

# 光生物调节在阿尔茨海默病治疗中的研究进展

黎媛媛<sup>1</sup>, 陈 娇<sup>2</sup>, 孔伶俐<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青岛大学, 山东 青岛

<sup>2</sup>青岛市精神卫生中心老年一科, 山东 青岛

收稿日期: 2021年11月6日; 录用日期: 2021年11月25日; 发布日期: 2021年12月9日

## 摘 要

阿尔茨海默病是一种与年龄相关、发病隐匿、进行性痴呆的疾病。远红/近红外光(FR/NIR)是波长范围在630 nm~1000 nm之间的电磁波, 可由低能量激光或发光二极管(LED)产生, 该范围内的光线在体内及体外可以产生光生物调节(Photobiomodulation, PBM)效应, 近二十年来, PBM作为一种新的治疗方式, 在神经病学和精神病学领域得到了广泛的应用。本文回顾了已发表的在动物和临床实验, 总结了现阶段对AD发病机制的了解, 并对其试验参数、安全性等进行了综述。

## 关键词

阿尔茨海默病, 光生物调节, 近红外光

# Research Progress of PBM in the Treatment of Alzheimer's Disease

Yuanyuan Li<sup>1</sup>, Jiao Chen<sup>2</sup>, Lingli Kong<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Qingdao University, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>Department of Geriatric, Qingdao Mental Health Center, Qingdao Shandong

Received: Nov. 6<sup>th</sup>, 2021; accepted: Nov. 25<sup>th</sup>, 2021; published: Dec. 9<sup>th</sup>, 2021

## Abstract

Alzheimer's disease is an age-related, insidious and progressive dementia. Far red/near infrared light (FR/NIR) is an electromagnetic wave with the wavelength range of 630 nm~1000 nm, which can be generated by low-energy laser or light-emitting diode (LED). The light in this range can produce photobiomodulation effect *in vivo* and *in vitro*, in recent 20 years, as a new treatment,

\*通讯作者。

**PBM has been widely used in neurology and psychiatry. This paper reviews the published animal and clinical trials, summarizes the current understanding of the pathogenesis of AD, and reviews its experimental parameters and safety.**

## Keywords

**Alzheimer's Disease, Photobiomodulation, Near Infrared Light**

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 前言

随着世界人口的老龄化,阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)作为常见的神经退行性疾病,以进行性记忆障碍、认知障碍和人格改变为特征,成为威胁老年人生活质量的疾病之一[1]。目前至少有 3000 万人受其影响,预计到 2050 年,患病人数将超过 1.06 亿人。人们普遍认为,AD 与大脑淀粉样蛋白斑块之间存在某些联系。AD 的典型症状是记忆和空间学习困难,语言障碍,丧失动力和行为问题。当前,主要的治疗方法是药物疗法,可暂时缓解症状,但同时也带来一些副作用。据估计,约有 70%的 AD 可归因于遗传因素,许多基因可能参与其中[2]。此处我们讨论散发性 AD。

AD 最早由 Alois Alzheimer (1864~1915)记载[3]。由淀粉样  $\beta$  ( $A\beta$ )和高磷酸化 tau 蛋白组成的斑块和神经纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)的堆积是 AD 的两个典型特征。而突触功能障碍被认为是 AD 症状期认知障碍发生和发展的基础[4]。有研究表明突触  $A\beta$  寡聚体结合减少与线粒体功能增强相关[5]。NFTs 被认为是与认知功能的衰退密切相关,有新的证据表明 tau 寡聚体是 tau 聚集体中毒性最大的一种[6]。这一证据表明,靶向 tau 寡聚物的积聚,特别是在突触,将减轻突触功能障碍和 AD 的临床表现进展。

## 2. NIR 与 PBM

1967 年,匈牙利医生 Endre Mester 在使用激光治疗小鼠体内肿瘤时,意外发现经低激光照射的小鼠其背部的毛发增长得更快。这一观察被称为激光生物刺激(laser biostimulation),此后,利用低剂量光进行临床治疗开始走向成熟。除了激光生物刺激,这种治疗还有其它的名称,如:低水平激光(low-level laser therapy, LLLT),冷激光,软激光,光刺激等。没有一致性的名词界定。2016 版的医学主题标题(Medical Subject Headings, MeSH)词汇中增加了光生物调节疗法一词,将非热的 PBM 疗法与简单组织加热区别开来[7]。

PBM 是利用内源性发色团吸收可见光和 NIR 光谱范围内的非电离光辐射,从而引起光物理和光化学事件的机制。在不同的生物尺度上引起光物理和光化学事件,而不引起热损伤;PBMT (PBM therapy)是基于 PBM 原理的光子治疗。它的光源包括激光、LED 和可见光及 NIR 光谱中的宽带光,以引起生理变化和治疗益处[8]。2007 光学和光子学 - 光谱带中定义 NIR 的波长介于 780 nm~3000 nm,美国试验和材料检测协会 ASTM 定义波长在 780~2526 nm 范围内的电磁波为 NIR。

据报道,PBM 在许多动物和临床研究中是有益的,如帕金森病[9]、抑郁和焦虑[10],PBM 可能代表着一种新的治疗 AD 的有前途的策略。

### 3. 与 NIR 疗效相关的因素

已经被证明可以根据功率密度、波长和频率来调节生物过程。但对于使用的最佳波长、功能密度或是连续光(Continuous Wave, CW)和脉冲光(Pulsed Wave, PW)的选择, 还没有达成一致意见。

#### 3.1. 波长

控制激光穿透组织深度的最重要参数是波长。但是对于 AD 病理指征和实际穿透组织和颅骨到达脑组织的最佳波长尚未确定。

有研究表明 500~700 纳米范围内的波长适用于治疗浅表组织损伤, 而 800~1000 纳米之间的波长适用于较深的组织损伤[11]。700~770 nm 之间的波长被认为没有太大的活性[12]。Wang 等人曾做过测试, 通过经颅 PBM (tPBM), 发现在 660 nm 和 810 nm 光下, 灰质和白质中的吸收和通量约为 980 nm 和 1064 nm 光的 3~4 倍[13]。这可能是由于 CCO (PBM 在线粒体中的生色团)在此波长有更大穿透力和吸收光谱[14]。

也有人评估了峰值波长为 7700~10,000 nm 的中红外光(Mid Infrared, MIR)是否能有效缓解 APP/PS1 转基因小鼠的病理和认知功能。他们将实验小鼠分成三组: 野生型(wild type, wt)小鼠组、APP/PS1 模型组以及 MIR 治疗组, 给予 MIR 治疗组每天 1 小时, 为期 6 周的 MIR 暴露。发现 MIR 也改善了 APP/PS1 小鼠的学习和记忆功能, 并减少了大脑中 A $\beta$  斑块的沉积[15]。

#### 3.2. 能量密度

Zinchenko 等人利用发光二极管给予 AD 小鼠 tPBM (1267 nm, 18 J/cm<sup>2</sup>、25 J/cm<sup>2</sup>、32 J/cm<sup>2</sup>、39 J/cm<sup>2</sup>), 发现较低的 1267 nm 通量(18 J/cm<sup>2</sup> 和 25 J/cm<sup>2</sup>)对大脑中的 A $\beta$  沉积没有改变, 而 1267 nm (39 J/cm<sup>2</sup>)实验条件下的 A $\beta$  斑块沉积明显减少[16]。

#### 3.3. CW 和 PW

De Taboada 等人采用定制的二极管激光器, 利用 tPBM (808 nm  $\pm$  10 nm), 以剂量依赖的方式(dose-dependent manner)给药, 照射到  $\beta$  淀粉样蛋白前体(amyloid- $\beta$  protein precursor, A $\beta$ PP)转基因小鼠的头部。实验组分为四组: CW 以及三组 PW, 功率密度分别为 10 mW/cm<sup>2</sup>、10 mW/cm<sup>2</sup>、50 mW/cm<sup>2</sup> 以及 100 mW/cm<sup>2</sup>。结果与对照组相比, 四个实验组大脑中 A $\beta$  斑块的数量均显著减少, 且呈剂量依赖性。ATP 水平、线粒体功能和 C-fos 均有所改善。Morris 水迷宫测试结果显示 PBM 能改善认知功能。PW 实验的疗效均比 CW 要好, 且三组脉冲参数中, 功率密度为 50 mW/cm<sup>2</sup> 时, 疗效最好[17]。Hashimi 等人也认为, 当使用 tPBM 行 LLLT 时, PW 可以更深地穿透组织, 并在组织(头皮)表面产生较少的热量[18]。但在 Tedford 的穿透实验中[19], 并没有观察到应用 CW 或 PW 有差异。

#### 3.4. 穿透

弱光的穿透深度也是一个很重要的考量指标。先前的研究表明, tPBM 照射的光线可以穿透人体组织 20~30 mm [20], 所以光通过头盖骨穿透到大脑, 至少到表面区域, 是非常可行的[21]。

红光和 NIR 的不易被组织吸收、甚至能穿透皮肤及颅骨到达脑组织的物理特性而被用于医学领域 [20]。在 Tedford 的穿透实验中, 采用未固定的尸体组织, 用波长为 808 nm 的光穿透头皮、颅骨、脑膜、大脑, 深度可达约 40 mm [19]。Jagdeo 等人使用红光(630 nm)和 NIR (830 nm)穿透经福尔马林保存的尸体, 发现 tPBM 的穿透率为 4.4%~10.4%, 而红光的穿透率为 0.3%~6.3%; 穿透具有完整软组织的颅骨时, NIR 在枕骨处的穿透率最高, 为 11.7%, 在颞骨的穿透率最低为 0.9%, 红光的穿透率可忽略不计[22]。Farzad Salehpour 等人曾总结, tPBM (630~810 nm)的平均穿透率在 C57BL/6 小鼠(颅骨)中为 60%~70%, 在 BALB/c

小鼠(颅骨)中为 1%~10%，在 Sprague-Dawley 大鼠(头皮加颅骨)中为 10%~40%，在兔颅骨中为 20%，猪(头皮加颅骨) 0.11%，人(头皮加颅骨) 0.2%~10% [23]。为当前和今后研究 tPBM 的使用提供了信息。这些研究为光对 AD 的影响的探索奠定了基础。

## 4. PBM 起效的可能机制

根据光生物学的第一定律，光子必须被特定的发色团吸收才能对生物系统产生 PBM 效应。有研究确定线粒体光受体细胞色素 C 氧化酶是可见光/NIR 的主要发色团[12]。线粒体功能障碍是 AD 早期发生的一种病理性事件，许多证据表明，线粒体功能失调是 AD 加重的病理学原因。

细胞色素 C 氧化酶(Cytochrome C oxidase, CCO)是位于线粒体膜外的电子传递链中的末端酶，它在真核细胞的生物能学中起着核心作用。电子传递链通过一系列氧化还原反应，促进电子穿过线粒体内膜的传递。这些电子转移过程使线粒体膜上产生质子梯度，从而驱动 ATP 合成酶的活性，通过氧化磷酸化驱动高能量的三磷酸腺苷(ATP)的形成[24]。ATP 是许多细胞功能所必需的。许多人认为可以光刺激线粒体生色团，即 CCO，从而增加 ATP 的形成[25] [26]。

然而，2019 年的一项研究发现，经基因工程编辑的，不表达任何活性 CCO 的细胞经 660 nm 波长的光照射后，有与野生细胞(wild type cells)相同的反应[27]。CCO 假说受到质疑。

## 5. 实验进展

### 5.1. 小鼠实验

在针对 AD 动物模型的治疗中发现，弱光不仅能够显著降低大脑皮质和海马中  $A\beta$  斑块体积和数量，还能有效减少  $A\beta$  诱发的一系列神经损伤。

Lu 等人，向成年雄性大鼠双侧海马 CA1 区注射  $A\beta$ 1-42，随后对大鼠进行连续 5 天，每天 2 分钟的 tPBM 治疗。结果表明 tPBM 改善了海马神经退行性变以及长期空间和再认记忆损伤[7]。

Zinchenko 等人通过在小鼠双侧海马 CA1 区注射  $A\beta$  (1-42)肽诱发 AD。在小鼠麻醉状态下，利用发光二极管给予(tPBM, 1267 nm, 32 J/cm<sup>2</sup>)，实验天数为 9 天，间隔一天进行。每次实验时长 61 min，每照射 17 min，间隔 5 min。免疫组化表明与未治疗的动物相比，经治疗后的小鼠的  $A\beta$  斑块沉积明显减少。行为测试表明，tPBM 可以改善小鼠的认知、记忆和神经系统状态[16]。

Blivet 等人将  $\beta$ 25-35 肽注入瑞士雄性小鼠的海马体。使用其创新的装置 RGn500，对小鼠进行 tPBM (850 nm)治疗。该装置可以在 10 分钟内释放 8.4 J/cm<sup>2</sup>，每天一次，连续 7 天地同时照射头和腹部。通过 Y 迷宫和被动回避实验，小鼠的记忆能力得到改善，而  $A\beta$ 1-42、pTau、氧化应激(脂质过氧化)、凋亡(Bax/Bcl2)和神经炎症均明显减轻[28]。

Comerota 等人研究发现，暴露于 NIR (600~1000 nm) 4 周(90 s/day, 5 days/week)的 wt 小鼠的中枢神经系统突触小体上的  $A\beta$  寡聚体结合显著减少，并可阻止  $A\beta$  寡聚体对长时程增强的抑制。同样，APP 转基因小鼠的中枢神经系统突触内源性  $A\beta$  显著减少。并且进一步发现，在 wt 和 tg2576 小鼠中，这些现象都伴随着突触线粒体膜电位的增加[29]。此后，Comerota 使用相同的暴露方法，发现 NIR 可显著降低 hTau 小鼠大脑皮层和海马的总蛋白提取物中内源性总 tau 蛋白和 tau 寡聚体的水平( $p < 0.05$ )，并且在 3xTgAD 小鼠中观察到了相似的结果[30]。

### 5.2. 临床试验

PBM 能够有效缓解 AD 的病理症状已在临床试验中得到证实。

Salehour 等人报道了一例患者的治疗情况，该患者被诊断为认知功能减退和嗅觉功能障碍。这位患

者每天在家中接受两次 PBM 治疗, 每次 25 min, 使用三种不同的可穿戴 LED (635 nm 和 810 nm, 10 Hz) 设备。两周后, 患者的蒙特利尔认知(Montreal Cognitive Assessment)评估得分从 18 分提高到 24 分, 工作记忆问卷(Working Memory Questionnaire)得分从 53 分提高到 10 分。艾伯塔嗅觉测试(Alberta Smell Test)和花生酱气味检测测试显示嗅觉功能障碍被逆转。患者生活质量测量提高, 照顾者压力减轻[31]。

Berman 等人对 MMSE 测量在 15~25 之间受试者(n = 60)进行 PBM 实验。他们使用了 LED (1060~1080 nm, 10 Hz), 对受试者进行每天 6 min 连续 28 天的 NIR 刺激。结果显示, 受试者的执行功能(时钟绘制、即时回忆、实践记忆、视觉注意力和任务转换)以及脑电图振幅和连通性测量都有改善的趋势。但其增加线粒体和蛋白酶体中的 ATP 并诱导神经可塑性的结果并不具有统计学意义[32]。

Chao 等人为了检验经颅和鼻内 PBM 疗法对痴呆患者的疗效, 他们使用了“Vielight Neuro Gamma”(神经伽玛)装置, 它可以经颅经鼻向大脑输送 NIR, 功率密度为 25~100 mW/cm<sup>2</sup>, 以 40 Hz 脉冲 NIR (810 nm)的形式给默认模式网络(default mode network, DMN)实施每次 20 min 的 tPBM 治疗。4 名痴呆患者接受常规护理(UC), 另外 4 名痴呆患者在家中进行为期 12 周, 每周三次的 PBM 治疗。受试者在基线、6 周和 12 周接受阿尔茨海默病认知评估量表(ADAS-COG)和神经精神病学问卷(NPI)的评估, 在基线和 12 周进行动脉自旋标记灌注磁共振成像(MRI)和静息功能磁共振成像(MRI)评估。结果发现, 在基线时, UC 组和 PBM 组在人口统计学和临床上没有差异。12 周后, tPBM 组的 ADAS-COG (p = 0.007)和 NPI (p = 0.03)均有改善, 脑血流灌注增加(p < 0.03), DMN 后扣带回皮质与侧顶叶之间的连通性增强。这种连通性的增加与痴呆患者认知能力的提高有关[33]。

Lim 通过 810 nm 脉冲 LED 和 633 nm 连续 LED 治疗 4 名 AD 患者, 在一年的观测中, 四名患者认知能力均显著提高[34]。

这些研究表明 PBM 是治疗 AD 的一个潜在的候选方案。

### 5.3. 健康人

Khoury 等人也同样使用了 vielight 经颅装置, 比较了受试组和对照组的扫描结果。使用功能磁共振成像(fMRI)研究 NIR 是否能改变正常年轻人的静息(任务阴性)和/或诱发(任务阳性; 如手指敲击)大脑活动模式。fMRI 结果显示, 虽然光照对脑血流和整体静息状态下的脑活动(任务阴性)没有影响, 但在有光和无光条件下, 手指敲击后(任务阳性)的诱发脑活动模式存在明显差异。诱发脑区(包括壳核、初级体感和顶叶联合皮质), 总的结果趋于抑制或减少它们的活动。他们还发现, 虽然光对壳核和初级体感皮层以及大脑其他部分的静息功能连接没有影响, 但它确实对顶叶联合皮质的功能连接有影响[35]。此外, 还有两项针对健康人的人体研究报告称, PBM 可改善注意力和短期记忆[36]和执行功能[37]。这些研究是对 AD 治疗认识的一个重大突破, 表明非侵入性 PBM 在治疗人类 AD 方面具有巨大的潜力。

## 6. 思考与展望

### 6.1. 安全性

PBM 治疗是一种光治疗的形式, 它是一个非热过程[38]。有关于 PBM 副作用的报道, 但都是轻微、短暂、少见的, 包括轻微头痛、睡眠困难和头皮轻度瘙痒。到目前为止, 还没有关于 PBM 治疗的严重副作用和安全问题的报告。有实验对大鼠进行了为期一年的连续 tPBM (CW, 70 mW ± 16%, 808 nm)治疗, 大脑皮层表面的功率密度为 10 mW/cm<sup>2</sup>, 未观察到与治疗相关的病变、诱发的瘤变或毒理学上显著的异常, 证明了 tPBM 的长期安全性[39]。将连接到 LED 或激光设备的光纤植入 BALB/c 小鼠或 Sprague-Dawley 大鼠的侧脑室, NIR 没有造成明显的行为缺陷, 表明 NIR 光谱可以应用于颅内, 没有毒副作用[40]。以 CW 或 PW 两种方式, 用半导体激光器(808 nm)对成年大鼠进行 70 天的 tPBM 治疗。发现在 375 mW/cm<sup>2</sup>

的功率密度下,大鼠具有良好的耐受性,不会产生明显的行为或组织学缺陷。然而,在  $750 \text{ mW/cm}^2$  CW 模式下,神经和组织学均出现损害,但其导致神经功能缺损和组织病理学损伤的是热损伤而不是组织-光子的相互作用;在 PW 模式下,由于血流可以散热,并未发现神经损伤[41]。证明 PBM 使用的安全范围较大。

## 6.2. 优点

激光光源的光束辐照面积窄且只能产生单一波长光线,价格较贵,具有一定局限性。研究发现,激光和 LED 能产生相似的光生物学效应[33],且波长范围广、辐照面积宽、费用较低。由于 PBM 具有良好的耐受性,且无副作用,因此 PBM 疗法有了作为痴呆患者家庭治疗方案的潜力[42]。除此之外,PBM 还有实时性、无创性、可床边开展等优势。

## 7. 展望

PBM 治疗 AD 打开了突破性的战略,并清楚地证明 tPBM 可能是预防或延缓 AD 治疗靶标。但针对 AD 的 tPBM 可能需要长期使用下去,在受试者当中观察到,当 PBM 治疗停止时,受试者的认知状况出现倒退[43]。光在大脑中的穿透会受到多个组织(头皮、颅骨、硬脑膜、血液和脑脊液)的阻碍而衰减,如果能够将光在脑中的能量数字化,将有助于优化 PBM 参数和提高 tPBM 治疗的疗效。许多可控的因素还需要大量的临床研究来发现和改善,使治疗方案标准化。许多研究的样本量较小,以及不清楚家庭 PBM 是否严格按照要求操作,未来的研究应该考虑增加其他量化的、标准化的方法来记录受试者的变化。同时,还需要更多的研究来更好地理解 PBM 作用的分子机制。尽管仍有许多悬而未决的问题,但通过无创的 tPBM 刺激神经元线粒体提高神经代谢活性可能是预防或延缓可能导致痴呆的年龄相关性认知衰退的有价值的工具。

## 基金项目

青岛市卫健委医药科研计划(2017-WJZD079)。

## 参考文献

- [1] Wimo, A., Jonsson, L., Bond, J., Prince, M., Winblad, B. and Alzheimer Disease, I. (2013) The Worldwide Economic Impact of Dementia 2010. *Alzheimer's & Dementia*, **9**, 1-11.e13. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.11.006>
- [2] Ballard, C., Gauthier, S., Corbett, A., Brayne, C., Aarsland, D. and Jones, E. (2011) Alzheimer's Disease. *Lancet*, **377**, 1019-1031. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61349-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61349-9)
- [3] Moller, H.J. and Graeber, M.B. (1998) The Case Described by Alois Alzheimer in 1911. Historical and Conceptual Perspectives Based on the Clinical Record and Neurohistological Sections. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, **248**, 111-122. <https://doi.org/10.1007/s004060050027>
- [4] Selkoe, D.J. (2002) Alzheimer's Disease Is a Synaptic Failure. *Science*, **298**, 789-791. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.07.018>
- [5] Pitt, J., Roth, W., Lacor, P., Smith, A.B., 3rd, Blankenship, M., Velasco, P., De Felice, F., Breslin, P. and Klein, W.L. (2009) Alzheimer's-Associated A $\beta$  Oligomers Show Altered Structure, Immunoreactivity and Synaptotoxicity with Low Doses of Oleocanthal. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **240**, 189-197. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.07.018>
- [6] Lasagna-Reeves, C.A., Castillo-Carranza, D.L., Sengupta, U., Sarmiento, J., Troncoso, J., Jackson, G.R. and Kaye, R. (2012) Identification of Oligomers at Early Stages of Tau Aggregation in Alzheimer's Disease. *The FASEB Journal*, **26**, 1946-1959. <https://doi.org/10.1096/fj.11-199851>
- [7] Lu, Y., Wang, R., Dong, Y., Tucker, D., Zhao, N., Ahmed, M.E., Zhu, L., Liu, T.C., Cohen, R.M. and Zhang, Q. (2017) Low-Level Laser Therapy for  $\beta$  Amyloid Toxicity in Rat Hippocampus. *Neurobiology of Aging*, **49**, 165-182. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.10.003>
- [8] Anders, J.J., Arany, P.R., Baxter, G.D. and Lanzafame, R.J. (2019) Light-Emitting Diode Therapy and Low-Level

- Light Therapy Are Photobiomodulation Therapy. *Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery*, **37**, 63-65. <https://doi.org/10.1089/photob.2018.4600>
- [9] Moro, C., El Massri, N., Darlot, F., Torres, N., Chabrol, C., Agay, D., Auboiroux, V., Johnstone, D.M., Stone, J., Mitrofanis, J. and Benabid, A.L. (2016) Effects of a Higher Dose of Near-Infrared Light on Clinical Signs and Neuroprotection in a Monkey Model of Parkinson's Disease. *Brain Research*, **1648**, 19-26. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.07.005>
- [10] Cassano, P., Cusin, C., Mischoulon, D., Hamblin, M.R., De Taboada, L., Pisoni, A., Chang, T., Yeung, A., Ionescu, D.F., Petrie, S.R., Nierenberg, A.A., Fava, M. and Iosifescu, D.V. (2015) Near-Infrared Transcranial Radiation for Major Depressive Disorder: Proof of Concept Study. *Psychiatry Journal*, **2015**, Article ID: 352979. <https://doi.org/10.1155/2015/352979>
- [11] Kanai, A. (2012) Xenon Light Therapy. *Masui*, **61**, 693-699.
- [12] Karu, T.I. and Kolyakov, S.F. (2005) Exact Action Spectra for Cellular Responses Relevant to Phototherapy. *Photomedicine and Laser Surgery*, **23**, 355-361. <https://doi.org/10.1089/pho.2005.23.355>
- [13] Wang, P. and Li, T. (2019) Which Wavelength Is Optimal for Transcranial Low-Level Laser Stimulation? *Journal of Biophotonics*, **12**, e201800173. <https://doi.org/10.1002/jbio.201800173>
- [14] Wang, M., Cao, J., Amakye, W.K., Gong, C., Li, Q. and Ren, J. (2020) Mid Infrared Light Treatment Attenuates Cognitive Decline and Alters the Gut Microbiota Community in APP/PS1 Mouse Model. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **523**, 60-65. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.12.015>
- [15] Gupta, A., Dai, T. and Hamblin, M.R. (2014) Effect of Red and Near-Infrared Wavelengths on Low-Level Laser (Light) Therapy-Induced Healing of Partial-Thickness Dermal Abrasion in Mice. *Lasers in Medical Science*, **29**, 257-265. <https://doi.org/10.1007/s10103-013-1319-0>
- [16] Zinchenko, E., Navolokin, N., Shirokov, A., Khlebtsov, B., Dubrovsky, A., Saranceva, E., Abdurashitov, A., Khorovodov, A., Terskov, A., Mamedova, A., Klimova, M., Agranovich, I., Martinov, D., Tuchin, V., Semyachkina-Glushkovskaya, O. and Kurts, J. (2019) Pilot Study of Transcranial Photobiomodulation of Lymphatic Clearance of Beta-Amyloid from the Mouse Brain: Breakthrough Strategies for Non-Pharmacologic Therapy of Alzheimer's Disease. *Biomedical Optics Express*, **10**, 4003-4017. <https://doi.org/10.1364/BOE.10.004003>
- [17] De Taboada, L., Yu, J., El-Amouri, S., Gattioni-Celli, S., Richieri, S., McCarthy, T., Streeter, J. and Kindy, M.S. (2011) Transcranial laser therapy attenuates amyloid-beta peptide neuropathology in amyloid-beta protein precursor transgenic mice. *Journal of Alzheimer's Disease*, **23**, 521-535. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-100894>
- [18] Hashmi, J.T., Huang, Y.Y., Sharma, S.K., Kurup, D.B., De Taboada, L., Carroll, J.D. and Hamblin, M.R. (2010) Effect of Pulsing in Low-Level Light Therapy. *Lasers in Surgery and Medicine*, **42**, 450-466. <https://doi.org/10.1002/lsm.20950>
- [19] Tedford, C.E., DeLapp, S., Jacques, S. and Anders, J. (2015) Quantitative Analysis of Transcranial and Intraparenchymal Light Penetration in Human Cadaver Brain Tissue. *Lasers in Surgery and Medicine*, **47**, 312-322. <https://doi.org/10.1002/lsm.22343>
- [20] Henderson, T.A. and Morries, L.D. (2015) Near-Infrared Photonic Energy Penetration: Can Infrared Phototherapy Effectively Reach the Human Brain? *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **11**, 2191-2208. <https://doi.org/10.2147/NDT.S78182>
- [21] Hamblin, M.R. (2016) Shining Light on the Head: Photobiomodulation for Brain Disorders. *BBA Clinical*, **6**, 113-124. <https://doi.org/10.1016/j.bbacli.2016.09.002>
- [22] Jagdeo, J.R., Adams, L.E., Brody, N.I. and Siegel, D.M. (2012) Transcranial Red and Near Infrared Light Transmission in a Cadaveric Model. *PLoS ONE*, **7**, e47460. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047460>
- [23] Salehpour, F., Cassano, P., Rouhi, N., Hamblin, M.R., De Taboada, L., Farajdokht, F. and Mahmoudi, J. (2019) Penetration Profiles of Visible and Near-Infrared Lasers and Light-Emitting Diode Light Through the Head Tissues in Animal and Human Species: A Review of Literature. *Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery*, **37**, 581-595. <https://doi.org/10.1089/photob.2019.4676>
- [24] Tunér, J. and Hode, L. (2002) Laser Therapy—Clinical Practice and Scientific Background. Prima Books, Grangesberg.
- [25] Begum, R., Calaza, K., Kam, J.H., Salt, T.E., Hogg, C. and Jeffery, G. (2015) Near-Infrared Light Increases ATP, Extends Lifespan and Improves Mobility in aged *Drosophila melanogaster*. *Biology Letters*, **11**, Article ID: 20150073. <https://doi.org/10.1098/rsbl.2015.0073>
- [26] Yu, Z., Liu, N., Zhao, J., Li, Y., McCarthy, T.J., Tedford, C.E., Lo, E.H. and Wang, X. (2015) Near Infrared Radiation Rescues Mitochondrial Dysfunction in Cortical Neurons after Oxygen-Glucose Deprivation. *Metabolic Brain Disease*, **30**, 491-496. <https://doi.org/10.1007/s11011-014-9515-6>
- [27] Lima, P.L. V., Pereira, C.V., Nissanka, N., Arguello, T., Gavini, G., Maranduba, C., Diaz, F. and Moraes, C.T. (2019)

- Photobiomodulation Enhancement of Cell Proliferation at 660nm Does Not Require Cytochrome C Oxidase. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, **194**, 71-75. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2019.03.015>
- [28] Blivet, G., Meunier, J., Roman, F.J. and Touchon, J. (2018) Neuroprotective Effect of a New Photobiomodulation Technique against  $A\beta_{25,35}$  Peptide-Induced Toxicity in Mice: Novel Hypothesis for Therapeutic Approach of Alzheimer's Disease Suggested. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, **4**, 54-63. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2017.12.003>
- [29] Comerota, M.M., Krishnan, B. and Tagliatalata, G. (2017) Near Infrared Light Decreases Synaptic Vulnerability to Amyloid Beta Oligomers. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 15012. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15357-x>
- [30] Comerota, M.M., Tumurbaatar, B., Krishnan, B., Kaye, R. and Tagliatalata, G. (2019) Near Infrared Light Treatment Reduces Synaptic Levels of Toxic Tau Oligomers in Two Transgenic Mouse Models of Human Tauopathies. *Molecular Neurobiology*, **56**, 3341-3355. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1248-9>
- [31] Salehpour, F., Hamblin, M.R. and DiDuro, J.O. (2019) Rapid Reversal of Cognitive Decline, Olfactory Dysfunction, and Quality of Life Using Multi-Modality Photobiomodulation Therapy: Case Report. *Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery*, **37**, 159-167. <https://doi.org/10.1089/photob.2018.4569>
- [32] Berman, M.H., Halper, J.P., Nichols, T.W., Jarrett, H., Lundy, A. and Huang, J.H. (2017) Photobiomodulation with Near Infrared Light Helmet in a Pilot, Placebo Controlled Clinical Trial in Dementia Patients Testing Memory and Cognition. *Journal of Neurology and Neuroscience*, **8**, Article No. 176. <https://doi.org/10.21767/2171-6625.1000176>
- [33] Chao, L.L. (2019) Effects of Home Photobiomodulation Treatments on Cognitive and Behavioral Function, Cerebral Perfusion, and Resting-State Functional Connectivity in Patients with Dementia: A Pilot Trial. *Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery*, **37**, 133-141. <https://doi.org/10.1089/photob.2018.4555>
- [34] Lim, L. (2013) The Potential of Treating Alzheimer's Disease with Intranasal Light Therapy. MedicLights Research Inc., Toronto.
- [35] El Khoury, H., Mitrofanis, J. and Henderson, L.A. (2019) Exploring the Effects of Near Infrared Light on Resting and Evoked Brain Activity in Humans Using Magnetic Resonance Imaging. *Neuroscience*, **422**, 161-171. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.10.037>
- [36] Barrett, D.W. and Gonzalez-Lima, F. (2013) Transcranial Infrared Laser Stimulation Produces Beneficial Cognitive and Emotional Effects in Humans. *Neuroscience*, **230**, 13-23. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.11.016>
- [37] Blanco, N.J., Maddox, W.T. and Gonzalez-Lima, F. (2017) Improving Executive Function Using Transcranial Infrared Laser Stimulation. *Journal of Neuropsychology*, **11**, 14-25. <https://doi.org/10.1111/jnp.12074>
- [38] Tsai, S.R. and Hamblin, M.R. (2017) Biological Effects and Medical Applications of Infrared Radiation. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, **170**, 197-207. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2017.04.014>
- [39] McCarthy, T.J., De Taboada, L., Hildebrandt, P.K., Ziemer, E.L., Richieri, S.P. and Streeter, J. (2010) Long-Term Safety of Single and Multiple Infrared Transcranial Laser Treatments in Sprague-Dawley Rats. *Photomedicine and Laser Surgery*, **28**, 663-667. <https://doi.org/10.1089/pho.2009.2581>
- [40] Moro, C., Massri, N.E., Torres, N., Ratel, D., De Jaeger, X., Chabrol, C., Perraut, F., Bourgerette, A., Berger, M., Purushothuman, S., Johnstone, D., Stone, J., Mitrofanis, J. and Benabid, A.L. (2014) Photobiomodulation Inside the Brain: A Novel Method of Applying Near-Infrared Light Intracranially and Its Impact on Dopaminergic Cell Survival in MPTP-Treated Mice. *Journal of Neurosurgery*, **120**, 670-683. <https://doi.org/10.3171/2013.9.JNS13423>
- [41] Chaves, M.E., Araujo, A.R., Piancastelli, A.C. and Pinotti, M. (2014) Effects of Low-Power Light Therapy on Wound Healing: LASER  $\times$  LED. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, **89**, 616-623. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20142519>
- [42] Ilic, S., Leichliter, S., Streeter, J., Oron, A., DeTaboada, L. and Oron, U. (2006) Effects of Power Densities, Continuous and Pulse Frequencies, and Number of Sessions of Low-Level Laser Therapy on Intact Rat Brain. *Photomedicine and Laser Surgery*, **24**, 458-466. <https://doi.org/10.1089/pho.2006.24.458>
- [43] Saltmarche, A.E., Naeser, M.A., Ho, K.F., Hamblin, M.R. and Lim, L. (2017) Significant Improvement in Cognition in Mild to Moderately Severe Dementia Cases Treated with Transcranial Plus Intranasal Photobiomodulation: Case Series Report. *Photomedicine and Laser Surgery*, **35**, 432-441. <https://doi.org/10.1089/pho.2016.4227>