e755.
[23] LIU Y, SETHI N S, HINOUE T, et al. Comparative molecular analysis of gastrointestinal adenocarcinomas[J]. Cancer Cell, 2018, 33(4): 721-735.e8.
[24] CHUN S K, FORTIN B M, FELLOWS R C, et al. Disruption of the circadian clock drives Apc loss of heterozygosity to accelerate colorectal cancer[J]. Sci Adv, 2022, 8(32): eabo2389.
[25] NUSSE R, CLEVERS H. Wnt/β-catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities[J]. Cell, 2017, 169(6): 985-999.
[26] WU J Y, JING X, DU Q Q, et al. Disruption of the clock component Bmal1 in mice promotes cancer metastasis through the PAI-1-TGF-β-myoCAF-dependent mechanism[J]. Adv Sci, 2023, 10(24): 2301505.
[27] ROBERTSON I B, HORIGUCHI M, ZILBERBERG L, et al. Latent TGF-β-binding proteins[J]. Matrix Biol, 2015, 47: 44-53.
[28] FUHR L, BASTI A, BRÁS T S, et al. Antiproliferative effects of *Cynara* Cardunculus in colorectal cancer cells are modulated by the circadian clock[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(16): 9130.
[29] 詹海峰,谭子煊,王文学,等.节律基因在结直肠癌发生发展和时辰疗法中的研究进展[J].国际肿瘤学杂志,2025,52(1):60-64.
[30] NASSAR A, ABDELHAMID A, RAMSAY G, et al. Chronomodulated administration of chemotherapy in advanced colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. Cureus, 2023, 15(3): e36522.
[31] TROTTI A, COLEVAS A D, SETSER A, et al. CTCAE v3.0: Development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment[J]. Semin Radiat Oncol, 2003, 13(3): 176-181.
[32] AXELROD D E. Chronotherapy of early colon cancer: Advantage of morning dose schedules[J]. Cancer Inform, 2022, 21: 11769351211067697.
[33] NIU Y, FAN X Y, WANG Y P, et al. Genome-wide CRISPR screening reveals pyrimidine metabolic reprogramming in 5-FU chronochemotherapy of colorectal cancer[J]. Front Oncol, 2022, 12: 949715.

收稿日期:2025-05-19
(本文编辑:方能)

阿霉素诱导心脏铁死亡机制的研究进展

杜婷莎,王健

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.11.028
【中图分类号】 R541 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2025)11-1203-05

阿霉素(doxorubicin,DOX)是一种临床常用的蒽环类抗肿瘤药物,具有剂量依赖性的心脏毒性,这种特性会导致DOX诱导心肌病(DOX-induced cardiomyopathy,DIC)的发生,且目前尚无确切的针对性治疗措施[1]。临床研究表明[2],DIC 的发病率与 DOX 使用剂量密切相关,多达 1/4 的患者在使用DOX时出现 DIC,这严重限制了 DOX 在恶性肿瘤治疗过程中的有效性和临床适用性。DOX 诱导心脏毒性的机制非常复杂,涉及多种调节细胞死亡形式。这些细胞死亡形式不仅会同时发生,还会相互重叠和串扰[3]。有研究发现[4],细胞自噬、细胞死亡和铁死亡三种机制与 DOX 导致的心脏损伤密切相关。除此之外,某些信号通路激活,线粒体损伤以及其他细胞死亡方式在诱导心脏毒性的过程中也起到了关键作用。而铁死亡作为调节细胞死亡的主要形式,在 DOX 诱导心脏毒性过程中发挥重要作用[5]。本文分析了铁死亡引起 DIC 的机制,有助于加深临床医生对DIC的理解,并在此基础上进一步探索兼顾DOX有效性与安全性的用药方案,为临床治疗提供参考。

1 机制

1.1 铁死亡 铁是生物体的重要微量元素[6],对心血管系统的功能起着至关重要的作用[7]。细胞死亡命名委员会在 2018 年把铁死亡定义为由谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)持续调控细胞内微环境氧化扰动引发的一种调节性细胞死亡(RCD),可被铁螯合剂和亲脂性抗氧化剂抑制。因此,认为铁死亡是

基金项目: 宁波市自然基金(2022J224)
作者单位: 315211 宁波,宁波大学医学部(杜婷莎);宁波大学附属第一医院(王健、杜婷莎)
通信作者: 王健,Email:254613685@qq.com

一种以铁过载、活性氧（ROS）生成增加和脂质过氧化为主要机制的细胞死亡方式[8]。其形态学特征是出现坏死样的形态-生理学改变。

1.2 铁死亡机制

1.2.1 铁过载 在生理条件下，铁调节蛋白（IRP）、铁蛋白、转铁蛋白受体（TFR）等参与细胞内铁稳态的调节[9]。当细胞富含铁时，IRP1 相关的 Fe-S 簇会抑制 IRP1 与靶 mRNA 的结合；反之，无 Fe-S 簇的 IRP1 通过结合靶 mRNA 来调节下游蛋白质的含量，从而升高细胞铁的水平。然而，由于 Fe-S 簇易受过氧化物的影响，当细胞内铁含量较高且 Fe-S 簇较少时，IRP1 仍然会促进细胞铁的增加从而导致细胞内铁过载。因此，当细胞铁的摄入、储存和输出之间不平衡时，细胞对脂质过氧化和铁死亡的易感性将会受到影响，导致细胞死亡。

1.2.2 ROS 生成增加

1.2.2.1 GPX4 还原性谷胱甘肽（GSH）耗损及 GPX4 失活均可引起细胞铁死亡。谷胱甘肽是细胞内起缓冲抗氧化应激反应的主要物质，以 GSH 和氧化性谷胱甘肽（GSSG）两种形式存在。GPX4 属于谷胱甘肽过氧化物酶家族，有抑制脂质过氧化的作用，是铁死亡所必需的辅酶，在维持细胞内氧化还原平衡中发挥关键作用。线粒体 GPX4 过表达时，可抑制线粒体的氧化应激反应和细胞死亡[10]。

有研究表明[11]，GPX4 抑制剂 RSL3 可与 GPX4 的活性中心结合，直接抑制催化反应，使细胞内的磷脂氢过氧化物聚集，引起脂质过氧化链式反应，导致细胞结构被破坏，发生铁死亡。

1.2.2.2 胱氨酸-谷氨酸反转运系统 c^-（System Xc^-）

System Xc^-是一类位于细胞膜上的胱氨酸与谷氨酸 1∶1 逆向转运体，输入细胞的胱氨酸在细胞质中转化为半胱氨酸，并最终合成 GSH。它包含 SLC7A11 和 SLC3A2 两个亚基，前者主要影响转运蛋白活性，后者则是一种伴侣蛋白，用于稳定 SLC7A11 并确保膜定位准确[12]。System Xc^-是一类铁死亡的负调节因子，受到抑制时会导致 GSH 的消耗和细胞铁蓄积，诱发铁死亡。有研究表明 System Xc^-受核因子 E2 相关因子 2（NRF2）的正调控，并受 p53 的负调控[13]。

1.2.3 脂质过氧化 含多不饱和脂肪酸（PUFA）的磷脂在脂质过氧化过程中起主要作用。因此，参与催化 PUFA 向酰基辅酶 A 酯化过程的酰基辅酶 A 合成酶 4（ACSL4）及其下游信号：溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3（LPCAT3）是铁死亡的关键驱动因素，其过表达可以抑制 GPX4 并提高细胞对铁死亡的敏感性[14]。

1.2.4 新型调控因子

1.2.4.1 单磷酸腺苷激活的蛋白激酶（AMPK） AMPK 作为细胞能量状况的“感受器”，可通过脂质代谢途径来抑制脂肪酸合成酶的活性，减少 PUFA 与过氧化氢的产生。此外，AMPK 可促进抗氧化酶的重要辅因子 NADPH 的生成，增强抗氧化防御[15]。

1.2.4.2 铁死亡抑制蛋白 1（FSP1） FSP1 是 NADH 依赖性辅酶 Q 氧化还原酶，独立于经典的 GPX4 分子途径，通过在细胞质膜上还原辅酶 Q，形成一种亲脂型抗氧化剂，减少脂质过氧化物在细胞内积累，抑制铁死亡的进展[16]。

1.2.4.3 p53/p21 p53/p21 蛋白在 DNA 损伤、氧化应激及调节细胞死亡等方面发挥着重要作用。p53 可下调 SLC7A11 的表达，促进铁死亡。双微体同源蛋白 2（MDM2）作为 p53 的负性调控分子[17]，能下调过氧化物酶体增殖物激活受体α的活性，促进 FSP1 的表达，从而抑制氧化应激。此外，还发现肥胖症易感基因（*FTO*）既可以通过介导 p53 的 N6-甲基腺苷甲基化（m6A）从而上调 p21/NRF2，也可以直接上调 p21/NRF2 来抑制铁死亡[18]。

1.2.4.4 NRF2 NRF2 是一种亮氨酸拉链转录因子，可与抗氧化反应元件直接结合，调控抗氧化相关基因的表达。Kelch 样 ECH 关联蛋白 1（KEAP1）是 E3 泛素连接酶的底物识别亚基，参与蛋白泛素化修饰。在正常情况下，NRF2 可以通过与 KEAP1 相互作用，从而抑制 KEAP1 的转录活性。但在疾病状态下，NRF2 从 KEAP1 中脱离，进入到细胞核内，激活了 NQO1 和血红素加氧酶-1（HO-1）等抗氧化因子的表达，抑制铁死亡的发生[19]。

1.3 铁死亡引起 DIC 的分子机制

1.3.1 铁稳态破坏

1.3.1.1 维持铁稳态 TFR1 在铁代谢平衡中发挥重要作用。研究表明 DOX 促进甲基转移酶样蛋白（METTL）14 的表达，从而增强 lncRNA kcnq10t1 的 m6A 修饰和稳定性，沉默 miR-7-5p 并诱导 *TFR1* 上

调。有研究表明[20]，DOX 以 c-jun 蛋白依赖性的方式导致心肌细胞中 m6A 修饰和 METTL 3 表达水平升高。METTL 3 促进了 m6A 对调控铁摄取的关键基因 *TFRC* mRNA 的修饰，通过识别并与胰岛素样生长因 2 mRNA 结合蛋白 2（IGF2BP2）结合促进 TFR1 mRNA 的稳定性。因此，METTL 3 抑制剂能有效地抑制铁死亡及 DIC 的发生。

1.3.1.2 HO-1 DOX 可触发血红素降解，释放由 HO-1 介导的游离铁，导致铁过载和血红素生物合成的下降，引起心肌细胞铁死亡。RNA 测序结果发现，经 DOX 诱导的小鼠心肌组织中，HO-1 的表达明显升高[5]。敲除 *NRF2* 基因可抑制其介导的 HO-1 表达，并促进血红素降解[21]。DOX 可诱导血红素合成途径中的关键酶 5'-氨基乙酰化合成酶 1（Alas1）表达下降，进而影响心肌对铁的吸收，最终引起心肌细胞铁死亡。在 DIC 模型中，过表达 Alas1 或经 5-氨基乙酰丙酸处理能明显缓解铁死亡[22]。

1.3.2 氧化-抗氧化平衡失调

1.3.2.1 脂质过氧化 DOX 可引起心肌铁蓄积，并抑制 GSH/GPX4 通路，导致心肌 GPX4 表达下降，心肌内积累过量的脂质过氧化物。因此，过量 Fe^{2+} 引起的脂质过氧化被认为是 DIC 的关键分子机制。最新研究表明[23-24]，蛋白精氨酸甲基转移酶 4（PRMT4）通过与 NRF2 结合，使其甲基化，并抑制 NRF2 核易位与 GPX4 转录，促进 DIC 中的铁死亡。

最新研究提出[25]，硫氢化钠（NaHS）可以激活 GPX4 抗氧化途径，从而减轻小鼠被 DOX 诱导产生的铁死亡和心脏损伤，并且该作用的强弱与剂量密切相关。研究还发现 NaHS 还可以与 NRF2 和 KEAP1 相互作用，共同维持细胞的氧化还原平衡。

1.3.2.2 线粒体功能障碍 线粒体介导的铁死亡在 DIC 中起着重要作用。有研究显示，DOX 可通过与 *mtDNA* 结合，使 Alas1 受损，诱发铁过载及脂质过氧化，最终引起铁死亡[22]。有学者发现[26]，线粒体介导的铁死亡是发生 DIC 的重要机制。在 DIC 小鼠模型中，DOX 抑制 GPX4 活性，引起脂质过氧化。而在 GPX4 转基因小鼠中，这种心肌毒性得到明显改善，提示 GPX4 通过调控线粒体功能可缓解 DOX 所致的铁死亡。另有研究证明，表没食子儿茶素没食子酸酯（EGCG）预处理可上调 AMPK-α2 的表达和磷酸化并激活适应性自噬功能，抑制过量的 ROS 生成和异常的脂质代谢，增加能量供应，维持线粒体功能，减轻 DOX 所致心脏铁死亡[4,27]。

2 治疗靶点

2.1 经典铁螯合剂及抗氧化剂 右雷佐烷是美国食品药品监督管理局（FDA）唯一批准治疗 DIC 的铁螯合剂，具有良好的临床治疗前景，但因其有许多副作用，目前在临床上暂不用于 DIC 的预防治疗[28]。

Ferrostatin-1 是一种选择性铁死亡抑制剂，可通过捕获过氧自由基，保护细胞免受氧化损伤，也能抑制铁蓝蛋白聚集，从而减少过量铁对心肌细胞的毒性[29]。

2.2 新型抗氧化剂 有实验证明[30]，EGCG 预处理可显著降低 DOX 诱导后心肌组织中的铁蓄积，改善氧化应激和脂代谢紊乱，缓解 DIC。耐力运动预处理同样可以通过 AMPK 途径，上调磷酸化 AMPK-α2，提高心肌细胞对 DOX 的耐受性。

新型铁死亡抑制剂艾地苯醌能有效缓解 DOX 所致的心肌细胞铁死亡，在临床上得到广泛应用[31]。艾地苯醌可以与 FSP1 的 K355 位点形成稳定的氢键，抑制其泛素化降解来提高 FSP1 水平，缓解 DOX 引起的心功能障碍和铁死亡。

最新研究发现，通过高内涵表型进行筛选，矢车菊素氯化物（CyCl）能有效地抑制细胞内的脂质过氧化及线粒体损伤，分子实验进一步发现，CyCl 可与 KEAP1 直接结合，与 KEAP1-NRF2 发生竞争作用，促进 NRF2 的核积累，并反式激活 GPX4 和其他抗氧化因子，可有效挽救 DOX 诱导的心肌细胞死亡并改善心脏功能[32]。

原水蛋白 A（PrA）是一种源自苏木精的抗炎化合物，PrA 与 ACSL4 及铁蛋白重链 1（FTH1）发生物理结合，抑制 ACSL4 磷酸化和磷脂过氧化，阻止 FTH1 的自噬降解和 Fe^{2+} 释放，显示出其治疗 DIC 的潜力[33]。

3 总结与展望

DOX 是临床常用的化疗药物，因其严重的不良反应，已成为制约临床应用的重要因素。DIC 涉及多种细胞死亡途径，而铁死亡被认为是最主要的发生机制之一。

未来的研究需要进一步阐明 DOX 诱导心脏铁

死亡的机制。此外，针对铁死亡的干预策略，如铁螯合剂、抗氧化剂和特定的信号通路抑制剂，为DIC的治疗提供了新的思路。但其安全性及疗效尚有待于临床实验证实。通过深入研究DIC的分子机制，有望开发出更具体的个性化治疗方案，既能有效治疗肿瘤，又能最大限度地减少心脏毒性。同时，对铁死亡机制的深入理解，可能会发现新的治疗靶点，为DIC的治疗带来革命性的进展。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] ZENG Y H, LIAO X, GUO Y T, et al. Baicalin-peptide supramolecular self-assembled nanofibers effectively inhibit ferroptosis and attenuate doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. J Control Release, 2024, 366: 838-848.

[2] SWAIN S M, WHALEY F S, EWER M S. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: A retrospective analysis of three trials[J]. Cancer, 2003, 97(11): 2869-2879.

[3] LI N, JIANG W Y, WANG W, et al. Ferroptosis and its emerging roles in cardiovascular diseases[J]. Pharmacol Res, 2021, 166: 105466.

[4] HE H, WANG L, QIAO Y, et al. Epigallocatechin-3-gallate pretreatment alleviates doxorubicin-induced ferroptosis and cardiotoxicity by upregulating AMPKα2 and activating adaptive autophagy[J]. Redox Biol, 2021, 48: 102185.

[5] TADOKORO T, IKEDA M, IDE T, et al. Mitochondria-dependent ferroptosis plays a pivotal role in doxorubicin cardiotoxicity[J]. JCI Insight, 2023, 8(6): e169756.

[6] HENTZE M W, MUCKENTHALER M U, ANDREWS N C. Balancing acts: Molecular control of mammalian iron metabolism[J]. Cell, 2004, 117(3): 285-297.

[7] GUDJONCIK A, GUENANCIA C, ZELLER M, et al. Iron, oxidative stress, and redox signaling in the cardiovascular system[J]. Mol Nutr Food Res, 2014, 58(8): 1721-1738.

[8] FANG X X, ARDEHALI H, MIN J X, et al. The molecular and metabolic landscape of iron and ferroptosis in cardiovascular disease[J]. Nat Rev Cardiol, 2023, 20(1): 7-23.

[9] KOMAI K, KAWASAKI N K, HIGA J K, et al. The role of ferroptosis in adverse left ventricular remodeling following acute myocardial infarction[J]. Cells, 2022, 11(9): 1399.

[10] YANG X Q, KAWASAKI N K, MIN J X, et al. Ferroptosis in heart failure[J]. J Mol Cell Cardiol, 2022, 173: 141-153.

[11] FEFELOVA N, SIRI-ANGKUL N, GWATHMEY J K, et al. Abstract 11118: Cardiac ferroptosis induced through novel signaling pathways[J]. Circulation, 2021, 144(Suppl_1): A11118.

[12] KIM D H, KIM W D, KIM S K, et al. TGF-β1-mediated repression of SLC7A11 drives vulnerability to GPX4 inhibition in hepatocellular carcinoma cells[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(5): 406.

[13] MURPHY M E. Ironing out how p53 regulates ferroptosis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2016, 113(44): 12350-12352.

[14] LI X F, LIANG J Y, QU L P, et al. Exploring the role of ferroptosis in the doxorubicin-induced chronic cardiotoxicity using a murine model[J]. Chem Biol Interact, 2022, 363: 110008.

[15] XIE L H, GWATHMEY J K, ZHAO Z H. Cardiac adaptation and cardioprotection against arrhythmias and ischemia-reperfusion injury in mammalian hibernators[J]. Pflugers Arch, 2021, 473(3): 407-416.

[16] ELMORE S. Apoptosis: A review of programmed cell death[J]. Toxicol Pathol, 2007, 35(4): 495-516.

[17] CHEN G X, LUO S X, GUO H D, et al. Licochalcone A alleviates ferroptosis in doxorubicin-induced cardiotoxicity *via* the PI3K/AKT/MDM2/p53 pathway [J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2024, 397(6): 4247-4262.

[18] YANG Y F, REN J J, ZHANG J F, et al. FTO ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity by inhibiting ferroptosis *via* P53-P21/Nrf2 activation in a HuR-dependent m6A manner[J]. Redox Biol, 2024, 70: 103067.

[19] HULL T D, BODDU R, GUO L L, et al. Heme oxygenase-1 regulates mitochondrial quality control in the heart[J]. JCI Insight, 2016, 1(2): e85817.

[20] WU L, DU Y X, WANG L T, et al. Inhibition of METTL3 ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity through suppression of TFRC-mediated ferroptosis[J]. Redox Biol, 2024, 72: 103157.

[21] 余海骏,郭航远.铁死亡在阿霉素介导的心脏毒性中的分子机制及治疗研究进展[J].中国科技论文在线精品论文,2025,18(1):184-187.

[22] ABE K, IKEDA M, IDE T, et al. Doxorubicin causes ferroptosis and cardiotoxicity by intercalating into mitochondrial DNA and disrupting Alas1-dependent heme synthesis[J]. Sci Signal, 2022, 15(758): eabn8017.

[23] WANG Y L, YAN S, LIU X M, et al. PRMT4 promotes ferroptosis to aggravate doxorubicin-induced cardiomyopathy *via* inhibition of the Nrf2/GPX4 pathway[J]. Cell Death Differ, 2022, 29(10): 1982-1995.

[24] 宋自崇,王静艺,张黎军,等.铁死亡在阿霉素心肌病中的作用机制[J].心血管病学进展,2024,45(4):307-311.

[25] ZHANG H, PAN J N, HUANG S Y, et al. Hydrogen sulfide protects cardiomyocytes from doxorubicin-induced ferroptosis through the SLC7A11/GSH/GPx4 pathway by Keap1 S-sulfhydration and Nrf2 activation[J]. Redox Biol, 2024, 70: 103066.

[26] LI S Y, WANG W J, NIU T, et al. Nrf2 deficiency exaggerates doxorubicin-induced cardiotoxicity and cardiac dysfunction [J]. Oxid Med Cell Longev, 2014, 2014: 748524.

[27] 韩必成,刘春辉,杨光远,等.EGCG调控AMPK/GSK-3β/Nrf2抑制铁死亡减轻阿霉素诱导的心脏毒性[J].中国实验诊断学,2025,29(3):313-320.

[28] HUANG C Y, GUO Y S, LI T, et al. Pharmacological activation of GPX4 ameliorates doxorubicin-induced cardiomyopathy[J]. Redox Biol, 2024, 70: 103024.

[29] 陈辛怡,周迪,解勇圣,等.Ferrostatin-1抑制铁死亡缓解阿霉素诱导的足细胞损伤[J].中国药理学通报,2024,40(11):2031-2036.

[30] WANG L, QIAO Y, YU J Z, et al. Endurance exercise preconditioning alleviates ferroptosis induced by doxorubicin-induced cardiotoxicity through mitochondrial superoxide-dependent AMPKα2 activation[J]. Redox Biol, 2024, 70: 103079.

[31] QIU H L, HUANG S H, LIU Y T, et al. Idebenone alleviates doxorubicin-induced cardiotoxicity by stabilizing FSP1 to inhibit ferroptosis[J]. Acta Pharm Sin B, 2024, 14(6): 2581-2597.
[32] LIU C T, WANG Y C, ZENG Y X, et al. Use of deep-learning assisted assessment of cardiac parameters in zebrafish to discover cyanidin chloride as a novel Keap1 inhibitor against doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. Adv Sci, 2023, 10(30): 2301136.
[33] CUI J X, CHEN Y J, YANG Q N, et al. Protosappanin a protects DOX-induced myocardial injury and cardiac dysfunction by targeting ACSL4/FTH1 axis-dependent ferroptosis[J]. Adv Sci, 2024, 11(34): 2310227.

收稿日期：2025-04-07
（本文编辑：方能）

激光在泌尿系结石中的应用进展

张磊，程跃，李周鑫，薛阳，谢国海

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.11.029
【中图分类号】 R691.4　【文献标志码】 C　【文章编号】 1671-0800(2025)11-1207-04

泌尿系结石是泌尿外科常见疾病，复发率高达 50%～ 60%。目前，体外冲击波碎石的的单次成功率不足 40%，常需联合腔内治疗。钬激光（holmium: yttrium-aluminum-garnet，Ho:YAG）作为当前治疗的“金标准”[1]，虽具有良好碎石能力，但仍存在能量效率低、热损伤和特殊部位结石处理能力有限等局限性。近年来，铥光纤激光器（thulium fiber laser，TFL）以其卓越的碎石效率、能显著缩短手术时间以及结石位移控制等优势受到关注[2]。然而，TFL 仍面临设备成本高、长期疗效数据不足等挑战。本文比较了两种激光的作用机制与临床效能，为优化结石治疗策略、指导临床实践提供参考。

1　Ho:YAG 技术

1.1　技术原理与物理特性　Ho:YAG 产生 2 100 nm 中红外激光波长接近水的吸收峰，能使能量被结石中的水高效吸收，通过独特的光热-光机械协同效应实现碎石[3]。光热效应导致结石局部温度在微秒时间内升至 300 ～ 500 ℃，形成热膨胀应力；光机械效应则通过蒸汽泡的膨胀-塌陷循环产生超过 100 MPa 的冲击波，使结石发生结构性崩解[4]。然而，Ho:YAG 能量在水中具有显著的距离依赖性衰减，传输数毫米后即被大量吸收。因此，操作中需将光纤与结石的间距精确控制在 1 ～ 2 mm，以确保碎石效果并避免周围组织热损伤。

1.2　参数设置及碎石模式

1.2.1　参数设置　Ho:YAG 功率是脉冲能量与脉冲频率的乘积，其有效工作范围脉冲能量为 0.2 ～ 2.0 J，频率为 5 ～ 50 Hz[5]。随着激光技术的发展，目前 Ho:YAG 最大功率可达到 120 W，最大脉冲能量可达到 6.0 J，最大频率可达到 80 Hz，这可以充分实现粉末化、碎块化和“爆米花”碎石。多项研究显示[6-7]，与低功率 Ho:YAG 相比，高功率 Ho:YAG 能明显缩短手术时间，但会增加软组织热损伤风险。2022 年欧洲泌尿外科协会指南明确指出，Ho: YAG 参数设置需遵循结石成分-硬度匹配原则：对于 Mohs 硬度≤3 的尿酸结石，推荐采用 0.3 J/30 Hz 高频低能模式；而硬度≥4 的草酸钙结石则需 0.8 ～ 1.2 J/10 Hz 的中能设置[8]。

1.2.2　碎石模式的选择策略　碎块化碎石是采用“低频高能”的激光设置（0.6 ～ 2.0 J、5 ～ 15 Hz），将结石击碎至可通过输尿管鞘（ureteral access sheath，UAS）的较大碎块。该模式结石清除率（stone free-rate，SFR）较高（89.3%），并能有效降低术后输尿管梗阻风险，尤其适用于肾盂结石。使用 UAS 可避免软镜反复进出，有助于维持低压视野，提升手术整体安全性与效率[9]。粉末化碎石则采用“高频低能”设置，将结石粉碎至＜ 2 mm 的颗粒使其随尿液自然排出。其 SFR 相对较低（76.5%），但手术时间平均可缩短 18 min，更适用于输尿管中下段结石[10]。“爆米花”碎石是一种非接触式 Ho:YAG 碎石技术，是在

作者单位：315010 宁波，宁波大学附属第一医院
通信作者：谢国海：fyyxieguohai@nbu.edu.cn