

## 激光技术在血栓消融中的应用与进展

付博<sup>1,2</sup>, 赵小丽<sup>1</sup>, 张晗<sup>1</sup>, 徐立军<sup>1\*</sup><sup>1</sup>北京航空航天大学仪器科学与光电工程学院, 北京 100191;<sup>2</sup>北京航空航天大学医学科学与工程学院, 北京 100191

**摘要** 激光具有高亮度、高方向性、高能量、高光束质量等优点,已被广泛应用于工业、传感、通信和医疗等领域,尤其是在医学领域已被用于治疗血管疾病。血栓是一种严重的血管疾病,发病机理较为复杂。血栓会导致血管内血液堵塞,器官供血不足,严重危害人体生命健康。激光技术的快速发展推动了激光医疗的研究进展,脉冲激光以其较高的重复频率、高能量、高峰值功率等优点,在治疗血栓方面具有广阔的应用前景。激光作用于血栓主要通过其与生物组织之间发生的光化学效应、光热效应和光机械效应实现激光溶栓。本文综述了激光在血栓消融方面的应用现状,主要从体外及临床治疗方面进行总结,归纳了激光溶栓的应用进展以及未来可能的发展方向。

**关键词** 激光技术; 血栓消融; 光化学效应; 光热效应; 光机械效应

**中图分类号** TN249; R543

**文献标志码** A

**DOI:** 10.3788/CJL202249.1907001

## 1 引言

自 1960 年梅曼发明激光器以来,激光器就以其高光束质量、高能量、强相干性在光纤传感、相干探测、光谱学以及工业等领域被广泛应用。脉冲激光具有峰值功率高、作用时间短的优点,常被作为冷光源使用。1961 年,首次出现了光纤激光器的报道。在该报道中,研究人员利用芯径为 300  $\mu\text{m}$  的多模掺铒光纤作为增益介质,产生了 1060 nm 激光<sup>[1]</sup>。光纤激光器的快速发展推动了光纤通信、光纤传感以及激光加工等领域的高速发展。

在医学领域,利用不同波段和不同功率的激光可以进行不同的操作,如:可以利用激光切割、分离、汽化组织,还可以利用激光进行止血、凝固、封闭、碎石等操作<sup>[2-6]</sup>。激光在医疗领域具有巨大的应用潜力<sup>[7-9]</sup>,激光诱导间质肿瘤热疗法就是激光在肿瘤治疗方面的一项新技术<sup>[10]</sup>。脉冲激光具有优异的性能,尤其是在治疗血管病变上具有独特优势,其以强大能量使病变部位组织迅速消融,从而达到清理病变组织的目的。血管疾病包括动脉、静脉及毛细血管的结构形态出现异常,会对人体造成非常严重的危害。血栓是诱发心脑血管疾病的主要因素,包括动脉血栓和静脉血栓。血栓一旦形成,其所在部位的血液运输就会受阻,导致其他器官供血不足。不同部位形成的血栓以及血栓面积的不同,会对机体造成不同程度的危害,而血栓一旦脱

落就会导致肢体功能丧失,甚至需要截肢,严重时还会危及生命。因此,及时快速有效地进行溶栓治疗是减小血栓危害的重要方法。

目前,国际上用于治疗血栓的方法主要有 4 种,即药物溶栓、机械取栓、超声溶栓以及激光溶栓。不同的溶栓方式有不同的优缺点,适用于不同的血栓部位及血栓形态。溶栓药物主要作用于血管的内源性纤溶系统。纤溶酶原在血管内的主要作用是生成纤溶酶,之后将血管内的纤维蛋白原分解成可溶性产物<sup>[11]</sup>。药物溶栓法要求药物能对血栓进行快速消融,且对血栓具有特定的选择性,不会引起出血性并发症。此外,溶栓药物不应出现过敏反应,半衰期应尽量短,用药次数尽量少,以减小对血脑屏障的影响。溶栓药物对于早期血栓具有良好的治疗效果,可以极大地降低致残率和死亡率,且对机体的创伤较小;但其起效较慢,完全溶栓率较低,而且目前的溶栓药物所带来的副作用如出血事件难以避免,是制约溶栓药物发展的重要因素<sup>[11]</sup>。

机械取栓,即使用取栓装置从病变部位进行取栓,只能对特定部位的血栓进行操作。手术取栓具有效果迅速显著、完全溶栓率较高等优点。取栓装置对取栓效果的影响很大,而且通过有创的方式进行取栓,增加了术后感染的风险,临床预后效果较差。随着血管内支架的应用,逐渐延伸出了 Solitaire 取栓器和 Trevo 取栓器,这使得血管开通的成功率大大提升,相比于药

收稿日期: 2022-05-03; 修回日期: 2022-06-09; 录用日期: 2022-07-22

基金项目: 国家自然科学基金(62071016, 62111530239)、北京市自然科学基金(4202044)

通信作者: \*lijunxu@buaa.edu.cn

物溶栓可以在很大程度上降低致死率。机械取栓主要通过血管内造影图像的引导将导丝从股动脉穿到血栓部位,取栓器械或吸栓器械通过血管导丝到达目标位置并将血栓取出,使血流获得再通。此外,旋磨术和球囊技术的发展也促进了机械取栓的发展。机械取栓与药物溶栓相结合可以作为溶栓未来进一步发展的手段。此外,通过控制药物溶栓的剂量还可以加快取栓。目前,机械取栓法已被广泛用于心血管血栓手术和脑血管卒中手术。

超声溶栓于 1956 年被引入医学领域。根据频率的大小,可将超声分为高频超声和低频超声。频率在 kHz 级别的低频超声常被用于医学领域。超声消融的作用机理分为直接作用和间接作用,起作用的主要是机械效应(振动作用)和空化效应(产生微小气泡),以及该过程中产生的热效应、微泡变形爆破等。其根本的作用原理是利用超声波在血栓中产生空化效应和机械应力,将血栓粉碎成很小的颗粒,之后通过体内的新陈代谢实现血管的再通<sup>[12]</sup>。超声溶栓的效果受超声频率、发射功率、占空比以及声压等因素的影响。相关研究显示:超声频率与血栓的消融效果成反比,低频噪声更有利于血栓消融;超声功率与血栓的消融效果成正比,适当增大超声的发射功率,可以改善血栓的消融效果<sup>[13]</sup>。

不同的生物组织具有吸收不同特定波长激光的特性。将特定波长的激光作用于血栓,破坏生物组织的分子键或直接通过热作用消融组织,达到溶栓的目的,此即为激光溶栓的作用机理。由于连续激光相比于脉冲激光会形成更多的热量积累,对周边生物组织的破坏更大,因此大多数使用连续激光进行激光消融的尝试都被放弃了。目前,应用于激光溶栓的激光多为脉冲激光。激光溶栓与激光波长、激光功率密切相关。脉冲激光具有高强度、高精度、对周围组织破坏性小、溶栓效果好且术后并发症少等优点,因而被广泛应用于临床医学。

## 2 激光溶栓原理

激光溶栓的作用机理主要分为光化学效应、光热效应和光机械效应。脉冲激光极高的分子功率可对生物组织产生微爆效应,从而极大地减小了热扩散效应对周围组织的损伤<sup>[14]</sup>。光纤激光器的光束质量和准直特性较好,且具有较高的能量密度和较低的损耗,是激光医疗的理想选择。人体组织中含量最大的成分是水。从图 1 可以看出,生物组织在不同的波段具有不同的吸收峰值,血红蛋白和水分子具有不同的吸收特性,水分子在  $2\ \mu\text{m}$  波段具有较强的吸收峰值。目前  $2\ \mu\text{m}$  波段光纤激光器已实现了全光纤化。水对  $2\ \mu\text{m}$  激光的吸收强度较高,适当调节激光的功率和重复频率可以改变穿透深度。与  $1.5\ \mu\text{m}$  波段的掺铒光纤激光一样, $2\ \mu\text{m}$  激光不会与血红蛋白发生反应,也不会

对皮肤组织产生其他副作用。其他波段的激光对不同的生物组织(如黑色素和血红蛋白)具有不同的吸收峰值,利用该吸收特性,可将不同波段的激光应用于不同的医学领域,如医疗美容、激光溶栓等。

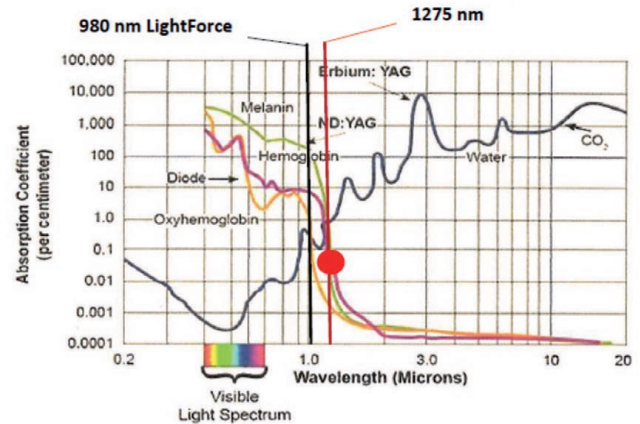


图 1 组织中的不同组分对不同波长红外光的吸收<sup>[15]</sup>

Fig. 1 Absorption of different components in biological tissue on different wavelengths of infrared light<sup>[15]</sup>

由图 1 可见,水和血红蛋白具有不同的吸收波段和峰值,而且随波长增加显示出了不同的吸收趋势。在激光溶栓过程中,为了获得更高的能量转换效率,通常选择能被水或血红蛋白高度吸收的波长。典型的血红蛋白吸收波长为 532、810、940、980、1064 nm,典型的水吸收波长为 1320、1470、1500、1920、1940 nm。目前,临床上已将不同波长的激光用于激光溶栓<sup>[16-18]</sup>。

### 2.1 激光消融的机理

根据增益介质的不同,激光器可以分为固体激光器和光纤激光器。光纤激光器具有光束质量好、稳定性高、损耗小且易于散热的优点,已成为当前医用激光器的主力军。

激光的产生有三大要素,即泵浦源、增益介质和谐振腔。根据产生的激光是否连续,可将激光分为连续激光和脉冲激光。相比于连续激光,脉冲激光需要在谐振腔内加入调制器件对腔内增益或损耗进行周期性调制,使纵模的频率间隔相同并且各模式之间的相位差保持恒定,从而输出脉冲序列。锁模激光器的基本结构如图 2(a)所示。输出脉冲的方式有调 Q 和锁模,二者的实现方式不同,所获得的脉冲宽度一般也不相同,但均通过调制来控制腔内的增益或损耗。

锁模产生的脉冲序列如图 2(b)、(c)所示。激光器的锁模是指输出光谱纵模之间的相位是相互锁定的。激光器锁模后,相邻光谱纵模的相位差固定,如图 2(b)所示。光谱在时域上表现为周期性脉冲序列,如图 2(c)所示。

激光主要通过三种效应<sup>[20]</sup>(光化学效应、光热效应和光机械效应)作用于生物组织,如图 3 所示。激光主要通过破坏、汽化、碳化、消融等一系列过程对血管内的血栓进行消除,最终实现激光溶栓的目的。

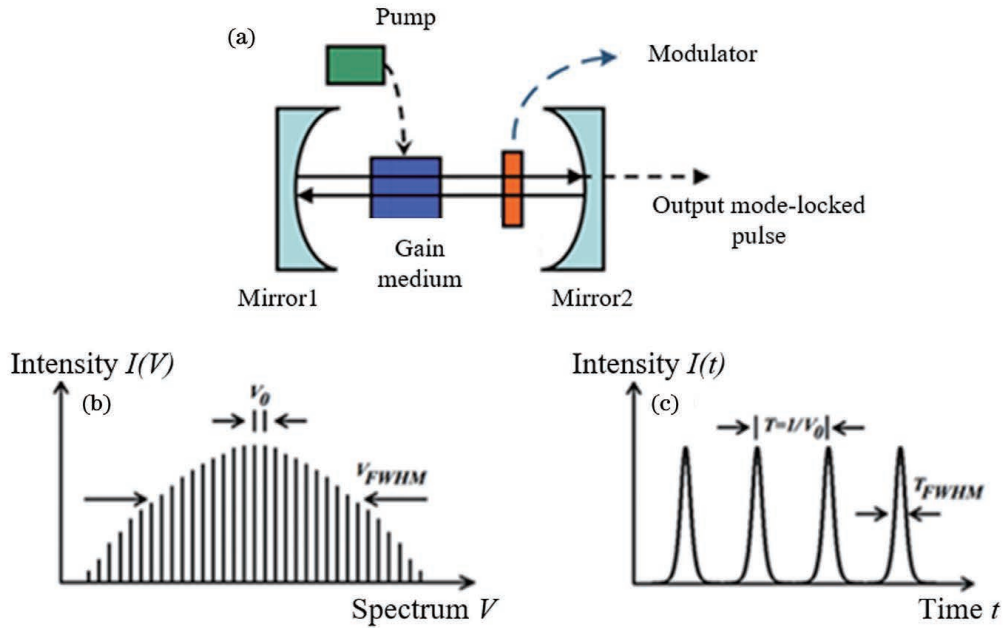


图 2 锁模激光器的基本结构及输出<sup>[19]</sup>。(a)锁模激光器的基本结构;(b)频域光谱;(c)时域脉冲序列

Fig. 2 Basic structure of mode-locked laser and output<sup>[19]</sup>. (a) Basic structure of mode-locked laser; (b) spectrum in frequency domain; (c) pulse sequence in time domain

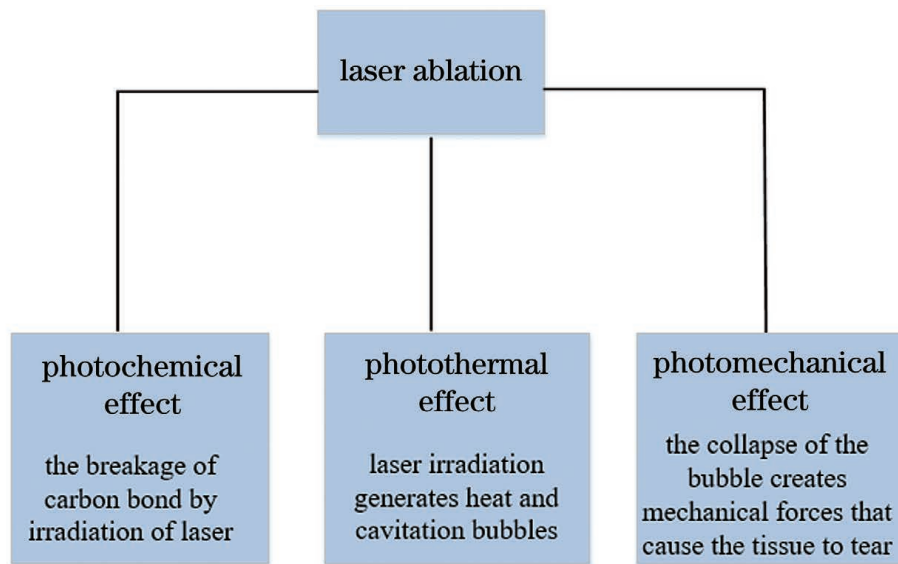


图 3 激光溶栓的作用机理

Fig. 3 Mechanism of laser thrombolysis

早期的激光溶栓术采用连续激光清除动脉阻塞。Crea 等<sup>[21]</sup>采用连续激光对狗的冠状动脉血栓进行了再通实验,结果显示,只有少量血栓被清除,而且激光输送部位的组织有烧焦的迹象。连续激光不会将产生的热量限制在目标区域,热量会从目标区域扩散出去,导致组织出现热坏死,甚至将周围组织烧焦,进而导致强烈的血管痉挛和血栓形成。因此,在后来的研究中,科研人员尝试使用脉冲激光对血栓进行消融。Srinivasan 等<sup>[22]</sup>使用超短准分子脉冲激光在聚合物材料中实现了精准切割,而且没有出现相邻热效应。这种使用脉冲激光来限制热效应的方法也可以用于消融组织。极限脉冲长度由材料的热弛豫时间决定。热弛

豫时间是热量从照射组织内扩散出来的时间,由组织的热扩散率和体积决定。当激光能量以短于热弛豫时间的脉冲沉积时,热量会积聚并达到高温,使得烧蚀事件在热量扩散出辐照组织之前发生。这种对热量进行限制的方法可以减少激光对邻近组织造成的热损伤<sup>[23]</sup>。当脉冲宽度大于热弛豫时间时,组织会由于热扩散而产生非特异性热损伤。

为了模拟激光脉冲在组织消融中的作用机理,2017 年,Herzog 等<sup>[24]</sup>采用 355 nm 纳秒脉冲激光研究了光纤包层直径对浸泡在四环素抗生素溶液中的猪主动脉血栓消融动力学的影响。他们通过在烧蚀区域增加一个后刚性界面(增大包层直径)来控制瞬态压力,

从而提高烧蚀消融率并降低组织的破坏效应。在此基础上,他们利用有限元方法进行了血栓消融的数值模拟,研究了该方案中瞬态压力的传播规律。产生的瞬态声压在热弹性和线性约束下分别服从 Pennes 热扩散方程和波动方程,即

$$\rho C_p \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla(k \Delta T) + Q_s + Q_p + Q_m, \quad (1)$$

$$\nabla^2 p - \frac{1}{c^2} \frac{\partial p}{\partial t^2} = \frac{-\beta}{C_p} \frac{\partial H}{\partial t}, \quad (2)$$

式中: $\rho$  为介质的密度; $C_p$  为比热容; $T$  为温度; $t$  为时间; $k$  为热膨胀系数; $Q_s$ 、 $Q_p$  和  $Q_m$  分别为吸收的光能、代谢活动的热源以及由血液灌注产生的热损失,后两者由于脉冲持续时间短和激光脉冲强度高可被忽略; $p$  为压力; $c$  为被烧蚀介质中的声速; $\beta$  为体积热膨胀; $H$  为单位体积单位时间内沉积在介质中的热能。

在以上模型的基础上,根据不同的生物组织、不同的激光脉冲参数,合理设置模型中各参数的值,可对激光烧蚀过程中产生的声压进行模拟。

理论和实验结果表明,延长光纤包层的直径可以显著提高烧蚀效率,减少组织附带的损伤。实现这种改善的物理过程是瞬态压力反向反射到组织中以及空化气泡爆炸前的重塑。该研究揭示了脉冲激光在不增加能量成本的情况下提高消融效率的潜力,同时提高了介入医疗程序的安全性。

大多数情况下使用在可见光范围的激光(如 603 nm 激光)进行血栓消融,因为它们具有较高的效率和光学穿透深度。保持能量不变并增加脉冲持续时间可以降低激光功率。更长的脉冲持续时间会降低由空化气泡破裂产生的声波压力,该声波已被证明会在体内产生动脉损伤,而且更长的脉冲持续时间也可以减小声学事件对组织的机械损伤。此外,更长的脉冲持续时间有助于激光发射到更细的传输光纤中<sup>[25]</sup>,而不会接近石英的光击穿阈值。

## 2.2 光化学效应

激光作用于生物体后会产生一定的理化反应或化学催化、定向反应,生物组织吸收激光能量并将一部分能量用于断裂或形成化学键,最终产生新的稳定产物。

生物大分子吸收激光光子能量后会引引起组织内部的一系列化学作用,这些化学作用被称为激光的化学效应。激光的化学作用包括光致分解、光致氧化、光致聚集以及光致敏化等。在低功率密度(典型的功率密度为  $1 \text{ W/cm}^2$ )和长时间(秒以上或连续波)曝光下,光化学效应就会发生。

光化学效应主要发生在短波长激光溶栓过程中。根据全血的吸收光谱曲线,峰值波长为 200、240、275、342 nm 的激光容易破坏蛋白质分子,导致血红蛋白失去生物活性。波长在 800 nm 以上的激光会降低血液的携氧能力,波长在 630~670 nm 之间的激光具有最

好的溶栓效果。一个蛋白质的一级结构中有很多化学键,如果低能级激光的频率很高,蛋白质分子吸收的光子能量超过峰值中某些化学键的能量,就可能会对化学键造成损伤,甚至使化学键断裂。光子-键能公式为

$$N_A hc/\lambda = E_1 + E_2, \quad (3)$$

式中: $E_1$  表示化学键能; $E_2$  表示弛豫过程中传递出去的能量; $\lambda$  为入射光波长; $h$  为普朗克常量; $c$  表示光速; $N_A$  是阿伏伽德罗常数。式(3)等号左侧表示蛋白质吸收的光子能量。

全血吸收光谱曲线的峰值波长分别为 200、240、275、342、416、540、578 nm,根据式(1),这些波长的激光可以使键能  $E_1$  小于光子能的化学键发生断裂。200、240、275、342 nm 波长的低能级激光可以破坏蛋白质的一些化学键,进而破坏蛋白质结构;而 416、540、578 nm 波长的低能级激光的光子能量低于蛋白质的普通化学键能  $E_1$ ,对蛋白质结构的破坏很小<sup>[26]</sup>。由以上分析可知,短波长激光主要通过光化学效应使化学键断裂,进而实现激光溶栓。

## 2.3 光热效应

激光的光能转换为热能后可使组织温度升高,当温度高于人体温度时,就会对组织产生影响。人体的正常温度为  $37 \text{ }^\circ\text{C}$ ,当温度达到  $50 \text{ }^\circ\text{C}$  时,人体的酶活性就会减弱,出现细胞固定现象;当温度超过  $60 \text{ }^\circ\text{C}$  时,生物组织中的蛋白质就会受热变质,发生凝结;当温度达到  $100 \text{ }^\circ\text{C}$  时,组织中的水分子会发生汽化和分解;当温度达到  $150 \text{ }^\circ\text{C}$  时,组织就会发生碳化;当温度达到  $300 \text{ }^\circ\text{C}$  时,生物组织就开始消融。激光的生物热作用按照热效应的不同可以分为过热、凝结、汽化、碳化和熔融,这几个热效应对生物组织的热损伤也不同<sup>[27]</sup>。各种热效应的影响如图 4 所示。

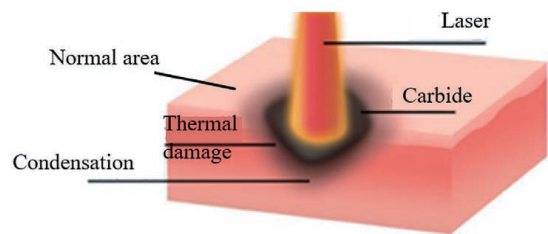


图 4 各种热效应区域的分布<sup>[28]</sup>

Fig. 4 Distribution of various thermal effect regions<sup>[28]</sup>

激光的热效应表现为何种形式主要取决于激光的特性,包括激光的输出模式、波长、功率、曝光时间以及聚焦程度等,其次取决于生物组织的光学和热学性质<sup>[29]</sup>。多项体外及体内实验表明:使用脉冲激光能限制热效应的产生,而极限脉冲长度由材料的热弛豫时间决定。当激光能量在短于热弛豫时间的脉冲内沉积时,组织将会因获得热积累而升温,并在热量扩散出去之前就发生烧蚀。这种热限制可以减少邻近组织的热损伤<sup>[23]</sup>。血管结构的热弛豫时间为 ms 量级,因

此脉冲持续时间小于 1 ms 的激光产生的热损伤会很小。

组织损伤的空间范围和程度主要取决于激光强度、暴露时间和组织内沉积热量的位置。激光能量沉积不仅仅是激光参数(如波长、功率密度、曝光时间、光斑大小和重复频率)的函数,还在很大程度上取决于光学组织的性质,如吸收系数和散射系数。组织的热学性质(如热容和热导率)常被用于描述热储存和热转移。

在微观层面上,热效应起源于分子振动-旋转带的体吸收,温度的升高是由光子的能量向动能转移引起的。在生物组织中,吸收系数在很大程度上取决于入射激光的波长。在热相互作用中,水分子的吸收起着重要作用。在可见光范围内,水的吸收系数极小;但在红外光波段内,水分子是主要的吸收剂,吸收系数会增大几个数量级,如图 1 所示。因此,长波长激光器是热作用的典型代表。在激光溶栓过程中,水分子吸收光能,通过分子振动产生热量,当热量积聚到一定程度时,就会使血栓发生损伤、烧蚀,甚至碳化;然后通过血液或生理盐水的注入冲刷,就可使堵塞的血管恢复通畅。

热量的产生由激光参数和组织的特性(辐照度、曝光时间和吸收系数)决定。吸收系数本身是激光波长的函数。热传输仅由组织本身的特性(如热导率和热容量)决定。热效应最终取决于组织种类和组织内部达到的温度<sup>[30]</sup>。

在生物医学领域,很难用一个精确的温度来区分激光对组织造成的损伤是否可逆,因为细胞损伤和坏死的临界温度是由激光功率以及激光作用于组织的时间共同决定的<sup>[31-33]</sup>。

## 2.4 光机械效应

当脉冲能量很高时,冲击波的副作用就会很严重,表现为激光作用于生物组织并使其产生振动、伸缩等现象。这是由于机械效应与组织吸收的能量呈线性关系。当激光束聚焦于组织内部而不是组织表面时,就会发生空化作用,即产生气泡(气泡由空气组成,主要是水蒸气和二氧化碳),气泡又扩散到周围组织中。在光致破裂过程中,组织被机械力撕裂,冲击波和空化效应传播到相邻组织,导致相邻组织被机械力损伤。这个现象通常是不希望产生的,但却又难以避免,而且空化效应比冲击波更易损伤组织<sup>[31]</sup>。综上,激光溶栓过程中的光机械效应主要是通过气泡空化以及撕裂组织实现的。

在激光溶栓过程中,激光与血栓二者之间的相互作用是一种或多种效应的组合,并且各种生物效应之间没有明确的界限。必须要说明的是,曝光是决定相互作用机理多样性的主要参数,而激光作用于生物组织产生的热效应是产生损伤的主要因素。在应用激光进行治疗时,既要利用热效应对生物组织进行作

用,又要尽量避免热效应对周围生物组织带来的热损伤。

根据入射到细胞或组织中的光子密度(分为弱光和强光),一般可将光与生物组织的相互作用过程分为单光子作用过程和多光子作用过程。光与细胞或组织的相互作用大部分是由线性吸收引起的,也就是单光子作用过程。连续激光和长脉冲激光由于峰值功率不高,一般在与组织相互作用过程中显示的是线性作用,表现为单光子吸收过程。当入射光足够强时,会产生非线性效应,产生新频率分量的光。超短脉冲(尤其是飞秒脉冲)激光所具有的高峰值功率带来了高光子密度,在生物组织与光子作用时会产生非线性吸收现象,此时主要是多光子吸收在起作用。长脉冲和短脉冲激光与组织相互作用均会产生热效应,而超短脉冲(飞秒脉冲)的窄脉宽特性使得其与组织的作用时间极短,远短于热平衡时间,它与传统的纳秒激光或皮秒激光相比产生的热积累更低,能量被集中在很小的区域,且不会传递到区域外,因而减小了热效应对生物组织的损伤。因此,在激光溶栓过程中,若要对周围正常组织的影响最小,一般选择超短脉冲。

## 3 激光技术在血栓消融中的应用

### 3.1 激光在体外血栓消融中的应用

在进行体内临床试验之前需要进行大量的体外研究,以摸清激光消融过程中影响消融效果的主要因素,从而在临床应用中选择合适的激光参数。

早在 1963 年研究人员就描述了激光清除动脉粥样硬化阻塞(斑块)的潜力<sup>[34]</sup>。从那时起,大多数研究都集中于去除斑块的技术,这些技术被称为激光血管成形术<sup>[35]</sup>。1984 年,Choy 等<sup>[36]</sup>发表了第一篇应用激光去除体内冠状动脉粥样硬化斑块的论文,他们使用的激光器是常规的连续波激光器;进行激光治疗后,宏观检测和组织学检查显示组织发生了汽化、凝固以及碳化引起的坏死。2000 年,Janis 等<sup>[37]</sup>为了优化溶栓系统的清除效率,提出了一种体外研究不同激光参数影响血栓清除效率的方法,建立了体外激光溶栓模型,并在平均功率保持为 100 mW 左右的情况下对激光能量和重复频率进行了调整。该模型证明了可以在较低的能量和较高的重复频率下保证血栓的清除效率,这为临床试验提供了相关依据。

激光辅助溶栓是目前溶栓治疗的一种可行性方法,然而,人们对激光溶栓过程中产生颗粒的相关机理的理解是有限的。2002 年,Papaioannou 等<sup>[38]</sup>进行了激光辅助溶栓的体外研究,评估和量化了血栓消融后颗粒的产生。他们利用 308 nm 准分子激光器和多光纤导管在体外消融重组血栓,通过对过滤颗粒称重和光遮蔽颗粒计数对颗粒碎片进行定量研究,同时研究了激光参数、导管大小和凝块浓度对颗粒产生和消融效率的影响。结果表明,导管尺寸和激光参数值的增

大以及凝块浓度的降低都会产生更多的消融量,而不会增加颗粒碎片的产生。准分子激光消融体外血栓产生的微粒的尺寸大部分与亚细胞尺寸相当,碎片的产生不受激光参数、凝块一致性或导管大小的影响。

2016 年,奥加列夫莫尔多维亚州立大学的 Belyaev 等<sup>[39]</sup>利用 1.85  $\mu\text{m}$  激光在体外进行了静脉血栓消融(EVLA),他们使用的是  $\text{LiYF}_4:\text{Tm}$  固体激光器,其发射波长为 1.885  $\mu\text{m}$ ,输出功率在 3 W 左右。在实验中,他们针对静脉腔内的盐水溶液和红细胞悬浮液进行了一系列实验,以确定相位端面上沉淀的加热碳化层对静脉血栓消融的影响。实验结果证实了光纤端面沉淀的加热碳化层提高了静脉血栓的消融效率。

2016 年,加拿大瑞尔森大学的 Huang 等<sup>[40]</sup>使用可调脉冲和连续单模掺铥光纤激光器系统进行了外科软组织的消融实验,实验装置示意图如图 5 所示。在不同的消融条件下,他们对硬脑膜完整的软组织靶点(如肌肉和脊髓)进行了体外消融。在实验中需要设置的系统参数包括连续激光的平均功率或脉冲运行模式、增益开关频率、总的消融曝光时间、输入气体的速率。他们通过显微镜和光学相干断层扫描(OCT)技术对消融深度、表面热影响区直径和焦化直径进行了测量。

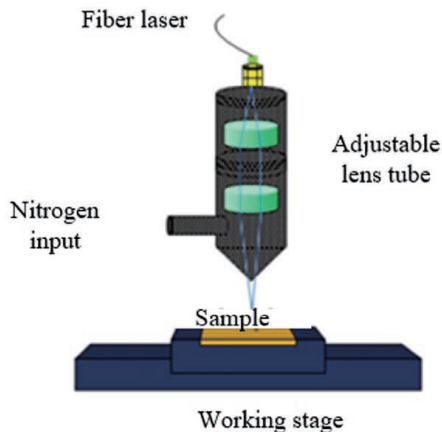


图 5 氮气辅助软组织光纤激光消融的光学原理图<sup>[40]</sup>

Fig. 5 Optical principle diagram of nitrogen assisted soft tissue laser ablation<sup>[40]</sup>

激光溶栓的体外试验研究为体内临床试验奠定了基础。根据病变组织的位置及形态,合理选择激光溶栓参数,以减少并发症及降低复发率,获得最佳的溶栓效果。这对于临床研究具有重要的指导意义,可在治疗疾病的同时避免或减小对周围健康组织造成的损伤。

### 3.2 激光在体内血栓消融中的临床应用

#### 3.2.1 静脉血栓消融

根据血栓的沉积部位,可将静脉血栓分为深静脉血栓和浅静脉血栓。血栓发生的部位不同,临床表现也不同。浅静脉血栓通常可采取保守治疗,而深静脉血栓易导致栓塞,早期容易脱落,应采取积极的溶栓措

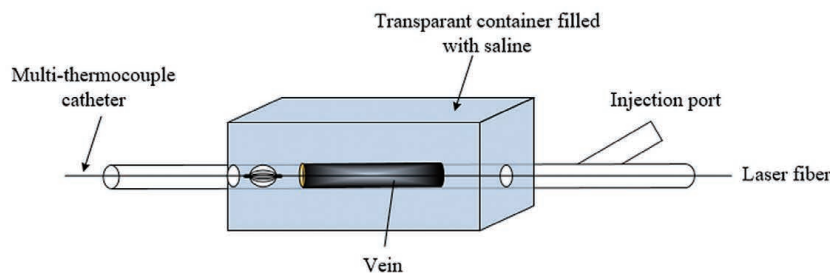
施进行治疗。

1999 年,Viator 等<sup>[25]</sup>使用长脉冲倍频钕钇铝石榴石(Nd:YAG)激光器进行激光溶栓,结果显示:长脉冲 Nd:YAG 激光器的消融效率可与 1 ms 脉冲染料激光器相媲美;当改变重复频率并采用高于阈值的辐射暴露时间和脉冲持续时间时,消融效率保持不变。2001 年,Navarro 等<sup>[16]</sup>使用 810 nm 二极管激光器初步实现了一种新型的治疗静脉曲张的微创方法。

2  $\mu\text{m}$  激光具有较强的水分子吸收峰,可以更好地汽化和切割组织。2003 年,英国曼切斯特大学的 El-Sherif 等<sup>[41]</sup>研究了约 2  $\mu\text{m}$  掺铥光纤激光在调 Q 和连续波运行下与软硬组织相互作用的效率,其中:以连续波运行时,波长为 1.99  $\mu\text{m}$ ,脉宽范围从 1 ms 到几十微秒;以调 Q 方式运行时,脉冲持续时间为 150~900 ns,脉冲重复频率为 0.1~17.0 kHz。实验结果表明:在约 50 s 的曝光时间内,调 Q 激光的残余损伤和受影响区域是连续波光纤激光的 1/6,并随着脉冲重复频率的增加而增加;调 Q 光纤激光器消融组织所需的能量范围为 0.2~0.6  $\text{kJ}/\text{cm}^3$ ,明显小于连续光纤激光器的 153~334  $\text{kJ}/\text{cm}^3$ 。高分辨率反射光学显微镜观察和组织学检查显示,组织凹坑干净,壁光滑,光纤激光调 Q 操作下组织的碳化程度最小。该研究首次直接比较了短脉冲(调 Q)和连续波  $\text{Tm}^{3+}$  掺杂的光纤激光在弹坑深度、烧蚀热和附带损伤方面的不同。调 Q 掺  $\text{Tm}^{3+}$  的光纤激光可以有效地消融组织,几乎没有二次损伤。

不同波段的激光对静脉曲张的治疗效果不同。2010 年,德国医学院的 Schwarz 等<sup>[42]</sup>采用 1470 nm 光纤激光器对 286 名患者的 312 条患肢进行了治疗,并进行了 3 个月的短期随访。286 名患者被分为两组,一组采用裸光纤进行治疗,另一组采用径向光纤进行治疗。径向光纤由一根包含导向标记的 600  $\mu\text{m}$  光纤、一个 6 Fr 护套、0.0038 J-tip 导引丝(12 cm 长)、一个 19 Ga $\times$ 7 cm (19 Ga=1 mm)的进入针构成。随访结果表明,采用 1470 nm 激光二极管治疗大隐静脉曲张是一种安全、高效的方法,且所需能量较低,显著降低了不良影响。与裸光纤相比,有护套的径向光纤可以减小对生物组织的物理损伤,减少出血,增加了手术的成功率。

2008 年,Dissehoff 等<sup>[43]</sup>通过实验研究了静脉内激光消融的作用机理,实验装置如图 6 所示。在实验中,他们使用发射波长为 810 nm 的激光二极管作为光源,比较了脉冲激光和连续激光的能量传递,并研究了血液对激光的吸收。同时,他们使用血管内热成像导管测量了离体人体静脉段血管内的温度,并使用纹影技术测量了模型组织中的热耗散。该实验研究表明,静脉内激光诱导的热分布是不均匀的,激光尖端温度高达 1200  $^{\circ}\text{C}$ ,散热很少。激光连续曝光比激光脉冲曝光更适合静脉血栓消融。

图 6 静脉激光消融实验装置<sup>[43]</sup>Fig. 6 Experimental apparatus for vein laser ablation<sup>[43]</sup>

可以使用 810 nm、1470 nm 和 2  $\mu\text{m}$  脉冲激光对血栓或组织进行消融。不同波长的激光作用于血栓时有不同的效应(红光和红外光以热效应为主,而紫外光以化学作用为主),而且它们的穿透深度不同(红外光和红光的穿透深度深,而紫外光的穿透深度浅);不同波长的光对水的吸收系数不同,应用于不同种类、不同部位的血栓会有不同的效果。因此,没有任何一种脉冲激光适用于所有血栓的消融,需要根据不同的情况对激光参数进行调整。

2016 年,Boersma 等<sup>[44]</sup>通过临床研究发现静脉激光消融成功的关键因素是能量。无论激光类型如何,传递能量高的,治疗成功率更高。大多数情况下,在静脉血栓消融操作中推进导线是困难的。对于蜿蜒曲折的静脉曲张,包括血栓、硬化段等,必须一段一段地进行切除或旋转导线,但这样不仅会延长手术时间,还可能引起血管壁上的血栓脱落或其他血栓性疾病。河北医科大学第一医院的 Liang 等<sup>[45]</sup>临床验证了激光消融方法对严重静脉血栓治疗的有效性和安全性,并提出了一种新型的静脉血栓消融方法。他们将 60 例大隐静脉严重不全的患者(73 只肢体)随机分成两组,一组采用传统的静脉激光溶栓,另一组采用新型的静脉内激光溶栓技术。新型激光消融技术就是在高水平结扎大隐静脉下,用手指按压股静脉,使下肢浅隐静脉线充分扩张,以促进导丝的处理。临床结果表明:采用新型激光溶栓技术可以避免血管塌陷或收缩的并发症,提高了复杂静脉曲张手术的成功率。

之前的报道多为短期随访报道,很少有研究报告中长期静脉内激光消融手术的长期疗效。2018 年,英国赫尔约克医学院血管外科学术小组的 Wallace 等<sup>[46]</sup>报道了大隐静脉曲张的静脉血栓消融手术;同时,他们使用 810 nm、14 W 连续模式的二极管激光器通过 600  $\mu\text{m}$  裸光纤尖端获得 80~100 J/cm 能量密度的激光,对临床上明显的静脉曲张进行切除手术。他们对比了术后 5 年两种治疗方法的效果,结果表明,激光消融手术后 5 年的静脉曲张复发率低于切除手术的静脉曲张复发率。

血栓的消融效果在一定程度上由激光的波长、能量、脉冲宽度、曝光时间以及生物组织的分子结构等决定。因此,不同部位、形态和成分的血栓需要使用不同

的激光参数进行消融。

### 3.2.2 动脉血栓消融

当前,经皮冠状动脉介入治疗(PCI)冠状动脉疾病已有了很大发展,然而,对于钙化和纤维化病变,手术成功率较低,而且并发症的发病率较高,长期临床效果较差。因此,严重钙化和纤维化病变仍然是经皮冠状动脉介入治疗的难点。对于这种病变,通常需要利用球囊切开术和旋转切除术进行切除。近年来,随着激光技术的发展,利用激光技术对动脉血栓进行消融取得了长足发展。

1964 年,McGuff 等<sup>[47]</sup>使用脉冲红宝石激光对人和犬遗体标本进行了动脉粥样硬化斑块的消融实验。激光血管成形术在 20 世纪 80 年代取得了重大进展,当时研制出了可以将激光辐射从激光源传输到动脉的光纤。1984 年,Ginsburg 等<sup>[48]</sup>对一名患有严重股深动脉狭窄的男性进行了激光血管成形术。他们使用带有光纤的氩气激光器将光纤引入充气气球导管,使光纤同轴定位。激光和光纤的完美结合使得多种激光器可被应用于血管内疾病的治疗。1983 年,迈阿密大学的研究人员首次用钬激光器对急性心肌梗死患者进行溶栓治疗<sup>[49]</sup>。1993 年,Topaz<sup>[50]</sup>提出可将间歇式钬激光或准分子激光用于冠状动脉成形术。

不同波段的激光对血栓消融具有不同的效果。紫外波段的准分子激光的波长较短,穿透力小,在组织中的吸收率高,能有效消融血管内的血栓与斑块。准分子激光是一种冷光源,与组织相互作用产生的热量很少,对周围组织的损伤较小。近年来,利用准分子激光对动脉粥样硬化进行切除(简称“ELCA”)是一种新方法。准分子激光器是一种脉冲气体激光器,通过活性介质产生高能量和短波长的紫外(UV)光。短波长的紫外光的穿透深度更小,产生的热量更少,可以避免不必要的组织损伤<sup>[20]</sup>。病变的性质决定了激光的能量、脉冲重复频率和脉冲宽度。

近年来,激光溶栓一般采用 308 nm 激光。308 nm 激光已经获得美国食品和药物管理局的认证,可以用于治疗急性和慢性冠状动脉疾病。目前,激光血管成形术适用于治疗动脉内血栓并实现血管再通,比较成熟的激光器包括准分子激光器(308 nm)和 Nd:YAG 三次谐波固体激光器(355 nm)<sup>[51-52]</sup>。为了克服血栓

负荷病变球囊血管成形术的并发症(即远端栓塞、血小板激活、心肌持续低氧血症无回流现象),需要去除血栓或远端栓塞保护装置。308 nm 脉冲紫外准分子激光可以在汽化血栓的同时抑制血小板聚集,临床试验已经表明其对缺血性、血栓性急性冠脉综合征具有一定疗效。与其他取栓设备不同,308 nm 激光可以消融血栓和斑块,加速血栓清除,增强溶栓和 GP II b/III a 拮抗剂的活性。2002 年,德国恩斯特莫里茨阿恩特大学的 Dahm 等<sup>[53]</sup>报道了三名急性心肌梗死患者(这些患者的血栓负荷较大)的临床数据以及溶栓技术方面面临的问题。在成功汽化血栓斑块后,剩余的血栓负荷被抽离,顺利恢复了正常的顺行冠状动脉血流。这种方法可用于选择性急性冠脉综合征患者。Dahm 等观察到的激光对血栓的影响如图 7 所示。

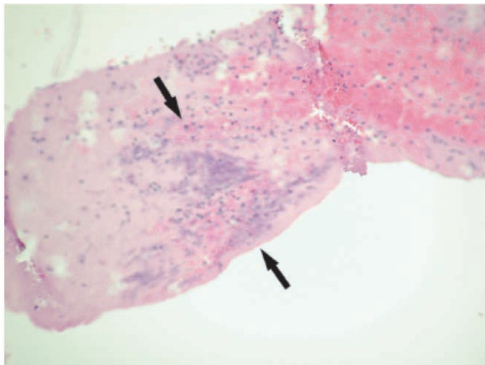


图 7 激光对血栓的影响<sup>[53]</sup>(在由纤维蛋白、聚集的血小板、包裹的红细胞和没有组织迹象或含铁血黄素沉积的红细胞的小管状聚集集体组成的混合血栓中,激光传输烧灼造成的最小凝血伪影如箭头所指)

Fig. 7 Effect of laser on thrombus<sup>[53]</sup> (arrows indicate the minimal coagulation artifacts caused by laser-transmitted cauterization in a mixed thrombus consisting of fibrin, aggregated platelets, entrapped erythrocytes, and tubule-like aggregates of erythrocytes without signs of organization or hemosiderin depositions)

2020 年,Shibata 等<sup>[54]</sup>验证了 308 nm 激光治疗

急性 ST 段抬高型心肌梗死患者的效果,并使用核素显像对结果进行了评价。造影结果显示,对于心肌梗死首次发作的患者,308 nm 激光具有良好的治疗效果。308 nm 激光被认为有利于切除狭窄支架内的新生内膜。2002 年,Papaioannou 等<sup>[55]</sup>评估了激光照射量、重复频率和导管大小对准分子激光体外消融血栓的影响。他们用 XeCl 准分子激光(308 nm)消融重组血栓,使用的激光能量通量分别为 30、45 mJ/mm<sup>2</sup>,重复频率分别为 25、40 Hz,导管尺寸分别为 0.9、1.4、2.0 mm。他们采用精密标度仪测量了凝块消融前后的质量,计算了消融效率和质量去除率。结果显示:消融效率和质量去除率都与导管的大小有很大的相关性,能量通量和重复频率对烧蚀效率无显著影响,质量去除率随能量通量和重复频率的增加而增大。他们认为准分子激光可在体外有效消融血栓,导管尺寸影响消融效率和质量去除率,而通量和重复率主要影响质量去除率。2011 年,Ben-Dor 等<sup>[56]</sup>使用准分子激光导管系统 Spectranetics CVX-300 治疗不适合冠状动脉介入治疗的复杂冠状动脉病变,如抗球囊病变、慢性完全闭塞、钙化病变中的支架扩张不足等。结果发现,ELCA 对于特定的复杂或钙化病变的治疗是不可缺少的。ELCA 已被证实可在球囊血管成形术前有助于不可扩张冠状动脉病变的血管成形术的实施。然而,308 nm 激光主要作用于蛋白质与脂肪,无法很好地消融钙化血栓,而且在治疗过程中必须加入更多的造影剂才能达到治疗效果。造影剂的加入会增加人体肾脏的代谢障碍,并且会增加准分子激光在血管内穿孔的危险。为降低由动脉粥样硬化引起的外周动脉疾病(PAD)与缺血性事件、肢体丧失和死亡的风险,2017 年,Herzog 等<sup>[57]</sup>使用 355 nm 固态激光器治疗血管内血栓。由光纤和钝性机械刀片组成的混合导管传输 355 nm 固态纳秒脉冲激光。混合型导管的外径为 1.5 mm,长度为 1.5 m,内含 65 根多模光纤,每根光纤的纤芯直径为 100 μm。导管远端尖端结构如图 8(a)所示。图 8(b)为导管成像,亮区显示有钙化病

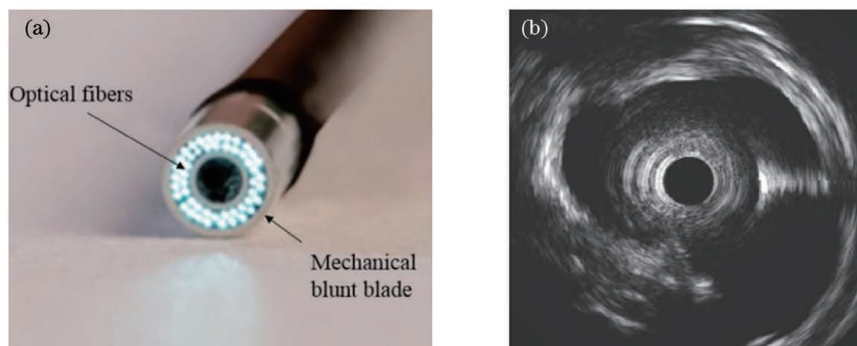


图 8 导管及成像<sup>[57]</sup>。(a)导管远端尖端,包括机械刀片和光纤;(b)使用 Atlantis SR Pro2™ 导管(Boston Scientific)对尸体股浅动脉(SFA)进行血管间超声(IVUS)成像,亮区显示钙化病变

Fig. 8 Catheter and imaging<sup>[57]</sup>. (a) Catheter distal tip, comprising mechanical blade and optical fibers; (b) intravascular ultrasound (IVUS) imaging of cadaveric superficial femoral artery (SFA) using Atlantis SR Pro2™ catheter (Boston Scientific), calcified lesion is shown by peripheral bright areas



变。激光器仅会对造影剂浸泡的标本造成轻微损伤,而对生理盐水浸泡的标本没有损伤。之后,他们将 355 nm 激光作用于外周动脉中的钙化性斑块,结果表明,355 nm 激光具有很高的安全性<sup>[58]</sup>。

与成像技术相结合是当前激光溶栓发展的一个重要方向。清晰准确的成像能更好地指导激光溶栓,有利于在溶栓过程中判断该激光参数下的溶栓效果,并及时进行修正,提高溶栓的准确率和成功率。因此,发展成像技术是当前的一大研究热点。2017 年, Berndt 等<sup>[59]</sup>设计了一种新型导管,然后在光学相干断层扫描(OCT)的指导下用该导管进行激光溶栓,并在临床模型中对溶栓效果进行了评估。评估结果表明,结合使用 OCT 成像的溶栓准确性较高,激光消融后组织学检查未见相关血管层破坏。因此,激光消融和 OCT 成像相结合是可行的。2021 年,天津大学的刘铁根等<sup>[60]</sup>提出了一种血管内光学相关层析(IVOCT)系统,该系统具有极高的分辨率,可对药物洗脱冠状动脉支架断裂进行识别和检测,解决了目前光子动脉支架置入观测的难点。该方法不仅可以保持支架的完整结构,还可以免去对操作人员空间想象力的要求。

2016 年, Herzog 等<sup>[61]</sup>在 355 nm 的纳秒脉冲下,检验了激光血管成形术前冲洗荧光造影剂的效果,研究了血液、生理盐水和造影剂中的瞬态压力,并认为瞬态压力与这三种物质的吸收光谱有关。猪主动脉标本的离体消融结果显示,浸泡在造影剂中的标本只发生了轻微破坏,而浸泡在生理盐水中的标本没有被破坏。这些结果与先前报道中的严重破坏效应相反。此外,他们还采用基于有限元方法的数值模拟分析了压力和温度分布,模拟结果同样支持实验结果。该研究证实了在经皮血管激光介入治疗中使用 355 nm 纳秒脉冲激光光源(包括透视造影剂)的可行性。

B-Laser 是一种新型的动脉粥样硬化切除设备,其输出为 355 nm 固态三次谐波脉冲 Nd:YAG 激光。2020 年, Shammas 等<sup>[62]</sup>展示了 EXIMO B-Laser™ 在美国 EX-PAD-03 关键试验中的效果。EX-PAD-03 是一项具有前瞻性的、国际的、开放的临床研究。结果表明, B-Laser™ 激光对于治疗膝上、膝下动脉粥样硬化和再狭窄是安全有效的,具有很高的安全性,包括很低的远端栓塞风险。

相比于 308 nm 和 355 nm 激光,其他波段的激光具有更强的冲击波和组织热效应,可以消融钙化血栓,但过量的冲击波可能会造成组织剥离、壁内出血,甚至穿孔等副作用。因此,控制合适的激光参数将变得更加困难。准分子激光器目前需要通过多倍频来实现,很难实现全光纤化,且成本高昂,难以进行普及研究。

### 3.3 激光在血栓消融治疗中的发展趋势

相比于连续波激光,脉冲激光具有更高的脉冲峰值功率,对生物组织造成的热烧灼较轻,扩散到正常组织中的热量也较少,可减少或避免对正常组织的伤害。

因此,研究脉冲激光溶栓技术是当前流行的热点。此外,研究多样化的发射光纤可以降低并发症的发生率。相比于直接使用裸光纤,使用其他类型的光纤能够减少穿孔风险。多种治疗手段相结合是目前激光溶栓发展的一大趋势<sup>[64-65]</sup>,有助于降低复发率,提高愈合率,以及延长患者的生存年限。在不久的将来, ELCA 的适应症和应用有望扩大,特别是有望用于复杂冠状动脉的介入治疗。可以通过大量的体外和临床试验优化激光参数,对激光出射点与病变部位的距离进行调整,实时监测激光消融血栓过程中产生的热量以及对周围组织产生的影响,动态调整激光参数及作用位置,获得最佳治疗方案。鉴于 308 nm 和 355 nm 准分子激光器在血栓消融中表现出的低热损伤、低并发症等优势,之后发展准分子激光器时应在提高输出功率、简化结构、降低成本等方面进行考虑。但是,发展准分子激光器的一个限制条件是设备昂贵,因此,成本也是医疗器械未来发展需要控制的重要因素。此外,将激光溶栓与 OCT 成像相结合,增加溶栓的准确性并降低溶栓风险,也是未来的发展方向。

## 4 结束语

本文首先介绍了激光产生的原理,尤其是脉冲激光产生的原理,总结了激光溶栓过程中激光与生物组织的作用机理,包括光化学效应、光热效应和光机械效应,并分别讨论了长脉冲和超短脉冲与组织相互作用的效应;随后分别介绍了激光应用于体外和体内静脉和动脉溶栓的案例,获得了不同波长、不同能量等激光参数下的激光溶栓效果。将不同的溶栓方法相结合可以提高溶栓效果。随着激光技术的发展,准分子激光由于产生的热量少、对周围组织热损伤小而获得了越来越广泛的应用。同时,本文指出了一些技术发展中的难点,为未来的技术发展提供了突破点。当前,研制出更高性能以及更稳定的激光溶栓产品已是许多研究机构的重心所在,也是未来医疗激光器发展的主要方向。

## 参 考 文 献

- [1] Snitzer E. Optical maser action of  $\text{Nd}^{+3}$  in a barium crown glass [J]. *Physical Review Letters*, 1961, 7(12): 444-446.
- [2] Shah S, Alster T S. Laser treatment of dark skin [J]. *American Journal of Clinical Dermatology*, 2010, 11(6): 389-397.
- [3] Heitzmann J, Binder P S, Kassab B S, et al. The correction of high myopia using the excimer laser [J]. *Archives of Ophthalmology*, 1993, 111(12): 1627-1634.
- [4] Bernal L M B, Abbasi H, Zam A. Laser in bone surgery [M]// Stübinger S, Klämpfl F, Schmidt M, et al. *Lasers in oral and maxillofacial surgery*. Cham: Springer, 2020: 99-109.
- [5] Aldoukhi A H, Ghani K R, Hall T L, et al. Thermal response to high-power holmium laser lithotripsy [J]. *Journal of Endourology*, 2017, 31(12): 1308-1312.
- [6] Sadick N S, Cardona A. Laser treatment for facial acne scars: a review [J]. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, 2018, 20(7/8): 424-435.
- [7] 张安军, 段嘉霖, 邢颖滨, 等. 钕钇激光在生物医疗领域的应用

- [J]. 激光与光电子学进展, 2022, 59(1): 0100004.  
Zhang A J, Duan J L, Xing Y B, et al. Application of thulium-doped laser in the biomedical field[J]. Laser & Optoelectronics Progress, 2022, 59(1): 0100004.
- [8] 李步洪, 陈天龙, 林立, 等. 光动力疗法基础研究与临床应用的新进展[J]. 中国激光, 2022, 49(5): 0507101.  
Li B H, Chen T L, Lin L, et al. Recent progress in photodynamic therapy: from fundamental research to clinical applications[J]. Chinese Journal of Lasers, 2022, 49(5): 0507101.
- [9] 黎黎, 张悦, 李萌茜, 等. 激光技术在眼科的应用现状与进展[J]. 中国激光, 2022, 49(5): 0507103.  
Li L, Zhang Y, Li M X, et al. Current application and progress of laser technology in ophthalmology[J]. Chinese Journal of Lasers, 2022, 49(5): 0507103.
- [10] 戴丽娟, 丁乐明, 李魁韬, 等. 内插光纤对生物组织有限束宽光吸收的影响[J]. 光学学报, 2020, 40(24): 2417001.  
Dai L J, Ding L M, Li W T, et al. Effect of inserted optical fiber on light absorption in biological tissue for finite-diameter photon beams[J]. Acta Optica Sinica, 2020, 40(24): 2417001.
- [11] 曹苑, 崔丽英. 溶栓药物的发展历程[J]. 协和医学杂志, 2020, 11(2): 121-126.  
Cao Y, Cui L Y. The development of thrombolytic agents[J]. Medical Journal of Peking Union Medical College Hospital, 2020, 11(2): 121-126.
- [12] 张冰, 王浩. 超声溶栓临床应用的研究进展[J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2019, 16(10): 785-789.  
Zhang B, Wang H. Progress in clinical application of ultrasound thrombolysis [J]. Chinese Journal of Medical Ultrasound (Electronic Edition), 2019, 16(10): 785-789.
- [13] 李胜楠, 关雪莲, 龚光清, 等. 超声辅助溶栓的研究进展[J]. 微量元素与健康研究, 2017, 34(1): 70-73.  
Li S N, Guan X L, Gong G Q, et al. Research progress of ultrasound-assisted thrombolysis[J]. Studies of Trace Elements and Health, 2017, 34(1): 70-73.
- [14] Yanik M F, Cinar H, Cinar H N, et al. Functional regeneration after laser axotomy[J]. Nature, 2004, 432(7019): 822.
- [15] White P F, Lazo O L E, Galeas L, et al. Use of electroanalgesia and laser therapies as alternatives to opioids for acute and chronic pain management[J]. F1000Research, 2017, 6: 2161.
- [16] Navarro L, Min R J, Boné C. Endovenous laser: a new minimally invasive method of treatment for varicose veins: preliminary observations using an 810 nm diode laser [J]. Dermatologic Surgery, 2001, 27(2): 117-122.
- [17] de Araujo W J B, Timi J R R, Kotze L R, et al. Comparison of the effects of endovenous laser ablation at 1470 nm versus 1940 nm and different energy densities [J]. Phlebology, 2019, 34(3): 162-170.
- [18] Tarhan I A, Dumantepe M, Yurdakul I, et al. Local cooling effect on perforation rates comparing the 980-1470 nm laser wavelengths used with endovenous laser ablation: double blind *in vitro* experimental study[J]. Phlebology, 2014, 29(2): 120-125.
- [19] 付博. 基于石墨烯可饱和吸收体的锁模光纤激光器[D]. 北京: 清华大学, 2015.  
Fu B. Mode-locked fiber lasers based on graphene saturable absorbers[D]. Beijing: Tsinghua University, 2015.
- [20] Pradhan A, Bhandari M, Snigdha B. Lasers for the treatment of coronary artery disease: an update [J]. Heart India, 2020, 8(1): 3-8.
- [21] Crea F, Fenech A, Smith W, et al. Laser recanalization of acutely thrombosed coronary arteries in live dogs: early results [J]. Journal of the American College of Cardiology, 1985, 6(5): 1052-1056.
- [22] Srinivasan R, Leigh W J. Ablative photodecomposition: action of far-ultraviolet (193 nm) laser radiation on poly(ethylene terephthalate) films [J]. Journal of the American Chemical Society, 1982, 104(24): 6784-6785.
- [23] Jacques S L. Role of tissue optics and pulse duration on tissue effects during high-power laser irradiation [J]. Applied Optics, 1993, 32(13): 2447-2454.
- [24] Herzog A, Steinberg I, Ishaaya A A. Shaping photomechanical effects in tissue ablation using 355 nm laser pulses [J]. Journal of Biophotonics, 2017, 10(10): 1262-1270.
- [25] Viator J A, Pahl S A. Laser thrombolysis using long pulse frequency-doubled Nd:YAG lasers [J]. Lasers in Surgery and Medicine, 1999, 25(5): 379-388.
- [26] Xu Y L, Lin Y X, Gao S M. Study on the selection of laser wavelengths in the intravascular low-level laser irradiation therapy [J]. Lasers in Medical Science, 2015, 30(4): 1373-1376.
- [27] Welch A J, van Gemert M J C. Optical-thermal response of laser-irradiated tissue [M]. Dordrecht: Springer, 2011.
- [28] 胡韵箫. 中红外医用光纤激光的研制及其与生物组织作用的研究 [D]. 成都: 电子科技大学, 2017.  
Hu Y X. Development of mid-infrared medical fiber laser and research on interaction of the laser with biologic tissue [D]. Chengdu: University of Electronic Science and Technology of China, 2017.
- [29] 彭媛媛. 生物组织光热相互作用模型及其在温度传感中的应用 [D]. 福州: 福建师范大学, 2016.  
Peng Y Y. Photothermal interaction model of bio-tissue and its application on the temperature sensor [D]. Fuzhou: Fujian Normal University, 2016.
- [30] Niemz M H. Laser-tissue interactions: fundamentals and applications [J]. Advances in Biological & Medical Physics, 2007, 36(3): 216-220.
- [31] Barton J K. Optical-thermal response of laser-irradiated tissue [M]. Arizona: Springer Netherlands, 2011.
- [32] Welch A. The thermal response of laser irradiated tissue [J]. IEEE Journal of Quantum Electronics, 1984, 20(12): 1471-1481.
- [33] McKenzie A L. Physics of thermal processes in laser-tissue interaction [J]. Physics in Medicine and Biology, 1990, 35(9): 1175-1209.
- [34] McGuff P E, Bushnell D, Soroff H S, et al. Studies of the surgical applications of laser (light amplification by stimulated emission of radiation) [J]. Surgical Forum, 1963, 14: 143-145.
- [35] Grundfest W S, Litvack F, Forrester J S, et al. Laser ablation of human atherosclerotic plaque without adjacent tissue injury [J]. Journal of the American College of Cardiology, 1985, 5(4): 929-933.
- [36] Choy D S, Stertz S H, Myler R K, et al. Human coronary laser recanalization [J]. Clinical Cardiology, 1984, 7(7): 377-381.
- [37] Janis A D, Buckley L A, Gregory K W. Laser thrombolysis in an *in-vitro* model [J]. Proceedings of SPIE, 2000, 3907: 582-588.
- [38] Papaioannou T, Levisman J, Sorokoumov M D O, et al. Particulate debris analysis during excimer laser thrombolysis: an *in-vitro* study [J]. Proceedings of SPIE, 2002, 4609: 404-412.
- [39] Belyaev A N, Chabushkin A N, Khrushchalina S A, et al. Investigation of endovenous laser ablation of varicose veins *in vitro* using 1.885- $\mu\text{m}$  laser radiation [J]. Lasers in Medical Science, 2016, 31(3): 503-510.
- [40] Huang Y Z, Jivraj J, Zhou J Q, et al. Pulsed and CW adjustable 1942 nm single-mode all-fiber Tm-doped fiber laser system for surgical laser soft tissue ablation applications [J]. Optics Express, 2016, 24(15): 16674-16686.
- [41] El-Sherif A F, King T A. Soft and hard tissue ablation with short-pulse high peak power and continuous thulium-silica fibre lasers [J]. Lasers in Medical Science, 2003, 18(3): 139-147.
- [42] Schwarz T, von Hodenberg E, Furtwängler C, et al. Endovenous laser ablation of varicose veins with the 1470-nm diode laser [J]. Journal of Vascular Surgery, 2010, 51(6): 1474-1478.

- [43] Disselhoff B C V M, Rem A I, Verdaasdonk R M, et al. Endovenous laser ablation: an experimental study on the mechanism of action[J]. *Phlebology*, 2008, 23(2): 69-76.
- [44] Boersma D, Smulders D L J, Bakker O J, et al. Endovenous laser ablation of insufficient perforating veins: energy is key to success[J]. *Vascular*, 2016, 24(2): 144-149.
- [45] Liang Y, Jia Y S, Zhang Z D, et al. A novel endovenous laser ablation strategy of treatment of greater saphenous vein varicosities with difficult wire placement [J]. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2015, 8(4): 5831-5838.
- [46] Wallace T, El-Sheikha J, Nandhra S, et al. Long-term outcomes of endovenous laser ablation and conventional surgery for great saphenous varicose veins [J]. *Journal of British Surgery*, 2018, 105(13): 1759-1767.
- [47] McGuff P E, Deterling R A, Jr, Gottlieb L S, et al. Surgical applications of laser[J]. *Annals of Surgery*, 1964, 160(4): 765-777.
- [48] Ginsburg R, Kim D S, Guthaner D, et al. Salvage of an ischemic limb by laser angioplasty: description of a new technique[J]. *Clinical Cardiology*, 1984, 7(1): 54-58.
- [49] Kennedy J W, Ritchie J L, Davis K B, et al. Western Washington randomized trial of intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction [J]. *The New England Journal of Medicine*, 1983, 309(24): 1477-1482.
- [50] Topaz O. A new, safer lasing technique for laser-facilitated coronary angioplasty[J]. *Journal of Interventional Cardiology*, 1993, 6(4): 297-306.
- [51] Topaz O, Das T, Dahm J, et al. Excimer laser revascularisation: current indications, applications and techniques [J]. *Lasers in Medical Science*, 2001, 16(2): 72-77.
- [52] Herzog A, Bogdan S, Glikson M, et al. Selective tissue ablation using laser radiation at 355 nm in lead extraction by a hybrid catheter; a preliminary report [J]. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2016, 48(3): 281-287.
- [53] Dahm J B, Topaz O, Woelckhaus C, et al. Laser-facilitated thrombectomy: a new therapeutic option for treatment of thrombus-laden coronary lesions [J]. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 2002, 56(3): 365-372.
- [54] Shibata N, Takagi K, Morishima I, et al. The impact of the excimer laser on myocardial salvage in ST-elevation acute myocardial infarction via nuclear scintigraphy[J]. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, 2020, 36(1): 161-170.
- [55] Papaioannou T, Sorokoumov M D O, Taylor K D, et al. Excimer-laser-assisted thrombolysis: the effect of laser fluence, repetition rate, and catheter size [J]. *Proceedings of SPIE*, 2002, 4609: 413-418.
- [56] Ben-Dor I, Maluenda G, Pichard A D, et al. The use of excimer laser for complex coronary artery lesions [J]. *Cardiovascular Revascularization Medicine*, 2011, 12(1): 69.e1-69.e8.
- [57] Herzog A, Oszkinis G, Planer D, et al. Atherectomy using a solid-state laser at 355 nm wavelength [J]. *Journal of Biophotonics*, 2017, 10(10): 1271-1278.
- [58] Alperovich Z, Cohen O, Muncher Y, et al. Tissue post-classification using the measured acoustic signals during 355 nm laser atherectomy procedures [J]. *Journal of Biophotonics*, 2021, 14(3): e202000185.
- [59] Berndt R, Rusch R, Hummitzsch L, et al. Development of a new catheter prototype for laser thrombolysis under guidance of optical coherence tomography (OCT): validation of feasibility and efficacy in a preclinical model [J]. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 2017, 43(3): 352-360.
- [60] 刘铁根, 陶魁园, 丁振扬, 等. 血管内光学相干层析成像中的冠状动脉支架重建 [J]. *光学学报*, 2021, 41(4): 0417001. Liu T G, Tao K Y, Ding Z Y, et al. Coronary stent reconstruction in intravascular optical coherence tomography [J]. *Acta Optica Sinica*, 2021, 41(4): 0417001.
- [61] Herzog A, Steinberg I, Gaisenberg E, et al. A route to laser angioplasty in the presence of fluoroscopy contrast media, using a nanosecond-pulsed 355-nm laser [J]. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*, 2016, 22(3): 342-347.
- [62] Shammam N W, Chandra P, Brodmann M, et al. Acute and 30-day safety and effectiveness evaluation of eximo medical's B-laser™, a novel atherectomy device, in subjects affected with infrainguinal peripheral arterial disease: results of the EX-PAD-03 trial [J]. *Cardiovascular Revascularization Medicine*, 2020, 21(1): 86-92.
- [63] Hauzer W, Gnus J, Rosińczuk J. Endovenous laser therapy with echosclerotherapy as a hybrid method for chronic venous insufficiency: experience in 200 patients and literature review [J]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2021, 25(24): 7777-7786.
- [64] Yang X R, Wu X Y, Peng Z Y, et al. Outcomes of endovenous laser ablation with additional iliac vein stenting of nonthrombotic lesions in patients presenting with active venous ulcers [J]. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, 2021, 9(6): 1517-1525.

## Application and Progress of Laser Technology for Thrombus Ablation

Fu Bo<sup>1,2</sup>, Zhao Xiaoli<sup>1</sup>, Zhang Han<sup>1</sup>, Xu Lijun<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> School of Instrumentation and Optoelectronic Engineering, Beihang University, Beijing 100191, China;

<sup>2</sup> School of Engineering Medicine, Beihang University, Beijing 100191, China

**Significance** Laser has the advantages of high brightness, directivity, energy, and beam quality. In recent years, laser technology has been widely used in industrial sensing, communication, and medical treatment, particularly in treating vascular diseases. Thrombosis is a serious vascular disease with a complicated pathogenesis. Thrombosis can cause blood clots in blood vessels, resulting in insufficient blood supply to vital organs. Ischemic stroke is an acute cerebrovascular disease, mainly occasioned by atherosclerosis of the arteries supplying blood to the brain, which in turn results in blockage of blood vessels and insufficient blood supply to the brain; long-term obstruction can lead to brain tissue necrosis. If a blood clot flows into the heart, it can cause a myocardial infarction. Moreover, if lower extremity thrombosis is serious, it can cause a blood circulation disorder at the end of the extremity and even gangrene. Venous vascular injury, endothelial dysfunction, and slow blood flow are all critical factors in developing deep vein thrombosis. Severe consequences of deep vein thrombosis can lead to pulmonary embolism and amputation. Therefore, thrombus is a vascular

disease that seriously endangers human life, health, and safety, and its treatment is the fundamental method for recovery.

The rapid development of laser technology has promoted research progress in laser medical treatment. In particular, pulsed laser has broad application prospects in the fields of industry, medicine, and communication owing to its high repetition rate, energy peak power, and beam quality. The effect of laser on thrombus is mainly realized by the photothermal, photochemical, and photomechanical effects between the thrombus and biological tissue to achieve laser thrombolysis. Laser thrombolysis has the advantage of accurate localization, which can eliminate the thrombus at the site of the blood vessels, restore blood flow, avoid severe injury caused by surgery, and reduce postoperative complications. Because the ablation time is short, postoperative patients recover quickly and reduce hospital stay and medical costs. Therefore, the study of laser thrombolysis is of great significance.

**Progress** With the development of laser technology and the continuous improvement of the interaction mechanism between laser and biological tissue, the application of laser in thrombus ablation has progressed in some aspects. With the same sample and conditions, the thermal cautery of continuous-wave laser to tissue is significantly higher than that of a pulsed laser. Hence, a pulsed laser is mostly used in laser thrombolysis to avoid unnecessary damage to surrounding tissue. Optimization of pulsed-laser parameters—such as wavelength, pulse width, power, and energy—is the future development direction of pulsed-laser thrombolysis. Furthermore, in laser thrombolysis, the direct use of bare optical fibers to generate laser has certain adverse effects on biological tissues, whereas the use of radial fibers requires lower energy, which significantly reduces the adverse effects. Consequently, various launch fibers have been developed. Moreover, laser thrombolysis combined with various other thrombolysis methods, such as mechanical thrombectomy, can increase the success rate of surgery and reduce the recurrence rate of restenosis, which is of great significance for thrombolysis. *In-vitro* and clinical tests have shown that the light emitted by 308 nm and 355 nm excimer lasers is a cold light source that generates less heat and penetrates less deeply into tissues, especially for calcified thrombus. Several studies support this conclusion. The use of multiple laser wavelengths to ablate thrombi has also been verified by various experiments. Different wavelengths of lasers absorb different tissue components differently and have specific ablation effects on different thrombus types and sites. Therefore, many research institutions have studied and developed multi-band laser thrombolytics.

**Conclusions and Prospects** This paper reviews the application status of laser in the treatment of thrombosis, mainly from *in-vitro* and clinical settings. Further, it summarizes the application progress of laser thrombolysis and the possible future development direction. Currently, research on laser medical treatment is developing in the direction of multi-band and multi-application fields. Meanwhile, laser technologies such as multi-fiber and multi-diameter types are being developed to reduce the incidence of complications. For excimer lasers, realizing high power, full fiber structure, and low cost is the main research prospect. Moreover, deepening the research on the mechanism of interaction between laser and tissue while understanding every process and stage of organizational change can optimize the laser parameters to realize real-time adjustment and dynamically control the process of laser thrombolysis. This forms an essential part of theoretical research to guide the actual application process.

**Key words** laser technique; thrombolysis; photochemical effect; photothermal effect; photomechanical effect