

· 综 述 ·

光生物调节疗法在口腔颌面外科领域的应用研究进展*

江 缘^{1,2}综述,庄根鹰^{1,2},王慧明^{1,2,3△}审校

(1. 浙江大学医学院附属第四医院口腔科,浙江 义乌 322000; 2. 浙江大学口腔医学院,浙江 杭州 310006; 3. 浙江大学医学院附属口腔医院/浙江省口腔生物医学重点实验室,浙江 杭州 310006)

[摘要] 光生物调节疗法(PBMT)不会引起局部温度升高,不会造成组织不可逆的损伤,而且具有止痛、控制炎症、促进骨再生等多种作用,是一种非创伤性、非侵入性、不良反应少、低成本的治疗方法。该文就 PBMT 机制及其在口腔颌面外科领域的应用进行了综述。

[关键词] 低水平激光疗法; 光生物调节疗法; 口腔颌面外科

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.08.021 中图法分类号:R782.4

文章编号:1009-5519(2024)08-1358-04

文献标识码:A

Research progress on the application of Photobiomodulation therapy in
the field of oral and maxillofacial surgery*

JIANG Yuan^{1,2}, ZHUANG Genying^{1,2}, WANG Huiming^{1,2,3△}

(1. Department of Stomatology, the Fourth Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Yiwu, Zhejiang 322000, China; 2. School of Stomatology, Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang 310006, China; 3. Stomatology Hospital Affiliated to Zhejiang University/Key Laboratory of Oral Biomedical Research of Zhejiang Province, Hangzhou, Zhejiang 310006, China)

[Abstract] Photobiomodulation therapy (PBMT) does not cause local temperature rise, irreversible tissue damage, and has multiple effects such as pain relief, inflammation control, and bone regeneration promotion. It is a non-invasive, non-invasive, minimally adverse, and low-cost treatment method. The article reviews the PBMT mechanism and its application in the field of oral and maxillofacial surgery.

[Key words] Low-level laser therapy; Photobiomodulation therapy; Oral and maxillofacial surgery

低水平激光疗法 (LLLT) 最初由 ENDRE MESTER 医生于 1967 年提出^[1], 目前国际公认的新术语是光生物调节疗法 (PBMT), 根据 2014 年北美光疗协会和世界激光治疗协会联合大会上专家组的共识, 已经建议用 PBMT 代替 LLLT 和其他所有描述低水平激光治疗的类似术语^[2]。PBMT 是一种非侵入性疗法, 有助于缓解疼痛和减轻炎症, 同时增强组织修复和愈合^[3]。在治疗脑、皮肤、骨相关疾病和癌症、口腔相关疾病等各个领域都能见到 PBMT 的身影^[4-5]。随着激光在医学领域的不断发展和应用, 本文就 PBMT 机制及其在口腔颌面外科领域的应用进行综述, 希望能够为相关疾病治疗提供新思路。

1 光生物调节机制

关于 PBMT 的机制 (图 1), 目前的主要理论是发色团吸收光能后产生各种生物效应, 从而达到消炎、镇痛等作用。细胞中线粒体呼吸链的 IV 单元被称为细胞色素 c 氧化酶 (CcO), 其在应激和缺氧状态下,

与一氧化氮 (NO) 结合抑制细胞呼吸。如果受到光生物调节作用, CcO 与 NO 的结合位点会发生光解离, 从而与涌入的氧气结合, 最终使得耗氧量、NO 释放量、活性氧和三磷酸腺苷量增加, 产生的物质便可以作为信号分子, 参与各种信号通路, 引起各种生物效应^[6-8]。另外, 其他相关机制包括: (1) 光敏离子通道如瞬时受体电位, 受到光生物调节作用后直接被光门控或因胞浆碱化, 最终均使得 Ca^{2+} 流入细胞, 而钙敏感的信号通路较多^[9-10]; (2) 光生物调节能直接作用于某些生物分子, 有报道称转化生长因子 β 的潜在形式可被激活, 从而与相应受体结合发挥作用^[11]; (3) 转录因子也可被激活, 导致基因转录增强, 从而减少细胞死亡、增殖、迁移等^[12]。

2 光生物调节在口腔颌面外科领域的应用

2.1 口腔癌 口腔鳞状细胞癌 (OSCC) 在头颈部癌症中很常见, 是全球第六常见的癌症, 其 5 年总生存率约为 50%^[13]。OSCC 治疗方法包括手术、化疗、放

* 基金项目: 浙江省科技计划项目 (2023C03071)。

△ 通信作者, E-mail: whmwhm@zju.edu.cn。

疗等。而 PBMT 可以直接抑制肿瘤细胞增殖和迁移,或间接增强其他治疗方法的疗效。TAKEMOTO 等^[14]发现, PBMT 能够在体外抑制 OSCC 细胞集落的进展和数量, 却不影响周围基质。另外, 顺铂在癌症化疗中起着重要作用, 但其耐药性是治疗的主要障碍。DINIZ 等^[15]发现, PBMT 可增强顺铂的细胞毒性。

需要注意的是, PBMT 所使用的参数会影响疗效。CHEN 等^[16]通过比较连续波和脉冲波模式的 PBMT 对黑色素瘤细胞的影响, 结果显示, 脉冲模式的 PBMT 对黑色素瘤细胞的抑制效果更显著。并且, PBM 是一种双相剂量反应, 当光的辐照度和剂量过高或过低时, 这种反应可能无效^[17]。因此, 为寻找疗效更好的 PBMT 参数, 还需扩大研究。

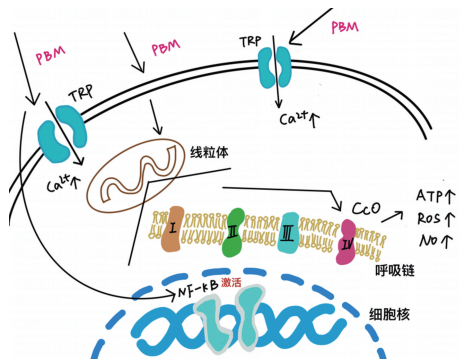


图 1 PBMT 的机制

2.2 头颈癌放化疗后口腔黏膜炎 头颈癌患者放化疗后会出现各种并发症包括口腔黏膜炎(OM), 严重的 OM 可能导致放化疗的停止、使用麻醉性镇痛药、胃肠外营养等。因此, OM 的治疗不容忽视。PBMT 能够改善组织微循环和供氧, 促进组织代谢, 改变血管壁通透性, 控制炎症等^[18]。MARÍN-CONDE 等^[19]的前瞻性研究及 GENOT-KLASTERSKY 等^[20]的回顾性研究表明, 可以使用 PBMT 来管理头颈部癌症患者治疗引起的 OM。但值得注意的是, PBMT 会对 OM 治疗区域残留肿瘤细胞产生影响。MAN-SOURIAN 等^[21]发现, PBMT 可能潜在地增加 OSCC 的侵袭和血管生成。因此, 在使用 PBMT 治疗肿瘤患者的 OM 时必须谨慎。

2.3 颌骨坏死 药物相关性颌骨坏死(MRONJ)是一种严重的药物不良反应, 与治疗骨质疏松、肺癌、乳腺癌等药物相关, 严重影响患者生活质量。目前, MRONJ 的理想治疗方案还未达成共识, 大多数专业人员根据疾病所处的阶段而使用某些协议^[22]。ZHENG 等^[23]对 MRONJ 小鼠模型进行研究时发现, PBMT 通过抑制组织炎症和促进上皮细胞迁移来改善牙龈愈合, 并促进骨组织修复。DI FEDE 等^[24]在系统综述中表明, 手术结合其他辅助治疗方法包括 PBMT, 有助于 MRONJ 各个阶段的部分或全部愈合。关于 PBMT 治疗 MRONJ 的研究, 目前大多是

基于动物实验、临床病例报道、回顾性研究, 缺少足够的临床随机对照试验。

2.4 神经疾病 贝尔麻痹是一种病因不明的急性面瘫, 可导致面部肌肉功能障碍, 影响患者面部美观、社会交往、心理健康等。贝尔麻痹病因不明, 但已知面神经的炎症和水肿是引起症状的原因, 目前主要采用的是药物治疗和物理治疗, 如使用皮质类固醇药物、按摩、电刺激等。SHOMAN 等^[25]对面神经干等 8 个位置采用 PBMT 治疗时发现, 其比电刺激治疗更有效。KANDAKURTI 等^[26]采用二极管激光[波长为(795±5)nm]照射(每周 3 次, 连续 6 周)并结合面部表情训练治疗, 结果显示, 此疗法对持续时间不到 2 周的中重度贝尔麻痹患者有效。另外, PBMT 也被用于治疗三叉神经痛、神经损伤。在 AL-AZAB 等^[27]的临床随机对照试验中, 三叉神经痛的糖尿病患者在减轻疼痛和改善咬肌、颞肌的复合动作电位方面, 使用 PBMT 比电磁治疗更有效。

2.5 颞下颌关节紊乱 颞下颌关节疾病中最常见的是颞下颌关节紊乱病(TMD), 其主要的症状和体征是关节疼痛、下颌运动异常、关节弹响和杂音等。虽然 TMD 一般有自限性, 但是在疾病发作时期出现的疼痛、张口受限等不适, 仍会影响患者日常生活及心理健康。MAZUQUELI PEREIRA 等^[28]发现, PBMT 能抑制颞下颌关节中白细胞的趋化性, 降低促炎细胞因子肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素(IL)-1 β 和中性粒细胞趋化因子-1 水平, 增加抗炎细胞因子 IL-10 水平, 在颞下颌关节炎症中发挥积极作用。DE OLIVEIRA CHAMI 等^[29]的研究表明, PBMT 能够改善患者最大开口度和口腔健康相关生活质量。另外, PBMT 在减轻 TMD 疼痛方面是有效的, 还可以改善与 TMD 相关的心理和情绪^[30]。但是, 在 EMSHOFF 等^[31]的研究中, TMD 患者在使用 PBMT 和安慰剂后, 疼痛均有所缓解, 且各组之间没有显著差异。因此, 关于 PBMT 是否能明显减轻颞下颌关节紊乱引起的疼痛, 仍需要更多的研究来证实。

2.6 智齿拔除术 智齿拔除后, 患者可能会出现疼痛、肿胀、感染等不适, 目前常用的药物治疗会产生一定的不良反应如胃肠道刺激、全身出血倾向、过敏反应等^[32]。因此, 努力寻找一种能有效控制拔牙后并发症的方法是有意义的。FERRANTE 等^[33]将拔除智齿的 30 例患者分为 PBMT 组(980 nm 的二极管激光)与非 PBMT 组, 结果显示, PBMT 能够减少患者术后疼痛和肿胀。KOHLI 等^[34]比较 PBMT 和地塞米松治疗拔除第三磨牙后的肿胀和疼痛效果时发现, PBMT 更有利。但是, 目前无法得知在何种参数下, PBMT 治疗效果最佳, 临床使用也尚无统一的标准。

2.7 种植外科 种植修复的成功需要有足够的骨组织作为前提和保障, 而根尖周病、牙周病、创伤等都会

导致骨组织的丧失。DE OLIVEIRA 等^[35]发现,在骨替代材料放入之前,对骨缺损区域采用 PBMT 治疗,有利于骨再生。而种植之后的“骨结合”对于种植的成功也至关重要。MAYER 等^[36]在兔子下切牙拔除后,于种植体植入时和植入 30 d 后,采用 830 nm 的砷化镓激光二极管照射,结果显示, PBMT 能够增加种植体稳定系数和周围新骨的体积。KARAKAYA 等^[37]发现, PBMT 对放置在骨质疏松骨中的植入物的骨整合具有积极作用。但是, KINALSKI 等^[38]发现, PBMT 对植入物的稳定性没有显著影响。因此,关于 PBMT 是否能提高种植体稳定性还有待进一步考证。

3 小 结

PBMT 因其抗炎、镇痛等作用,能够在口腔颌面外科多种疾病中发挥作用。目前,相当多的研究表明, PBMT 的疗效是肯定的,如在智齿拔除术后,能帮助患者减轻肿胀和疼痛,并且能与其他治疗方法一起使用。需要注意的是, PBMT 的疗效与许多参数密切相关,而各个研究所使用的参数不尽相同,虽然都能达到一定的治疗效果,但是想要确定其发挥最大疗效的参数组合是困难的。当然,也存在对于某些疾病的疗效,不同学者得出的结论不一致的现象,如 PBMT 是否能缓解 TMD 的疼痛? PBM 是否能提高种植体稳定性? 另外,在治疗某些疾病时, PBMT 有利有弊,使用时需要谨慎考虑。总之, PBMT 在临床应用方面都还有一定的发展空间。

参考文献

- [1] DOEUK C, HERSANT B, BOSCH R, et al. Current indications for low level laser treatment in maxillofacial surgery: A review[J]. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2015, 53(4): 309-315.
- [2] ANDERS J J, LANZAFAME R J, ARANY P R. Low-level light/laser therapy versus photobiomodulation therapy [J]. *Photomed Laser Surg*, 2015, 33(4): 183-184.
- [3] DOMPE C, MONCRIEFF L, MATYS J, et al. Photobiomodulation-Underlying mechanism and clinical applications[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(6): 1724.
- [4] MANSOURI V, ARJMAND B, REZAEI TAVIRANI M, et al. Evaluation of efficacy of Low-Level laser therapy[J]. *J Lasers Med Sci*, 2020, 11(4): 369-380.
- [5] 陈凯, 李春明. 低水平激光在口腔颌面外科领域研究进展[J]. *口腔医学*, 2019, 39(9): 854-857.
- [6] HAMBLIN M R, LIEBERT A. Photobiomodulation therapy mechanisms beyond cytochrome c oxidase[J]. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*, 2022, 40(2): 75-77.
- [7] LANE N. Cell biology: Power games[J]. *Nature*, 2006, 443(7114): 901-903.
- [8] DE FREITAS L F, HAMBLIN M R. Proposed mechanisms of photobiomodulation or Low-Level light therapy[J]. *IEEE J Sel Top Quantum Electron*, 2016, 22(3): 7000417.
- [9] YANG W Z, CHEN J Y, YU J T, et al. Effects of low power laser irradiation on intracellular Calcium and histamine release in RBL-2H3 mast cells[J]. *Photochem Photobiol*, 2007, 83(4): 979-984.
- [10] WU Z H, ZHOU Y, CHEN J Y, et al. Mitochondrial signaling for histamine releases in laser-irradiated RBL-2H3 mast cells[J]. *Lasers Surg Med*, 2010, 42(6): 503-509.
- [11] ARANY P R, CHO A, HUNT T D, et al. Photoactivation of endogenous latent transforming growth factor- β 1 directs dental stem cell differentiation for regeneration[J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(238): 238ra69.
- [12] AVCI P, NYAME T T, GUPTA G K, et al. Low-level laser therapy for fat layer reduction: A comprehensive review[J]. *Lasers Surg Med*, 2013, 45(6): 349-357.
- [13] CHATURVEDI A K, ANDERSON W F, LORTET-TIEULENT J, et al. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(36): 4550-4559.
- [14] TAKEMOTO M M, GARCEZ A S, SPERANDIO M. High energy density LED-based photobiomodulation inhibits squamous cell carcinoma progression in co-cultures in vitro [J]. *J Photochem Photobiol B*, 2019, 199: 111592.
- [15] DINIZ I M A, SOUTO G R, FREITAS I D P, et al. Photobiomodulation enhances cisplatin cytotoxicity in a culture model with oral cell lineages [J]. *Photochem Photobiol*, 2020, 96(1): 182-190.
- [16] CHEN Z Q, ZHANG R X, QIN H K, et al. The pulse light mode enhances the effect of photobiomodulation on B16F10 melanoma cells through autophagy pathway [J]. *Lasers Med Sci*, 2023, 38(1): 71.
- [17] HUANG Y Y, SHARMA S K, CARROLL J, et al. Biphasic dose response in low level light

- therapy-an update[J]. *Dose Response*, 2011, 9(4):602-618.
- [18] FONTANA C R, BAGNATO V S. Low-level laser therapy in pediatric Bell's palsy: Case report in a three-year-old child [J]. *J Altern Complement Med*, 2013, 19(4):376-382.
- [19] MARÍN-CONDE F, CASTELLANOS-COSANO L, PACHÓN-IBÁÑEZ J, et al. Photobiomodulation with low-level laser therapy reduces oral mucositis caused by head and neck radio-chemotherapy: Prospective randomized controlled trial[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2019, 48(7):917-923.
- [20] GENOT-KLASTERSKY M T, PAESMANS M, AMEYE L, et al. Retrospective evaluation of the safety of low-level laser therapy/photobiomodulation in patients with head/neck cancer[J]. *Support Care Cancer*, 2020, 28(7):3015-3022.
- [21] MANSOURIAN A, POURSHAHIDI S, VAFI MANSHADI Y, et al. The effect of low-level laser therapy on VEGF, IL-6 expression and viability of oral squamous cell carcinoma cells[J]. *Photochem Photobiol*, 2022, 98(5):1190-1194.
- [22] MORASCHINI V, CALASANS-MAIA M D, LOURO R S, et al. Weak evidence for the management of medication-related osteonecrosis of the jaw: An overview of systematic reviews and meta-analyses [J]. *J Oral Pathol Med*, 2021, 50(1):10-21.
- [23] ZHENG Y, DONG X, CHEN S, et al. Low-level laser therapy prevents medication-related osteonecrosis of the jaw-like lesions via IL-1RA-mediated primary gingival wound healing[J]. *BMC Oral Health*, 2023, 23(1):14.
- [24] DI FEDE O, CANEPA F, PANZARELLA V, et al. The treatment of Medication-Related osteonecrosis of the jaw(MRONJ): A systematic review with a pooled analysis of only surgery versus combined protocols[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(16):8432.
- [25] SHOMAN A, HASSAN A, KASSAB A. A study on the effect of 850 nm Low-Level diode laser versus electrical stimulation in facial nerve regeneration for patients with bell's palsy[J]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2022, 84(5):370-377.
- [26] KANDAKURTI P K, SHANMUGAM S, BASHA S A, et al. The effectiveness of low-level laser therapy combined with facial expression exercises in patients with moderate-to-severe Bell's palsy: A study protocol for a randomised controlled trial [J]. *Int J Surg Protoc*, 2020, 24:39-44.
- [27] AL-AZAB I M, ABO ELYAZED T I, EL GENDY A M, et al. Effect of electromagnetic therapy versus low-level laser therapy on diabetic patients with trigeminal neuralgia: A randomized control trial[J]. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2023, 59(2):183-191.
- [28] MAZUQUELI PEREIRA E D S B, BASTING R T, ABDALLA H B, et al. Photobiomodulation inhibits inflammation in the temporomandibular joint of rats[J]. *J Photochem Photobiol B*, 2021, 222:112281.
- [29] DE OLIVEIRA CHAMI V, MARACCI L M, TOMAZONI F, et al. Rapid LLLT protocol for myofascial pain and mouth opening limitation treatment in the clinical practice: An RCT[J]. *Cranio*, 2022, 40(4):334-340.
- [30] AHMAD S A, HASAN S, SAEED S, et al. Low-level laser therapy in temporomandibular joint disorders: A systematic review[J]. *J Med Life*, 2021, 14(2):148-164.
- [31] EMSHOFF R, BÖSCH R, PÜMPEL E, et al. Low-level laser therapy for treatment of temporomandibular joint pain: A double-blind and placebo-controlled trial [J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2008, 105(4):452-456.
- [32] RAIESIAN S, KHANI M, KHIABANI K, et al. Assessment of Low-Level laser therapy effects after extraction of impacted lower third molar surgery [J]. *J Lasers Med Sci*, 2017, 8(1):42-45.
- [33] FERRANTE M, PETRINI M, TRENTINI P, et al. Effect of low-level laser therapy after extraction of impacted lower third molars[J]. *Lasers Med Sci*, 2013, 28(3):845-849.
- [34] KOHLI A, ANEHOSUR V, RADDER K. Comparative study of the efficacy of Low-Level laser therapy and dexamethasone in reducing the severity of Post-Operative inflammatory response following surgical extraction of mandibular third molars [J]. *J Maxillofac Oral Surg*, 2023, 22(1):165-171. (下转第 1366 页)

133;109985.

- [31] 张晓宇,陈铮晰,师佳君,等. 400 例唇腭裂患儿母乳喂养现状调查及影响因素分析[J]. 中国口腔颌面外科杂志,2019,17(4):332-336.
- [32] 夏家爱,张莹莹,张晶,等. 1 例舌系带过短母乳喂养困难新生儿的护理[J]. 护理学杂志,2019,34(21):39-41.
- [33] ANDERSON P O. Drugs that Suppress Lactation, Part 2[J]. Breastfeed Med, 2017, 12: 199-201.
- [34] CURTIS K M, TEPPER N K, JATLAOUI T C, et al. U. S. medical eligibility criteria for contraceptive use, 2016 [J]. MMWR Recomm Rep, 2016, 65(3):1-103.
- [35] ANDERSON P O. Respiratory drugs during breastfeeding [J]. Breastfeed Med, 2019, 14(9):613-615.
- [36] NEVILLE M C, DEMERATH E W, HAHN H J, et al. Parental factors that impact the ecology of human mammary development, milk secretion, and milk composition—a report from “Breastmilk Ecology: Genesis of Infant Nutrition(BEGIN)” Working Group 1 [J]. Am J Clin Nutr, 2023(Suppl 1):S11-S27.
- [37] HAASTRUP M B, POTTEGÅR D A, DAMKIER P. Alcohol and breastfeeding [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2014, 114:168-173.
- [38] KOBAYASHI K, TSUGAMI Y, SUZUKI N, et al. Nicotine directly affects milk production in lactating mammary epithelial cells concurrently with inactivation of STAT5 and glucocorticoid receptor in vitro [J]. Toxicol In Vitro, 2020, 63: 104741.
- [39] NAPIERALA M, MAZELA J, MERRITT T A, et al. Tobacco smoking and breastfeeding: Effect on the lactation process, breast milk composition and infant development. A critical review [J]. Environ Res, 2016, 151:321-338.
- [40] BASHAM K J, LEONARD C J, KIEFFER C, et al. Dioxin exposure blocks lactation through a direct effect on mammary epithelial cells mediated by the aryl hydrocarbon receptor repressor [J]. Toxicol Sci, 2015, 143(1):36-45.
- [41] MEHLSSEN A, HØLLUND L, BOYE H, et al. Pregnancy exposure to bisphenol A and duration of breastfeeding [J]. Environ Res, 2022: 112471.
- [42] LAPLANTE C D, CATANESE M C, BANSAL R, et al. Bisphenol S alters the lactating mammary gland and nursing behaviors in mice exposed during pregnancy and lactation [J]. Endocrinology, 2017, 158(10):3448-3461.
- [43] LEE C K, KANG S G, LEE J T, et al. Effects of perfluorooctane sulfuric acid on placental PRL-family hormone production and fetal growth retardation in mice [J]. Mol Cell Endocrinol, 2015, 401:165-172.
- [44] TIMMERMANN C, ANDERSEN M S, BUDTZ J E, et al. Pregnancy exposure to perfluoroalkyl substances and associations with prolactin concentrations and breastfeeding in the odense child cohort [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2022, 107(2):e631-e642.

(收稿日期:2023-09-29 修回日期:2024-01-25)

(上接第 1361 页)

- [35] DE OLIVEIRA G J P L, ARONI M A T, PINOTTI F E, et al. Low-level laser therapy (LLLT) in sites grafted with osteoconductive bone substitutes improves osseointegration [J]. Lasers Med Sci, 2020, 35(7):1519-1529.
- [36] MAYER L, GOMES F V, DE OLIVEIRA M G, et al. Peri-implant osseointegration after low-level laser therapy: micro-computed tomography and resonance frequency analysis in an animal model [J]. Lasers Med Sci, 2016, 31(9): 1789-1795.
- [37] KARAKAYA M, DEMIRBA A E. Effect of low-level laser therapy on osseointegration of Titanium dental implants in ovariectomized rabbits; Biomechanics and micro-CT analysis [J]. Int J Implant Dent, 2020, 6(1):61.
- [38] KINALSKI M D A, AGOSTINI B A, BERGOLIC D, et al. Influence of low-level laser therapy on implant stability in implants placed in healed sites; A randomized controlled trial [J]. Int J Implant Dent, 2021, 7(1):49.

(收稿日期:2023-09-22 修回日期:2024-01-05)