综述

光生物调节作用对颅颌面骨修复的影响

彭金枫[1,2,3]　唐清明[1,2,3]　陈莉莉[1,2,3,*]

作者单位：[1] 华中科技大学同济医学院附属协和医院口腔医学中心；[2] 华中科技大学同济医学院口腔医学院；[3] 口腔颌面发育与再生湖北省重点实验室

[*] 通讯作者：陈莉莉，联系方式：027—85726949，电子邮箱：chenlili1030@hust.edu.cn，通讯地址：湖北省武汉市江汉区解放大道 1277 号，430022

【摘要】 目前颅颌面骨缺损相关疾病面临修复速率较慢、骨再生能力有限等问题，常导致缺损区域愈合延迟甚至不愈合，严重影响患者生活质量，寻找更为高效的颅颌面骨修复策略已成为该领域重点研究方向。光生物调节作用是指利用不同光源引发对机体的光物理和光化学调节作用，具有非侵入性、操作简单、时空精度高等优点，为加速颅颌面骨修复提供一种有前景的方式。本文系统总结光生物调节作用调控颅颌面骨修复的有效参数，阐述光生物调节作用对颅颌面骨修复的作用机制，并对目前光生物调节装置在临床的转化应用进行总结展望，为实现高效、安全的颅颌面骨修复策略提供参考。

【关键词】 光生物调节作用；骨缺损；颅颌面骨修复；生物学效应；细胞分化

Effects of Photobiomodulation on Craniomaxillofacial Bone Repair

Jinfeng Peng[1,2,3], Qingming Tang[1,2,3], Lili Chen[1,2,3,]. ([1]Department of Stomatology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei Province, P.R. China; [2]School of Stomatology, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei Province, P.R. China; [3]Hubei Province Key Laboratory of Oral and Maxillofacial Development and Regeneration, Wuhan, Hubei Province, P.R. China.)*

Correspondence: Lili Chen. Tel: 027-85726949. Email: chenlili1030@hust.edu.cn. Address: No.1277 Jiefang Avenue, Jianghan District, Wuhan 430022, Hubei Province, P.R. China.

【Abstracts】 Craniomaxillofacial bone defects are with problems such as slow repair rate and limited bone regeneration ability, which often lead to delayed or even non-healing of the defect area, seriously affecting the quality of life of patients. Finding more efficient craniomaxillofacial bone repair strategies has become a key research direction in the field. Photobiomodulation refers to the method of using different light sources to produce beneficial therapeutic effects, which has the advantages of non-invasive, simple operation and high spatial and temporal accuracy, and provides a promising way to accelerate cranio-maxillofacial bone repair. In this review, we systematically summarized the effective parameters of photobiomodulation on craniomaxillofacial bone repair, elaborated the mechanisms of photobiomodulation on craniomaxillofacial bone repair, and summarized the prospects of the current clinical transformation application of photobiomodulation devices, so as to provide reference for realizing efficient and safe craniomaxillofacial bone repair strategies.

【Key words】 photobiomodulation; bone defects; craniomaxillofacial bone repair; biological effects; cell differentiation

1　引言

因肿瘤、外伤、放射性骨坏死、牙周炎或先天发育畸形等导致的颅颌面骨缺损严重影响患者颜面美观、生活质量和身心健康，其诱发的睡眠呼吸暂停综合征和心脑血管疾病甚至危及患者生命，给家庭和社会造成沉重负担。但遗憾的是，现有临床修复策略尚无法满足患者基本诉求，因此，寻找理想

DOI：10.12337/zgkqjxjyzz.2023.04.001

基 金 项 目：国家重点研发计划（项目编号：2021YFC2400400）

Supported by：the National Key Research and Development Program of China（No.2021YFC2400400）

的颅颌面骨缺损修复方式已成为当今口腔颅颌面领域的重点研究方向。

目前临床加速骨修复的策略主要分两种：手术治疗和非手术治疗[1]。虽然手术治疗如皮质切开术、压电切除术等在动物模型上显示出一定效果，但具有术后感染、颌骨吸收和神经损伤等风险。与此同时，手术的侵入性和复杂性也在极大程度上限制了其在临床的应用。非手术治疗包括药物治疗和物理治疗。甲状旁腺激素（parathyroid hormone，PTH）、1，25-二羟基维生素 D3[2] 和生长激素（growth hormone，GH）[3] 已被证明在调节骨代谢方面具有积极作用，但药物参与全身循环，影响内分泌，可能造成机体代谢紊乱，因此安全性值得商酌。

物理疗法，如机械刺激、光生物调节、低压电刺激、脉冲电磁场等，由于低创伤性，目前受到越来越多的关注。虽然一些利用机械刺激加速骨修复的装置已用于临床，但其有效性仍存在争议[4,5]。低强度电刺激和电磁场尚属于新兴领域，需要更多证据证明其安全性和有效性[6]。

光生物调节（photobiomodulation，PBM）疗法是指利用不同光源对机体产生有益治疗效果的作用，用于减轻疼痛和促进愈合[7]。目前，PBM 疗法因非侵入性、生物相容性高和副作用少等优点，已成为一种有前景的颅颌面骨修复促进策略。本文总结 PBM 调控颅颌面骨修复的相关参数，归纳 PBM 影响颅颌面骨修复的分子机制，并对目前 PBM 装置的转化情况进行总结和展望，指出其在临床应用中存在的局限性及未来发展方向，为实现高效、安全的颅颌面骨修复策略提供参考。

2　光生物调节作用的参数

自物理学家 Einstein 在 1960 年设计第一个固体红宝石激光器以来，光与组织之间的相互作用逐渐引起人们注意[8]。PBM 疗法是指利用非电离形式的光源对机体产生有益治疗效果的方法，涉及内源性发色团在各生物尺度上引发的光物理（即线性和非线性）和光化学事件，可产生多种有益治疗结果，包括但不限于减轻疼痛、缓解炎症、调节免疫、促进伤口愈合和组织再生[7]。光生物调节作用的参数较为复杂，包括波长、功率、能量、能量密度、照射时间和发射模式等[9]。

2.1　波长

波长是电磁波的固有性质，其中较为常见的紫外线波长为 10^{-7}m，可见光波长为 10^{-6}m，红外光波长为 10^{-5}m，微波波长则达到 10^{-2}m。1967 年，匈牙利医生 Mester 证明低剂量光照射无致癌作用，694nm 红光可以促进大鼠毛发生长和伤口愈合[10]。20 世纪 80 年代，研究人员开始关注光与骨骼的相互作用。1983 年，Schultz 等观察到 1064nm 的低剂量激光对猪膝盖软骨的再生有促进作用[11]。1987 年，有研究报道，在 632nm 红光照射下，骨细胞的血管化和代谢增强[12]。在 21 世纪初，Guzzardella 等观察到 770nm 光增强了大鼠股骨的骨愈合，其中碱性磷酸酶和钙含量增加[13]。

波长对光的作用效果影响较大，虽然波长越短的光所具有的能量越大[14]，但光的穿透性在 PBM 的疗效中起至关重要的作用，波长越长的光穿透性越强。Bölükbaşı 等发现 809nm 的光比 635nm 的光增强矿化的效果更强[15]。本课题组既往研究证实 810nm 低强度近红外光可促进骨髓间充质干细胞（bone mesenchymal stem cells，BMSCs）成骨分化[16]。值得注意的是，水分子对红外光，特别是 970nm 红外光吸收能力较强[17]，因此，波长相对较长的光（780~950nm）在骨等深层组织中表现更好[18,19]。

2.2　剂量

剂量是影响 PBM 效果的另一个重要光参数。功率、能量、能量密度和照射时间是剂量的决定指标。19 世纪中期以后，人们建立 Arndt-Schulz 定律来说明剂量与作用效果之间的关系，即小刺激起促进作用，大刺激起阻碍作用[20]，因此，PBM 治疗遵循双相剂量反应，即剂量 - 时间 - 反应[21]，这主要与活性氧（reactive oxygen species，ROS）的毒性作用有关。剂量为 2.4J，波长为 632nm 的光可以增强骨细胞血管化[12]。Luna 等发现，与 6.72J 的能量相比，1.40J 的能量对线粒体活动具有更显著的积极影响[22]。

每种细胞都有适应其功能的最佳剂量[22]。Bouvet-Gerbettaz 等发现，每周提供 3 次 4J/cm^2 光刺激并不会改变骨髓细胞的增殖[23]。同样，脂肪源性干细胞在 0.5J/cm^2、1J/cm^2、2J/cm^2 光刺激下均不能被 PBM 激活，这表明 PBM 诱导增殖的效果存在剂量阈值[15]。大多数研究所采用的光辐照参数对成骨细胞的增殖均有一定促进效果，但极高的辐照量对成骨细胞增殖有不利影响[24]。Coskun 等指出，50~500mW 功率可促进成骨细胞增殖，

体外实验中 200~400mW 范围为最佳参数[25]，当剂量超过特定阈值时，PBM 无法产生治疗效果[26]。在红色光谱和近红外光谱中，能量密度在 1~6J/cm^2 范围内的 PBM 被证明是有效和安全的[27]。

2.3 发射模式

光的发射模式主要包括连续波（continuous wave，CW）模式和脉冲波（pulsed wave，PW）模式。一些研究表明，这两种模式产生的生物效果没有显著区别，但大多数研究表明 PW 是一种更有效的光发射模式[28]。这可能是由于光的发射模式会影响其穿透力，且高频波的穿透效果优于低频波[29,30]。Hashmi 等报道，在相同剂量下，PW 比 CW 更安全，因为其在物体表面产生的热损伤更小[31]。此外，低频 PW 照射产生的三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP）约为 CW 的 4 倍，这可能与 PW 对线粒体功能的刺激效果更强有关。目前有关光发射模式的研究较为有限，其作用效果和机制还需进一步探究。

3 光生物调节作用对颅颌面骨修复的生物学效应

PBM 疗法具有副作用少、侵袭性小、操作简便、无创无痛等优点，这为颅颌面骨修复提供了一种有前景的策略。目前研究显示 PBM 作用是广谱的，不同类型骨细胞通过不同信号通路对 PBM 作出响应，这些信号通路相互交叉，形成一个复杂的网络。

3.1 光生物调节作用调控成骨细胞增殖与分化

多项研究表明 PBM 对骨形成具有强大的调节作用，可激活不同信号通路。研究发现，近红外光单次照射可通过转化生长因子 - β（transforming growth factor beta，TGF- β）通路和胞间交流 / 自体细胞交流（wingless/integrated，Wnt）通路促进成骨细胞前体细胞分化[32]。Agas 等观察到 PBM 可触发磷脂酰肌醇 3- 激酶（phosphoinositide 3-kinase，PI3K）通路激活成骨细胞前体细胞的增殖[33]。有研究发现 PBM 可以形成包括活性氧、一氧化氮和钙离子在内的二级介质[34-36]，影响成骨细胞的存活、增殖和迁移[37]。

本课题组发现 810nm 低强度近红外光可诱导生物钟蛋白隐花色素 1（cryptochrome 1，CRY1）降解，通过骨形态发生蛋白（bone morphogenetic protein，BMP）信号通路促进 BMSCs 成骨分化[16]。

蓝光主要通过瞬态电压感受器阳离子通道亚家族（transient receptor potential cation channel subfamily，TRPV）发挥促进成骨的效果[38]，绿光与蓝光的机制类似，可刺激骨形成[39]。通过 TRPV 途径的蓝光促进细胞成骨分化的能力比通过细胞色素 c 氧化酶（cytochrome c oxidase，CCO）途径的红光和近红外光更强[40]，这可能是由于蓝光刺激下细胞内产生更多钙离子和活性氧[41]，但如何克服蓝光穿透力较弱的缺点仍然是一个难题。

3.2 光生物调节作用诱导破骨细胞分化

尽管有研究报道蓝光照射可上调核因子 κ B 受体活化因子配体（receptor activator of nuclear factor- κ B ligand，RANKL）的表达，诱导破骨细胞分化[42]，同时线粒体可被蓝光致敏，产生活性氧和一氧化氮调节骨改建[43,44]，但更多的研究倾向于使用红光或近红外光。

RANKL 受环磷酸腺苷（cyclic adenosine monophosphate，cAMP）水平调节[45]，与核因子 κ B 受体活化因子（receptor activator of nuclear factor- κ B，RANK）结合促进破骨细胞分化，或与骨保护素（osteoprotegerin，OPG）结合抑制骨吸收，在骨改建中发挥重要作用[46]。

研究发现，红光或近红外光照射可通过 PBM 作用上调 RANKL 及 RANK 的表达，促进体内破骨细胞的生成[47]。当线粒体活跃导致缺氧时，PBM 可促进缺氧诱导因子 1 亚基 α（hypoxia inducible factor 1 subunit alpha，HIF-1 α）的表达[48,49]，促进巨噬细胞向破骨细胞分化[50]。此外，红光照射可以上调热休克蛋白 -27（heat shock protein 27，HSP27）的表达，诱导破骨细胞生成[51]。PBM 同时可活化 T 淋巴细胞，促进破骨因子如白细胞介素和干扰素的分泌[52]。

迄今为止，有关 PBM 对破骨细胞的影响仍存在争议。Bouvet-Gerbettaz 等报道，破骨细胞的增殖和分化在近红外光照射后没有改变[23]。相互矛盾的结果可能由于光刺激参数不同所导致，同时提示体内可能存在独立于 RANKL 之外，在破骨细胞分化过程中发挥重要作用的某些途径。

3.3 光生物调节作用对其他细胞的影响

除了成骨细胞和破骨细胞外，PBM 可能对骨衬细胞、骨细胞和血管内皮细胞产生一定影响。2012 年，Kular 等报道 PBM 可通过与促进破骨细

胞形成相似的信号分子激活骨衬细胞，但尚无直接证据证明 PBM 可导致骨衬细胞功能改变 [53]。骨细胞被认为是外界刺激下调节破骨细胞和成骨细胞之间平衡的关键受体细胞 [54]，PBM 可影响骨细胞与其他细胞之间的信息交流，在调节骨修复中起着重要作用。

与此同时，PBM 可导致 HIF-1α、血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）、TGF-β 的 ROS 依赖性升高，促进血管内皮细胞的形成 [54]。但有研究表明较高水平的 ROS 可能破坏细胞 [45]，这提高了研究者对剂量反应性 PBM 的理解。虽然一些细胞实验和动物实验已经给出 PBM 加速骨修复的最佳可能参数，但这些数据能否成功用于临床转化仍需要更多临床试验来证实。

4　光生物调节装置在颅颌面骨修复中的应用

20 世纪 80 年代以来，PBM 开始被应用于治疗颅颌面骨损伤相关疾病，相关研究主要集中在种植体相关感染、骨折、正畸牙齿移动、快速上颌扩弓等疾病 [55]，以缩短治疗周期，减轻患者疼痛。

在临床研究中，大多数骨相关疾病的 PBM 治疗都选择近红外光 [56]。研究人员更喜欢 635~980nm 波长范围内的激光，输出功率大多在 40~100mW 之间 [57]。尽管每位研究者选择的能量密度差异很大，但除了 Matos 等 [57] 和 Pereira 等 [58] 外，大多数都小于 100J/cm^2。

在一项促进上颌骨再生的实验中，研究人员选择 780nm，40mW 的剂量，结果显示 PBM 治疗在打开腭中缝和促进骨愈合方面有良好的效果 [59]，另一项研究使用相同的波长，在 70mW 的功率下，PBM 治疗同样可以通过加速修复过程来促进腭中缝的再生 [60]。但在 980nm，300mW 参数下，PBM 治疗对腭中缝的骨再生无促进作用 [57]。

在促进正畸牙移动方面，650nm 和 910nm 均发挥出一定的效果，为实验组提供了比安慰剂组高 32% 的移动速率 [61]。在种植手术方面，635nm，100mW 的 PBM 治疗可提高种植体的稳定性和骨密度 [62]。在拔牙后的牙槽骨愈合方面，808nm，100mW 的 PBM 治疗可促进骨小梁的生成，加速牙槽骨修复 [63]。

Bai 等发现近红外光可促进骨组织的血管生成 [49]，加速颅颌面骨修复。本课题组既往研究证实 810 nm 低强度近红外光可显著促进颅颌面骨缺损的原位再生 [16]。在一项经颅红外激光刺激的临床试验中，研究者发现对前额使用低功率 1064nm 光进行非侵入性刺激可上调照射区域组织的耗氧代谢率 [64]。

输出功率或能量密度过高可能是导致临床试验结果不理想的原因。尽管在动物实验中，每个照射点的最佳暴露时间一般为 3 分钟，但在临床试验中，研究人员经常选择更短的时间，治疗过程中的光照频率比动物实验中更低，这些不仅提高了患者的依从性，而且在一定程度上减少副作用，如皮肤烧伤 [65]。然而，PBM 治疗中最佳参数的选择一直是困扰研究人员的难题，了解 PBM 对不同类型细胞的作用机制可以为 PBM 的安全性和疗效提供更好的参考依据，并为广泛的临床实践奠定坚实基础。现有的临床试验数量较为有限，仍需要更多临床数据以准确评估 PBM 的临床效果。

5　总结与展望

颅颌面骨缺损的修复面临修复速率较慢、骨再生能力有限等问题，严重影响人民健康和社会经济。因此，寻求更为理想的骨修复加速策略已成为关注焦点。

光疗作为物理治疗方法的一种，具有侵袭性小、操作简便的优点，患者更易接受。相关研究表明 PBM 具有优越的骨整合能力、创面修复活性和生物安全性，在颅颌面骨缺损的治疗方面具有重要的应用潜力和价值。既往研究加深了对 PBM 影响颅颌面骨缺损修复的认识，然而，尚缺乏相关的细胞实验和动物实验来阐明 PBM 对骨细胞和骨衬细胞的影响。虽然已有超过四分之三的观察性研究证实 PBM 对颅颌面骨缺损的疗效 [66]，建立了适用于人类的可行光参数范围，但现有研究的参数设置差异较大，影响结论的准确性与可比性。

目前大多数临床 PBM 设备体积较大，移动不便，这可能是由于便携式照明设备面临因电池老化和电压下降而引起的功率衰减问题 [67]，大多数临床 PBM 设备不可携带，患者必须定期到医院进行治疗。目前 Phan 等提出了一种模糊逻辑控制器来保持恒定的光能产量 [68]，这为实现便携式 PBM 治疗仪器的生产提供了基础。

此外，目前 PBM 设备靶向性较弱，未针对特定疾病设计相应形状，可供选择的参数范围较为局限，这一现象可能会增加医务人员医疗操作的复杂

性，影响 PBM 疗效。因此，针对具体作用部位开发可穿戴且易管理的 PBM 设备以加速颅颌面骨修复是未来趋势，如治疗雄激素性脱发的头盔式设备[69]和治疗新生儿黄疸的睡袋式设备[70]，这将极大提高 PBM 装置的患者接受度和实际利用率。

与此同时，研究发现发光二极管（light emitting diode，LED）比激光更具成本效益和安全性。LED 具有相当低的输出功率，减少对目标细胞和组织的侵袭和损害，为临床应用提供更安全的工具[71]，但目前激光在 PBM 临床应用中更为常见，LED 器械可能成为未来 PBM 治疗的发展方向之一。

综上，不同类型光所产生的 PBM 作用对机体有不同的作用特点和影响机制。针对不同的疾病，临床应用时应选择的 PBM 类型和参数尚无明确标准和规定。现有临床试验提供了一系列可用于治疗颅颌面骨缺损的参数，但对于特定疾病及生物微环境，利用 PBM 加速颅颌面骨修复的最佳参数还需要进一步探讨。目前仍需更多高质量临床试验和循证医学证据以证实 PBM 的有效性和安全性，使其更早应用于临床实践。

参考文献

[1] Schuett DJ, Hake ME, Mauffrey C, et al. Current Treatment Strategies for Patella Fractures[J]. Orthopedics. 2015; 38(6):377-384.

[2] Yong EL, Logan S. Menopausal osteoporosis: screening, prevention and treatment[J]. Singapore Med J. 2021; 62(4):159-166.

[3] Iglesias L, Yeh JK, Castro-Magana M, et al. Effects of growth hormone on bone modeling and remodeling in hypophysectomized young female rats: a bone histomorphometric study[J]. J Bone Miner Metab. 2011; 29(2):159-167.

[4] Telatar BC, Gungor AY. Effectiveness of vibrational forces on orthodontic treatment: A randomized, controlled clinical trial[J]. J Orofac Orthop. 2021; 82(5):288-294.

[5] Miles P, Fisher E, Pandis N. Assessment of the rate of premolar extraction space closure in the maxillary arch with the AcceleDent Aura appliance vs no appliance in adolescents: A single-blind randomized clinical trial[J]. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2018; 153(1):8-14.

[6] Almpani K, Kantarci A. Nonsurgical Methods for the Acceleration of the Orthodontic Tooth Movement[J]. Front Oral Biol. 2016; 18:80-91.

[7] Anders JJ, Lanzafame RJ, Arany PR. Low-level light/laser therapy versus photobiomodulation therapy[J]. Photomed Laser Surg. 2015; 33(4):183-184.

[8] Adelman MR, Tsai LJ, Tangchitnob EP, et al. Laser technology and applications in gynaecology[J]. J Obstet Gynaecol. 2013; 33(3):225-231.

[9] Chen Z, Huang S, Liu M. The review of the light parameters and mechanisms of Photobiomodulation on melanoma cells[J]. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2022; 38(1):3-11.

[10] Mester A, Mester A. The History of Photobiomodulation: Endre Mester (1903-1984)[J]. Photomed Laser Surg. 2017; 35(8):393-394.

[11] Schultz RJ, Krishnamurthy S, Thelmo W, et al. Effects of varying intensities of laser energy on articular cartilage: a preliminary study[J]. Lasers Surg Med. 1985; 5(6):577-588.

[12] Trelles MA, Mayayo E. Bone fracture consolidates faster with low-power laser[J]. Lasers Surg Med. 1987; 7(1):36-45.

[13] Guzzardella GA, Fini M, Torricelli P, et al. Laser stimulation on bone defect healing: an in vitro study[J]. Lasers Med Sci. 2002; 17(3):216-220.

[14] Lin JT. Progress of medical lasers: Fundamentals and Applications[J]. Med Devices Diagn Eng, 2016; 2(1):36-41.

[15] Bölükbaşı Ateş G, Ak A, Garipcan B, et al. Photobiomodulation effects on osteogenic differentiation of adipose-derived stem cells[J]. Cytotechnology. 2020; 72(2):247-258.

[16] Peng J, Zhao J, Tang Q, et al. Low intensity near-infrared light promotes bone regeneration via circadian clock protein cryptochrome 1[J]. Int J Oral Sci. 2022; 14(1):53.

[17] Finlayson L, Barnard IRM, McMillan L, et al. Depth Penetration of Light into Skin as a Function of Wavelength from 200 to 1000 nm[J]. Photochem Photobiol. 2022; 98(4):974-981.

[18] Zein R, Selting W, Hamblin MR. Review of light parameters and photobiomodulation efficacy: dive into

complexity[J]. J Biomed Opt. 2018; 23(12):1-17.

[19] Lima AMCT, da Silva Sergio LP, de Souza da Fonseca A. Photobiomodulation via multiple-wavelength radiations[J]. Lasers Med Sci. 2020; 35(2):307-316.

[20] Obodovskiy I. 6-Radiation and Chemical Hormesis[M]. Fundamentals of radiation and chemical safety. Amsterdam: Elsevier, 2015:181-213.

[21] Calabrese EJ. The emergence of the dose–response concept in biology and medicine[J]. Int J Mol Sci. 2016; 17(12):2034.

[22] Flores Luna GL, de Andrade ALM, Brassolatti P, et al. Biphasic Dose/Response of photobiomodulation therapy on culture of human fibroblasts[J]. Photobiomodul Photomed Laser Surg. 2020; 38(7):413-418.

[23] Bouvet-Gerbettaz S, Merigo E, Rocca JP, et al. Effects of low-level laser therapy on proliferation and differentiation of murine bone marrow cells into osteoblasts and osteoclasts[J]. Lasers Surg Med. 2009; 41(4):291-297.

[24] Deana AM, de Souza AM, Teixeira VP, et al. The impact of photobiomodulation on osteoblast-like cell: a review[J]. Lasers Med Sci. 2018; 33(5):1147-1158.

[25] Coskun ME, Coskun KA, Tutar Y. Determination of Optimum Operation Parameters for Low-Intensity Pulsed Ultrasound and Low-Level Laser Based Treatment to Induce Proliferation of Osteoblast and Fibroblast Cells[J]. Photomed Laser Surg. 2018; 36(5):246-252.

[26] Borzabadi-Farahani A. Effect of low-level laser irradiation on proliferation of human dental mesenchymal stem cells; a systemic review[J]. J Photochem Photobiol B. 2016; 162:577-582.

[27] Zecha JA, Raber-Durlacher JE, Nair RG, et al. Low level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 1: mechanisms of action, dosimetric, and safety considerations[J]. Support Care Cancer. 2016; 24(6):2781-2792.

[28] Wu X, Moges H, Detaboada L, et al. Comparison of the effects of pulsed and continuous wave light on axonal regeneration in a rat model of spinal cord injury[J]. Lasers Med Sci. 2012; 27(2):525-528.

[29] Barbora A, Bohar O, Sivan AA, et al. Higher pulse frequency of near-infrared laser irradiation increases penetration depth for novel biomedical applications[J]. PLoS One. 2021; 16(1):e0245350.

[30] Joensen J, Ovsthus K, Reed RK, et al. Skin penetration time-profiles for continuous 810 nm and Superpulsed 904 nm lasers in a rat model[J]. Photomed Laser Surg. 2012; 30(12):688-694.

[31] Hashmi JT, Huang YY, Sharma SK, et al. Effect of pulsing in low-level light therapy[J]. Lasers Surg Med. 2010; 42(6):450-466.

[32] Hanna R, Agas D, Benedicenti S, et al. A Comparative Study Between the Effectiveness of 980 nm Photobiomodulation Delivered by Hand-Piece With Gaussian vs. Flat-Top Profiles on Osteoblasts Maturation[J]. Front Endocrinol (Lausanne). 2019; 10:92.

[33] Agas D, Hanna R, Benedicenti S, et al. Photobiomodulation by Near-Infrared 980-nm Wavelengths Regulates Pre-Osteoblast Proliferation and Viability through the PI3K/Akt/Bcl-2 Pathway[J]. Int J Mol Sci. 2021; 22(14):7586.

[34] Moncada S, Erusalimsky JD. Does nitric oxide modulate mitochondrial energy generation and apoptosis?[J]. Nat Rev Mol Cell Biol. 2002; 3(3):214-220.

[35] Brookes PS, Levonen AL, Shiva S, et al. Mitochondria: regulators of signal transduction by reactive oxygen and nitrogen species[J]. Free Radic Biol Med. 2002; 33(6):755-764.

[36] Karu T. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells[J]. J Photochem Photobiol B. 1999; 49(1):1-17.

[37] Avci P, Nyame TT, Gupta GK, et al. Low-level laser therapy for fat layer reduction: a comprehensive review[J]. Lasers Surg Med. 2013; 45(6):349-357.

[38] Mikami R, Mizutani K, Aoki A, et al. Low-level ultrahigh-frequency and ultrashort-pulse blue laser irradiation enhances osteoblast extracellular calcification by upregulating proliferation and differentiation via transient receptor potential vanilloid 1[J]. Lasers Surg Med. 2018; 50(4):340-352.

[39] Serrage H, Heiskanen V, Palin WM, et al. Under the spotlight: mechanisms of photobiomodulation concentrating on blue and green light[J]. Photochem Photobiol Sci. 2019; 18(8):1877-1909.

[40] Wang Y, Huang YY, Wang Y, et al. Photobiomodulation (blue and green light) encourages osteoblastic-

differentiation of human adipose-derived stem cells: role of intracellular calcium and light-gated ion channels[J]. Sci Rep. 2016; 6:33719.

[41] Wang Y, Huang YY, Wang Y, et al. Red (660nm) or near-infrared (810nm) photobiomodulation stimulates, while blue (415nm), green(540nm) light inhibits proliferation in human adipose-derived stem cells[J]. Sci Rep. 2017; 7(1):7781.

[42] Notomi T, Kuno M, Hiyama A, et al. Membrane depolarization regulates intracellular RANKL transport in non-excitable osteoblasts[J]. Bone. 2015; 81:306-314.

[43] Kim HJ, Son ED, Jung JY, et al. Violet light down-regulates the expression of specific differentiation markers through Rhodopsin in normal human epidermal keratinocytes[J]. PLoS One. 2013; 8(9):e73678.

[44] Cronin MA, Lieu MH, Tsunoda S. Two stages of light-dependent TRPL-channel translocation in Drosophila photoreceptors[J]. J Cell Sci. 2006; 119(Pt 14):2935-2944.

[45] Sies H, Jones DP. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents[J]. Nat Rev Mol Cell Biol. 2020; 21(7):363-383.

[46] Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling[J]. Arch Biochem Biophys. 2008; 473(2):139-146.

[47] Cifter M, Celikel ADG, Cifter ED, et al. Comparison of the efficiency of alveolar decortication and low level laser therapy on orthodontic tooth movement and alveolar metabolism in rats[J]. J Dent Sci. 2019; 14(4):401-407.

[48] Dandajena TC, Ihnat MA, Disch B, et al. Hypoxia triggers a HIF-mediated differentiation of peripheral blood mononuclear cells into osteoclasts[J]. Orthod Craniofac Res. 2012; 15(1):1-9.

[49] Bai J, Li L, Kou N, et al. Low level laser therapy promotes bone regeneration by coupling angiogenesis and osteogenesis[J]. Stem Cell Res Ther. 2021; 12(1):432.

[50] Chen W, Wu P, Yu F, et al. HIF-1α Regulates Bone Homeostasis and Angiogenesis, Participating in the Occurrence of Bone Metabolic Diseases[J]. Cells. 2022; 11(22):3552.

[51] Lee G, Kim B, Ko Y, et al. Regulation of RANKL-Induced Osteoclastogenesis by 635-nm Light-Emitting Diode Irradiation Via HSP27 in Bone Marrow-Derived Macrophages[J]. Photomed Laser Surg. 2017; 35(2):78-86.

[52] Jettar V, Napimoga MH, Freitas F, et al. Effects of Photobiomodulation on SOFAT, A T-cell-derived Cytokine, May Explain Accelerated Orthodontic Tooth Movement[J]. Photochem Photobiol. 2018; 94(3):604-610.

[53] Kular J, Tickner J, Chim SM, et al. An overview of the regulation of bone remodelling at the cellular level[J]. Clin Biochem. 2012; 45(12):863-873.

[54] Bellido T. Osteocyte-driven bone remodeling[J]. Calcif Tissue Int. 2014; 94(1):25-34.

[55] Wan Z, Zhang P, Lv L, et al. NIR light-assisted phototherapies for bone-related diseases and bone tissue regeneration: A systematic review[J]. Theranostics. 2020; 10(25):11837-11861.

[56] Yang J, Fu Q, Jiang H, et al. Progress of phototherapy for osteosarcoma and application prospect of blue light photobiomodulation therapy[J]. Front Oncol. 2022; 12:1022973.

[57] Matos DS, Palma-Dibb RG, de Oliveira Santos C, et al. Evaluation of photobiomodulation therapy to accelerate bone formation in the mid palatal suture after rapid palatal expansion: a randomized clinical trial[J]. Lasers Med Sci. 2021; 36(5):1039-1046.

[58] Pereira DA, Mendes PGJ, de Souza Santos S, et al. Effect of the association of infra-red and red wavelength photobiomodulation therapy on the healing of post-extraction sockets of third lower molars: a split-mouth randomized clinical trial[J]. Lasers Med Sci. 2022; 37(5):2479-2487.

[59] Cepera F, Torres FC, Scanavini MA, et al. Effect of a low-level laser on bone regeneration after rapid maxillary expansion[J]. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2012; 141(4):444-450.

[60] Ferreira FN, Gondim JO, Neto JJ, et al. Effects of low-level laser therapy on bone regeneration of the midpalatal suture after rapid maxillary expansion[J]. Lasers Med Sci. 2016; 31(5):907-913.

[61] Impellizzeri A, Horodynski M, Fusco R, et al. Photobiomodulation Therapy on Orthodontic Movement: Analysis of Preliminary Studies with a New Protocol[J]. Int J Environ Res Public Health. 2020; 17(10):3547.

（下转 253 页）