



低水平激光在牙体牙髓病治疗中的应用

许晓杰 张荣华 孟昭 赵媛

摘要

低水平激光治疗 (low level laser therapy, LLLT) 是一种使用低功率、低波长的非侵入性激光来治疗相关临床疾病的治疗方法, 其能穿透软硬组织并不产生热量和振动, 具有缓解疼痛和促进组织修复等作用。现有研究认为, LLLT 的分子和细胞机制主要与线粒体电子呼吸链有关, 通过促进三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 的生成, 调节细胞新陈代谢。低水平激光治疗生物调节功能使其在牙科治疗领域中的应用日益增加。关于低水平激光应用于牙体牙髓疾病治疗也逐渐成为热点, 大量研究表明其具有良好的治疗效果, 被认为是一种新型的治疗手段。本文就低水平激光治疗的概述及在牙体牙髓疾病治疗领域体内、体外临床研究中的应用进行综述, 为未来 LLLT 在牙体牙髓病治疗的临床应用提供参考。

关键词

低水平激光; 光生物调节; 牙体牙髓疾病; 牙本质敏感; 根管消毒; 根管术后疼痛; 牙漂白术

1 引言

激光 (为受激辐射放大的光) 在 1917 年由爱因斯坦提出, 被认为是在如肿瘤科、皮肤科、骨科等多个医学领域治疗的伟大创新^[1]。随着科学技术的发展激光治疗技术也不断地精进, 出现了氦气、

二氧化碳、钕激光 (Nd:YAG)、钕激光 (Er:YAG) 以及二极管激光等。目前认为激光治疗是一种有效的临床手段, 其具有出血少、无直接接触和减少感染等优点^[2]。在 1960 年梅曼医生首次将激光应用于牙科领域的龋病治疗^[3], 而后越来越多的学者开展了激光在牙科治疗领域的研究, 其被视为一种治疗

作者单位 兰州大学口腔医学院·口腔医院 牙体牙髓科, 国家口腔医学中心, 国家口腔疾病临床医学研究中心, 口腔数字化医疗技术和材料国家工程实验室

通讯作者 赵媛

联系方式 0931-8915051

电子邮件 zhaoy@lzu.edu.cn

通讯地址 兰州市城关区东岗西路 207 号, 730000

基金项目 西北民族大学口腔医学国家民委重点实验室开放课题项目 (MWZD201801); 甘肃省科学技术厅自然科学基金项目 (20JR10RA594)

口腔软硬组织疾病的辅助治疗手段。

牙体牙髓病是指发生在牙齿本身的疾病, 以及由此引起的根尖周组织相关疾病。常见的牙体牙髓疾病包括龋病、非龋性牙体组织缺损(楔状缺损、四环素牙、氟牙症等)、牙髓炎和根尖周炎等^[4]。牙体牙髓病是口腔临床实践中最常见疾病, 其治疗方式也随着时代科技进步而不断发展。

目前在激光治疗中, 低水平激光(low-level laser, LLL)具有诸多优点而受学者们广泛关注。低水平激光具有生物活性作用、镇痛作用、再生修复作用、消炎作用等优点^[5]。大量研究表明, LLLT对于牙体牙髓相关疾病具有良好治疗效果, 其已被视为一种有效的临床辅助手段^[5-7]。本文就低水平激光在牙体牙髓病治疗中应用现状进行相关综述。

1 低水平激光治疗概述

1.1 低水平激光治疗的光生物调节作用

当低水平激光治疗在1968年首次被报道能够刺激癌症小鼠毛发生长和伤口愈合相关研究后, 越来越多的学者开展关于低水平激光的生理功能和临床效果的研究^[8]。根据北美激光协会(North American Association of Laser)的定义, LLLT是一种“运用可见光和红外光谱的光子(光能)来促进组织愈合和缓解疼痛的治疗方法”^[9]。根据Arndt-Schultz生物调节定律“低能量可刺激生物反应, 而高能量则可进一步提高其功能, 但当能量刺激达到峰值后, 能量的增加则会抑制生物反应”^[10], LLLT的光生物调节作用(photobiomodulation, PBM)可促进提高细胞生物活力, 其类似于植物的光合作用, 即将光能转化为化学能, 诱导调节细胞及组织的新陈代谢, 从而促进伤口愈合、促进组织再生和生长、减轻炎症、镇痛等^[11]。

随着科学技术发展, 人们发现除了相干光源(激光器)外, 非相干光源(二极管激光LED)也具有生物刺激特性^[12], 此外LED成本相对低廉, 应用于人体更加安全, 故LLLTT最常用二极管半导体激光器。其产生的激光能量密度在 $1 \sim 20 \text{ J/cm}^2$, 波长为 $380 \sim 700 \text{ nm}$ 可见光或 $700 \sim 1070 \text{ nm}$ 近红外光, 辐射功率范围在 $250 \sim 500 \text{ mw}$, 穿透人体软硬组织 $3 \sim 15 \text{ mm}$ ^[13]。目前LLLTT常用的激光包括: 红宝石(Al_2O_3)激光(694 nm)、氩气激光(694 nm)、氦/氖气(He/Ne)激光(632.8 nm)、氪气(Kr)激光($521, 530, 568$ 和 647 nm)、砷铝化镓(GaAlAs)激光($805, 808, 810$ 和 650 nm)、磷化铝镓铟

(AlGaInP)激光(650 nm)和砷化镓(GaAs)激光(904 nm)^[14]。

LLLTT具有参数依赖性, 若使LLLTT具有良好的临床效果, 其波长、照射剂量、功率密度、照射时间、脉冲结构等参数需在一定的范围内^[15]。

LLLTT的光生物调节作用与组织的光学特性也有关。波长短于 600 nm 的光, 会被组织中的血红蛋白和黑色素过多的吸收; 波长长于 1100 nm 的光, 则会被水吸收, 二者均不利于光穿透组织。故即波长在 $650 \sim 1200 \text{ nm}$ 的可见红光和近红外光, 可达到最大化的组织渗透率, 又称为组织的“光学窗口”^[11]。并且相关研究表明即使LLLTT在照射参数正确时, 照射治疗时间过长也会造成治疗效果受限^[17]。

1.2 低水平激光治疗的细胞机制

目前学者认为LLLTT的作用机制与线粒体上的电子呼吸链有关^[11,15,18]。具有生物刺激能力的LLLTT刺激细胞光感受器(如色素及色素团)来吸收辐射光将其转移至线粒体中, 从而刺激线粒体电子呼吸链上的相关复合体引发信号次联反应, 促进三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的产生^[11,13,15]。一些学者认为LLLTT影响了线粒体膜上的色素氧化酶C(cytochrome c oxidase, CCO)活性, 传递[H]、电子, 促进ATP的生成^[11,15,18,19]。而ATP增加促进了细胞增殖、生长因子释放以及纤维胶原合成, 从而促进细胞再生和组织愈合^[20]。相关研究表明LLLTT通过调节局部免疫反应来减少炎症因子如TNF- α 、白细胞介素1b和前列腺素E2的释放, 从而抑制组织炎症。此外, LLLTT通过促进血管生成和血管舒张来改善组织的局部微循环, 从而减轻组织水肿和炎症^[21]。

有学者认为, LLLTT可将一氧化氮(nitric oxide, NO)从CCO解离^[22]。当组织处于应激或缺血状态时, 线粒体会合成NO竞争性地取代CCO中氧的结合点, 抑制呼吸, 使ATP合成减少并抑制激活蛋白-1(activator protein-1, AP-1)和核因子 κB (nuclear factor- κB , NF- κB)等转录因子而加重炎症反应。LLLTT通过光解离NO, 促进CCO与氧结合, 使ATP产生增加。并且LLLTT可促进活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生, 激活NF- κB 等转录因子, 调节细胞信号转导通路及细胞的氧化还原状态, 上调抗凋亡蛋白, 促进细胞的增殖和迁移^[23,24]。另外相关研究表明LLLTT可调节 Ca^{2+} 离子通道, 使细胞内

Ca²⁺浓度瞬时增加,改变细胞的氧化应激状态,调节细胞的生理活动^[25]。

2 低水平激光治疗在牙体牙髓病中的相关应用

目前学者将 LLLT 应用于牙科治疗领域,相关研究表明 LLLT 具有良好的临床治疗效果^[26]。学者利用 LLLT 治疗牙体牙髓相关疾病,被视为一种有效的治疗手段,下文进行相关阐述:

2.1 低水平激光治疗在直接盖髓术中的应用及研究进展

直接盖髓术是一种保存活髓的方法,即用具有使牙髓病变恢复效应的制剂覆盖在已暴露的牙髓创面上,以保护牙髓使其保持活力^[27]。近年来 LLLT 在直接盖髓术的相关研究中显示出巨大的应用潜力。有学者研究证实 LLLT 是通过诱导人牙髓干细胞 (human dental pulp stem cell, DPSCs) 组蛋白乙酰化以及调节相关炎症介质使牙本质矿化程度增加^[28, 29]。Matsui 等学者利用 GaAlAs 激光 (810±20nm, 7.643J/cm²) 研究时,发现照射组牙髓干细胞产生的自由基含量增加。其碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、热休克蛋白 27、骨形态发生蛋白-2 (bone morphogenetic protein-2, BMP-2) 表达以及牙髓干细胞矿化程度均优于非照射组^[30]。Shunjiro 等学者利用 Er:YAG 激光和二极管激光时发现,两种激光都激活牙髓干细胞内基质金属蛋白酶 (Matrix Metalloproteinases, MMPs), 激活的 MMP 进一步参与 TGF-β 1 的激活,继而促进成牙本质细胞分化和表达^[31]。另外 Loai 等学者报道采用 LLLT (980nm, 1.25J/cm²) 联合 EndoSequence 生物陶瓷材料行免暴露牙髓直接盖髓术治疗时,发现照射组的牙本质矿化程度更好,炎症明显减轻,并且术后观察牙髓组织伴有纤维结缔组织增多^[32]。Utsunomiya 等学者利用二极管激光 (GaAlAs 激光, 300mW) 联合氢氧化钙对狗暴露牙髓直接盖髓术治疗时,发现照射组牙髓组织成纤维细胞增多,牙髓组织愈合速率明显增快并可见管状牙本质形成^[33]。

目前 LLLT 在直接盖髓术临床应用中已取得一定的疗效。Yazdanfar 等行临床随机对照实验表明,LLLTT 联合 MTA 组直接盖髓术治疗效果更好,术后 6 个月随访发现相比于未配合激光治疗组牙本质厚度明显增加^[34]。Norbert 利用二极管激光 (808nm)

辅助治疗牙髓暴露的患牙,1 年后复诊观察激光辅助治疗组成功率高于传统治疗组,结果证明 LLLT 辅助直接盖髓术治疗较传统方式更为有效^[35]。

2.2 低水平激光治疗在根管治疗中的应用与进展

2.2.1 对根管消毒的影响

根管治疗术 (root canal therapy, RCT) 是目前牙髓病和根尖周病最常用的治疗方法。但根管内感染微生物可沿牙本质小管渗透,深度可达 1000 μm,所以是否能够去除根管内感染物是根管治疗预后良好的关键^[36]。目前临床去除根管内感染微生物最有效手段即使用根管消毒剂如次氯酸钠冲洗并结合镍钛锉机械预备,已经成为根管治疗“金标准”^[37]。由于复杂的根管解剖结构以及溶液渗透深度仅 130 μm,使根管内感染物不能彻底清除,而增加根管治疗失败机率^[4]。为提高根管感染的清除率,学者们开始将 LLLT 引入根管消毒中。

学者研究表明 LLLT 通过沿牙本质小管散射至深层牙本质 (1000 μm),产生光热效应干扰微生物正常代谢并破坏细胞结构^[38]。除了直接杀菌外,LLLTT 可在次氯酸钠溶液冲洗时产生空化效应,造成气泡膨胀和内爆,从而产生快速的流体运动,能有效去除根管内感染微生物及其生物膜^[7]。Kasić 等利用 Er:YAG 激光研究时,发现激光配合根管消毒治疗组能有效清除粪肠球菌和念珠菌,提高根管消毒效率^[39]。Meyer 利用 Er:YAG 激光体外研究时,发现激光荡洗实验组较超声荡洗实验组相比去除更多牙本质碎屑和生物膜^[40]。

目前学者们将 LLLT 与光敏剂和消毒剂联合使用,称为光动力抗微生物化学疗法 (photodynamic antimicrobial chemotherapy, PACT),表现出良好临床效果。Maryam 等通过对 PACT 治疗后菌群培养得出,PACT 可明显减少根管内感染微生物菌落的种类和数量^[41]。Rachel 等对 32 位下颌磨牙根尖周炎患者行临床随机对照实验,发现 PACT 治疗组能有效降低根管内微生物数量,术后 6 个月随访时其根尖周愈合效果更好^[42]。

尽管 LLLT 具有良好的根管消毒效果,但其不能完全替代传统根管消毒方法。Sarda 等体外研究发现,次氯酸钠冲洗联合二极管激光 (980nm) 能显著减少根管内病原菌数量,抑菌率达 98%,因此 LLLT 可作为根管消毒辅助疗法^[43]。另外学者们也注意到根管干燥时激光会导致管壁过热^[44]。Khosrow 等研

究发现,在干燥根管内使用980nm激光系统效果明显低于单独使用常规化学机械预备^[45]。

2.2.2 对根管治疗术后疼痛的影响

根管治疗另一个主要问题为术后疼痛,临床研究表明根管治疗术后3%~58%的患者出现疼痛^[46]。术后疼痛是由机械、化学或微生物等刺激引起根尖周组织损伤,导致根尖周组织疼痛敏感性增高^[47]。目前临床对于根管治疗术后疼痛的管理即使用非甾体抗炎药,但该药物存在较大副作用,故学者们开始寻求新型治疗方法解决术后疼痛^[48]。因LLLT具有镇痛作用,学者开展大量LLLT研究,发现LLLT可有效地减轻根管治疗术后疼痛,提高患者术后生活质量^[49]。

Chow等研究证实LLLT通过阻断背根神经节(dorsal root ganglia, DRG)中线粒体ATP的产生和传输,使得轴突流动中断,持续维持静息电位来减缓疼痛^[50]。另外研究表明LLLT可抑制炎症因子和神经递质的合成减缓根管治疗术后疼痛发作^[51]。

目前LLLT在根管治疗术后疼痛的管理已取得一定的疗效,其可作为新型非药物治疗的替代疗法。Metin等利用二极管激光(GaAlAs激光,810nm,129mW,3.87J/cm²)时,发现LLLT组在术后第1天、3天疼痛明显减轻,术后3个月复查预后良好,患者无疼痛且生活质量高^[52]。Yıldız等利用二极管激光(970±15nm,500mW)时,发现LLLT组相较于对照组和安慰剂组相比,LLLT有效减少根管治疗术后疼痛,术后第1天、3天疼痛水平显著降低^[53]。Lopes等利用铝镓铟激光(AlGaIn激光,808nm,0.1mW,90J/cm²)时,发现LLLT组能显著降低根管治疗术后疼痛发生率。在术后6小时、24小时LLLT组的疼痛发生率低于其他组^[54]。Nabi等利用LLL(640nm,7mw)时,LLLT配合非甾体抗炎药治疗组的治疗效果最佳,LLLT可消除非甾体抗炎药对患者不良反应^[55]。Naseri等利用LLL(808nm,100mW)时,发现LLLT治疗组牙髓疼痛水平明显降低,另外LLLT颊舌面照射组在术后8小时疼痛减轻最显著,LLLT配合颊舌面照射具有良好的临床效果^[56]。Arslan等利用二极管激光(970±15nm,500mW)时,发现LLLT具有调节龈沟液和降钙素基因相关肽总量的作用,可增加β-内啡肽并诱导吞噬细胞产生积极作用^[57]。

但并非所有学者都认为LLLT可减缓根管治疗术后疼痛。Asnaashari等应用二极管激光(808nm,100mW,70J/cm²)对61例后牙根管再治疗患者

时发现,LLLT组相较其他组减缓疼痛效果并不显著,其在磨牙根管再治疗中减缓疼痛效果有限^[58]。Payer等利用二极管激光(680nm,75mW,3~4J/cm²)对72例根管治疗患者随机对照实验发现,LLLT组未明显降低根管治疗术后疼痛,无统计学差异^[59]。在未来,应开展大量相关实验,扩大LLLT实验样本数量,以期探寻LLLT的真正治疗效果。

2.3 在牙本质敏感中的应用与进展

牙本质敏感是常见的牙体牙髓病,牙本质暴露是由磨损、酸蚀以及应力作用下牙釉质碎裂综合效果,牙本质敏感患病率为2%~74%^[60]。目前被广泛接受理论为Brannstrom提出的“流体动力学理论”。根据这一理论,治疗牙本质敏感即减少牙本质小管内液体流动和阻断牙本质小管内神经传导^[61]。目前最常用为脱敏治疗,即使用含锶化合物等封闭牙本质小管或使用含钾化合物阻断牙本质小管的神经传导^[62]。

目前临床上采用许多不同激光器应用于牙本质敏感治疗,这些激光可分为两种方式:利用高水平激光对牙本质小管封闭并改变牙髓神经疼痛阈值,或通过LLL来促进反应性牙本质形成^[63]。大量临床研究表明LLLT可视为理想的牙本质敏感治疗方法。Tabatabaei等利用Nd:YAG和二极管激光(1064nm,808nm)时,发现Nd:YAG激光组术后3个月、6个月牙本质敏感程度明显降低,优于其他组^[64]。Anhesini等利用二极管激光(808nm,10mW,1.1J/cm²)对一例上颌前牙牙本质敏感进行对照治疗,左侧中切牙和尖牙采用LLL照射3次,右侧前牙采用LLL照射1次配合树脂充填治疗,结果发现两组疼痛水平明显降低。6个月临床评估两组牙齿疼痛水平均为0,表现出令人满意的治疗效果^[65]。GarcíaDelaney等利用二极管激光(660nm,200mW,10.4J/cm²)对30名牙本质敏感患者随机对照实验,发现LLLT组术后疼痛感立即降低,术后随访期间痛感持续下降,且术后无不良反应发生^[66]。Talesara等利用Nd:YAG激光(1064nm,1W)随机对照试验,发现LLLT组相较于二草酸锰凝胶局部脱敏治疗组在长期治疗效果更好^[67]。另外Lopes等开展不同牙本质敏感治疗方法随机对照实验,发现LLLT(810nm,30mW,10J/cm²)配合Gluma局部脱敏剂治疗组能有效减少牙本质敏感程度,并且术后1年随访未见明显异常^[68]。Vehbi Ba等利用二极管激光(685nm,25mW,2J/cm²)

对 21 名患者随机对照实验, 研究发现局部脱敏剂+LLLT 表现出良好治疗效果, 其有效减轻牙本质敏感程度, 牙齿疼痛降低率高于局部脱敏治疗组^[69]。

虽然目前许多研究表明 LLLT 具有良好的临床疗效和预后, 但由于牙本质敏感具有主观性, 其仍存在诸多争议。目前对于 LLLT 激光应用中, LLLT 波长、照射剂量等会对治疗效果产生影响。故未来相关实验应评估更多 LLLT 激光装置, 找到 LLLT 最适参数。

2.4 在牙齿漂白中的应用与进展

当内源性着色或外源性着色而致牙齿变色时, 临床上常使用牙齿漂白术进行治疗。目前最常用漂白剂为过氧化氢, 其可渗透入牙釉质及牙本质内产生新生态氧, 将色素氧化还原成更小的分子, 增加光粒子吸收和扩散, 从而使牙齿美白^[70]。然而过氧化氢及其副产物容易引起牙髓损伤和炎症反应^[71]。高浓度过氧化氢漂白时, 67% ~ 78% 患者存在牙齿敏感^[72]。LLLT 作为一种非手术、非药物无创治疗, 学者开始将 LLLT 应用于牙齿漂白术后敏感治疗中。

学者研究证实 LLLT 能增加成牙本质细胞活性, 增加继发性牙本质的沉积并中和漂白剂的副产物^[73]。Terayama 利用 LLL (808nm, 3J; 660nm, 1.5J) 对牙齿漂白后大鼠牙髓的治疗时, 发现 LLLT 能最大限度减少漂白后牙髓损伤, 减少牙髓组织中胶原纤维的炎症和纤维化^[74]。Lima 等利用 InGaAsP 激光 (780±3nm) 处理暴露于过氧化脲成牙本质细胞时, 发现 LLLT 组可增加成牙本质细胞 ALP 活性, 从

而减少牙髓细胞损伤^[75]。

目前相关临床研究表明, LLLT 能有效降低牙齿漂白术后敏感性。Mayer-Santos 等使用二极管激光 (780nm, 70mW, 1J/cm²) 配合 35% 过氧化氢溶液行牙齿漂白术, 发现 LLLT 术后患者疼痛水平显著降低, 48 小时后患者自述无任何不适^[76]。Moosavi 等利用二极管激光 (660nm/810nm, 200Mw, 12J/cm²) 对 65 名牙齿漂白患者随机对照实验, 发现 LLLT 组术后 24 小时疼痛水平下降明显, 且 810nm 激光组疼痛水平下降最为显著^[77]。

尽管 LLLT 在降低牙齿漂白术后敏感性以及中和漂白剂副产物减轻细胞毒性中具有积极作用, 但现有体内和体外研究结果无法具体阐明 LLLT 治疗机制, 因此需要开展进一步的临床研究来确定 LLLT 的疗效和机制。

3 结论

激光治疗已经被学者广泛应用于口腔治疗领域, 其中低水平激光治疗成为研究热点。低水平激光治疗被认为是一种治疗牙体牙髓疾病的新型辅助治疗方法。若想大规模应用于临床, 未来仍需进行大量实验, 以期找到 LLLT 的“金标准”, 更好的造福人类。LLLT 具体作用机制可能在 LLLT 不同的临床应用中有不同, 仍需进行探索。尽管如此, LLLT 对组织的光生物调节作用、非侵入性及无副作用等特点使其正稳步进入主流医疗实践, 其为牙体牙髓病的相关治疗带来新治疗手段。

参考文献

- [1] Carroll JD, Milward MR, Cooper PR, et al. Developments in low level light therapy (LLLT) for dentistry[J]. Dent Mater. 2014; 30(5):465-75.
- [2] Hasheminia SM, Feizi G, Razavi SM, et al. A comparative study of three treatment methods of direct pulp capping in canine teeth of cats: Ahistologic evaluation[J]. Lasers Med Sci. 2010; 25(1):915.
- [3] Maiman TH. Stimulated optical radiation in ruby[J]. Nature. 1960; 187:493-494.
- [4] Ogle OE. Odontogenic Infections[J]. Dent Clin North Am. 2017; 61(2):235-252.
- [5] Vahdatinia F, Gholami L, Karkehabadi H, et al. Photobiomodulation in Endodontic, Restorative, and Prosthetic Dentistry: A Review of the Literature[J]. Photobiomodul Photomed Laser Surg. 2019; 37(12):869-886.
- [6] Carroll JD, Milward MR, Cooper PR, et al. Developments in low level light therapy (LLLT) for dentistry[J]. Dent Mater. 2014; 30(5):465-475.
- [7] Anagnostaki E, Mylona V, Parker S, et al. Systematic Review on the Role of Lasers in Endodontic Therapy: Valuable Adjunct Treatment?[J]. Dent J (Basel). 2020; 8(3):63-81.
- [8] Carroll JD, Milward MR, Cooper PR, et al. Developments in low level light therapy (LLLT) for dentistry[J]. Dent Mater. 2014; 30(5):465-475.
- [9] Kathuria V, Dhillon JK, Kalra G. Low level laser therapy:

- a Panacea for oral maladies[J]. *Laser Ther.* 2015; 24:215-223.
- [10] Martius F. Das Amdt-Schulz Grandgesetz[J]. *Munch Med Wschr.* 1923; 70:1005-1006.
- [11] Huang YY, Sharma SK, Carroll J, et al. Biphasic Dose Response in Low Level Light Therapy-An Update[J]. *Dose Response.* 2011; 9(4):602-618.
- [12] Karu TI, Pyatibrat LV, Kolyakov SF, et al. Absorption measurements of a cell monolayer relevant to phototherapy: reduction of cytochrome c oxidase under near IR radiation[J]. *Photochem Photobiol B: Biology.* 2005; 81(2):98-106.
- [13] Karu T. *Low Power Laser Therapy*[M]. Boca raton: CRC Press, 2003; 1-25.
- [14] Farivar S, Malekshahi T, Shiari R. Biological effects of low level laser therapy[J]. *J Lasers Med Sci.* 2014; 5(2):58-62.
- [15] Chung H, Dai T, Sharma SK, et al. The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy[J]. *Ann Biomed Eng.* 2012; 40(2):516-533.
- [16] Nadhreen AA, Alamoudi NM, Elkhodary HM. Low-level laser therapy in dentistry:Extra-oral applications[J]. *Niger J Clin Pract.* 2019; 22(10):1313-1318.
- [17] Tumilty S, Munn J, McDonough S, et al. Low level laser treatment of tendinopathy:a systematic review with meta-analysis[J]. *Photomed Laser Surg.* 2010; 28(1):3-16.
- [18] Karu TI, Pyatibrat LV, Kolyakov SF, et al. Absorption measurements of a cell monolayer relevant to phototherapy:reduction of cytochrome c oxidase under near IR radiation[J]. *Photochem Photobiol B: Biology.* 2005; 81(2):98-106.
- [19] Majaron B, Srinivas SM, Huang H, et al. Deep coagulation of dermal collagen with repetitive Er:YAG laser irradiation[J]. *Lasers Surg Med.* 2000; 26(2):215-222.
- [20] Karu TJ, Kalendo GS, Letokhov VS. Control of RNA synthesis rate in tumor cells HeLa by action of lowintensity visible light of copper laser[J]. *NuoroCimento.* 1981; 32(6):55-59.
- [21] Romanos G. Current concepts in the use of lasers in periodontal and implant dentistry[J]. *J Indian Soc Periodontol.* 2015; 19(5):490-494.
- [22] Lohr NL, Keszler A, Pratt P, et al. Enhancement of nitric oxide release from nitrosyl hemoglobin and nitrosyl myoglobin by red / near infrared radiation:potential role in cardioprotection[J]. *J Mol Cell Cardiol.* 2009; 47(2):256-263.
- [23] Chen CH, Arany PR, Huang YY, et al. Low-level laser therapy activates NF-kB via generation of reactive oxygen species in mouse embryonic fibroblasts[J]. *PLoS One.* 2011; 6(7):e22453.
- [24] Campbell KJ, Perkins ND. Regulation of NF- κ B function[J]. *Biochem Soc Symp.* 2006; (73):165-180.
- [25] Lavi R, Shainberg A, Friedmann H, et al. Low energy visible light induces reactive oxygen species generation and stimulates an increase of intracellular calcium concentration in cardiac cells[J]. *J Biol Chem.* 2003; 278(42):40917-40922.
- [26] Madani A, Ahrari F, Fallahrastegar A, et al. A randomized clinical trial comparing the efficacy of low-level laser therapy (LLLT) and laser acupuncture therapy (LAT) in patients with temporomandibular disorders[J]. *Lasers Med Sci.* 2020; 35(1):181-192.
- [27] Mahgoub N, Alqadasi B, Aldhorae K, et al. Comparison between iRoot BP Plus (EndoSequence Root Repair Material) and mineral trioxide aggregate as pulpcapping agents:a systematic review[J]. *Int Soc Prev Community Dent.* 2019; 9(6):542-552.
- [28] Zaccara IM, Mestieri LB, Pilar EFS, et al. Photobiomodulation therapy improves human dental pulp stem cell viability and migration in vitro associated to upregulation of histone acetylation[J]. *Lasers Med Sci.* 2020; 35(3):741-749.
- [29] Komabayashi T, Ebihara A, Aoki A. The use of lasers for direct pulp capping[J]. *J Oral Sci.* 2015; 57(4):277-286.
- [30] Matsui S, Tsujimoto Y, Matsushima K. Stimulatory effects of hydroxyl radical generation by Ga-Al-As laser irradiation on mineralization ability of human dental pulp cells[J]. *Biol Pharm Bull.* 2007; 30(1):27-31.
- [31] Yamakawa S, Niwa T, Karakida T, et al. Effects of Er:YAG and Diode Laser Irradiation on Dental Pulp Cells and Tissues[J]. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(8):2429.
- [32] Alsofi L, Khalil W, Binmadi NO, et al. Pulpal and periapical tissue response after direct pulp capping with endosequence root repair material and low-level laser application[J]. *BMC Oral Health.* 2022; 22(1):57.
- [33] Utsunomiya T. A histopathological study of the effects of low-power laser irradiation on wound healing of exposed dental pulp tissues in dogs, with special reference to

- lectins and collagens[J]. *J Endod.* 1998; 24(3):187-193.
- [34] Yazdanfar I, Berekatani M, Zare Jahromi M. Combination effects of diode laser and resinmodified tricalcium silicate on direct pulp capping treatment of caries exposures in permanent teeth:a randomized clinical trial[J]. *Lasers Med Sci.* 2020; 35(8):1849-1855.
- [35] Yazdanfar I, Gutknecht N, Franzen R. Effects of diode laser on direct pulp capping treatment:a pilot study[J]. *Lasers Med Sci.* 2015; 30(4):1237-1243.
- [36] Peters LB, Wesselink PR, Buijs JF, et al. Viable Bacteria in Root Dentinal Tubules of Teeth with Apical Periodontitis[J]. *J Endod.* 2001; 27(2):76-81.
- [37] De Meyer S, Meire MA, Coenye T, et al. Effect of laser-activated irrigation on biofilms in artificial root canals[J]. *Int Endod J.* 2017; 50(5):472-479.
- [38] Pirnat S, Lukac M, Ihan A. Study of the direct bactericidal effect of Nd:YAG and diode laser parameters used in endodontics on pigmented and nonpigmented bacteria[J]. *Lasers Med Sci.* 2011; 26(6):755-761.
- [39] Kasić S, Knezović M, Beader N, et al. Efficacy of Three Different Lasers on Eradication of *Enterococcus faecalis* and *Candida albicans* Biofilms in Root Canal System[J]. *Photomed Laser Surg.* 2017; 35(7):372-377.
- [40] De Meyer S, Meire MA, et al. Effect of laser-activated irrigation on biofilms in artificial root canals[J]. *Int Endod J.* 2017; 50(5):472-479.
- [41] Pourhajibagher M, Ghorbanzadeh R, Parker S, et al. The evaluation of cultivable microbiota profile in patients with secondary endodontic infection before and after photo-activated disinfection[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2017; 18(5):198-203.
- [42] de Miranda RG, Colombo APV. Clinical and microbiological effectiveness of photodynamic therapy on primary endodontic infections:a 6-month randomized clinical trial[J]. *Clin Oral Investig.* 2018; 22(4):1751-1761.
- [43] Sarda, R.A, Shetty, R.M, Tamrakar, A, et al. Antimicrobial efficacy of photodynamic therapy, diode laser, and sodium hypochlorite and their combinations on endodontic pathogens[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2019; 28:265-272.
- [44] Chiniforush N, Pourhajibagher M, Shahabi S, et al. Can antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) enhance the endodontic treatment?[J]. *J. Lasers Med. Sci.* 2016; 7(2):76-85.
- [45] Sohrabi K, Sooratgar A, Zolfagharnasab K, et al. Antibacterial Activity of Diode Laser and Sodium Hypochlorite in *Enterococcus Faecalis*-Contaminated Root Canals[J]. *Iran Endod J.* 2016; 11(1):8-12.
- [46] Nagendrababu V, Pulikkotil SJ, Jinatongthai P, et al. Efficacy and Safety of Oral Premedication on Pain after Nonsurgical Root Canal Treatment:A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials[J]. *J Endod.* 2019; 45(4):364-371.
- [47] Chen Y, Chen XL, Zou XL, et al. Efficacy of low-level laser therapy in pain management after root canal treatment or retreatment:a systematic review[J]. *Lasers Med Sci.* 2019; 34(7):1305-1316.
- [48] Granevik Lindström M, Wolf E, Fransson H. The Antibacterial Effect of Nd:YAG Laser Treatment of Teeth with Apical Periodontitis:A Randomized Controlled Trial[J]. *J Endod.* 2017; 43(6):857-863.
- [49] Guerreiro MYR, Monteiro LPB, de Castro RF, et al. Effect of low-level laser therapy on postoperative endodontic pain:An updated systematic review[J]. *Complement Ther Med.* 2021; 57:102638.
- [50] Chow R, Armati P, Laakso EL, et al. Inhibitory effects of laser irradiation on peripheral mammalian nerves and relevance to analgesic effects:a systematic review[J]. *Photomed Laser Surg.* 2011; 29(6):365-381.
- [51] He WL, Yu FY, Li CJ, et al. A systematic review and meta-analysis on the efficacy of low-level laser therapy in the management of complication after mandibular third molar surgery[J]. *Lasers Med Sci.* 2015; 30(6):1779-1788.
- [52] Metin R, Tatli U, Evlice B. Effects of low-level laser therapy on soft and hard tissue healing after endodontic surgery[J]. *Lasers Med Sci.* 2018; 33(8):1699-1706.
- [53] Doğanay Yıldız E, Arslan H. Effect of Low-level Laser Therapy on Postoperative Pain in Molars with Symptomatic Apical Periodontitis:A Randomized Placebo-controlled Clinical Trial[J]. *J Endod.* 2018; 44(11):1610-1615.
- [54] Lopes LPB, Herkrath FJ, Vianna ECB, et al. Effect of photobiomodulation therapy on postoperative pain after endodontic treatment:a randomized, controlled, clinical study[J]. *Clin Oral Investig.* 2019; 23(1):285-292.
- [55] Nabi S, Amin K, Masoodi A, et al. Effect of preoperative ibuprofen in controlling postendodontic pain with

- and without low-level laser therapy in single visit endodontics:A randomized clinical study[J]. *Indian J Dent Res.* 2018; 29(1):46-50.
- [56] Naseri M, Asnaashari M, Moghaddas E, et al. Effect of Low-level Laser Therapy with Different Locations of Irradiation on Postoperative Endodontic Pain in Patients With Symptomatic Irreversible Pulpitis:A Double-Blind Randomized Controlled Trial[J]. *J Lasers Med Sci.* 2020; 11(3):249-254.
- [57] Arslan H, Köseoğlu S, Doğanay Yildiz E, et al. Effect of intracanal diode laser application and low-level laser therapy on CGRP change[J]. *Braz Oral Res.* 2019; 32:e125.
- [58] Asnaashari M, Ashraf H, Daghayeghi AH, et al. Management of Post Endodontic Retreatment Pain With Low Level Laser Therapy[J]. *J Lasers Med Sci.* 2017; 8(3):128-131.
- [59] Payer M, Jakse N, Pertl C, et al. The clinical effect of LLLT in endodontic surgery:a prospective study on 72 cases[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005; 100(3):375-379.
- [60] Rees JS, Addy M. A cross-sectional study of buccal cervical sensitivity in UK general dental practice and a summary review of prevalence studies[J]. *Int J Dent Hyg.* 2004; 2(2):64-69.
- [61] Trushkowsky RD, Oquendo A. Treatment of dentin hypersensitivity[J]. *Dent Clin North Am.* 2011; 55(3):599-608.
- [62] Praveen R, Thakur S, Kirthiga M, et al. Comparative evaluation of a low-level laser and topical desensitizing agent for treating dentinal hypersensitivity:A randomized controlled trial[J]. *J Conserv Dent.* 2018; 21(5):495-499.
- [63] Aranha AC, Eduardo Cde P. Effects of Er:YAG and Er, Cr:YSGG lasers on dentine hypersensitivity. Short-term clinical evaluation[J]. *Lasers Med Sci.* 2012; 27(4):813-818.
- [64] Tabatabaei MH, Chiniforush N, Hashemi G, et al. Efficacy Comparison of Nd:YAG laser, diode laser and dentine bonding agent in dentine hypersensitivity reduction:a clinical trial[J]. *Laser Ther.* 2018; 31; 27(4):265-270.
- [65] Anhesini BH, Mayer-Santos E, Francisconi-Dos-Rios LF, et al. Photobio-modulation versus direct restoration in a patient presenting with dentinal hypersensitivity:a 6-month follow-up[J]. *Gen Dent.* 2018; 66(2):69-73.
- [66] García-Delaney C, Abad-Sánchez D, Arnabat-Domínguez J, et al. Evaluation of the effectiveness of the photobiomodulation in the treatment of dentin hypersensitivity after basic therapy. A randomized clinical trial[J]. *J Clin Exp Dent.* 2017; 9(5):e694-e702.
- [67] Talesara K, Kulloli A, Shetty S, et al. Evaluation of potassium binoxalate gel and Nd:YAG laser in the management of dentinal hypersensitivity:a split-mouth clinical and ESEM study[J]. *Lasers Med Sci.* 2014; 29(1):61-68.
- [68] Lopes AO, de Paula Eduardo C, Aranha ACC. Evaluation of different treatment protocols for dentin hypersensitivity:an 18-month randomized clinical trial[J]. *Lasers Med Sci.* 2017; 32(5):1023-1030.
- [69] Bal MV, Keskiner İ, Sezer U, et al. Comparison of low level laser and arginine-calcium carbonate alone or combination in the treatment of dentin hypersensitivity:a randomized split-mouth clinical study[J]. *Photomed Laser Surg.* 2015 Apr; 33(4):200-205.
- [70] Ghanbarzadeh M, Ahrari F, Akbari M, et al. Microhardness of demineralized enamel following home bleaching and laser-assisted in office bleaching[J]. *J Clin Exp Dent.* 2015; 7(3):e405-409.
- [71] Costa CA, Riehl H, Kina JF, et al. Human pulp responses to in-office tooth bleaching[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010; 109(4):e59-e64.
- [73] Sgolastra F, Petrucci A, Gatto R, et al. Effectiveness of laser in dentinal hypersensitivity treatment:a systematic review[J]. *J Endod.* 2011; 37(3):297-303.
- [74] Terayama AM, Benetti F, de Araújo Lopes JM. Influence of low-level laser therapy on inflammation, collagen fiber maturation, and tertiary dentin deposition in the pulp of bleached teeth[J]. *Clin Oral Investig.* 2020; 24(11):3911-3921.
- [75] Lima AF, Ribeiro AP, Basso FG, et al. Effect of low-level laser therapy on odontoblast-like cells exposed to bleaching agent[J]. *Lasers Med Sci.* 2014; 29(5):1533-1538.
- [76] Mayer-Santos E, Anhesini BH, Shimokawa CAK, et al. The potential of low-power laser for reducing dental sensitivity after in-office bleaching:a case report[J]. *Gen Dent.* 2017; 65(4):e8-e11.
- [77] Moosavi H, Arjmand N, Ahrari F, et al. Effect of low-level laser therapy on tooth sensitivity induced by in-office bleaching[J]. *Lasers Med Sci.* 2016; 31(4):713-719.