

文章编号: 0258-7025(2009)09-2251-06

激光或单色光引起非视觉细胞信号转导的现象与机理

刘承宜¹ 朱玲¹ 段锐² 刘颂豪^{1,3}

¹华南师范大学 激光运动医学实验室, 广东 广州 510006

²Department of Molecular Biology and Genetics, Johns Hopkins University School of Medicine,
Baltimore, Maryland 21205

³华南师范大学 信息光电子科技学院, 广东 广州 510006

摘要 激光或单色光(LI)对生物系统存在光生物调节作用(PBM)。LI与细胞分子的量子力学相互作用决定了PBM的剂量关系。低强度LI(LIL)(~ 10 mW/cm²)的PBM主要由状态依赖的视觉外光信号转导所介导。中等强度LI(MIL)($10^2 \sim 10^3$ mW/cm²)的PBM主要由活性氧介导。它们都支持PBM的生物信息模型(biological information model of PBM, BIMP)。细胞的信号转导通路可以分为两类,Gs蛋白介导的通路为通路1,蛋白激酶C和丝裂原活化蛋白激酶等其他信号通路为通路2。目前发现的光信号转导通路几乎都属于通路2,但BIMP预言了通路1的存在。

关键词 医用光学; 光信号转导; 活性氧; 剂量关系

中图分类号 Q631; Q253 文献标识码 A doi: 10.3788/CJL20093609.2251

Phenomena and Mechanism of Laser Irradiation or Monochromatic Light Induced Extraocular Phototransduction

Liu Chengyi¹ Zhu Ling¹ Duan Rui² Liu Songhao^{1,3}

¹Laboratory of Laser Sports Medicine, South China Normal University,
Guangzhou, Guangdong 510006, China

²Department of Molecular Biology and Genetics, Johns Hopkins University School of Medicine,
Baltimore, Maryland 21205, USA

³School for Information and Optoelectronic Science and Engineering, South China Normal University,
Guangzhou, Guangdong 510006, China

Abstract There is the photobiomodulation (PBM) of laser irradiation or monochromatic light (LI) on biosystems. The quantum mechanics of the interaction of LI and cellular molecules determines PBM dosage. The PBM of low intensity LI, ~ 10 mW/cm², is mainly mediated by state-dependent extraocular phototransduction, but the PBM of moderate intensity LI, $10^2 \sim 10^3$ mW/cm², is mainly mediated by reactive oxygen species mediated signal transduction, both of which support our biological information model of PBM (BIMP). The signal transduction pathways can be classified as two kinds, pathway 1 mediated by the Gs protein mediated pathways, and pathway 2 mediated by the other pathways such as protein kinase Cs mediated pathways and mitogen-activated protein kinase mediated pathways. Almost all the present pathways found to mediate PBM belong to pathway 2, but pathway 1 mediated PBM has been predicted according to BIMP.

Key words medical optics; phototransduction; reactive oxygen species; dosage

收稿日期: 2008-07-02; 收到修改稿日期: 2008-09-28

基金项目: 国家自然科学基金(60878061)和国家 973 计划(2005CB523502)资助项目。

作者简介: 刘承宜(1963—),男,教授,博士生导师,主要从事光生物调节作用的研究。E-mail: liutcy@scnu.edu.cn

1 引 言

光生物调节作用(Photobiomodulation, PBM)是激光或单色光(Laser irradiation or monochromatic light, LI)对生物系统的一种调节作用,它刺激或抑制生物功能,但不会产生不可逆损伤。用于 PBM 的 LI 通常是低强度 LI(Low intensity LI, LIL)($\sim 10 \text{ mW/cm}^2$)。但是,只要辐射时间足够短,不会损伤细胞或细胞器,中等强度 LI(Moderate intensity LI, MIL)($10^2 \sim 10^3 \text{ mW/cm}^2$)也具有 PBM。LIL 和 MIL 的 PBM 分别简称为 LPBM 和 MPBM。本文从光信号转导的角度综述 PBM 现象。

细胞膜上的视色素受体吸收光子引起视觉细胞产生电信号的过程称为光信号转导。其中膜上视色素受体视紫质是光子受体,转导蛋白是光受体特异的 G 蛋白,前者吸收光子引起后者构型改变,作用于其效应酶环鸟苷酸(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)磷酸二酯酶。刘承宜等^[1]提出了非视觉细胞 PBM 的光信号转导机理。Campbell 等^[2]发现膝盖后搁窝 3 h 的明光照射可以引起体温和唾液褪黑素的生理节律发生变化,并进一步提出了视觉外光信号转导(extraocular phototransduction, EPT)的概念来予以解释。然而, Yamazaki 等^[3]没有在叙利亚鼠的视觉外的节律系统发现光受体。Wright 等^[4]重复了 Campbell 等的实验,但没有发现类似的结果。本实验室在 2001 年首次发现了 EPT 现象^[5]。随后人们陆续发现了许多 EPT 现象。细胞的信号转导通路可以分为两类,Gs 蛋白介导的通路为通路 1,其他信号通路为通路 2。通路 2 包括 Gi 蛋白、Gq 蛋白、酪氨酸蛋白激酶(protein tyrosine kinases, PTKs)、磷脂酶 C(phospholipase C, PLC)、蛋白激酶 C(protein kinase Cs, PKCs)、磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI-3K)和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)等介导的信号通路。目前发现的光信号转导通路基本上都属于通路 2。本文将在讨论 PBM 动力学的基础上综述这些发现。

2 光生物调节作用的动力学

一个复杂的过程是由大量子过程构成的,每个子过程都有一个速率,关键过程是其中速率最小的子过程。换句话说,关键过程就是复杂过程的瓶颈。PBM 的动力学试图揭示 PBM 的关键过程,并进一

步讨论 PBM 的剂量关系。尽管 PBM 的现象和机理已经开展大量的研究,但 PBM 的动力学却开展得很少。不但影响了 PBM 机理研究的深入,而且阻碍了临床应用中非常急需的剂量关系研究。

细胞 PBM 的原初过程就是细胞分子与 LI 的相互作用。分子有许多状态,每个状态都有自己的能量。这些能量是不连续的,它们由低到高排成能级。例如,能量最低的状态 $|n\rangle$ 称为基态,其能量为 E_n ;其他状态称为激发态,例如激发态 $|k\rangle$ 的能量为 E_k 。在辐射时间 t 内受到角频率为 ω 、强度为 I 的 LI 的作用,分子的状态由基态 $|n\rangle$ 激发到激发态 $|k\rangle$ 。表征激发态的波函数中,基态 $|n\rangle$ 的系数为 $\langle k|n\rangle$

$$\langle k|n\rangle = \frac{1}{2\hbar} \sqrt{ID_{kn}} \frac{1 - \exp[i(\omega_{kn} - \omega)t]}{\omega_{kn} - \omega}, \quad (1)$$

式中 \hbar 为约化的普朗克常数, D_{kn} 是跃迁矩阵元, i 是虚数, $\omega_{kn} = (E_n - E_k)/\hbar$ 。分子的跃迁速率为^[6]

$$r = \frac{d}{dt} |\langle k|n\rangle|^2 = \frac{1}{2\hbar^2} |D_{kn}|^2 I \frac{\sin(\omega_{kn} - \omega)t}{\omega_{kn} - \omega}. \quad (2)$$

如果与 LI 发生作用的全同蛋白质分子在细胞或细胞器的膜上,当全同分子相关的功能远离功能内稳态时,全同分子可以相互合作形成相干态,细胞发生状态改变的速率为^[6]

$$R = \frac{1}{2\hbar^2} C_k N^2 |D_{kn}|^2 I \frac{\sin(\omega_{kn} - \omega)t}{\omega_{kn} - \omega}, \quad (3a)$$

式中 N 和 C_k 分别为全同分子的数目和激发态的量子常数。对于共振跃迁 $\omega_{kn} = \omega$,光子的能量 $\hbar\omega$ 刚好为分子发生能级跃迁所需要的能量 $\hbar\omega_{kn} = E_n - E_k$,跃迁速率为

$$r_r = \frac{1}{2\hbar^2} |D_{kn}|^2 It, \quad (4a)$$

这就是光化学中的倒易规则(Bunsen-Roscoe定律)^[7]。它表明,只要光的剂量 It 是一个常数,光化学响应不依赖于光强 I 和辐射时间 t 。

根据细胞 PBM 的原初过程及其跃迁速率(3a)或(4a)式,介导细胞 PBM 的通路可以分为两类,特异性通路由 LI 与内源性光敏剂等色素的共振作用所介导^[8], (4a)式成立;非特异性通路由 LI 与细胞或细胞器膜上蛋白质的非共振作用所介导, (3a)式成立。内源性光敏剂包括膜束缚的细胞色素 b558 构成的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶、核黄素和血红蛋白等。内源性光敏剂的浓度很低。

LPBM 主要由非特异性通路介导,MPBM 主要由特异性通路介导^[6]。

关键过程就是限速过程。在农业化学中,光降解是表层土壤中控制许多农业化学过程的命运和化学成分的关键过程^[9]。对于细胞 PBM,我们提出了细胞 PBM 的关键过程假定(key process hypothesis of cellular PBM, KPHCP)^[10]。根据 KPHCP,细胞 PBM 的原初过程是细胞 PBM 的关键过程,(3a)和(4a)两式决定了细胞 PBM 的剂量关系。因此,(3a)式适用于非特异性通路介导的响应(non-specific pathway mediated response, NSPR)

$$\text{NSPR} \propto I \frac{\sin(\omega_{kn} - \omega)t}{\omega_{kn} - \omega}, \quad (3b)$$

倒易规则(4a)式适用于特异性通路介导的响应(specific pathway mediated response, SPR)

$$\text{SPR} \propto It, \quad (4b)$$

因此,(3)和(4)两式分别可能为 LPBM 和 MPBM 的剂量关系。KPHCP 得到应用研究^[10, 11]的支持。

根据(3)式,倒易规则不成立,固定照射剂量下的 LPBM 存在一个极大值。引入

$$T = (\omega_{kn} - \omega)t, \quad (5)$$

根据(3a)式可以得到

$$R = \frac{1}{2\hbar^2} C_k N^2 |D_{kn}|^2 It \frac{\sin T}{T}, \quad (6)$$

方程两边分别对辐射时间求导数可以得到

$$\frac{dR}{dt} = \frac{1}{2\hbar^2} I C_k N^2 |D_{kn}|^2 (\cos T - \sin T/T), \quad (7)$$

令上述导数为零,可以推出 $T = T_0$ 时,跃迁速率和 LPBM 达到极大值

$$T_0 \cos T_0 = \sin T_0, \quad (8)$$

根据(5)式和(8)式,最佳 T_0 和最佳辐射时间 t_0 不依赖于照射剂量。在 528 mJ/cm^2 和 2130 mJ/cm^2 两个固定照射剂量,研究了低强度 810 nm GaAlAs 半导体激光对 NIH 3T3 成纤维细胞增殖的影响,发现 LPBM 存在极大值,而且两个照射剂量的极大值点辐射时间是相同的^[10]。这个结果是对 KPHCP 的直接支持。

3 光信号转导的非特异通路

LPBM 主要由非特异性通路所介导^[6]。换句话说,非特异性通路介导的 EPT 可以在 LPBM 中发现。值得注意的是这些 EPT 现象都是由中国的研

究者发现的。

我们观察到第一个 EPT 现象。 300 mJ/cm^2 的低强度 He-Ne 激光(low intensity He-Ne laser, LHNL)照射 100 s 可以诱导中性粒细胞(polymorphonuclear neutrophils, PMNs)呼吸爆发。分别用 PTK, PLC 和 PKC 等蛋白酶的抑制剂研究了 LHNL 启动的 EPT,发现抑制 PTK 可以完全抑制呼吸爆发,但抑制 PLC 或 PKC 只能部分抑制呼吸爆发。这个研究表明,PTKs 在 LHNL 诱导的呼吸爆发中起到关键性的作用,“PTKs—PLC—PKC—NADPH 氧化酶”可能介导了 LHNL 诱导的 EPT。

Y. Zhang 等^[12]用 cDNA 芯片观察到第二个 LIL 启动的 EPT 现象。 628 nm 的 LIL 可以调节人的成纤维细胞的功能。基因表达模式分析表明,受 LIL 调节的 111 个基因可以分为 10 大功能。研究发现,P38/MAPK 和血小板生长因子通路介导了 LIL 对细胞生长的促进作用。

第三个工作是用荧光共振能量转移技术(fluorescence resonance energy transfer, FRET)观察到的。血清剥夺 24 h 后,人肺腺癌 ASTC-a-1 细胞用 0.8 J/cm^2 的 LHNL 照射。Gao 等^[13]用 FRET 成像研究表明,LPBM 是由 PKC 所介导的。新生牛血清(newborn calf serum, NCS)浓度降低到 1% 所培养的细胞就开始凋亡。Gao 等所用 NCS 浓度正是 1%。因此,Gao 等所发现的信号转导通路所介导的应该是 LIL 对细胞凋亡的抑制作用。

C. H. Chen 等^[14]用 0.15 mW/cm^2 的 LHNL 照射人的脐带静脉血管内皮细胞,发现 LHNL 对细胞增殖、迁移和一氧化氮(nitric oxide, NO)分泌的促进作用。他们的进一步研究发现,LHNL 所诱导的内皮 NO 合酶(endothelial NO synthase, eNOS)的表达可以被 PI-3K 抑制剂所抑制,因此,PI-3K 介导了 LHNL 的 EPT。

地塞米松(dexamethasone, DEX)诱导的 C2C12 肌管萎缩可以作为胆固醇肌病的细胞模型。来自发光二极管的 640 nm 红光(red light at $640 \pm 15 \text{ nm}$ from light emitting diode, RLED 640)照射该模型可以作为胆固醇肌病 PBM 治疗的细胞模型。本实验室用 MAPK 和细胞外信号调节蛋白激酶(extracellular signaling regulated kinase, ERK)激酶(MAPK and ERK kinase, MEK)抑制剂和 PI-3K 抑制剂分别研究了其中的信号转导机制^[15]。发现 MEK 介导了 $1 \mu\text{mol/L}$ 的 DEX 诱导的 C2C12 肌管萎

缩,PI-3K介导了 3.5 mW/cm^2 的RLED640照射胆固醇肌病细胞模型300 s对蛋白质降解的抑制作用。

我们分别发现了LHNL对红细胞变形性的调节是由G蛋白介导和膜水通道蛋白aquaporin-1介导的^[16]。红细胞部分脱水可以形成变形功能低下的棘红细胞。用 $200\text{ }\mu\text{mol/L}$ 的G蛋白抑制剂GDP- β -S孵育棘红细胞,然后用 5 mW 的LHNL照射5 min。研究发现,LHNL可以改善棘红细胞的变形性,但加入GDP- β -S可以阻断LHNL的PBM。用 $1\sim 5\text{ mW}$ 的LHNL照射棘红细胞 $5\sim 30\text{ min}$,并用aquaporin-1抑制剂 HgCl_2 研究aquaporin-1的作用。研究发现, 4.4 mW/cm^2 的LHNL促进棘红细胞变形性的最佳剂量是 1.3 J/cm^2 ,但加入 HgCl_2 可以阻断LHNL的PBM。

β 淀粉样蛋白(amyloid- β protein, $\text{A}\beta$) 25-35诱导的PC12细胞凋亡是阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease, AD)的细胞模型。发现 0.09 mW/cm^2 的RLED 640照射60 min可以抑制 $\text{A}\beta$ 25-35诱导的PC12细胞凋亡^[17]。进一步研究发现, $\text{A}\beta$ 25-35诱导细胞cAMP升高,RLED 640照射进一步促进cAMP升高,前者诱导凋亡,后者则通过分泌抗凋亡因子抑制凋亡^[18]。L. Zhang等^[19]发现 0.52 mW/cm^2 的LHNL照射 $5\sim 40\text{ min}$ 也可以抑制 $\text{A}\beta$ 25-35诱导的PC12细胞凋亡,FRET研究发现了PKC的介导作用。

4 活性氧介导的光信号转导

尽管过量的活性氧(reactive oxygen species, ROS)是有害的,生理浓度的ROS可以作为信号分子介导细胞迁移和生长等功能^[20]。氧化应激影响MAPK信号通路^[21]。低水平的ROS激活ERK介导的MAPK通路,细胞增殖、分化或存活。中等水平ROS激活应激信号c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)或p38介导的MAPK通路,细胞存活或凋亡。高水平ROS引起细胞凋亡或坏死。ROS可以用剂量依赖的方式增加蛋白激酶B(protein kinase B, the cellular homologue of the transforming v-Akt)的磷酸化,促进PI-3K的迅速激活,激活核因子 κB (nuclear factor- κB , $\text{NF}\kappa\text{B}$)^[21]。受体激活可以产生ROS,ROS的扩散寿命很短。ROS在恰当的亚细胞器定位是激活特定的氧化还原信号所必需的。MIL诱导的ROS是一种广泛发现的局部信号。Wu等^[21]研究了中等强度He-Ne激光(Moderate intensity

He-Ne laser, MHNL)(200 mW/cm^2)对ASTC-a-1细胞的凋亡作用,发现ROS在线粒体中产生,MHNL照射后60 min达到最高峰。Zhang等^[22]用FRET研究了MHNL(64.4 mW/cm^2)对HeLa细胞中Src的激活作用,发现这种激活也是由ROS直接介导的。

一个以色列小组研究了 177 mW/cm^2 的MHNL对小鼠骨骼肌卫星细胞i28^[23,24]的PBM。MHNL影响5%马血清中培养的pmi28细胞增殖,剂量依赖满足钟形曲线,峰值照射时间为3 s。静息的i28细胞剥夺NCS 36 h会引起细胞凋亡,但这个过程可以被3 s MLHN照射变为增殖,其信号转导通路为PI-3K/Akt和Ras/Raf/ERK。10 s MHNL照射5%马血清培养的细胞的DNA合成低于对照组,可能是所产生的ROS水平太高,引起了细胞凋亡,这个现象支持MPBM是由ROS介导的。

Schieke等^[25]用 333 mW/cm^2 (MIL)的短波红外($760\sim 1400\text{ nm}$)(infrared A, IRA)照射人真皮成纤维细胞1 h,发现基质金属蛋白酶1表达增加,其信号通路为MAPK/ERK1/2。p38 MAPK也被激活,但不介导基质金属蛋白酶1的表达,这可能是MIL长期照射所产生的较高水平的ROS启动的MAPK的应激信号通路。Miyata等^[26]用 231 mW/cm^2 的GaAlAs半导体810 nm激光(MIL)照射牙髓细胞90 s,发现MIL激活了MAPK/ERK通路,但没有激活p38 MAPK和JNK通路。

长波紫外($320\sim 400\text{ nm}$)(ultraviolet A (320~400 nm), UVA)照射引起ROS的增加和MAPK的激活^[27]。LIL和MIL分别激活MAPK/ERK和p38/JNK MAPK。 $40\sim 44\text{ mW/cm}^2$ 的UVA($360\sim 400\text{ nm}$)照射人的皮肤成纤维细胞(human skin fibroblasts, HSFs)大约12 min,所激活的MAPK与单线态氧 $^1\text{O}_2$ 对MAPK的激活是相似的,p38和JNK被短暂激活,但ERK不受影响^[28]。UVA诱导的p38的磷酸化被单线态氧清除剂所抑制,但不受羟基自由基清除剂的影响^[28]。因此,UVA的PBM是由单线态氧所介导的。用自由基清除剂预处理黑素细胞,则 0.2 mW/cm^2 的UVA(365 nm)照射500 s所激活的ERK通路被抑制^[29]。在UVA照射的黑素细胞中,没有发现DNA损伤^[29],这说明ERK的活化来自ROS作用的上游或者酪氨酸激酶受体,而不是来源于DNA损伤。对于NCTC 2544角化细胞, 4 mW/cm^2 的UVA分别照射25,50,75和100 min可以诱导激活蛋白1的激

活,这个激活是由 ROS 激活的 MAPK/ERK 介导的^[30]。

5 光生物调节作用的生物信息模型

我们提出的光生物调节作用的生物信息模型 (biological information model of photobiomodulation, BIMP) 将不同剂量段的光信号与信号转导通路联系起来^[31]。

PBM 具有剂量段效应。剂量段从低到高,分别命名为剂量 1, 剂量 2, …。在固定辐射时间的条件下,研究了 LHNL 对 HSF 的细胞增殖和胶原合成的影响^[32]。研究发现,在剂量段 1 (16 mJ/cm^2 , 24 mJ/cm^2) 和剂量段 2 (298 mJ/cm^2 , 503 mJ/cm^2 , 97 mJ/cm^2), LHNL 分别抑制和促进 HSF 细胞增殖;在剂量段 2 (401 mJ/cm^2 , 526 mJ/cm^2) 和剂量段 3 (714 mJ/cm^2 , 926 mJ/cm^2 , 1539 mJ/cm^2 和 1727 mJ/cm^2), LHNL 分别抑制和促进 HSF 胶原合成。

可见光分为红、橙和黄等暖色,绿、蓝和紫等冷色。BIMP 将所讨论的颜色范围扩展到包括 UVA 和 IRA,冷色包括 UVA,暖色包括 IRA。正如前言中指出的,细胞的信号转导通路分为两类,Gs 蛋白介导的通路为通路 1,其他信号通路为通路 2。根据 BIMP,不同剂量段的 LI 所激活的信号转导通路是不同的。BIMP 将第 n 个剂量段 LI 激活信号转导通路的模式记为 BIMP n 。根据 BIMP ($2n-1$) ($n=1, 2, \dots$), 在第 $2n-1$ 剂量段,冷色 LI 和暖色 LI 分别激活通路 2 和通路 1。根据 BIMP $2n$ ($n=1, 2, \dots$), 在第 $2n$ 剂量段,冷色 LI 和暖色 LI 分别激活通路 1 和通路 2。

对于非特异性通路介导的光信号转导,LHNL (暖色)对 PMN^[5],人的脐带静脉血管内皮细胞^[15]和 ASTC-a-1^[13,14]的 PBM,628 nm 红光(暖色)对成纤维细胞的 PBM^[12]和 RLED 640 对 C2C12 肌管的 PBM^[16]都由通路 2 所介导,BIMP 2 成立。对于 $\text{A}\beta_{25-35}$ 诱导的 PC12 细胞凋亡,本实验室发现 0.09 mW/cm^2 的 RLED 640 作用 60 min (剂量 1) 的抑制作用是由 cAMP 介导的 (BIMP1 成立)^[18]; Zhang 等发现 0.52 mW/cm^2 的 LHNL 照射 5~40 min (剂量 2) 的抑制作用是由 PKC 介导的 (BIMP2 成立)^[19]。

对于 ROS 介导的光信号转导,UVA (冷色)对成纤维细胞的 PBM 由 MAPK 介导^[27],BIMP 1-3 成立。MHNL (暖色)对骨骼肌卫星细胞^[23]和骨骼

肌成肌细胞^[24]的 PBM,IRA (暖色)对成纤维细胞的 PBM^[25]和 GaAlAs 半导体 810 nm 激光对牙髓细胞的 PBM^[26]由 MAPK 介导,BIMP 4 成立。Src 的激活属于通路 2,MHNL 诱导的 Src 激活^[22]满足 BIMP2。

目前发现的 EPT 通路几乎都属于通路 2。虽然 EPT 通路研究不多,但大量的 PBM 现象支持 BIMP。当然,已有的 EPT 通路研究还非常初步,需要开展深入的研究。

6 结 论

LIL 的 EPT 与光信号转导是有区别的。光信号转导是视觉细胞的正常功能,但 LIL 对功能不正常的细胞才存在 EPT。根据(1)和(4)两式,NSPR 远远小于 SPR,NSPR 几乎是不可能发生的。然而,根据全同粒子模型^[31],NSPR 可以被非线性放大。细胞膜上介导非特异性通路的分子有 $10^3 \sim 10^4$ 个。所有介导非特异性通路的分子是全同的,它们可以按照量子力学形成相干态。这些相干态可以分为超辐射态和亚辐射态两类。超辐射态的跃迁速率是分子数目的非线性函数,因此,超弱的非共振作用可以得到非线性放大,(1)式变成(3)式。亚辐射态的跃迁速率为零。研究表明^[31],膜分子处于亚辐射态的细胞的功能是最佳的,细胞处于功能内稳态,LPBM 没有效应;膜分子处于超辐射态的细胞的功能低下,细胞远离功能内稳态,LPBM 能产生可以观察到的效应。

参 考 文 献

- 1 C. Y. Liu, Y. Q. Gao, S. H. Liu. Light-cell interaction: quasi-hormone model and time theory[C]. *SPIE*, 1996, **2887**:140~151
- 2 S. S. Campbell, P. J. Murphy. Extraocular circadian phototransduction in humans[J]. *Science*, 1998, **279** (5349): 396~399
- 3 S. Yamazaki, M. Goto, M. Menaker. No evidence for extraocular photoreceptors in the circadian system of the Syrian hamster[J]. *J. Biol. Rhythms*, 1999, **14**(3):197~201
- 4 K. P. Wright, C. A. Czeisler. Absence of circadian phase resetting in response to bright light behind the knees [J]. *Science*, 2002, **297**(5581): 571~571
- 5 R. Duan, C. Y. Liu, Y. Li *et al.*. Signal transduction pathway involved in low intensity He-Ne laser - induced respiratory burst in bovine neutrophils: a potential mechanism of low intensity laser biostimulation[J]. *Lasers Surg. Med.*, 2001, **29**(2): 174~178
- 6 C. Y. Liu, J. L. Jiao, X. Y. Xu *et al.*. Photobiomodulation: phenomenology and its mechanism[C]. *SPIE*, 2005, **5630**: 185~191
- 7 T. Karu. *The Science of Low-Power Laser Therapy* [M]. Amsterdam: Gordon and Breach Science Publishers. 1998. 45~

60

- 8 R. Lubart, M. Eichler, R. Lavi *et al.*. Low-energy laser irradiation promotes cellular redox activity[J]. *Photomed Laser Surg.*, 2005, **23**(1): 3~9
- 9 A. Ciani, K. U. Goss, R. P. Schwarzenbach. Photodegradation of organic compounds adsorbed in porous mineral layers: determination of quantum yields[J]. *Environ. Sci. Technol.*, 2005, **39**(17): 6712~6720
- 10 Cheng Lei. Key process of cellular photobiomodulation of low intensity laser irradiation[D]. MS thesis, South China Normal University, 2007, 50~66
程 蕾. 细胞低强度激光光生物调节作用的关键过程[D]. 华南师范大学硕士论文, 2007, 50~66
- 11 Wu Min, Liu Chengyi, Cheng Lei *et al.*. Dosage of photonic response of biosystems[J]. *Chinese J. Laser Surg. Med.*, 2006, **15**(1): 56~58
吴 敏, 刘承宜, 程 蕾 等. 生物系统光响应的剂量关系[J]. 中国激光医学杂志, 2006, **15**(1): 56~58
- 12 Y. Zhang, S. Song, C. Fong *et al.*. CDNA microarray analysis of gene expression profiles in human fibroblast cells irradiated with red light[J]. *J. Invest. Dermatol.*, 2003, **120**(5): 849~857
- 13 X. Gao, T. Chen, D. Xing *et al.*. Single cell analysis of PKC activation during proliferation and apoptosis induced by laser irradiation[J]. *J. Cell Physiol.*, 2006, **206**(2): 441~448
- 14 C. H. Chen, H. S. Hung, S. H. Hsu. Low-energy laser irradiation increases endothelial cell proliferation, migration, and eNOS gene expression possibly via PI3K signal pathway[J]. *Lasers Surg. Med.*, 2008, **40**(1): 46~54
- 15 P. Huang, C. Y. Liu, J. Huang *et al.*. PI3K mediated photobiomodulation on dexamethasone induced C2C12 myotube atrophy[J]. *Lasers Surg. Med.*, 2008, **40**(S20): 107
- 16 G. Luo, Y. Zhao, C. Y. Liu *et al.*. Membranotropic photobiomodulation on red blood cell deformability[J]. *Progress in Biomedical Optics and Imaging*, 2007, **8**(36): 653424-1~11
- 17 R. Duan, L. Zhu, C. Y. Liu *et al.*. Light emitting diode irradiation protect against the amyloid beta 25-35 induced apoptosis of PC12 cell in vitro[J]. *Lasers Surg. Med.*, 2003, **33**(3): 199~203
- 18 L. Zhu, B. Hu, C. Y. Liu. Mechanism of inhibition of red light on amyloid beta 25-35 peptides induced PC12 cell apoptosis[J]. *Lasers Surg. Med.*, 2008, **40**(S20): 108
- 19 L. Zhang, D. Xing, D. Zhu *et al.*. Low-power laser irradiation inhibiting Abeta25-35-induced PC12 cell apoptosis via PKC activation[J]. *Cell Physiol. Biochem.*, 2008, **22**(1-4): 215~222
- 20 W. Dröge. Free radicals in the physiological control of cell function[J]. *Physiol. Rev.*, 2002, **82**(1): 47~95
- 21 S. Wu, D. Xing, F. Wang *et al.*. Mechanistic study of apoptosis induced by high-fluence low-power laser irradiation using fluorescence imaging techniques[J]. *J. Biomed. Opt.*, 2007, **12**(6): 064015
- 22 J. Zhang, D. Xing, X. Gao. Low-power laser irradiation activates Src tyrosine kinase through reactive oxygen species-mediated signaling pathway[J]. *J. Cell Physiol.*, 2008, **217**(2): 518~528
- 23 G. Shefer, U. Oron, A. Irintchev *et al.*. Skeletal muscle cell activation by low-energy laser irradiation: a role for the MAPK/ERK pathway[J]. *J. Cell Physiol.*, 2001, **187**: 73~80
- 24 G. Shefer, I. Barash, U. Oron *et al.*. Low-energy laser irradiation enhances de novo protein synthesis via its effects on translation-regulatory proteins in skeletal muscle myoblasts[J]. *Biochim. Biophys. Acta*, 2003, **1593**: 131~139
- 25 S. Schieke, H. Stege, V. Kurten *et al.*. Infrared-A radiation-induced matrix metalloproteinase 1 expression is mediated through extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation in human dermal fibroblasts[J]. *J. Invest. Dermatol.*, 2002, **119**(6): 1323~1329
- 26 H. Miyata, T. Genma, M. Ohshima *et al.*. Mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated protein kinase activation of cultured human dental pulp cells by low-power gallium-aluminium-arsenic laser irradiation[J]. *Int. Endod. J.*, 2006, **39**(3): 238~244
- 27 A. M. Bode, Z. Dong. Mitogen-activated protein kinase activation in UV-induced signal transduction[J]. *Sci. STKE*, 2003, **167**: RE2
- 28 L. O. Klotz, C. Pellieux, K. Briviba *et al.*. Mitogen-activated protein kinase (p38-, JNK-, ERK-) activation pattern induced by extracellular and intracellular singlet oxygen and UVA[J]. *Eur. J. Biochem.*, 1999, **260**(3): 917~922
- 29 H. Yanase, H. Ando, M. Horikawa *et al.*. Possible involvement of ERK 1/2 in UVA-induced melanogenesis in cultured normal human epidermal melanocytes[J]. *Pigment Cell Res.*, 2001, **14**(2): 103~109
- 30 M. Djavaheri-Mergny, L. Dubertret. UV-A-induced AP-1 activation requires the Raf/ERK pathway in human NCTC 2544 keratinocytes[J]. *Exp. Dermatol.*, 2001, **10**(3): 204~210
- 31 C. Y. Liu, J. L. Jiao, R. Duan *et al.*. Membrane Mechanism of Low Intensity Laser Biostimulation on a Cell[M]. Simunovic Z (Ed). *Lasers in Medicine, Surgery and Dentistry*. Croatia: European Medical Laser Association, 2003. 83~105
- 32 Chi Jinqian, Liu Chengyi, Cheng Lei *et al.*. Regulative effects of low intensity He-Ne laser irradiation on fibroblasts[J]. *Chinese J. Phys. Med. Rehabil.*, 2006, **28**(1): 15~18
池景泉, 刘承宜, 程 蕾 等. 低强度 He-Ne 激光照射对成纤维细胞功能的调节作用[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2006, **28**(1): 15~18