

激光医学原理与医用激光器

Principles of Laser Medicine and Medical Laser

刘承宜^{1,2} 刘江¹ 张燕^{1,2} 刘颂豪³

- 1 华南师范大学激光运动医学实验室, 广州 510631
2 华南师范大学生命科学学院, 广州 510631
3 华南师范大学信息光电子科技学院, 广州 510631

LIU Chengyi^{1,2} LIU Jiang¹ ZHANG Yan^{1,2} LIU Songhao³

- 1 *Laboratory of Laser Sports Medicine, South China Normal University, Guangzhou, 510631*
2 *College of Life Science, South China Normal University, Guangzhou, 510631*
3 *School for Information and Optoelectronic Science and Engineering, South China Normal University, Guangzhou, 510631*

摘 要 从发展新型医用激光器和选购医用激光器的角度综述了激光医学的原理,重点放在光生物调节作用和激光外科方面。

关键词 医用光学; 激光医学; 医用激光器; 光生物调节作用

Abstract The principle of laser medicine is reviewed from the viewpoint of developing new medical laser and choosing medical laser, with the focus on photobiomodulation and laser surgery.

Key words medical optics; laser medicine; medical laser; photobiomodulation (PBM)

中图分类号 R616.6; R730.57

1 引言

自世界上第一台激光器问世之后,激光很快应用于医学研究^[1-3]。半个世纪以来,人们不断探索各种激光器的医学应用^[4,5],这种单向应用一直占据着激光医学的主流地位^[6]。据SCI提供的影响因子,该领域前两名的权威刊物 *Laser Surg. Med* (1984年被SCI收录)和 *Laser Med. Sci.* (1992年被SCI收录)都强调了激光的主导作用。经过长期的研究积累,激光医学相关研究已逐渐上升到理论层面^[7,8]。该领域排名第三的权威刊物 *J. Clin. Laser Med. Sur.* (1998年被SCI收录)在2004年更名为 *Photomed. Laser Surg.*, 逐渐淡

化了激光的主导作用,但强调激光医学应作为一门独立的学科。本文试图陈述可以用于开发新型医用激光器和选购医用激光器的激光医学原理,重点讨论光生物调节作用和激光外科。

2 光生物调节作用

低强度医用激光器利用光生物调节作用(photobiomodulation, PBM)调节细胞、器官或组织的功能。PBM是低强度单色光或激光(low intensity monochromatic light or laser irradiation, LIL)对生物系统的一种非损伤非热的光化学调节作用。与分子发生共振作用的激光波长称为分子的特征波

长。内源性光敏剂的特征波长在可见光区域。细胞膜蛋白的特征波长比长波紫外(320~400nm)(ultraviolet A, UVA)短。LIL作用对象的基本单位是细胞,介导细胞PBM有两条通路:内源性光敏剂介导PBM的特异性通路,主要通过适量活性氧(reactive oxygen species, ROS)进行调节^[9,10];细胞膜上蛋白质分子介导PBM的非特异性通路,主要通过信号转导和基因表达进行调节,服从PBM的生物信息模型(biological information model of PBM, BIMP)^[11,12]。

如果激光波长在内源性光敏剂的特征波长附近,且产生的ROS量子效率比较高,则较低强

度的激光就会产生足以引起细胞器损伤的 ROS, 不适合用于产生 PBM。核黄素、血红蛋白(肌红蛋白)和细胞色素 C 氧化酶等内源性光敏剂特征波长附近的可见光分别为蓝光、绿光、红光与红外光。其中核黄素对蓝光的量子效率最高, 很容易通过 ROS 引起细胞器甚至细胞的损伤^[13]; 血红蛋白(肌红蛋白)对绿光的量子效率中等, 对绿光的吸收有利于提高红细胞的变形性^[14,15]; 细胞色素 C 氧化酶对红光或红外光的量子效率较低, 一般 LIL 产生的 ROS 有利于线粒体 ATP 的合成^[9,16]。

BIMP 所研究的是 LIL 与细胞的膜蛋白电子运动的非共振作用, LIL 对电子运动的非共振激发通过电子运动与核运动的耦合引起膜蛋白构型的改变, 后者启动细胞内部的信号转导或基因表达。因此, 可以将 LIL 的光谱从可见光扩展为包括 UVA 和短波红外 (700 ~ 1100nm) (Infrared A, IRA)。BIMP 将 LIL 分为 UVA、紫、蓝、绿等冷光和黄、橙、红、IRA 等暖光。光剂量是光强与光照时间的乘积。LIL 作用于生物系统的剂量关系的研究可用三种方法^[17]: 固定照射时间、固定照射光强和固定照射剂量。固定照射时间的情况下, LIL 的强度由低到高分若干剂量段^[17,18]。

BIMP 将细胞内部的生理过程分为相互拮抗的两类生理过程, 不同细胞的生理过程, 有不同的分类。细胞膜上存在大量肽类激素等信号分子的受体, 膜受体介导的信号转导包括对信号分子的识别、信息的转换和转导及效应器的活化, 其中实现信息的转换和转导的蛋白激酶构成信号转导通路。

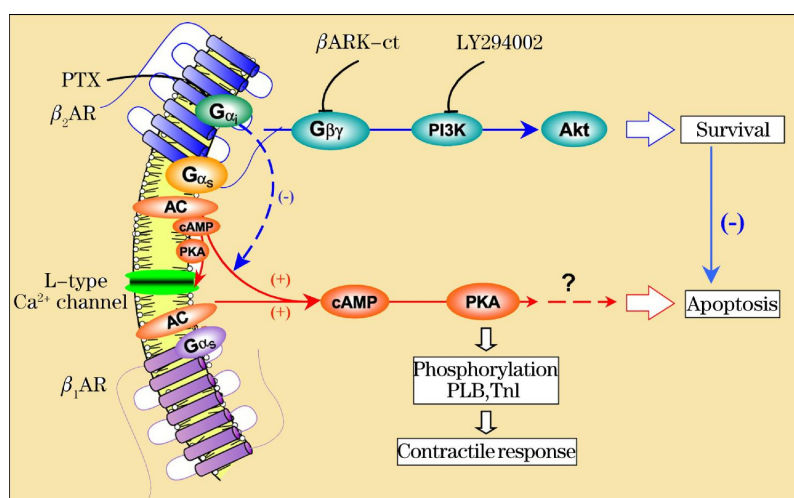


图 1 与 Gs 蛋白介导的通路相互拮抗的 Gi 通路(红色代表刺激,蓝色代表抑制)^[19]

对于血细胞、血管内皮细胞、平滑肌细胞和巨噬细胞等细胞, 可以按照信号转导通路来分类:

生理过程 1: Gs 蛋白介导的信号通路: cAMP ↑;

生理过程 2: Gq 蛋白, Gi 蛋白或受体关联酶介导的信号通路: cAMP ↓。

图 1 是信号通路拮抗的一个例子^[19], 图中 Gi 蛋白介导的蓝色通路与 Gs 蛋白介导的红色通路正好相互拮抗。

对于成纤维细胞, 可以按照细胞的功能来分类:

生理过程 1: 胶原合成

生理过程 2: 细胞分裂

LIL 在第一剂量段, BIMP 表述为 BIMP1,

暖色兴奋生理过程 1

冷色兴奋生理过程 2

据 BIMP 可知, BIMP1 的成立有一定的剂量范围。当 LIL 的剂量超过 BIMP1 成立的阈值时, 属于第二剂量段, BIMP 表述为 BIMP2:

冷色兴奋生理过程 1

暖色兴奋生理过程 2

只要特异性通路产生的 ROS 不引起细胞器或细胞损伤, 当 LIL

的剂量超过 BIMP(2n-1)成立的阈值时, 属于第 2n 剂量段, BIMP 表述为 BIMP2n=BIMP2; 当 LIL 的剂量超过 BIMP2n 成立的阈值时, 属于第 2n+1 剂量段, BIMP 表述为 BIMP(2n+1)=BIMP1。

BIMP 相继得到可见光^[20-23]、UVA^[24]和 IRA^[25]实验的直接支持和细胞水平 PBM 实验的间接支持。图 2 是 Bode 等^[24]总结的 UVA 在第 2n-1 剂量段(n=1,2,3)诱导的 MAPK 信号转导通路。MAPK 属于受体关联酶类通路, 在 BIMP 的分类中属于生理过程 2。作为冷光, UVA 在第 2n-1 剂量段激活第二类生理过程 2, 显然 BIMP(2n-1)成立。

除蓝光之外, 从 IRA 到 UVA 的各冷、暖光, 一般只要强度大约在 20mW/cm² 以下, PBM 服从 BIMP, 因此可根据 BIMP 和穿透深度等组织光学指标选择激光器。据 BIMP, 同一剂量段的冷光(暖光)的生物信息相同, 第 n 剂量段的冷光(暖光)和第 n±1 剂量段的暖光(冷光)的生物信息相同。不同波长、不同强度范围的医用激光器的价格不同, BIMP 与穿透深度等组织光学指标相结合即

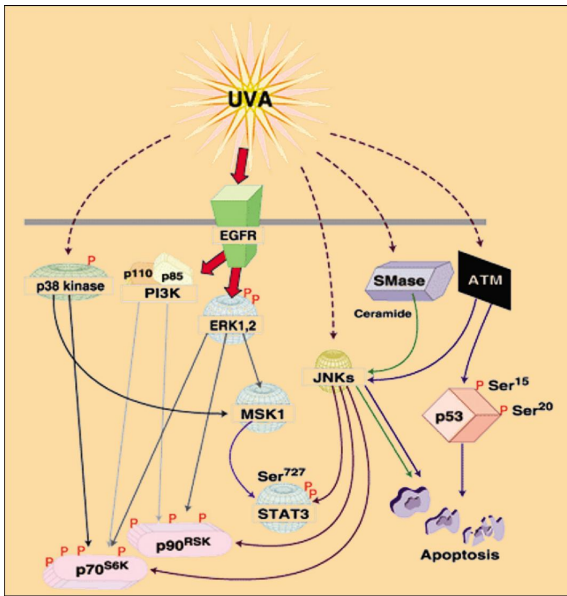


图 2 UVA 在第 $2n-1$ 剂量段 ($n=1, 2, 3$) 所诱导的 MAPK 信号转导通路^[24]

可指导研制和选购性价比高的医用激光器。

3 高强度激光手术

高强度医用激光器利用高强度激光 (high intensity laser irradiation, HIL) 的光热效应、冲击波和光声效应等进行手术。HIL 光束截面光强的分布见图 3, 其中红圈的边境是 HIL 的损伤半径, 外围是不产生损伤的低强度激光部分。HIL 手术和 PBM 在医学中的应用几乎总是各自独立发展。

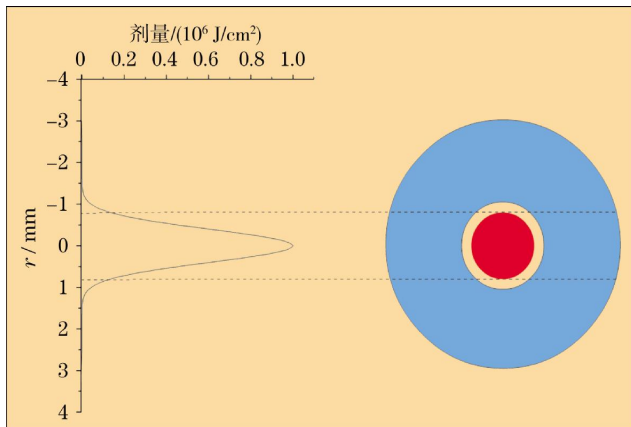


图 3 高强度激光光束截面的强度分布

本世纪初, 我们首先发现了两者的交叉效应在 HIL 手术的长期效应中扮演了非常重要的角色^[26,27]。

我们用人皮肤成纤维细胞(normal human skin fibroblasts, HSFs) 单层作为模型, 研究了高脉冲能量 Nd:YAG (1064nm) 及其 KTP 倍频 (532nm) 激光对损伤半径以外细胞的调节作用^[28]。研究发现, 对接受 1064nm 照射的 HSFs, 100mJ 照射组和 150mJ 照射组促进

未损伤细胞增殖; 对 532nm 照射的 HSFs, 100mJ 照射组抑制未损伤细胞增殖。1064nm 属于暖光, 100mJ 照射组和 150mJ 照射组在损伤半径之外的平均剂量属于第二剂量段^[28], BIMP2 成立, 因此, 它们促进 HSFs 的增殖。532nm 属于冷光, 100mJ 照射组在损伤半径之外的平均剂量属于第二剂量段^[28], BIMP2 成立, 因此抑制 HSFs 的增殖。这说明, 尽管 HIL 光束中心强度非常高, 可能损伤损伤半径以内的细胞, 但光束在

损伤半径以外的平均强度属于低强度范围, 可以对损伤半径以外的细胞产生 PBM。HIL 光束损伤半径以外的部分对没有损伤的细胞所产生的 PBM 可以简单地称为高强度激光生物调节作用(HIL biomodulation, HBM)。由此可作推论: HIL 光束在损伤半径以内可以切除组织; 损伤半径以外的 HBM 依赖于 HIL 在损伤半径以外的平均剂量^[28], 可促进剩余器官的生长乃至恢复器官的正常功能, 或抑制剩余组织的生长。这个推论在我们对心肌血管激光重建术(Transmyocardial laser revascularization, TMLR) 和激光声带切除术中 HBM 作用的系统研究中得到了证实^[26,27,29]。

TMLR 是用于解决心肌缺血症的一种外科手术, 一般采用 HIL 打孔来实现对心肌组织的供血。在 TMLR 中, 受损组织附近的成纤维细胞将迁移到受损区域, 然后增殖, 分泌出大量胶原以修复组织, 但 TMLR 通道有可能被胶原纤维或粒状组织所堵塞。Whittaker 等^[30] 采用两个剂量的 UVA 激光打孔, 发现高剂量组的隧道开放率高于低剂量组, 高剂量组的疤痕比低剂量组窄, 开放隧道的胶原纤维与隧道轴心线平行而封闭隧道的胶原纤维与隧道轴心线垂直。若隧道边缘的成纤维细胞太多, 使胶原纤维合成顺利进行的最佳方式就是胶原纤维与隧道轴心线垂直; 若成纤维细胞较少, 则可采用与轴心线平行的方式。据 BIMP, UVA 属于冷光, 低剂量组(高剂量组)促进(抑制)纤维细胞的合成, 因此导致低剂量组隧道开放率低于高剂量组。UVA 激光很贵, 可用常用的 Nd:YAG KTP 激光来代替。

杨怀安等^[31]用4只家犬的动物模型研究和100例声门型喉癌患者的临床研究探讨Nd:YAG KTP倍频激光(532nm)声带切除术后新声带形成的过程和机理,直接支持了前文的细胞模型研究推论。根据BIMP,532nm的绿光属于冷光,所用HIL损伤半径以外的平均剂量对于没有损伤的各种器官再生所需要的主要细胞属于 $2n-1$ 剂量段,HBM促进器官的再生。

HIL手术所用外科激光器种类繁多,其即刻效应也许相差不大,但长期效应相差悬殊。HIL光束损伤半径以外的平均强度是可以计算的^[28],HBM服从BIMP。与第2节讨论PBM的医学应用类似,可以根据BIMP和穿透深度等组织光学指标选择激光器。

“激光外科中的低强度激光效应”已经列为国家自然科学基金近期优先研究的课题^[32]。随着研究的深入,将会有更多的激光医学理论供医用激光器厂家和临床应用单位参考。

4 穴位的激光医学

作用于中医穴位的激光有多种。LIL对穴位的作用称为激光针刺(LIL acupuncture, LIA)^[33, 34]。HIL对穴位的作用称为激光火针(HIL acupuncture, HIA)^[35]。中等强度的单色光或激光(middle intensity monochromatic light or laser irradiation, MIL)对穴位的作用有两种方式:1)利用内源性光敏剂介导的光动力效应即光动力针灸(photodynamic acupuncture, PA);2)利用激光的热效应,产生

激光光灸(MIL moxibustion, MIM)。为了模拟中医的针,激光光斑的面积应该在毫米量级,激光穿透深度应该在厘米量级。以前激光针灸多采用He-Ne激光,其穿透深度不够,疗效不明显,目前一般采用红外光。

对于LIA, LIL对穴位细胞的PBM服从BIMP,且通过经络到达产生治疗作用^[34, 36]。可以根据BIMP和穿透深度等组织光学指标选择激光器。

对于HIA, HIL对穴位细胞的损伤相当于中医火针对穴位细胞的损伤^[35]。显然, HIL对穴位损伤的长期效应是需要伤口愈合的,可根据损伤半径外的平均强度^[28]和BIMP选择促进无损伤细胞增殖的激光参量。

对于PA, 红外光的量子效率一般很低,但可以将焦点调节在厘米量级的穿透深度,利用双光子效应获得足以产生损伤的ROS量,这种情况可以模拟针刀^[37]的效应。

5 讨论

医学界设计了循证医学这一方法来论证某种治疗方法的有效性。目前,不少激光医学方法已获得了循证医学证明。

医用激光器临床疗效的循证医学论证对医用激光器本身提出了更高的要求。首先是医用激光器的生产标准化和操作参量数字化,前者可以避免用于循证医学试验的医用激光器与用于临床的医用激光器存在差别,后者可以避免不同操作人员的个体差异。其次是医用激光器本身的稳定

性,厂家应该给出明确的稳定性测试曲线,并声明经过多长时间必须校正医用激光器的输出参量。最后也是最重要的就是医用激光器生产厂家必须获得开展医用激光器临床疗效循证医学试验的经费。循证医学试验不同于安全性测试,后者只需一定数量的病例就可以证明医用激光器临床使用的安全性,而前者则需要可以进行统计检验的一定数目的病情明确的患者,必须通过大量的临床测试,因此医用激光器生产厂家必须具有一定的经济实力。这些对我国医用激光器实验室的生产模式提出了严峻的挑战。

激光医学的循证医学研究不但坚定了患者对激光医学的信任,而且为医院选择医用激光器提供了新标准,还加大了开发新医用激光器的难度,将粗制滥造的厂家挡在了门外。随着激光疗法循证医学的进一步发展,激光医学将提供更多的理论供医用激光器生产厂家和医院参考。

收稿日期:2006-05-31

基金项目:国家自然科学基金

(60478048, 60178003和6027812)、美国激光医学会2000~2002三个年度暑期资助项目、国家博士后科学基金(2005037592)、广东省自然科学基金重点项目(20011480)、激光技术国家重点实验室开放基金以及广东省“千百十工程”优秀人才培养基金(Q02087)资助项目。

作者简介:刘承宜(1963~),男,四川大竹人,华南师范大学教授,博士生导师,主要从事光生物调节作用及其在激光医学、运动医学和康复医学中的应用研究。

E-mail: liutcy@scnu.edu.cn

参考文献

- 1 Maiman T H. Stimulated Optical Radiation in Ruby [J]. *Nature*, 1960, **187**(4736):493~494
- 2 Solon L R, Aronson R, Gould D. Physiological implications of laser beams: the very high radiation flux densities of optical masers point to important biomedical applications [J]. *Science*, 1961, **134**(3489):1506~1508
- 3 Zaret M M, Breinin G M, Schmidt H *et al.*. Ocular lesions produced by an optical maser (laser) [J]. *Science*, 1961, **134**(3489):1525~1526
- 4 Letokhov V S. Laser biology and medicine [J]. *Nature*, 1985, **316**(6026):325~330
- 5 Schawlow A L. Principles of lasers [J]. *J. Clin. Laser. Surg.*, 1995, **13**(3):127~130
- 6 Gibson K F, Kernohan W G. Lasers in medicine—a review [J]. *J. Med. Eng. Technol.*, 1993, **17**(2):51~57
- 7 Simunovic Z (ED). Lasers in Medicine, Surgery and Dentistry [M]. *Croatia: European Medical Laser Association*, 2003
- 8 Knappe V, Frank F, Rohde E. Principles of lasers and biophotonic effects [J]. *Photomed Laser Surg.*, 2004, **22**(5):411~417
- 9 Karu T. The science of low-power laser therapy [M]. *Amsterdam: Gordon and Breach Science Publishers*, 1998
- 10 Lubart R, Eichler M, Lavi R *et al.*. Low-energy laser irradiation promotes cellular redox activity [J]. *Photomed. Laser. Surg.*, 2005, **23**(1):3~9
- 11 Liu T C Y, Jiao J L, Duan R *et al.*. Membrane Mechanism of Low Intensity Laser Biostimulation on a Cell. IN: Simunovic Z (ED) Lasers in Medicine, Surgery and Dentistry [M]. *Croatia: European Medical Laser Association*, 2003, 83~105
- 12 Liu T C Y, Jiao J L, Xu X Y *et al.*. Photobiomodulation: phenomenology and its mechanism [J]. *Proc. SPIE*, 2004, **5630**: 185~191
- 13 Jou M J, Jou S B, Chen H M *et al.*. Critical role of mitochondrial reactive oxygen species formation in visible laser irradiation-induced apoptosis in rat brain astrocytes (RBA-1) [J]. *J. Biomed. Sci.*, 2002, **9**(6):507~516
- 14 宓现强, 岑剡, 周正谊 等. 低强度激光照射对离体动物红细胞流变学性质的影响 [J]. *中国激光*, 2004, **31**(7):888~892
- 15 Mi X Q, Chen J Y, Zhou L W. Effect of low power laser irradiation on disconnecting the membrane-attached hemoglobin from erythrocyte membrane [J]. *J. Photochem. Photobiol. B*, 2006, **83**(2):146~150
- 16 Wong-Riley M T, Liang H L, Eells J T *et al.*. Photobiomodulation directly benefits primary neurons functionally inactivated by toxins: role of cytochrome c oxidase [J]. *J. Biol. Chem.*, 2005, **280**(6):4761~4771
- 17 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
- 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
- 19 Xiao R P. β -Adrenergic signaling in the heart: dual coupling of the β_2 -adrenergic receptor to Gs and Gi proteins [J]. *Science's STKE*, 2001, **104**:RE15
- 20 Duan R, Liu T C Y, Li H *et al.*. Signal transduction pathways involved in low intensity He-Ne laser-induced respiratory burst in bovine neutrophils: a potential mechanism of low intensity laser biostimulation [J]. *Laser. Surg. Med.*, 2001, **29**(2): 174~178
- 21 Shefer G, Oron U, Irintchev A *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
- 22 Shefer G, Barash I, Oron U *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
- 23 Gao X J, Chen T S, Xing D *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
- 24 Bode A M, Dong Z. Mitogen-activated protein kinase activation in UV-induced signal transduction [J]. *Sci. STKE*, 2003, **167**:RE2
- 25 Schieke S M, Stege H, Kurten V *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 Liu T C Y, Duan R, Li Y *et al.*. Biomodulation of light on cells in transmyocardial laser revascularization [J]. *Lasers Surg. Med.*, 2001, **S13**:13
- 27 Liu T C Y, Li Y, Cai X W *et al.*. Interaction of UV with cells in laser surgery [J]. *Lasers. Surg. Med.*, 2002, **S14**:38
- 28 黄平,刘承宜,徐晓阳等. 高强度 Nd:YAG 及其 KTP 倍频激光束边缘对单层人正常皮肤成纤维细胞的光生物调节作用 [J]. 中国激光, 2005, **32**(5):723~728
- 29 Liu T C Y, Rong D L, Jin H. 2005. Photobiomodulation in laser cordectomy [J]. *Lasers Surg Med.*, 2005, **S17**:50
- 30 Whittaker P, Spariosu K, Ho Z Z. Success of transmyocardial laser revascularization is determined by the amount and organization of scar tissue produced in response to initial injury: results of ultraviolet laser treatment [J]. *Lasers. Surg. Med.*, 1999, **24**:253~260
- 31 杨怀安,季文樾,郭星等. 激光声带切除术后新声带形成的临床观察和组织学研究 [J]. 中华耳鼻咽喉科杂, 2003, **38**(2): 136~139
- 32 谢树森,李晖,秦玉文等. 生物医学光子学与光子技术[J]. 光电子·激光, 2004, **15**(11):1384~1388
- 33 陈庭仁,徐国祥,吴仕明. 激光理疗针灸学 [M]. 广州: 广东科技出版社, 1995
- 34 Jiao J L, Liu T C Y, Li C Z *et al.*. Information biology of laser acupuncture [C]. *Proc. SPIE*, 2003, **5254**:131~138
- 35 李竹,刘承宜,杨小红等. 火针、激光火针在慢性运动损伤中的应用 [J]. 山东体育学院学报, 2005, **21**(1):48~51
- 36 李鸿业,刘桂香,吴丽君等. He-Ne 激光对家兔淋巴结影响的光镜和电镜观察 [J]. 中国激光, 1997, **A24**(5):478~481
- 37 朱汉章. 小针刀疗法 [M]. 北京:中国中医药出版社, 1992

中国光学期刊网 欢迎登录 WWW.OPTICSJOURNAL.NET

是我国光学领域最权威的综合信息服务平台,
致力于架设学术界与企业界的互动桥梁。

功能介绍

1. 光学期刊信息查询, 期刊过刊浏览, 目前可实现印刷版与网络版同步发行。
2. 实现与期刊编辑部办公自动化系统的无缝链接, 向读者开放投稿、查稿、审编校一体化的服务平台。
3. 会员企业信息发布, 即时发布世界知名光学企业的最新技术与产品。
4. 会议检索, 国内大型光学会议及展会的信息可在网上一览无余。

加盟会员 国内近20种优秀光学期刊如光学学报, 中国激光, 激光与光电子学进展, Chinese Optics Letters, 光子学报, 应用激光, 光学技术, 光学 精密工程等已加盟中国光学期刊网。

高意科技, Niight公司, 福晶公司, 相干公司, 中科院上海光机所大恒公司, 德国希尔公司等等, 都率先加盟本站。

中国光学期刊网热烈期待您的关注和支持, 共同促进她的发展壮大。

详情请登陆: <http://www.opticsjournal.net>