

痛性糖尿病周围神经病变的低能量激光治疗：参数、机制与个体化策略

常乐乐^{1*}, 刘卓航²

¹延安大学延安医学院, 陕西 延安

²中国医科大学药学院, 辽宁 沈阳

收稿日期: 2026年7月6日; 录用日期: 2026年7月29日; 发布日期: 2026年8月12日

摘要

痛性糖尿病周围神经病变(PDPN)镇痛药物疗效有限且副作用突出。光生物调节疗法(PBM)无创多靶点, 但疗效个体差异显著, 根源是治疗参数繁杂无统一规范。本文梳理波长、能量密度、脉冲模式、治疗频次等参数作用机制, 分析其对线粒体、氧化应激、神经炎症、离子通道及神经修复的调控作用, 建立基于疼痛表型、神经损伤程度与合并症的个体化选参体系。现有证据表明800~1000 nm近红外光适配深部神经损伤, 600~700 nm红光改善浅表微循环; 能量密度有效窗口1~10 J/cm², 低频脉冲镇痛与安全性优于连续波。目前参数交互作用、糖尿病组织光学改变等问题尚不明确, 高质量临床研究不足。本文汇总现有理论, 为PDPN个体化精准光疗提供依据并提出后续研究方向。

关键词

痛性糖尿病周围神经病变, 低能量激光治疗, 光生物调节, 治疗参数, 个体化治疗, 机制

Photobiomodulation Therapy for Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: Parameters, Mechanisms, and Individualized Strategies

Lele Chang^{1*}, Zhuohang Liu²

¹Yan'an Medical College, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²School of Pharmacy, China Medical University, Shenyang Liaoning

Received: July 6, 2026; accepted: July 29, 2026; published: August 12, 2026

*通讯作者。

文章引用: 常乐乐, 刘卓航. 痛性糖尿病周围神经病变的低能量激光治疗: 参数、机制与个体化策略[J]. 临床医学进展, 2026, 16(8): 802-812. DOI: 10.12677/acm.2026.1682853

Abstract

Analgesic drugs for painful diabetic peripheral neuropathy (PDPN) offer limited efficacy and prominent side effects. Photobiomodulation (PBM) therapy is a non-invasive, multi-targeted approach; however, its efficacy exhibits significant individual variability, primarily due to the complexity of treatment parameters and a lack of unified protocols. This article reviews the mechanisms of action of key parameters—including wavelength, energy density, pulse mode, and treatment frequency, and analyzes their regulatory effects on mitochondria, oxidative stress, neuroinflammation, ion channels, and nerve repair. Furthermore, it establishes an individualized parameter selection system based on pain phenotypes, the degree of nerve injury, and comorbidities. Current evidence suggests that 800~1000 nm near-infrared light is optimal for deep nerve injuries, whereas 600~700 nm red light improves superficial microcirculation. The effective window for energy density is 1~10 J/cm², with low-frequency pulsed light demonstrating superior analgesic effects and safety compared to continuous wave modes. At present, issues such as the interaction between parameters and the optical changes in diabetic tissues remain largely unclear, alongside a deficit of high-quality clinical studies. This article synthesizes existing theories to provide a foundation for personalized, precision phototherapy for PDPN and outlines directions for future research.

Keywords

Painful Diabetic Peripheral Neuropathy, Low-Level Laser Therapy, Photobiomodulation, Treatment Parameters, Individualized Treatment, Mechanisms

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

糖尿病周围神经病变(DPN)是糖尿病最常见的微血管并发症之一[1]。痛性糖尿病周围神经病变(PDPN)是 DPN 的主要表现类型之一。在国外, PDPN 的患病率约为 6%~34%。国内一项覆盖 25,710 例 2 型糖尿病 DPN 患者的横断面研究显示, 57.2%存在神经病理性疼痛。PDPN 显著降低生活质量, 增加睡眠障碍、焦虑抑郁风险[2]。尽管血糖控制可延缓神经病变进展, 但尚无药物能逆转或阻止其病程[3]。临床主要依赖对症镇痛。然而, 这些药物普遍存在疗效有限、个体差异大、头晕嗜睡等副作用, 长期使用可产生耐受性或依赖性[4]。即使联合用药, 仍有大量患者疼痛控制不佳[5]。因此, 探索安全有效的非药物治疗具有重要临床意义。光生物调节疗法(photobiomodulation, PBM)利用低强度红光或近红外光照射组织, 产生非热生物刺激效应[6]。临床前研究显示, PBM 可减轻糖尿病神经病变模型动物的疼痛行为, 促进神经生长因子(NGF)表达, 改善线粒体稳态[6], 并调节炎症因子水平[7]-[9]。然而, PBM 治疗 PDPN 的临床结果异质性明显, 很大程度上归因于治疗参数(波长、能量密度、脉冲模式、频率、疗程等)的不统一。为此, 本文首先概述 PDPN 的核心病理机制及 PBM 的干预靶点; 继而分别论述各参数的差异化作用机制; 最后尝试构建个体化参数推荐框架, 并讨论当前局限与未来方向。

2. 波长参数的选择及其差异化机制

2.1. 红光与近红外光的组织穿透性差异

在 PBM 参数体系中, 波长首先决定了光在生物组织中的穿透深度, 进而影响可作用的靶组织层次。

穿透深度由组织对光的吸收系数(μ_a)和散射系数(μ_s)共同决定, 两者均具有强波长依赖性。PBM 通常采用 600~700 nm (红光)和 780~1100 nm (近红外)两个波段。700~780 nm 区间因与线粒体细胞色素 C 氧化酶(CCO)吸收光谱的谷值重合, 生物效应较弱, 一般不予采用[10]。红光(600~700 nm)的光子能量主要被血红蛋白、黑色素及线粒体色素吸收, 在皮肤和皮下组织中的穿透深度约为 2~5 mm (取决于组织类型和色素含量) [11]。这一深度足以影响表皮、真皮及浅层微循环, 但对位于皮下数厘米的神经干(如腓肠神经)或背根神经节难以直接作用。因此, 红光适用于改善局部皮肤微循环和氧合状态; 作用于浅表神经末梢(如足底游离神经末梢), 可能缓解烧灼痛和触诱发痛; 合并糖尿病皮肤溃疡或微血管病变时的辅助治疗[12]及皮肤微血管病变[13]。近红外光(780~1100 nm, 常用 810 nm、904 nm、980 nm)的吸收系数较低, 散射为主, 穿透深度可达数厘米, 甚至可穿透颅骨[14]-[17]。动物实验显示, 904 nm 激光能有效到达坐骨神经和背根神经节, 逆转糖尿病大鼠的痛觉超敏[18]。近红外光可有效作用于深部神经纤维、背根神经节及神经内膜血管, 调控施万细胞功能与内质网应激。既往光学穿透数据多基于健康组织, 而糖尿病患者晚期糖基化终末产物累积、微循环异常会增加组织光散射、降低穿透深度, 目前尚无量化数据。针对肥胖或血糖控制不佳的 PDPN 患者, 临床可优先选用近红外光或适度提升能量密度以补偿光衰减。

2.2. 不同波长对特定分子通路的特异性激活

除穿透深度外, 不同波长可能因与不同光感受体(chromophore)的吸收峰匹配, 而优先激活特定的分子通路。这是实现“机制导向”个体化治疗的生物学基础, 但当前证据仍不充分。Ebadi 等[19]采用双波长(630 nm + 810 nm)联合照射, 显著改善了 DPN 患者的神经病变症状和感觉功能。该研究未设计单波长对照, 因此无法区分哪一波长贡献更大。其机制与调节疼痛相关炎症因子(如 PGE2、IL-1 β)及作用于感觉神经有关[9] [20]。同时, PBM (常用红外光如 810 nm)能促进神经功能改善, 表现为振动觉、保护性感觉的恢复[7] [8] [19]以及神经传导速度的潜在提升[21]。作用机制可能涉及降低神经损伤标志物(如血清 NSE)、改善神经营养状态(如提升维生素 D 和镁水平)以及减轻氧化应激[9] [19]。尽管前景可期, 但现有研究仍呼吁进一步开展高质量试验以优化治疗参数[22]。另一项使用 632.8 nm 氦氖激光的研究发现, 治疗后血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)和降钙素基因相关肽(CGRP)水平变化, 疼痛评分改善[23]。血清 NSE 下降提示神经损伤减轻, CGRP 兼具致病与神经保护双重作用。当前缺乏不同波长头对头对照、不同疼痛表型的分层研究, 双波长联用的交互机制尚不明确。临床深部神经痛优选 800~900 nm 近红外, 浅表损伤单用或联用 630~670 nm 红光, 后续需分层 RCT 验证波长疗效差异。

3. 能量密度的双相剂量效应

能量密度(单位面积照射能量, J/cm²)是 PBM 方案中最核心的剂量参数, 直接决定生物效应的方向与强度。经典 Arndt-Schulz 定律指出: 低剂量刺激生物功能, 适宜剂量最佳, 高剂量反而抑制[24] [25]。在 PDPN 治疗中, 这一原则表现为不同能量密度对线粒体功能、炎症反应和神经修复的差异化调控。例如, 一项针对 2 型糖尿病 PDPN 患者的研究显示, 使用 3.1 J/cm² 的剂量进行为期 10 天的 LLLT, 能显著降低疼痛视觉模拟评分(VAS)和密歇根神经病变筛查量表(MNSI)评分, 并改善振动感觉阈值(VPT) [26]。另一项研究同样采用 3.1 J/cm² 的剂量, 连续治疗 10 天后, 不仅观察到疼痛评分和 VPT 的显著改善, 还发现血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平显著降低[7]。这些研究结果支持了在 1~10 J/cm² 范围内, 特定剂量(如 3.1 J/cm²)对 PDPN 症状的积极调控作用。然而, 这种双相剂量效应不仅体现在整体疗效上, 更深刻地反映在不同细胞功能的差异化响应中。针对 PDPN 复杂的病理生理机制——包括神经损伤、炎症和疼痛, 不同能量密度可能通过不同通路发挥优势作用[27]。而在动物试验中, 使用 6.23 J/cm² 的能量密度进行 PBM, 成功逆转了糖尿病大鼠的痛觉超敏(异常性疼痛), 并显示出对周围神经损伤的保护作用[28]。这表

明, 针对神经修复和再生目标, 可能需要特定的能量窗口。在非糖尿病模型中, 有研究探讨了不同能量密度对促炎细胞因子的影响。例如, 在兔骨骼肌筋膜触发点的模型中, 低能量密度(4.5 J/cm^2)的 PBM 能更有效地降低局部肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和环氧合酶-2 (COX-2)的表达, 而高能量密度(27 J/cm^2)则主要促进 β -内啡肽的释放, 显示出不同的镇痛和抗炎机制[29]。这提示, 针对 PDPN 中由炎症因子(如 TNF- α)介导的疼痛, 可能需要选择能有效抑制促炎因子释放的剂量参数(如 $6\sim 8 \text{ J/cm}^2$)。阿布力孜等人的动物实验显示, 高能量($18、30 \text{ J/cm}^2$) PBM 可能通过物理损伤产生抑制效应, 而低能量($3、6 \text{ J/cm}^2$) PBM 则可通过改善高糖诱导的巨噬细胞吞噬功能障碍与炎性衰老表型(表现为 IL-1 β 、p21 上调及 β -半乳糖苷酶活性升高)发挥保护作用, 且能有效逆转高糖刺激移除后仍持续的促炎促衰老长期效应[30]。现有研究的有效 PBM 剂量存在差异, PDPN 个体化施治需兼顾能量密度双相效应, 依据病程与治疗目标动态调参: 急性期可采用较高剂量抗炎镇痛, 后期改用低剂量促进神经修复, 规避高剂量长期抑制效应。未来需细化不同病理阶段的最佳剂量窗口, 完善个体化剂量体系。

4. 功率密度对治疗时间与热效应的影响

功率密度(单位面积功率, mW/cm^2 或 W/cm^2)决定能量输入的速率, 影响两个关键临床变量: 单次治疗时间和组织升温风险。在 PBM 中, 理想的功率密度应使组织温升不超过 $1^\circ\text{C}\sim 2^\circ\text{C}$, 以确保非热的光化学效应占主导[31]。例如, Yin 等人在设计 $10.6 \mu\text{m}$ 激光灸方案时, 特意将常规的 $160\sim 180 \text{ mW}$ 输出功率降至 150 mW (功率密度 47.77 mW/cm^2), 以避免热损伤, 结果证实了该低功率方案在连续 12 次治疗中的良好安全性[32]。另一项针对 2 型糖尿病远端对称性多发性神经病变(DSP)的研究, 采用 PBM 治疗, 每周三次, 共十次, 结果显示治疗后神经电位振幅显著增加, 神经传导速度得到改善[33]。虽然该研究未明确报告具体功率密度, 但其采用的“低强度”激光疗法通常意味着较低的功率密度, 以确保组织温升可忽略不计, 从而主要发挥非热的光化学效应[34]。另一方面, 采用较高功率密度(例如 $>100 \text{ mW/cm}^2$)可以显著缩短达到目标能量密度所需的治疗时间, 这在临床实践中可能提高患者的依从性和治疗便利性。一项动物研究中使用 904 nm 激光治疗链脲佐菌素诱导的糖尿病神经病变大鼠的研究, 采用了 45 mW 的峰值输出功率, 光斑面积为 0.13 cm^2 , 计算出的功率密度约为 346 mW/cm^2 , 该方案在仅进行四次治疗后即成功逆转了异常性疼痛并保护了周围神经免受损伤[28]。因此, 功率密度的选择必须严格权衡临床便利性与生物安全性。一项关于 PBM 治疗糖尿病感觉运动性多发性神经病变(DSP)疼痛的随机对照试验显示, 虽然激光治疗组在疼痛评分上显示出优于假治疗组的趋势, 但差异未达到统计学显著性[35]。该研究未详细披露激光参数, 但提示了治疗参数(包括功率密度)的优化可能是影响临床疗效的重要因素。临床优先选用 $<100 \text{ mW/cm}^2$ 低功率密度, 足部溃疡、微循环差患者尤需严控; $100\sim 200 \text{ mW/cm}^2$ 需缩短时长并监测皮温, $>300 \text{ mW/cm}^2$ 仅用于试验。同等能量密度下, 低功率长时与高功率短时疗效尚无统一结论; 脉冲高峰值或增强穿透与生物共振, 连续波功率密度的独立作用尚不明确。

5. 连续波与脉冲波模式的作用差异

PBM 的输出模式分为连续波(continuous wave, CW)和脉冲波(pulsed wave, PW)。两种模式的核心区别在于: CW 提供恒定功率输出, PW 以特定频率和占空比输出周期性脉冲(峰值功率可远高于平均功率)。这一差异影响三个方面: 热积累程度; 组织穿透深度(高峰值功率可能增强穿透); 与神经电活动的可能相互作用。

5.1. 连续波模式的稳态生物调节作用

CW 提供持续光子流, 产生稳定、非热(低功率密度下)的光化学效应, 主要激活线粒体 CCO, 持续促

进 ATP 合成, 并维持抗炎通路(如 NF- κ B 抑制)的长时间激活[36]。理论上, 这种稳态刺激适合需要持续能量支持和慢性炎症调控的病理状态。在 STZ 诱导的糖尿病小鼠中, CW (660 nm, 30 mW, 1.6 J/cm², 每日一次 $\times$ 21 天)诱导了阿片依赖的镇痛作用, 增加坐骨神经 NGF 和线粒体含量, 调节 Parkin 蛋白[37]。这是 CW 在 PDPN 模型中较规范的证据, 但未与 PW 对比。这提示连续波模式通过提供持续的能量输入, 可能更有效地支持神经细胞的能量代谢和修复过程, 为慢性神经损伤的恢复创造了有利的微环境。例如, 在牙科领域, 采用连续波模式的低能量激光治疗已被证明能有效促进干槽症的愈合, 通过减轻炎症、促进血管化和刺激肉芽组织形成来加速恢复过程[38]。另一项关于腕管综合征的研究也采用了连续波激光 (780 nm, 30 mW), 结果显示其能显著减轻患者疼痛、改善 Tinel 征, 并缩短感觉和运动神经的潜伏期[39]。这些临床效果均得益于连续波模式提供的持续、均匀的光生物刺激, 这种刺激能够稳定地作用于靶组织, 调节局部微循环、抑制炎症介质释放并促进细胞增殖。在肌肉冷冻损伤模型中, 连续波激光(808 nm)照射减少了脂质过氧化、硝基酪氨酸形成和一氧化氮的产生, 同时下调了诱导型一氧化氮合酶、核因子 κ B 和环氧合酶-2 的表达, 并降低了肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-1 β 的浓度[40]。但这些模型的病理机制与 PDPN 差异较大(急性损伤、纤维化 vs. 慢性代谢神经病变), 仅可作为机制提示, 不能直接等同于 PDPN 疗效。即使采用低功率密度, 长时间 CW 照射仍可能导致局部温度缓慢上升。PDPN 患者常合并感觉减退和微循环障碍, 散热能力下降, 热损伤风险高于健康人群。因此 CW 单次照射时间不宜超过 10~15 分钟(取决于功率密度), 或使用红外测温仪监测皮温 $< 40^{\circ}\text{C}$ 。

5.2. 脉冲波模式的优势与潜在机制

脉冲波的关键参数包括峰值功率(脉冲期间瞬时功率)、平均功率(峰值功率 $\times$ 占空比)、频率(Hz, 脉冲/秒)和占空比(脉冲宽度/脉冲周期)。例如, 峰值功率 1 W, 占空比 10%, 平均功率即为 0.1 W。在相同平均功率下, PW 的峰值功率远高于 CW, 可能改善穿透深度[41]; 同时由于脉冲间歇期允许组织散热, 热积累低于同等平均功率的 CW。一项动物实验 STZ 糖尿病大鼠接受 904 nm PW (峰值功率 45 mW), 光斑面积 0.13 cm², 平均功率密度未直接报告, 频率未明确, 治疗 4 次后逆转了痛觉超敏, 并保护周围神经[42]。另一项研究使用 904 nm PW, 发现其通过抑制背根神经节 p38 MAPK 磷酸化和调节钙动力学减轻疼痛[43]。临床研究: 唯一一项直接比较 PW 与假治疗的 RCT (糖尿病感觉运动神经病变)未达到主要终点统计学差异[35], 但该研究参数不详, 不能否定 PW 的潜力。脉冲模式允许在短时间内施加较高的峰值功率, 这可能更有效地穿透组织并作用于深部靶点, 如背根神经节, 从而更精准地调节神经功能[44]。其潜在机制不仅局限于热效应, 更关键的是与生物系统的内在节律产生共振[45]。有观点认为特定频率脉冲可能与神经元固有振荡频率(如 θ 、 α 、 γ 节律)或钙振荡产生共振, 从而增强效应[46]。光生物调节疗法减轻糖尿病神经病理性痛的机制是调控背根神经节的 p38 MAPK 通路和钙动态, 降低促炎因子水平[47]。同等平均功率与能量密度下, 脉冲模式(PW)散热更好、组织温升低于连续波(CW), 更适配感觉减退的 PDPN 患者。

6. 参数的协同与制约效应

在 PBM 的实际应用中, 各项物理参数并非孤立发挥作用, 而是存在复杂的协同与制约关系。理解这些交互效应, 是突破单一变量局限、实现精准光生物调节的关键。

6.1. “互易律”及其局限性与功率密度的非线性影响

光生物学研究中常引入“互易律”(Bunsen-Roscoe reciprocity law)来解释剂量效应关系。该定律指出, 光化学反应的生物学效应仅取决于总能量密度(即功率密度与照射时间的乘积), 只要总剂量恒定, 高功率

短时间与低功率长时间的照射将产生相同的效应。然而, 在 PDPN 复杂的活体组织微环境中, 互易律存在显著的局限性。实际上, 功率密度对细胞内光化学反应速率具有明显的非线性影响: 当功率密度低于某一组织特异性的吸收阈值时, 光子的瞬时摄入速率无法克服激发态分子的自然衰减与细胞基础代谢的耗散, 此时无限期延长照射时间也无法产生达到触发信号级联的累积效应; 反之, 若功率密度过高, 极速的光子轰击不仅会导致靶标光感受器(如 CCO)瞬间饱和和发生“光漂白”, 还极易诱发局部热累积和过量的活性氧(ROS)暴发, 使原本的非热刺激逆转为光毒性或热抑制效应。因此, 能量密度的有效性被严格限制在特定功率密度的“适宜窗口”内, 参数间相互制约, 不能简单进行数学互换。

6.2. 脉冲频率与占空比: 独立于能量密度之外的关键生物调节因子

在探讨参数交互时, 脉冲模式常被简单视为降低总能量密度和减少组织热积累的物理降温手段。然而, 脉冲频率和占空比实际上构成了独立于能量密度之外的关键生物调节因子。首先, 特定的脉冲频率可能与生物系统的内在时间节律(如神经元固有放电节律、中枢网络振荡或细胞内钙离子振荡动态)产生“生物共振”, 通过特异性调节痛觉相关离子通道(如 TRPV1 等)的门控状态, 直接阻断异常的疼痛信号传导。其次, 占空比决定了光刺激与“暗期”(间歇期)的时间比例。这段“暗期”不仅使局部不畅的微循环得以消散积聚的热量, 更为光感受器从激发态恢复至基态、细胞内耗竭的 ATP 底物得以补充、以及内源性抗氧化系统缓冲并清除瞬态毒性代谢产物(如过量 ROS)提供了极其关键的“代谢重置窗口”。因此, 精细调控脉冲频率与占空比, 打破了单纯依赖能量累积的传统认知, 能够在不增加总能量负荷的前提下, 靶向重塑神经细胞和免疫细胞的应答模式。

7. 治疗频率与总疗程的优化策略

治疗频率(每周/每日照射次数)和总疗程(总治疗次数/周期数)决定了 PBM 生物学效应的累积程度和持续时间。与药物不同, PBM 的光生物调节作用在单次照射后可持续数小时至数天, 因此合理的频率和疗程需要平衡“效应累积”与“细胞适应/脱敏”两个对立过程。

7.1. 治疗频率与细胞反应的累积和恢复

治疗频率是 PBM 方案中的关键参数, 它深刻影响着细胞对光刺激的适应性和后续的修复进程。为理解不同治疗目标下对频率的需求, 是构建个体化方案的基础。例如, 一项在链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠模型中进行的研究显示, 连续 21 天每日应用 PBM (660 nm)能够诱导显著的镇痛作用, 并促进坐骨神经的结构恢复和线粒体稳态的调节[37]。一项临床研究评估了每周三次、共 12 次的双波长(630 nm 和 810 nm) LLLT 对 DPN 患者的影响, 结果显示治疗后患者的感觉功能(单丝测试)和神经病变症状(密歇根神经病变筛查量表 A 部分)得到显著改善[19]。这种每周多次但非每日的治疗节奏, 既保证了治疗的持续性, 又避免了可能因每日刺激导致的细胞反应钝化。此外, 在针对糖尿病神经性溃疡的动物研究中, 虽然未明确指定治疗频率, 但研究强调了剂量(4~8 J/cm²)与氧化应激标志物改善及伤口愈合动态之间存在强剂量反应关系[48]。上述建议主要基于不同研究间治疗方案的间接比较, 证据等级有限。在临床中根据现有的证据建议在起始阶段可选用每周 3~5 次, 连续 2~4 周, 维持阶段若疼痛明显缓解, 可降为每周 2 次或每周 1 次避免过度治疗。若治疗 2 周后疗效平稳或下降, 可考虑暂停 1~2 周后再恢复。

7.2. 总疗程与长期疗效的维持

PDPN 作为一种慢性进展性疾病, 其 PBM 疗效的获得与巩固必然依赖于足够的总治疗次数。短期、零星的干预可能仅能暂时缓解症状, 而无法诱导持续的细胞功能改变。多项临床研究强调了足够疗程的

重要性。例如, 一项针对糖尿病神经缺血性足溃疡的研究显示, 采用 PBMT 治疗直至溃疡完全闭合, 平均愈合时间为 26 ± 11 天, 期间伴随着振动压力阈值的显著改善, 这提示了持续治疗对于诱导组织修复和神经功能改善的必要性[49]。另一项关于 PBM 治疗糖尿病远端对称性多发性神经病变的研究中, 患者接受了每周三次、共十次的治疗, 结果显示神经传导速度参数得到显著改善[33]。目前关于 PBM 长期维持治疗的研究几乎为空白。一项随机对照试验比较了低功率激光疗法与低频超声对糖尿病多发性神经病变的疗效, 虽然 PBM 组在生活质量改善方面显示出优势, 但研究也指出需要更大规模、更长随访期的试验来确认其长期临床效用[50]。初始疗程建议 10~15 次, 每周 3~5 次, 完成后再评估。若有效, 可尝试每 2~3 个月重复一个 6~8 次的短疗程, 或根据患者复发病规律个体化调整。目前不推荐无计划的无限期持续治疗。

8. 局部痛点照射与神经干/丛照射

在 PDPN 的临床管理中, PBM 的应用策略至关重要, 其中局部痛点照射与神经干/丛照射是两种核心且常结合使用的技术路径[37] [51]。动物实验显示, 直接照射坐骨神经区域可诱导镇痛、增加 NGF 和线粒体含量[37]。但需要注意的是, 该动物模型照射的是“神经主干”而非“痛点”。另一方面, 沿受累神经的体表投影路径(如腓总神经、胫神经、坐骨神经)或神经丛(腰骶丛)进行照射。PDPN 是糖尿病周围神经病变的主要表现之一, 常存在足部疼痛等症状[52]。PDPN 存在广泛的轴突病变和轴浆运输障碍, 沿神经走行照射可覆盖更长的病变节段, 促进整体神经修复和再生。一项小样本临床研究报道了沿下肢神经路径照射红外激光后, 神经传导速度和临床症状改善[53]。理论上, 痛点照射可快速缓解局部症状(对症), 神经干照射可促进神经整体修复(对因)。但目前无任何临床研究直接比较三种策略(痛点、神经干、联合)的疗效差异。现有文献中, 多数阳性结果的 PBM 研究采用的是多点照射(覆盖痛点 + 神经路径)[19], 但未设计对照组来分离各部位的独立贡献。基于有限证据和原理推断优先覆盖疼痛最明显的区域(痛点)。同时沿主要受累神经走行路径(如从腘窝至足底沿胫神经)进行移动式或序列式照射。避免在骨突、瘢痕、溃疡表面过度照射。

9. 基于患者特征的个体化参数方案构建框架

小纤维神经(A δ /C 纤维)末梢分布于表皮和真皮浅层(深度 $< 1 \sim 2$ mm), 其损伤是 PDPN 早期灼痛、刺痛及温度觉异常的主要病理基础。这一解剖特征决定了穿透深度较浅的红光(630~660 nm)即可有效覆盖靶区, 且能避免深层组织的非必要能量沉积。临床研究显示, 632.8 nm、3.1 J/cm² 的 LLLT 可显著降低血清 NSE 水平并改善疼痛评分[7], 同时提升维生素 D 和镁离子水平, 提示其对小纤维介导的疼痛具有多维度调节效应[8]。机制研究进一步证实, 660 nm、1.6 J/cm² 的 PBM 可通过诱导中枢阿片肽释放、上调坐骨神经 NGF 表达及调节线粒体 Parkin 蛋白, 促进神经结构恢复[37]。双波长 RCT 亦表明, 630 nm 联合 810 nm 照射(每周 3 次, 共 12 次)可显著改善触觉和神经病变症状[19]。小纤维神经损伤是 PDPN 早期最常见的症状, 因此根据现有的证据判断我推荐参数 630~660 nm 红光, 能量密度 2~4 J/cm², 足部及下肢远端照射, 每周 3 次。但目前证据主要来自 NSE 等间接标志物, 尚缺乏皮肤活检神经纤维密度的直接验证。大纤维神经(A β /A δ 有髓纤维)支配振动觉、位置觉及深部感觉, 其损伤以脱髓鞘和轴索变性为特征。由于受累神经干(如腓总神经、胫神经)位于深部组织, 需穿透力更强的近红外光(> 800 nm)。Khamseh 等(2011)采用低强度激光治疗 2 型糖尿病远端对称性多发性神经病变患者, 每周 3 次共 10 次, 治疗后神经电位振幅显著增加、神经传导速度改善[33]。动物实验表明, 904 nm、346 mW/cm² 的脉冲近红外光仅 4 次治疗即逆转了糖尿病大鼠的异常性疼痛并保护周围神经免受损伤[28]。830 nm 近红外光照射还可改善糖尿病模型的神经血管功能[54]。因此我推荐的参数为 830 nm 或 904 nm 近红外光, 能量密度 6~8 J/cm², 精准定位于神经干体表投影区, 每周 2 次, 以促进髓鞘再生和轴突传导恢复。当前大纤维疗效的证据以

神经传导速度为主要结局, 尚需组织病理学的直接修复证据支持。当 PDPN 患者同时存在小纤维和大纤维损伤时, 单一波长难以覆盖从表皮到深部神经干的全层靶区。联合应用红光与近红外光可实现浅层末梢与深层神经干的同步修复。动物实验证实, 660 nm 与 830 nm 双波长联合照射可将糖尿病小鼠的阴茎海绵体内压恢复至正常水平的 90%, 效果优于单一波长[54]。双波长 LED 治疗在骨关节炎模型中也显示出优于单一波长的组织修复效应[27]。建议 660 nm + 830 nm 双波长组合, 能量密度根据病变侧调整(小纤维为主 2~4 J/cm², 大纤维为主 6~8 J/cm²), 照射覆盖足部远端及神经干, 每周 2~3 次。双波长策略的优化配比尚无系统的剂量-效应研究, 目前建议主要基于不同波长穿透深度的物理原理和有限动物实验, 所以需要再进一步做临床实验的验证。根据疼痛特征的剂量来调整不同疼痛表型反映不同病理机制, 则需要据此精细调整 PBM 参数。自发性疼痛(烧灼感、电击样痛)源于受损 C 纤维异位放电和背根神经节高兴奋性, 推荐低能量密度(2~4 J/cm²), 通过模拟神经元生理放电频率调节离子通道、抑制异常兴奋, 每周 3~4 次。蓝光 40 Hz 脉冲刺激已被证实可改善脑损伤后的神经振荡恢复, 支持特定频率脉冲对神经系统的调节潜力[28]。痛觉过敏涉及脊髓背角中枢敏化和下行抑制减弱, 推荐中等能量密度(4~6 J/cm²)连续波近红外光, 持续 ATP 合成可增强抑制性中间神经元功能并下调 NF- κ B 通路, 照射覆盖疼痛区域及相应脊髓节段, 每周 2~3 次。异常性疼痛(冷/热诱发)与 TRPV1、TRPM8 通道敏化有关, 推荐高能量密度(6~8 J/cm²)近红外光, 利用光化学效应改变通道构象、减少钙离子内流, 靶向疼痛触发点, 每周 2 次。代谢异常和组织差异是影响 PBM 疗效的关键变量。血糖控制不佳(HbA1c > 8%)时, 高糖环境加剧氧化应激并削弱 PBM 神经保护作用, 推荐 PBM 联合 α -硫辛酸(600 mg/日)或辅酶 Q10 (100~200 mg/日)协同抗氧化[9]。PBM 联合药物可显著降低氧化应激指标并提高抗氧化酶水平。胰岛素抵抗患者, 推荐运动后即刻 830 nm 近红外光照射大肌群(4~6 J/cm²), 利用 PBM 独立于运动诱导肌肉糖原合成的效应协同改善胰岛素敏感性[55]。肥胖/皮下脂肪厚者, 脂肪层散射显著衰减光子, 应采用接触式探头压迫皮肤、延长照射至 15~20 分钟/部位, 并适当提高能量密度(6~8 J/cm²)。合并微血管病变或皮肤溃疡时, 需降低功率密度(<100 mW/cm²)避免热损伤, 可采用近红外(深部调控) + 红光(改善浅表微循环)组合。肤色深者黑色素竞争性吸收可见光, 应优先选择黑色素吸收系数低的近红外波段, 必要时适度提高能量密度以补偿衰减。上述推荐是基于现有证据的理论构建, 因此也有局限性, 各维度间可能存在交互效应, 独立考量的简化策略尚无法完全反映临床复杂性。该框架的临床效能需经前瞻性分层随机对照试验验证, 进一步地得到临床的验证。

10. 未来与展望

光生物调节疗法对痛性糖尿病周围神经病变具备良好的镇痛与神经修复潜力, 但从经验性应用迈向循证精准治疗仍面临多重瓶颈。其一为参数体系矛盾, 目前缺乏统一剂量标准, 导致研究结果难以汇总对比, 而临床个体化治疗又需依据患者疼痛表型、神经损伤程度及共病情况调整参数, 标准化与个体化难以平衡。其二是研用脱节, 基础研究已证实其通过调控线粒体功能、炎症、氧化应激发挥疗效, 但临床研究多仅验证有效性, 缺乏机制佐证, 且高质量临床试验不足。其三是转化受限, 具备动态监测、反馈调参功能的智能化、可穿戴一体化治疗技术仍处于研发阶段, 尚未实现临床落地。现有 PBM 参数选择仅凭症状与经验, 缺乏客观标准。可借助外周生化标志物判断病理分期指导调参: 炎症、氧化应激、神经损伤标志物升高分别对应抗炎、抗氧化、神经修复专属光疗方案。依靠标志物动态匹配参数, 能将传统经验试错转变为病理导向的精准个体化治疗。

参考文献

- [1] 中国研究型医院学会头痛与感觉障碍专业委员会, 李益明, 马柯, 等. 痛性糖尿病周围神经病变诊疗专家共识 (2025 年版) [J]. 中国疼痛医学杂志, 2025, 31(12): 881-890.

- [2] Sloan, G., Alam, U., Selvarajah, D. and Tesfaye, S. (2022) The Treatment of Painful Diabetic Neuropathy. *Current Diabetes Reviews*, **18**, e070721194556. <https://doi.org/10.2174/1573399817666210707112413>
- [3] Pop-Busui, R., Boulton, A.J.M., Feldman, E.L., Bril, V., Freeman, R., Malik, R.A., *et al.* (2016) Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, **40**, 136-154. <https://doi.org/10.2337/dc16-2042>
- [4] Marshall, A., Alam, U., Themistocleous, A., Calcutt, N. and Marshall, A. (2021) Novel and Emerging Electrophysiological Biomarkers of Diabetic Neuropathy and Painful Diabetic Neuropathy. *Clinical Therapeutics*, **43**, 1441-1456. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.03.020>
- [5] Mallick-Searle, T. and Adler, J. (2024) Update on Treating Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Review of Current US Guidelines with a Focus on the Most Recently Approved Management Options. *Journal of Pain Research*, **17**, 1005-1028. <https://doi.org/10.2147/jpr.s442595>
- [6] Pan, Y., Cao, Y., Chen, X., Chen, X., Lu, S., Zhuang, J., *et al.* (2025) Influence of MPO/NLRP3 Axis-Mediated Neutrophil Extracellular Traps on Diabetic Neuropathic Pain in a Mouse Model. *Anesthesia & Analgesia*, **143**, 391-404. <https://doi.org/10.1213/ane.00000000000007814>
- [7] M., A., Ummer V, S., Maiya, A.G., Hande, M. and V.S., B. (2020) Effect of Photobiomodulation on Serum Neuron Specific Enolase (NSE) among Patients with Diabetic Peripheral Neuropathy—A Pilot Study. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, **14**, 1061-1063. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.06.065>
- [8] Anju, M., Chacko, L., Chettupalli, Y., Maiya, A.G. and Saleena Ummer, V. (2019) Effect of Low Level Laser Therapy on Serum Vitamin D and Magnesium Levels in Patients with Diabetic Peripheral Neuropathy—A Pilot Study. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, **13**, 1087-1091. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.01.022>
- [9] Abdel-Wahhab, K.G., Daoud, E.M., El Gendy, A., Mourad, H.H., Mannaa, F.A. and Saber, M.M. (2018) Efficiencies of Low-Level Laser Therapy (LLLT) and Gabapentin in the Management of Peripheral Neuropathy: Diabetic Neuropathy. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, **186**, 161-173. <https://doi.org/10.1007/s12010-018-2729-z>
- [10] de Freitas, L.F. and Hamblin, M.R. (2016) Proposed Mechanisms of Photobiomodulation or Low-Level Light Therapy. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*, **22**, 348-364. <https://doi.org/10.1109/jstqe.2016.2561201>
- [11] Chung, H., Dai, T., Sharma, S.K., Huang, Y., Carroll, J.D. and Hamblin, M.R. (2011) The Nuts and Bolts of Low-Level Laser (Light) Therapy. *Annals of Biomedical Engineering*, **40**, 516-533. <https://doi.org/10.1007/s10439-011-0454-7>
- [12] Ayuk, S.M., Houreld, N.N. and Abrahamse, H. (2012) Collagen Production in Diabetic Wounded Fibroblasts in Response to Low-Intensity Laser Irradiation at 660 Nm. *Diabetes Technology & Therapeutics*, **14**, 1110-1117. <https://doi.org/10.1089/dia.2012.0125>
- [13] Cury, V., Moretti, A.I.S., Assis, L., Bossini, P., de Souza Crusca, J., Neto, C.B., *et al.* (2013) Low Level Laser Therapy Increases Angiogenesis in a Model of Ischemic Skin Flap in Rats Mediated by VEGF, HIF-1 α and MMP-2. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, **125**, 164-170. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2013.06.004>
- [14] Yu, N., Huang, L., Zhou, Y., Xue, T., Chen, Z. and Han, G. (2019) Near-Infrared-Light Activatable Nanoparticles for Deep-Tissue-Penetrating Wireless Optogenetics. *Advanced Healthcare Materials*, **8**, Article ID: 1801132. <https://doi.org/10.1002/adhm.201801132>
- [15] Nizamutdinov, D., Ezeudu, C., Wu, E., Huang, J.H. and Yi, S.S. (2022) Transcranial Near-Infrared Light in Treatment of Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 965788. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.965788>
- [16] Maiello, M., Losiewicz, O.M., Bui, E., Spera, V., Hamblin, M.R., Marques, L., *et al.* (2019) Transcranial Photobiomodulation with Near-Infrared Light for Generalized Anxiety Disorder: A Pilot Study. *Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery*, **37**, 644-650. <https://doi.org/10.1089/photob.2019.4677>
- [17] Cassano, P., Dording, C., Thomas, G., Foster, S., Yeung, A., Uchida, M., *et al.* (2018) Effects of Transcranial Photobiomodulation with Near-Infrared Light on Sexual Dysfunction. *Lasers in Surgery and Medicine*, **51**, 127-135. <https://doi.org/10.1002/lsm.23011>
- [18] Wang, X., Tian, F., Soni, S.S., Gonzalez-Lima, F. and Liu, H. (2016) Interplay between Up-Regulation of Cytochrome-C-Oxidase and Hemoglobin Oxygenation Induced by Near-Infrared Laser. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 30540. <https://doi.org/10.1038/srep30540>
- [19] Ebadi, S.A., Tabeie, F., Tavakoli, S. and Khalili, S. (2023) Effects of Photobiomodulation with Two Wavelengths of 630 and 810 nm on Diabetic Neuropathy. *Journal of Lasers in Medical Sciences*, **14**, e22. <https://doi.org/10.34172/jlms.2023.22>
- [20] Hosokawa, T. and Kawabata, Y. (2012) [Pain Treatment with Low Reactive Level Laser Therapy (LLLT)]. *Masui: The Japanese Journal of Anesthesiology*, **61**, 718-727. (In Japanese)
- [21] Anju, M., Saleena Ummer, V., Maiya, A.G. and Hande, M. (2019) Low Level Laser Therapy for the Patients with Painful Diabetic Peripheral Neuropathy—A Systematic Review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*,

- 13, 2667-2670. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.07.035>
- [22] Lin, L., Li, J., Lin, J., Tang, S. and Li, Y. (2021) Effectiveness and Safety of Low-Level Laser Therapy in Diabetic Peripheral Neuropathy: A Protocol for a Systematic Review and Meta-Analysis. *Systematic Reviews*, **10**, Article No. 96. <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01656-y>
- [23] Zinman, L.H., Ngo, M., Ng, E.T., *et al.* (2004) Low-Intensity Laser Therapy for Painful Symptoms of Diabetic Sensorimotor Polyneuropathy: A Controlled Trial. *Diabetes Care*, **27**, 921-924.
- [24] Huang, Y., Sharma, S.K., Carroll, J. and Hamblin, M.R. (2011) Biphasic Dose Response in Low Level Light Therapy—An Update. *Dose-Response*, **9**, 602-618. <https://doi.org/10.2203/dose-response.11-009.hamblin>
- [25] Huang, Y., Chen, A.C.H., Carroll, J.D. and Hamblin, M.R. (2009) Biphasic Dose Response in Low Level Light Therapy. *Dose-Response*, **7**, 358-383. <https://doi.org/10.2203/dose-response.09-027.hamblin>
- [26] Kumar C G, S., Maiya, A.G., Hande, H.M., Vidyasagar, S., Rao, K. and K.V, R. (2015) Efficacy of Low Level Laser Therapy on Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. *Laser Therapy*, **24**, 195-200. <https://doi.org/10.5978/islsm.15-or-12>
- [27] Kurhaluk, N., Tomin, V., Kołodziejska, R. and Tkaczenko, H. (2026) Photobiomodulation and Low-Level Laser Therapy as Complementary Strategies in Diabetes Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, **27**, Article 2078. <https://doi.org/10.3390/ijms27042078>
- [28] Baskaran, P., Mohandass, A., Gustafson, N., Bennis, J., Louis, S., Alexander, B., *et al.* (2022) Evaluation of a Polymer-Coated Nanoparticle Cream Formulation of Resiniferatoxin for the Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. *Pain*, **164**, 782-790. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002765>
- [29] Hsieh, Y., Hong, C., Chou, L., Yang, S. and Yang, C. (2014) Fluence-Dependent Effects of Low-Level Laser Therapy in Myofascial Trigger Spots on Modulation of Biochemicals Associated with Pain in a Rabbit Model. *Lasers in Medical Science*, **30**, 209-216. <https://doi.org/10.1007/s10103-014-1654-9>
- [30] 帕吾孜亚·阿布力孜, 邹浩南, 董昊, 等. 低能量激光对高糖介导的巨噬细胞炎性衰老的作用研究[J]. 国际口腔医学杂志, 2026, 53(2): 176-188.
- [31] Kim, S. and Jeong, S. (2013) Effects of Temperature-Dependent Optical Properties on the Fluence Rate and Temperature of Biological Tissue during Low-Level Laser Therapy. *Lasers in Medical Science*, **29**, 637-644. <https://doi.org/10.1007/s10103-013-1376-4>
- [32] Yin, Y., Huang, Z., Li, Y., Chen, Y., Cheng, K., Deng, H., *et al.* (2025) Effectiveness of 10.6- μ m Laser Therapy for Diabetic Peripheral Neuropathy: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Complementary Therapies in Medicine*, **95**, Article ID: 103259. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2025.103259>
- [33] Khamseh, M.E., Kazemikho, N., Aghili, R., Forough, B., Lajevardi, M., Hashem Dabaghian, F., *et al.* (2011) Diabetic Distal Symmetric Polyneuropathy: Effect of Low-Intensity Laser Therapy. *Lasers in Medical Science*, **26**, 831-835. <https://doi.org/10.1007/s10103-011-0977-z>
- [34] de Lima, F.M., Moreira, L.M., Villaverde, A.B., Albertini, R., Castro-Faria-Neto, H.C. and Aimbire, F. (2010) Low-level Laser Therapy (LLLT) Acts as Camp-Elevating Agent in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Lasers in Medical Science*, **26**, 389-400. <https://doi.org/10.1007/s10103-010-0874-x>
- [35] Zinman, L.H., Ngo, M., Ng, E.T., Nwe, K.T., Gogov, S. and Bril, V. (2004) Low-Intensity Laser Therapy for Painful Symptoms of Diabetic Sensorimotor Polyneuropathy. *Diabetes Care*, **27**, 921-924. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.4.921>
- [36] Keshri, G.K., Gupta, A., Yadav, A., Sharma, S.K. and Singh, S.B. (2016) Photobiomodulation with Pulsed and Continuous Wave Near-Infrared Laser (810 nm, Al-Ga-As) Augments Dermal Wound Healing in Immunosuppressed Rats. *PLOS ONE*, **11**, e0166705. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166705>
- [37] da Silva Oliveira, V.R., Cury, D.P., Yamashita, L.B., Esteca, M.V., Watanabe, I., Bergmann, Y.F., *et al.* (2018) Photobiomodulation Induces Antinociception, Recovers Structural Aspects and Regulates Mitochondrial Homeostasis in Peripheral Nerve of Diabetic Mice. *Journal of Biophotonics*, **11**, e201800110. <https://doi.org/10.1002/jbio.201800110>
- [38] Kamal, A., Salman, B., AR, N.H. and Samsudin, A.R. (2020) Management of Dry Socket with Low-Level Laser Therapy. *Clinical Oral Investigations*, **25**, 1029-1033. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03393-3>
- [39] Lazovic, M., Ilic-Stojanovic, O., Kocic, M., Zivkovic, V., Hrkovic, M. and Radosavljevic, N. (2014) Placebo-Controlled Investigation of Low-Level Laser Therapy to Treat Carpal Tunnel Syndrome. *Photomedicine and Laser Surgery*, **32**, 336-344. <https://doi.org/10.1089/pho.2013.3563>
- [40] Assis, L., Moretti, A.I.S., Abrahão, T.B., Cury, V., Souza, H.P., Hamblin, M.R., *et al.* (2012) Low-Level Laser Therapy (808 Nm) Reduces Inflammatory Response and Oxidative Stress in Rat Tibialis Anterior Muscle after Cryolesion. *Lasers in Surgery and Medicine*, **44**, 726-735. <https://doi.org/10.1002/lsm.22077>
- [41] Barbora, A., Bohar, O., Sivan, A.A., Magory, E., Nause, A. and Minnes, R. (2021) Higher Pulse Frequency of Near-Infrared Laser Irradiation Increases Penetration Depth for Novel Biomedical Applications. *PLOS ONE*, **16**, e0245350.

- <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245350>
- [42] Rocha, I.R.C., Ciená, A.P., Rosa, A.S., Martins, D.O. and Chacur, M. (2017) Photobiostimulation Reverses Allodynia and Peripheral Nerve Damage in Streptozotocin-Induced Type 1 Diabetes. *Lasers in Medical Science*, **32**, 495-501. <https://doi.org/10.1007/s10103-016-2140-3>
- [43] Jensen, T.S. and Finnerup, N.B. (2014) Allodynia and Hyperalgesia in Neuropathic Pain: Clinical Manifestations and Mechanisms. *The Lancet Neurology*, **13**, 924-935. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(14\)70102-4](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(14)70102-4)
- [44] da Silva, T.G., Ribeiro, R.S., Mencalha, A.L. and de Souza Fonseca, A. (2023) Photobiomodulation at Molecular, Cellular, and Systemic Levels. *Lasers in Medical Science*, **38**, Article No. 136. <https://doi.org/10.1007/s10103-023-03801-6>
- [45] Afhami, M., Hamblin, M.R., Hashemi, M., Azarshin, S.Z., Mohaghegh Shalmani, L., Razavi, M., *et al.* (2025) Effects of Photobiomodulation on Nervous System Disorders: A Narrative Review. *Journal of Lasers in Medical Sciences*, **16**, e37. <https://doi.org/10.34172/jlms.2025.37>
- [46] Zhang, P., Yao, L., Yang, T., Lou, Y., Xu, W., Jiang, W., *et al.* (2025) Revealing Neural Resonance in Neuronal Ensembles through Frequency Response Tests. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 43188. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-21252-7>
- [47] Vieira, W.F., Malange, K.F., de Magalhães, S.F., Lemes, J.B.P., dos Santos, G.G., Nishijima, C.M., *et al.* (2022) Anti-Hyperalgesic Effects of Photobiomodulation Therapy (904 Nm) on Streptozotocin-Induced Diabetic Neuropathy Imply MAPK Pathway and Calcium Dynamics Modulation. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 16730. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-19947-2>
- [48] Karkada, G., Maiya, G.A., Arany, P., KG, M.R., Adiga, S. and Kamath, S.U. (2022) Dose-Response Relationship of Photobiomodulation Therapy and Oxidative Stress Markers in Healing Dynamics of Diabetic Neuropathic Ulcers in Wistar Rats. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, **22**, 393-400. <https://doi.org/10.1007/s40200-022-01157-2>
- [49] Maiya, A.G., Kumar, A.S., Hazari, A., Jadhav, R., Ramachandra, L., Hande, H.M., *et al.* (2018) Photobiomodulation Therapy in Neuroischaemic Diabetic Foot Ulcers: A Novel Method of Limb Salvage. *Journal of Wound Care*, **27**, 837-842. <https://doi.org/10.12968/jowc.2018.27.12.837>
- [50] Almasi, M.H., Mosadeghi, N., Safarian, A., Almasi, P.H., Salehi, S.A., Ebrahimabadi, Z., *et al.* (2025) Effectiveness of Low-Power Laser Therapy and Low-Frequency Ultrasound in Reducing Pain in Patients with Diabetic Polyneuropathy: A Randomized Controlled Trial. *Lasers in Medical Science*, **40**, Article No. 503. <https://doi.org/10.1007/s10103-025-04720-4>
- [51] Didangelos, T., Doupis, J. and Veves, A. (2014) Painful Diabetic Neuropathy: Clinical Aspects. *Handbook of Clinical Neurology*, **126**, 53-61. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53480-4.00005-9>
- [52] Almuhammad, H., Ponirakis, G., Khan, A., *et al.* (2018) Diabetic Neuropathy and Painful Diabetic Neuropathy: Cinderella Complications in South East Asia. *Journal of the Pakistan Medical Association*, **68**, 85-89.
- [53] 周帆, 劳丹华, 李廷尉, 等. 890 nm 红外激光治疗糖尿病周围神经病变的效果[J]. 中国当代医药, 2021, 28(5): 68-7081.
- [54] Anita, L., Choi, M., Yin, G.N., Ock, J., Kwon, M., Hong, S., *et al.* (2025) Photobiomodulation Therapy for Diabetic Erectile Dysfunction Targeting Neuroinflammation and Neurovascular Regeneration. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 20513. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-04873-w>
- [55] Vitoriano, N.A.M., Mont'Alverne, D.G.B., Martins, M.I.S., Silva, P.S., Martins, C.A., Teixeira, H.D., *et al.* (2019) Comparative Study on Laser and LED Influence on Tissue Repair and Improvement of Neuropathic Symptoms during the Treatment of Diabetic Ulcers. *Lasers in Medical Science*, **34**, 1365-1371. <https://doi.org/10.1007/s10103-019-02724-5>