

· 综述 ·

光照治疗抑郁症现状及其相关机制研究进展[☆]

杨丽* 任若佳* 王学义^{*◎}

【关键词】抑郁症 光照治疗 机制

光照治疗(light therapy),简称光疗,是通过定期暴露于日光或特定强度、波长的人造光且持续一定时间,来达到特定治疗目的的非侵入性疗法^[1]。1980年临床研究首次报道光疗可以有效地治疗抑郁症,但目前其具体机制尚不清楚^[1-2]。研究显示,视网膜接收的光信号可以影响脑内相关神经回路和神经递质,这可能是光疗发挥抗抑郁效应的机制^[3]。光疗的抗抑郁作用受诸多因素影响,不同光照方案的抗抑郁作用效果不同。本文就光疗在抑郁症中的应用现状及疗效进行总结,并综述与光疗抗抑郁有关的神经生物学机制。

1 光疗在抑郁症中的应用

1.1 在抑郁症中的适用人群 光疗最常用于季节性抑郁症患者,也可用于非季节性抑郁症,如老年抑郁^[4]、孕期抑郁^[5]、产前抑郁^[6]、阈下抑郁^[7]、卒中后抑郁^[8]等。临床试验表明,光疗对季节性抑郁症的疗效较好,被认为是季节性抑郁症的一线疗法^[9-10]。MEYERHOFF等^[11]研究显示,光疗对季节性抑郁症患者缓解率为47.2%,对入睡困难、焦虑、嗜睡和社交退缩等症状疗效最佳。此外,光疗对非季节性抑郁症也有一定的效果,meta分析显示,光疗对改善非季节性抑郁症具有轻度至中度的效果^[10]。ONEGA等^[12]的临床研究发现,光疗联合药物对痴呆合并抑郁患者也有较好的疗效。非季节

性阈下抑郁患者在8周单一光疗后,强光组抑郁症状缓解率为76%,且对焦虑症状也有一定效果^[7]。对改善卒中后抑郁患者的睡眠质量和抑郁症状,光疗联合艾司西酞普兰比单药疗效更好^[8]。目前认为单一光疗或联合药物都能发挥抗抑郁的作用,由于各研究中光照的参数、安慰剂类型以及是否使用精神药物等方面存在差异,哪种方案效果更好并未有明确结论,但可以确定的是光疗与抗抑郁药联合比单药更有效^[9]。总之,已有大量研究肯定了光疗对抑郁症的治疗效果。

1.2 影响疗效的因素 光疗抗抑郁的疗效受光照强度、波长、单次光照时间、疗程等因素的影响。神经影像学提示,光照剂量(取决于光照强度和持续时间)、波长是调节脑内神经回路的主要因素。据报道,光照以剂量依赖性方式显著增加脑内功能连接,从而减轻焦虑症状^[13]。当光照时间短时,大脑的反应在很大程度上局限于皮层下结构,而皮层性活动较少(仅检测到前额叶区域),因此应适当延长光照时间以保证治疗效果^[14]。而且,100 lx比10 lx的光照强度更能抑制杏仁核活动,并增加杏仁核与腹内侧额叶皮质的功能连接,减少恐惧相关的情绪反应^[15-16]。在正常情况下100 lx的光照强度足以影响健康人群昼夜节律^[17]。研究认为,光照强度通常需达到1000 lx才可能发挥抗抑郁作用^[3]。对于抗抑郁治疗,大多数研究采用的光照强度在1350~10000 lx^[9]。波长方面,由于全光谱白光更安全、更有效,目前已广泛用于抑郁症的治疗^[2]。对于单色光而言,蓝光(480 nm)比绿光(527 nm)和紫光(430 nm)在丘脑、杏仁核和海马诱导的大脑反应更显著,对抑郁症治疗效果更佳^[3]。且单色蓝光或富含蓝光的光照,可以显著改善患者的嗜睡症状,以及调节其警觉性和认知功能^[18]。

除了上述影响因素外,光疗时间及疗程也会影响光疗的抗抑郁效果。TAKESHIMA等^[2]的meta分析提出,抑郁症患者在早晨光疗的效果最佳。且早晨少于60 min的光照更能缓解患者的抑郁症状,当治疗时间大于60 min时,对非季节性抑郁症的治疗效果会降低^[10]。CHEN等^[3]认为每天光照30~120 min,治疗周期持续2~5周的抗抑郁效果更好。5000 lx的光照一般在2~6 d内起效,抑郁症状开始缓解的中位数为4.33 d^[19]。

1.3 光照设备及实施方式 临床上主要通过灯箱、光眼镜及光面罩等设备在室内进行光疗,要求房间恒温,且与外界的光、声隔绝。对于不同光照方式抗抑郁效果的差异有待研究。当光照强度在5000~10000 lx时,需将光照设备置于距被试60~80 cm处,被试不能直接凝视光源,而是与光源呈

doi:10.3969/j.issn.1002-0152.2021.11.016

[☆] 卫生健康创新专项(编号:21377711D);河北省精神心理疾病临床医学研究中心(编号:199776245D)

^{*} 河北医科大学第一医院精神卫生科,河北医科大学精神卫生中心,河北省精神心理疾病临床医学研究中心,河北省精神卫生研究所,河北省精神心理健康评估与干预技术创新中心,河北省脑科学与精神心理疾病重点实验室,河北省脑老化与认知神经科学实验室(石家庄 050031)

[◎] 通信作者(E-mail: ydywxy@163.com)

30°~60°的角度^[20]。许多研究使用滤过紫外线的全光谱白光进行光照,少部分使用蓝光、绿光等单色光,光疗的安慰剂对照组则多采用低照度的普通光或负离子发生器^[4]。

2 光疗的安全性

光疗在使用过程中也出现了一些副作用。最常见的主诉包括眩光、眼干、头痛、恶心、呕吐、睡眠障碍、眼疲劳、头晕和转躁的可能,这些副作用较轻微,大多可自行缓解^[3,21]。有研究认为,副作用与光疗的相关参数有关,如光照剂量、波长和暴露方法(直接/间接以及相对于眼睛的入射角度)等^[3]。光疗也可能因蓝光危害对视网膜产生影响,380~550 nm的蓝光具有较高能量,能够穿透晶状体直达视网膜,影响视网膜色素上皮和脉络膜,可能会导致视力下降甚至丧失^[21]。但是,短期暴露于波长470~490 nm的蓝光不会显著增加眼部病变的风险,且可以影响昼夜节律而发挥抗抑郁作用^[22]。除此之外,服用某些导致光敏性增加的药物(如氢氯噻嗪、四环素、阿米替林等)或有严重眼部疾病(如斜视、晶状体眼、白内障、糖尿病视网膜病变、黄斑变性、狼疮等)会增加光疗不良反应的风险,有以上情况需谨慎使用光疗^[21]。有文献报告光疗后患者出现黄斑病变,推测与服用光敏药物有关^[21]。因此,光疗前需了解患者服药情况进行必要的眼科检查,如视力、眼压、眼底照相技术、光学相干断层扫描、视网膜电图检查等。

3 光疗抗抑郁的相关机制

3.1 与光疗相关的感光通路 光信息传递到视网膜后,通过感光视网膜神经节细胞(intrinsically photosensitive retinal ganglion cells, ipRGCs)等传递给脑内相关的靶点。ipRGCs表达具有独特光敏性的黑视素,且将光信息传递到大脑的20多个神经核团,尤其是杏仁核、外侧缰核和视交叉上核,并形成神经回路参与情绪相关调节,这些神经回路被称为感光通路,它可能是光疗抗抑郁效应的主要神经靶点^[3,23]。

HUANG等^[24]发现小鼠大脑中的ipRGCs-腹侧外膝状体(ventral lateral geniculate nucleus, vLGN)/膝状体间小叶(intergeniculate leaflet, IGL)-外侧缰核(lateral habenula, LHb)感光通路与光疗的抗抑郁作用有关,当用化学遗传学或光遗传学方法激活LHb投射的vLGN/IGL神经元或抑制LHb突触后神经元,可显著减少小鼠的抑郁样行为,并减少厌恶刺激或长期社交挫败引起的LHb神经元异常过度活动^[24]。YANG等^[25]认为光可以通过影响LHb中神经元活动改善小鼠的抑郁样表现。目前认为ipRGCs-vLGN/IGL-LHb在光

疗抗抑郁中发挥重要作用。

动物研究表明,ipRGCs可将光信息通过视交叉上核和下丘脑背内侧核的连接到达视前区和脑干等区域形成感光通路,促使褪黑素分泌,调节昼夜节律和睡眠,从而改善抑郁症状^[26]。此外,光疗也可以通过ipRGCs-边缘区(LHb和内侧杏仁核)感光通路参与情绪和认知功能的调节^[3]。

以上研究提示ipRGCs-vLGN/IGL-LHb是治疗抑郁症最有希望的感光通路,该感光通路已在动物研究中证实有抗抑郁的作用,人类是否同样存在相应的机制,这需要临床研究进一步验证。其余感光通路也为光疗抗抑郁的机制提供了新思路。关于光疗相关的感光通路具体如何调节情绪需要进一步研究。

3.2 光疗与视交叉上核 视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)是哺乳动物昼夜节律的中枢结构,参与调节睡眠-觉醒周期、体温、血压、尿量和激素分泌等^[23]。研究表明,ipRGCs通过视神经中的视网膜下丘脑束,向SCN发出环境明暗信号,并调节昼夜节律、褪黑素分泌以及生理睡眠。由于昼夜节律紊乱是情绪紊乱的标志之一^[3],光疗可能通过影响SCN的功能调节昼夜节律,进而缓解患者的抑郁症状^[3,27]。

3.3 光疗对神经递质的影响

3.3.1 光疗与5-羟色胺 光疗影响色氨酸水平,而色氨酸是5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)合成的前体物质,光疗可能通过减少色氨酸的耗竭,而发挥5-HT抗抑郁作用^[28]。除此之外,光疗也会影响5-羟色胺转运蛋白结合。TYRER等^[29]发现经光疗后,前扣带回皮质、前额叶皮质、海马、腹侧纹状体及中脑内的5-羟色胺转运蛋白的结合率显著降低,从而可提高细胞外的5-HT水平,这可能发挥抗抑郁的作用。

3.3.2 光疗与单胺氧化酶A 临床研究显示,光疗还会使脑内单胺氧化酶A(cerebral monoamine oxidase A, MAO-A)水平减少^[30]。从理论上讲,MAO-A减少会致5-HT降解减少而提高5-HT水平,最终产生抗抑郁作用,这与MAO抑制剂和5-HT抗抑郁作用相似。SPIES等^[30]研究发现,强光可以降低大脑MAO-A水平,弱光没有这种作用,表明强光的抗抑郁作用可能与MAO-A有关。

3.3.3 光疗与褪黑素 抑郁症患者大多存在睡眠-觉醒周期性节律的失调。例如,部分抑郁症患者褪黑素分泌的时间提前,以及大脑内的时钟相关基因表达减弱而产生抑郁情绪^[31-32]。研究显示,强光照射与低剂量的褪黑素治疗有相同的效果,二者都会影响睡眠-觉醒周期性节律,并可增加夜

间褪黑素分泌峰值的幅度^[33]。褪黑素还会增加小鼠时钟基因 *Per1* 和 *Per2* 的表达,这对生物钟的重置起着关键作用^[31]。总之,光疗对褪黑素的调节可间接发挥抗抑郁作用。

4 总结与展望

光疗对于抑郁症具有快速且良好的疗效,特别是季节性抑郁症。关于光疗对不同类型抑郁患者效果差异有待进一步研究。此外目前研究仍没有明确光疗治疗抑郁症患者的最优方案,需进一步探讨。光照治疗抑郁症副作用轻微,主观不适是其最常见的副作用,很少有器质性病变的报道,是一种值得推广的物理治疗方法。尽管许多研究表明,ipRGCs-vLGN/IGL-LHb 感光通路是光疗抗抑郁的主要机制,但光照如何调节这些结构的功能在很大程度上仍然未知。未来需进一步明确光疗抗抑郁的神经生物学机制以及远期的疗效,为光疗改善抑郁症的有效性和安全性进一步提供更有力的证据。

参 考 文 献

- [1] KRIPKE D F, RISCH S C, JANOWSKY D. Bright white light alleviates depression[J]. *Psychiatry Res*, 1983, 10(2): 105-112.
- [2] TAKESHIMA M, UTSUMI T, AOKI Y, et al. Efficacy and safety of bright light therapy for manic and depressive symptoms in patients with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2020, 74(4): 247-256.
- [3] CHEN Y, CHEN T, CAI X. Light-sensitive circuits related to emotional processing underlie the antidepressant neural targets of light therapy[J]. *Behav Brain Res*, 2021, 396: 112862.
- [4] ZHAO X, MA J, WU S, et al. Light therapy for older patients with non-seasonal depression: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Affect Disord*. 2018, 232: 291-299.
- [5] BAIS B, KAMPERMAN A M, BIJMA H H, et al. Effects of bright light therapy for depression during pregnancy: a randomised, double-blind controlled trial[J]. *BMJ Open*, 2020, 10(10): e038030.
- [6] BAIS B, KAMPERMAN A M, VAN DER ZWAAG M D, et al. Bright light therapy in pregnant women with major depressive disorder: study protocol for a randomized, double-blind, controlled clinical trial[J]. *BMC Psychiatry*, 2016, 16(1): 381.
- [7] JIANG L, ZHANG S, WANG Y, et al. Efficacy of light therapy for a college student sample with non-seasonal subthreshold depression: An RCT study[J]. *J Affect Disord*, 2020, 277: 443-449.
- [8] XIAO M, FENG L, WANG Q, et al. The therapeutic effects and safety of bright light therapy combined with escitalopram oxalate on insomnia in patients with poststroke depression[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2021, 36(1): 182-189.
- [9] PJREK E, FRIEDRICH M E, CAMBIOLI L, et al. The Efficacy of Light Therapy in the Treatment of Seasonal Affective Disorder: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials[J]. *Psychother Psychosom*, 2020, 89(1): 17-24.
- [10] TAO L, JIANG R, ZHANG K, et al. Light therapy in non-seasonal depression: An update meta-analysis[J]. *Psychiatry Res*, 2020, 291: 113247.
- [11] MEYERHOFF J, YOUNG M A, ROHAN K J. Patterns of depressive symptom remission during the treatment of seasonal affective disorder with cognitive-behavioral therapy or light therapy [J]. *Depress Anxiety*, 2018, 35(5): 457-467.
- [12] ONEGA L L, PIERCE T W, EPPERLY L. Bright Light Therapy to Treat Depression in Individuals with Mild/Moderate or Severe Dementia[J]. *Issues Ment Health Nurs*, 2018, 39(5): 370-373.
- [13] ALKOZEI A, DAILEY NS, BAJAJ S, et al. Exposure to Blue Wavelength Light Is Associated with Increases in Bidirectional Amygdala-DLPFC Connectivity at Rest[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 625443.
- [14] VANDEWALLE G, MAQUET P, DIJK D J. Light as a modulator of cognitive brain function[J]. *Trends Cogn Sci*, 2009, 13(10): 429-438.
- [15] MCGLASHAN EM, POUEDEL GR, JAMADAR SD, et al. Afraid of the dark: Light acutely suppresses activity in the human amygdala[J]. *PLoS One*, 2021, 16(6): e0252350.
- [16] 刘蕊, 李继涛, 司天梅. 杏仁核相关恐惧记忆神经环路研究进展[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2018, 44(7): 441-444.
- [17] RUTTEN S, VRIEND C, SMIT J H, et al. Bright light therapy for depression in Parkinson disease: A randomized controlled trial [J]. *Neurology*. 2019, 92(11): e1145-e1156.
- [18] DANEALUT V, DUMONT M, MASSE E, et al. Light-sensitive brain pathways and aging[J]. *J Physiol Anthropol*, 2016, 35: 9.
- [19] ZHOU T H, DANG W M, MA Y T, et al. Clinical efficacy, onset time and safety of bright light therapy in acute bipolar depression as an adjunctive therapy: A randomized controlled trial[J]. *J Affect Disord*, 2018, 227: 90-96.
- [20] 石秀秀, 李峥. 光照治疗在精神疾病患者中的研究进展[J]. *中国全科医学*, 2020, 23(11): 1344-1348.
- [21] BROUWER A, NGUYEN HT, SNOEK FJ, et al. Light therapy: is it safe for the eyes[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2017, 136(6): 534-548.
- [22] TOSINI G, FERGUSON I, TSUBOTA K. Effects of blue light on

- the circadian system and eye physiology[J]. *Mol Vis*, 2016, 22: 61–72.
- [23] LI X, LI X. The Antidepressant Effect of Light Therapy from Retinal Projections[J]. *Neurosci Bull*, 2018, 34(2): 359–368.
- [24] HUANG L, XI Y, PENG Y, et al. A Visual Circuit Related to Habenula Underlies the Antidepressive Effects of Light Therapy[J]. *Neuron*, 2019, 102(1): 128–142, e128.
- [25] YANG Y, WANG H, HU J, et al. Lateral habenula in the pathophysiology of depression[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2018, 48: 90–96.
- [26] MORIN L P. Neuroanatomy of the extended circadian rhythm system[J]. *Exp Neurol*, 2013, 243: 4–20.
- [27] HUANG S Y, KOO M, HSIEH T C, et al. Effect of Bright Light Therapy on Depressive Symptoms in Middle-Aged and Older Patients Receiving Long-Term Hemodialysis[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(21): 7763.
- [28] KANG S W, CHRISTENSEN K D, ALDRIDGE D, et al. Effects of light intensity and dual light intensity choice on plasma corticosterone, central serotonergic and dopaminergic activities in birds, *Gallus gallus*[J]. *Gen Comp Endocrinol*, 2020, 285: 113289.
- [29] TYRER A E, LEVITAN R D, HOULE S, et al. Serotonin transporter binding is reduced in seasonal affective disorder following light therapy[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2016, 134(5): 410–419.
- [30] SPIES M, JAMES G M, VRAKA C, et al. Brain monoamine oxidase A in seasonal affective disorder and treatment with bright light therapy[J]. *Transl Psychiatry*, 2018, 8(1): 198.
- [31] YIN J, LI Y, HAN H, et al. Administration of Exogenous Melatonin Improves the Diurnal Rhythms of the Gut Microbiota in Mice Fed a High-Fat Diet[J]. *mSystems*, 2020, 5(3): e00002–20.
- [32] 黄秦特, 胡莺燕, 曹彤丹, 等. 抑郁症与生物钟基因的研究进展[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2019, 45(11): 685–688.
- [33] VALDES-TOVAR M, ESTRADA-REYES R, SOLIS-CHAGOYAN H, et al. Circadian modulation of neuroplasticity by melatonin: a target in the treatment of depression[J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(16): 3200–3208.
- 【中图分类号】 R749.4 (收稿日期: 2021-10-15)
- 【文献标识码】 A (责任编辑: 肖雅妮)

关于稿件摘要的要求

摘要采用第三人称撰写,必须包括目的、方法、结果(关键数据)、结论(用一句话高度概括)四部分,与正文相互独立,不应出现“本文”等主语。国际医学期刊编辑委员会(ICMJE)《学术研究实施与报告和医学期刊编辑与发表的推荐规范》对摘要要求阐明研究目的,基本过程(受试者的选择、场所、测量方法、分析方法),主要发现(如有可能,应提供具体效应值及其统计学意义和临床意义),主要结论。摘要应强调研究或观察的新颖和重要的方面,说明重要的局限性,不要过度诠释结果。本刊英文摘要前需列出英文文题、所有作者姓名(汉语拼音,姓全部字母大写;名字连写,中间不用分隔号,名首字母大写)、通信作者名称、所在单位地址、邮政编码、通信作者单位电话。