

LIỆU PHÁP ÁNH SÁNG LED: Cơ chế hoạt động

Tác giả: R. Glen Calderhead

Dịch: Bs. Trương Tấn Minh Vũ

Khi năng lượng ánh sáng tới mục tiêu, phản ứng trong mục tiêu theo sau sự hấp thụ được gọi là cơ chế hoạt động. Trong phương pháp quang trị liệu bằng đèn LED, có hai cơ chế hoạt động chính: liệu pháp quang động (photodynamic therapy, PDT) và quang điều biến (photobiomodulation) không tạo nhiệt và không tổn thương, là những cơ chế hoạt động hoàn toàn khác nhau.

Liệu pháp quang động (PDT)

PDT có thể ngoại sinh hoặc nội sinh, hình thức được biết đến nhiều hơn là ngoại sinh.

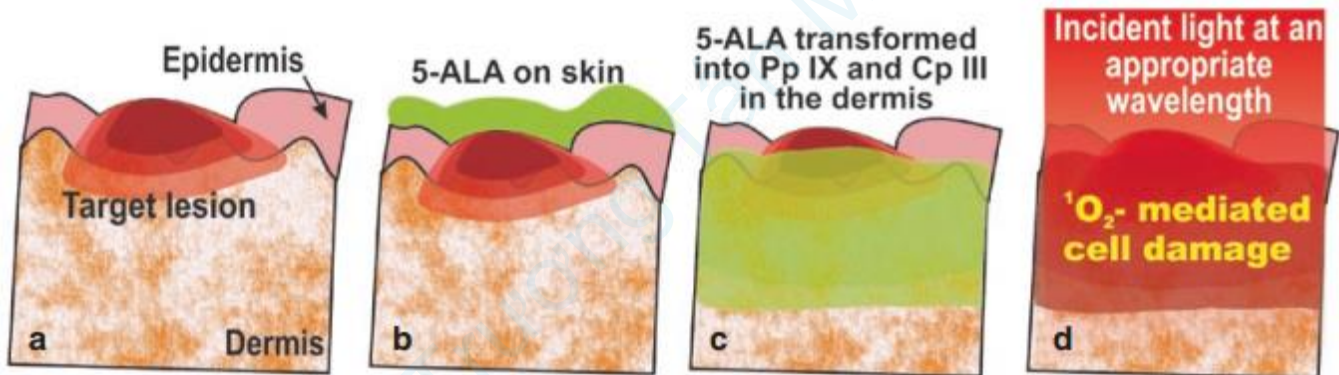
PDT ngoại sinh (Exogenous PDT)

PDT ngoại sinh thường được định nghĩa là: “Việc sử dụng một chất hóa học, qua đường uống, tiêm tĩnh mạch hoặc bôi tại chỗ (trực tiếp lên da), có thể được kích hoạt hoặc cung cấp năng lượng bằng ánh sáng để phá hủy mô đích ưu tiên ở vị trí hóa chất hoặc chất đó bám vào. Sự kích hoạt này gây ra sự hình thành các phân tử mới và các gốc tự do như các loại oxy phản ứng (ROS) có thể hình thành các hóa chất khác, và nó có thể phá hủy thành phần của mô đích ở mức độ khác nhau, chẳng hạn như thông qua quá trình chết theo chương trình qua trung gian ROS của các tế bào nhạy sáng hoặc sự tắc nghẽn của các mạch máu nuôi mô đích”. PDT là một nhánh khác của liệu pháp quang trị liệu, và trong khi PDT ngoại sinh do đó vẫn là một phản ứng không tạo nhiệt, nó không phải không gây tổn thương vì mục tiêu chính là cố ý gây chết tế bào theo chương trình (apoptosis). Ứng dụng chính đầu tiên của liệu pháp quang động là trong điều trị một số bệnh ung thư, với các chất nhạy sáng như dẫn xuất hematoporphyrin được kích hoạt với mức độ tới thấp của ánh sáng laser, đặc biệt với ánh sáng đỏ nhìn thấy được như từ laser HeNe do bước sóng này xuyên sâu tốt hơn bước sóng khả kiến trong mô người sống [19]. Điều này kích hoạt hoạt động tiêu diệt tế bào do nhiễm độc ánh sáng phụ thuộc oxy bên trong các tế bào chứa tác nhân và

Dịch: Bs. Trương Tấn Minh Vũ

oxy đơn tự do ($1O_2$), một sản phẩm tồn tại trong thời gian ngắn từ phản ứng giữa một phân tử nhạy cảm bị kích thích và oxy, đóng một phần rất quan trọng trong việc kích thích tế bào chết theo chương trình (apoptosis) và phá hủy vi mạch nuôi khối u.

Một trong những ứng dụng đầu tiên của đèn LED trên thực tế là PDT cho các bệnh ung thư da không phải u hắc tố (non-melanoma skin cancers, NMSC), như ung thư biểu mô tế bào đáy và ung thư biểu mô tế bào vảy bề mặt, hoặc tổn thương nghiêm trọng do ánh nắng mặt trời như dày sừng ánh sáng với việc sử dụng một hợp chất ngoại sinh khác, axit 5-aminolevulinic (5-ALA) ở bất kỳ dạng nào. Ứng dụng này tiếp tục cho đến nay với hiệu quả tốt kết quả lâu dài [20, 21]. 5-ALA bôi tại chỗ thâm nhập vào lớp bì dưới một lớp phủ kín, và được chuyển đổi như một phần của chu trình heme dựa trên ty thể thành coproporphyrin III (Cp III), một thành viên của nhóm porphyrin nhạy ánh sáng. Khi lượng Cp III tối đa đã được chuyển đổi, phần còn lại của 5-ALA được chuyển đổi thành một porphyrin khác, protoporphyrin IX (Pp IX). Hai porphyrin này trở thành mục tiêu cụ thể của năng lượng LED ở các bước sóng cụ thể, và sau quá trình kích hoạt quang học, làm tổn thương không chọn lọc tất cả các mô bề mặt da mà chúng tồn tại, như được minh họa bằng sơ đồ trong Hình 18.15.

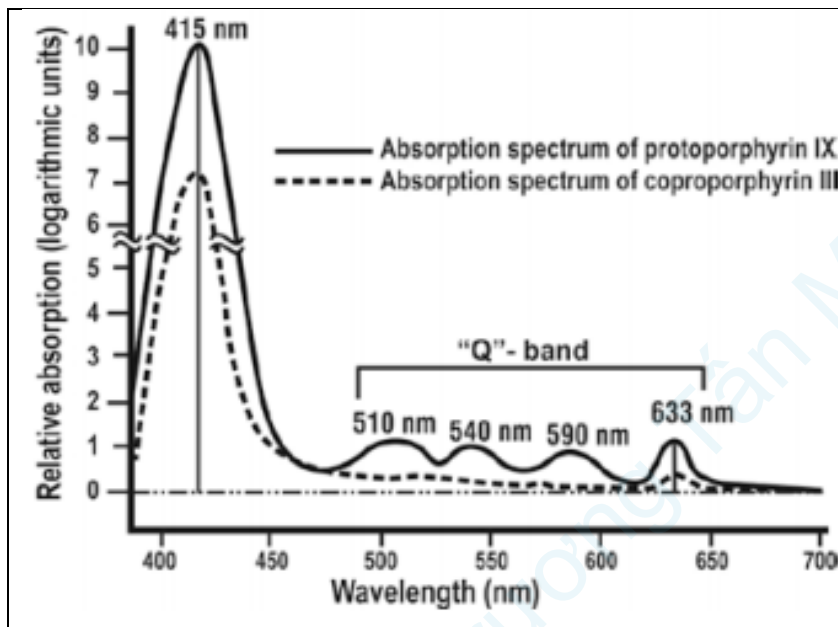


Hình 18.15 Sự xâm nhập không chọn lọc vào da của Pp IX và Cp III có nguồn gốc 5-ALA.

(a) Tổn thương đích ở lớp biểu bì. (b) Thuốc mỡ 5-ALA bôi tại chỗ cho lớp biểu bì. (c) Khi 5-ALA thâm nhập vào tế bào da, nó được biến đổi thành Cp III và Pp IX, porphyrin nhạy cảm với ánh sáng. (d) Ánh sáng ở bước sóng thích hợp kích hoạt các porphyrin tạo ra các loại oxy phản ứng mạnh nhưng tác dụng rất ngắn, như oxy đơn, và các tế bào da bị ảnh hưởng chết do quá trình apoptosis qua trung gian stress oxy hóa (gây ra sự phá hủy tế bào)

Khi phản ứng quang học được chuẩn bị, như 5-ALA PDT cho bất kỳ mục đích nào, một phổ ánh sáng hoạt hoá phải được thử để khảo sát khả năng hoạt hoá của một loạt các bước sóng trong hợp chất đích. Hình 18.16 cho thấy phổ hấp thụ của Pp IX và Cp III. Có một đỉnh rất lớn ở bước sóng 415 nm trong dải Soret màu xanh lam nhìn thấy được, nhưng như được nhắc tới ở phần trước về bước sóng, ánh sáng xanh lam có khả năng thâm nhập rất kém vào lớp bì và vì vậy nó sẽ không gây ra tổn thương đủ sâu để điều trị NMSCs thành

công. Tuy nhiên, một loạt các đỉnh khác nhỏ hơn nhiều được nhìn thấy từ dải sóng màu vàng đến màu đỏ (dải Q), phía sau xuất hiện ở khoảng 633 nm, được sử dụng trong những lúc đầu của PDT với dẫn xuất hematoporphyrin cho các loại ung thư khác như là bước sóng có khả năng xâm nhập tốt hơn nhiều, do đó tạo ra vùng kích hoạt porphyrin sâu hơn và do đó vùng sâu hơn và khối lượng bị tổn thương do ánh sáng có kiểm soát lớn hơn. 5-ALA kích hoạt bằng đèn LED 633 nm màu đỏ đã được sử dụng thành công cho NMLCs và dày sừng ánh sáng, trẻ hóa và mụn trứng cá viêm sung. Những điều này sẽ được thảo luận chi tiết hơn trong phần phụ thích hợp về phương pháp chiếu đèn LED trong thực hành lâm sàng.



Hình 18.16 Phổ hoạt động của coproporphyrin III và protoporphyrin IX. Lưu ý đỉnh cao nhất ở 415 nm và nhỏ hơn ở 633 nm, ánh sáng màu đỏ nhìn thấy được, đặc biệt là ở Pp IX, đề xuất dùng bước sóng màu đỏ để kích hoạt sâu hơn các porphyrin được tạo ra từ 5-ALA trong PDT đối với các tổn thương da.

PDT nội sinh (Endogenous PDT)

PDT ngoại sinh phụ thuộc vào chất nhạy sáng bên ngoài, như 5-ALA. Trong PDT nội sinh, chất nhạy sáng có thể được tìm thấy xuất hiện tự nhiên trong tế bào hoặc mô đích. Sử dụng ngoại sinh của 5-ALA gây ra sự tổng hợp porphyrin Pp IX và Cp III một cách không chọn lọc trong các mô của biểu bì và bì dưới khu vực sử dụng như đã giải thích ở trên. Tuy nhiên, trong trường hợp mụn trứng cá, các tổn thương mụn viêm có liên quan đến sự hiện diện của vi khuẩn gây bệnh, *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*). Người ta đã chứng minh rằng cả Pp IX và Cp III đều có trong *P. acnes* hoạt động, và vi khuẩn càng hoạt động mạnh thì nồng độ porphyrin càng cao [22–24]. Xem lại *Hình 18.16*, sự kích hoạt do ánh sáng cực đại của cả Pp IX và Cp III xảy ra ở khoảng 415 nm. Do đó, ánh sáng ở bước sóng này, với cường độ photon đủ cao, có thể hoạt hóa được các porphyrin bên trong *P. acnes*, do đó tiêu diệt có chọn lọc hoặc ít nhất làm tổn hại nghiêm trọng *P. acnes* thông

qua quá trình chết theo chương trình do stress oxy hóa [25], nhưng không gây hại các tế bào da xung quanh. Do đó, PDT nội sinh có thể được áp dụng trong điều trị chỉ bằng ánh sáng đối với các tổn thương do *P. acnes* gây viêm mà không cần đến bất kỳ 5-ALA ngoại sinh nào.

Quang điều biến (Photobiomodulation)

Về cơ bản, phần lớn thông tin trong các phần “Giới thiệu” và “Khái niệm cơ bản về Tương tác Mô- Ánh sáng” dựa trên khái niệm photobiomodulation, còn được gọi là liệu pháp quang hoạt, và cách tiếp cận này hoàn toàn đáp ứng định nghĩa của quang trị liệu, cụ thể là kích hoạt trực tiếp tế bào theo cách không tạo nhiệt và không tổn thương vốn là cơ chế hoạt động bao trùm lâu nay của liệu pháp ánh sáng cường độ thấp (low level light therapy, LLLT) trong hơn 30 năm lịch sử của nó, cho dù với nguồn laser hay không laser. Do đó, LLLT không tạo nhiệt và không tổn thương khác với PDT, vốn tích cực tìm cách làm tổn thương các tế bào và mô đích, mặc dù vẫn bằng cách không tạo nhiệt. Như đã được thảo luận trong phần “Bước sóng và tầm quan trọng của nó” về bước sóng, ánh sáng hồng ngoại gần và ánh sáng khả kiến có các mục tiêu hấp thụ khác nhau (tương ứng là màng tế bào và các bào quan dưới tế bào) nhưng kết quả cuối cùng là như nhau, và mức năng lượng của tế bào là được nâng lên bởi cả ánh sáng hồng ngoại gần và ánh sáng nhìn thấy có bước sóng thích hợp thông qua sự hấp thụ trực tiếp năng lượng photon tới, năng lượng này sau đó được chuyển đến tế bào thụ cảm mà không bị thất thoát qua nhiệt hoặc phát quang. Cơ chế hoạt động chính được kết nối với việc tăng sản xuất adenosine triphosphate (ATP) và tăng tín hiệu ion Ca^{2+} trong và ngoài tế bào [26].

Dưới sự kích hoạt của ánh sáng, ba điều có thể xảy ra với tế bào được cung cấp năng lượng: nếu nó bị tổn hại hoặc bị tổn thương theo một cách nào đó, tế bào sẽ chữa lành nhanh hơn nhiều; nếu tế bào được thiết kế để thực hiện một số chức năng cụ thể, chẳng hạn như tạo nguyên bào sợi và tạo tế bào da, thì tế bào được điều trị bằng LLLT sẽ thực hiện các chức năng này tốt hơn và nhanh hơn; cuối cùng, nếu tế bào được thiết kế để tái tạo, thì nó sẽ tái tạo nhanh hơn [14]. Những điều này có thể xảy ra đơn lẻ hoặc kết hợp và tạo thành nền tảng của ba thập kỷ kiến thức về LLLT, trong đó một số, nhưng không phải tất cả, các cơ chế dưới cái ô của quang điều biến ít nhất đã được làm sáng tỏ một phần như tóm tắt trong *Bảng 18.4* và tại mức phân tử trong *Bảng 18.5*. Ngoài ra, đặc biệt trong thập kỷ qua, rất nhiều bài báo khoa học cơ bản và lâm sàng đã chứng thực những phát hiện cơ bản và lâm sàng trước đây về đèn chiếu LED, và một số khoa học mới thú vị về LED-LLLT đã xuất hiện trong 5 năm qua. LED-LLLT có thể được sử dụng kết hợp với các phương thức thông thường khác để cải thiện kết quả và đẩy nhanh thời gian chữa bệnh, đồng thời cũng có thể cung cấp một sự kết hợp rất thú vị với PDT ngoại sinh hoặc nội sinh trong điều trị mụn trứng cá viêm.

Bảng 18.4 Tóm tắt các cơ chế chính liên quan đến quá trình quang hoạt và LLLT

Tạo nhiệt nhẹ (<40 ° C)	Sinh hóa (chủ yếu cho ánh sáng khả kiến)	Điện sinh học	Năng lượng sinh học
↑ Dẫn truyền thần kinh	(Hoạt động trong ti thể) ↑ Sản xuất ATP ↑ Giải phóng oxit nitric (NO) ↑ Mức độ rất thấp của các loại oxy phản ứng (ROS)	↑ Hoạt động điện động trên cơ chế vận chuyển ion liên kết màng	↑ Các thay đổi xoay chiều và dao động đối với các electron của phân tử màng (Chủ yếu cho IR gần)
↑ Sự giãn nở mao mạch	↑ tăng sinh nguyên bào sợi → Tổng hợp collagen và elastin	↑ Các thay đổi gradient ion ngoài tế bào- trong tế bào	↑ Kích thích các huyết đạo
	↑ sự suy thoái tế bào mast: giải phóng cytokine, chemokine và yếu tố dinh dưỡng	↑ Khử cực của khe synap → đóng cổng synap — kiểm soát đau	↑ Tăng hoạt tính quang sinh
	↑ Hoạt động của đại thực bào (điều hòa hóa học và nội hóa) → giải phóng FGF	↑ Kích hoạt cơ chế kiểm soát cổng dorsal horn → quá trình truyền cơn đau chậm lại, tăng khả năng kiểm soát cơn đau	
	↑ Hoạt động của tế bào sừng → giải phóng cytokine trong biểu bì và bì		
	↑ Kiểm soát cơn đau opiate và nonopiate (endorphin, dynorphins và enkephalins)		
	↑ Tổng hợp RNA / DNA		
	↑ Sản xuất enzyme		
	↑ Sản xuất Superoxide dismutase (SOD) (tế bào mast)		

Bảng 18.5 Kích hoạt mức phân tử bằng LLLT với đèn LED thích hợp

Phân loại	Phân tử	Hiệu ứng sinh học liên quan đến LLLT
Yếu tố tăng trưởng	BNF, GDNF, FGF, bFGF, IGF-1, KGF, PDGF, TGF-β, VEGF	Tăng sinh Biệt hoá Hình thành nốt xương
Interleukins	IL-1α IL-2, IL-4, IL-6, IL-8	Tăng sinh Di cư Kích hoạt miễn dịch
Các cytokine gây viêm	PGE2, COX2, IL1β, TNF-α	Tăng tốc / ức chế viêm
Các phân tử nhỏ	ATP, cGMP, ROS, CA ²⁺ , NO, H ⁺	Bình thường hóa chức năng của tế bào Giảm đau Lành vết thương Trung gian các hoạt động của tế bào Di cư Tạo mạch

Box 18.4

- **LED-LLLT trong phương pháp kết hợp hỗ trợ là chìa khóa cho hiệu quả lâm sàng.**
- **LED-LLLT không phải là phép màu... nó không thể nhắm mọi mục tiêu dưới dạng đơn trị liệu.**
- **Dựa trên tài liệu đã được xuất bản, một số bước sóng nhất định có thể thực hiện những điều khác nhau trong LED-LLLT.**
 - ✓ 633 nm đã chứng minh hiệu quả trong 5-ALA PDT đối với bệnh ung thư da không hắc tố, và đã được ứng dụng trong việc phục hồi tóc và ngăn ngừa hói đầu.
 - ✓ 415 nm màu xanh PDT nội sinh kết hợp với LED-LLLT 633 nm hoặc 830 nm màu đỏ được áp dụng tuần tự được báo cáo là một liệu pháp ánh sáng rất hiệu quả đối với mụn trứng cá ở mức độ trung bình đến nặng.
 - ✓ Kết hợp hồng ngoại gần 833 nm và 633 nm LED-LLLT đỏ, áp dụng tuần tự, được báo cáo là rất hiệu quả trong việc trẻ hóa da và tất cả các khía cạnh chữa lành vết thương, nhưng các tài liệu gần đây cho thấy rằng 830 nm là bước sóng quan trọng trong các chỉ định này.
 - ✓ Ánh sáng vàng nhìn thấy được (590 nm, 595 nm) đã cho thấy hiệu quả trong điều trị các tình trạng bề mặt, ví dụ trong điều trị rosacea.
 - ✓ Đèn LED sẽ bổ sung cho bất kỳ và tất cả các phương thức thông thường hiện có làm thay đổi cấu trúc của da theo bất kỳ cách nào để đạt được kết quả lâm sàng mong muốn.