参与肌肉收缩，突触调节和基因转录等生理活动。此外，癫痫还与中枢神经系统突触间神经递质的分泌不平衡有关，如γ氨基丁酸（GABA）受体基因和5-羟色胺（5-HT）受体基因等。GABA作用于神经元的GABA_A受体可引起快速的跨膜氯电流反应，产生抑制性突触后电位，其功能失调会诱发癫痫发作^[35]；5-HT参与调节多种神经活动，当传导过程出现异常时，会导致神经元的高度同步化异常放电^[36]。

2.2 microRNA (miRNA)

miRNA是一类短的非编码RNA，对基因有负调控作用，在大脑发育、细胞分化、神经发生和突触可塑性等功能中发挥重要作用^[37]，Jovičić等^[38]发现miRNA在神经元、星型胶质细胞、小胶质细胞和少突胶质细胞中富集或独特表达，这些结果表明miRNA的异常表达可能会引起癫痫。Szydlowski等^[39]通过研究由杏仁核左外侧核刺激引起的癫痫大鼠模型表明，miR-206-5p是癫痫发生的潜在生物标志物，而miR-221-3p是癫痫严重程度的潜在生物标志物。Leontariti等^[40]通过检测162名局灶性意识障碍癫痫发作患者血清样品中的has-miR-134/146a水平，发现耐药患者血清中循环miR-146a和miR-134水平都显著增加。Nomair等^[41]使用实时聚合酶链反应对比40名成年癫痫患者和40名对

照者血清中 miR-146a-5p 和 miR-132-3p 的含量, 癫痫患者血清中二者的相对表达水平明显高于对照组。这些结果表明 miRNA 是癫痫发病过程中关键的调控因子, 其表达的差异性可作为区分不同病因的癫痫生物标志物。

2.3 炎症标志物

炎症反应与癫痫息息相关, 炎症分子可与相应受体结合直接或间接影响神经元的传导和兴奋性, 促进癫痫发作。此外, 癫痫发作也可以促进炎症反应的发生, 形成恶性循环。这种炎症反应与外周免疫细胞和炎症分子、活化的小胶质细胞和星形胶质细胞、受损的细胞成分释放的促炎介质及相关的细胞内信号通路的激活有关, 如白介素-1 β (IL-1 β)、转化生长因子 (transforming growth factor, TGF)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、淋巴因子和趋化因子等^[42]。在癫痫患者和多种癫痫动物模型中, 炎症因子高迁移率组蛋白 B1 (high mobility group box 1, HMGB1) 表达均有所升高, 细胞核向细胞质易位比例增加, 增加神经元兴奋性从而引发癫痫^[43]。癫痫患者血清中 HMGB1、TLR4 和 IL-1 β 的表达水平与健康人群相比显著升高, 且与癫痫严重程度密切相关^[44]。

除了上述这些标志物外, 还有一些蛋白质和激素也可能是癫痫潜在的生物标志物, 比如 S100B 蛋白、泛素羧基末端水解酶 L1 (ubiquitin C-terminal hydrolase L1, UCH-L1)、催乳素以及食欲素等^[45]。目前与癫痫相关的潜在生物标志物的证据还不够充分, 需要更多的临床证据来支撑, 同时还应根据临床症状及各种检测手段不断寻找新的生物标志物, 并用于预防癫痫并发症以及开发有针对性的治疗方案。

3 癫痫治疗的现状与挑战

随着生物标志物的确定, 医护人员可根据癫痫的分类进行针对性治疗。目前药物治疗依然是癫痫的首选方式, 随着研究的不断深入, 从最开始的溴化物, 到第一代的丙戊酸钠、卡马西平和苯妥英等, 第二代的左乙拉西坦和唑尼沙胺等, 近些年研制出的第三代药物, 如布瓦西坦、拉科沙胺和大麻二酚等^[46], 抗癫痫药物 (antiepileptic drugs, AEDs) 得到了持续的发展。这些药物在应对不同类型的癫痫中都取得了较大的成功, 变得更加安全并且减小了副作用。市场上有近 30 种用于治疗癫痫的药物, 可以单独或者联合使用, 但由于癫痫的

复杂性和异质性, 仍有 30% 的患者对药物不敏感或者病情不能得到控制, 甚至部分患者出现耐药性或严重的副作用, 包括肥胖、肝肾功能损伤和认知功能障碍等。由于人们对癫痫的认知很少、医疗资源相对匮乏, 很多癫痫患者得不到有效的治疗, 中国的抗癫痫药物的研发具有很大的发展空间。引起神经元兴奋性和抑制性之间不平衡的因素有很多, 如电压门控离子通道的改变、突触间神经递质分泌的不平衡、miRNA 的异常转录、炎症分子等, 这些都可能会触发癫痫发作。基于这一观点, 目前的药物治疗都基于恢复神经元正常放电, 涉及抑制兴奋和增强抑制两种机制。神经元的兴奋性主要与两个方面有关: 一方面是神经元的内在放电能力, 与电压门控离子通道有关; 另一方面是与神经元之间兴奋性或抑制性神经递质的传递相关。因此, 我们可以将 AEDs 的作用机制从以下方面来分类 (图 2)^[47]。

除了药物治疗外, 还有其他一些方法可以用来治疗癫痫, 比如手术干预、神经调控以及生酮饮食治疗等。手术干预通过切除异常神经元活动的大脑区域来控制癫痫发作, 这是一种侵入性的方法, 有伴发感染、出血和神经功能损伤的风险。生酮饮食虽然在一些患者中有效, 但由于严格的饮食控制和潜在的营养失衡问题, 许多患者难以长期坚持^[3]。神经调控包括侵入性和非侵入性两种模式^[4]: 侵入性技术如迷走神经刺激 (vagus nerve stimulation, VNS)、脑深部刺激 (deep brain stimulation, DBS) 和反应性神经刺激 (responsive neurostimulation, RNS)。VNS 的反应率 (即癫痫发作频率减少 50% 及以上的患者比例) 在 56%~63% 之间, 但疗效显现缓慢, 且手术相关并发症包括感染和伤口难以愈合等, VNS 还可能导致声音嘶哑、咳嗽等副作用, 严重情况下可能引发呼吸问题或心脏并发症; DBS 虽然对部分患者有效, 但会产生术后感染和认知功能的副作用, 其手术感染率高达 20%, 且约 15% 的患者出现抑郁症, 13% 的患者报告记忆障碍; RNS 同样存在疗效有限和手术并发症的风险, 术后感染率为 4%, 且部分患者出现自杀意念^[48]。非侵入性技术, 如经颅磁刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS)、经颅电刺激 (transcranial electric stimulation, TES) 和经颅超声刺激 (transcranial ultrasound stimulation, TUS) 虽然风险较低, 但其长期效果和机制尚未完全明确。TMS 在治疗效果上存在不一致性, 标准

治疗周期长, 且对癫痫的疗效尚需更多研究来验证; TES 可能导致癫痫发作和情绪波动, 且对其作用机制和最佳参数了解不足; TUS 则面临刺激参数不明确和潜在的中度不良反应问题, 同时在从动物研究到人类应用的转化过程中存在挑战, 安全性仍需进一步确认^[49]。这些治疗方法虽然取得了一定成果, 但由于癫痫病因多样化和个体差异、药物耐药性、高副作用风险、复杂的诊断和管理需求,

以及心理和社会因素的影响, 现有的治疗方法在有效性和适用性上仍面临显著挑战, 应综合考虑多方面因素以优化治疗效果。非侵入性的 PBM 因其独特的优点受到了越来越多的关注。与其他治疗方法相比, PBM 不仅减少了手术风险和副作用, 还通过多靶点机制提供广泛的适用性, 特别适用于耐药性患者, 并且有潜力改善患者的认知功能, 从而显著提升生活质量。

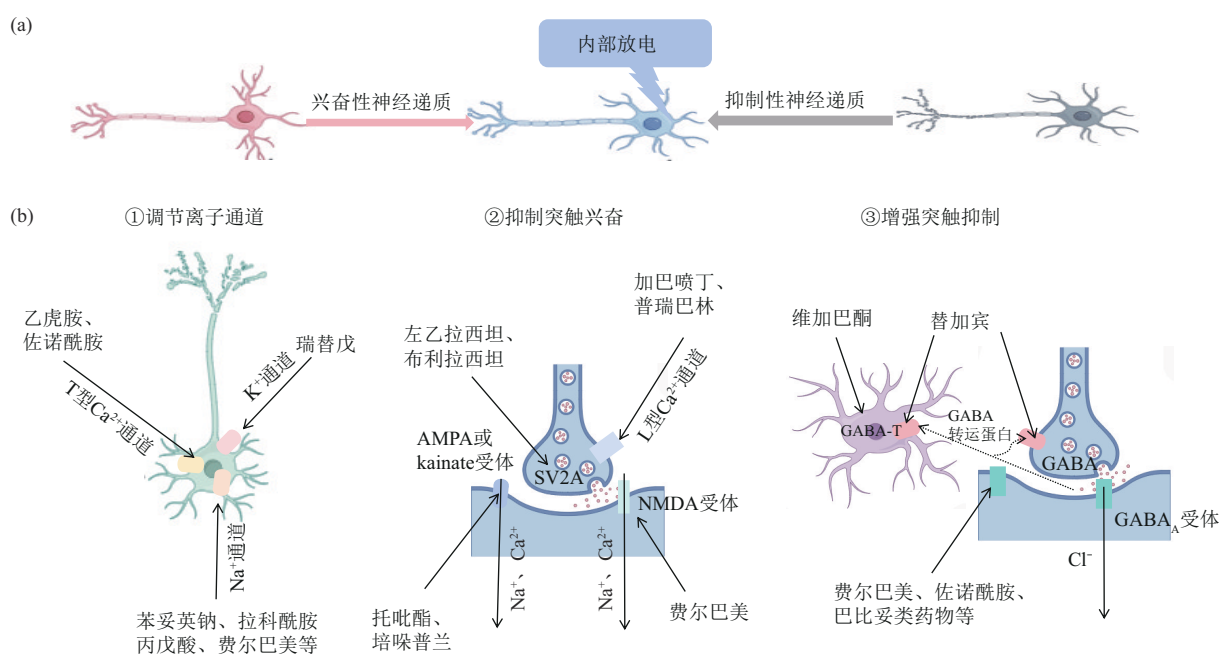


Fig. 2 Molecular targets of AEDs^[47]

图2 AEDs的分子靶标^[47]

(a) 神经兴奋性因素与神经元内在放电能力和外部神经信号输入(兴奋性或抑制性突触传递)有关。灰色, 抑制性神经元; 粉色, 兴奋性神经元。(b) 基于图2a所述原理可以从以下3个方面对AED的作用分类: 电压门控离子通道的调节; 抑制突触兴奋; 突触抑制的增强。

4 PBM的发现、应用及作用机制

4.1 PBM的发现及应用

关于光疗的记载可以追溯到几千年前。古埃及和印度人利用阳光和药草的共同作用来治疗皮肤病, 公元前400年, 希波克拉底在古希腊提倡日光疗法, 古罗马人在1世纪时甚至建造“阳光房”来促进恢复精力和健康。在中国汉代时期的《黄帝内经》中也提到“朝日”, 认为阳光是气的源头, 有助于调节阴阳平衡, 提升健康状态。1890年代, Niels Finsen研究了紫外线光对狼疮的治疗效果, 并在1895年发明了人工光源, 成功应用于皮肤病患者治疗, 他因此获得了1903年诺贝尔生理学或医学奖, 这也是光疗法首次获得科学认可。1965

年, McGuff等^[50]使用新发现的红宝石激光治疗了小鼠身上的恶性肿瘤。而后在1968年, 匈牙利科学家Mester等^[51]在试图验证激光能否治疗癌症时发现了低功率激光对生物体组织的治疗效果, 他们注意到低级别激光能够促进小鼠背部手术切口的愈合, 并增加体毛的生长。与McGuff等使用高功率激光来尝试直接消灭肿瘤细胞研究不同的是, Mester等首次观察到低级别激光对生物组织的刺激和治疗效果, 而非破坏性效应, 这项工作也标志着低强度激光疗法(LLLT)的起点。随着研究的深入, 科学家们意识到这种疗法不仅限于激光, 发光LED等其他光源也能产生类似效果。于是, 术语“光生物调节”逐渐替代了“低强度激光疗法”, 以更好地反映其广泛的光源选择和生物学作用。

随着激光和LED技术的发展,尤其是可以安装在符合人体工程学的阵列上以实现高效的能量输送这一优点^[5],PBM开始在临床中获得更广泛的应用,特别是在促进伤口愈合^[52]、减少炎症以及缓解疼痛^[53]方面。随着研究的深入,研究人员开始逐步探究PBM的分子和细胞机制,特别是对于光如何影响线粒体功能,尤其是如何增加ATP的生产,从而提高细胞的能量和存活率,PBM的研究也开始涉及神经科学^[54]、牙科^[55]和眼科^[56]等更多领域,例如用于牙龈炎、牙周病和防近视侵扰的治疗。近些年来,PBM的临床应用开始多样化,治疗范围从传统的皮肤、牙齿和肌肉骨骼疾病扩展到脑部疾病的治疗,如帕金森病、创伤性脑损伤和

阿尔茨海默病等。神经退行性病变是一个不可逆的过程,伴随着认知和/或运动能力的下降,现有的药理学治疗方式很难减缓或阻止神经元变性的进程,只能缓解疾病症状,其临床使用又受到副作用的限制。PBM利用红光(600~700 nm)或近红外光(780~1 300 nm)区域的光来调节生物功能或诱导治疗效果,适用于广泛的神经和心理疾病。该范围内的光可穿透皮肤和头骨的物理屏障,不会产生过多的热量,并通过一系列细胞和分子机制触发神经保护,包括增加脑血流量、增强细胞代谢以及预防神经退行性变等^[57-58]。图3展示了PBM对神经退行性疾病病变神经元的部分保护作用^[5]。

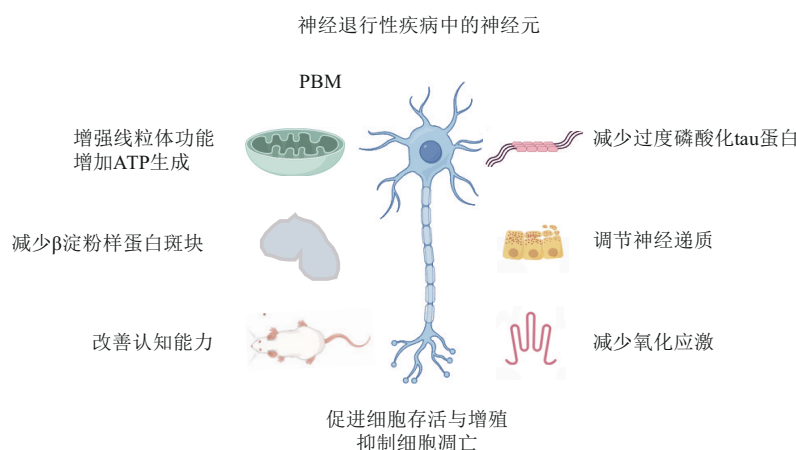


Fig. 3 The benefits of photobiological modulation on neurons in neurodegenerative diseases^[5]

图3 光生物调节对神经退行性疾病神经元的益处^[5]

4.2 作用机制: 发色团与信号通路的调节

PBM的作用机制可以从细胞和分子两个层面叙述(图4),在细胞层面上主要是由于细胞中特定的发色团吸收红外或近红外光产生光子生化反应,细胞色素C氧化酶(cytochrome C oxidase, CCO)是主要的受体发色团之一。研究发现,CCO中有两个血红素中心和两个铜中心在近红外光谱处有吸收特性,并作为初级近红外光受体在酶催化中起作用^[59-60]。线粒体中的CCO吸收光电子后会改善电子传递,促进一氧化氮(nitric oxide, NO)与其双核中心的解离,以减轻对呼吸链的抑制并增加线粒体膜电位和耗氧量,导致ATP生成增加,加速细胞和组织修复,也可能介导血管舒张,触发生理血流动力学,促进大脑中神经毒素与细胞代谢物的排出。PBM的分子机制主要涉及环磷酸

腺苷(cAMP)和活性氧类(reactive oxygen species, ROS)等触发的下游信号通路而引起的光生物效应。PBM后细胞内的钙离子含量增加,刺激酶腺苷酸环化酶(adenylyl cyclase, AC)的活性,加速AC将ATP转化为cAMP的进程,而cAMP可以激活pKA和RAS的活性,从而进一步导致SIRT和ERK等信号转导促进细胞存活、抑制炎症过程和细胞凋亡^[61]。PBM作用于不受氧化应激的细胞时,会加速线粒体中的电子转移并增加线粒体膜电位(mitochondrial membrane potential, MMP),导致ROS瞬时增加,从而激活核因子NF- κ B,致使基因转录,有利于细胞增殖和恢复^[62]。值得注意的是,在受到氧化应激的细胞中,PBM增加了因氧化应激减少的MMP,同时降低了氧化应激导致的ROS产生,以增强细胞活力并减

少氧化应激引起的细胞凋亡^[63]。换句话说,适量的ROS作为信号分子可以促进细胞增殖和分化,

激发细胞内抗氧化酶的表达,提高细胞对氧化应激的抵抗能力。

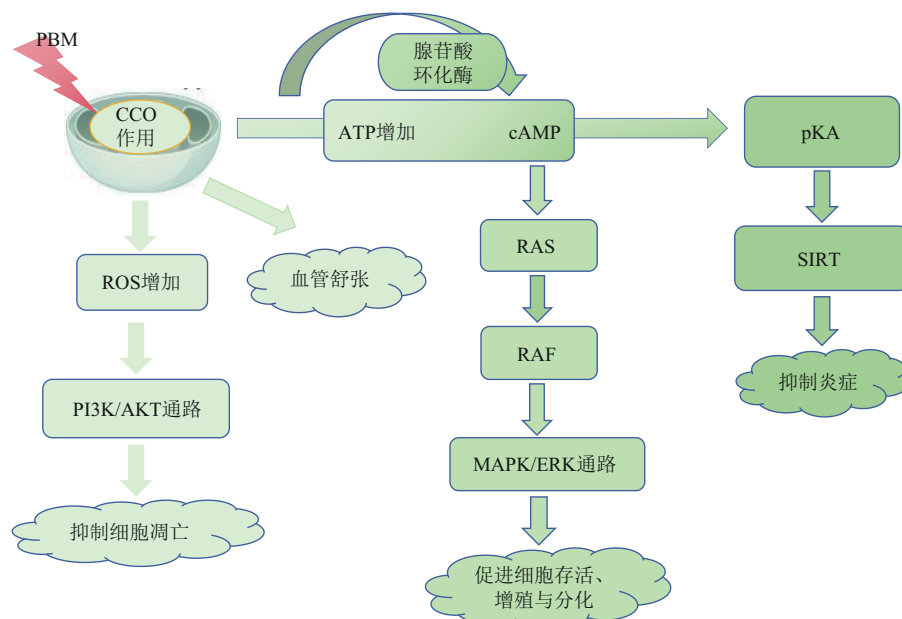


Fig. 4 Schematic diagram of PBM through its effect on mitochondrial cytochrome C oxidase and activation of several signaling pathways^[59]

图4 PBM通过对线粒体细胞色素C氧化酶的作用和几种信号通路激活的作用示意图^[59]

PI3K/Akt: 磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B (phosphoinositide 3-Kinase/protein kinase B); MAPK/ERK: 有丝分裂原激活蛋白激酶/胞外信号调节激酶 (mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase); cAMP: 环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate); RAS: 鼠肉瘤 (rat sarcoma); RAF: 快速加速纤维肉瘤 (rapidly accelerated fibrosarcoma); PKA: 蛋白激酶A (protein kinase A); SIRT: 去乙酰化酶 (sirtuins)。

5 PBM治疗癫痫的可能机制

Chang等^[64]认为PBM是通过中枢和周围神经系统干细胞和神经祖细胞分化来增强神经发生,这种增强神经系统的再生能力有望应用于各种神经退行性疾病的治疗当中。PBM可以引发一系列有益的生理活动,包括增加ATP生成、促进细胞增殖与分化、调节炎症细胞活性、减少炎症介质生成、减少氧化应激和细胞凋亡、激活细胞内信号通路、调控基因表达、促进血管生成、增加血流量等。近年来,PBM作为治疗神经退行性疾病的新方法备受关注,已在阿尔茨海默病和帕金森病等疾病的治疗中展现了有益作用。此外,研究还发现PBM对脑创伤和中风等其他神经系统损伤也具有积极效果^[59]。癫痫是有着复杂病因的全球第4大常见神经系统疾病,也有学者在探究PBM治疗癫痫的可能性,尽管目前没有足够的来自各种癫痫模型的证据来支持PBM的疗效或确定其潜在机制,但目前

的研究结果表明,PBM可能是未来癫痫的一种新疗法^[5]。接下来本文将对PBM治疗癫痫可能存在的机制做出分析。

5.1 线粒体功能调节

大脑是一个高度能量需求的器官,为提供满足正常的细胞生理活动所需求的大量ATP,大脑中线粒体呼吸的耗氧量约占总体的20%,线粒体功能障碍会引起神经元能量学和代谢学的病理变化,导致神经系统疾病的发生^[65-66]。尽管目前对癫痫发作的潜在机制尚不清楚,但有大量证据都指向线粒体功能障碍,例如高能量需求和缺乏中枢神经系统神经元再生能力会增加线粒体功能障碍和癫痫发作的发生频率^[67]、编码线粒体氨酰基-tRNA合成酶的基因突变会导致癫痫发作^[68]、铁凋亡过程中的继发性线粒体功能障碍会导致颞叶癫痫的发作^[69]等等。因此,调节线粒体功能维持正常是减少癫痫发作的有效手段。癫痫的发作主要是由氧化磷酸化受损引起的ATP缺乏来解释的,ATP分子维持神经

膜的正常极化和静息膜电位, 而电位受损导致神经元过度兴奋, 从而导致癫痫发作^[70]。PBM可以通过上调CCO来治疗癫痫中的线粒体功能障碍, 刺激细胞产生更多的ATP, 改善受癫痫影响的人类神经认知功能障碍。

5.2 脑淋巴清除功能

大脑是一个高度代谢的器官, 包含许多对细胞外部环境变化敏感的神经元、周细胞、星形胶质细胞和小突胶质细胞等, 这些细胞对维持中枢系统稳态具有重要作用^[71]。因此, 脑部细胞产生的代谢废物和神经毒素的清除是十分必要的。随着脑膜淋巴管(meningeal lymphatic vessels, MLVs)的重新发现与表征, 人们逐渐意识到了脑淋巴引流系统与神经疾病之间的关系, 认为增强脑膜淋巴管的引流和清除功能可能是预防神经系统疾病的有希望的治疗靶点。相关研究表明, PBM可以通过刺激脑淋巴引流作用, 促进AD小鼠模型中β淀粉样蛋白(Aβ)的清除作用, 尤其是深度睡眠期间, 这种淋巴通路清除效果更加明显^[72-74]。同样, 睡眠期间也能显著增加PBM改善的淋巴引流作用, 有效抑制胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)的生长^[75]。癫痫后白蛋白、tau蛋白以及GSK3β蛋白的积聚损害血脑屏障, 影响脑脊液和间质液的交换和清除, 甚至进一步加剧癫痫发作, 恢复它们的正常功能可以改善癫痫的预后^[76-77]。尽管关于癫痫和MLVs的相关研究很少, PBM介导的脑淋巴引流和清除机制仍可能是治疗癫痫的有效途径。

5.3 调控神经炎症

神经炎症是癫痫发作的风险决定因素, 在许多癫痫模型中, 神经炎症的减少与癫痫发作严重程度的减轻、认知功能的改善和死亡率密切相关^[78]。

神经炎症主要和反应性胶质细胞(星形胶质细胞和小胶质细胞)和浸润的外周免疫细胞有关。这些胶质细胞会释放细胞因子、趋化因子、ROS等炎症因子来诱导炎症发生。二者之间也存在双向通信, 小胶质细胞(microglia)诱导星形胶质细胞(astrocytes)激活并决定其功能, 星形胶质细胞也可触发小胶质细胞激活并调控其功能, 最终使二者都具有促炎和抗炎两种表型。此外, 外周免疫细胞的浸润也会引发连续的炎症级联反应^[79-80]。目前, 常见耐药性的难治性癫痫儿童患者大多接受抗神经炎症药物治疗, 能够显著减轻癫痫表型, 阻断神经炎症在复发性癫痫的级联机制^[81]。PBM在多种神经系统疾病中的治疗效果都与调控神经炎症有关^[82]。尽管目前关于PBM治疗癫痫的相关研究很少, 但仍有证据表明PBM能够通过抑制神经炎症和胶质细胞的增生来减轻癫痫发作^[83]。

6 PBM治疗癫痫的研究进展

6.1 癫痫病动物模型研究

6.1.1 动物模型建立

为了深入研究癫痫的病理机制、评估新型治疗方法的有效性以及确定其治疗机制, 建立合适的动物模型是必不可少的。目前最常用的动物模型是大鼠和小鼠, 主要因为它们在与人类脑部解剖结构、基因组相似性、繁殖和管理便捷性以及良好的实验操作耐受性等方面具有显著优势。除此之外, 斑马鱼和果蝇等模型也被广泛使用^[84]。为了深入研究癫痫的病理机制、评估新型治疗方法的有效性以及确定其治疗机制, 建立合适的动物模型是必不可少的(表2)。目前最常用的动物模型是大鼠和小鼠, 主要因为它们在与人类脑部解剖结构、基因组相似

Table 2 Establishment of epilepsy model
表2 癫痫模型的建立方式

造模方法	主要药物/技术	诱导方式	优势	缺点	参考文献
化学药物诱导法	戊四唑(PTZ)	腹腔或皮下注射	操作简单、诱导快速、成本低	药物毒性大、个体差异大	[85]
	红藻氨酸(KA)	腹腔或局部注射	模拟人类颞叶癫痫、诱导稳定	剂量敏感、可能引起神经损伤	[86]
	毛果芸香碱	全身或局部注射	与人类颞叶癫痫类似、效果好	高剂量致死, 个体差异大	[87]
	青霉素	脑内注射	精确定位发病部位	需手术操作、局部影响明显	[88]
电刺激诱导法	电刺激大脑	植入电极, 对特定脑区进行电刺激	可精确控制发病时间和部位、可重复	需手术、技术要求高	[89]
遗传模型	基因敲除或过表达	基因工程技术	可研究特定基因在癫痫中的作用	制作周期长、成本高、技术复杂	[90]
环境因素诱导法	光刺激	光遗传学技术, 对特定脑区进行光刺激	精确控制发作时间和部位、低侵入性	需特定设备, 技术要求高	[91]
	声音刺激	高强度声音刺激	操作简单、低侵入性	刺激强度难控制、个体差异大	[92]

性、繁殖和管理便捷性以及良好的实验操作耐受性等方面具有显著优势。除此之外,斑马鱼和果蝇等模型也被广泛使用。

6.1.2 动物模型研究

Hong等^[93]对癫痫模型小鼠进行PBM治疗后,发现PBM能够减少海马神经元突触变性、神经炎症以及神经元的凋亡,并提高*Nlgn3*基因表达,增加突触连接,改善认知功能并减少癫痫发作。Tsai等^[94-95]利用808 nm的光照射由戊四唑(pentylenetetrazol, PTZ)诱导的癫痫大鼠,发现经颅光生物调节(transcranial photobiomodulation, tPBM)可以通过保护海马小清蛋白阳性中间神经元(parvalbumin-positive interneurons, PV-INs)免于凋亡和保持pv阳性细胞周围抑制网络的完整性来减轻大鼠的癫痫持续状态,并且低剂量的丙戊酸(valproic acid, VPN)附加疗法延迟了2期癫痫发

作的潜伏期,但中高剂量VPN延长了4~7期发作总持续时长。他们的另外一项研究^[83]也表明808 nm的PBM可以抑制海马神经炎症、星形胶质细胞增生和小胶质细胞增生,有效减轻癫痫发作。Cardoso等^[96]发现,PBM逆转了老化的影响使得老年大鼠与年轻大鼠大脑中CCO活性相近,增强了神经功能系统的整体连接性,并指出在制定PBM方案时要考虑年龄相关的剂量反应。这些研究表明,PBM通过减少神经炎症、保护神经元及增加突触连接,能够改善癫痫症状。未来的研究应重点关注光照剂量与波长的优化。此外,PBM与传统治疗方法的联合应用,特别是与低剂量抗癫痫药物的组合,可能有助于提升疗效并减少药物副作用。未来需深入研究联合治疗的效果和机制,以制定更有效的治疗方案。更多PBM在癫痫模型中的应用见表3。

Table 3 Application of photobiological regulation in animal models of epilepsy

表3 光生物调节在癫痫动物模型中的应用

对象	波长/nm	功率密度/(mW·cm ⁻²)	作用	参考文献
C57/BL6雄性小鼠	830	50	诱导正常神经发生,防止SE诱导的海马神经元丢失	[97]
成年雄性白化大鼠	830	2.87	逆转毛果芸香碱诱导的氨基酸神经递质的神经化学变化	[98]
蒙古沙鼠	830	17.5	抑制药物诱导的癫痫发作活动,控制抽搐	[99]
成年雄性Wistar大鼠	780	0.083	减少中风引起的癫痫大鼠的癫痫样放电	[100]
雌性SD大鼠	808	20	改善认知功能,促进海马齿状回区神经干细胞增殖和神经元再生	[101]
成年雄性SD大鼠	808, 940	1 366	降低IED和FRs的发生率、癫痫发作行为的严重程度和数量,以及KA给药导致的神经元丢失和凋亡	[102]

SE: 癫痫持续状态(status epilepticus); IED: 发作间期癫痫样放电(interictal epileptiform discharges); FRs: 局部癫痫发作(fast ripples); KA: 红藻氨酸(kainic acid)。

6.2 细胞模型研究

目前关于细胞模型的实验案例很少,但也都显示出了PBM的有益影响。Hong等^[93]在体外照射癫痫小鼠海马神经元细胞,发现PBM可有效增加突触连接,维持神经元功能。Huang等^[103]使用810 nm的光照射体外培养的皮层神经元细胞,证明了低水平激光治疗能够逆转由红藻氨酸引起的神经元兴奋性毒性导致的诸多不良后果,抑制癫痫发作。这些结果都表明,适当波长和剂量的光对细胞产生有益作用。PBM通过改善线粒体功能和调节ROS水平,促进细胞存活和神经元功能,但单一细胞实验在模拟复杂生理环境方面仍存在局限。尽管在神经元细胞中观察到PBM的有益效果,但这些机制在不同细胞类型中的表现可能存在差异。未来研究应整合多种细胞模型与动物实验,以明确PBM在不同癫痫类型中的作用机制,如细胞间信

号的转化,同时进一步研究PBM在改善突触连接和抑制神经炎症中的分子机制,尤其是不同波长的具体细胞效应,以推动其临床应用。

6.3 临床研究

随着研究的不断深入,PBM在临床研究中显现出对多种疾病的治疗潜力,包括治疗中风、创伤性脑损伤以及阿尔茨海默病等^[104]。在细胞和动物模型的研究中已经显示出了PBM对癫痫治疗的有益影响,如减少神经元凋亡、降低发作频率、抑制炎症反应等,为PBM的临床应用提供了坚实的理论基础。尽管目前相关的临床研究处于初步阶段,但PBM在治疗癫痫,特别是药物难治性癫痫患者中已经展现了的巨大潜力。Hedaya等^[105]报道了一例使用定量脑电图引导的经颅激光治疗在颞叶癫痫和轻度认知障碍受试者中逆转了患者的获得性关联型面容失认症。值得注意的是,Vezyroglou

等^[106]通过宽带近红外光谱(broadband near-infrared spectroscopy, bNIRS)系统识别了一名患有局部皮层发育不良的儿童的癫痫灶,观察到患者大脑特定区域中氧化CCO的显著下降,这表明近红外光还可以用于实时监测大脑代谢状态,对于定位癫痫灶和理解癫痫的生理影响提供了新的见解。目前PBM治疗癫痫的愿景任重而道远,为推动PBM在癫痫治疗中的应用,未来应开展大量的动物实验来加强对光参数的优化,结合更为复杂的实验模型,尤其是多种细胞和动物模型的联合使用,

同时探索PBM与传统抗癫痫药物或其他治疗手段的联合疗法,以期最大程度提高治疗效果并降低副作用。这将为临床个性化治疗,特别是在不同病理状态下的癫痫治疗方案的制定提供重要支持,从而帮助更多患者改善生活质量。

我们以“Photobiomodulation”/“low-level laser therapy”+“Epilepsy”作为关键词,在Web of Science和Google Scholar上进行文献检索,对所有检索到的文献分析如表4。

Table 4 Comparative analysis of literature retrieval between photobiological regulation and low-dose laser therapy for epilepsy

表4 光生物调节与低剂量激光治疗癫痫的相关文献检索对比分析

文献类型	作者	第一或通讯单位	光参数与 治疗方式	主要结论或观点	参考文献
综述 论文	Torres-Martinez等	University of Grenoble Alpes, FDD and CEA-LETI, Clnatec, Grenoble, France	/	现有研究表明PBM可以作用于线粒体,并通过减少以下因素改善癫痫发作:异常的神经元放电和癫痫样活动和神经元死亡	[3]
	Hong等	Department of Pre-medical Science, College of Medicine, Dankook University, Cheonan, 31116, Republic of Korea	/	PBM可有效克服抗惊厥药的缺点,尽管现有证据不足以支持其疗效和确定潜在机制,但显示出其作为治疗癫痫新方案的可能性	[5]
	Cardoso等	Department of Pharmacology, Ribeirão Preto Medical School of the University of São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil	/	PBM可以通过上调CCO来治疗癫痫患者的线粒体功能障碍,该机制可能有益于癫痫,改善人类神经认知功能	[6]
	Abijo等	Taiwan International Graduate Program in Interdisciplinary Neuroscience, National Cheng Kung University and Academia Sinica, Taipei 11529, China	/	低水平激光疗法对用兴奋性氨基酸神经递质处理的原代神经元培养物具有有益影响,可以减少癫痫中兴奋性毒性介导的细胞死亡	[59]
	Ma等	Department of Neurology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing, China	/	非侵入性经颅PBM可广泛用于治疗包括癫痫在内的中枢神经系统疾病,未来需确定最佳参数并通过大量研究验证	[61]
	Moos等	Department of Pharmaceutical Chemistry, School of Pharmacy, University of California San Francisco, San Francisco, CA, USA	/	PBM作为一种相对安全、非药物和非侵入性的手术,在癫痫治疗中可作为重要替代手段	[65]
	Hamblin等	Laser Research Centre, Faculty of Health Science, University of Johannesburg-Dornfontein Campus, Dornfontein 2028, South Africa	/	目前已有相关研究证明PBM可以改善癫痫发作,在后续研究中应警惕光敏性癫痫,并验证其作用于耐药性癫痫患者的有效性	[66]
研究 论文	Pracucci等	Departamento de Farmacologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão da Universidade de São Paulo (FMRP-USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil	/	PBM可以通过降低炎症反应来改善癫痫发作	[81]
	Tsai等	Graduate Institute of Medical Sciences, College of Medicine, Taipei Medical University, Taipei, China	808 nm 133.3 J/cm ² 经颅	808 nm波长的tPBM抑制PTZ诱导的海马神经炎症、星形胶质细胞增生和小胶质细胞增生,并增强了CA3 SL中的CCO免疫反应性	[83]
	Hong等	Medical Laser Research Center, Dankook University, Cheonan, Republic of Korea	825 nm 15.2 J/cm ² , 850 nm 9.6 J/cm ² , 经颅	PBM通过抑制神经连接蛋白3(Nlg n3)基因表达的减少来减轻TLE引起的癫痫性兴奋毒性、神经变性和认知能力下降,改善癫痫发作	[93]

续表4

文献 类型	作者	第一或通讯单位	光参数与 治疗方式	主要结论或观点	参考 文献
	Tsai等	Taipei Medical Univ. (Taipei, China)	808 nm 133.3 J/cm ² , 经颅	808 nm tPBM可以保护海马PV-INs免于凋亡和保 持PV阳性周围抑制网络的完整性, 改善了PTZ诱 导的青春大鼠严重癫痫发作、SE和死亡率	[94]
	Tsai等	Graduate Institute of Medical Sciences, College of Medicine, Taipei Medical University, Taipei, China	808 nm 133.3 J/cm ² , 经颅	在低剂量VPA中附加tPBM对PTZ诱导的癫痫发作 起到协同预防作用, 而在高剂量VPA中添加tPBM 抵消了衰减作用	[95]
	Hong等	Medical Laser Research Center, Dankook University, Cheonan, Republic of Korea	830 nm 22.9 J/cm ² , 经颅	PBM在正常的海马神经发生中起关键作用, 并且 PBM诱导的正常神经发生可防止SE诱导的海马神 经元丢失	[97]
	Vogel等	Disciplina de Neurociência, Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brazil	780 nm 10 J/cm ² , 经颅	光血栓性中风后, 与摄入omega-3脂肪酸治疗相 比, PBM显著降低了获得性癫痫的癫痫样放电 活动	[100]
	You等	Department of Biomedical Engineering, University of North Texas, Denton, TX, USA	808, 940 nm 1 366 mW/cm ²	证明了tPBM的抗癫痫益处, 表明这种非侵入性、 实用的方法可用于缓解人类患者的癫痫发作	[102]
	Hedaya 等	The Whole Psychiatry & Brain Recovery Center, Institute for Functional Medicine, Georgetown University School of Medicine, Rockville, MD, USA	/	定量脑电图引导的经颅激光治疗在颞叶癫痫受试 者中逆转获得性关联型面容失认症, 显著减少 TLE	[105]

SL: 明层 (stratum lucidum); PV-INs: 小清蛋白阳性中间神经元 (parvalbumin-positive interneurons); PV: 小清蛋白 (parvalbumin)。

6.4 PBM 治疗癫痫的挑战与展望

PBM在癫痫治疗中展现出巨大潜力, 但要实现其广泛应用, 仍面临多个技术挑战。Mosilhy等^[4]指出, 红外光具有刺激性和抑制性两种作用, 过低或过高剂量的光没有显著地调节作用, 光剂量过高时甚至会产生抑制或有害的影响, 即PBM中存在双向剂量依赖性效应。因此光照的时间、波长和强度等关键参数的优化也是研究中的重点。PBM是多种发光色团组合作用的结果, 如CCO、血红素、水、肌红蛋白和血红蛋白等, 这些色团的吸收光波长范围覆盖从红光到近红外光, 并通过感受特定波长的光并作出反应^[107]。总的来说, 红光在浅表层组织内能够有效刺激细胞增殖、改善局部血流量、降低炎症反应, 促进创面愈合和浅层神经元的恢复。而近红外光穿透性更强, 可深入肌肉和神经组织, 还可能激活更多的次级信号通路, 调节抗凋亡蛋白表达, 从而增强神经保护。两者可以配合使用, 以获得表浅和深层组织的综合治疗效果。波长的选择决定了光在组织中的穿透深度和对神经细胞的作用范围, 而剂量影响光能量的积累和细胞响应, 合适的剂量刺激线粒体ATP生成, 有助于神经元修复, 过高剂量则可能产生热效应, 伤害神经细胞^[108]。照射时间与频率的调整可以平衡光疗效能与光毒性, 短时间和低频率适合敏感性较高的

患者, 长时间或高频率则有利于神经保护的持久效果。综合考虑这些参数可优化PBM在癫痫治疗中的作用机制, 从而在调节神经元兴奋性、抑制炎症反应, 以及促进神经修复方面实现最佳疗效。因此, 需要深入研究PBM在癫痫治疗中的具体生物学机制, 开展大规模、随机对照的试验, 探索如何精准调控光照参数, 从而提高疗效和安全性。同时, 研究PBM与药物治疗、神经调控等其他治疗手段的联合应用效果, 以开发更加综合有效的癫痫治疗方案。还应根据患者的具体病因、发作类型和对治疗的响应来制定个体化的PBM治疗方案, 从而提高治疗的精准性和有效性。大脑组织类型和厚度会影响PBM中光的穿透率, 如何获得有效的数据是临床上面临的一大难题, 可以借助软件模拟技术精确模拟光在不同组织中的穿透行为, 以获取优化治疗参数所需的数据。这不仅为解决光参数优化问题提供了依据, 也为个性化治疗效果的提升创造了条件。此外, 先进光源技术的应用, 如新型激光器和高效LED光源, 可以提升光输出的稳定性和穿透深度, 从而增强PBM的治疗效果。开发更为灵活、便携的光疗设备, 并结合人工智能技术, 使PBM的应用更加便捷, 能够适应各种临床和家庭环境, 并且能实时监测患者的生理状态, 例如脑电波活动和血流变化, 从而动态调整光参数, 实现更

加精准的治疗效果。这种智能监测和反馈机制不仅提升了疗效,还减少了副作用,为个性化治疗带来了新的可能性。随着技术的不断发展和应用,PBM在癫痫及其他神经系统疾病治疗中的前景将愈加光明。

7 总结与展望

癫痫作为一种常见的慢性神经系统疾病,严重影响患者的生活质量,增加社会医疗成本。尽管现有治疗方法如药物治疗、手术和神经调控已被广泛应用,但仍面临许多挑战,包括疗效不稳定和副作用等。在这一背景下,PBM作为一种新兴的治疗手段,通过近红外光的光生物调节作用,显示出了在癫痫治疗中的潜在优势。研究表明,近红外光能够穿透皮肤和组织,影响细胞代谢,改善神经系统功能,PBM有望成为癫痫治疗的重要补充和替代方案,为广大癫痫患者提供更加有效和安全的治疗选择。本文总结了PBM治疗癫痫的可能机制,从动物模型、细胞模型和临床应用角度,系统深入地综述了PBM在治疗癫痫病方面的最新研究进展。在少数人体实验中观察到的积极疗效,为发展PBM治疗癫痫病先进技术提供了有力支持,并为未来开展更大规模的临床试验研究奠定了重要基础。研究成果显示,PBM具有改善癫痫发作频率和减少神经损伤的重要功能,但针对不同年龄阶段的人群以及不同类型的癫痫病,仍需结合个人生活环境与身心变化等因素,包括温度与气压的骤变、心情的异常变化,探索不同波长与光剂量以及施用频次在控制癫痫病中能够发挥积极疗效的阈值。未来应着重探讨PBM治疗癫痫的生物学机制,寻找可能的治疗靶点,可以依托软件模拟或通过大量实验优化光参数,开发PBM联合疗法等以实现个性化治疗。此外,还应研发先进光源技术、开发可穿戴式便携装备,并与人工智能相结合,实现更精确、智能化的治疗。未来,随着研究的深入,PBM有望在癫痫治疗领域取得更大的突破和进展。

参 考 文 献

- [1] Beghi E, Giussani G. Aging and the epidemiology of epilepsy. *Neuroepidemiology*, 2018, **51**(3/4): 216-223
- [2] Neligan A, Bell G S, Johnson A L, *et al.* The long-term risk of premature mortality in people with epilepsy. *Brain*, 2011, **134**(Pt 2): 388-395
- [3] Torres-Martinez N, Chabardes S, Mitrofanis J. Lights for epilepsy: can photobiomodulation reduce seizures and offer neuroprotection?. *Neural Regen Res*, 2023, **18**(7): 1423-1426
- [4] Mosilhy E A, Alshial E E, Eltaras M M, *et al.* Non-invasive transcranial brain modulation for neurological disorders treatment: a narrative review. *Life Sci*, 2022, **307**: 120869
- [5] Hong N. Photobiomodulation as a treatment for neurodegenerative disorders: current and future trends. *Biomed Eng Lett*, 2019, **9**(3): 359-366
- [6] Cardoso F D S, Gonzalez-Lima F, Coimbra N C. Mitochondrial photobiomodulation as a neurotherapeutic strategy for epilepsy. *Front Neurol*, 2022, **13**: 873496
- [7] Hamblin M R. Shining light on the head: photobiomodulation for brain disorders. *BBA Clin*, 2016, **6**: 113-124
- [8] 刘茅茅,王丹丹,崔韬,等.脑出血后癫痫发作患者临床特点分析. *中国卒中杂志*, 2019, **14**(5): 432-436
- [9] Liu M M, Wang D D, Cui T, *et al.* *Chin J Stroke*, 2019, **14**(5): 432-436
- [9] Harris L, Angus-Leppan H. Epilepsy update: diagnosis, classification and management. *Medicine*, 2023, **51**(8): 545-551
- [10] Mei Z, Zhao X, Chen H, *et al.* Bio-signal complexity analysis in epileptic seizure monitoring: a topic review. *Sensors (Basel)*, 2018, **18**(6): 1720
- [11] Scheffer I E, Berkovic S, Capovilla G, *et al.* ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE commission for classification and terminology. *Epilepsia*, 2017, **58**(4): 512-521
- [12] El Achkar C M, Olson H E, Poduri A, *et al.* The genetics of the epilepsies. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2015, **15**(7): 39
- [13] Ritter D M, Holland K. Genetic testing in epilepsy. *Semin Neurol*, 2020, **40**(6): 730-738
- [14] Wang J, Lin Z J, Liu L, *et al.* Epilepsy-associated genes. *Seizure*, 2017, **44**: 11-20
- [15] Zhang D, Li L, Li M, *et al.* Biological functions and clinic significance of SAF-A (Review). *Biomed Rep*, 2024, **20**(6): 88
- [16] Scharfman H E. The neurobiology of epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2007, **7**(4): 348-354
- [17] 于思雨.病毒性脑炎的临床特征与严重程度分析[D].开封:河南大学,2022
- [17] Yu S Y. Clinical Characteristics and Severity of Viral Encephalitis [D]. Kaifeng: Henan University, 2022
- [18] Vera-González A. Pathophysiological mechanisms underlying the etiologies of seizures and epilepsy//Czuczwar S J. *Epilepsy*. Brisbane: Exon Publications, 2022
- [19] Reddy C, Saini A G. Metabolic epilepsy. *Indian J Pediatr*, 2021, **88**(10): 1025-1032
- [20] Kozyraki R, Cases O. Vitamin B12 absorption: mammalian physiology and acquired and inherited disorders. *Biochimie*, 2013, **95**(5): 1002-1007
- [21] Stewart A G, Sprunt J G. Epilepsy and liver dysfunction in association with hypernephroma. *Br Med J*, 1967, **4**(5580): 660-661
- [22] Lin Lin Lee V, Kar Meng Choo B, Chung Y S, *et al.* Treatment, therapy and management of metabolic epilepsy: a systematic review. *Int J Mol Sci*, 2018, **19**(3): 871

- [23] Toledano M, Pittock S J. Autoimmune epilepsy. *Seminars in Neurology*, 2015, **35**: 245-258
- [24] Husari K S, Dubey D. Autoimmune epilepsy. *Neurotherapeutics*, 2019, **16**(3): 685-702
- [25] Seetharam R, Nooraine J, Mhatre R, *et al.* Mild malformation of cortical development with oligodendroglial hyperplasia and epilepsy (MOGHE): a widespread disease with an apparently focal epilepsy. *Epileptic Disord*, 2021, **23**(2): 407-411
- [26] Henning O, Heuser K, Larsen V S, *et al.* Temporal lobe epilepsy. *Tidsskrift for Den Norske Lægeforening*, 2023(143): 1-10
- [27] Salanova V. Parietal lobe epilepsy. *Handb Clin Neurol*, 2018, **151**: 413-425
- [28] 孙振荣, 栾国明, 杨明琪. 枕叶癫痫的临床特征分析及手术治疗. *中华神经外科杂志*, 2001, **17**(3): 181-183
Sun Z R, Luan G M, Yang M Q. *Chin J Neurosurg*, 2001, **17**(3): 181-183
- [29] Knowles J K, Xu H, Soane C, *et al.* Maladaptive myelination promotes generalized epilepsy progression. *Nat Neurosci*, 2022, **25**(5): 596-606
- [30] Oyrer J, Maljevic S, Scheffer I E, *et al.* Ion channels in genetic epilepsy: from genes and mechanisms to disease-targeted therapies. *Pharmacol Rev*, 2018, **70**(1): 142-173
- [31] Mohammed S A, Aldeaf S A, Elhassan R H, *et al.* Sodium voltage-gated channel alpha subunit 1 gene (SCN1A) among epileptic sudanese patients. *Sudan Medical Laboratory Journal*, 2022, **10**(1): 17-22
- [32] Barbieri R, Nizzari M, Zanardi I, *et al.* Voltage-gated sodium channel dysfunctions in neurological disorders. *Life*, 2023, **13**(5): 1191
- [33] Zhao T, Wang L, Chen F. Potassium channel-related epilepsy: pathogenesis and clinical features. *Epilepsia Open*, 2024, **9**(3): 891-905
- [34] Steinlein O K. Calcium signaling and epilepsy. *Cell Tissue Res*, 2014, **357**(2): 385-393
- [35] 刘颖, 于海波, 孔庆飞. 癫痫的治疗和药物发现现状. *药科学报*, 2021, **56**(4): 924-938
Liu Y, Yu H B, Kong Q F. *Acta Pharm Sin*, 2021, **56**(4): 924-938
- [36] 扶宇, 李经纶, 王本瀚, 等. 癫痫生物标志物的研究进展. *中国临床神经外科杂志*, 2018, **23**(5): 376-378
Fu Y, Li J L, Wang B H, *et al.* *Chin J Clin Neurosurg*, 2018, **23**(5): 376-378
- [37] Brindley E, Hill T D M, Henshall D C. MicroRNAs as biomarkers and treatment targets in status epilepticus. *Epilepsy Behav*, 2019, **101**(PtB): 106272
- [38] Jovičić A, Roshan R, Moiso N, *et al.* Comprehensive expression analyses of neural cell-type-specific miRNAs identify new determinants of the specification and maintenance of neuronal phenotypes. *J Neurosci*, 2013, **33**(12): 5127-5137
- [39] Szydłowska K, Bot A, Nizinska K, *et al.* Circulating microRNAs from plasma as preclinical biomarkers of epileptogenesis and epilepsy. *Sci Rep*, 2024, **14**(1): 708
- [40] Leontariti M, Avgeris M, Katsarou M S, *et al.* Circulating miR-146a and miR-134 in predicting drug-resistant epilepsy in patients with focal impaired awareness seizures. *Epilepsia*, 2020, **61**(5): 959-970
- [41] Nomair A M, Mekky J F, El-Hamshary S A, *et al.* Circulating miR-146a-5p and miR-132-3p as potential diagnostic biomarkers in epilepsy. *Epilepsy Res*, 2023, **191**: 107089
- [42] Vezzani A, Friedman A, Dingledine R J. The role of inflammation in epileptogenesis. *Neuropharmacology*, 2013, **69**: 16-24
- [43] Dai S, Zheng Y, Wang Y, *et al.* HMGB1, neuronal excitability and epilepsy. *Acta Epileptol*, 2021, **3**(1): 13
- [44] 李灿. HMGB1、TLR4、IL-1 β 与癫痫的关系[D]. 银川: 宁夏医科大学, 2021
Li C. Relationship Between HMGB1, TLR4, IL-1 β and Epilepsy [D]. Yinchuan: Ningxia Medical University, 2021
- [45] 刘磊, 马维宁, 李少一. 癫痫发作期相关生物标志物的研究进展. *癫痫杂志*, 2022, **8**(5): 453-456
Liu L, Ma W N, Li S Y. *J Epilepsy*, 2022, **8**(5): 453-456
- [46] Chen Z, Brodie M J, Kwan P. What has been the impact of new drug treatments on epilepsy?. *Curr Opin Neurol*, 2020, **33**(2): 185-190
- [47] Wang Y, Chen Z. An update for epilepsy research and antiepileptic drug development: toward precise circuit therapy. *Pharmacol Ther*, 2019, **201**: 77-93
- [48] Ryvlin P, Rheims S, Hirsch L J, *et al.* Neuromodulation in epilepsy: state-of-the-art approved therapies. *Lancet Neurol*, 2021, **20**(12): 1038-1047
- [49] 张迪, 于猛, 刘霞. 神经调控技术简述. *山东大学学报: 医学版*, 2020, **58**(8): 50-60
Zhang D, Yu M, Liu X. *J Shandong Univ Health Sci*, 2020, **58**(8): 50-60
- [50] McGuff P E, Deterling R A, Gottlieb L S. Tumoricidal effect of laser energy on experimental and human malignant tumors. *N Engl J Med*, 1965, **273**(9): 490-492
- [51] Mester E, Szende B, Gärtner P. The effect of laser beams on the growth of hair in mice. *Radiobiol Radiother*, 1968, **9**(5): 621-626
- [52] Kuffler D P. Photobiomodulation in promoting wound healing: a review. *Regen Med*, 2016, **11**(1): 107-122
- [53] Ezzati K, Fekrazad R, Raoufi Z. The effects of photobiomodulation therapy on post-surgical pain. *J Lasers Med Sci*, 2019, **10**(2): 79-85
- [54] Hamblin M R, Huang Y Y. Photobiomodulation in The Brain: Low-level Laser (Light) Therapy in Neurology and Neuroscience. Cambridge, MA: Academic Press, 2019
- [55] Vahdatinia F, Gholami L, Karkehabadi H, *et al.* Photobiomodulation in endodontic, restorative, and prosthetic dentistry: a review of the literature. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*, 2019, **37**(12): 869-886
- [56] Cannas C, Pintus B, Corgiolu L, *et al.* Current applications and future perspectives of photobiomodulation in ocular diseases: a narrative review. *Appl Sci*, 2024, **14**(6): 2623
- [57] Yang M, Yang Z, Wang P, *et al.* Current application and future directions of photobiomodulation in central nervous diseases.

- Neural Regen Res, 2021, **16**(6): 1177-1185
- [58] Nizamutdinov D, Ezeudu C, Wu E, *et al.* Transcranial near-infrared light in treatment of neurodegenerative diseases. *Front Pharmacol*, 2022, **13**: 965788
- [59] Abijo A, Lee C Y, Huang C Y, *et al.* The beneficial role of photobiomodulation in neurodegenerative diseases. *Biomedicines*, 2023, **11**(7): 1828
- [60] Ramakrishnan P, Joshi A, Fazil M, *et al.* A comprehensive review on therapeutic potentials of photobiomodulation for neurodegenerative disorders. *Life Sci*, 2024, **336**: 122334
- [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] Kumar Rajendran N, George B P, Chandran R, *et al.* The influence of light on reactive oxygen species and NF- κ B in disease progression. *Antioxidants*, 2019, **8**(12): 640
- [63] Huang Y Y, Nagata K, Tedford C E, *et al.* Low-level laser therapy (LLLT) reduces oxidative stress in primary cortical neurons *in vitro*. *J Biophotonics*, 2013, **6**(10): 829-838
- [64] Chang S Y, Lee M Y. Photobiomodulation of neurogenesis through the enhancement of stem cell and neural progenitor differentiation in the central and peripheral nervous systems. *Int J Mol Sci*, 2023, **24**(20): 15427
- [65] Moos W H, Faller D V, Glavas I P, *et al.* Epilepsy: mitochondrial connections to the ‘Sacred’ disease. *Mitochondrion*, 2023, **72**: 84-101
- [66] Hamblin M R. Could photobiomodulation therapy be helpful in epilepsy?. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*, 2023, **41**(2): 35-36
- [67] Kalra J. Crosslink between mutations in mitochondrial genes and brain disorders: implications for mitochondrial-targeted therapeutic interventions. *Neural Regen Res*, 2023, **18**(1): 94-101
- [68] Kong L Y, Wu Y Z, Cheng R Q, *et al.* Role of mutations of mitochondrial aminoacyl-tRNA synthetases genes on epileptogenesis. *Mol Neurobiol*, 2023, **60**(9): 5482-5492
- [69] Su Y, Cao N, Zhang D, *et al.* The effect of ferroptosis-related mitochondrial dysfunction in the development of temporal lobe epilepsy. *Ageing Res Rev*, 2024, **96**: 102248
- [70] Wesół-Kucharska D, Rokicki D, Jezela-Stanek A. Epilepsy in mitochondrial diseases-current state of knowledge on aetiology and treatment. *Children (Basel)*, 2021, **8**(7): 532
- [71] Bordone M P, Salman M M, Titus H E, *et al.* The energetic brain—a review from students to students. *J Neurochem*, 2019, **151**(2): 139-165
- [72] Oxana S G, Alexander S, Inna B, *et al.* Mechanisms of phototherapy of Alzheimer’s disease during sleep and wakefulness: the role of the meningeal lymphatics. *Front Optoelectron*, 2023, **16**(1): 22
- [73] Semyachkina-Glushkovskaya O, Penzel T, Blokhina I, *et al.* Night photostimulation of clearance of beta-amyloid from mouse brain: new strategies in preventing Alzheimer’s disease. *Cells*, 2021, **10**(12): 3289
- [74] Semyachkina-Glushkovskaya O, Abdurashitov A, Dubrovsky A, *et al.* Photobiomodulation of lymphatic drainage and clearance: perspective strategy for augmentation of meningeal lymphatic functions. *Biomed Opt Express*, 2020, **11**(2): 725-734
- [75] Shirokov A, Ilukov E, Blokhina I, *et al.* New insights into phototherapy of glioblastoma: the meningeal lymphatics and sleep. *Eur Phys J Spec Top*, 2024, **233**(3): 691-697
- [76] Toral-Rios D, Pichardo-Rojas P S, Alonso-Vanegas M, *et al.* GSK3 β and tau protein in Alzheimer’s disease and epilepsy. *Front Cell Neurosci*, 2020, **14**: 19
- [77] Peng T, Xie Y, Liu F, *et al.* The cerebral lymphatic drainage system and its implications in epilepsy. *J Neurosci Res*, 2024, **102**(1): e25267
- [78] Liew Y, Retinasamy T, Arulsamy A, *et al.* Neuroinflammation: a common pathway in Alzheimer’s disease and epilepsy. *J Alzheimers Dis*, 2023, **94**(s1): S253-S265
- [79] Sanz P, Rubio T, Garcia-Gimeno M A. Neuroinflammation and epilepsy: from pathophysiology to therapies based on repurposing drugs. *Int J Mol Sci*, 2024, **25**(8): 4161
- [80] Li X, Zhou R, Peng H, *et al.* Microglia PKM2 mediates neuroinflammation and neuron loss in mice epilepsy through the astrocyte C3-neuron C3R signaling pathway. *Brain Sci*, 2023, **13**(2): 262
- [81] Pracucci E, Pillai V, Lamers D, *et al.* Neuroinflammation: a signature or a cause of epilepsy?. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(13): 6981
- [82] Cardoso F D S, Salehpour F, Coimbra N C, *et al.* Photobiomodulation for the treatment of neuroinflammation: a systematic review of controlled laboratory animal studies. *Front Neurosci*, 2022, **16**: 1006031
- [83] Tsai C M, Chang S F, Li C C, *et al.* Transcranial photobiomodulation (808 nm) attenuates pentylenetetrazole-induced seizures by suppressing hippocampal neuroinflammation, astrogliosis, and microgliosis in peripubertal rats. *Neurophotonics*, 2022, **9**(1): 015006
- [84] Marshall G F, Gonzalez-Sulser A, Abbott C M. Modelling epilepsy in the mouse: challenges and solutions. *Dis Model Mech*, 2021, **14**(3): dmm047449
- [85] Zhang X L, Zhou J Y, Zhang P, *et al.* Clptm1, a new target in suppressing epileptic seizure by regulating GABA_A-mediated inhibitory synaptic transmission in a PTZ-induced epilepsy model. *Kaohsiung J Med Sci*, 2023, **39**(1): 61-69
- [86] Rusina E, Bernard C, Williamson A. The kainic acid models of temporal lobe epilepsy. *eNeuro*, 2021, **8**(2): ENEURO.0337-ENEURO.0320.2021
- [87] Lévesque M, Biagini G, de Curtis M, *et al.* The pilocarpine model of mesial temporal lobe epilepsy: over one decade later, with more rodent species and new investigative approaches. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, **130**: 274-291
- [88] Kayacan Y, Ghojebeigloo B E, Çerit G, *et al.* Physical exercise and 5-hydroxytryptophan, a precursor for serotonin synthesis, reduce penicillin-induced epileptiform activity. *Epilepsy Behav*, 2020, **112**: 107403

- [89] Hannan, Faulkner M, Aristovich K, *et al.* Optimised induction of on-demand focal hippocampal and neocortical seizures by electrical stimulation. *J Neurosci Methods*, 2020, **346**: 108911
- [90] Niu W, Parent J M. Modeling genetic epilepsies in a dish. *Dev Dyn*, 2020, **249**(1): 56-75
- [91] Yılmaz Erol T, Cerrahoğlu Şirin T, Görkem Şirin N, *et al.* Long-term prognosis of patients with photosensitive idiopathic generalized epilepsy. *Seizure*, 2024, **117**: 235-243
- [92] Shen Z, Zhang H, Du L, *et al.* Initiation and termination of epilepsy induced by lévy noise: a view from the cortical neural mass model. *Chaos Solitons Fractals*, 2023, **167**: 113038
- [93] Hong N, Kim H J, Kang K, *et al.* Photobiomodulation improves the synapses and cognitive function and ameliorates epileptic seizure by inhibiting downregulation of Nlgn3. *Cell Biosci*, 2023, **13**(1): 8
- [94] Tsai C M, Chang S F, Chang H. Transcranial photobiomodulation attenuates pentylentetrazole-induced status epilepticus in peripubertal rats. *J Biophotonics*, 2020, **13**(8): e202000095
- [95] Tsai C M, Chang S F, Chang H. Transcranial photobiomodulation add-on therapy to valproic acid for pentylentetrazole-induced seizures in peripubertal rats. *BMC Complement Med Ther*, 2022, **22**(1): 81
- [96] Cardoso F D S, Barrett D W, Wade Z, *et al.* Photobiomodulation of cytochrome c oxidase by chronic transcranial laser in young and aged brains. *Front Neurosci*, 2022, **16**: 818005
- [97] Hong N, Kang G W, Park J O, *et al.* Photobiomodulation regulates adult neurogenesis in the hippocampus in a status epilepticus animal model. *Sci Rep*, 2022, **12**(1): 15246
- [98] Radwan N M, El Hay Ahmed N A, Ibrahim K M, *et al.* Effect of infrared laser irradiation on amino acid neurotransmitters in an epileptic animal model induced by pilocarpine. *Photomed Laser Surg*, 2009, **27**(3): 401-409
- [99] Furuyama T, Nakamura J, Kobayasi K I. The suppression of neural epileptic activity on stimulation with a near-infrared laser//IEEE. 2019 IEEE 1st Global Conference on Life Sciences and Technologies (LifeTech). Osaka, Japan: IEEE, 2019: 58-59
- [100] Vogel D D S, Ortiz-Villatoro N N, de Freitas L, *et al.* Repetitive transcranial photobiomodulation but not long-term omega-3 intake reduces epileptiform discharges in rats with stroke-induced epilepsy. *J Biophotonics*, 2021, **14**(1): e202000287
- [101] 涂静宜, 黄媛媛, 黄莺, 等. 光生物调节促进慢性低灌注大鼠海马神经元再生改善认知功能及其抗炎作用. *四川大学学报: 医学版*, 2023, **54**(5): 965-971
- Tu J Y, Huang Y Y, Huang Y, *et al.* *J Sichuan Univ Med Sci*, 2023, **54**(5): 965-971
- [102] You J, Fuchs J, Wang M, *et al.* Preventive effects of transcranial photobiomodulation on epileptogenesis in a kainic acid-induced rat epilepsy model. *Exp Neurol*, 2025, **383**: 115005
- [103] Huang Y Y, Nagata K, Tedford C E, *et al.* Low-level laser therapy (810 nm) protects primary cortical neurons against excitotoxicity *in vitro*. *J Biophotonics*, 2014, **7**(8): 656-664
- [104] Nairuz T, Sangwoo-Cho, Lee J H. Photobiomodulation therapy on brain: pioneering an innovative approach to revolutionize cognitive dynamics. *Cells*, 2024, **13**(11): 966
- [105] Hedaya R, Lubar J. Reversal of acquired prosopagnosia using quantitative electroencephalography-guided laser therapy. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*, 2022, **40**(3): 205-210
- [106] Vezyroglou A, Hebden P, De Roeve I, *et al.* Broadband-NIRS system identifies epileptic focus in a child with focal cortical dysplasia-a case study. *Metabolites*, 2022, **12**(3): 260
- [107] Chamkouri H, Si J, Chen P, *et al.* Biomedical optics and photonics for advanced clinical technologies. *Opt Laser Technol*, 2024, **179**: 111265
- [108] Tsytsarev V, Sopova J V, Leonova E I, *et al.* Neurophotonic methods in approach to *in vivo* animal epileptic models: advantages and limitations. *Epilepsia*, 2024, **65**(3): 600-614

The Adoption of Non-invasive Photobiomodulation in The Treatment of Epilepsy*

LI Ao-Yun¹⁾, LU Zhan-Chuang¹⁾, CAO Li²⁾, CHEN Si³⁾, JIANG Hui¹⁾,
CHEN Chang-Chun^{2)**}, CHEN Lei^{1,4)**}

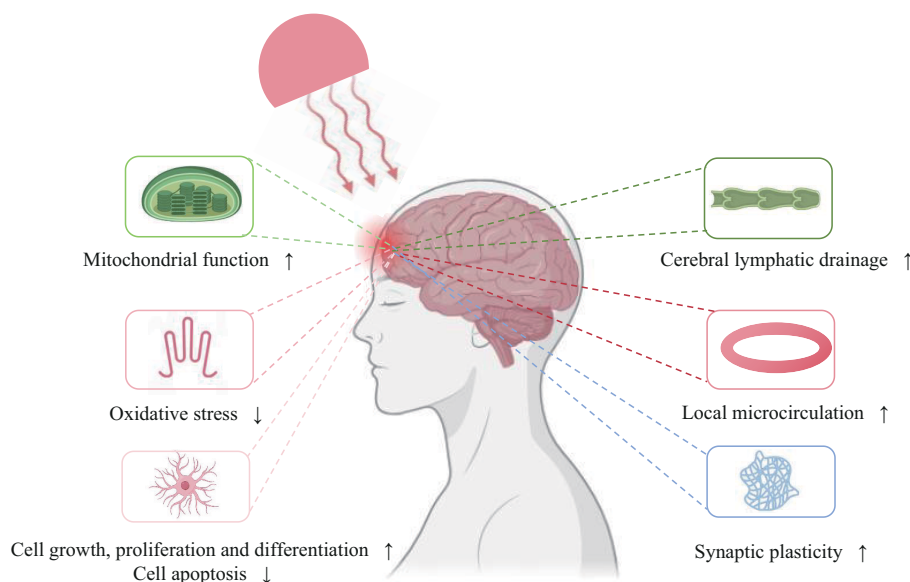
¹⁾School of Materials Science and Engineering, Hefei University of Technology, Hefei 230009, China;

²⁾Department of Neurology, the Second People's Hospital of Anhui Province, Hefei 230041, China;

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

⁴⁾Intelligent Manufacturing Institute of HFUT, Hefei 230051, China)

Graphical abstract



Abstract Epilepsy is a chronic neurological disease caused by abnormal synchronous discharge of the brain, which is characterized by recurrent and transient neurological abnormalities, mainly manifested as loss of consciousness and limb convulsions, and can occur in people of all ages. At present, anti-epileptic drugs (AEDs) are still the main means of treatment, but their efficacy is limited by the problem of drug resistance, and long-term use can cause serious side effects, such as cognitive dysfunction and vital organ damage. Although surgical resection of epileptic lesions has achieved certain results in some patients, the high cost and potential risk of neurological damage limit its scope of application. Therefore, the development of safe, accurate and personalized

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (21875058), Natural Science Foundation of Anhui Province (2208085J13), and Major Science and Technology Project of Zhongshan City in 2022 (2022A1007).

** Corresponding author.

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

CHEN Chang-Chun. Tel: 86-551-64270337, E-mail: changchun0424@163.com

Received: September 10, 2024 Accepted: December 17, 2024

non-invasive treatment strategies has become one of the key directions of epilepsy research. In recent years, photobiomodulation (PBM) has gained significant attention as a promising non-invasive therapeutic approach. PBM uses light of specific wavelengths to penetrate tissues and interact with photosensitive molecules within cells, thereby modulating cellular metabolic processes. Research has shown that PBM can enhance mitochondrial function, promote ATP production, improve meningeal lymphatic drainage, reduce neuroinflammation, and stimulate the growth of neurons and synapses. These biological effects suggest that PBM not only holds the potential to reduce the frequency of seizures but also to improve the metabolic state and network function of neurons, providing a novel therapeutic avenue for epilepsy treatment. Compared to traditional treatment methods, PBM is non-invasive and avoids the risks associated with surgical interventions. Its low risk of significant side effects makes it particularly suitable for patients with drug-resistant epilepsy, offering new therapeutic options for those who have not responded to conventional treatments. Furthermore, PBM's multi-target mechanism enables it to address a variety of complex etiologies of epilepsy, demonstrating its potential in precision medicine. In contrast to therapies targeting a single pathological mechanism, PBM's multifaceted approach makes it highly adaptable to different types of epilepsy, positioning it as a promising supplementary or alternative treatment. Although animal studies and preliminary clinical trials have shown positive outcomes with PBM, its clinical application remains in the exploratory phase. Future research should aim to elucidate the precise mechanisms of PBM, optimize light parameters, such as wavelength, dose, and frequency, and investigate potential synergistic effects with other therapeutic modalities. These efforts will be crucial for enhancing the therapeutic efficacy of PBM and ensuring its safety and consistency in clinical settings. This review summarizes the types of epilepsy, diagnostic biomarkers, the advantages of PBM, and its mechanisms and potential applications in epilepsy treatment. The unique value of PBM lies not only in its multi-target therapeutic effects but also in its adaptability to the diverse etiologies of epilepsy. The combination of PBM with traditional treatments, such as pharmacotherapy and neuroregulatory techniques, holds promise for developing a more comprehensive and multidimensional treatment strategy, ultimately alleviating the treatment burden on patients. PBM has also shown beneficial effects on neural network plasticity in various neurodegenerative diseases. The dynamic remodeling of neural networks plays a critical role in the pathogenesis and treatment of epilepsy, and PBM's multi-target mechanism may promote brain function recovery by facilitating neural network remodeling. In this context, optimizing optical parameters remains a key area of research. By adjusting parameters such as wavelength, dose, and frequency, researchers aim to further enhance the therapeutic effects of PBM while maintaining its safety and stability. Looking forward, interdisciplinary collaboration, particularly in the fields of neuroscience, optical engineering, and clinical medicine, will drive the development of PBM technology and facilitate its transition from laboratory research to clinical application. With the advancement of portable devices, PBM is expected to provide safer and more effective treatments for epilepsy patients and make a significant contribution to personalized medicine, positioning it as a critical component of precision therapeutic strategies.

Key words epilepsy, etiology and pathology, biomarkers, photobiomodulation, advanced therapeutic technologies

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0399

CSTR: 32369.14.pibb.20240399