

# 发光二极管光源的生物学效应及临床研究新进展

胡甜甜<sup>1,2</sup>, 吴金鹏<sup>3</sup>, 阴慧娟<sup>3</sup>, 杨勤劳<sup>2</sup>, 王军<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>深圳大学医学部, 广东 深圳 518071;

<sup>2</sup>深圳大学光电工程学院光电子器件与系统(教育部/广东省)重点实验室, 广东 深圳 518060;

<sup>3</sup>中国医学科学院北京协和医学院生物医学工程研究所, 天津 300192

**摘要** 发光二极管(LED)是一种具有一定带宽的非相干光源,LED光源生物学效应的发现促进了其在生物医学领域的应用。基于不同波长LED光源照射组织深度的差别,分别介绍了各个波段LED光源的靶组织特异性及生物学效应,梳理了每个波段LED光源在临床优势病种中的应用现状,并对LED光源在生物医学领域的应用进行了展望,可为指导临床应用及仪器研发提供参考。

**关键词** 生物光学; 发光二极管; 光生物调节; 光动力疗法

中图分类号 R318.51

文献标识码 A

doi: 10.3788/LOP56.120003

## Biological Effects of Light-Emitting Diode Light Sources and their Progress in Clinical Research

Hu Tiantian<sup>1,2</sup>, Wu Jinpeng<sup>3</sup>, Yin Huijuan<sup>3</sup>, Yang Qinlao<sup>2</sup>, Wang Jun<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>School of Medicine, Shenzhen University, Shenzhen, Guangdong 518071, China;

<sup>2</sup>Key Laboratory of Optoelectronic Devices and Systems of Ministry of Education and Guangdong Province, College of Optoelectronic Engineering, Shenzhen University, Shenzhen, Guangdong 518060, China;

<sup>3</sup>Laser Medicine Laboratory, Institute of Biomedical Engineering, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300192, China

**Abstract** Light-emitting diodes (LEDs) are incoherent light sources with limited bandwidths, and the discovery of biological effects of LED light sources promotes its application in biomedicine. Based on the phenomenon that tissue penetration depths of lights with different wavelengths are different, this work introduces the target tissue specificity and biological effects of LED light sources at each band. This article also reviews the current application of these LED light sources in a clinical setting for the treatment of dominant diseases. Finally, the application of LED light sources in the biomedical field is prospected herein to help guide their clinical application together with instrument research and development.

**Key words** biotechnology; light-emitting diodes; optical biological regulation; photodynamic therapy

**OCIS codes** 170.1420; 140.2020; 000.1430

## 1 引言

发光二极管(LED)是一种具有一定带宽的非相干光源,由美国通用电气于1962年首次发明。早期LED发射波长范围很广,变化幅度高达100 nm,在生物医学的作用和应用范围有限。20世纪90年代初,美国国家航空航天局(NASA)不断地改进LED

光谱,并将LED应用于临床研究。此后,LED技术迅速发展,发光效率不断提升,更多的生物学意义不断被发现,这使得原本应用于照明领域的LED逐步在医疗领域崭露头角,其临床应用范围也迅速拓展<sup>[1]</sup>。近些年来,LED光源因具有发光效率高、生物学效应明确、使用寿命长、安全性强等优势,临床价值被不断发掘,临床优势也相继得到更广泛的证

收稿日期: 2018-11-27; 修回日期: 2019-01-15; 录用日期: 2019-01-21

\* E-mail: xxywj@szu.edu.cn

实,因此逐渐成为光医学领域的新型治疗手段。本文对近年来 LED 光源的生物学效应及临床研究进展进行总结。

## 2 不同波长 LED 光源的生物学效应及临床应用

目前市面上存在 5 种 LED 光源,按照波长由短到长以及照射组织深度由浅到深依次为蓝色、

绿色、黄色、红色以及近红外 LED 光源(以下分别简称为 BLED、GLED、YLED、RLED 以及 IRLED)。BLED、GLED 和 YLED 穿透组织深度在 2 mm 以内,主要作用在表皮至真皮乳头层;RLED 穿透深度为 2~4 mm,可作用于附件;IRLED 穿透深度最大,可至组织深部 5~10 mm 的附件及网状真皮层。不同波长 LED 光源的组织穿透深度如图 1 所示。

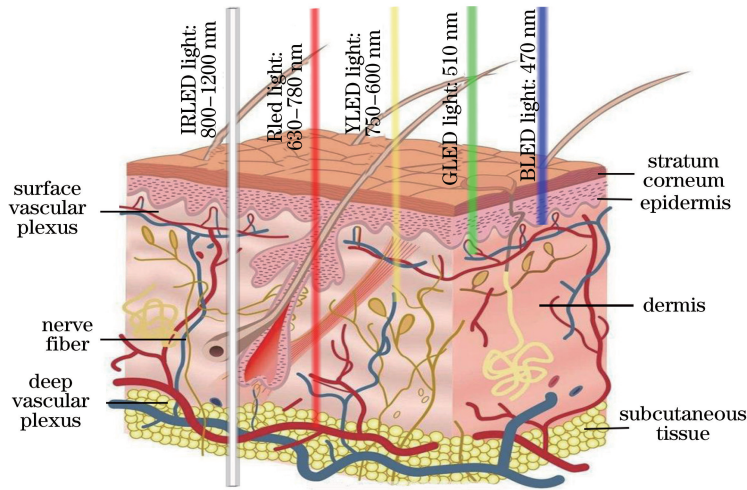


图 1 不同波长 LED 光源的组织穿透深度

Fig. 1 Tissue penetration depths of LED light sources with different wavelengths

不同波长的 LED 光源由于照射组织深度以及光生物学机制不同而具有各自独特的生物学效应,因而被应用在不同的临床疾病中,不同波长的 LED 光源特性如表 1 所示。LED 的临床疗效则取决于其强度和剂量、注量率、波长、脉冲或连续模式和治疗持续时间等光学剂量参数。LED 治疗的强度或辐照度是指 LED 系统照射处理每平方厘米组织表面积所传递的能量剂量,单位为  $W \cdot cm^{-2}$ 。找到剂量、辐照度和治疗强度之间的适当组合是对目标组织实现最佳效果的关键问题。针对不同深度和结构

的组织都需要对这些参数进行特定和可重复性的评估,目前认为最佳临床强度或辐照度范围为  $50 \sim 100 mW \cdot cm^{-2}$ ,但是实际临床应用中差异很大,还需进一步探索及制定标准。目前尽管有一些研究也提出光传输模式的差异性,显示脉冲模式对成纤维细胞产生胶原蛋白具有更有利的影响,并且对细胞增殖和氧化具有更大的刺激作用,但最佳光波传播模式仍不确定,存在相互矛盾的结果<sup>[2-3]</sup>。

5 种光源对于浅表性皮肤疾病及美容均有很好的疗效,如 BLED 临床可用于痤疮类皮肤病、银屑病

表 1 不同波长的 LED 光源特性

Table 1 Characteristics of LED light sources with different wavelengths

Characteristic	Blue	Green	Yellow	Red	Near-infrared	Combined
Wavelength / nm	400-470	510-570	570-600	630-780	800-1200	Variable
Depth of LED light penetration / mm	<1	0.5-2	0.5-2	2-4	5-10	Variable
Deepest target	Epidermis	Epidermis	Papillary dermis	Adnexa	Adnexa and reticular dermis	Variable
Commonly used wavelength / nm	415, 420, 425, 445, 453, 470	525, 530	590	605, 625, 630, 632, 633, 650, 660, 680	820, 830, 855, 880, 860, 890	Variable
Power density / ( $mW \cdot cm^{-2}$ )	0.065 -50	3.5-10	4.0	1.3-500	5-10	Variable

病、新生儿黄疸的治疗,其他4种LED光源则对于皮肤美容、抗老化、消炎止痛以及促进伤口愈合均有一定作用。除此之外,BLED常被用来调节生物节律和情感障碍,GLED有镇静促眠的作用,RLED用于光动力疗法治疗癌症,IRLED则对心血管疾病有很好疗效;其中RLED在临床中的应用最为广泛,效果最为显著。近年来,LED光的生物学效应及机制研究取得了积极进展,研究表明:暴露在单个或者多个不同波长的光照下细胞的新陈代谢和基因表达会发生改变。LED光的共性机制主要通过细胞内的光化学反应影响细胞代谢途径和基因表达模式等,这些影响包括增加三磷酸腺苷(ATP)和活性氧、调节转录因子、改变胶原等蛋白合成、刺激血管生成、增加血流量等方面<sup>[4]</sup>。

## 2.1 RLED的生物学效应及临床应用

分子生物学机制研究证明629~632.5 nm RLED可显著促进细胞增殖、一氧化氮(NO)分泌、诱导内皮细胞迁移,从而减少缺血性组织坏死,增加表皮层和皮下脂膜肌内的新血管生成,减轻炎症及促进伤口愈合<sup>[5]</sup>。其作用机制首先为光化学作用,此波段的光能穿透至皮肤真皮层深层并被细胞线粒体吸收,增加线粒体过氧化氢酶和超氧化物歧化酶活性、蛋白合成、三磷酸腺苷分解及糖原含量,继而刺激生长因子的产生,通过磷脂酰肌3激酶/一氧化氮合酶(PI3K/eNOS)信号通路促进细胞增生和合成代谢,促进伤口愈合,并通过影响细胞膜对钙离子的通透性和诱导巨噬细胞释放细胞因子发挥抗炎作用<sup>[6-7]</sup>。另外,在口腔牙周病领域,625 nm的RLED光照射可减少炎症反应并诱导牙周组织中的细胞增殖机制中还涉及细菌和口腔细胞的相互作用,该机制还需进一步探索<sup>[8]</sup>。RLED是目前临床上应用最为广泛的单色光源之一,是皮肤美容、抗衰老、抗炎以及辅助伤口愈合的重要手段。

### 2.1.1 嫩肤抗衰老

一项前瞻性随机实验证明,RLED联合甲基氨基乙酰丙酸的光动力疗法(RLED+MAL-PDT)可以明显增加光损伤患者胶原纤维并减少弹性纤维,原因可能是通过激活成纤维细胞生长因子而增加I型前胶原、基质金属蛋白酶9(MMP-9)表达,减少基质金属蛋白酶1(MMP-1)表达,促进纤维母细胞增殖而发挥抗衰老嫩肤效应<sup>[9-11]</sup>。Brolet等<sup>[12]</sup>证明RLED(660 nm)可以预防紫外线(UV)诱导的红斑,但是目前不确定RLED照射的作用是减少紫外线伤害还是减少红斑产生。

### 2.1.2 表皮浅表性疾病及炎症

Sacono等<sup>[13-14]</sup>报道RLED(670 nm)对接受骨髓疗法的小儿患者口腔粘膜炎(OM)发生率和严重程度有积极的改善,同时也可以降低成人化疗引起的OM期限。RLED以及RLED结合光动力疗法(PDT)治疗光化性角化病(AKs)的效果显著,优于连续超低强度人工日光,亦有研究证明RLED+甲基氨基乙酰丙酸(MAL)-PDT治疗组响应率分别为59.2%和68.4%,优于安慰剂组的14.9%和6.9%<sup>[15]</sup>。RLED+PDT+MAL对肉芽肿性皮肤病和滤泡性炎性疾病也有一定的治疗作用,如痤疮、环状肉芽肿和脂性渐进性坏死<sup>[16]</sup>。酒糟鼻是一种炎症性皮肤病,特征为面部潮红有红斑及炎性丘疹、毛细血管扩张、血管炎症等,RLED-MAL-PDT对酒糟鼻有一定的疗效<sup>[17]</sup>。

### 2.1.3 促伤口愈合

Sakamoto等<sup>[18]</sup>和Sanclemente等<sup>[19]</sup>使用RLED结合氨基乙酰丙酸(ALA)或MAL(RLED+ALA/MAL)照射,可明显改善疤痕外观及面部损伤。RLED(633 nm)照射可以显著改善眼睑整容与眼周重塑手术后患者面部水肿、红斑、青紫以及疼痛,也可以促进掺钕钇铝石榴石(Er:YAG)固体激光消融掌跖疣后的损伤恢复<sup>[20-21]</sup>。基于RLED(620~720 nm)的PDT由于其灭活微生物的作用而被广泛用于组织修复以及感染或未感染皮肤伤口,除此之外,在糖尿病和感染导致的难愈合伤口,以及预防抗生素导致的细菌等微生物耐药性增加方面也表现出较好的疗效,可用的光源功率密度范围为1.3~500 mW·cm<sup>-2</sup>,能量密度范围为3.5~200 J·cm<sup>-2</sup><sup>[22-24]</sup>。

### 2.1.4 表皮浅表性肿瘤

Calzavara-Pinton等<sup>[25]</sup>成功地将RLED用于皮肤肿瘤(NMSC)治疗,治疗方式为RLED+MAL-PDT,112例原位鳞状细胞癌(BD)病变3个月和24个月完全缓解率分别为73.2%和53.6%。Wong等<sup>[26]</sup>用定制的功率设置为240 J·cm<sup>-2</sup>的RLED(630 nm)阵列结合ALA治疗Bowen病,结果表明3/4的患者痊愈,在MAL乳膏之前使用RLED光动力疗法可以提高其疗效。另一研究显示与RLED+ALA-PDT相比,RLED+MAL PDT对Bowen病有更高的响应率(响应率分别为82%与95%)<sup>[27]</sup>。Baas等<sup>[28]</sup>的研究表明,注射第二代静脉注射光敏剂tetrahydroxyphenylchlorin(mTHPC)联合RLED(652 nm)照射治疗对基底细胞癌(BCC)

有显著疗效。

## 2.2 YLED 的生物学效应及临床应用

光对细胞的影响能力是依赖于光子数量和传递模式,似乎只有光调制 YLED 具有一定的组织反应性<sup>[29]</sup>。光调制 YLED 黄光可以通过介导线粒体原卟啉 IX (Mitochondrial protoporphyrin IX) 吸收的光子增加三磷酸腺苷(ATP)的产生,调节基因表达以及细胞活性,如减少 MMP-1 表达、促进胶原合成等。590 nm 光调制 YLED 照射可以下调神经细胞黏附分子 1 (NCAM1)、胶原蛋白  $\alpha$ -1 (XI) 链 (COL11A1)、VI 型胶原 A1 (COL6A1)、CD44、基质金属蛋白酶-11 (MMP-11)、结缔组织生长因子 (CTGF) 等基因表达,从而调节炎症,促进伤口愈合等<sup>[30]</sup>。

### 2.2.1 嫩肤抗衰老

Weiss 等<sup>[29]</sup>报道了一项皮肤光老化患者多达 900 例的大型临床实验,用于研究光调制 YLED (590 nm) 的作用,患者接受单独 LED 治疗或 IPL、脉冲染料激光(PDL)或红外激光器干预后,自述初次治疗后红斑减少,单纯 LED 组皮肤柔软细纹减少。93 例轻度和 90 例中度光老化研究显示,YLED (590 nm) 干预后,90% 的受试者日光反应性皮肤分型(Fitzpatrick)皱纹类光老化降低。另一项研究通过光学轮廓测量显示,表面地形测量结果提高了 10%,治疗后所有患者面部胶原蛋白增加。每周用 YLED (588  $\pm$  10 nm 波长)光照 40 s,持续 8 周后,通过照片对比、临床评估和主观问卷调查,结果显示患者面部嫩肤效果明显<sup>[31]</sup>。

### 2.2.2 促伤口愈合

Khoury 等的研究表明,光调制 YLED (590 nm) 阵列可降低点阵激光或 IPL 治疗后红斑的强度、持续时间及疼痛,加速损伤恢复。Opel 等<sup>[32]</sup>报道 YLED 照射治疗能通过影响血管系统减少酒糟鼻患者红斑,但是不能改善丘疹,因此,YLED 作用于血管减少红斑作用明显而抗炎作用有限,但 YLED 治疗能明显减少 30% 乙醇酸去角质换肤后产生的术后红斑。

### 2.2.3 表皮浅表性疾病及炎症

DeLand 等<sup>[34]</sup>研究了光调制 YLED (590 nm) 在防止或改善皮肤的耐辐射性皮炎的价值,患者在一系列强度的放射照射后接受光调制 YLED 的照射治疗,大多数患者只发生轻度皮肤辐射反应(0 级或 1 级放射性皮炎),只有 5.3% 的病人由于皮肤反应不得不中断,表明 YLED 照射减少了辐射引起的皮

肤反应的发生率和程度,以及由于皮肤反应而导致的治疗中断的发生率。另一项实验评估了光调制 YLED 在预防乳腺癌放射辐射引起的皮炎的作用,调强放疗(IMRT)后立即进行光调制 YLED 处理,能减少乳腺切除的乳腺癌患者中 1、2、3 级肿瘤的发病率(基于美国国家癌症研究院肿瘤分级)。但是,在一项同样规模的研究中对放射性皮炎患者的 YLED 光疗效进行了评估,研究人员发现,治疗组和对照组的分级反应在治疗后的差异不显著<sup>[33-34]</sup>。

### 2.2.4 提高肌肉性能

RLED 也有被用于提高肌肉性能和降低肌肉疲劳的案例,但是光照射最佳剂量参数有待继续研究和制定<sup>[35]</sup>。其机制可能是光生物刺激增加了线粒体水平上细胞色素 c 氧化酶的表达,使得 ATP 产量的增加,从而在应用时结合体育锻炼能增强肌肉反应<sup>[36]</sup>。

## 2.3 GLED 的生物学效应及临床应用

GLED 光具有镇静舒缓、促进睡眠、缓解疼痛、杀菌消炎以及促进伤口愈合的作用。525 nm GLED 照射 Sprague Dawley (SD) 大鼠皮肤伤口,能明显降低炎症发生率,促进伤口恢复<sup>[37-38]</sup>。除此之外,GLED (525 nm) 对大鼠幼鼠神经性疼痛模型的抗伤害感受和抗痛觉过敏有一定作用,能逆转其感觉阈值降低的状况,有望作为一种新型非药理学方法治疗慢性疼痛;其作用机制涉及脑啡肽的脊髓表达增加,脊髓和伤害感受器蛋白质组的改变,以及视觉系统、来自延髓头端腹内侧区(RVM)的  $\mu$ -阿片受体途径和下行疼痛抑制途径<sup>[39]</sup>。有研究对比了 RLED (625 nm)、GLED (525 nm) 和 BLED (425 nm) 照射对厌氧菌的杀菌作用,发现 BLED (425 nm) 和 GLED (525 nm) 照射的杀菌效果根据细菌而变化,BLED (425 nm) 对牙龈卟啉单胞菌和大肠杆菌(DH5 $\alpha$ )有杀伤作用,GLED (525 nm) 对金黄色葡萄球菌有抑制作用,然而 RLED (625 nm) 对牙龈卟啉单胞菌、大肠杆菌或金黄色葡萄球菌均没有杀伤作用,且 LED 光的杀菌效果取决于波长、功率密度、细菌存活数和细菌种类<sup>[40]</sup>。就杀菌效果而言,低水平光照刺激细胞生长,但高功率密度 (6 mW  $\cdot$  cm<sup>-2</sup>) 比低功率 (3 mW  $\cdot$  cm<sup>-2</sup>) 更有效,原因可能是高浓度的光能诱导更多氧自由基 (ROS) 从而导致细菌死亡<sup>[41]</sup>。

### 2.3.1 镇静促眠

GLED 对大脑功能状态影响明显,能促进神经放松和睡眠。用波长为 525 nm,总功率为 40 mW,照射面积为 12 cm<sup>2</sup> 的 GLED 照射颞叶、乳突下推动

脉、脊骨、颅骨顶、眉毛中线以及鼻窦的皮肤每个区域 1 min, 总共 7 min 后, 70% 的人产生睡意, 20% 的人表示头部轻松, 只有 10% 的人没有明显的变化; 40% 的人辐照 10 次每次都产生睡意; 证明 GLED 照射能促进睡眠, 且这种影响还取决于神经系统的状况, 对于情绪越不稳定的病人镇静作用越强<sup>[42-43]</sup>。

### 2.3.2 缓解疼痛

GLED 照射具有缓解偏头痛的效果, 且较低强度的 GLED 更具抗痛觉作用, 与其他颜色和更高强度的光相比, 低强度绿光将偏头痛的强度降低了约 15%, 为绿光的舒缓效果的研究提供了基础。通过分析视网膜电图(ERG), 由丘脑和视觉诱发电位记录的结果可知, 偏头痛中常见的畏光症状, 其光调节过程可能起源于视网膜, 视网膜神经节细胞的轴突投射汇聚至丘脑后核区域的硬脑膜敏感神经元而非在皮质, 进而影响光调节过程<sup>[44]</sup>。在机制上, GLED 的舒缓效果可能涉及复杂的心理生物学、心理物理学, 研究发现该过程可以通过锥形驱动的视网膜通路、主要视觉通路外的两个感觉核中的光敏丘脑神经元和不同颜色的皮层的差异反应来解释, 其通过光敏三叉神经血管丘脑神经元传递到皮层, 患者的感知与视觉诱发电位的第 2 个正波(P2)波形高度相关<sup>[45-46]</sup>。

## 2.4 BLED 的生物学效应及临床应用

BLED 目前主要应用在治疗皮肤炎症性疾病以及调节生物节律等方面。BLED 通过影响痤疮丙酸杆菌发挥其灭菌抗炎特性, 痤疮丙酸杆菌含有天然卟啉, 主要是粪卟啉和原卟啉 IX, 吸收 BLED 光分子后诱发类似 PDT 的效应, 通过产生氧自由基(ROS)导致细菌死亡。除此之外, 由于原卟啉 9 (PpIX) 在银屑病条件下内源性存在, 因此也成为了光动力学治疗的潜在目标<sup>[47]</sup>。Lipovsky 等的报道提出, 高强度可见光(400~800 nm)可杀死感染伤口的细菌, 而低功率白光能促进细菌增殖, BLED (400~500 nm)照射后产生的 ROS 高于 RLED (500~800 nm)<sup>[48]</sup>。Feuerstein 等证明 BLED (400~500 nm)不仅对多种细菌具有光毒性, 而且产生的细胞因子具有消炎作用<sup>[49]</sup>。

### 2.4.1 抗炎杀菌

Morton 利用 BLED(415 nm)治疗了 30 例轻中度痤疮, 每次 8, 10, 20 min, 为期 4 周, 平均炎症损伤数在第 5 周, 第 8 周和第 12 周分别减少了 25%, 53% 和 60%。同样, Tremblay 等给轻中度炎症性痤疮患者进行每周两次的 BLED(415 nm)治疗, 每次 20 min, 维持 4~8 周, 满意度也达到了 90%。其他

临床研究也得到了相似的结果, BLED 照射后, 病灶数量和大小, 以及红斑均有所改善。也有将 BLED 结合 ALA 治疗痤疮的研究, 但是患者出现了较大的副作用, 且与单纯 BLED 治疗相比没有显著差别。由于 BLED 的杀菌效果, 其也会被用于牙科, 以促进伤口愈合, 治疗牙周炎<sup>[50]</sup>。BLED 照射对牙龈卟啉单胞菌、大肠杆菌(DH5 $\alpha$ )和金黄色葡萄球菌具有杀菌作用。BLED 杀菌机制是通过产生活性氧(ROS)而杀死细菌。

### 2.4.2 调节生物节律

生理系统对短波长光(蓝色)最为敏感, 峰值接近 460 nm, 相比于含短波长光比较少的光源(黄白色光), 在白天暴露于合式剂量的强短波长光下(青白色光)能更积极地、客观或主观地影响阿尔茨海默病痴呆(ADRD)患者的睡眠和行为<sup>[51]</sup>。BLED 通过抑制人体褪黑素分泌刺激肾上腺分泌皮质醇, 进而改变生理节律, 调节人体警觉度和生物钟, 即节律效应<sup>[52]</sup>。晚上暴露在 470 nm 短波长 BLED 2 h, 可以提高 ARDR 患者的睡眠效率。刘娜等<sup>[53]</sup>使用波长为 470 nm, 强度为 65  $\mu\text{W} \cdot \text{cm}^{-2}$  的蓝光 LED, 于清晨 6:00 至 8:00 对健康受试者进行照射, 持续 2 d, 结果表明受试者褪黑素分泌曲线较基线有明显的前移。

### 2.4.3 新生儿黄疸

新生儿黄疸是早产儿的临床常见症状, 胆红素过高会干扰细胞的代谢功能, 引起胆红素脑病, 有较高的死亡率。临床治疗主要以蓝光照射为主, 光源包括冷光源和热光源。作用机制基于光的异构化, 胆红素的异构体 4Z、15Z 在光和氧的作用下变成水溶性 4Z、15Z 胆红素异构体, 两者均不需要与葡萄糖醛酸结合即可从胆汁、尿液中排出。对于新生儿黄疸, LED 光疗可能比传统光疗更有效, 同时, LED 装置需要的光疗时间较短, 可以缩短住院疗程<sup>[54]</sup>。

### 2.4.4 银屑病

银屑病是一种免疫介导的炎症性皮肤病, 两项随机双盲对照实验分别证实 420 nm (100  $\text{mW} \cdot \text{cm}^{-2}$ ) 和 453 nm (200  $\text{mW} \cdot \text{cm}^{-2}$ ) BLED 照射 4 周后均可有效改善局部银屑病。但是, 最有效的光照剂量还未确定, 需要进一步研究和探索<sup>[55-56]</sup>。银屑病治疗也可通过 BLED(420 nm)与 RLED (630 nm)联合照射 (60  $\text{J} \cdot \text{cm}^{-2}$ , 50  $\text{mW} \cdot \text{cm}^{-2}$ , 20 min), 照射 4 周后斑块和红斑分别减少 26.7% 和 33.9%, 效果优于水杨酸治疗, 但由于 PpIX 在 408 nm 处具有最大吸收峰, 因此 BLED 比 RLED 更能激活 PpIX 而产生作用<sup>[57]</sup>。

#### 2.4.5 肿瘤早期诊断

正常口腔组织的特征荧光光谱中心波长约在 480 nm,且黏膜不会被孟加拉红(RB)染色,如果被 RB 染色则意味着被染部位可能产生了癌前病变或者肿瘤,此部位特征荧光光谱波长范围变为 570~600 nm。选用 405 nm BLED 作为激发光源,RB 作为光敏剂,可对早期口腔肿瘤进行诊断。当癌前病变发展成恶性肿瘤后,其特征荧光光谱发生改变,在 630 nm 和 690 nm 处各有一个典型的卟啉峰。以此为依据并结合光致荧光技术,采用荧光比例法,对口腔癌前病变进行诊断,灵敏度和特异性分别可达到 95%和 92.5%。这种无创、快速、早期的诊断方法,可以显著提高口腔癌患者的存活率<sup>[58]</sup>。

#### 2.5 IRLED 的生物学效应及临床应用

近红外光线,也被称为单色红外能量,被认为具有提高静脉 NO 水平,舒张血管以及促进伤口愈合的生物学功能,常被用于治疗需要增加外周血流量的疾病。其机制主要是通过诱导释放的鸟苷酸环化酶和氧化亚氮刺激循环,促进血管舒张和生长因子的产生以及血管生成,并可帮助伤口愈合<sup>[59]</sup>。目前单一近红外光的临床应用不是很多,多联合其他波长发挥光疗作用,除此之外,多用于设计、合成基于新型近红外的检测 NO 的荧光探针<sup>[60]</sup>。

##### 2.5.1 促进伤口愈合

低能量的 IRLED 可以诱导成纤维细胞增殖,对治疗疤痕和伤口愈合有一定作用。Hunter 等综述了 IRLED 应用在糖尿病伤口不愈合并发脓肿及耐甲氧西林的患者上,经过每周 2~5 次,每次 30 min 的 IRLED 治疗,伤口开始收缩,疼痛、水肿、感染等明显减少。

##### 2.5.2 消炎镇痛

IRLED 目前也被作为治疗毒蛇咬伤引起的局部反应的一种辅助治疗工具。矛头种蛇毒蜇入体内的特点是全身及局部病理生理改变,系统地影响包括改变凝血功能、肌红蛋白血症,血钙过多,急性肾功能衰竭和心血管休克;咬伤部位,病变发展迅速,特点是剧烈的疼痛,水肿形成水泡,出血和坏死,更严重的会发生肌肉和神经病变最终导致截肢<sup>[61-62]</sup>。光生物调节疗法(PBMT)主要利用无创的形式,使用低强度激光(LLL)和 LED,利用 RLED 或者 IRLED(波长为 600~1000 nm)提供低辐照度和剂量光照靶组织,能量密度为  $2.2\sim 4.2\text{ J}\cdot\text{cm}^{-2}$  时均表现出积极的作用,可以减少被蛇咬伤引起的局部水肿、痛觉过敏、白细胞涌入和心肌坏死的肌肉毒性

以及加速组织再生<sup>[63]</sup>。然而,机制还不是很清楚,可能与其抗炎等作用有关,还需要进一步研究<sup>[64]</sup>。

### 3 不同波长的联合应用研究

不同的细胞和组织吸收不同波长的光,5 种 LED 光源波长范围为 400~1200 nm,越长的波长越能够穿透组织深部,多波长联合不仅能够覆盖更广范围的组织,还能发挥光效的协同作用。许多研究表明,组合 LED 光波治疗比单一光疗更有效,因此在临床研究和应用中更为常见。

#### 3.1 RLED 与 BLED 联合

RLED 与 BLED 联合已在光老化、痤疮、银屑病等多种皮肤疾病以及伤口愈合、提高肌肉性能的研究中表现出独特的优势。前瞻性、双盲、劈面随机对照实验结果表明,面部接受 BLED(464 nm)加红外(830 nm)照射的患者皱纹显著减少,皮肤的弹性也有所提高。组织分析结果显示,联合光照能显著增加胶原蛋白和弹性纤维,激活周围形成纤维细胞。除此之外,还可以促炎性细胞因子白细胞介素 1(IL-1 $\beta$ )和肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )分泌,降低白细胞介素 6(IL-6)水平。RLED 与 BLED 联合用于治疗痤疮的疗效温和且显著,BLED(415 nm)和 RLED(464 nm)治疗中度痤疮患者,粉刺数改进率可达到 34%,炎性病灶数改善率可达到 78%<sup>[65]</sup>。Goldberg 等<sup>[66]</sup>用 RLED(633 nm)和 BLED(415 nm)治疗皮肤磨削术后的重度痤疮,4 周和 12 周后,病灶数分别下降了 46%、81%。最近,Kwon 等<sup>[67]</sup>利用家用组合 BLED 和 RLED 可以减少 77%炎症和 54%非炎症性痤疮病变。RLED 与 BLED 联合照射对创伤后引起的慢性伤口愈合的临床效果研究表明,与对照组相比,连续 10 d RLED 与 BLED 联合照射可显著提高创面面积缩小率、创面相对愈合速率及创面愈合的疗效,且能更有效地减轻创面疼痛,RLED 与 BLED 联合使用比单纯 RLED 更能有效促进伤口愈合、减轻伤口疼痛<sup>[68]</sup>。基于红光(600~700 nm)和蓝光(405~470 nm)的光物理疗法逐渐得到医护人员的关注与重视。

#### 3.2 RLED 与 IRLED 联合

文献[69-71]中采用 RLED(633 nm)和 IRLED(830 nm)光组合治疗光损伤皮肤,80%的受试者眶周皱纹在柔软、光滑、硬度等方面均有改善,皱纹减少,其他研究也得到了类似的结果,其机制是增加了胶原纤维厚度、增加 I 型胶原的表达和成纤维细胞数量和活性。光生物调节疗法(LED T)至少对与运

动性能或疲劳有关的一个变量是有效的,因此 LED 治疗也被用于提高肌肉性能和降低肌肉疲劳的相关因子<sup>[35]</sup>。无论是 LLLT、LEDT,还是两者的联合,都使用了从 655~950 nm 波长范围的红光和近红外光。在运动之前采用 LED 照射肌肉,针对小肌肉群,能量剂量范围为 20~60 J(代表剂量与 85% 的积极结果),针对大肌肉群,能量剂量范围为 60~300 J(代表剂量与 75% 的积极结果),最大输出功率为 200 mW·cm<sup>-2</sup>时,能够产生最好的效果,可以明显改善运动人员的个人表现。其机制可能是增加线粒体活性能产生更多的 ATP,调节与肌肉损伤的有关炎症标记物的释放,并提供更多的能量<sup>[72-73]</sup>。采用 633 nm 红光与 830 nm IRLED 光组合对顽固性银屑病的治疗也有较好的疗效,年底随访清除率达到了 60%~100% 的高满意度<sup>[74]</sup>。接受消融 Er:YAG/二氧化碳(CO<sub>2</sub>)激光焕肤(4 个全脸,8 个眼周,16 个口周)后立即暴露于 830 nm IRLED (55 J·cm<sup>-2</sup>)和 633 nm RLED (98 J·cm<sup>-2</sup>) 20 min,3 d 一次,持续 3 周,评估结果表明,3 个月和 6 个月,改善率为 85%~100%,对渗出、结痂、疼痛和水肿的症状及红斑改善更快,皮肤状态更好<sup>[75]</sup>。

### 3.3 BLED 与 IRLED 联合

Sadick 等<sup>[76]</sup>使用交替的 BLED(415 nm)和 IRLED(830 nm)组合治疗中度痤疮,每周 20 min,持续治疗 4 周,患者改善程度从 0~83.3% 不等,表明其对痤疮的联合治疗所产生的效果比先前报告的蓝/红组合效果差,而且需要进一步进行大样本量的重复实验。

## 4 结 论

LED 因其结构简单、功耗低、寿命长等特点,不管在临床应用还是在未来康复养生方面均具有广阔的前景,与其他功能类似的产品相比也有诸多优越性。光照射刺激效应主要取决于波长、照射剂量以及照射方式,近年来,随着 LED 生产水平的提升,其发光效率大为提高,完全可以满足临床低水平光疗的需要。目前临床和市场上应用的 LED 波长可选择性非常广泛,RLED 波长在 600~680 nm 之间,YLED 应用波长为 590 nm,GLED 常用波长为 525 nm 和 530 nm,BLED 波长为 415~470 nm 之间,IRLED 波长为 820~890 nm 之间;在波长、成本以及便捷方面远远优于激光器。

LED 光的生物学刺激作用及其机制已经有了

一定的研究基础,在多种临床疾病尤其是皮肤医学中得到了广泛的应用,显示出良好的疗效和性价比。RLED 具有可见光波长中最深的组织穿透能力,临床应用疾病最为广泛,包括伤口愈合、皮肤损伤与炎症、治疗癌前病变以及对非黑色素瘤、疣,以及癌症患者口腔黏膜炎的预防,缓解神经痛等。YLED 可以穿透 0.5~2 mm 深度的皮肤和组织,主要应用在抗光老化和辅助激光治疗,降低激光焕肤后红斑的强度和持续性。GLED 光具有镇静舒缓、促进睡眠、减轻疼痛、杀菌消炎以及促进伤口愈合的作用,最适合开发养生保健用表面照射光疗产品。BLED 最大的穿透深度为 1 mm,最适合用于表面应用和治疗,在临床上普遍用于皮肤疾病、新生儿高胆红素血症(INH)、生物节律的调节等。IRLED 治疗可以穿透皮肤 5~10 mm,但用单色光治疗的数据比较少,通常与其他光源组合使用以治疗伤口、溃疡、顽固性疾病,皮肤硬皮病以及橘皮组织等。从文献报道可知,与单一 LED 照射相比,在一定情况下,多种 LED 联合应用疗效会大大增强,LED 与其他药物如 ALA/MAL 以及其他光敏剂联合应用的 PDT 疗法不仅能增强杀菌效果,同时也更适用于癌症的治疗。在皮肤治疗方面,RLED-BLED-PDT 以及 RLED-IR、BLED-IR 组合是治疗皮肤痤疮、光损伤、皱纹、疤痕等最好的方案。因此,LED 作为一种辅助治疗手段或者联合其他药物或技术的治疗方案是一个尚未充分发挥潜力的令人激动的领域。

尽管众多的研究已经证明了 LED 疗法对多种疾病的疗效,但也有其他随机对照实验报道了 LED 疗法的无效性,表明目前研究还存在一些不足。目前,LED 表面照射光疗的很多疾病疗效评价体系不完善,缺少规范化的客观评价指标,主观评价或心理作用会影响其研究结果,比如皮肤美容效果评价中的照片对比以及患者主诉,实验设计要在严格随机、双盲的基础上探索更多的客观评价指标。另外,虽然 LED 光疗在某些疾病上得到的数据是有效的,但是较低的反应率阻碍了其临床应用和发展,比如 MAL/ALA-PDT 治疗脂质渐进性坏死的低反应率使其不适合用于一线治疗,因此系统探索不同波长 LED 光疗参数,得到精确的量效关系有望提高疗效并促进其发展,并且是最终形成 LED 光临床使用指南的基础。

作为一种新型的光源,LED 在临床,尤其是在皮肤医学的应用已经较为成熟,与此同时,因其较高的安全性,基于 LED 的光疗设备在医疗保健市场正

变得越来越受欢迎并且走向家用,比如对于痤疮、抗老化等皮肤病患者的光疗设备,以及针对失眠、抑郁等的光疗床垫、光疗眼镜等。家用光疗产品以较低的能量密度工作,专为个人和家庭使用,没有医疗监督,被认为是“美容养生”性质。以美国为例,美国食品和药品管理局(FDA)不需要双盲随机对照实验确认其安全性和有效性,由FDA监管定性为“II类设备”,上市前只需根据510(k)原则提交申请并且符合FAD规定的产品安全性能标准即可。家庭光疗设备为大众提供了一个低成本、方便的选择,是光疗市场发展的趋势。随着对LED灯具的不断创新和医学上对于不同波长LED生物效应的机理研究,LED的医学应用将具有不可限量的前景。

### 参 考 文 献

- [1] Jiang X W, Zhao J W, Wu H. Design and optimization of flip-chip light-emitting diode with high light extraction efficiency [J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2018, 55(9): 092302.  
江孝伟, 赵建伟, 武华. 高光提取效率倒装发光二极管的设计与优化[J]. *激光与光电子学进展*, 2018, 55(9): 092302.
- [2] Al-Watban F A H, Zhang X Y. The comparison of effects between pulsed and CW lasers on wound healing [J]. *Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery*, 2004, 22(1): 15-18.
- [3] Brondon P, Stadler I, Lanzafame R J. Pulsing influences photoradiation outcomes in cell culture [J]. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2009, 41(3): 222-226.
- [4] Barolet D. Light-emitting diodes (LEDs) in dermatology [J]. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 2008, 27(4): 227-238.
- [5] Dungal P, Hartinger J, Chaudary S, *et al.* Low level light therapy by LED of different wavelength induces angiogenesis and improves ischemic wound healing [J]. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2014, 46(10): 773-780.
- [6] Mokus Z B, Kummer A, Mosler E L, *et al.* Perioral dermatitis: still a therapeutic challenge [J]. *Acta Clinica Croatica*, 2015, 54(2): 179-185.
- [7] Chen C H, Hung H S, Hsu S H. Low-energy laser irradiation increases endothelial cell proliferation, migration, and eNOS gene expression possibly via PI3K signal pathway [J]. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2008, 40(1): 46-54.
- [8] Komerik N, Nakanishi H, MacRobert A J, *et al.* *In vivo* killing of porphyromonas gingivalis by toluidine blue-mediated photosensitization in an animal model [J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2003, 47(3): 932-940.
- [9] Barolet D, Roberge C J, Auger F A, *et al.* Regulation of skin collagen metabolism *in vitro* using a pulsed 660 nm LED light source: clinical correlation with a single-blinded study [J]. *Journal of Investigative Dermatology*, 2009, 129(12): 2751-2759.
- [10] Almeida-Issa M C, Piñeiro-Maceira J, Farias R E, *et al.* Immunohistochemical expression of matrix metalloproteinases in photodamaged skin by photodynamic therapy [J]. *British Journal of Dermatology*, 2009, 161(3): 647-653.
- [11] Vieira M T C, Piñeiro-Maceira J, Vieira M T C, *et al.* Photorejuvenation with topical methyl aminolevulinate and red light: a randomized, prospective, clinical, histopathologic, and morphometric study [J]. *Dermatologic Surgery*, 2010, 36(1): 39-48.
- [12] Barolet D, Boucher A. LED photoprevention: reduced MED response following multiple LED exposures [J]. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2008, 40(2): 106-112.
- [13] Sacono N T, Costa C A S, Bagnato V S, *et al.* Light-emitting diode therapy in chemotherapy-induced mucositis [J]. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2008, 40(9): 625-633.
- [14] Corti L, Chiarion-Sileni V, Aversa S, *et al.* Treatment of chemotherapy-induced oral mucositis with light-emitting diode [J]. *Photomedicine and Laser Surgery*, 2006, 24(2): 207-213.
- [15] Pariser D, Loss R, Jarratt M, *et al.* Topical methylaminolevulinate photodynamic therapy using red light-emitting diode light for treatment of multiple actinic keratoses: a randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2008, 59(4): 569-576.
- [16] Calzavara-Pinton P G, Rossi M T, Aronson E, *et al.* A retrospective analysis of real-life practice of off-label photodynamic therapy using methylaminolevulinate (MAL-PDT) in 20 Italian dermatology departments. Part 1: inflammatory and aesthetic indications [J]. *Photochemical & Photobiological Sciences*, 2013, 12(1): 148-157.
- [17] Bryld L, Jemec G. Photodynamic therapy in a series of rosacea patients [J]. *Journal of the European*



- Academy of Dermatology and Venereology, 2007, 21 (9): 1199-1202.
- [18] Sakamoto F H, Izikson L, Tannous Z, *et al.* Surgical scar remodelling after photodynamic therapy using aminolaevulinic acid or its methylester: a retrospective, blinded study of patients with field cancerization [J]. *British Journal of Dermatology*, 2012, 166(2): 413-416.
- [19] Sanclemente G, Medina L, Villa J F, *et al.* A prospective split-face double-blind randomized placebo-controlled trial to assess the efficacy of methyl aminolevulinate + red-light in patients with facial photodamage [J]. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2011, 25 (1): 49-58.
- [20] Trelles M A, Allones I. Red light-emitting diode (LED) therapy accelerates wound healing post-blepharoplasty and periorcular laser ablative resurfacing [J]. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, 2006, 8(1): 39-42.
- [21] Atrelles M, Allones I, Mayo E. Er : YAG laser ablation of plantar verrucae with red LED therapy-assisted healing [J]. *Photomedicine and Laser Surgery*, 2006, 24(4): 494-498.
- [22] Brown S. Clinical antimicrobial photodynamic therapy: phase II studies in chronic wounds [J]. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2012, 10(Suppl 2): S80-S83.
- [23] Ghaffarifar F, Jorjani O, Mirshams M, *et al.* Photodynamic therapy as a new treatment of cutaneous leishmaniasis [J]. *Eastern Mediterranean Health Journal*, 2006, 12(6): 902-908.
- [24] Enk C D, Levi A. Low-irradiance red LED traffic lamps as light source in PDT for actinic keratoses [J]. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, 2012, 28(6): 332-334.
- [25] Calzavara-Pinton P G, Venturini M, Sala R, *et al.* Methylaminolaevulinate-based photodynamic therapy of Bowen's disease and squamous cell carcinoma [J]. *British Journal of Dermatology*, 2008, 159(1): 137-144.
- [26] Wong T W, Sheu H M, Lee J, *et al.* Photodynamic therapy for Bowen's disease (squamous cell carcinoma *in situ*) of the digit [J]. *Dermatologic Surgery*, 2001, 27(5): 452-456.
- [27] Calin M A, Diaconeasa A, Savastru D, *et al.* Photosensitizers and light sources for photodynamic therapy of the Bowen's disease [J]. *Archives of Dermatological Research*, 2011, 303(3): 145-151.
- [28] Baas P, Saarnak A E, Oppelaar H, *et al.* Photodynamic therapy with meta-tetrahydroxyphenylchlorin for basal cell carcinoma: a phase I/II study [J]. *British Journal of Dermatology*, 2001, 145(1): 75-78.
- [29] Weiss R A, Weiss M A, Geronemus R G, *et al.* A novel non-thermal non-ablative full panel LED photomodulation device for reversal of photoaging: digital microscopic and clinical results in various skin types [J]. *Journal of Drugs in Dermatology: JDD*, 2004, 3(6): 605-610.
- [30] McDaniel D H, Weiss R A, Geronemus R G, *et al.* Varying ratios of wavelengths in dual wavelength LED photomodulation alters gene expression profiles in human skin fibroblasts [J]. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2010, 42(6): 540-545.
- [31] Boulos P R, Kelley J M, Falcão M F, *et al.* In the eye of the beholder: skin rejuvenation using a light-emitting diode photomodulation device [J]. *Dermatologic Surgery*, 2009, 35(2): 229-239.
- [32] Opel D R, Hagstrom E, Pace A K, *et al.* Light-emitting diodes: a brief review and clinical experience [J]. *Journal of Clinical & Aesthetic Dermatology*, 2015, 8(6): 36-44.
- [33] Fife D, Rayhan D J, Behnam S, *et al.* A randomized, controlled, double-blind study of light emitting diode photomodulation for the prevention of radiation dermatitis in patients with breast cancer [J]. *Dermatologic Surgery*, 2010, 36(12): 1921-1927.
- [34] DeLand M M, Weiss R A, McDaniel D H, *et al.* Treatment of radiation-induced dermatitis with light-emitting diode (LED) photomodulation [J]. *Lasers in Surgery Medicine*, 2007, 39(2): 164-168.
- [35] Leal-Junior E C P, Vanin A A, Miranda E F, *et al.* Effect of phototherapy (low-level laser therapy and light-emitting diode therapy) on exercise performance and markers of exercise recovery: a systematic review with meta-analysis [J]. *Lasers in Medical Science*, 2015, 30(2): 925-939.
- [36] Albuquerque-Pontes G M, Vieira R D P, Tomazoni S S, *et al.* Effect of pre-irradiation with different doses, wavelengths, and application intervals of low-level laser therapy on cytochrome c oxidase activity in intact skeletal muscle of rats [J]. *Lasers in Medical Science*, 2015, 30(1): 59-66.
- [37] Cheon M W. Effect of 8 mW 525 nm LEDs light irradiation on the defect reduction in the skin wound

- of SD-rat [J]. Transactions on Electrical and Electronic Materials, 2008, 9(3): 116-119.
- [38] Cheon M W, Park Y P. Wound healing effect of 525 nm green LED irradiation on skin wounds of male sprague dawley rats [J]. Transactions on Electrical and Electronic Materials, 2010, 11(5): 119-226.
- [39] Ibrahim M M, Patwardhan A, Gilbraith K B, *et al.* Long-lasting antinociceptive effects of green light in acute and chronic pain in rats [J]. PAIN, 2017, 158(2): 347-360.
- [40] Kim S, Kim J, Lim W, *et al.* *In vitro* bactericidal effects of 625, 525, and 425 nm wavelength (red, green, and blue) light-emitting diode irradiation [J]. Photomedicine and Laser Surgery, 2013, 31(11): 554-562.
- [41] Lavi R, Sinyakov M, Samuni A, *et al.* ESR detection of  $1\text{O}_2$  reveals enhanced redox activity in illuminated cell cultures [J]. Free Radical Research, 2004, 38(9): 893-902.
- [42] Borgul O V, Kaplan M A, Mäkelä A M, *et al.* Observations of effects of 525 nm LED light on functional state of brain [J]. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, 2010, 7(S1): S24.
- [43] Peng J G, Guo B, Bai X M, *et al.* Study on the influence of green LED light environment on brain concentration [J]. Journal of Changchun University of Science and Technology (Natural Science Edition), 2018, 41(3): 80-84.  
彭金歌, 郭滨, 白雪梅, 等. 绿色 LED 光环境对大脑集中力影响的研究 [J]. 长春理工大学学报(自然科学版), 2018, 41(3): 80-84.
- [44] Noseda R, Bernstein C A, Nir R R, *et al.* Migraine photophobia originating in cone-driven retinal pathways [J]. Brain, 2016, 139(7): 1971-1986.
- [45] Strauss E D, Schloss K B, Palmer S E. Color preferences change after experience with liked/disliked colored objects [J]. Psychonomic Bulletin & Review, 2013, 20(5): 935-943.
- [46] Palmer S E, Schloss K B. An ecological valence theory of human color preference [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2010, 107(19): 8877-8882.
- [47] Bissonnette R, Zeng H S, McLean D I, *et al.* Psoriatic plaques exhibit red autofluorescence that is due to protoporphyrin IX [J]. Journal of Investigative Dermatology, 1998, 111(4): 586-591.
- [48] Lipovsky A, Nitzan Y, Gedanken A, *et al.* Visible light-induced killing of bacteria as a function of wavelength: implication for wound healing [J]. Lasers in Surgery and Medicine, 2010, 42(6): 467-472.
- [49] Feuerstein O, Persman N, Weiss E I. Phototoxic effect of visible light on porphyromonas gingivalis and fusobacterium nucleatum: an *in vitro* study [J]. Photochemistry and Photobiology, 2004, 80(3): 412-415.
- [50] Carlson N E, Roach R B. Platelet-rich plasma clinical applications in dentistry [J]. The Journal of the American Dental Association, 2002, 133(10): 1383-1386.
- [51] Figueiro M G, Plitnick B A, Lok A, *et al.* Tailored lighting intervention improves measures of sleep, depression, and agitation in persons with alzheimer's disease and related dementia living in long-term care facilities [J]. Clinical Interventions in Aging, 2014, 9: 1527-1537.
- [52] Yang C P, Fang W Q, Liu M B, *et al.* Blue light hazard and non-visual biological effect of LED backlight displayer at different color temperatures [J]. Laser & Optoelectronics Progress, 2017, 54(10): 101701.  
杨超普, 方文卿, 刘明宝, 等. 不同色温 LED 背光源的蓝光危害和非视觉生物效应 [J]. 激光与光电子学进展, 2017, 54(10): 101701.
- [53] Liu N, Zhang N, Wen B T, *et al.* Effects of monochrome blue LED light on healthy human circadian rhythm [J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2009, 13(30): 5923-5926.  
刘娜, 张楠, 文冰亭, 等. 单色 LED 蓝色光照对健康人体昼夜节律的影响 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(30): 5923-5926.
- [54] Rouf M, Khairuzzaman M, Ferdous N E N, *et al.* Effectiveness of light emitting diodes (LED) versus conventional phototherapy for neonatal jaundice [J]. Bangladesh Journal of Child Health, 2018, 42(2): 62-66.
- [55] Pfaff S, Liebmann J, Born M, *et al.* Prospective randomized long-term study on the efficacy and safety of UV-free blue light for treating mild psoriasis vulgaris [J]. Dermatology, 2015, 231(1): 24-34.
- [56] Weinstabl A, Hoff-Lesch S, Merk H F, *et al.* Prospective randomized study on the efficacy of blue light in the treatment of psoriasis vulgaris [J]. Dermatology, 2011, 223(3): 251-259.
- [57] Kleinpenning M M, Otero M E, van Erp P E J, *et al.* Efficacy of blue light vs. red light in the

- treatment of psoriasis: a double-blind, randomized comparative study [J]. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2012, 26(2): 219-225.
- [58] Zheng L J, Hu Y T, Tian G J. Purple LED induced rose bengal to diagnose early oral tumor[J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2009, 36(10): 2662-2665.  
郑龙江, 胡远婷, 田广军. 紫光 LED 激发孟加拉红诊断早期口腔肿瘤[J]. *中国激光*, 2009, 36(10): 2662-2665.
- [59] Mitchell U H, Mack G L. Low-level laser treatment with near-infrared light increases venous nitric oxide levels acutely [J]. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 2013, 92(2): 151-156.
- [60] Sasaki E, Kojima H, Nishimatsu H, *et al.* Highly sensitive near-infrared fluorescent probes for nitric oxide and their application to isolated organs [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2005, 127(11): 3684-3685.
- [61] del Brutto O H, del Brutto V J. Neurological complications of venomous snake bites: a review[J]. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2012, 125(6): 363-372.
- [62] Otero-Patino R. Epidemiological, clinical and therapeutic aspects of bothrops asper bites [J]. *Toxicon*, 2009, 54(7): 998-1011.
- [63] Doin-Silva R, Baranauskas V, Rodrigues-Simioni L, *et al.* The ability of low level laser therapy to prevent muscle tissue damage induced by snake venom [J]. *Photochemistry and Photobiology*, 2009, 85(1): 63-69.
- [64] Silva L M G, Zamuner L F, David A C, *et al.* Photobiomodulation therapy on bothrops snake venom-induced local pathological effects: a systematic review[J]. *Toxicon*, 2018, 152: 23-29.
- [65] Lee S Y, You C E, Park M Y. Blue and red light combination LED phototherapy for acne vulgaris in patients with skin phototype IV [J]. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2007, 39(2): 180-188.
- [66] Goldberg D J, Russell B A. Combination blue (415 nm) and red (633 nm) LED phototherapy in the treatment of mild to severe acne vulgaris[J]. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, 2006, 8(2): 71-75.
- [67] Kwon H H, Lee J B, Yoon J Y, *et al.* The clinical and histological effect of home-use, combination blue-red LED phototherapy for mild-to-moderate acne vulgaris in Korean patients: a double-blind, randomized controlled trial [J]. *British Journal of Dermatology*, 2013, 168(5): 1088-1094.
- [68] Xie N Z, Ye M, Cheng H Y. LED red light and blue light combined irradiation promotes healing of chronic traumatic wounds: a clinical study [J]. *Journal of Third Military Medical University*, 2016, 38(10): 1183-1187.  
谢南珍, 叶茂, 程红缨. LED 红/蓝光照射促进创伤后慢性伤口愈合的临床研究[J]. *第三军医大学学报*, 2016, 38(10): 1183-1187.
- [69] Goldberg D J, Amin S, Russell B A, *et al.* Combined 633-nm and 830-nm led treatment of photoaging skin [J]. *Journal of Drugs in Dermatology: JDD*, 2006, 5(8): 748-753.
- [70] Tian Y S, Kim N H, Lee A Y. Antiphotoreactive effects of light-emitting diode irradiation on narrow-band ultraviolet B-exposed cultured human skin cells [J]. *Dermatologic Surgery*, 2012, 38(10): 1695-1703.
- [71] Sadick N S. A study to determine the efficacy of a novel handheld light-emitting diode device in the treatment of photoaged skin[J]. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 2008, 7(4): 263-267.
- [72] Pinto H D, Vanin A A, Miranda E F, *et al.* Photobiomodulation therapy improves performance and accelerates recovery of high-level rugby players in field test [J]. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 2016, 30(12): 3329-3338.
- [73] Vanin A A, Verhagen E, Barboza S D, *et al.* Photobiomodulation therapy for the improvement of muscular performance and reduction of muscular fatigue associated with exercise in healthy people: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lasers in Medical Science*, 2018, 33(1): 181-214.
- [74] Ablon G. Combination 830-nm and 633-nm light-emitting diode phototherapy shows promise in the treatment of recalcitrant psoriasis: preliminary findings [J]. *Photomedicine and Laser Surgery*, 2010, 28(1): 141-146.
- [75] Trelles M A, Allones I, Mayo E. Combined visible light and infrared light-emitting diode (LED) therapy enhances wound healing after laser ablative resurfacing of photodamaged facial skin[J]. *Medical Laser Application*, 2006, 21(3): 165-175.
- [76] Sadick N. A study to determine the effect of combination blue (415 nm) and near-infrared (830 nm) light-emitting diode (LED) therapy for moderate acne vulgaris[J]. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, 2009, 11(2): 125-128.