

光生物调节作用研究进展

刘承宜¹ 蔡庆¹ Karu Tiina I² 段锐³ Wilden Lutz⁴

¹ 华南师范大学激光运动医学实验室和民族健康与体质研究中心, 广东 广州 510006
² 俄罗斯科学院激光和信息技术研究所, 俄罗斯 特罗伊茨克 142190
³ 约翰霍普金斯大学医学院分子生物学与遗传系, 美国 马里兰州巴尔的摩 MD21205
⁴ 鲁茨弱激光私人诊所, 德国 拜恩 94072

摘要 激光或单色光的强度可以分为低、中和高三个等级,其生物调节作用称为光生物调节作用。从内稳态的角度综述相应的研究进展。功能内稳态是维持功能充分稳定发挥的负反馈机制,它可以抵抗低于阈值的内外干扰,但被高于阈值的应激所打破。处于内稳态的应激称为成功应激,远离内稳态的应激称为慢性应激。成功应激打破一个功能内稳态之后,能够建立另一个功能内稳态。弱光可以调节慢性应激,但对成功应激或处于功能内稳态的功能无效。细胞的多种膜蛋白可以协同介导低强度单色光的自适应调节。内源性光敏剂介导中强度单色光的调节作用。弱光可以用于诊断功能内稳态或成功应激本身和其形成过程。并讨论了光生物调节作用在外科快速康复中的应用。

关键词 生物技术;光生物调节作用;内稳态;自适应;康复;诊断

中图分类号 Q631; R616.4 **文献标识码** A **doi:** 10.3788/LOP49.020001

Progress in Photobiomodulation Studies

Liu Chengyi¹ Cai Qing¹ Karu Tiina I² Duan Rui³ Wilden Lutz⁴

¹ *Laboratory of Laser Sports Medicine and Research Center of Nationalistic Constitution and Health, South China Normal University, Guangzhou, Guangdong 510006, China*
² *Institute on Laser and Information Technologies of Russian Academy of Sciences, Troitsk 142190, Russia*
³ *Department of Molecular Biology and Genetics, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD 21205, USA*
⁴ *Privatpraxis für Hochdosierte Low Level Lasertherapie, Wilden, 94072 Bad Füssing, Germany*

Abstract Photobiomodulation (PBM) is a biomodulation of laser irradiation (LI) or monochromatic light. The LI may be low intensity LI (LIL) at about 10 mW/cm², moderate intensity LI (MIL) at 0.1~1.0 W/cm² or high intensity LI. The progress in PBM studies is reviewed from homeostatic viewpoint in this paper. Function-specific homeostasis (FSH) is a negative-feedback response of a biosystem to maintain the function-specific conditions inside the biosystem so that the function is perfectly performed. FSH can resist internal or/and external disturbance under threshold, but can be disrupted by FSH-specific stress (FSS). There is a FSS-specific homeostasis (FSSH) in which a FSS not only disrupts the original FSH, but also establishes a new FSH so that it is called a successful stress. Low level LI (LLL) has been so defined that it cannot modulate a successful stress or a function in its FSH, but it can modulate a FSS far from its FSSH. LIL might be coordinately mediated by many kinds of proteins in membrane of cells or cellular organellae so that the FSH can be self-adaptively established. MIL might be mediated by endogenetic photosensitive proteins. LLL can be used to diagnose the process for a function to establish its FSH or for a FSS to establish its FSSH and the FSH or FSSH itself. The applications of PBM in enhanced recovery after surgery are also discussed.

Key words biotechnology; photobiomodulation; homeostasis; self-adaptation; rehabilitation; diagnosis

OCIS codes 170.1420; 300.6360

收稿日期: 2011-07-15; 收到修改稿日期: 2011-08-31; 网络出版日期: 2011-11-28

基金项目: 国家自然科学基金(60878061)资助课题。

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等方面的研究。E-mail: liutcy@scnu.edu.cn

1 引言

激光诞生 50 年来,激光医学获得了突飞猛进的发展。光生物调节作用研究是其中一个逐渐壮大的分支,未来将可能与激光外科和光动力疗法三分天下。近年来,刘承宜等^[1~4]将内稳态引入光生物调节作用研究,建立了光生物调节作用研究与第三类组蛋白去乙酰化酶 1(sirtuin 1, SIRT1)^[5]和功能医学^[4]的联系,不但加深了光生物调节作用机理研究,而且解释了光生物调节作用广泛的治疗作用。Lane^[6]在 *Nature* 上重点介绍了本文作者之一 Karu^[7]的工作,并将光生物调节作用的研究历史回溯到诺贝尔奖获得者 Warburg。早在 20 世纪 30 年代,Warburg 就发现光照可以逆转一氧化碳阻断的呼吸爆发,因此,光疗可能用于治疗肿瘤和退化性病变^[6]。光生物调节作用的研究甚至跨出了激光医学的圈子。最近,除蔡庆之外的本文其他 4 位作者应邀为 *International Journal of Photoenergy* 组织一个光生物调节作用的专辑。本文综述这些研究进展,以期推动光生物调节作用研究的进一步发展。

2 功能内稳态

内稳态是生理学^[8]和功能医学^[9]的经典概念之一,但表征方法的缺乏妨碍了它的广泛深入的应用。刘承宜等^[2~5]将其发展为功能内稳态(FSH)。FSH 是维持功能充分稳定发挥的负反馈机制。FSH 的品质包括功能的复杂性和功能发挥的稳定性。负反馈机制所维持的稳定性越大,生物系统越复杂^[10]。运动员的主要 FSH 为项目内稳态(SpSH)。运动成绩表征了功能的复杂性,不同时间、不同地点的比赛成绩的变异系数则表征了功能发挥的稳定性。运动成绩越好,比赛成绩的变异系数越低,SpSH 的品质越高。李江华等^[11,12]发现 SpSH 可以用代谢组学和功能核磁共振成像来评价。

负反馈是维持 FSH 的机制之一,冗余是维持 FSH 的另一种机制。具有同一功能的基因不止一套,任何一个基因敲出不影响细胞或机体功能细胞,但所有基因同时敲出则细胞或机体的功能就再也无法执行了^[13,14]。完成同一种功能的信号通路不止一套,候补的通路称为冗余通路。信号通路分为阴阳的前提是有共同的下游通路,也即它们调节的是细胞的同一种功能^[2,15]。因此,细胞阴阳是冗余通路存在的直接证据。冗余现象也将中医的阴平阳秘与 FSH 完美地统一起来了。机体完成同一功能的网络也不止一套,候补的网络称为冗余网络。机体的阴阳、五行、十二经络和 365 穴位是机体冗余网络存在的直接证据。正是因为冗余现象的存在,中医才有一症多治的可能。维持 FSH 的冗余通路或网络越多,FSH 的寿命越长^[16,17]。

FSH 可以抵抗低于阈值的干扰,但超过阈值的应激(FSS)则会打破 FSH^[18]。FSS 也是生物系统的一种功能,存在相应的应激内稳态(FSSH)。远离 FSSH 的 FSS 称为慢性应激,只能破坏 FSH。处于 FSSH 的 FSS 称为成功应激,在打破一个 FSH 之后能够建立另一个 FSH。分娩都会对婴儿造成损伤^[19],正常分娩造成的损伤属于成功应激,可以自然康复;导致脑瘫的分娩则属于慢性应激,需要各种康复治疗。自限性疾病的自然康复属于成功应激,延迟性康复则属于慢性应激。

一个调节因素如果不能调节成功应激或处于 FSH 的功能,但可以调节慢性应激,称为低水平调节(LLM)。一个调节因素可以打破 FSH/FSSH,则称为高水平调节(HLM)。光生物调节作用是激光或单色光(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。用于光生物调节作用的 LI 通常是低强度 LI(LIL,强度约为 10 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(MIL,强度为 $0.1 \sim 1.0 \text{ W/cm}^2$)也具有光生物调节作用。大量研究发现,LIL 和短时间 MIL 属于 LLM,称为弱光(LLL)。颞颌关节紊乱症属于自限性疾病,但其延迟康复可以被 LLL 促进^[20]。慢性脑外伤和小儿脑瘫都属于慢性应激。经颅发光二极管红光和近红外光照射可以促进慢性脑外伤的康复,改善认知功能^[21]。鼻腔内低强度激光照射治疗可以改善小儿脑瘫^[22]。MIL 的作用时间如果足够长就可以打破 FSH/FSSH,但又足够短,不会引起生物系统的损伤,这种 MIL 属于 HLM,称为强光(HLL)。体积分数为 10%的血清中培养的成纤维细胞处于增殖内稳态(PISH)。Oliveira 等^[23]发现,HLL 照射可以打破 PISH 同时增强内质网和细胞骨架的功能。

3 弱光的康复作用

LLL 促进远离 FSSH 的 FSS 建立 FSSH。应激的细胞定位主要是内质网。杨小红等^[24,25]发现,LIL 可

以降低内质网应激,如图 1 所示。内质网应激主要是由第三类组蛋白去乙酰化酶 1(SIRT1)调节的。刘承宜等^[5]发现,一定的 SIRT1 活性水平对于维持 FSH 十分重要,存在 FSH 特异的 SIRT1 活性(FSSA1);当 SIRT1 活性远离 FSSA1 时,LIL 可以调节 SIRT1 活性直至 FSSA1,FSH 得以建立。LIL 可以直接调节细胞的 SIRT1 活性^[5]。对成肌细胞的高糖作用研究发现^[26],高糖的 4 h 作用引起 SIRT1 活性升高,LIL 降低 SIRT1 活性;高糖的 72 h 作用引起 SIRT1 活性下降,LIL 升高 SIRT1 活性。对 NIH3T3 成纤维细胞的肿瘤坏死因子(TNF) α 作用研究发现^[27],TNF- α 通过降低 SIRT1 活性抑制节律基因的表达,LIL 通过提高 SIRT1 活性恢复节律基因的表达。LIL 也可以通过调节一些细胞褪黑素的合成或提高一些细胞的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸辅酶(NAD⁺)水平,借助血液输运调节远端细胞的 SIRT1 活性^[28]。

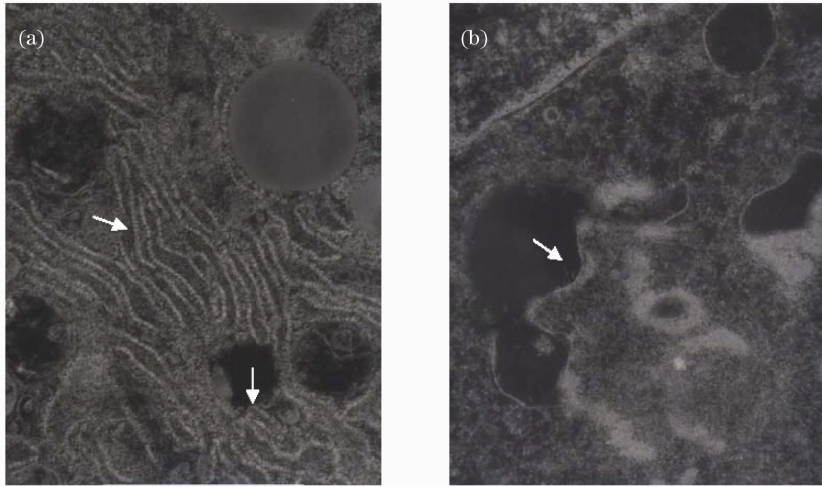


图 1 低强度激光降低软骨细胞的内质网应激。图中箭头指向内质网,(a)激光照射组,(b)对照组

Fig.1 LIL decreases endoplasmic reticulum stress. The arrows point to endoplasmic reticulum in (a) the laser group and (b) the control group

MIL 的光生物调节作用由内源性光敏剂产生的活性氧(ROS)介导^[3,4,29,30]。Wu 等^[31]研究了 MIL(He-Ne 激光,200 mW/cm²)对 ASTC-a-1 细胞的凋亡作用,发现 ROS 在线粒体中产生,激光照射后 60 min 达到最高峰。Zhang 等^[32]用荧光共振能量转移技术研究了 MIL(He-Ne 激光,64.4 mW/cm²)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。

LIL 的光生物调节作用可能由细胞膜或细胞器的膜蛋白介导^[3,4,30]。在同一剂量条件下,LI 的共振作用与照射时间无关,但 LIL 的细胞效应依赖于照射时间(图 2)^[7]。结合所有 LIL 剂量关系研究发现,LIL 与细胞的原初作用属于非共振作用,需要有放大机制才能产生生物效应。当细胞 FSS 远离 FSSH 时,只有细胞或细胞器的膜蛋白才具有产生放大作用的物理机制,因此 LIL 只能由细胞或细胞器的膜蛋白所介导。这个假说得到线粒体研究^[6,7,33]、非视觉光信号转导研究和 LIL 作用次数研究^[34]的支持。Karu^[7]提出线粒体膜上的细胞色素介导 LIL 的作用并得到实验证实^[6,33]。细胞或细胞器的膜上有大量相同的蛋白质(图 3),可以形成全同独立粒子体系,放大单个蛋白质与 LIL 的非共振作用。早在 1996 年,本文作者就从细胞膜介导光信号转导的角度提出了激光生物刺激作用的准激素模型^[35,36],后来发展为光生物调节作用的生物信息模型(BIMP)^[37]。Campbell 等^[38]在解释胛窝 LIL 照射引起生物节律改变的现象时提出了节律光信号转导的可能性。2001 年,Duan 等^[39]在研究 LIL(He-Ne 激光)诱导中性粒细胞呼吸爆发时,发现了第一个非视觉细胞光信号转导现象。2001 年之后发现了许多 LIL 诱导的非视觉细胞光信号转导现象,它们都满足 BIMP^[4,28]。Brondon^[34]研究了 LIL 促进细胞增殖作用中每天光照次数的影响,发现 2 次最好,1 次和 4 次没有显著性差异。这个结果支持 LIL 的每次效应有固定的起点。

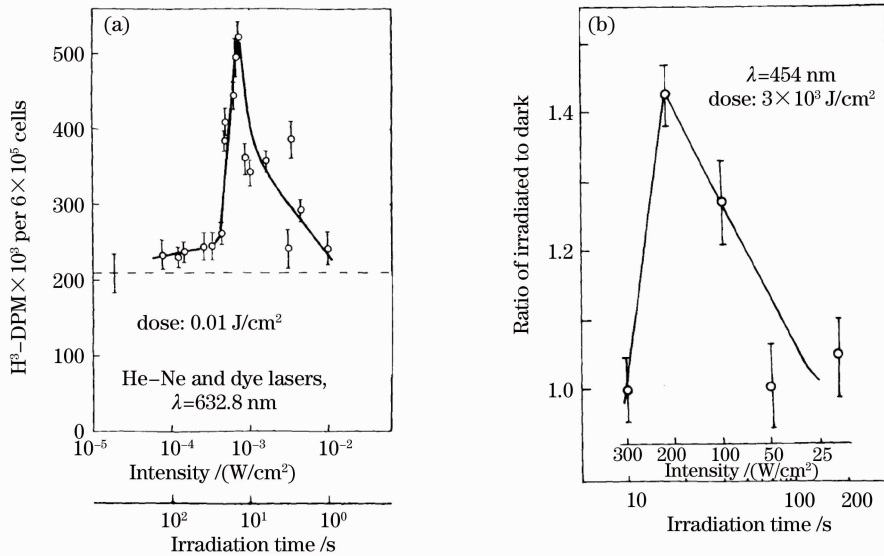


图 2 同一剂量条件下不同低强度激光照射对(a) DNA 合成和(b)细菌数目的影响

Fig. 2 Effects of LIL at the same dose on (a) DNA synthesis and (b) bacterial count

LLL 的内稳态属性规定了 LLL 不能调节的对象。这规定了 LLL 的局限性,同时也拓宽了 LLL 的应用范围。癌症和红斑狼疮通常处于内稳态,LLL 不会有任何调节作用。值得注意的是,癌症和红斑狼疮的并发症都远离内稳态,因此可以用 LLL 改善癌症和红斑狼疮的并发症,而不用担心 LLL 造成癌症和红斑狼疮的恶化。研究发现,除了肿瘤之外,其他系统处于内稳态越多,肿瘤患者的 5 年期存活率越高。显然,LLL 帮助其他系统处于内稳态可以提高肿瘤患者的 5 年期存活率。

4 低强度光的自适应作用

LIL 对内稳态无效,但可以调节远离内稳态的生物系统。换句话说,LIL 可以诊断生物系统是否处于内稳态。如果生物系统不在内稳态,LIL 可以调节生物系统,直至内稳态得以建立。因此,LIL 可以调节 FSS,直至 FSSH 建立,具有自适应作用。

第一种自适应是空间自适应。细胞的每一条信号通路代表细胞的一种功能。LIL 可以同时调节多条远离内稳态的信号通路。LIL 照射在体积分数为 5% 的血清中培养的 HS27 胎儿包皮成纤维细胞 3 天。Zhang 等^[40]用互补 DNA 芯片分析发现 10 个功能的 111 个基因被调节。在这些被调节的基因中,NAD⁺ 和其还原形式 NADH 的比值和 Janus 家族酪氨酸激酶结合蛋白被提高,同时表征应激的热休克蛋白 70 和磷酸化应激诱导蛋白 1 受到抑制。体积分数为 5% 的胎牛血清(FCS)中 3 天培养的成纤维细胞处于慢性应激。Zhang 等^[40]的实验表明,LIL 可以通过提高 NAD⁺ 与 NADH 的比值和 SIRT1 活性促进应激建立成功应激,促进细胞的分化内稳态(DiSH)的建立。DiSH 的建立得到血小板生长因子 C(PDGF-C)表达增加的支持,并进一步得到 Komine 等^[41]研究的支持。在体积分数为 10% 的血清中培养的 NIH3T3 成纤维细胞虽然处于 PISH,但没有处于 DiSH。Komine 等^[41]发现 LIL 促进 PDGF-C 自分泌。目前可以同时启动不同通路的治疗有中医的复方^[42]和西医的鸡尾酒疗法^[43]。值得指出的是,这两种药物疗法不但需要医师有丰富的临床经验,而且都有严重的不良反应。LIL 不需要医师有丰富的临床经验,也没有任何不良反应。

LIL 可以调节冗余通路。体积分数为 10% 的血清中培养的细胞增殖处于 PISH。如果细胞远离 PISH,增殖功能不正常,细胞的一些通路受到抑制,会启动冗余通路,LIL 会促进冗余通路对增殖的促进作用。Zhang 等^[40]用 LIL 促进体积分数为 5% 的血清中培养的细胞增殖,发现冗余通路为 PDGF-C 介导的通路。

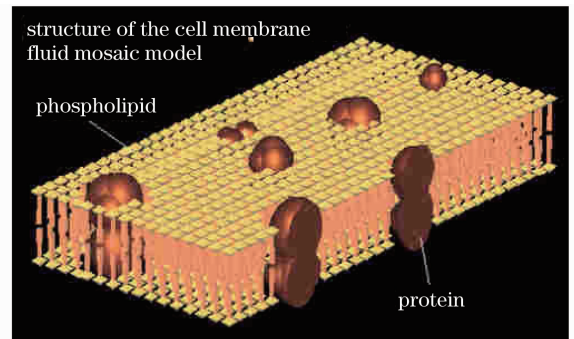


图 3 细胞膜的模型(黄色为双脂层,褐色为蛋白质)

Fig. 3 Cellular membrane structure (yellow and brown denote lipids and proteins)

杨小红等^[24]用 LIL 促进体积分数为 2.5% 或 5% 的血清中培养的兔软骨细胞增殖,发现冗余通路为 II 型胶原介导的通路。我们最近的实验发现^[26],骨骼肌成肌细胞 C2C12 应对高糖的冗余通路是胰岛素类生长因子 1(IGF-1)介导的通路。

第二种自适应是过程自适应。应激过程可以分为不同的阶段,每个阶段都有特殊的细胞过程在进行。LIL 可以促进成功应激所需要的细胞过程,并抑制成功应激所不需要的细胞过程。对成肌细胞的高糖作用研究发现^[26],高糖可以打破成肌细胞的 PISH1,LIL 可以帮助建立 PISH2。进一步研究发现,高糖的 4 h 作用引起 NAD^+ 与 NADH 的比值升高,而 LIL 降低该比值;高糖的 72 h 作用引起 NAD^+ 与 NADH 的比值和 SIRT1 的信使核糖核酸(mRNA)表达下降,LIL 升高 NAD^+ 与 NADH 的比值和 SIRT1 的 mRNA 表达。换句话说,高糖的 4 h 作用引起 SIRT1 活性升高,LIL 降低 SIRT1 活性,促进成肌细胞对高糖的抵抗作用;高糖的 72 h 作用引起 SIRT1 活性下降,LIL 升高 SIRT1 活性,促进 PISH2 的建立。对大鼠钝挫伤的研究发现^[44],大鼠钝挫伤四周后形成瘢痕,但 LIL 照射组(10 天同样剂量的 LIL 照射)第二周后就可以完全康复。LIL 可以同时促进超氧化物歧化酶(SOD)作用、IGF-1 和转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)的 mRNA 表达。大鼠钝挫伤后第 7 天以前,LIL 促进 SOD 活性,但第二周 SOD 活性达到正常水平,LIL 就不再起作用。大鼠钝挫伤后第 7 天以前,LIL 促进 IGF-1 的 mRNA 的表达,但第二周抑制 IGF-1 的 mRNA 表达。大鼠钝挫伤后第 3 天,LIL 抑制 TGF- $\beta 1$ 的表达,但第 7 天和第二周促进 TGF- $\beta 1$ 的表达。

Abramovitch-Gottlib 等^[45]将间充质干细胞(MSC)种在珊瑚支架上,用 He-Ne 激光($0.5 \text{ mW}/\text{cm}^2$)每天照射 10 min,共照射 28 天。种植两星期后,组织覆盖支架,照射组的组织密度大于对照组。结果分析表明,照射组的组织形成和骨化水平高于对照组。其中碱性磷酸酶(ALP)的测定表明,照射至第 2 天,照射组 ALP 显著高于对照组,表明 LIL 促进了 MSC 向造骨细胞表型的转化;照射至第 3~14 天,ALP 迅速下降,但照射组与对照组没有显著性差异,表明造骨细胞向骨细胞的转型;照射至第 21 天和第 28 天,照射组 ALP 显著低于对照组,表明 LIL 促进细胞的进一步成熟。

伤口愈合分为炎症、增生及塑形三个阶段。Gal 等^[46]最近从组织学的角度研究了 LIL 对老鼠皮肤伤口的愈合效应。他们用 670 nm 激光($25 \text{ mW}/\text{cm}^2$)每天照射皮肤伤口,研究了皮肤损伤后 24、48、72、96、120、144、168 h 皮肤伤口的变化,发现 LIL 可以缩短炎症期,加速增生及塑形,促进损伤条纹肌的恢复和损伤皮肤的再生。

LIL 每天照射一次,可以促进糖尿病小鼠伤口的愈合^[33]。图 4 综合显示了 LIL 的两种自适应特性^[33]。LIL 可以同时上调 7 个基因,并且对第一次照射后第 2 天的基因调节不同于对第 14 天的基因调节。

如果用相机作类比,一般治疗相当于手动相机,自适应治疗则相当于自动相机。针灸或按摩治疗属于自适应治疗,但疗效依赖于治疗者的经验。LIL 的自适应治疗则是完全客观的,经验体现在 LIL 剂量的选择。选定 LIL 剂量后,只要每天实施一次或多次照射,就可以实现成功应激。成功应激即处于 FSSH 的 FSS,有

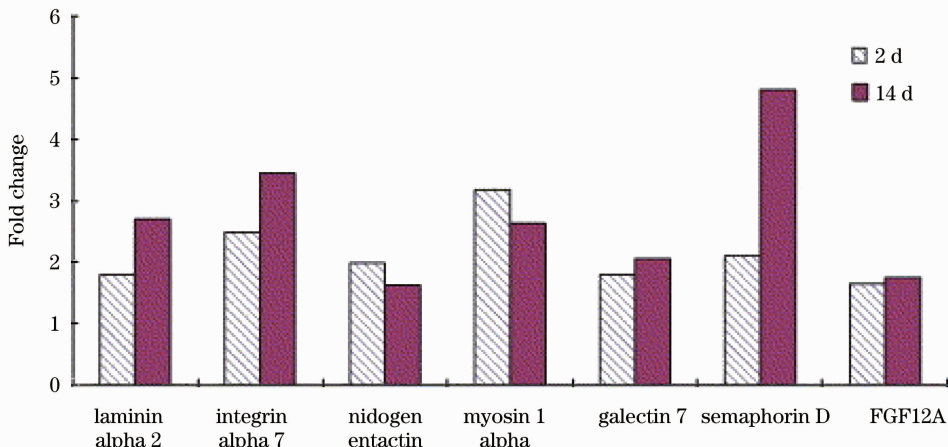


图 4 低强度激光对糖尿病小鼠伤口愈合过程基因表达的上调

Fig. 4 Up-regulation of LIL on gene expression in wound healing of diabetic mice

各种各样的 FSSH。恰当的 LIL 剂量可以实现最快的成功应激,其他剂量 LIL 实现成功应激需要的时间会更长一些。

5 治疗性诊断

要获得生物系统的信息,必须对生物系统施加一定的干扰。显然,这种干扰要足够弱。测量生物功能的干扰至少不能打破 FSH 或 FSSH。因此,一般干扰应该属于 LLM,光学干扰则应该属于 LLL。FSH 或 FSSH 可以抵抗 LLM 或 LLL 的作用,一般诊断可以获得准确的信息。远离 FSH 的功能或远离 FSSH 的应激对 LLM 或 LLL 很敏感,一般诊断往往无法获得准确的信息,但常常被诊断研究所忽略。形成淀粉样斑块是阿尔茨海默氏症(AD)的主要病因之一。小鼠模型的磁共振成像的研究^[47]表明,5~8 月龄的小鼠大脑结构会发生变化,但斑块的出现至少在 9 月龄以后才会出现。临床发现的 AD 病例也是在晚年才出现,而且病程很长。然而,Bolmont 等^[48,49]分别用活体多光子显微镜对 AD 的一个小鼠模型中淀粉样斑块形成的跟踪发现,斑块可以在几天之内形成,而且小胶质细胞跟随进入。显然,AD 的光学诊断与 AD 的病程发生了矛盾。从诊断对象来看,两个实验中斑块形成的速度应该相当。但进一步分析表明,Meyer-Luehmann 等^[49]的斑块形成比 Bolmont 等^[48]更快。两者的区别在于所使用的诊断激光波长不同,Bolmont 等^[48]使用的是 900 nm,而 Meyer-Luehmann 等^[49]使用的是 800 nm。从产生 ROS 的效率^[50]来看,800 nm 激光优于 900 nm 激光。这说明用于诊断的激光确实加速了斑块形成的速度,而且作用的机制可能是通过 ROS 进行的。小胶质细胞是乏氧细胞,两个研究发现的小胶质细胞迁移现象是一致的。激光引起神经元线粒体 ROS 水平增加^[50],通过低水平 ROS 会增加神经元的兴奋性^[51],高水平 ROS 会引起线粒体功能失调^[52],两者都会加速淀粉样蛋白的形成。

LLM 或 LLL 会影响远离 FSH 的功能或远离 FSSH 的应激,不能获得诊断对象的准确信息。值得指出的是,LLM 或 LLL 会促进远离 FSH 的功能建立 FSH 或促进远离 FSSH 的应激建立 FSSH,与其他研究手段结合,可以诊断功能或应激建立相应内稳态的过程以及最后建立的内稳态的特征。在大鼠钝挫伤的 LIL 调节研究中,我们首次发现 TGF- β 1 与 IGF-1 的协同作用是实现康复内稳态(ReSH)的重要特征^[44]。大鼠钝挫伤 4 周后形成瘢痕,但 LIL 照射组第二周后就可以完全康复。大鼠钝挫伤后,所面临的康复就是大鼠的一种应激行为。由于损伤面积太大,超过了成功应激的康复范围,这种应激无法实现成功应激。LIL 照射促进相应应激建立了成功应激。具体来讲,这种成功应激实际上是一种 ReSH。ReSH 可以避免纤维增生,远离 ReSH 则出现纤维增生。LIL 促进康复建立 ReSH。根据 LIL 照射组与对照组的比较可以总结出 ReSH 的特征。钝挫伤后第 1 天,IGF-1 的 mRNA 表达和 TGF- β 1 的表达都较高,启动成肌细胞的增殖。钝挫伤后第 3 天,IGF-1 的 mRNA 表达较高但 TGF- β 1 的表达较低,成肌细胞继续增殖;钝挫伤后第 7 天,IGF-1 的 mRNA 表达和 TGF- β 1 的表达都较高,成肌细胞增殖和分化平行进行;钝挫伤后第 2 周,IGF-1 的 mRNA 表达较低但 TGF- β 1 的表达都较高,成肌细胞增殖已经完成,主要进行分化作用。钝挫伤后第 3 周和第 4 周虽然不再实施 LIL 照射,但 LIL 照射组依然呈现 TGF- β 1 与 IGF-1 的协同变化。钝挫伤后第 3 周,IGF-1 的 mRNA 表达较低,但 TGF- β 1 的表达较高。钝挫伤后第 4 周,IGF-1 的 mRNA 表达和 TGF- β 1 的表达都较低。显然,TGF- β 1 与 IGF-1 的协同作用是实现 ReSH 的重要特征。如果将 TGF- β 1 与 IGF-1 相关的过程分别看作成肌细胞增殖与分化的阴阳,钝挫伤后第 1 天是阴阳互补,启动成肌细胞增殖;第 3 天是阴阳拮抗,成肌细胞增殖与分化的过渡期;第 7 天是阴阳互补,成肌细胞分化;第 2 周和第 3 周阴阳拮抗,是肌管分化和成熟的过渡期;第 4 周是阴阳互补,肌管成熟,肌肉再生完成。显然,肌肉再生过程的精细的阴阳互补维持了 ReSH。

6 快速康复

外科手术或重病后的康复是典型的应激过程。成功应激的康复时间比慢性应激短。LLL 可以促进成功应激的实现,加快康复过程。HLL 可以提升 FSSH 的品质,进一步加快康复过程。

外科手术后的康复依赖于患者术前是否处于内稳态。内稳态可以用负反馈抵抗外界干扰。远离内稳态的

患者则会放大外界干扰。显然,处于内稳态的患者康复最快。LIL 的自适应特性可以促进内稳态的建立。Efendiev 等^[53]的大鼠实验发现,伤口切开前用 LIL 照射可以促进胶原的合成,增加愈合后的强度。

外科术后,如果应激不成功,LLL 可以帮助建立成功应激。冠心病介入治疗后用 MIL 短时间照射可以防治血管再变狭窄^[54]。

运动水平是由 SpSH 维持的。足球比赛下半场的疲劳远离 SpSH,阳光^[55]和适当的队服颜色^[56]可以促进 SpSH 的恢复,有利于获得好的比赛成绩。

成功应激打破 FSH1,建立 FSH2。研究发现,FSH1 的品质越高,康复速度越快。热休克蛋白(HSP)可以提高 FSH1 的品质。HSP72 过表达可预防小鼠术后记忆障碍^[57]。Wilmink 等^[58]的大鼠实验发现,HLL 可以通过增加 HSP70 诱导热预适应,加快随后手术伤口的愈合。

7 讨 论

本文讨论了光生物调节作用的研究进展,为光生物调节作用的基础研究和临床应用提供了进一步的线索。原初过程的研究可能是光生物调节作用深入研究的方向之一。MIL 的原初过程可能是 MIL 与细胞内源性光敏剂的光动力作用,这已经获得初步证实。LIL 的原初过程可能是细胞的膜上蛋白质,尽管获得大量证据支持,但仍然缺乏直接的证据。本节通过与顺势疗法的比较研究提供进一步的支持。

顺势疗法是一种西方的传统疗法,在法国比较流行^[59]。用 1 单位原始物质以 100 单位的水或乙醇加以稀释,所得的稀释液称为 1C;以此 1 单位稀释液加上 100 单位的水或乙醇,再加以稀释,而如果将原始物质和溶液的比例变为 1:10000 则称为 2C;第三次稀释后比例为 1:1000000,称为 3C,以此类推。C 是代表 100 的基准符号,而 M 是代表 1000 的基准符号。通常在顺势疗法中采用的药效级数不超过 10 M。根据临床疗效经验所得较低级数 6C 或 30C 是较理想的指数。

顺势疗法的英文为 homeopathy,其词根与内稳态 homeostasis 的词根一样。虽然没有人从内稳态的角度总结顺势疗法的机制,但迄今发现的现象确实可以用内稳态予以简单总结。与 LLL 一样,顺势疗法对成功应激或处于 FSH 的功能无效,但可以调节远离 FSSH 的 FSS 或远离 FSH 的功能。值得指出的是,LIL 与顺势疗法可以产生协同作用^[60]。

组胺治疗是顺势疗法中研究比较深入的方法之一。大部分研究是用 anti-IgE 激活嗜碱性粒细胞后用稀释的组胺抑制。Guggisberg 等^[61]用稀释的组胺孵育嗜碱性粒细胞后用 anti-IgE 激活嗜碱性粒细胞,发现满足顺势疗法要求的稀释组胺没有任何效应。在用 anti-IgE 激活嗜碱性粒细胞前,嗜碱性粒细胞处于内稳态,满足顺势疗法要求的稀释组胺只是一种微扰,当然没有效应。用 anti-IgE 激活嗜碱性粒细胞后,嗜碱性粒细胞远离了内稳态,因此,满足顺势疗法要求的稀释组胺可以产生效应。组胺在嗜碱性粒细胞膜上有受体。嗜碱性粒细胞远离内稳态后,膜上受体可以处于一种协同状态^[62],可以放大单个组胺对单个受体的作用,因此,满足顺势疗法要求的各种稀释组胺产生的效果是一样的。这种放大机制与细胞对 LIL 的响应是一样的。因此,用于顺势疗法的药物必须是细胞膜上受体的配体。LIL 与顺势疗法可以产生协同作用的现象^[60]支持这一论点。

8 结束语

LLL 对成功应激和处于 FSH 的功能无效,但促进远离 FSSH 的 FSS 建立 FSSH。LIL 的光生物调节作用可能由细胞或细胞器的膜蛋白协同介导,直至建立 FSSH,具有自适应特性。MIL 的光生物调节作用可能由内源性光敏蛋白所产生的 ROS 介导。LLL 可以用于诊断功能内稳态或成功应激,也可以用于诊断功能内稳态或成功应激的形成过程。光生物调节作用可以促进外科术后的康复。

参 考 文 献

- 1 T. C. Y. Liu, L. Cheng, J. Liu *et al.*. Cellular traditional Chinese medicine on photobiomodulation[C]. *SPIE*, 2006, **6047**: 60473P
- 2 Liu Chengyi, Wang Yanfang, Duan Rui *et al.*. Cellular photonic traditional Chinese medicine[J]. *Laser & Optoelectronic*

Progress, 2007, **44**(5): 23~29

刘承宜, 王艳芳, 段锐等. 细胞光子中医学[J]. 激光与光电子学进展, 2007, **44**(5): 23~29

- 3 T. C. Y. Liu, R. Liu, L. Zhu *et al.*. Homeostatic photobiomodulation[J]. *Front. Optoelectron. China*, 2009, **2**(1): 1~8
- 4 Liu Chengyi, Zhu Ping. Intranasal Low Intensity Laser Therapy[M]. Beijing: People's Military Medical Press, 2009
刘承宜, 朱平. 低强度激光鼻腔内照射疗法[M]. 北京: 人民军医出版社, 2009
- 5 Liu Chengyi, Li Fanghui, Zhu Ling. Sirtuin-mediated mechanism of optical rehabilitation of non-vision animal cells[J]. *Chinese J. Lasers*, 2009, **36**(10): 2485~2492
刘承宜, 李方晖, 朱玲. 组蛋白去乙酰化酶介导的动物非视觉细胞的光康复机制[J]. 中国激光, 2009, **36**(10): 2485~2492
- 6 N. Lane. Cell biology: power games[J]. *Nature*, 2006, **443**(7114): 901~903
- 7 T. Karu. The Science of Low-Power Laser Therapy[M]. Amsterdam: Gordon and Breach Science Publishers, 1998
- 8 W. B. Cannon. The Wisdom of the Body[M]. New York: WW Norton, 1932
- 9 D. S. Jones. Textbook of Functional Medicine[M]. Gig Harbor, Wash.: The Institute for Functional Medicine, 2006
- 10 I. Lestas, G. Vinnicombe, J. Paulsson. Fundamental limits on the suppression of molecular fluctuations[J]. *Nature*, 2010, **467**(7132): 174~178
- 11 Li Jianghua, Liu Chengyi, Xu Xiaoyang *et al.*. A metabonomic study on the swimming athletes participating in the short-distance competition at 15th Asian Games[J]. *China Sport Science*, 2008, **28**(2): 42~46
李江华, 刘承宜, 徐晓阳等. 2006多哈亚运会短距离游泳男运动员代谢组学研究[J]. 体育科学, 2008, **28**(2): 42~46
- 12 Liang Dongmei, Liu Chengyi, Qiu Lihua *et al.*. Functional MRI studies on different level players of Chinese chess[J]. *China Sport Science*, 2010, **30**(8): 69~72
梁东梅, 刘承宜, 邱丽华等. 不同级别中国象棋运动员脑功能成像研究[J]. 体育科学, 2010, **30**(8): 69~72
- 13 M. A. Nowak, M. C. Boerlijst, J. Cooke *et al.*. Evolution of genetic redundancy[J]. *Nature*, 1997, **388**(6638): 167~171
- 14 J. L. Hartman, B. Garvik, L. Hartwell. Principles for the buffering of genetic variation[J]. *Science*, 2001, **291**(5506): 1001~1004
- 15 T. C. Y. Liu, J. L. Jiao, X. Y. Xu *et al.*. Process Theory-The Bridge of the Eastern and Western Culture. In: M. J. Jandl, K. Greiner (eds.) *Science, Medicine and Culture* [M]. Frankfurt: Peter Lang GmbH, 2005. 165~175
- 16 L. A. Gavrilov, N. S. Gavrilova. The reliability theory of aging and longevity[J]. *Theor. Biol.*, 2001, **213**(4): 527~545
- 17 L. A. Gavrilov, N. S. Gavrilova. The quest for a general theory of aging and longevity[J]. *Sci. Aging Knowledge Environ.*, 2003, **2003**(28): RE5
- 18 T. C. Y. Liu, F. H. Li. Photonic homeostatics[C]. *SPIE*, 2010, **7845**: 78450Y
- 19 M. J. Noetzel. Perinatal trauma and cerebral palsy[J]. *Clin. Perinatol.*, 2006, **33**(2): 355~366
- 20 M. T. Kato, E. M. Kogawa, C. N. Santos *et al.*. TENS and low-level laser therapy in the management of temporomandibular disorders [J]. *Appl. Oral. Sci.*, 2006, **14**(2): 130~135
- 21 M. A. Naeser, A. Saltmarche, M. H. Kregel *et al.*. Improved cognitive function after transcranial, light-emitting diode treatments in chronic, traumatic brain injury: two case reports[J]. *Photomed • Laser Surg.*, 2011, **29**(5): 351~358
- 22 Liu Zhenhuan, Qian Xuguang, Ma Meimei *et al.*. Study of clinical microcirculation effect of laser radiation on cerebral palsy [J]. *J. Chinese Microcirculation*, 2007, **11**(5): 328~330
刘振寰, 钱旭光, 马美美等. 激光照射治疗对脑性瘫痪患儿临床微循环影响的研究[J]. 中国微循环, 2007, **11**(5): 328~330
- 23 D. A. Oliveira, R. F. De Oliveira, M. Magini *et al.*. Assessment of cytoskeleton and endoplasmic reticulum of fibroblast cells subjected to low-level laser therapy and low-intensity pulsed ultrasound[J]. *Photomed • Laser Surg.*, 2009, **27**(3): 461~466
- 24 Yang Xiaohong, Liu Chengyi, Liu Shaojie *et al.*. Photobiomodulation on chondrocyte proliferation; in vitro evaluation[J]. *Chinese J. Lasers*, 2006, **33**(12): 1692~1698
杨小红, 刘承宜, 刘少杰等. 软骨细胞光生物调节作用的体外实验[J]. 中国激光, 2006, **33**(12): 1692~1698
- 25 X. H. Yang, T. C. Y. Liu, S. J. Liu *et al.*. Photobiomodulation on chondrocytes[J]. *Lasers Surg • Med.*, 2006, **38**(18S): 52
- 26 T. C. Y. Liu, F. H. Li, E. X. Wei *et al.*. Signal transduction network mediated homeostatic photobiomodulation on high glucose induced dysfunctions of C2C12 myoblasts[J]. *Mol. Biol. Cell.*, 2011, **22**(suppl): 854

- 27 Zhu Ling, Wu Dengfeng, Wang Yongqing *et al.*. Modulation of low intensity laser irradiation on expression suppression of circadian clock genes in cultured fibroblasts[J]. *Chinese J. Lasers*, 2011, **38**(8): 0804001
朱玲, 吴德峰, 王永庆等. 低强度半导体激光照射调节成纤维细胞时钟基因表达[J]. 中国激光, 2011, **38**(8): 0804001
- 28 Liu Chengyi, Zhu Ping. Laser Function Medicine and Its Applications[M]. Hongkong: Outstanding Publication Ltd., 2012
刘承宜, 朱平主编. 激光功能医学及其应用[M]. 香港: 精英出版社, 2012
- 29 Xing Da, Wu Shengnan. Progress on molecular mechanism of biological effects induced by low-power laser irradiation[J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2009, **46**(1): 19~29
邢达, 吴胜男. 低能量激光照射引起的细胞增殖以及凋亡效应的一些分子机制研究[J]. 激光与光电子学进展, 2009, **46**(1): 19~29
- 30 Liu Chengyi, Zhu Ling, Duan Rui *et al.*. Phenomena and Mechanism of laser irradiation or monochromatic light induced extraocular phototransduction[J]. *Chinese J. Lasers*, 2009, **36**(9): 2251~2256
刘承宜, 朱玲, 段锐等. 激光或单色光引起非视觉细胞信号转导的现象与机理[J]. 中国激光, 2009, **36**(9): 2251~2256
- 31 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
- 32 J. Zhang, D. Xing, X. Gao. Low-power laser irradiation activates Src tyrosine kinase through reactive oxygen species-mediated signaling pathway[J]. *Cell Physiol.*, 2008, **217**(2): 518~528
- 33 J. T. Eells, M. T. Wong-Riley, J. VerHoeve *et al.*. Mitochondrial signal transduction in accelerated wound and retinal healing by near-infrared light therapy[J]. *Mitochondrion*, 2004, **4**(5-6): 559~567
- 34 P. Brondon. A study of the effects of phototherapy dose interval on photobiomodulation of cell cultures[J]. *Lasers Surg. Med.*, 2005, **36**(5): 409~413
- 35 T. C. Y. Liu, Y. Q. Gao, S. H. Liu. Light-cell interaction: quasi-hormone model and time theory[C]. *SPIE*, 1996, **2887**: 140~151
- 36 Liu Chengyi, Gao Yunqing, Liu Songhao. Quasi-hormone model on laser biostimulation[J]. *Chinese Laser Journal*, 1997, **18**(2): 51~53
刘承宜, 高云清, 刘颂豪. 关于激光对细胞生物刺激作用的类激素模型[J]. 激光杂志, 1997, **18**(2): 51~53
- 37 T. C. Y. Liu, J. L. Jiao, R. Duan *et al.*. Membrane Mechanism of Low Intensity Laser Biostimulation on a cell. In: Z. Simunovic (ed.). *Lasers in Medicine, Surgery and Dentistry*[M]. Croatia: European Medical Laser Association, 2003. 83~105
- 38 P. J. Campbell, P. J. Murphy. Extraocular circadian phototransduction in humans[J]. *Science*, 1998, **279**(5349): 396~399
- 39 R. Duan, T. 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
- 40 Y. Zhang, S. Song, C. C. Fong *et al.*. cDNA microarray analysis of gene expression profiles in human fibroblast cells irradiated with red light[J]. *Invest. Dermatol.*, 2003, **120**(5): 849~857
- 41 N. Komine, K. Ikeda, K. Tada *et al.*. Activation of the extracellular signal-regulated kinase signal pathway by light emitting diode irradiation[J]. *Lasers Med. Sci.*, 2010, **25**(4): 531~537
- 42 L. Wang, G. B. Zhou, P. Liu *et al.*. Dissection of mechanisms of Chinese medicinal formula Realgar-Indigo naturalis as an effective treatment for promyelocytic leukemia[J]. *PNAS*, 2008, **105**(12): 4826~4831
- 43 H. Zhou, Z. Tong, J. F. McLeod. "Cocktail" approaches and strategies in drug development: valuable tool or flawed science? [J]. *Clin. Pharmacol.*, 2004, **44**(2): 120~134
- 44 T. C. Y. Liu, L. Luo, L. Zhang. Self-adaptive effects of low intensity laser irradiation in prophylaxis of muscular fibrosis [J]. *Lasers Surg. Med.*, 2011, **43**(S23): 975~975
- 45 L. Abramovitch-Gottlib, T. Gross, D. Naveh *et al.*. Low level laser irradiation stimulates osteogenic phenotype of mesenchymal stem cells seeded on a three-dimensional biomatrix[J]. *Lasers Med. Sci.*, 2005, **20**(3-4): 138~146
- 46 P. Gal, B. Vidinsky, T. Toporcer *et al.*. Histological assessment of the effect of laser irradiation on skin wound healing in rats[J]. *Photomed • Laser Surg.*, 2006, **24**(4): 480~488
- 47 A. Badea, G. A. Johnson, J. L. Jankowsky. Remote sites of structural atrophy predict later amyloid formation in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Neuroimage*, 2010, **50**(2): 416~427
- 48 T. Bolmont, F. Haiss, D. Eicke *et al.*. Dynamics of the microglial/amyloid interaction indicate a role in plaque maintenance

- [J]. *Neurosci.*, 2008, **28**(16): 4283~4292
- 49 M. Meyer-Luehmann, T. L. Spire-Jones, C. Prada *et al.*. Rapid appearance and local toxicity of amyloid-beta plaques in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Nature*, 2008, **451**(7179): 720~724
- 50 M. T. Wong-Riley, H. L. Liang, J. T. Eells *et al.*. Photobiomodulation directly benefits primary neurons functionally inactivated by toxins; role of cytochrome c oxidase[J]. *Biol. Chem.*, 2005, **280**(6): 4761~4771
- 51 F. Kamenetz, T. Tomita, H. Hsieh *et al.*. APP processing and synaptic function[J]. *Neuron*, 2003, **37**(6): 925~937
- 52 S. Hauptmann, I. Scherping, S. Dröse *et al.*. Mitochondrial dysfunction; an early event in Alzheimer pathology accumulates with age in AD transgenic mice[J]. *Neurobiol. Aging*, 2009, **30**(10): 1574~1586
- 53 A. I. Efendiev, P. I. Tolstykh, A. I. Dadashev *et al.*. Increasing the scar strength after preventive skin irradiation with low-intensity laser[J]. *Klin. Khir.*, 1992, (1): 23~25
- 54 A. Derkacz, M. Protasiewicz, R. Poreba *et al.*. Usefulness of intravascular low-power laser illumination in preventing restenosis after percutaneous coronary intervention[J]. *Am. J. Cardiol.*, 2010, **106**(8): 1113~1117
- 55 Luo Li, Liu Chengyi, Jiang Yi *et al.*. Homeostatic review on football world cup in south africa[J]. *J. Physical Education*, 2011, **18**(1): 125~132
- 罗 丽, 刘承宜, 江 毅 等. 南非足球世界杯的内稳态述评[J]. 体育学刊, 2011, **18**(1): 125~132
- 56 Li Fanghui, Liu Chengyi, Wu Renle *et al.*. Homeostatic study of the effects of team uniform colors on sports competition performance [J]. *J. Physical Education*, 2008, **15**(12): 96~100
- 李方晖, 刘承宜, 伍人乐 等. 队服颜色影响体育比赛成绩的内稳态研究[J]. 体育学刊, 2008, **15**(12): 96~100
- 57 M. P. Vizcaychipi, L. Xu, G. E. Barreto *et al.*. Heat shock protein 72 overexpression prevents early postoperative memory decline after orthopedic surgery under general anesthesia in mice[J]. *Anesthesiology*, 2011, **114**(4): 891~900
- 58 G. J. Wilmsink, S. R. Opalenik, J. T. Beckham *et al.*. Molecular imaging-assisted optimization of hsp70 expression during laser-induced thermal preconditioning for wound repair enhancement[J]. *Invest. Dermatol.*, 2009, **129**(1): 205~216
- 59 C. Santini. The technicoregulatory situation in France for manufactured homeopathic medications[J]. *Ann. Pharm. Fr.*, 2005, **63**(3): 212~216
- 60 V. V. Pokanevych, I. L. Macheret, H. M. Chupryna *et al.*. The combination of reflexotherapy and homeopathy in treating patients with facial nerve neuropathy[J]. *Lik. Sprava*, 2000, **3**(2): 115~119
- 61 A. G. Guggisberg, S. M. Baumgartner, C. M. Tschopp *et al.*. Replication study concerning the effects of homeopathic dilutions of histamine on human basophil degranulation *in vitro*[J]. *Complement. Ther. Med.*, 2005, **13**(2): 91~100
- 62 Liu Chengyi, F. A. Popp, Liu Songhao *et al.*. Semi-classical theory on biophoton emission[J]. *Acta Biophysica Sinica*, 1996, **12**(3): 465~470
- 刘承宜, F. A. Popp, 刘颂豪 等. 生物光子发射的半经典理论[J]. 生物物理学报, 1996, **12**(3): 465~470