

1470nm 激光腔内消融术治疗静脉曲张

摘要

背景: 腔内激光消融术被公认为治疗静脉曲张最常用的方式之一。此前的研究显示,使用 810nm 至 1320nm 波长激光时,患者常出现感觉异常、疼痛和瘀斑等不良反应。我们推测,使用较低的腔内线性能量密度 (LEED)将减少这些副作用,如使用 1470-nm 波长激光并配合环光纤。

方法: 我们对 286 名患者的 312 条下肢进行了一项前瞻性、非随机观察性群组研究。第 1 组: 使用普通光纤对 150 名患者的 168 条下肢进行治疗; 第 2 组: 使用环光纤对 136 名患者的 144 条下肢进行治疗。两组均治疗大隐静脉, 术后进行 3 个月的随访。本研究首要终点为瘀斑的出现情况, 这与 1470-nm 激光治疗的 LEED 降低相关联。

结果: 光纤(比值比[OR], 22.3; 可信区间为 95%[CI],20.2-24.5)和体质指数 (OR,0.35;95%CI, 0.15-0.55) 被明确为 LEED 的独立参数。与第 1 组相比, 第 2 组患者的大隐静脉所接受的 LEED 由 $79.4\pm 9.1\text{J/cm}$ 减少至 $57.4\pm 10\text{J/cm}$, ($P < .0001$)。LEED 是观测皮肤出血的独立参数 (OR,1.04;95%可信区间, 1.017-1.058)。较第 1 组患者, 第 2 组患者出现的瘀斑显著减少 ($P < 0.001$), 同时止痛需求降低 ($P < .0001$)。第 1 组患者所需止痛药双氯芬酸钠为 $103.08\pm 15.34\text{mg}$, 第 2 组患者所需止痛药为 $82.08\pm 18.86\text{mg}$ ($P < 0.04$)。两组患者的血管闭塞和逆流消除均达到 100% ($P < 1$)。在随访过程中, 未发现血管再通。

结论: 1470-nm 半导体激光进行静脉腔内治疗大隐静脉曲张是安全高效的。与普通光纤相比, 环光纤所需能量较低, 副作用显著减少。(J Vasc Surg 2010;51:1474-8.)

（前言）

静脉曲张在西方国家是一种常见病，男性发病率约为 20%，女性发病率超过 25%。近十年来，治疗静脉曲张的可用激光波段得到了拓宽。创口比与外科手术更小的新型治疗方式被引入静脉曲张的治疗中，如超声引导下泡沫硬化治疗术、射频消融术及激光腔内消融术（EVLA）。自 1999 年首次公布 EVLA 起，多项学术研究探讨了激光治疗的不同方式，主要涉及单位面积能量（J/cm）、脉冲持续时间及波长等。公布的数据显示安全有效的激光波长段介于 810nm 和 1320nm 间，治疗后血管闭合率为 90%-100%。

最近，波长更长的新一代 1470nm 激光被引入 EVLA 治疗术。由于该波长对血管壁间质水份具有更高的吸收性而同时对血红蛋白吸收率较低，有人推测 1470nm 波长的激光应具有更好的治疗效果。然而，能证实这一点的数据较少。在此基于对多例患者的前瞻性研究，我们评估了 1470nm 波长这种新型激光的有效性和安全性，比较了环光纤和普通光纤配合 1470nm 激光使用时的有效性和安全性。此外，我们还研究了使用不同光纤时的腔内线性能量密度（LEED），以及不同线性能量密度与皮肤出血的关系。

方法：

患者：本研究为前瞻性、非随机性实验。参加本实验的病人由专业医生确诊患静脉曲张病症。所有患者对手术操作知情并同意参加。治疗方案经 Freiburg 大学医学院伦理委员会批准。

一位精通治疗静脉曲张的血管内科医生检查了所有患者。基本检查内容包括病史、体格检查、以及下肢静脉超声检查。本研究病人选入标准为：超声检查可记录到大隐静脉内血液返流且被确定为适合进行腔内治疗的患者。试验排除了静脉直径大于 2cm 和或静脉过于弯曲复杂的患者。

检查及操作过程：采取标准方式对每位患者进行超声检查（HDI5000，线阵 4-7MHz[ATL, Bothell, Wash]，部位，线阵 8-3MHz[ZONARE, Mountain View, Calif]）。检查时患者采取直立位以检测静脉返流情况（定义为：逆流持续时间>0.5 秒）。对所有患者的曲张静脉进行 CEAP 分级。

实验中使用的普通光纤和环光纤均适用于 1470-nm 半导体激光治疗仪（Cerelas D, Biolitec）。600 μ m ELVeS-plus 套装内包含一根普通光纤、一根 70cm

或 100cm 长的导管（带厘米标记可控制回拉速度）、一个 5 Fr 鞘、一个 150cm 长的 0.035J 型头导丝和一个 19G×7cm 的穿刺针。ELVeS-radia（环型）套装包含一根 600μm 带有指引标记的环形光纤、一个导入长度为 12cm 的 6Fr 鞘，一个长 45cm 的 0.0038J 型头导丝和一根 19G×7cm 的穿刺针。普通光纤只能以直线方式向前方发射能量，而环形型光纤通过非创伤性头端以 360°的方式发射能量。开始激光治疗时对治疗部位进行第二次超声成像。整个操作在静脉超声成像引导下进行。

在曲张静脉的远端进行穿刺，由超声引导进入静脉深处，光纤进入方式参考生产厂商的说明。

采取局部肿胀麻醉，配方为：25ml 2% 卡铁卡因—盐酸利多卡因复合剂 (Sanofi-Aventis, Frankfurt, Germany)，25ml 碳酸钠，0.5ml 肾上腺素，溶于 500ml 冷生理盐水中。在超声引导下进行静脉周注射。使用普通光纤时设定激光输出功率为 15W；使用环光纤时设定激光输出功率为 10W。在皮肤穿刺点上方约 1cm 处进行曲张静脉治疗。参考文献计算 LEED (J/cm) (J/cm^2 的能量替代指标)。在膝上 10cm 的近端，普通光纤组使用激光能量为 100J/cm，环形光纤组使用能量为 80J/cm。从膝上 10cm 至膝部，普通激光组使用能量为 80J/cm，环形光纤组使用能量为 60J/cm。膝部以下，两种光纤组使用的能量均为 60J/cm。在导管回拉前通过改变速率控制能量强度。两组均使用带标尺的导管控制回拉速度。在隐股交界区，导管被放置于腹壁下浅静脉汇入处。治疗完成后立即对深静脉近端血液流出情况进行超声成像检查。检查侧枝静脉或治疗部位以下静脉内顽固性返流情况。必要时使用泡沫硬化剂进行辅助治疗。

为预防静脉血栓栓塞，在操作完成时立即为患者皮下注射 40mg 的依诺肝素，并持续注射 5 天。

病人术后需立即穿上弹力袜（II 级，30-40mmHg）。术后第 1 周内每天 24 小时穿弹力袜；接下来的 3 周，白天穿弹力袜。准备双氯芬酸钠（一种非类固醇类抗炎药物）供选用，具体用法为每次 75mg，3-5 天，每天 2 次。术后病人可恢复正常的日常活动，但一周内避免高强度运动。

在激光治疗后 1 周、1 个月及 3 个月对病人进行随访。检查项目包括临床检查和静脉超声成像检查。我们将所有血肿和瘀斑记录为皮肤出血。同时检查有无

静脉炎的征兆。

超声检查治疗后的静脉及其周围部位，观察静脉返流情况、有无血管再通和深静脉血栓形成。我们要求患者如果出现深静脉血栓或肺栓塞征兆时及时到我们研究组就诊或者电话联系我们。血栓形成的诊断标准为一个或多个静脉段失去压缩性。按标准方案治疗深静脉血栓和肺栓塞。我们还统计了病人术后镇痛剂的用量。

研究终点:研究的首要终点为瘀斑的产生及 LEED 的减弱。首要疗效终点为:激光治疗后 3 个月,经超声成像证实治疗静脉逆流消除。术后 3 个月的第二疗效终点和安全终点为:(1)超声检查证实治疗静脉闭合;(2)治疗部位无血管再通;(3)客观评定深静脉血栓(DVT)、浅静脉血栓(SVT)和肺栓塞(PE)的形成;(4)因任何原因导致的死亡;(5)操作过程中的临床主诉,如疼痛及感觉异常。

统计学分析:以方差法、卡方检验法(χ^2 test)及 Fisher 精确检验法(需要时)分析两组间的差异。P 值小于 0.05 时两组差异具有统计学意义。使用逻辑回归法分析两组发生皮肤出血的风险概率,包括性别、年龄、体质指数、LEED 值及治疗部位。以比值比(OR)和 95%可信区间建立回归模型。为确定与 LEED 相关的因素,我们使用普通线性模型进行多变量分析。多变量模型包括年龄、性别、体质指数、治疗侧及光纤等各项独立变量。计算分析由 SPSS11.5 软件完成(SPSS, Chicago, Ill)。

表 1. 普通光纤和环形光纤治疗患者的基本特征

变量	普通光纤	环形光纤	P
患者数	168	144	
性别			
男	57	41	
女	112	103	0.3
年龄(y)			
均数±标准差	61±13.8	57±13.9	0.005
范围	16-88	23-85	
BMI(kg/m ²)			

均数±标准差	26.5±6.33	26.3±4.67	0.8
范围	17.3-56.2	18.5-45.9	
治疗侧			
右侧	89	71	0.7
左侧	79	73	
CEAP,数量 (%)			
C ₂	100 (59.5)	84 (58.3)	0.9
C ₃	22 (13.1)	29 (20.1)	0.09
C ₄	31 (18.5)	25 (17.4)	0.8
C ₅	3 (1.8)	3 (2.1)	0.9
C ₆	12 (7.1)	3 (2.1)	0.06

BMI:体质指数; SD:标准差

表 2 A. LEED 的多变量分析

变量	调整后的差异 (95%CI)	P
年龄 (y)	0.003(-0.079 ~ 0.085)	0.946
性别 (男/女)	-0.547 (-2.867 ~ 1.772)	0.643
治疗侧 (右/左)	-2.306 (-4.423 ~ -0.188)	0.033
BMI(kg/m ²)	0.349 (0.146 ~ 0.551)	0.001
光纤 ^a	22.331 (20.167 ~ 24.496)	0.0001

BMI:体质指数; CI:置信区间

^a: 普通光纤 vs 环形光纤

表 2 B. 回归分析法分析皮肤出血风险因素

变量	OR (95%CI)	P
LEED	1.037 (1.017-1.058)	0.0001
年龄 (y)	0.982(0.962-1.004)	0.105
性别 男/女	0.760(0.421-1.371)	0.362
治疗侧 右/左	0.799(0.460-1.389)	0.427

BMI	1.013(0.960-1.069)	0.648
-----	--------------------	-------

BMI:体质指数; CI: 可信区间; LEED: 静脉腔内线性能量密度; OR:比值比

表 3 使用普通光纤和环形光纤治疗情况对比

变量	普通光纤	环形光纤	P 值
患者数量	168	144	
联合治疗, ^a 数量 (%)	102 (60.7)	108 (75.0)	0.02
操作时间 (min)			
均数±标准差	46.85±11.39	45.72±12.63	0.39
范围	20-120	15-75	
LEED GSV J/cm			
均数±标准差	79.4±9.1	57.4±10.0	0.0001
范围	48.5-118.3	15.4-89.3	

GSV:大隐静脉; LEED:线性静脉腔内能量密度; SD: 标准差

^a: 激光联合泡沫硬化治疗

结果:

患者: 2007年8月至2009年5月,我们使用1470-nm 半导体激光治疗仪治疗了286名患者共312条下肢。激光能量经血管腔内导入。2007年8月至2008年10月间,我们使用普通光纤治疗了150名患者的168条下肢(第1组),2008年11月至2009年5月,使用环形光纤治疗了136名患者的144条下肢(第2组)。双腿都需要激光治疗的患者,两次治疗间隔大于4周。

两组患者的基本情况见表1。第2组患者的年龄明显小于第1组患者。

因患者拒绝,第1组中4名患者(4条下肢,2.38%)未参加3个月的随访。第2组中8名患者(1名死亡,7名拒绝;8条下肢,5.55%)未参加3个月的随访。我们电话联系了所有未参加随访的患者。患者不愿来我们诊所参加随访,有的是因为住所与我们医院较远,有的是因为缺乏主诉。300名患者(312条下肢,96.2%)完成了3个月的随访。

静脉腔内操作: 第 1 组平均腔内操作时间 (从一开始的超声成像检查到离开诊疗台) 为 46.85 ± 11.39 分钟, 第 2 组为 45.72 ± 12.63 分钟, 两组无显著差异。第 2 组治疗大隐静脉时使用的 LEED ($57.4\text{J}/\text{cm}$) 显著低于第 1 组 ($79.4\text{J}/\text{cm}$, $P < 0.001$)。将 LEED 作为独立的参数, 我们可以明确光纤 (OR, 22.3; 95% CI, 20.17-24.49), 以及体质指数 (OR 0.35, 95%, 0.15-0.55)。与第 1 组相比, 第 2 组治疗大隐静脉时使用的 LEED 由 $79.4 \pm 9.1\text{J}/\text{cm}$ 显著降低至 $57.4 \pm 10\text{J}/\text{cm}$ ($P < 0.001$; 表 2)。所有结果显示表 3 中。

安全性结果: 第 2 组中皮肤出血概率明显低于第 1 组 ($P < 0.001$; 表 2)。第 2 组的皮肤出血大都与穿刺相关, 出现于肿胀麻醉后或 6F 鞘导入后。而第 1 组中常发生治疗部位周围皮肤大面积出血。对两组患者行超声检查, 均未发现血肿。术后 3 个月两组患者的出血性皮肤病变完全消失。LEED 是皮肤出血的一项独立参数 (OR, 1.04; 95% CI, 1.017-1.058)。

第 1 组中有 2 名患者 (1.30%) 术后出现了深静脉血栓 (DVT), 我们对这 2 名进行了超声成像诊断。其中 1 名 29 岁女性患者于 1 周后发现无症状的血栓形成并向上延伸入股总静脉。另外 1 名 50 岁肥胖女性患者 ($\text{BMI}, 56.15\text{kg}/\text{m}^2$) 于术后 28 天发现有症状的股静脉血栓形成伴肺栓塞。第 2 名患者在术后 1 周的随访中未见明显静脉血栓栓塞。所有深静脉血栓患者使用足量抗凝药物治疗后痊愈。第 2 组中未发现静脉血栓栓塞病例。

两组中各有 3 名患者被诊断为浅静脉血栓 (SVT) 形成 (1.9%)。SVT 发生于治疗静脉段的远端或股部属支内, 阻碍或堵塞血流。

在为期 3 个月的随访中第 1 组没有死亡病例。第 2 组中 1 名患者死亡, 死亡原因是心室颤动, 与激光治疗无关。

第 2 组患者使用的止痛剂明显少于第 1 组 (第 2 组: $82.08 \pm 18.86\text{mg}$ 双氯芬酸钠; 第 1 组: $103.08 \pm 15.34\text{mg}$ 双氯芬酸钠, $P < 0.04$)。两组结果见表 4。

表 4 普通光纤和环形光纤治疗后 3 个月的随访结果

	普通光纤	环形光纤	P 值
患者数	168	144	0.5
死亡病例数 (≤ 3 个月) (%)	0 (%)	1 (0.7)	
3 个月结果			

例数 (%)			
血管闭合	168 (100)	144 (100)	> 0.99
副作用, 数量 (%)			
深静脉血栓形成	2 (1.2)	0 (0)	0.5
肺栓塞	1 (0.6)	0 (0)	0.6
静脉炎	3 (1.8)	3 (2.1)	0.8
感觉异常	0 (0)	0 (0)	> 0.99
瘀斑, 血肿	141 (83.9)	92 (63.9)	0.0001
止痛药用量 ^a	103.08±15.34	82.08±18.86	0.04
均数±标准差 mg			
未使用止痛药	36 (21.4)	51 (35.4)	
例数 (%)			

SD:标准差

^a: 双氯芬酸钠

有效性结果: 两组患者疗效的首要终点无显著差异。第 1 组中完成一次激光治疗后所有患者的静脉逆流被消除, 血管闭合率达到 100%。其中一名静脉直径为 2cm 的患者在第二次激光治疗后消除了静脉逆流。第 2 组中所有患者 100%消除了静脉逆流并同时闭合了血管。随访期进行超声成像检查时两组均未发生血管再通。3 个月后所有静脉溃疡得到愈合 (共 14 例, 第 1 组 12 例, 第 2 组 2 例)。

讨论:

与外科手术相比, 腔内治疗的目的是以微创、高效、安全的方式治疗静脉曲张。我们的实验证明了, 与所有已公布的 810 纳米、980 纳米激光手术数据相比, 1470 纳米激光手术都具有绝对优越性。众所周知 810 纳米、980 纳米激光主要被脱氧血红蛋白吸收, 而最新引进的 1470 纳米激光被血管壁的间质水份吸收因而直接作用于血管壁。另外最近研发的环形光纤以 360 度发射能量, 对血管壁产生均质的改变。这些因素的直接作用是, 几乎百分之百的治疗血管在术后得到闭合并消除了血管回流。

在腔内治疗中, 血管壁上使用的能量由功率 (焦耳/秒) 和治疗持续时间决

定。能量是血管闭合的一项独立预测因素。有报道称成功闭合血管需要的能量为 80 焦耳/厘米。然而这个能量值是使用血红蛋白吸收性激光（810 纳米、980 纳米激光）试验测得的。我们的两组实验都证明了高吸水性 1470 纳米波长激光所需要的能量密度低于这个数值，同时丝毫不影响治疗效果。

普通光纤和环光纤的比较：

我们的实验证明了普通光纤和环光纤在治疗疗效上没有明显区别。在安全性方面，使用环光纤治疗显著减少了皮肤出血，从而减少了病人的镇痛需求。我们实验中的第 2 组在治疗 GSV 时使用的能量密度（LEED）仅为 58.94 焦耳/厘米，远低于其他方式记录的能量密度。

Pannier 等人对 100 名病人使用 1470 纳米激光仪治疗后首次公布了治疗数据，1 年后的血管闭合率为 100%。不过他们的实验里病人中途退出率高达 17%。与我们实验的第 1 组相同，他们使用的是普通光纤。Pannier 等人治疗 GSV 使用的能量为 107 焦耳/厘米。安全性结论为：9.5%的病人在 6 个月后治疗部位感觉异常，1 年后仍有 7.6%患者感觉异常。这项实验反映了病人舒适度与能量密度的相关性。

我们实验组中副作用的低发生率（如环光纤组中皮肤很少出血）表明了与低能量密度的关联性。另外环光纤组中麻醉需求低。环光纤组副作用小可能是因为使用环光纤几乎不会发生血管壁穿孔。一项母牛下肢活体实验验证了这一点。

实验局限性

我们对实验结果进行了 3 个月短期随访，没有血管再通现象发生。与其他治疗方式相比较的长期结果需要进一步跟踪。

另一个局限是，我们实验的非随机性造成了两组间基本特征的差异，尤其在治疗血管的类型上存在差别。但是无论治疗哪种血管，低能量、高效率的能量密度必定显著减少副作用。

结论：

我们验证了 1470 纳米激光腔内治疗术治疗静脉曲张是安全有效的。与普通光纤相比，在相当的治愈率下，环形光纤减少了手术所需的能量、减少了副作用、提高了患者舒适度。因此在未来比较激光腔内治疗术和外科手术长期结果的研究中，1470 结合环形光纤是最具有前景的治疗仪器。