

光生物调节治疗阿尔茨海默病研究进展

徐国栋¹, 吕泽平^{2,3*}, 汪待发^{4*}, 郭蓉^{4*}

1. 江苏省丹阳市人民医院, 丹阳 212300

2. 国家康复辅具研究中心附属康复医院, 北京 100176

3. 北京市老年人功能障碍康复辅助技术重点实验室, 北京 100176

4. 北京航空航天大学生物与医学工程学院, 北京 100083

摘要 阿尔茨海默病(AD)是一种以进行性记忆丧失和认知功能障碍为特征的神经退行性疾病。光生物调节(PBM)是一种针对AD治疗的有前景的创新技术路线。介绍了PBM对AD的作用机制以及相关的动物实验和临床研究,分析了PBM对AD治疗的可行性、有效性、研究重点和难点,总结了PBM应用于AD治疗的研究趋势。

关键词 阿尔茨海默病;光生物调节;无创治疗

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是全球老年人中最常见的痴呆类型,占痴呆病例总数的60%~70%,而且其患病率在老年人群中逐年增加^[1]。研究显示,AD的发病率预计在65岁之后每5年增加1倍,65岁以上的人群估计有1.3%会受到AD的影响,而到了86岁,AD患者比例占老年人群的30%~50%^[2]。随着老龄化社会的加速,中国AD患者的人数也迅速增加。流行病学资料显示,中国

是AD患者数量最多的国家,占AD患者总量的1/5;由AD导致的痴呆患者数高达983万人,轻度认知障碍患者数为3877万人^[3]。2015年,中国AD患者的总经济支出大约为1667.4亿美元,其总值约占国内生产总值(GDP)的1.47%。预计到2030年,由AD引起的相关经济支出,将超过5000亿美元^[4]。AD除给患者本身带来巨大的痛苦之外,给家庭、社会都会带来巨大的经济负担。但目前临床上仍没

收稿日期:2022-08-18;修回日期:2022-10-18

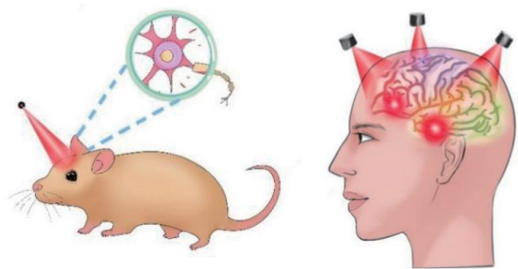
基金项目:国家重点研发计划项目(2018YFC2001700, 2020YFC2004200);国家重大科研仪器研制项目(81927804);江苏省重点研发计划项目(BE2021077)

作者简介:徐国栋,主治医师,研究方向为老年神经病学基础及临床,电子信箱:xgd666@126.com;吕泽平(通信作者),主任医师,研究方向为老年神经病学基础及临床,电子信箱:lvzeping@163.com;汪待发(共同通信作者),副教授,研究方向为脑功能评价和神经调控,电子信箱:daiifa.wang@buaa.edu.cn;郭蓉(共同通信作者),博士研究生,研究方向为老年痴呆神经调控,电子信箱:guorong@buaa.edu.cn

引用格式:徐国栋,吕泽平,汪待发,等.光生物调节治疗阿尔茨海默病研究进展[J].科技导报,2023,41(15):79-88;doi:10.3981/j.issn.1000-7857.2023.15.008

有针对AD的有效的治疗方法。长期的临床实践表明,用药物结合常规治疗,实施胆碱酯酶抑制剂是针对轻中度AD,减轻AD症状的有限选择^[5]。然而,尽管这种治疗方法有助于改善认知功能和减轻精神行为异常等症状,但不断有研究表明,此类方法导致肝毒性和胃肠道相关不良结果的发生率显著增加,例如,有研究报道,服用了加兰他敏、卡巴拉汀、多奈哌齐和美金刚的患者中有出现腹泻、恶心和呕吐等不良反应的案例^[6-8]。所以,探索有效的AD治疗方法,无论对AD患者个人和家庭,还是整个社会都具有十分重要的意义,且充满巨大挑战。

光生物调节(Photobiomodulation, PBM)是一种改善大脑功能的创新的神经刺激方法。这种基于光的技术通过各种传输方法向神经组织施加一定剂量的光,波长范围从红光到近红外光(波长600~1100 nm)^[9]。因为该波段的光的能量温和,且具有较好的穿透性,其作用原理不是基于加热或烧蚀,不会对组织造成损伤,对人体组织修复和血液微循环具有多种层面的积极促进作用^[10-12]。1967年, Mester^[13]首次提出低水平激光治疗的医学益处,因为他发现低水平激光治疗的大鼠毛发生长更快,伤口愈合更快。此后,在治疗神经系统疾病、治疗周围神经损伤、修复受损组织和疼痛缓解等多方面有大量研究^[14]均证明了PBM的有效性和安全性。近期有不少研究也证明了PBM治疗AD是积极有效的,无创且未发现不良反应。如图1所示,在动物实验(图1(a))和临床实验(图1(b))中,PBM疗法使用一定剂量的光通过无创的方式在体外对脑部进行照射,从而发挥治疗AD的作用。这些研究表



(a) AD动物模型研究中PBM治疗示意 (b)临床研究中PBM对AD患者治疗示意

图1 PBM治疗AD示意

明PBM应用于AD治疗的潜力巨大,有效性和安全无创的优势使其有可能成为AD治疗的主流方法。

1 PBM对AD的作用机制

目前,AD的发病机制尚不清楚,但比较公认的主要病理特征包括β淀粉样蛋白(Aβ)沉积形成的细胞外神经炎性斑块和过度磷酸化tau蛋白聚集形成的细胞内神经原纤维缠结(NFTs)^[15-16]。绝大多数治疗AD的研究基于以下假设:由于细胞内NFTs及细胞外部Aβ沉积,形成老年斑,从而出现氧化应激增加、神经炎症增加和线粒体功能障碍等问题,进而造成神经元的功能障碍及突触的丢失,最终导致神经元死亡^[17-18]。

如图2所示,PBM对AD治疗的积极作用涉及多个作用通路,具体包括改善代谢功能和增加脑血流,促进神经生长和突触生成,增加Aβ清除率,增强抗氧化应激和抗炎能力等。

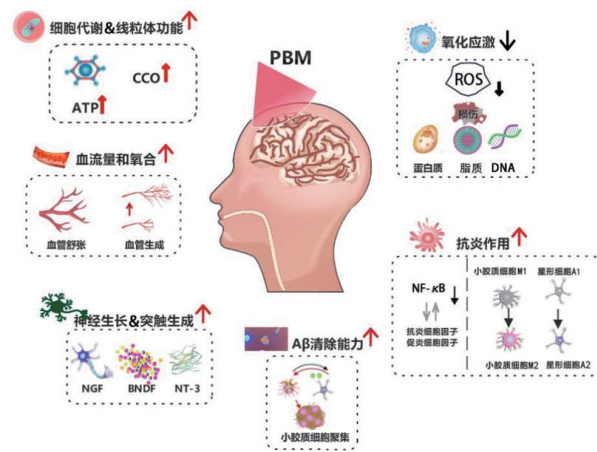


图2 PBM治疗AD的作用机制

1.1 改善代谢功能和脑血流

PBM具有改善代谢功能的治疗效果,增加细胞内三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的产生是其主要作用机制之一^[19]。多个动物研究表明,经光疗后大脑中ATP含量增加。Lu等^[20]使用近红外光对AD大鼠的脑部进行照射,结果发现PBM能改善线粒体功能,增加线粒体膜电位(MMP)、细胞色素C氧化酶(CCO)活性和ATP水平,这表明PBM

导致线粒体功能和细胞代谢增强,这一发现对AD的治疗非常重要。因为大量研究表明:AD患者广泛在线粒体活性和葡萄糖代谢降低,而线粒体功能障碍通常会导致CCO活性降低、线粒体形态的变化和综合应激反应增加等异常情况^[21-22]。

PBM具有改善脑血流供应和增强氧合的作用。首先,PBM刺激会使得一氧化氮(NO)水平增加,进而增加脑血流量和氧合。NO是一种主要的神经元信号分子,具有触发血管舒张的功能。NO首先刺激可溶性鸟苷酸环化酶(guanosine monophosphate, GMP)形成环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP),cGMP进而激活蛋白激酶G,诱导Ca²⁺的再摄取和钙激活的钾通道的打开。随后,由于Ca²⁺浓度的下降,阻止肌球蛋白轻链激酶磷酸化肌球蛋白分子,导致血管和淋巴管内层的平滑肌细胞变得松弛,而这种血管舒张会促进循环改善,进而改善脑血流和氧合^[23-24]。除了通过增加NO水平改善脑血流和氧合外,Cury等^[25]研究证明,780 nm波长的PBM引发了HIF1- α 蛋白和血管内皮生长因子表达的增加以及基质金属蛋白酶2活性降低,表明PBM可诱导血管生成,进一步改善脑血流。

1.2 抗氧化应激和抗炎

当活性氧(ROS)的产生与身体使用抗氧化剂抵消其作用的能力之间存在不平衡时,就会发生氧化应激反应,而过量的ROS长期存在时对机体有害。现有研究表明,氧化应激与AD的发病机制有关^[26]。在很多研究中,PBM已被证明可有效调节细胞产生的细胞因子诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的含量。过量的iNOS会导致NO的过量产生,进而导致活性氮物质过氧亚硝酸盐的产生,从而导致氧化应激的增加。具体来说,iNOS可以限制其他形式的NO合酶的积极作用,例如内皮型一氧化氮合酶(eNOS),它是主要负责PBM血管舒张作用的物质。因此,PBM能够减少氧化应激,这对于AD治疗十分重要^[27-28]。

另一方面,PBM可以调节细胞中游离的核转录因子kappaB(NF- κ B)的水平^[29],减少促炎基因的表达,发挥抗炎作用。NF- κ B与一种抑制蛋白(I κ B)结合存在于胞质溶胶中,促炎刺激具有激活

I κ B激酶的能力。I κ B激酶是一种上游信号调节剂,可导致I κ B降解。一旦I κ B被降解,NF- κ B就可以自由转移到细胞核,在细胞核中NF- κ B会进一步触发促炎基因的表达。然而Lim等^[30]发现用635 nm光进行照射,能够抑制NF- κ B通路,使促炎基因表达下调,产生抗炎的作用。此外,由于细胞因子是免疫系统的重要信号分子,PBM可以调节促炎细胞因子和抗炎细胞因子的水平,从而发挥抗炎作用。例如它调节肿瘤坏死因子(TNF- α)和其他促炎细胞因子水平的能力特别有用^[31]。

1.3 促进神经生长和突触生成

PBM治疗AD的积极作用,还体现在促进突触发生和神经生长方面。大部分AD患者的大脑中存在萎缩、细胞死亡和神经元连接不良的区域。PBM促进神经元连接的一种方式是通过调节脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)。BDNF是一种在神经系统中发现的蛋白质,有助于维持现有神经元并促进新神经元中突触的生长,还具有调节树突结构以促进改善突触传递的功能。研究表明,PBM可通过ERK/CREB途径减缓BDNF的衰减,从而对树突形态发生产生积极影响,并改善神经元连接^[32]。BDNF也是下游蛋白突触蛋白1的介质,它通过加速神经元纤维的发育和维持突触接触来改善突触发生。Meng等^[33]在研究中对大鼠进行光疗后,在其神经组织中观察到更密集的树突分支且纤维间的互连性增加。此外,PBM还能够刺激神经干细胞增殖,这些细胞对促进神经发生有积极影响^[25]。

另一方面,PBM还以防止细胞衰老的方式,达到神经保护的作用。研究观察到PBM激活了细胞外信号相关激酶(ERK)/叉头盒蛋白M1(FOXO1)通路^[34]。FOXO1蛋白调节细胞周期从G1期到S期的进程。通过激活ERK/FOXO1通路,PBM导致ERK更多地易位至细胞核,并且使大量的FOXO1在细胞核中积累,这会导致P21蛋白的表达减少和G1期有丝分裂停滞,从而减缓细胞衰老的整体进展。

1.4 激活神经胶质细胞

除上述作用机制,近期一些研究认为PBM治疗会激活神经胶质细胞,包括小胶质细胞和星形胶

质细胞,这一机制对于A β 的清除非常重要。2021年Wei团队^[35]以10 Hz脉冲的1070 nm光对AD小鼠进行治疗,研究表明:光诱导的小胶质细胞反应伴随形态学改变和与A β 的共定位增加以降低AD小鼠的A β 负荷。此外,PBM还可以减少血管周围的小胶质细胞并促进血管生成,从而进一步增强A β 清除率。2022年美国一研究团队对64只2个月大的转基因AD大鼠实施了808 nm PBM治疗,然后评估PBM对AD病理学的影响。结果发现:PBM除了改善线粒体代谢功能,缓解氧化应激,抑制神经炎症,改善神经元损伤、凋亡和变性这几种机制效应之外,还能够通过增强小胶质细胞和星形胶质细胞的表达,来增强小胶质细胞聚集达到进一步清除A β 的目的,改善A β 清除率,最终改善AD^[36]。因此,该研究提供了一个新的潜在机制,用于解释PBM治疗能够改善A β 清除率。此外,该团队还发现PBM治疗能够调节小胶质细胞和星形细胞极化。小胶质细胞和星形细胞极化被定义为小胶质细胞/星形胶质细胞从M1/A1向M2/A2表型的转变^[37]。小胶质细胞M1和星形细胞A1表型失去其保护功能,从而使促炎性细胞因子产生导致AD进展^[38]。而小胶质细胞M2和星形细胞A2表型具有抗炎作用,可释放许多营养和保护因子以缓解AD病变并改善吞噬功能^[37-40]。

2 动物实验研究进展

针对PBM对AD的治疗效果,研究人员开展了大量的AD动物实验研究。这些研究发现,PBM能显著降低大脑皮质和海马中A β 斑块的体积和数量,从而有效地改善AD小鼠的学习和记忆能力。其中,De Taboada等^[41]的研究结果是证明PBM对AD益处的有力证据之一。该研究对100只3月龄的AD大鼠使用不同剂量的PBM治疗了6个月,结果发现PBM治疗减少了AD大鼠的A β 水平和脑炎症标志物白细胞介素1 β (IL-1 β)水平,改善了大鼠线粒体功能和神经功能。水迷宫测试结果表明,AD大鼠经PBM治疗后空间记忆和学习能力均得到了改善。Grillo等^[42]对不同月龄的AD小鼠进行

了研究,发现PBM能够上调大脑中一组应激反应蛋白,从而减少蛋白质聚集和神经元凋亡,进而减少A β 斑块。Farfara等^[43]对AD小鼠远端组织PBM治疗的效果进行了研究。该研究对AD小鼠的胫骨内侧进行光照,发现PBM使单核细胞或其他细胞类型显著活化,增强了它们吞噬大脑中积累的A β 的活性,从而显著降低了脑内A β 水平,提高了AD小鼠的认知能力和空间学习能力。

除此之外,另一些研究则证实了PBM在减少氧化应激,抑制神经元变性等方面的作用。Blivet等^[44]对AD小鼠进行了光磁组合治疗研究,结果表明AD小鼠记忆得到改善,这是由于PBM对A β 水平、氧化应激、细胞凋亡和神经炎症的正常化有积极的改善作用。Lu等^[20]对AD小鼠进行PBM治疗的研究结果发现,PBM能降低脑A β 水平及其引发的症状,即抑制神经元变性,增强抗氧化能力,抑制胶质细胞活化和抑制促炎细胞因子的产生等。Purushothuman等^[45-46]研究了PBM对不同转基因型的AD鼠的治疗作用,使用670 nm的光对不同类型的AD小鼠治疗1个月后发现:APP/PS1模型小鼠A β 斑块的减少,体积减小,氧化应激损伤减小;K3模型小鼠海马、皮层和脑干的NFTs减少,同样也减弱了氧化应激的损伤。

在动物实验研究中,有学者对PBM治疗时长的影响也进行了研究。Da等^[47]发现:PBM治疗使得AD小鼠A β 斑块数量减少,在第14、21天提高了其运动技能,在第14天改善了其在水迷宫测试中表现的空间记忆能力。Yang等^[36]研究了长期PBM治疗对早期AD疾病进展的治疗效果。他们对64只2月龄AD大鼠进行了长达16个月的治疗,发现PBM治疗能显著改善认知功能障碍包括空间学习和记忆、短期工作记忆和识别记忆,并发挥神经保护作用。该研究从不同角度探讨了PBM对AD大鼠的治疗作用。

表1对上述动物实验研究的基本情况进行了总结,包括这些研究的对象、实验方法和主要的实验结果。由上可知,目前不同类型的动物实验研究已经证明PBM有能力从几个不同的角度改善AD,使其成为一种可行的AD治疗方法。

表1 PBM治疗AD相关动物实验研究

年份	研究者	对象	实验方法	结果
2011	De Taboada 等 ^[41]	AD小鼠 (APP转基因)	808 nm, 3次/周, 持续6月, 脉冲或连续光, 部位: 经颅; 矢状缝处, 冠状缝尾侧4 mm	A β 斑块数量减少, 脑部炎症因子IL-1 β 、TNF- α 减少, 线粒体和神经功能改善, 耗氧量、ATP水平、c-Fos蛋白含量增加, 行为学测试表明空间记忆和学习能力提高
2013	Grillo等 ^[42]	AD小鼠 (TASTPM模型)	1072 nm, 5 mW/cm ² , 6 min/d, 1次/周, 持续5个月, 脉冲光, 全身照射	齿状回A β 斑块水平减少, 热休克蛋白(HSP) HSP60、HSP70、HSP105等增加, α B-crystallin水平降低81%以减少A β 蛋白毒性、P-Tau水平降低58%
2014	Purushothu-man等 ^[45]	AD小鼠 (K3和APP/PS1转基因)	670 nm, 4 J/cm ² , 每周5次, 4周, 连续光, 探头距头上方1~2 cm	K3小鼠: 新皮质和海马中磷酸化tau和NFTs减少、氧化应激标志物减少; APP/PS1小鼠: 增强CCO表达; 减少A β 斑块数量和大小
2015	Farfara等 ^[43]	AD鼠 (5XFAD转基因)	1 J/cm ² , 6次/10d, 持续2个月, 连续光, 胫骨内侧中部	物体识别和恐惧条件测试中的记忆力提高; 海马A β 斑块水平降低(减少68%)
2015	Purushothu-man等 ^[46]	AD小鼠 (K3和APP/PS1转基因)	670 nm, 4 J/cm ² , 每周5次, 4周, 连续光, 探头距头上方1~2 cm	APP/PS1小鼠: A β 斑块数量、大小和沉积减少; K3小鼠: NFTs、磷酸化tau、氧化应激和小脑皮质中CCO表达减少
2017	Lu等 ^[20]	AD大鼠 (A β ₁₋₄₂ 模型)	808 nm, 25 mW/cm ² , 2 min/d, 连续5 d, 连续光, 经颅: 眼后3 mm和耳前2 mm	脑A β 水平降低, 抑制神经元变性, 改善线粒体功能障碍, 增加MMP、CCO活性和ATP水平; 增强抗氧化能力; 抑制反应性神经胶质增生、促炎细胞因子产生和tau过度磷酸化; 改善空间学习和记忆能力
2017	Da等 ^[47]	AD大鼠 (A β ₂₅₋₃₅ 模型)	627 nm, 70 mW, 100 s/d, 21 d, 探头距前额1 cm	在第14、21天提高OFT的运动技能; 在第14天改善空间记忆; A β 斑块减少
2018	Blivet等 ^[39]	AD小鼠	10 min/d, 持续7 d, 光和磁结合治疗, 头顶和腹部中心	发现光和磁治疗的协同作用, 认知功能改善和A β 水平降低, 氧化应激, 细胞凋亡和神经炎症减少
2022	Yang等 ^[36]	2月龄AD大鼠	808 nm, 350 mW/cm ² , 2 min/d, 3次/周, 共16月, 连续光, 距前额1 cm	减少神经元损伤, 保护神经; 减少A β 斑块和异常的Tau高磷酸化; 抑制炎症; 保持线粒体动力学, 缓解氧化应激, 改善小胶质细胞和星形细胞的表达来增强A β 清除率, 长期PBM治疗可减轻认知功能障碍

3 临床试验研究进展

尽管AD发病机制尚未完全阐明, 然而, 在临床上, 已经明确了AD患者的一些特征。AD明显的临床表现特征包括认知功能减退、精神状态及行为异常等^[48]。在神经影像方面, AD的特征表现为大脑皮层、颞叶和顶叶等区域的低代谢和萎缩现

象, 这是一种常见现象^[49]。AD主要的病理学特征包括A β 沉积和神经元纤维缠结, 以及神经元减少等^[50]。迄今为止, 临床上AD的诊断包括神经心理学量表测评、神经影像学检查, 以及AD患者脑脊液中的A β 蛋白指标异常, 磷酸化tau蛋白增高等。但脑脊液的获取是有创的检查, 不容易被患者所接受, 临床实施存在一定的困难, 不易进行广泛使用。

因此,目前AD的诊断和疗效评估的临床试验研究主要根据神经心理量表和影像检查。

在大量动物实验的基础上,国内外开展的临床研究也证实了PBM对AD治疗的有效作用。临床研究表明,PBM能显著改善AD患者的睡眠质量、情绪状态、脑电图模式以及包括记忆力和注意力在内的认知功能^[51-53]。2016年哈佛医学院等研究团队^[51]使用近红外光疗仪对5名轻中度痴呆症患者实施了12周的光治疗。结果表明:患者经过治疗后简易智力状态检查量表(MMSE)平均提高了2.6分,阿尔茨海默病评定量表-认知(ADAS-cog)评分下降了6.73分,这说明受试者认知明显改善。同时,受试者的其他临床表现也出现了改善,包括睡眠改善、愤怒爆发减少、焦虑减少、游荡减少等,且未出现副作用。此外,有学者对比了血管内PBM治疗对AD的疗效。Maksimovich等^[54]通过将光纤推进到大脑前动脉和中动脉,利用连续光和脉冲光组合模式对89名AD患者进行治疗,发现经导管PBM治疗可以减少AD的循环障碍,改善大脑微循环和新陈代谢,以及促使脑组织中 β 淀粉样蛋白代谢的正常化,从而改善永久性痴呆和认知功能障碍。在国内,北京航空航天大学、国家康复辅具研究中心、丹阳慧创医疗设备有限公司的研究团队,目前也正在开展PBM对AD治疗的临床研究。使用810 nm的近红外对6名AD患者(含轻、中、重度患者)每周进行5~7次治疗。患者经2个月治疗后,其MMSE评分较基线平均改善了3分,ADAS-cog评分较基线平均改善了近7分,此外患者情绪和睡眠表现均有改善,且未发现不良反应。

除上述对PBM治疗效果进行临床评估的神经

心理学量表的研究之外,神经影像检查也是AD诊断主要的依据之一。2019年,Chao等^[55]采用光治疗设备对8名轻中度AD患者进行光治疗,并使用动脉自旋标记(ASL)磁共振成像和静息态功能核磁(rs-fMRI)来测量脑灌注和静息状态功能连接的变化以评估PBM对AD的治疗作用。如图4^[55]结果表明:在基线时,对照组和PBM组没有差异;12周后,PBM组的ADAS-cog(图3(a))和神经精神问卷(NPI)(图3(b))改善,脑灌注(图3(c))增加,DMN内后扣带皮层和侧顶叶节点之间的连接性增加。更重要的是,该研究显示PBM无任何不良副作用且耐受性良好。另外,AD早期脑电图改变主要表现为波幅降低和 α 节律减慢,随病情进展,可逐渐出现较广泛的 θ 活动,尤其以额、顶叶明显,晚期则表现为弥漫性慢波。虽然目前脑电在临床上并没有成为广泛认可的诊断手段,但其在AD病理过程中的表现对于研究该疾病的鉴别诊断和发展具有重要的参考价值^[56]。基于以上结果,有研究增加了脑电测量来评估PBM对AD的疗效。2017年^[57]一份810 nm、40 Hz PBM治疗的病例报告显示:治疗2周后,AD患者的MMSE评分提高了3分,ADAS-ADL提高了15分,ADAS-cog降低了11.99分,说明患者的认知能力显著改善。同时,脑电图(EEG)数据显示大脑振荡的绝对功率总体增加(可能与默认模式网络(DMN)功能的改善有关)。以上研究进一步支持了PBM作为一种有潜力的AD有效治疗方法的结论。同时,以上研究也表明,MRI和EEG也可以成为反映PBM对AD疗效的有用补充工具,更好地指导PBM参数调整,以改善临床疗效。除了常用的波段,学者们对其他波段的疗效也进行了

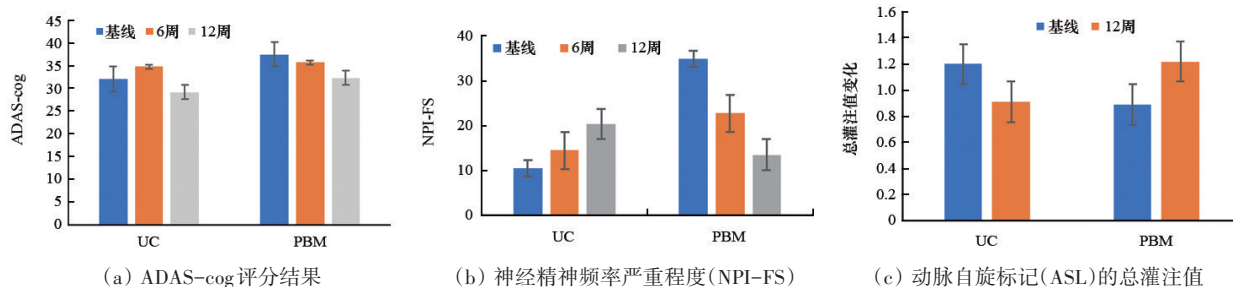


图3 PBM对轻中度AD患者治疗效果

研究。Berman等^[52]利用1072 nm、10 Hz的头帽对11名受试者进行4周的光治疗,结果表明执行功能有改善的趋势,同时脑电图显示脑电波的振幅和连通性增加。

综上所述,目前的临床研究使用了不同的治疗参数和评价指标,从不同角度反映了PBM疗法对AD具有积极的治疗效果。但由于PBM治疗AD是一个较新的研究领域,当前的前瞻性研究大多仅限于小样本实验。例如,一些研究^[58]表明810 nm及其波长附近的光穿透率最好,能够实现最大照射深度,到达大脑深度4~5 cm,并在脑区内能够提供最高的能量沉积。其他波段,如670、1064 nm波长附近的光次之^[59-60]。但目前仍未明确哪种波长或波段组合更适合刺激大脑。因此,还需要进行更多更大规模的临床实验,才能更好地指导PBM的发展及其临床应用。

4 结论

目前,大量动物实验和多个临床研究证实了PBM对AD的治疗作用。PBM应用于AD治疗未来前景十分乐观,推动PBM应用于AD临床治疗的研究也正在不断深入和发展。基于当前的研究,笔者建议,未来针对PBM治疗AD的研究可以从以下3点开展:

1) 深入研究PBM对AD治疗的作用机制,通过更多的动物实验和大量的临床试验深入探究PBM对AD的作用机制,为其临床应用提供更深入的理论支持。

2) 需要设计多参数、多梯度的实验,对波长、功率密度、时间和照射位置等参数进行优化,从而确定有效治疗的范围,为临床治疗积累经验。明确特定区域光调控的最优参数特征,包括波长、连续/脉冲光、剂量和治疗方式及治疗位点,对准确指导PBM的发展和临床应用具有重要的实际意义。

3) AD治疗效果的评价需要有更完善统一的方法。目前不同研究中用的评价指标存在一些差异,不是所有的研究都可以互相验证。因此,需要进一步的研究来完善临床治疗效果的验证指标,为

PBM治疗AD的临床效果提供更有力的证据。

PBM对AD的治疗效果,在不同动物模型和AD患者中已经得到了积极有效的验证,并且在研究中未发现不良反应。PBM治疗具有无痛、无创、不损伤组织细胞等优点。本研究分析了近年来PBM应用于AD治疗的相关研究,对当前取得的进展和成果进行了综述。迄今为止,各个研究团队在推动AD缓解和改善AD的工作方面做出了重要贡献。基于此,笔者对现有研究的不足进行了分析,并提出了PBM治AD领域未来的发展趋势。我们可以有理由相信,随着相关研究的不断推进,PBM治疗不仅能加速AD患者的康复进程,减少患者的痛苦和减轻家庭及社会负担,而且还能作为一种预防性的辅助疗法,降低AD的患病率。在未来几年,PBM可能成为神经康复中最有希望的治疗方法之一。未来研究的重点是进一步阐明PBM治疗AD的作用机制、量效关系和评价指标等关键因素,并结合目前各学科的最新研究进展,广泛开展医工结合和学科交叉,这样才能更好更准确地指导临床应用,尽快实现PBM技术的推广和普及,给AD患者带来治愈的曙光。

参考文献(References)

- [1] 李静. 血管危险因素及脑缺血对老年性痴呆认知功能影响的研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2007.
- [2] Hirtz D G, Thurman D J, Gwinn-Hardy K, et al. How common are the "common" neurologic disorders?[J]. *Neurology*, 2007, 68(5): 326-337.
- [3] Jia L F, Du Y, Chu L F, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study[J]. *The Lancet Public Health*, 2020, 5(12): e661-e671.
- [4] Jia J P, Wei C B, Chen S Q, et al. The cost of Alzheimer's disease in China and re-estimation of costs worldwide [J]. *Alzheimer's & Dementia*, 2018, 14(4): 483-491.
- [5] Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease [J]. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006, 2006(1): CD005593.
- [6] Alva G, Cummings J L. Relative tolerability of Alzheimer's disease treatments[J]. *Psychiatry-interpersonal & Biological Processes*, 2008, 5(11): 27-36.

- [7] Ali T B, Schleret T R, Reilly B M, et al. Adverse effects of cholinesterase inhibitors in dementia, according to the pharmacovigilance databases of the United–States and Canada[J]. *PLoS One*, 2015, 10(12): e0144337.
- [8] Weller J, Budson A. Current understanding of Alzheimer’s disease diagnosis and treatment[J]. *F1000Research*, 2018, doi: 10.12688/f1000research.14506.1.
- [9] De Freitas L F, Hamblin M R. Proposed mechanisms of photobiomodulation or low–level light therapy[J]. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*, 2016, 22(3): 348–364.
- [10] Chow R T, Johnson M I, Lopes–Martins R A, et al. Efficacy of low–level laser therapy in the management of neck pain: A systematic review and meta–analysis[J]. *Lancet*, 2009, 374(9705): 1897–908.
- [11] Schiffer F, Johnston A L, Ravichandran C, et al. Psychological benefits 2 and 4 weeks after a single treatment with near infrared light to the forehead: A pilot study of 10 patients with major depression and anxiety[J]. *Behavioral and Brain Functions*, 2009, doi: 10.1186/1744–9081–5–46.
- [12] Hamblin M R. Mechanisms and applications of the anti-inflammatory effects of photobiomodulation[J]. *AIMS Biophys*, 2017, 4(3): 337–361.
- [13] McGuff P E. Tumorcidal effect of laser radiation on malignant tumors[J]. *International Ophthalmology Clinics*, 1966, 6(2): 379–386.
- [14] El Massri N, Moro C, Torres N, et al. Near–infrared light treatment reduces astrogliosis in MPTP–treated monkeys[J]. *Experimental brain research*, 2016, 234(11): 3225–3232.
- [15] Wu C, Yang L, Li Y, et al. Effects of exercise training on anxious–depressive–like behavior in alzheimer rat[J]. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 2020, 52(7): 1456–1469.
- [16] Wu C, Yang L, Tucker D, et al. Beneficial effects of exercise pretreatment in a sporadic Alzheimer’s rat model [J]. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 2018, 50(5): 945–956.
- [17] Yang L D, Youngblood H, Wu C Y, et al. Mitochondria as a target for neuroprotection: role of methylene blue and photobiomodulation[J]. *Translational Neurodegeneration*, 2020, 9(1): 19.
- [18] Agostinho P, Cunha R A, Oliveira C. Neuroinflammation, oxidative stress and the pathogenesis of Alzheimer’s disease[J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2010, 16(25): 2766–2778.
- [19] Mintzopoulos D, Gillis T E, Tedford C E, et al. Effects of near–infrared light on cerebral bioenergetics measured with phosphorus magnetic resonance spectroscopy [J]. *Photomedicine and Laser Surgery*, 2017, 35(8): 395–400.
- [20] Lu Y J, Wang R M, Dong Y, et al. Low–level laser therapy for beta amyloid toxicity in rat hippocampus[J]. *Neurobiology of Aging*, 2017, 49: 165–182.
- [21] Swerdlow R H, Burns J M, Khan S M. The Alzheimer’s disease mitochondrial cascade hypothesis: Progress and perspectives[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*, 2014, 1842(8): 1219–1231.
- [22] Weidling I, Swerdlow R H. Mitochondrial dysfunction and stress responses in Alzheimer’s disease[J]. *Biology*, 2019, doi: 10.3390/biology8020039.
- [23] Lee H I, Lee S W, Kim S Y, et al. Pretreatment with light–emitting diode therapy reduces ischemic brain injury in mice through endothelial nitric oxide synthase–dependent mechanisms[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2017, 486(4): 945–950.
- [24] Charriaut–Marlangue C, Bonnin P, Pham H, et al. Nitric oxide signaling in the brain: A new target for inhaled nitric oxide[J]. *Annals of Neurology*, 2013, 73(4): 442–448.
- [25] Cury V, Moretti A I S, Assis L, et al. Low level laser therapy increases angiogenesis in a model of ischemic skin flap in rats mediated by VEGF, HIF–1 α and MMP–2[J]. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 2013, 125: 164–170.
- [26] Tramutola A, Lanzillotta C, Perluigi M, et al. Oxidative stress, protein modification and Alzheimer disease[J]. *Brain Research Bulletin*, 2017, 133: 88–96.
- [27] Mungrue I N, Mansoor H, Stewart D J. The role of NOS in heart failure: Lessons from murine genetic models[J]. *Heart Failure Reviews*, 2002, 7(4): 407–22.
- [28] Ahmed I, Bose S K, Pavese N, et al. Glutamate NMDA receptor dysregulation in Parkinson’s disease with dyskinesias[J]. *Brain*, 2011, 134(4): 979–986.
- [29] Storz P. Mitochondrial ROS–radical detoxification, mediated by protein kinase D[J]. *Trends in Cell Biology*, 2007, 17(1): 13–18.
- [30] Lim W, Kim J, Kim S, et al. Modulation of lipopolysaccharide–induced NF– κ B signaling pathway by 635 nm irradiation via heat shock protein 27 in human gingival fibroblast cells[J]. *Photochemistry and Photobiology*, 2013, 89(1): 199–207.
- [31] Yamaura M, Yao M, Yaroslavsky I, et al. Low–level light effects on inflammatory cytokine production by rheumatoid arthritis synoviocytes[J]. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2009, 41(4): 282–290.
- [32] Marte A, Messa M, Benfenati F, et al. Synapsins are downstream players of the BDNF–mediated axonal growth[J]. *Molecular Neurobiology*, 2017, 54(1): 484–

- 494.
- [33] Meng C, He Z, Xing D. Low-level laser therapy rescues dendrite atrophy via upregulating BDNF expression: Implications for Alzheimer's disease[J]. *The Journal of Neuroscience*, 2013, 33(33): 13505–13517.
- [34] Ling Q, Meng C, Chen Q, et al. Activated ERK/FOXO1 pathway by low-power laser irradiation inhibits UVB-induced senescence through down-regulating p21 expression[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2014, 229(1): 108–116.
- [35] Tao L C, Liu Q, Zhang F L, et al. Microglia modulation with 1070-nm light attenuates A β burden and cognitive impairment in Alzheimer's disease mouse model[J]. *Light: Science & Applications*, 2021, doi: 10.1038/s41377-021-00617-3.
- [36] Yang L D, Wu C Y, Parker E, et al. Non-invasive photobiomodulation treatment in an Alzheimer Disease-like transgenic rat model[J]. *Theranostics*, 2022, 12(5): 2205–2231.
- [37] Clarke L E, Liddelow S A, Chakraborty C, et al. Normal aging induces A1-like astrocyte reactivity[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2018, 115(8): E1896–E1905.
- [38] Yao K, Zu H B. Microglial polarization: novel therapeutic mechanism against Alzheimer's disease[J]. *Inflammopharmacology*, 2020, 28(1): 95–110.
- [39] Grimaldi A, Pediconi N, Oieni F, et al. Neuroinflammatory processes, A1 astrocyte activation and protein aggregation in the retina of Alzheimer's disease patients, possible biomarkers for early diagnosis[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2019, doi: 10.3389/fnins.2019.00925.
- [40] Park H J, Oh S H, Kim H N, et al. Mesenchymal stem cells enhance α -synuclein clearance via M2 microglia polarization in experimental and human parkinsonian disorder[J]. *Acta Neuropathologica*, 2016, 132(5): 685–701.
- [41] De Taboada L, Yu J, El-Amouri S, et al. Transcranial laser therapy attenuates amyloid- β peptide neuropathology in amyloid- β protein precursor transgenic mice[J]. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 2011, 23(3): 521–535.
- [42] Grillo S L, Duggett N A, Ennaceur A, et al. Non-invasive infra-red therapy (1072 nm) reduces β -amyloid protein levels in the brain of an Alzheimer's disease mouse model, TASTPM[J]. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 2013, 123: 13–22.
- [43] Farfara D, Tuby H, Trudler D, et al. Low-level laser therapy ameliorates disease progression in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Journal of Molecular Neuroscience*, 2015, 55(2): 430–436.
- [44] 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[J]. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 2018, 4: 54–63.
- [45] Purushothuman S, Johnstone D M, Nandasena C, et al. Photobiomodulation with near infrared light mitigates Alzheimer's disease-related pathology in cerebral cortex – evidence from two transgenic mouse models[J]. *Alzheimer's Research & Therapy*, 2014, doi: 10.1186/alzrt232.
- [46] Purushothuman S, Johnstone D M, Nandasena C, et al. Near infrared light mitigates cerebellar pathology in transgenic mouse models of dementia[J]. *Neuroscience Letters*, 2015, 591: 155–159.
- [47] Da Luz Eltchechem C, Salgado A S I, Zângaro R A, et al. Transcranial LED therapy on amyloid- β toxin 25–35 in the hippocampal region of rats[J]. *Lasers in Medical Science*, 2017, 32(4): 749–756.
- [48] 黄琼. 老年阿尔茨海默病神经内科诊断及治疗研究[J]. *当代医学*, 2018(5): 35–36.
- [49] Wijesinghe P, Shankar S K, Yasha T C, et al. Vascular contributions in Alzheimer's disease-related neuropathological changes: First autopsy evidence from a South Asian aging population[J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2016, 54(4): 1607–1618.
- [50] Shcherbatykh I, Carpenter D O. The role of metals in the etiology of Alzheimer's disease[J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2007, 11(2): 191–205.
- [51] 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[J]. *Photomedicine and Laser Surgery*, 2017, 35(8): 432–441.
- [52] 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]. *Journal of Neurology and Neuroscience*, 2017, doi: 10.21767/2171-6625.1000176.
- [53] Arakelyan H S. Treatment of alzheimer's disease with a combination of laser, magnetic field and chromo light (colour) therapies: A double-blind controlled trial based on a review and overview of the etiological pathophysiology of alzheimer's disease[J]. *Laser Therapy*, 2005, 14(1): 19–28.
- [54] De Taboada I V. Dementia and cognitive impairment reduction after laser transcatheter treatment of Alzheimer's disease[J]. *World Journal of Neuroscience*, 2015, 5(3): 189–203.

- [55] 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[J]. *Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery*, 2019, 37(3): 133–141.
- [56] 李昕, 谢佳利, 侯永捷, 等. 脑电特征分析在阿尔茨海默症临床研究中的应用[J]. *中国生物医学工程学报*, 2016, 35(2): 234–240.
- [57] Zomorodi R, Saltmarchet A E, Loheswaran G, et al. Complementary EEG evidence for a significantly improved Alzheimer's disease case after photobiomodulation treatment[J]. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 2017, 13(7): P621.
- [58] Henderson T A, Morries L D. Near-infrared photonic energy penetration: Can infrared phototherapy effectively reach the human brain? [J]. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2015, 11: 2191–2208.
- [59] Yuan Y, Cassano P, Pias M, et al. Transcranial photobiomodulation with near-infrared light from childhood to elderliness: simulation of dosimetry[J]. *Neurophotonics*, 2020, 7(1): 015009.
- [60] Tian F, Varghese J, Tran A, et al. Effects of wavelength on transcranial laser stimulation: a Monte Carlo simulation study based on standard brain model (Conference Presentation) [C]//*Proceedings Volume 11221, Mechanisms of Photobiomodulation Therapy XV*. San Francisco: SPIE, 2020, doi: 10.1117/12.2545286.

Research progress of photobiomodulation for Alzheimer's disease

XU Guodong¹, LV Zeping^{2,3*}, WANG Daifa^{4*}, GUO Rong^{4*}

1. Department of Infectious Disease, The People's Hospital of Danyang, Affiliated Danyang Hospital of Nantong University, Danyang 212300, China
2. Rehabilitation Hospital Affiliated to National Research Center for Rehabilitation Assistive Devices, Beijing 100176, China
3. Beijing Key Laboratory of Assistive Technology for Rehabilitation of Elderly Dysfunction, Beijing 100176, China
4. School of Biological Science and Medical Engineering, Beihang University, Beijing 100083, China

Abstract Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease with progressive memory loss and cognitive impairment. Photobiomodulation (PBM) is a promising and innovative therapy for AD treatment. This article reviews the mechanisms of action of PBM for AD treatment and related animal experiments and clinical studies, then analyzes the feasibility, effectiveness, research priorities and challenges of PBM for AD treatment, and finally summarizes the future research trends of PBM for AD treatment, so as to provide a reference for follow-up research.

Keywords Alzheimer's disease; photobiomodulation; non-invasive treatment ●



(责任编辑 刘志远)