

激光与光电子学进展

掺铥激光在生物医疗领域的应用

张安军¹, 段嘉霖^{2*}, 邢颖滨¹, 李进延^{1**}

¹华中科技大学武汉光电国家研究中心, 湖北 武汉 430074;

²华中科技大学同济医学院附属同济医院, 湖北 武汉 430074

摘要 掺铥激光凭借其可以被水分子高效率吸收的优势, 成为生物组织消融和碎石手术应用的理想选择, 在生物医疗上具有极大的应用前景。简要阐述了掺铥激光与生物组织作用原理, 介绍了国内外掺铥激光器的最新研究成果, 以及掺铥激光器在组织消融和碎石手术中的应用, 总结了不同激光器参数, 包括工作模式、功率、照射时间、光斑面积、脉冲频率等对组织消融和碎石手术的影响, 表明掺铥光纤激光器是未来医疗激光器的重要发展方向, 并对国产掺铥激光器在生物医疗领域的发展提出了建议。

关键词 激光器; 掺铥光纤激光器; 激光热效应; 激光组织消融; 激光碎石

中图分类号 O436

文献标志码 A

doi: 10.3788/LOP202259.0100004

Application of Thulium-Doped Laser in the Biomedicine Field

Zhang Anjun¹, Duan Jialin^{2*}, Xing Yingbin¹, Li Jinyan^{1**}

¹Wuhan National Research Center for Optoelectronics, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430074, China;

²Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430074, China

Abstract Thulium-doped lasers are an ideal choice for biological tissue ablation and lithotripsy applications due to the advantage of efficient absorption by water molecules. They have great application prospects in the field of biomedicine. This paper briefly describes the principle of thulium-doped lasers and biological action, introduces the latest research results for thulium-doped lasers at home and abroad and their application in tissue ablation and lithotripsy surgery, and summarizes different laser parameters, including working mode and power. The effects of the irradiation time, spot area, and pulse frequency, among others, on tissue ablation and lithotripsy surgery reveal that the thulium-doped fiber lasers are an important development direction for medical lasers in the future. In addition, suggestions are made for the development of domestic thulium-doped lasers in the biomedical field.

Key words lasers; thulium-doped fiber laser; laser thermal effects; laser-tissue ablation; laser lithotripsy

1 引 言

近年来,激光凭借着优良的单色性、准直性以及较高的能量密度,在生物医疗领域尤其是微创手术方面取得了较大的发展。激光作用于生物组织,

主要是利用激光生物热效应,而不同波长和能量的激光作用于生物组织上产生的热效应也不一样^[1]。

水分子是生物组织中的主要组成部分,其对不同波长激光的吸收系数是影响激光生物热效应的重要因素。水分子对激光的吸收系数在 2 μm 波段

收稿日期: 2021-03-19; 修回日期: 2021-04-12; 录用日期: 2021-04-22

通信作者: *duanjialin0413@163.com; **ljy@hust.edu.cn

高达 600 cm^{-1} , 对比可见光波段提高了 6 个数量级^[2], 因此掺铥激光能够实现较浅的生物组织穿透深度和良好的热凝止血效果。同时, 已有研究表明 $2\text{ }\mu\text{m}$ 激光对人眼的损伤阈值比 $0.69\text{ }\mu\text{m}$ 激光和 $1.069\text{ }\mu\text{m}$ 激光提高了 8 个数量级, 比 $1.5\text{ }\mu\text{m}$ 激光提高了 3 个数量级, 具有较好的人眼安全性^[3]。因此在临床应用中, 经过低损耗光纤传输的 $2\text{ }\mu\text{m}$ 激光结合内窥镜, 可以实现较高的手术精度和良好的安全性, 并且对操作人员也提供了充分的人眼保护。

常见的 $2\text{ }\mu\text{m}$ 医疗激光器包括掺铥激光器和掺铥激光器, 掺铥激光器相较于掺铥激光器更接近 $2\text{ }\mu\text{m}$ 的水分子吸收峰^[4], 可以更好地汽化和切割组织, 具有更高的切割精度, 因此在组织切割和碎石手术方面的表现均好于掺铥激光器, 更受到研究人员和医务工作者的青睐。根据采用的增益介质不同, 激光器又可以分为传统固体激光器和光纤激光器。相比于传统的固体激光器, 掺铥光纤激光器有着光电转化效率高、稳定性高、光束质量好和轻便易集成等优势, 是今后医疗激光器发展的重要方向。2010 年, Blackmon 等^[5]对比了掺铥光纤激光器和 Ho:YAG 激光器在相同脉冲能量 (70 mJ) 下的碎石效果, 结果表明相同脉冲能量下, 掺铥光纤激光器的碎石效率是 Ho:YAG 的 5~10 倍。同时, 掺铥光纤激光器相对于传统的电灼手术刀^[6]、 CO_2 激光器等, 也具有更好的组织消融和碎石效果。1999 年, Pierce 等^[7]首次报道了掺铥激光作用于鸡胸肉和猪的肌肉组织, 实验结果表明, 与 CO_2 激光器相比, 掺铥激光器表现出更高的消融效率和更小的边缘创伤。

2 生物医疗掺铥激光器研究进展

2.1 掺铥激光与生物组织作用机理

铥是一种稀土金属, Tm^{3+} 属于四能级系统, 通过波长选择元件可以实现多个波段的激光振荡输出^[8]。吸收峰主要在 800 nm 、 $1\sim 1.3\text{ }\mu\text{m}$ 、 $1.55\text{ }\mu\text{m}$ 、 $2\text{ }\mu\text{m}$ 附近。由于高亮度 793 nm 半导体激光器工艺较为成熟、价格较低, 因此常用 793 nm 半导体激光泵浦产生 $2\text{ }\mu\text{m}$ 激光。 Tm^{3+} 的发射谱较宽, 激光波长可以覆盖 $1600\sim 2200\text{ nm}$ ^[9], 而在此波段下水分子吸收系数高达 600 cm^{-1} ^[2]。

水是生物组织中的主要组成部分, 由于水分子对掺铥激光的高吸收效率, 掺铥激光通过激光生物热效应可以应用于人体组织消融和碎石手术。在

组织消融实验中, 当掺铥激光作用于含水量较高的生物组织时, 水分子吸收激光能量后迅速升温。Niemz 等^[10]的研究表明, 人体正常体温在 $37\text{ }^\circ\text{C}$, 当组织温度在 $45\sim 50\text{ }^\circ\text{C}$ 时, 会导致组织坏死形成热损伤区域; 当超过 $60\text{ }^\circ\text{C}$ 时, 组织中的蛋白质受热性质改变导致组织凝结; 当组织温度到达 $100\text{ }^\circ\text{C}$ 甚至更高时, 水分子汽化, 进而产生组织碳化、消融。激光与组织作用造成的各种热影响区如图 1 所示^[11]。

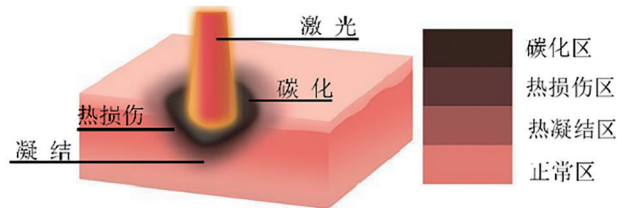


图 1 热影响区域分布图^[11]

Fig. 1 Distribution diagram of heat affected areas^[11]

而在碎石手术中, 人体中结石多为一水草酸钙结石 (COM) 和尿酸结石 (UA), 含水量较高。掺铥激光碎石除了利用之前提到的组织热消融机制, 还包括“微爆”机制。“微爆”机制是指激光作用于结石时, 结石内部空隙内的水分子吸收能量汽化, 形成局部高压^[12], 并且水分子和结石的热传递系数不同也会导致结石内的压力变化^[13], 促使结石内部的脆弱部位破裂, 进而达到碎石效果。临床碎石手术操作中的“扫描”式和“钻孔”式也分别侧重于利用组织热消融机制和“微爆”机制^[14]。

2.2 掺铥激光器及掺铥激光治疗仪发展现状

掺铥激光器主要包括掺铥固体激光器和掺铥光纤激光器。掺铥固体激光器增益介质主要包括掺铥钇铝石榴石 ($\text{Tm}:\text{YAG}$)、掺铥钇铝石榴石 ($\text{Tm}:\text{YAP}$)、掺铥氟化钇锂 ($\text{Tm}:\text{YLF}$)。传统固体激光器需要将增益物质受激辐射产生的激光, 通过透镜耦合进入传输光纤中, 但在耦合过程中损耗较大。而全光纤结构的掺铥光纤激光器是第三代固体激光器, 增益物质为掺铥光纤, 泵浦光通过光纤传输无需空间结构耦合, 激光始终束缚在光纤纤芯内, 斜率效率高而传输损耗低。因此光纤激光器具有较好的光束质量和准直性、较高的能量密度, 同时结构紧凑、传输损耗低且易于集成, 是理想的医疗激光器选择。

从 20 世纪 80 年代开始, 伴随着掺铥光纤激光器日益增长的应用需求, 国内外对于掺铥光纤激光器的研究也在不断发展, 近十年来无论是连续激光

器还是脉冲激光器均取得了重大突破。2010年, Q-peak的 Ehrenreich等^[15]通过两级主振荡功率放大(MOPA)结构, 掺铥光纤激光器首次获得了超过1 kW的连续单模激光输出, 中心波长为2045 nm, 斜率效率为53.2%。2016年, 国防科技大学的 Wang等^[16]基于MOPA结构搭建了最大输出功率为238 W、最大脉冲能量为0.749 mJ的高功率纳秒掺铥光纤激光器, 处于国内领先水平。2018年, 德国耶拿大学的 Gaida等^[17]利用啁啾脉冲放大(CPA)系统实现了平均功率为1.06 kW的超短脉冲, 其中心波长为1960 nm, 脉宽为265 fs, 是掺铥光纤激光器发展史中又一个里程碑式记录。2020年, 华中科技大学的 Liu等^[18]利用自制大模场掺铥光纤, 成功搭建一级MOPA放大结构的掺铥光纤连续激光器, 种子源经过放大后在中心波长1980.89 nm处实现最高输出功率530 W, 对应的斜率效率为50%。该成

果是目前国内已知2 μm 全光纤结构连续激光器的最高输出功率。

而在生物医疗领域, 掺铥激光器已经实现了较为广泛的应用。2005年, 上海交通大学夏术阶等^[19]首次报道利用50 W 2 μm 掺铥激光治疗前列腺良性增生, 相较于掺钬激光取得了良好的手术效果。2007年, 德国 Ludwig等^[20]报道掺铥激光应用于内镜下第三脑室造瘘术, 成功完成43例临床激光辅助神经内窥镜手术, 验证了掺铥激光应用于神经内窥镜手术的可行性。2009年, 土耳其博加齐奇大学的 Bilici等^[21]报道分别采用连续和调制(脉宽为200 ms)掺铥激光在两只小鼠皮肤上进行组织缝合实验, 设置功率为0.16 W和0.1 W、手术时间为5 s和3 s, 小鼠创口恢复4天后的实验结果如图2所示, 实验结果表明连续和调制掺铥激光均可以作为常规组织缝合的替代手段。

Laser Parameters	Rat#1		Rat#2	
	0-day	4-day	0-day	4-day
0.16 W, 5 s, 55.46 W/cm ² .CW				
0.16 W, 5 s, 55.46 W/cm ² .Mod				
0.16 W, 3 s, 55.46 W/cm ² .CW				
0.16 W, 3 s, 55.46 W/cm ² .Mod				
0.10 W, 5 s, 34.66 W/cm ² .CW				
0.10 W, 5 s, 34.66 W/cm ² .Mod				

图2 不同功率和手术时间下连续、调制掺铥激光组织缝合结果对比^[21]

Fig. 2 Comparison of suture results of continuous and modulated thulium-doped laser tissue under different powers and operation time^[21]

除此之外, 掺铥激光器还被应用在结石碎石^[22]、静脉曲张闭合^[23]、喉部微创手术^[24]以及口腔鳞状细胞癌切除^[25]等方面, 本文总结了近20年来2 μm 掺铥激光的生物医疗实验和临床手术结果分别如表1、2所示。

基于掺铥激光在生物医疗中的巨大潜力, 掺铥激光治疗仪的发展也日趋成熟。目前常见的进口掺铥激光治疗仪生产厂家包括德国 Lisa Laser、美国 IPG、德国 STARmed、日本奥林巴斯等^[36, 41, 51]。德国 Lisa Laser公司的 Revolix 系列是首台商用掺铥激光

治疗仪, 利用半导体激光器泵浦 Tm:YAG 晶体激发 2133 nm 连续激光, 最高功率可达 200 W, 是专门为外科软组织手术设计研发的激光设备, 在掺铥激光治疗仪领域处于世界领先水平。而美国 IPG 公司的 TLM、TLR 和 TLM-50/500-QCW 系列是在生物医疗领域应用较为广泛的掺铥光纤激光器, 可以满足碎石手术和软组织消融手术的需求。除此之外还有德国 Starmed Tech 公司的 Vela XL, 同样是基于掺铥光纤激光器的激光治疗仪, 中心波长在

表 1 掺铥激光器生物医疗实验
Table 1 Tm-doped laser biomedical experiment

Year	Gain medium	Wavelength / μm	Mode	Average power / W	Single pulse energy	Frequency /Hz	Pulse width	Operation	Material	Reference
1999	Thulium fiber	1.88–2.033	CW	5				Tissue ablation	Chicken breast	[7]
2003	Tm:YAG	2.013	CW	10–60				Tissue ablation	Porcine liver	[26]
2003	Thulium fiber	1.99	CW / modulation	0.2		100– 1.7×10^4	150–900 ns	Tissue ablation	Chicken breast, lamb liver, and cartilage	[27]
2007	Tm:YAG	2.013	CW	4				Tissue ablation	Excised calf larynges	[28]
2010	Tm:YAG	2	CW	15				Tissue ablation	Porcine abdominal	[6]
2011	Thulium fiber	1.908	CW / modulation		35–175 mJ	10–400	500 μs	Lithotripsy	COM	[29]
2011	Tm:YAP	1.98	CW	0.2				Tissue ablation	Wistar rat brain tissue	[30]
2014	Thulium fiber	1.908	CW / modulation		35 mJ	150–500	500 μs	Lithotripsy	COM	[31]
2014	Tm:YAG	1.94	CW / modulation			1000	0.4–1.4 ms	Tissue ablation	Porcine kidney	[32]
2015	LiYF ₄ :Tm	1.885	CW	2.8–3				Endovenous laser ablation	Great saphenous veins	[33]
2016	Thulium fiber	1.94	CW / modulation	9.5		100–1000	40 μs –2 s	Lithotripsy	COM	[34]
2016	Thulium fiber	1.942	CW / modulation	0.4–2		10^5	160–400 ns	Tissue ablation	Chicken breast, porcine spinal cord	[35]
2016	Thulium fiber	1.94	CW / modulation	0.2–0.8				Tissue ablation	Lamb liver	[11]
2017	Thulium fiber	1.94	CW					Lithotripsy	COM	[31]
2018	Tm:YAG	2	CW	1–7				Endoscopic third ventriculostomy	Gelatin	[36]
2018	Tm:YAG	2	CW	60				Tissue cutting	Bones	[37]
2018	Thulium fiber	1.94	CW / modulation	60–90				Tissue ablation	Dog prostate	[38]
2019	LiYF ₄ :Tm	1.91	CW	3–4				Endovenous laser ablation	Saphenous veins	[39]
2018	Thulium fiber	1.92	CW	4				Endovenous laser ablation	Great saphenous veins	[40]
2019	Thulium fiber	1.94	CW / modulation	10–32	0.2–0.4 J	50–80	0.5–1 ns	Lithotripsy	COM	[41]
2019	Thulium fiber	1.94	CW	0.4–0.6				Tissue ablation	Wistar rat brain tissue	[42]
2020	Thulium fiber	1.94	CW / modulation	14–36		30	500–1000 μs	Tissue cutting	Porcine kidney	[43]
2020	Thulium fiber	1.94	CW / modulation	0.4–0.6				Tissue ablation	Wistar rat brain tissue	[44]

表 2 掺铥激光器临床应用
Table 2 Clinical application of thulium-doped laser

Year	Light source	Wavelength / μm	Laser power /W	Operation	Cases	Reference
2006	Revolix	2.013	4	Microlaryngeal	74	[24]
2009	Revolix	2	70/120	Benign prostatic hyperplasia	56	[45]
2011	Revolix	2		Benign prostatic hyperplasia	36	[46]
2012	Revolix	2	8-15	Neuroendoscopic intraventricular	44	[47]
2012	Revolix	2.013	4	Dissection of laryngeal soft tissue	45	[48]
2013	Quanta system	2.01	40	Pulmonary lobectomy	40	[49]
2013	Revolix	2.013	1-7	Removal of intracranial meningiomas	20	[50]
2014	Revolix	2.013	7-19	Oral squamous cell carcinomas	42	[25]
2014	Vela XL	1.94	3-9	Endovenous laser ablation	55	[23]
2016	Revolix	1.9	120	Benign prostatic hyperplasia	81	[51]
2016	Medilaser DMC	1.94	3-7	Endovenous laser ablation	37	[52]
2016	IPG	1.94		Endovenous laser ablation	138	[53]
2017	Tianjin Tiankun	2	70/120	Benign prostatic hyperplasia	248	[54]
2017	Revolix	2	40-50	Partial nephrectomy	60	[55]
2018	Revolix	2	120	Benign prostatic hyperplasia	60	[56]
2018	Revolix	2	1-7	Endoscopic third ventriculostomy	106	[36]
2019	Unknown	1.94	4	Endovenous laser ablation	89	[57]
2019	IPG	1.94	10-50	Lithotripsy	268	[22]

1.94 μm ,最大输出功率为 120 W。

国产掺铥激光治疗仪面世较晚,主要包括天津市天坤光电技术有限公司的 TK-2120 系列、上海瑞柯恩激光技术有限公司的锋锐和优路系列、杭州法博激光科技有限公司的凌犀系列等,在部分报道中已经应用于生物实验和临床手术^[38,54]。国产掺铥激光治疗仪在成本、价格上具有较大的优势,并且具有良好的安全性和稳定性,甚至在某些生物医疗性能方面要优于进口掺铥激光治疗仪^[38,58]。

3 掺铥激光器的组织消融和碎石应用

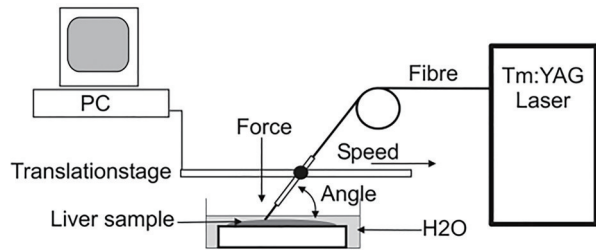
3.1 掺铥激光组织消融

掺铥激光器在组织消融中的应用研究早在 1990 年就有报道^[7]。研究人员通过设置不同的激光参数,探究掺铥激光在不同功率、激光作用时间、光斑半径、切割速度等条件下与生物组织相互作用,观察激光热效应对生物组织的影响。实验结果表明,在一定范围内,通过增加激光功率、照射时间等方式提高生物组织吸收到的激光能量,可以实现更快的消融速率。但是较高的激光功率会导致更大的热影响区域,损伤创口周围的健康组织,甚至形成碳化,延长患者的恢复时间。

1998 年,德国汉诺威激光公司的 Lubatschowski 等^[59]利用中心波长为 2.06 μm 的 Tm:YAG 激光器作用于猪的新鲜肾脏和心脏。当输出功率为 5 W,光斑直径为 1.1 mm 时,消融效率为 0.245 mg/J;当输出功率为 10 W,光斑直径为 140 μm 时,消融效率为 0.338 mg/J。通过增大输出功率和缩小光斑直径可以增加激光功率密度,进而提高消融效率。

2003 年,德国吕贝克医学激光中心的 Theisen 等^[26]通过搭建离体实验装置,利用商用 Tm:YAG 激光器(德国 Lisa Laser 公司)研究在不同输出功率(10~60 W)和操作条件[如入射角度(30°~60°)、切割速度(2~10 mm/s)、光纤接触表面压力(20~90 mN)等]下激光在猪肝表面的切口深度和热影响范围。结果表明,随着激光功率越高、入射角度越垂直、切割速度越慢,激光切割深度也将越深,而表面压力对切割深度没有太大影响。同时,当激光功率超过 20 W 时,创口横截面出现碳化,但碳化和热凝区不会超过创口周围 1 mm。离体实验装置结构图如图 3 所示。

2011 年,土耳其博阿齐奇大学的 Bilici 等^[30]报道了一种 Tm:YAP 激光手术系统,设置连续激光输出分别为 200 mW、400 mW 和 600 mW,激光持续时间分别为 1 s、3 s、6 s、8 s 和 10 s,对小鼠脑组织进行

图 3 离体实验装置结构图^[26]Fig. 3 Structure diagram of *in vitro* experimental device^[26]

活体取样实验,研究该激光系统的性能和组织消融效果。实验结果表明,对于小鼠脑组织,当该 Tm:YAP 激光系统输出功率为 200 mw,持续时间为 10 s 时,组织消融效率最高。2012 年,德国的 Netsch 等^[60]分别使用 70 W 和 120 W 掺钕激光对于大体积前列腺的切割效率及安全性,验证了高功率掺钕激

光应用于良性前列腺增生切除手术(BPH)的安全高效。

2016 年,俄罗斯国立莫尔多维亚州立大学的 Belyaev 等^[33]使用基于 LiYF₄:Tm 晶体、发射波长为 1.885 μm 的掺钕固体激光器,对人体离体大隐静脉进行静脉腔内激光闭合实验,输出功率为 2.8~3 W。当激光功率提升到 3 W 时,可以观察到明显的血管壁分层、破裂,而破损的血管壁和红细胞悬浮液吸收激光能量在光纤端面凝固碳化,进一步提高了热辐射的效率。2020 年,俄罗斯国立莫尔多维亚州立大学的 Artemov 等^[39]同样使用基于 LiYF₄:Tm 晶体、发射波长为 1.91 μm 的掺钕固体激光器,对羊进行活体静脉腔内激光闭合实验,实现了较好的静脉闭合效果。当输出功率分别为 1.5 W、3 W 和 4 W 时,术后静脉组织横截面如图 4 所示。

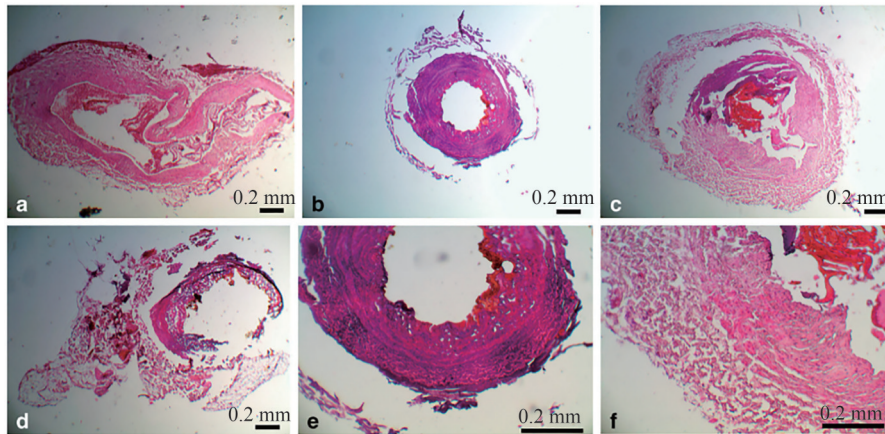


图 4 术前、术后静脉组织横截面。(a)术前组织横截面;(b)输出功率为 3 W 组织横截面粗略图;(c)输出功率为 1.5 W 组织横截面粗略图;(d)输出功率为 4 W 组织横截面;(e)输出功率 3 W 时组织横截面细节图;(f)输出功率为 1.5 W 组织横截面细节图^[39]

Fig. 4 Cross-sections of vein tissues before and after surgery. (a) Cross-section of tissue before surgery; (b) rough diagram of tissue cross-section with output power of 3 W; (c) rough diagram tissue cross-section with output power of 1.5 W; (d) tissue cross-section with output power of 4 W; (e) detail view of tissue cross-section with output power of 3 W; (f) detail view of tissue cross-section with output power of 1.5 W^[39]

除了功率、光斑半径等激光参数外,激光器的连续和脉冲模式对生物组织也有不同的激光生物效应,通过合理地调节脉冲激光的重复频率、脉冲宽度等参数,脉冲激光器可以获得比连续激光器更好的组织消融效果。2003 年,英国曼彻斯特大学的 El-Sherif 等^[27]详细比较了连续和调 Q 掺钕光纤激光器对生物作用的影响,脉冲模式通过声光调制器主动锁模实现(脉宽为 150~900 ns、脉冲频率为 100 Hz~170 kHz,峰值功率为 1~4 kW)。当照射时间和平均功率相同时,在鸡胸和羊肝上的激光消融实验结果如表 3 所示。结果表明,相比于连续脉

冲,调 Q 脉冲激光应用于生物组织消融可以实现更小的热损伤面积和更平整的创面,有利于患者术后的恢复。

2014 年,中国地质大学的吕涛等^[32]对商用连续掺钕激光器(德国 Lisa Laser 公司)进行改进,将声光调制器安装在谐振器中输出调 Q 激光,重复频率为 1 kHz,脉宽为 400~1400 ns。掺钕激光在不同输出能量和切割速度条件下切割新鲜猪肾组织,结果表明,脉冲能量相同时,切割速度越大切割效果越不明显;切割速度相同时,激光脉冲能量越大切割效果越明显,此时调 Q 掺钕激光在临床上的最佳切

表 3 连续和调 Q 激光作用于鸡胸、羊肝实验结果^[27]Table 3 Experimental results of continuous and Q-switched lasers on chicken breast and sheep liver^[27]

Tissue	Type of laser	Average power / mW	Time / s	Hole depth / μm	Affected zone width / μm
Chicken breast	CW	150	20	39	800
	Q-switch(100 Hz)	150	20	100	160
Sheep liver	CW	140	30	100	400
	Q-switch(1 kHz)	140	30	200	120

割速度约为 1 mm/s。

2016 年,加拿大瑞尔森大学的 Huang 等^[35]搭建单模全光纤连续/脉冲掺铥激光手术平台对鸡胸肉和猪脊髓进行激光消融实验,利用显微镜和光学相干层析成像仪(OCT)观测掺铥激光照射后生物组织的热影响区域和碳化区域半径,分析组织消融效果。Huang 等利用该系统输出连续激光和脉冲激光分别照射猪脊髓,输出功率为 2 W,照射时间 0.5~5 s,辅助气体氮气流速 30~70 SCFH(1 SCFH=0.0283 m³/h),脉冲激光重复频率为 100 kHz。实验结果表明,激光组织消融深度受到激光照射时间、辅助气体流速以及激光模式的影响,在较短的总照射时间下,脉冲激光的消融速率是连续激光的 5~8 倍。同时相对于连续激光,脉冲激光造成的组织碳化区域较小。除此之外,实验验证了该系统通过调节激光模式、功率和氮辅助气流量可以满足未来不同组织气化消融切割和组织凝血微创外科手术的临床需求。

对于单一掺铥激光作用于生物组织的研究已经非常普遍,为了更好地利用水分子对掺铥激光的高吸收特性以及实现更高效的消融切割效率,一种甚至多种激光与掺铥激光共同作用于生物组织为未来掺铥激光的临床应用提供了新思路。2020 年,俄罗斯 NTO IRE Polus 公司的 Arkhipova 等^[43]在腹腔镜部分肾切除术(LPN)中同时采用蓝激光(中心波长为 442 nm,在含血量高的组织中吸收系数高达 240 cm⁻¹)和掺铥激光(中心波长为 1940 nm),相较于单一激光,掺铥激光和蓝激光的混合应用具有更快的组织切除速率并附带较好的止血效果。

未来掺铥激光在组织消融中的研究,依然还需要探索不同波长、功率、工作模式等激光器参数特性和不同激光照射时间、切割移动速度、激光与生物组织作用距离、辅助气体流量等手术操作条件的最佳组合,既能够将激光能量充分作用于目标生物组织,又能避免对健康组织的热损伤。除此之外,已有研究报道超短脉冲组织消融时对周围组织的

损伤远小于长脉冲激光^[61],但目前超短掺铥激光作用于生物组织的相关实验研究还鲜有报道。

3.2 掺铥激光碎石

临床上的激光碎石手术最早是通过 Ho:YAG 激光器(波长为 2120 nm)实现,目前取得了较为广泛的应用,但是由于该激光器存在体积较大、可操作模式单一且易击退结石影响碎石效率^[62]等缺陷,Tm:YAG 激光器^[63-64]、Er:YAG 激光器^[65]以及掺铥光纤激光器^[14]也逐渐被应用于碎石手术中,其中掺铥光纤激光器凭借其造价低、易于集成、高能量密度、可调参数多、可以通过小芯径传输等优势成为未来临床碎石应用中的主力^[66]。而国外对掺铥激光碎石应用研究开展较早,2005 年美国约翰霍普金斯大学的 Fried 等^[14]就开始尝试使用掺铥光纤激光器作用于 COM 结石和 UA 结石。

2011 年,美国北卡罗来纳大学的 Blackmon 等^[29]通过改变掺铥光纤激光器的脉冲频率和 Ho:YAG 激光器的脉冲能量研究结石击退效果,实验结果表明:1)碎石效率随着掺铥激光频率的增加而增加;2)低频掺铥激光的击退效果要好于掺铥激光;3)当掺铥激光脉冲能量为 35 mJ,脉冲频率低于 150 Hz 时,结石击退距离一直低于 2 mm,超过 150 Hz 时,击退距离迅速增加。掺铥激光脉冲能量为 35 mJ 时,脉冲频率与碎石效率、结石击退距离的关系如图 5 所示。

2014 年,美国北卡罗来纳大学的 Hardy 等^[67]在相同脉冲能量下(35 mJ),记录了不同脉冲频率(150 Hz、300 Hz、500 Hz)的掺铥激光作用下,结石的峰值温度和激光器碎石所需工作时间。如表 4 所示,研究人员分别使用掺铥激光和掺铥激光将直径为 4~5 mm 的 COM 结石碎石成小于 1.5 mm 碎片,并记录两种激光在不同工作频率下完成实验的工作时间和操作时间。实验结果表明,掺铥激光脉冲频率的增加会提高结石的峰值温度、降低激光器工作时间,当脉冲能量为 35 mJ 时,为了避免热积累损伤周围健康组织,脉冲频率应低于 500 Hz。

2016 年,同样是北卡罗来纳大学的 Wilson 等^[68]

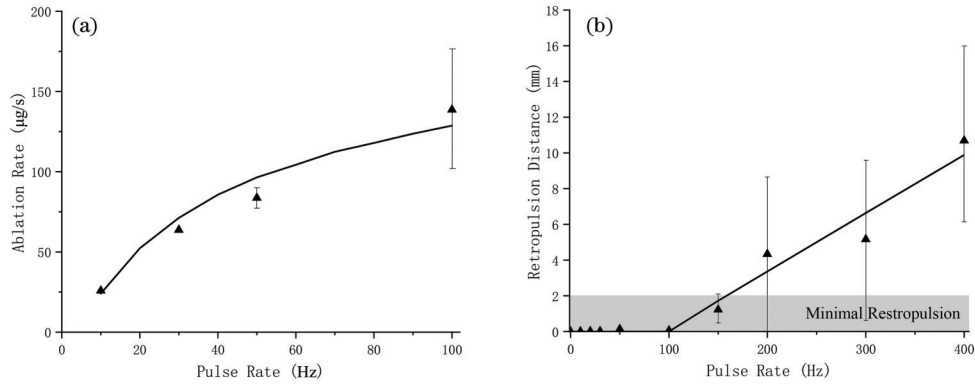


图 5 掺铥激光脉冲能量为 35 mJ 时碎石效率^[29]。(a) 脉冲频率与碎石效率的关系; (b) 脉冲频率与碎石击退距离的关系
Fig. 5 Lithotripsy efficiency when pulse energy of Tm-doped laser is 35 mJ^[29]. (a) Relationship between pulse frequency and lithotripsy efficiency; (b) relationship between pulse frequency and crushing stone repulsion distance

表 4 不同频率掺铥激光和掺钬激光, 激光工作时间、操作时间以及盐水温度对比^[67]

Table 4 Comparison of different frequencies of Tm-doped laser and Ho-doped laser, laser working time, operating time, and salt water temperature^[67]

Laser	Frequency / Hz	Laser time / s	Peak temperature / °C	Operation time / s
Ho: YAG	6	167 ± 41	24 ± 1	207 ± 50
	150	111 ± 49	33 ± 3	116 ± 54
Tm: YAG	300	39 ± 11	33 ± 7	54 ± 22
	500	23 ± 4	39 ± 6	60 ± 22

将不同频率(50~500 Hz)的掺铥激光耦合入芯径为 105 µm 的医疗光纤中进行碎石实验, 实验结果表明相比于掺钬激光器, 掺铥激光较好的光束剖面可以有效地避免光纤端面的损伤, 降低了手术成本和缩短了准备时间。

2017 年, Hardy 等^[31]对激光碎石实验中气泡的产生现象进行了研究, 避免不必要的击退效应。实验结果表明, 脉冲能量越高、脉冲宽度越窄, 生成气泡的尺寸越小。同时对比掺钬激光(传输光纤芯径超过 200 µm), 掺铥激光可以耦合进相对较小芯径(50 µm 或 150 µm)的传输光纤, 从而降低了生成气泡的尺寸, 具有更好的临床手术效果。2019 年, 该团队还验证了使用低脉冲能量、高脉冲频率的掺铥光纤激光器可以产生更细小的结石碎片, 便于患者自然排出^[41]。相同激光器相关参数设置下, 掺铥激光和掺钬激光的碎石效率对比如图 6 所示。

目前在掺铥激光碎石临床应用上报道较少, 但俄罗斯塞切诺夫大学 Dmitry Enikeev 团队在这个方面上做了不少的工作^[22,43,69-71]。2017 年, Dmitry Enikeev 团队率先报道超脉冲掺铥光纤激光器的临

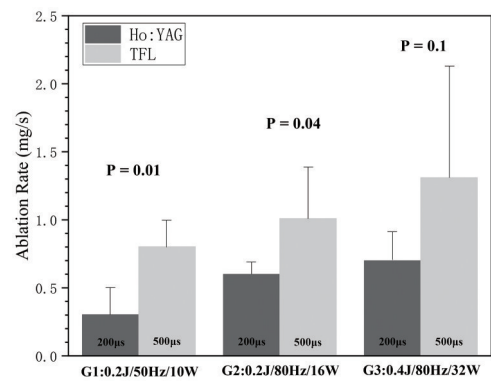


图 6 相同激光器参数, 掺铥激光和掺钬激光的碎石效率对比图^[31]

Fig. 6 Comparison of lithotripsy efficiency between thulium-doped laser and holmium-doped laser with the same laser parameters^[31]

床应用^[22]。2019 年, 该团队利用商用掺铥光纤激光器(NTO IRE-Polus)对 268 位患者进行临床碎石手术, 总结了不同结石碎石的最优激光能量和输出功率参数, 对于肾结石、尿路结石、膀胱结石的最佳技术参数分别为 0.1~0.2 J/15~30 W、0.2~0.5 J/10~15 W 和 2~5 J/30~50 W。在多数手术中医生反映该激光器术中视野良好, 未出现大量碎石颗粒飞溅的情况^[70]。2020 年, 该团队首次报道了掺铥光纤激光器经皮肾镜碎石取石术的临床应用^[71]。

国内对掺铥激光碎石的离体实验报道相对较少, 但早在 2008 年, 武警重庆市总队医院的刘津念等^[72]率先报道将德国 Lisa Laser 公司生产的 Revolix 2 µm 激光手术系统应用于临床碎石手术。除此之外, 德阳市第二人民医院的廖高源^[73]、解放军 181 医院的江志勇等^[74]、解放军 252 医院的韩刚等^[75]和殷晓松等^[76]、沧州市人民医院的孙峰等^[77-78]、

天津医科大学的李春风^[58]均通过临床结果表明,掺铥激光碎石效果优异、安全性高、见效快,对患者损伤小,患者术后恢复快,值得推广应用。

目前,临床碎石手术的“黄金标准”依然还是掺钕激光碎石,但是掺铥激光凭借优异的碎石效果,越来越多的研究人员开始将掺铥激光视为新一代激光碎石手段。未来对于掺铥激光碎石的研究方向主要包括更高频率下结石的“粉碎”、更小的传输光纤造成更小创口、设计更高辐射效率的光纤末梢以及优化激光参数来实现更短的击退距离和周围组织等,这还需要更多的体外碎石和临床手术试验来进一步验证掺铥激光碎石的可行性和安全性。

4 结束语

本文首先介绍了掺铥激光的激光生物热效应,总结了近 20 年来掺铥激光器在生物医疗方面的研究进展,之后分别介绍了近年来掺铥激光在组织消融和碎石手术在生物实验与临床应用中的研究进展。相较于电灼烧手术刀和传统医疗激光器(例如 CO₂ 激光器、Ho: YAG 激光器以及 Nd: YAG 激光器),在 2 μm 波段的掺铥激光受到水分子更强烈的吸收,利用激光生物组织热效应和“微爆”效应可以实现更精准、可控地实现组织消融和碎石,进而减少对周围组织的创伤。并且,掺铥激光可以通过小芯径光纤传输,在微创手术中具有极大的发展前景。

对于组织消融,掺铥激光应用目前已经较为成熟,在前列腺增生切除等手术中已经成为常规的手术手段。未来仍然需要优化不同激光器参数特性(功率、频率、脉宽等)和不同手术操作条件(切割速度、接触与否、辅助气体流速等)的最佳组合,进而推广掺铥激光在组织消融中的应用。此外,超短掺铥激光^[79]、多种激光协同作用也为激光组织消融提供了应用的可能性。而对于碎石手术,掺铥激光相较于掺钕激光无论从生物实验和临床手术上仍然处于起步阶段,但是掺铥激光可以通过全光纤结构输出高频低能量的脉冲激光,从而取得更好的碎石效果,是掺钕激光有力的竞争者和替代品。掺铥激光碎石的研究方向需要进一步探索针对不同成分、不同部位结石最优的激光能量、脉冲频率和宽度,最大程度地避免击退效应对手术的影响。同时,除了组织消融与碎石手术之外,利用水分子高吸收掺铥激光的特性解锁更多的生物医疗应用,如激光诱

导液体微射流效应^[80]等,同样是研究人员未来工作的重要方向。

当前,研制出更高性能以及更稳定的掺铥医疗激光器已经成为国内许多研究团队和企业的研究重心,而掺铥光纤激光器凭借着其独特优势,成为了未来医疗激光器发展的主要方向。国内研究人员对于掺铥光纤激光器性能的挖掘足以满足生物医疗应用,但是综合水平仍落后于进口激光器,部分国产掺铥医疗激光系统的光源仍未实现国产化,较高的进口价格和较长的供货周期极大地限制了国产掺铥医疗激光器的发展。而随着半导体激光器泵浦和包层抽运技术的出现和日趋成熟,制约国产掺铥光纤激光器发展的主要问题在于有源掺铥光纤抽运效率不高以及 2 μm 光纤器件价格昂贵。为了解决上述问题,首先掺铥光纤可以通过优化光纤中铥离子和铝离子的掺杂比例,进一步提高铥离子的掺杂浓度,从而提高掺铥光纤的抽运效率。同时,改进掺铥光纤的结构,采用诸如新型非圆对称内包层结构^[81]、三包层结构光纤^[82]和大模场掺铥光子晶体光纤^[83],同样可以优化掺铥光纤。其次,相较于 1 μm 和 1.5 μm 激光,2 μm 激光传输损耗大、环境敏感度高、工艺复杂,且相关器件多为定制,因此价格较高,但是随着掺铥激光应用的普及,价格方面的问题也会迎刃而解。当上述限制掺铥光纤激光器发展的关键问题被解决时,相信国产掺铥光纤激光器的发展会迎来更广阔的未来。

参 考 文 献

- [1] Wilson B C, Patterson M S. The physics of photodynamic therapy[J]. *Physics in Medicine and Biology*, 1986, 31(4): 327-360.
- [2] Yang K, Ren Q S, Wei S G, et al. Application of 2 μm Tm laser on biomedicine[J]. *Laser & Optics Progress*, 2005, 42(9): 52-56.
杨昆, 任秋实, 魏石刚, 等. 2 μm 铥(Tm)激光器在生物医学中的应用[J]. *激光与光电子学进展*, 2005, 42(9): 52-56.
- [3] Li Q, He B Y. Analysis of laser damage to human eyes[C]//Collection of papers and abstracts of the 14th National Infrared Heating and Infrared Medicine Development Symposium, November 1, 2013, Wuxi, Jiangsu, China. Beijing: The Chinese Optical Society, 2013: 98-104.
李强, 何炳阳. 激光对人眼的损伤分析[C]//全国第十四届红外加热暨红外医学发展研讨会论文集. 无

- 锡, 江苏. 北京: 中国光学学会, 2013: 98-104.
- [4] Hu Y X. Development of mid-infrared medical fiber laser and its interaction with biological tissues[D]. Chengdu: University of Electronic Science and Technology of China, 2017.
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.
- [5] Blackmon R L, Irby P B, Fried N M. Holmium: YAG ($\lambda=2, 120\text{ nm}$) versus thulium fiber ($\lambda=1, 908\text{ nm}$) laser lithotripsy[J]. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2010, 42(3): 232-236.
- [6] Dray X, Donatelli G, Krishnamurty D M, et al. A 2- μm continuous-wave laser system for safe and high-precision dissection during NOTES procedures[J]. *Digestive Diseases and Sciences*, 2010, 55(9): 2463-2470.
- [7] Pierce M C, Jackson S D, Dickinson M R, et al. Laser-tissue interaction with a high-power 2-microm fiber laser: preliminary studies with soft tissue[J]. *Lasers in Surgery and Medicine*, 1999, 25(5): 407-413.
- [8] Liu Y Z, Xing Y B, Xu Z W, et al. Research progress in high power Tm³⁺-doped silica fiber lasers [J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2018, 55(5): 050004.
刘茵紫, 邢颖滨, 徐中巍, 等. 高功率掺铥石英光纤激光器研究进展[J]. *激光与光电子学进展*, 2018, 55(5): 050004.
- [9] Yan S. High quantum efficiency gain-switch thulium-doped fiber lasers[D]. Shanghai: Shanghai Jiaotong University, 2016.
颜硕. 高量子效率增益开关掺铥光纤激光器[D]. 上海: 上海交通大学, 2016.
- [10] Niemz M H. Laser-tissue interactions[M]. Heidelberg: Springer, 2002.
- [11] Alagha H Z, Gülsoy M. Photothermal ablation of liver tissue with 1940-nm thulium fiber laser: an *ex vivo* study on lamb liver[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2016, 21(1): 015007.
- [12] Chan K F, Joshua Pfefer T, Teichman J M H, et al. A perspective on laser lithotripsy: the fragmentation processes[J]. *Journal of Endourology*, 2001, 15(3): 257-273.
- [13] Schofield P F, Knight K S, van der Houwen J A M, et al. The role of hydrogen bonding in the thermal expansion and dehydration of brushite, di-calcium phosphate dihydrate[J]. *Physics and Chemistry of Minerals*, 2004, 31(9): 606-624.
- [14] Fried N M. Recent advances in infrared laser lithotripsy [Invited][J]. *Biomedical Optics Express*, 2018, 9(9): 4552-4568.
- [15] Ehrenreich T, Leveille R, Majid I, et al. 1 kW, all-glass Tm: fiber laser[J]. *Proceeding of SPIE*, 2010, 7580: 758016.
- [16] Wang X, Jin X X, Zhou P, et al. All-fiber high-average power nanosecond-pulsed master-oscillator power amplifier at 2 μm with mJ-level pulse energy [J]. *Applied Optics*, 2016, 55(8): 1941-1945.
- [17] Gaida C, Gebhardt M, Heuermann T, et al. Ultrafast thulium fiber laser system emitting more than 1 kW of average power[J]. *Optics Letters*, 2018, 43(23): 5853-5856.
- [18] Liu Y Z, Xing Y B, Liao L, et al. 530 W all-fiber continuous-wave Tm-doped fiber laser[J]. *Acta Physica Sinica*, 2020, 69(18): 184209.
- [19] Xia S J, Zhang Y N, Lu J, et al. Thulium laser resection of prostate-tangerine technique in treatment of benign prostate hyperplasia[J]. *National Medical Journal of China*, 2005, 85(45): 3225-3228.
夏术阶, 张沂南, 鲁军, 等. 铥激光“剥橘”式切除术治疗良性前列腺增生症[J]. *中华医学杂志*, 2005, 85(45): 3225-3228.
- [20] Ludwig H C, Kruschat T, Knobloch T, et al. First experiences with a 2.0- μm near infrared laser system for neuroendoscopy[J]. *Neurosurgical Review*, 2007, 30(3): 195-201.
- [21] Bilici T, Tabakoglu O, Kalaycioglu H, et al. Modulated and continuous-wave operations of thulium (Tm: YAP) laser in tissue welding[C]//2009 Conference on Lasers & Electro Optics & The Pacific Rim Conference on Lasers and Electro-Optics, August 30-3, 2009, Shanghai, China. New York: IEEE Press, 2009: 1-2.
- [22] Traxer O, Rapoport L, Tsarichenko D, et al. V03-02 first clinical study on superpulse thulium fiber laser for lithotripsy[J]. *Journal of Urology*, 2018, 199(4S): e321-e322.
- [23] Sroka R, Pongratz T, Esipova A, et al. Endovenous laser therapy for occlusion of incompetent saphenous veins using 1940 nm[J]. *Proceedings of SPIE*, 2015, 9542: 95420D.
- [24] Zeitels S M, Burns J A, Akst L M, et al. Office-based and microlaryngeal applications of a fiber-based thulium laser[J]. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology*, 2006, 115(12): 891-896.
- [25] Pothen A J, Evenboer J, Swartz J E, et al. Use of the 2- μm continuous wave thulium laser for the

- resection of oral squamous cell carcinomas does not impair pathological assessment[J]. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2014, 46(8): 608-613.
- [26] Theisen D, Ott V, Bernd H W, et al. CW high-power IR laser at 2 μm for minimally invasive surgery [J]. *Proceedings of SPIE*, 2003, 5142: 96-100.
- [27] 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.
- [28] Burns J A, Kobler J B, Heaton J T, et al. Thermal damage during thulium laser dissection of laryngeal soft tissue is reduced with air cooling: *ex vivo* calf model study[J]. *The Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology*, 2007, 116(11): 853-857.
- [29] Blackmon R L, Fried N M, Irby P B. Comparison of holmium: YAG and thulium fiber laser lithotripsy: ablation thresholds, ablation rates, and retropulsion effects[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2011, 16(7): 071403.
- [30] Bilici T, Mutlu S, Kalaycioglu H, et al. Development of a thulium (Tm: YAP) laser system for brain tissue ablation[J]. *Lasers in Medical Science*, 2011, 26(5): 699-706.
- [31] Hardy L A, Kennedy J D, Wilson C R, et al. Analysis of thulium fiber laser induced bubble dynamics for ablation of kidney stones[J]. *Journal of Biophotonics*, 2017, 10(10): 1240-1249.
- [32] Lü T, Zhang W, Chen F. Experimental research of dissecting biological soft tissues induced by fiber-guided Q-switched thulium: YAG laser microsurgical scalpel[J]. *Acta Optica Sinica*, 2014, 34(11): 1117001. 吕涛, 张伟, 陈昉. 光纤传输调 Q 钬激光微外科手术刀切割生物软组织实验研究[J]. *光学学报*, 2014, 34(11): 1117001.
- [33] Belyaev A N, Chabushkin A N, Khrushchalina S A, et al. Investigation of endovenous laser ablation of varicose veins *in vitro* using 1.885- μm laser radiation [J]. *Lasers in Medical Science*, 2016, 31(3): 503-510.
- [34] Pal D, Ghosh A, Sen R, et al. Continuous-wave and quasi-continuous wave thulium-doped all-fiber laser: implementation on kidney stone fragmentations[J]. *Applied Optics*, 2016, 55(23): 6151-6155.
- [35] 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.
- [36] de Boorder T, Brouwers H B, Noordmans H J, et al. Thulium laser-assisted endoscopic third ventriculostomy: determining safe laser settings using *in vitro* model and 2 year follow-up results in 106 patients[J]. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2018, 50(6): 629-635.
- [37] Stock K, Hausladen F, Stegmayer T, et al. High efficient bone ablation with diode pumped Erbium and Thulium lasers including different delivery fibers: a comparative *in vitro* study[J]. *Proceedings of SPIE*, 2018, 10488: 104880U.
- [38] Yang D K, Wang J, Jiao X, et al. Research on biological effects of domestic 1.94 μm thulium laser on canine prostate tissue[J]. *Journal of Clinical Urology*, 2018, 33(11): 904-908. 杨登科, 王俊, 焦湘, 等. 国产 1.94 μm 钬激光对前列腺组织生物学效应的实验研究[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2018, 33(11): 904-908.
- [39] Artemov S A, Belyaev A N, Bushukina O S, et al. Optimization of endovenous laser coagulation: *in vivo* experiments[J]. *Lasers in Medical Science*, 2020, 35(4): 867-875.
- [40] Ashpittel H F, Dabbs E B, Nemchand J L, et al. Histological and immunofluorescent analysis of a large tributary of the great saphenous vein treated with a 1920 nm endovenous laser: preliminary findings[J]. *EJVES Short Reports*, 2018, 39: 7-11.
- [41] Hardy L A, Vinnichenko V, Fried N M. High power holmium: YAG versus thulium fiber laser treatment of kidney stones in dusting mode: ablation rate and fragment size studies[J]. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2019, 51(6): 522-530.
- [42] Tunc B, Gulsoy M. Stereotaxic laser brain surgery with 1940-nm Tm: fiber laser: an *in vivo* study[J]. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2019, 51(7): 643-652.
- [43] Arkhipova V, Enikeev M, Laukhtina E, et al. *Ex vivo* and animal study of the blue diode laser, Tm fiber laser, and their combination for laparoscopic partial nephrectomy[J]. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2020, 52(5): 437-448.
- [44] Tunc B, Gulsoy M. The comparison of thermal effects of a 1940-nm Tm: fiber laser and 980-nm diode laser on cortical tissue: stereotaxic laser brain surgery[J]. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2020, 52(3): 235-246.
- [45] Szlauer R, Götschl R, Razmaria A, et al. Endoscopic vaporessection of the prostate using the continuous-wave 2- μm thulium laser: outcome and

- demonstration of the surgical technique[J]. *European Urology*, 2009, 55(2): 368-375.
- [46] Wang Z F, Xu X L, Liu Z X, et al. Comparative observation of the effects of 2 μm laser vaporization and PKRP on prostate tissue[J]. *Shandong Medical Journal*, 2011, 51(42): 66-67.
汪智峰, 徐晓亮, 刘振湘, 等. 2 μm 激光汽化切割术及 PKRP 对前列腺组织影响的对比观察[J]. *山东医药*, 2011, 51(42): 66-67.
- [47] Ebner F H, Nagel C, Tatagiba M, et al. Efficacy and versatility of the 2-micron continuous wave laser in neuroendoscopic procedures[M]//Aygok G A, Rekatte H L. *Hydrocephalus. Acta neurochirurgica supplementum*. Vienna: Springer, 2012, 113: 143-147.
- [48] van Abel K M, Moore E J, Carlson M L, et al. Transoral robotic surgery using the thulium: YAG laser: a prospective study[J]. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 2012, 138(2): 158-166.
- [49] Marulli G, Droghetti A, Chiara F, et al. A prospective randomized trial comparing stapler and laser techniques for interlobar fissure completion during pulmonary lobectomy[J]. *Lasers in Medical Science*, 2013, 28(2): 505-511.
- [50] Passacantilli E, Anichini G, Lapadula G, et al. Assessment of the utility of the 2- μm thulium laser in surgical removal of intracranial meningiomas[J]. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2013, 45(3): 148-154.
- [51] Li D, Miao X L, Wang J W, et al. Analysis of the efficacy and safety of 1.9 μm thulium laser in the treatment of benign prostatic hyperplasia[J]. *Practical Geriatrics*, 2016, 30(7): 610-611.
李鼎, 苗晓林, 王建卫, 等. 1.9 μm 钬激光治疗前列腺增生的疗效与安全性分析[J]. *实用老年医学*, 2016, 30(7): 610-611.
- [52] Viarengo L M A, Viarengo G, Martins A M, et al. Medium and long-term outcomes of endovenous treatment of varicose veins with a 1940 nm diode laser: critical analysis and technical considerations[J]. *Jornal Vascular Brasileiro*, 2017, 16(1): 23-30.
- [53] Schmedt C G, Esipova A, Dikic S, et al. Endovenous laser therapy (ELT) of saphenous vein reflux using thulium laser (Tm, 1940 nm) with radial fiber-one year results[J]. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 2016, 52(3): 413-414.
- [54] Tao W, Sun C Y, Xue B X, et al. The efficacy and safety of 2- μm continuous laser in the treatment of high-risk patients with benign prostatic hyperplasia [J]. *Lasers in Medical Science*, 2017, 32(2): 351-356.
- [55] Zhang P, Wang Y H, Zhang X G, et al. Application comparison of 2 μm laser and cold knife in partial nephrectomy[J]. *Hebei Medical Journal*, 2017, 39(11): 1697-1699.
张鹏, 王永恒, 张学光, 等. 2 μm 激光和冷刀在肾脏部分切除术中的应用比较[J]. *河北医药*, 2017, 39(11): 1697-1699.
- [56] Wu Y Y, Fan H Q, Zhang W P, et al. Application of 2 μm laser in the treatment of patients with low-volume prostatic hyperplasia that maintain anticoagulation[J]. *Fujian Medical Journal*, 2018, 40(3): 64-66.
吴昱晔, 范海青, 张伟平, 等. 2 μm 激光在治疗维持抗凝小体积前列腺增生患者中的应用[J]. *福建医药杂志*, 2018, 40(3): 64-66.
- [57] Park I. Initial outcomes of endovenous laser ablation with 1940 nm diode laser in the treatment of incompetent saphenous veins[J]. *Vascular*, 2019, 27(1): 27-32.
- [58] Li C F. The clinical application of 2 μm laser treatment of bladder stones[D]. Tianjin: Tianjin Medical University, 2014.
李春风. 2 μm 激光治疗膀胱结石的临床应用[D]. 天津: 天津医科大学, 2014.
- [59] Lubatschowski H, Fiebig M, Fuhrberg P, et al. Characterization of tissue processing with a continuous-wave Tm:YAG laser at 2.06- μm wavelength [J]. *Proceedings of SPIE*, 1998, 3254: 249-253.
- [60] Netsch C, Bach T, Herrmann T R, et al. Thulium: YAG VapoEnucleation of the prostate in large glands: a prospective comparison using 70-and 120-W 2- μm lasers[J]. *Asian Journal of Andrology*, 2012, 14(2): 325-329.
- [61] Liang J H. Laser-tissue interaction of modern laser systems used in urological surgery[D]. Shanghai: Second Military Medical University, 2007.
梁军号. 泌尿外科常用激光系统与组织的相互作用研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2007.
- [62] Traxer O, Keller E X. Thulium fiber laser: the new player for kidney stone treatment? A comparison with Holmium: YAG laser[J]. *World Journal of Urology*, 2020, 38(8): 1883-1894.
- [63] Zhang J J, Rajabhandharaks D, Xuan J R, et al. Water content contribution in calculus phantom ablation during Q-switched Tm: YAG laser lithotripsy [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2015, 20(12): 128001.
- [64] Kamal W, Kallidonis P, Koukiou G, et al. Stone retropulsion with Ho: YAG and Tm: YAG lasers: a

- clinical practice-oriented experimental study[J]. Journal of Endourology, 2016, 30(11): 1145-1149.
- [65] Teichman J M H, Chan K F, Cecconi P P, et al. Erbium: YAG versus holmium: YAG lithotripsy[J]. The Journal of Urology, 2001, 165(3): 876-879.
- [66] Kronenberg P, Traxer O. The laser of the future: reality and expectations about the new thulium fiber laser—a systematic review[J]. Translational Andrology and Urology, 2019, 8(4): S398-S417.
- [67] Hardy L A, Wilson C R, Irby P B, et al. Thulium fiber laser lithotripsy in an *in vitro* ureter model[J]. Journal of Biomedical Optics, 2014, 19(12): 128001.
- [68] Wilson C R, Hardy L A, Pierce B Irby M D, et al. Proximal fiber tip damage during Holmium: YAG and thulium fiber laser ablation of kidney stones[J]. Proceedings of SPIE, 2016, 9689: 96891Q.
- [69] Dymov A, Glybochko P, Alyaev Y, et al. V11-11 thulium lithotripsy: from experiment to clinical practice [J]. Journal of Urology, 2017, 197(4S): e1285.
- [70] Dymov A M, Rapoport L, Enikeev D, et al. Prospective clinical study on superpulse thulium fiber laser: initial analysis of optimal laser settings[J]. European Urology Supplements, 2019, 18(1): e500.
- [71] Enikeev D, Taratkin M, Klimov R, et al. Thulium-fiber laser for lithotripsy: first clinical experience in percutaneous nephrolithotomy[J]. World Journal of Urology, 2020, 38(12): 3069-3074.
- [72] Liu J N, Liu X Z, Liu D Y, et al. Percutaneous nephrolithotripsy with 2 μm laser in treating nephritic staghorn calculi[J]. Chongqing Medicine, 2011, 40(33): 3355-3356.
刘津念, 刘显中, 刘德云, 等. 经皮肾镜下 2 μm 激光碎石治疗肾铸型结石 55 例分析[J]. 重庆医学, 2011, 40(33): 3355-3356.
- [73] Liao G Y. Clinical efficacy of percutaneous nephroscope thulium laser lithotripsy in the treatment of calculus in renal calyx diverticulum[J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2018, 15(19): 2959-2960.
廖高源. 经皮肾镜钬激光碎石术治疗肾盏憩室结石的临床疗效[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(19): 2959-2960.
- [74] Jiang Z Y, Li X D, He Q X, et al. Treatment of bladder outlet obstruction with bladder stones with 2 μm laser combined with holmium laser[J]. Journal of Clinical Urology, 2012, 27(12): 946-947.
江志勇, 李学德, 何庆鑫, 等. 2 μm 激光结合钬激光治疗膀胱出口梗阻并发膀胱结石的探讨[J]. 临床泌尿外科杂志, 2012, 27(12): 946-947.
- [75] Han G, Zhang J Y, Chen Y D, et al. RevoLix 2 μm laser in percutaneous nephrolithotomy with blood coagulation[J]. Chinese Journal of Laser Medicine & Surgery, 2015, 24(3): 163-164, 174.
韩刚, 张军勇, 陈宇东, 等. RevoLix 2 μm 激光在经皮肾镜碎石术并发出血中的凝血作用[J]. 中国激光医学杂志, 2015, 24(3): 163-164, 174.
- [76] Yin X S, Liu B, Gao F, et al. The effect of percutaneous bladder micro-puncture drainage combined with transurethral 2- μm thulium laser lithotripsy on treatment of pediatric bladder calculus[J]. Chinese Journal of Health Care and Medicine, 2017, 19(5): 405-407.
殷晓松, 刘斌, 高飞, 等. 经膀胱微穿刺引流辅助经尿道输尿管镜 2 μm 激光碎石术治疗小儿膀胱结石[J]. 中华保健医学杂志, 2017, 19(5): 405-407.
- [77] Sun F, Chen B C, Zhai Y Z, et al. Analysis of the therapeutic effect of simultaneously thulium laser with minimally invasive percutaneous nephrolithotomy in the management of caliceal diverticular calculi[J]. Journal of Modern Urology, 2016, 21(4): 292-294.
孙峰, 陈保春, 翟玉章, 等. 微创经皮肾镜钬激光碎石术治疗肾盏憩室结石疗效及安全性分析[J]. 现代泌尿外科杂志, 2016, 21(4): 292-294.
- [78] Sun F, Zhai Y Z, Chen B C, et al. Efficacy and safety of combined application of flexible cystoscopy and thulium laser in standard percutaneous nephrolithotomy for complex renal calculi[J]. Chinese Journal of Laser Medicine & Surgery, 2017, 26(4): 181-184.
孙峰, 翟玉章, 陈保春, 等. 标准经皮肾镜联合膀胱软镜钬激光治疗复杂肾结石疗效分析[J]. 中国激光医学杂志, 2017, 26(4): 181-184.
- [79] Yan D Y, Liu B W, Song H Y, et al. Research status and development trend of high power femtosecond fiber laser amplifiers[J]. Chinese Journal of Lasers, 2019, 46(5): 0508012.
闫东钰, 刘博文, 宋寰宇, 等. 高功率光纤飞秒激光放大器的研究现状与发展趋势[J]. 中国激光, 2019, 46(5): 0508012.
- [80] Lü M X, Shi X W, Xue J W, et al. Laser-induced liquid micro-jet effect and its application in medical field[J]. Laser & Optoelectronics Progress, 2021, 58(11): 1100004.
吕茗萱, 石晓卫, 薛建伟, 等. 激光诱导液体微射流效应及其在医学领域的应用[J]. 激光与光电子学进展, 2021, 58(11): 1100004.
- [81] Wang J J, Wang C, Yang Y N, et al. Study on the influence of new inner cladding shape on the absorption

efficiency of thulium-doped fiber[J]. Laser & Optoelectronics Progress, 2021, 58(17): 1706009.

王郡婕, 王成, 杨艳妮, 等. 新型内包层形状对掺铥光纤吸收效率的影响研究[J]. 激光与光电子学进展, 2021, 58(17): 1706009.

[82] Darwich D, Dauliat R, Jamier R, et al. 50.4% slope

efficiency thulium-doped large-mode-area fiber laser fabricated by powder technology[J]. Optics Letters, 2016, 41(2): 384-387.

[83] Kadwani P, Modsching N, Sims R A, et al. Q-switched thulium-doped photonic crystal fiber laser [J]. Optics Letters, 2012, 37(10): 1664-1666.