

577 nm 阈下微脉冲激光治疗视网膜疾病的研究进展

龙河,刘茂雄,胡庆华,李鑫

引用:龙河,刘茂雄,胡庆华,等. 577 nm 阈下微脉冲激光治疗视网膜疾病的研究进展. 国际眼科杂志, 2024,24(5):753-757.

基金项目:爱尔眼科医院集团临床研究所科研基金项目(No. AR2110D17)

作者单位:(430050)中国湖北省武汉市,武汉爱尔眼科汉阳医院

作者简介:龙河,女,硕士,主治医师,研究方向:眼底病。

通讯作者:李鑫,男,在读博士研究生,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:眼底病. L0512213@163.com

收稿日期:2023-08-30 修回日期:2024-03-21

摘要

激光光凝是视网膜疾病治疗的重要手段之一,时至今日,视网膜激光仍在不断发展。以往数十年,研究者试图发现一种既可以减少组织损伤,同时又能达到最佳治疗效果的激光治疗。577 nm 阈下微脉冲激光(subthreshold micropulse laser, SML)因其光毒性低、散射小、穿透力较强,与传统激光相比损伤小、反应轻、无疼痛等特点,让这一目标不再是梦想,使激光治疗眼底疾病进入了一个新时代。本文就577 nm SML的概念、作用机制、相关参数及在多种视网膜疾病中的临床应用进展进行综述,希望予临床治疗以参考。

关键词:577 nm 微脉冲激光;视网膜疾病;黄斑水肿

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2024.5.17

Research progress on 577 nm subthreshold micropulse laser for retinal diseases

Long He, Liu Maoxiong, Hu Qinghua, Li Xin

Foundation item: Research Fund Project of Aier Eye Hospital Group Clinical Research Institute (No.AR2110D17)

Wuhan Aier Eye Hanyang Hospital, Wuhan 430050, Hubei Province, China

Correspondence to: Li Xin. Wuhan Aier Eye Hanyang Hospital, Wuhan 430050, Hubei Province, China. L0512213@163.com

Received:2023-08-30 Accepted:2024-03-21

Abstract

• Laser photocoagulation is one of the important methods for treating retinal diseases, and retinal laser technology continues to advance. For decades, researchers have been striving to find a laser treatment that can minimize tissue damage while achieving optimal results. With low toxicity, low scattering light, strong penetrating power, small compared with the traditional laser damage, light reaction and no pain, the 577 nm subthreshold micropulse laser (SML) turns this goal into reality and ushers in a new era of laser treatment for fundus diseases. This article reviews the concept, mechanism, related parameters and clinical application progress of 577 nm SML in a variety of

retinal diseases, aiming to provide references for clinical treatments.

• KEYWORDS: 577 nm subthreshold micropulse laser; retinal disease; macular edema

Citation: Long H, Liu MX, Hu QH, et al. Research progress on 577 nm subthreshold micropulse laser for retinal diseases. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024,24(5):753-757.

0 引言

目前,玻璃体腔抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物治疗是多种视网膜疾病的一线治疗方法,然而,对于抗 VEGF 反应不佳、存在抗 VEGF 禁忌证或者在连续注射导致治疗负担沉重的病例中,视网膜激光仍然是一种重要的治疗方式。尽管传统激光光凝是有效的,但它可能导致永久性视网膜损伤。激光技术的最新进展集中在最大程度地提高治疗效果,同时最大程度地减少视网膜损伤。1990年代初,国外学者提出了采用微脉冲激光治疗黄斑区疾病的概念,而810、577 nm 阈下微脉冲激光(subthreshold micropulse laser, SML)是目前视网膜激光治疗的研究热点。本文就577 nm SML的相关特性及其在多种视网膜疾病治疗中的应用进展进行综述。

1 577 nm SML 的概念

阈值下是指光凝所使用的能量处于损伤阈值即细胞蛋白质失活水平以下,其光凝温度 $<20^{\circ}\text{C}$,使视网膜色素上皮(retinal pigment epithelial, RPE)细胞处于亚失活状态。微脉冲激光是由一系列短促、高频、可重复的脉冲波组成,在一个完整的激光曝光过程中包含了一系列微小可重复的“开关”脉冲,即激光作用时间“ON”和间歇时间“OFF”。在“ON”时,RPE细胞吸收激光,使激光光能转化为热能;在“OFF”时,激光暂停工作,RPE细胞将吸收的热能向周围组织扩散,使局部组织温度降低,从而使局部组织温度升高呈不连续性,不造成传统光凝治疗所产生的永久性视网膜损伤。577 nm SML是纯黄激光,其波长在叶黄素光波吸收峰值(420-500 nm)之外,故黄斑内、外丛状层的叶黄素对其几乎不吸收,而主要被氧合血红蛋白和黑色素吸收,主要作用于RPE层,其在治疗时所需能量更低,最大程度减少组织损伤,更适合于黄斑区治疗。810 nm SML是近红外光,穿透性强,散射力差,对周围组织的影响较小,RPE对其吸收率为8%-10%,对视细胞损伤小,大部分穿过RPE层被脉络膜吸收,适用于脉络膜疾病的治疗。

2 577 nm SML 的作用机制

577 nm SML主要作用于RPE层和脉络膜毛细血管层,激光能量是其作用的决定因素,随着激光能量的增加,损伤深度和损伤范围都逐渐加重。虽然577 nm SML已广泛用于治疗多种视网膜和脉络膜黄斑疾病,然而它的确切机制仍然存在争议。其可能的作用机制为:(1)刺激RPE的代谢和再生。刺激RPE水平的代谢活性和基因表达,

并随后释放生长因子、酶和细胞因子,如 VEGF、色素上皮衍生因子(pigment epithelium derived factor, PEDF)、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)、基质细胞衍生因子1(stromal cell derived factor, SDF-1)和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)等,调节血管生成和血管渗漏^[1-2]。此外诱导局部再生效应,改善 RPE 泵的功能,修复损伤的视网膜屏障^[3-4]。(2)恢复视网膜神经胶质细胞的功能,促进视网膜水肿吸收^[5]。视网膜神经胶质细胞在维持视网膜生理结构和功能方面起着至关重要的作用,神经胶质细胞在不同类型的应激源刺激和视网膜损伤情况下(包括氧化损伤和高血糖)进行活化和增殖,并释放促炎物质和血管活性物质,导致局部炎症和血管通透性增加^[6]。(3)诱导 RPE 细胞中的热休克蛋白70(heatshock-protein 70, HSP70)的表达和上调^[7]。HSP70 有助于修复受损的组织并产生“耐热性”,从而增加了因热、炎症、氧化或缺氧损伤而发生细胞损伤和凋亡的阈值,防止细胞凋亡、阻断炎症途径^[8]。此外 HSP70 激活磷脂酶 A2,然后提高 AQP3 的表达和视网膜下液的引流^[9],而 AQP3 上调抑制视网膜水肿。因此 Hsp70 可能有助于 RPE 重塑并改善黄斑水肿。(4)通过去活化视网膜小胶质细胞,减少局部炎症反应^[10]。(5)减少视网膜细胞的氧化应激,并维持细胞凋亡与细胞自噬之间的平衡,有助于恢复视网膜的正常生理功能^[11]。

3 577 nm SML 的参数设置

由于 577 nm SML 治疗光斑不可见,其最大挑战之一是找到避免治疗不足和治疗过度的最佳激光参数。尽管许多临床研究表明 577 nm SML 对视网膜疾病治疗有效,但这些研究中使用的激光参数即激光功率、脉冲持续时间、光斑大小及负载系数并不一致。目前激光功率主要是通过滴定模式来确定。滴定是指在后极部血管弓以外的正常视网膜组织上进行阈值功率测定,以产生隐约可见视网膜变白的 I 级光斑所需能量设定为阈值功率。可以在连续波模式下进行滴定阈值功率,也可以直接采用微脉冲模式滴定,在此阈值下,微脉冲模式下治疗功率选择范围针对不同疾病、不同个体及术者有所不同。一般治疗功率取滴定阈值功率的 50%^[12-13]。其他的参数设置:光斑直径 100-200 μm ,曝光时间 0.05-0.20 s,负载系数(占空比)5%-30%。有研究表明理想的占空比小于 5%,可以最大限度地提高疗效和安全性^[14-15]。参数设置完成后在病变部位及其周围进行覆盖性光凝。未来,需要大量的临床研究就标准化激光参数达成共识。

4 577 nm SML 在视网膜疾病中的应用

4.1 中心性浆液性脉络膜视网膜病变 中心性浆液性脉络膜视网膜病变(central serous chorioretinopathy, CSC)是以浆液性视网膜脱离,伴或不伴视网膜神经上皮层脱离为特征的黄斑疾病,多见于 41-51 岁的中年男性。分为急性和慢性两类,急性 CSC 具有一定的自限性,初发者在去除诱因后 3-6 mo 可自愈^[16],约 20%-30%的患者出现一次或多次急性 CSC 复发,约 5%的患者发展为慢性 CSC^[17],RPE 和光感受器进行性损伤,导致不可逆的视力损害。迄今为止,无论是急性 CSC,还是慢性 CSC 的最佳治疗方式尚无明确的共识。由于传统视网膜激光、光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)治疗可能存在视力下降、视野暗点、对比敏感度下降、RPE 萎缩及脉络膜新生血管等并发症,而口服药物治疗疗效不确切,故需寻找 CSC 新的治疗方案,已有临床研究^[13,18-19]、Meta 分析^[20]报道 577 nm SML 治疗慢性 CSC 的安全性及疗效,相比于传统激光、

PDT 及抗 VEGF 药物治疗,577 nm SML 治疗同样能促进慢性 CSC 视网膜下液吸收及黄斑中心凹厚度降低,且 577 nm SML 几乎未出现影像学可检测的损伤,因此可作为慢性 CSC 替代治疗的最佳选择。但也有报道称半剂量 PDT 是慢性 CSC 的一线治疗选择^[21],优于 810 nm SML 治疗^[22],与 PDT 相比,微脉冲激光对减少脉络膜厚度的作用有限。Altinel 等^[23]回顾性研究慢性 CSC 患者 46 例 52 眼,这些患者接受 577 nm SML、标准剂量 PDT(50 J/cm²)或低剂量 PDT(维替泊芬 6 mg/m²和光能 25 J/cm²)治疗。在他们的研究中,577 nm SML 对最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)改善和视网膜下液(sub-retinal fluid, SRF)降低均有效,但其疗效观察晚于 PDT。低剂量 PDT 组在早期和晚期视网膜中央厚度(central retinal thickness, CRT)降低以及早期 BCVA 改善更好,但标准剂量 PDT 组 SRF 的吸收在第一个月优于其他组,均未在 OCT 上观察到 RPE 损伤。虽然为了减少标准 PDT 治疗相关的不良反应,许多研究者改变治疗参数设置,减少维替泊芬剂量、能量、照射时间,甚至缩短维替泊芬注射与照射激光之间的时间。但 PDT 治疗因 RPE 弥漫损害或治疗剂量相对不足引起原渗漏点持续渗漏或视网膜下液持续存在,以及由于原渗漏点再次渗漏,出现新渗漏点或无明显 RPE 渗漏但视网膜下液再次出现等造成 CSC 复发^[24-25],需要进行重复治疗,价格成本高,消耗大量的人力和物力。与 PDT 相比,577 nm SML 优势在于其可用性佳、侵入性更小、成本效益更高、不良反应更少,主要缺点是复治次数较多和反应较慢。

如前所述,并不是所有急性 CSC 患者均可自愈,只要视网膜下液存在,外核层和光感受器就可能受到损伤。Roisman 等认为急性 CSC 的早期干预对于缩短患者病程、预防视功能损伤有重要意义^[26]。越来越多的研究^[27-29]证实,微脉冲激光疗法可以用于急性 CSC 的治疗,且效果显著。尽早行 SML 治疗可以改善视力预后,并降低疾病进入慢性化和反复发作的机会^[29]。对 SRF 迟迟无法自行吸收的慢性 CSC 患者,早期行 SML 可以降低复发率并获得更好的预后^[28]。一项前瞻性、非随机的对照研究比较了 577 nm SML 两种不同阈值能量对急性 CSC 的疗效^[30],共纳入 54 例 54 眼急性 CSC 患者,24 眼接受 25%阈值能量,30 眼接受 50%阈值能量的 577 nm SML 治疗,结果发现 50%阈值能量可加速 SRF 的吸收并改善急性 CSC 患者的视力,且不会引起明显的视网膜损伤。因为缺少观察组,无法确定是否 25%阈值能量能促进 SRF 吸收,还是疾病的自愈所致。一项回顾性研究^[31]报道与不治疗组相比,577 nm SML 治疗急性 CSC 可缩短病程,提高视力,降低慢性转化风险,且无不良事件发生,其不足为:(1)试验的设计为非随机的,样本量相对较小;(2)随访时间短,这可能妨碍观察复发。另外一项前瞻性随机对照试验^[32]显示 577 nm SML、577 nm 常规激光治疗急性 CSC 均可以加速 SRF 的吸收、改善视觉功能,而 577 nm SML 无明显可见的视网膜损伤。

4.2 糖尿病性黄斑水肿 目前抗 VEGF 治疗是糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)的一线治疗方法,研究表明有部分 DME 患者对抗 VEGF 治疗应答不完全或者初始应答良好,晚期应答不佳^[33-34],23%-66%的 DME 患者经抗 VEGF 治疗后仍存在黄斑水肿,视网膜解剖结构及视功能改善效果有限^[35-36]。黄斑水肿的持续存在和反复发作是抗 VEGF 治疗的主要问题。有研究认为微脉冲激光联合抗 VEGF 治疗比抗 VEGF 单一疗法需要更少的

玻璃体内注射,且具有同样良好的功能和形态学结果^[37],表明微脉冲激光有益于减少抗 VEGF 治疗次数。

DME 是视网膜水平局部慢性低水平炎症的表现,伴随视网膜神经胶质细胞的活化、不同细胞因子和趋化因子的释放、神经元细胞死亡以及黄斑形态和功能改变^[38]。微脉冲激光能使视网膜神经胶质细胞失活并减少细胞因子、趋化因子及 VEGF 的产生,恢复视网膜结构和血管形态的完整性^[10,39]。一项队列研究评价了 577 nm SML 治疗 DME 后 1 a 内炎症和黄斑区微血管参数的定量变化^[39],结果发现 577 nm SML 能减少视网膜高反射信号、微动脉瘤的数量,无灌注区的面积,减缓视网膜内层结构紊乱的进展。而视网膜高反射信号是视网膜中活化的小胶质细胞的标志,577 nm SML 可以改善小胶质细胞的代谢活性,从而起到抗视网膜炎症的作用。对接受 577 nm SML 治疗 DME 的患眼房水分析显示房水中趋化因子、促炎细胞因子以及特异性 Müller 细胞相关蛋白(即 GFAP 和 Kir 4.1)的浓度显著降低^[5,10]。Frizziero 等^[40]研究表明,577 nm SML 是轻度 DME(CRT 小于或等于 400 μm 的轻度 DME)的一种安全且可重复的治疗方法,可使用固定参数和方案应用于临床中。而在重度 DME 中的疗效是有限的,可能是由于激光能量在整个靶组织中的分散分布^[41-42]。因此,建议轻度 DME 患者接受 577 nm SML 治疗,并在前一次治疗后至少 3 mo 进行再治疗^[43-44]。有研究表明 810 nm 和 577 nm SML 治疗 DME 的疗效相当^[43]。近年来,不断有学者报道联合治疗效果优于单一治疗,改善 DME 优势明显,亦可减少治疗次数,降低整体费用。然而,联合治疗应用于临床时间较短,其安全性和有效性有待于进一步观察、证实。

4.3 视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿 视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是仅次于糖尿病视网膜病变,导致视力丧失的第二种常见的视网膜血管疾病,继发黄斑水肿(macular edema, ME)是其导致视力丧失的主要原因。治疗目的是通过减少黄斑水肿的持续时间来减少光感受器损伤,改善视功能。目前的主要治疗措施有玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物或皮质类固醇激素及视网膜激光光凝。临床上采用单一的治疗,虽能在一定程度上缓解黄斑水肿,但存在一定的局限。因此 RVO-ME 的联合治疗成为临床研究的热点。已有多种联合治疗的临床研究报道,如抗 VEGF 联合地塞米松玻璃体内植入剂 Ozurdex^[45-46],由于两种药物治疗 RVO-ME 作用机制不同,联合用药不仅降低玻璃体腔内 VEGF 的浓度,也抑制多种促炎细胞因子的产生,能够全面针对导致 ME 的因素。另外抗 VEGF 联合黄斑部激光治疗也作为 RVO-ME 的联合或补救治疗方案,已有研究报道抗 VEGF 药物联合 577 nm SML 治疗,即可减少抗 VEGF 药物眼内注射的次数,也能保证达到最佳治疗效果的同时,最大限度降低视网膜组织的损伤^[47-49]。就微脉冲激光的波长而言,577 nm SML^[47,49]与 810 nm SML^[50-52]均可以促进 RVO 黄斑水肿吸收及视力改善。在相同的占空比和功率设置下,577 nm SML 似乎以比 810 nm SML 更快的速率降低 ME^[53];另外与 810 nm SML 相比,577 nm SML 光斑大小、占空比和功率均更小^[53]。

总的来说,已有的临床研究显示了联合用药的优越性,为临床医生治疗 RVO-ME 提供了指导性意见。但目前的研究周期偏短,样本量较少,不良反应尚不能完全明确,长期疗效也未能确定,需要进一步研究来确定一种规范化的治疗方案及随访标准。

4.4 年龄相关性黄斑变性 年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)是全球 50 岁以上人群不可逆视力丧失的主要原因。ARMD 在临床上分为萎缩型(干性)和渗出型(湿性)两种类型,其中干性 ARMD 占 85%-90%^[54],其发病机制涉及多种因素。玻璃膜疣的类型、大小和范围是 ARMD 进展的主要预测因素^[55]。激光被认为是一种可能减缓早期疾病进展的治疗方法,但激光治疗的关键问题是解决激光带来的热损伤以及可能继发的 CNV 及纤维化等不良反应。微脉冲激光对视网膜神经感觉层和脉络膜的影响较小,不破坏 Bruch 膜及诱导 CNV 生成。目前对于 577 nm SML 治疗玻璃膜疣的研究较少,现有研究主要表明 577 nm SML 能够在一定程度上使玻璃膜疣消退^[56-57]。一项研究评估了 577 nm SML 治疗中度 ARMD 眼玻璃膜疣状色素上皮脱离(drusenoid pigment epithelium detachment, D-PED)的长期解剖学和视觉效果^[58]。D-PED 是位于 RPE 层和 Bruch 膜之间脂质沉积物的蓄积,与进展为晚期 ARMD 的风险增加相关。中度 ARMD 定义为 >125 μm 的大玻璃疣或任何 ARMD 色素异常。在这项研究中,纳入的所有患眼均接受了多次 577 nm SML 治疗,结果表明,577 nm SML 可以减轻中度 ARMD 伴有 D-PED 患者的视力损害,降低其进展为晚期 ARMD 的风险。他们认为,577 nm SML 治疗加速 D-PED 病灶消退及延缓进展,通过避免 RPE 与 Bruch 膜/脉络膜毛细血管复合体的长时间分离,减轻 RPE 损伤,而没有明显的视力损伤。也有研究发现 810 nm SML 能降低干性 ARMD 患者 CNV 的发生率^[59],延缓高危干性 ARMD 地图状萎缩的进展^[60]。然而均为回顾性研究,需进一步前瞻性随机对照试验验证。

4.5 视网膜脱离修复术后 SRF 视网膜脱离修复术后 SRF 存在的时间越长,视功能恢复的结果越差,持续 SRF 导致光感受器受损,视物变形甚至视力丧失。SRF 大多数情况下被认为能自行消退,然而,SRF 的完全吸收需要几个月甚至几年的时间。Landa^[61]报告了 1 例视网膜脱离修复术后持续 SRF 使用 577 nm SML 覆盖 SRF 的整个区域,2 wk 后开始改善,并且在治疗后的 4 mo 内 SRF 完全消退,随访 3 a,未发现 SRF 复发。Giulia 等研究中 11 例孔源性视网膜脱离修复术后患者 SRF 持续 12-18 mo,经 577 nm SML 治疗后平均 3.3±2.1 mo SRF 消退,未观察到与治疗相关的不良反应^[62]。RPE 在促进 SRF 的吸收中起关键作用,微脉冲激光重新激活 RPE 并促进残余中心凹下液的再吸收。有必要进一步研究以证实 577 nm SML 治疗视网膜脱离修复后持续性 SRF 的有效性、安全性和一致性。

4.6 视网膜色素变性 视网膜色素变性(retinitis pigmentosa, RP)是一种光感受器进行性丧失的遗传性疾病,目前大多数研究集中在药物、基因和免疫治疗,但还没有普遍有效的治疗方法。Luttrull^[63]的回顾性研究观察到全黄斑 810 nm SML 治疗后,视网膜功能及视力均显著改善。他们认为 810 nm SML 的主要作用是通过激活 RPE/HSP,导致 RPE 和视网膜功能的正常化、RPE 细胞因子表达、视网膜自动调节,从而减少慢性炎症,刺激全身免疫调节。Lorach 等^[64]动物实验发现 577 nm SML 治疗 RP 使治疗区视网膜细胞损伤延缓,ERG 的 b 波振幅明显增高。Arslan^[65]研究发现 577 nm SML 消退继发于 RP 的非炎症性黄斑囊样水肿,提高中心视觉质量,改善色觉、对比敏感度和视物变形。迄今,由于 RP 的发病机制仍然是一个医学之谜,并且没有找到有效的治疗方法,因此需合理地

用所有可能的治疗方法,微脉冲激光不失为一种潜在的治疗方法。

4.7 其他累及黄斑的疾病 视盘小凹(optic disc pit, ODP)可发生浆液性黄斑脱离或视盘黄斑病变,导致显著的视力恶化,尽管有自发性再附着的报道,但大多数病例的预后较差。ODP黄斑病变的潜在机制仍不清楚,特别是与视网膜下积液有关的机制。目前对其最佳治疗方法尚未达成共识,有病例报告577 nm SML治疗覆盖整个黄斑区,黄斑中心凹厚度明显改善,且不损伤光感受器^[66]。应进一步研究微脉冲激光的适应证,以确定其在ODP黄斑病变治疗中的地位。此外,577 nm SML可作为治疗视网膜星形细胞错构瘤的一种新的治疗选择。一项病例报告577 nm SML治疗后患者在随后3 mo的随访中无渗出复发,且视力得到改善^[67]。

5 小结

视网膜激光治疗视网膜疾病有着不可替代的作用,由于黑色素和血红蛋白对577 nm SML的吸收较好,叶黄素对其不吸收,穿透性较强达到浅层脉络膜血管,且光散射少,使得577 nm SML对治疗病变位于黄斑中心凹或中心凹旁的疾病具有独特优势,目前尚未见报道称577 nm SML会导致视网膜瘢痕、脉络膜新生血管、视物变形或视物暗点等并发症。对于单纯577 nm SML治疗有限的疾病,577 nm SML与其他治疗方式联合可能延长疗效,加快疾病的恢复,减少治疗次数及成本。虽然577 nm SML与传统激光相比具有很多优势,但仍存在一定的局限性,如577 nm SML的具体机制尚不完全清楚,且临床应用中不同患者、不同疾病及不同操作者对其参数设置各有不同,其治疗需要确定有效的治疗参数,避免治疗不足或治疗过度,因此未来还需进行多中心、大样本、随机对照的前瞻性临床研究进一步探讨其作用机制、标准化的治疗参数,从而达到临床治疗最佳的疗效和安全性。

参考文献

[1] Li ZJ, Xiao JH, Zeng P, et al. Optical coherence tomography angiography assessment of 577 nm laser effect on severe non-proliferative diabetic retinopathy with diabetic macular edema. *Int J Ophthalmol*, 2020,13(8):1257-1265.

[2] de Falco S. The discovery of placenta growth factor and its biological activity. *Exp Mol Med*, 2012,44(1):1-9.

[3] Quin GJ, Lyons B, Len AC, et al. Proteome changes induced by laser in diabetic retinopathy. *Clin Exp Ophthalmol*, 2015, 43(2):180-187.

[4] Fedoruk NA, Fedorov AA, Bol'shunov AV. Comparative experimental study of morphological and histochemical changes of chorioretinal complex after subthreshold laser exposure. *Vestn Oftalmol*, 2011,127(5):10-14

[5] Midena E, Bini S, Martini F, et al. Changes of aqueous humor Müller cells' biomarkers in human patients affected by diabetic macular edema after subthreshold micropulse laser treatment. *Retina*, 2020, 40(1):126-134.

[6] Vujosevic S, Micera A, Bini S, et al. Aqueous humor biomarkers of Müller cell activation in diabetic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(6):3913-3918.

[7] Chang DB, Luttrull JK. Comparison of subthreshold 577 and 810 nm micropulse laser effects on heat-shock protein activation kinetics: implications for treatment efficacy and safety. *Transl Vis Sci Technol*, 2020,9(5):23.

[8] Luttrull JK, Dorin G. Subthreshold diode micropulse laser photocoagulation (SDM) as invisible retinal phototherapy for diabetic macular edema: a review. *Curr Diabetes Rev*, 2012,8(4):274-284.

[9] Beckham JT, Wilmsink GJ, Mackanos MA, et al. Role of HSP70 in cellular thermotolerance. *Lasers Surg Med*, 2008,40(10):704-715.

[10] Midena E, Micera A, Frizziero L, et al. Sub-threshold micropulse laser treatment reduces inflammatory biomarkers in aqueous humour of diabetic patients with macular edema. *Sci Rep*, 2019,9(1):10034.

[11] De Cillà S, Vezzola D, Farruggio S, et al. The subthreshold micropulse laser treatment of the retina restores the oxidant/antioxidant balance and counteracts programmed forms of cell death in the mice eyes. *Acta Ophthalmol*, 2019,97(4):e559-e567.

[12] 陶玥,姜海涛,刘加勇,等.利用577 nm 阈值下微脉冲激光治疗糖尿病性黄斑水肿. *国际眼科杂志*, 2019,19(5):821-825.

[13] Uzlu D, Erdöl H, Kola M, et al. The efficacy of subthreshold micropulse yellow laser (577 nm) in chronic central serous chorioretinopathy. *Lasers Med Sci*, 2021,36(5):981-988.

[14] Framme C, Schuele G, Roeder J, et al. Influence of pulse duration and pulse number in selective RPE laser treatment. *Lasers Surg Med*, 2004,34(3):206-215.

[15] Dorin G. Subthreshold and micropulse diode laser photocoagulation. *Semin Ophthalmol*, 2003,18(3):147-153.

[16] Arora S, Chhablani J, Hariprasad SM. Acute versus chronic central serous chorioretinopathy: classification strategies and management. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2022,53(8):418-420.

[17] Semeraro F, Morescalchi F, Russo A, et al. Central serous chorioretinopathy: pathogenesis and management. *Clin Ophthalmol*, 2019,13:2341-2352.

[18] van Rijssen TJ, van Dijk EHC, Scholz P, et al. Long-term follow-up of chronic central serous chorioretinopathy after successful treatment with photodynamic therapy or micropulse laser. *Acta Ophthalmol*, 2021,99(7):805-811.

[19] Işık MU, Değirmenci MFK, Sağlık A. Efficacy of the subthreshold micropulse yellow wavelength laser photostimulation in the treatment of chronic central serous chorioretinopathy. *Int J Ophthalmol*, 2020,13(9):1404-1410.

[20] Li X, Long H, Hu QH. Efficacy of subthreshold micropulse laser for chronic central serous chorioretinopathy: a meta-analysis. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2022,39:102931.

[21] Nicolò M, Desideri LF, Vagge A, et al. Current pharmacological treatment options for central serous chorioretinopathy: a review. *Pharmaceuticals*, 2020,13(10):264.

[22] van Dijk EHC, Fauser S, Breukink MB, et al. Half-dose photodynamic therapy versus high-density subthreshold micropulse laser treatment in patients with chronic central serous chorioretinopathy: the PLACE trial. *Ophthalmology*, 2018,125(10):1547-1555.

[23] Altinel MG, Kanra AY, Totuk OMG, et al. Comparison of the efficacy and safety between subthreshold micropulse laser, standard-fluence and low-fluence photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *J Fran Ophthalmol*, 2021,44(4):499-508.

[24] Pichai J, Vanchalerm B, Mansing R. One-year results of half-dose versus one-third-dose photodynamic therapy in chronic or recurrent central serous chorioretinopathy. *BMC Ophthalmol*, 2021,21(1):30.

[25] Zhao MW, Zhang F, Chen YX, et al. A 50% vs 30% dose of verteporfin (photodynamic therapy) for acute central serous chorioretinopathy: one-year results of a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*, 2015,133(3):333-340.

[26] Chan WM, Lai TY, Lai RY, et al. Half-dose verteporfin photodynamic therapy for acute central serous chorioretinopathy: one-year results of a randomized controlled trial. *Ophthalmology*, 2008,115(10):1756-1765.

[27] van Rijssen TJ, van Dijk EHC, Yzer S, et al. Central serous chorioretinopathy: Towards an evidence-based treatment guideline. *Prog Retin Eye Res*, 2019,73:100770.

[28] Chhablani J, Chhablani J, Ong J, et al. Subthreshold laser therapy guidelines for retinal diseases. *Eye*, 2022,36(12):2234-2235.

[29] Gawęcki M, Jaszczuk A, Grzybowski A. Short term presence of subretinal fluid in central serous chorioretinopathy affects retinal thickness and function. *J Clin Med*, 2020,9(11):3429.

[30] Zhou LJ, Chong V, Lai KB, et al. A pilot prospective study of 577-nm yellow subthreshold micropulse laser treatment with two different

power settings for acute central serous chorioretinopathy. *Lasers Med Sci*, 2019,34(7):1345-1351.

[31] Long H, Liu MX, Hu QH, et al. 577 nm subthreshold micropulse laser treatment for acute central serous chorioretinopathy: a comparative study. *BMC Ophthalmol*, 2022,22(1):105.

[32] Zhou LJ, Lai KB, Jin L, et al. Subthreshold micropulse laser vs. conventional laser for central serous chorioretinopathy: a randomized controlled clinical trial. *Front Med*, 2021,8:682264.

[33] Gonzalez VH, Campbell J, Holekamp NM, et al. Early and long-term responses to anti-vascular endothelial growth factor therapy in diabetic macular edema: analysis of protocol I data. *Am J Ophthalmol*, 2016,172:72-79.

[34] Hsia NY, Lin CJ, Chen HS, et al. Short-term outcomes of refractory diabetic macular edema switch from ranibizumab to dexamethasone implant and the influential factors: a retrospective real world experience. *Front Med*, 2021,8:649979.

[35] Al-Kharsan H, Hariprasad SM, Salehi-Had H. Dexamethasone and anti-VEGF combination therapy for the treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2019,50(1):4-7.

[36] Usui-Ouchi A, Tamaki A, Sakanishi Y, et al. Factors affecting a short-term response to anti-VEGF therapy in diabetic macular edema. *Life*, 2021,11(2):83.

[37] Baker CW, Glassman AR, Beaulieu WT, et al. Effect of initial management with aflibercept vs laser photocoagulation vs observation on vision loss among patients with diabetic macular edema involving the center of the macula and good visual acuity: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2019,321(19):1880-1894.

[38] Vujosevic S, Midena E. Controversies in pharmacological treatment of inflammatory component of macular edema. *Curr Pharm Des*, 2015,21(32):4688-4693.

[39] Vujosevic S, Toma C, Villani E, et al. Subthreshold micropulse laser in diabetic macular edema: 1-year improvement in OCT/OCT-angiography biomarkers. *Transl Vis Sci Technol*, 2020,9(10):31.

[40] Frizziero L, Calciati A, Torresin T, et al. Diabetic macular edema treated with 577-nm subthreshold micropulse laser: a real-life, long-term study. *J Pers Med*, 2021,11(5):405.

[41] Citirik M. The impact of central foveal thickness on the efficacy of subthreshold micropulse yellow laser photocoagulation in diabetic macular edema. *Lasers Med Sci*, 2019,34(5):907-912.

[42] Mansouri A, Sampat KM, Malik KJ, et al. Efficacy of subthreshold micropulse laser in the treatment of diabetic macular edema is influenced by pre-treatment central foveal thickness. *Eye (Lond)*, 2014,28(12):1418-1424.

[43] Vujosevic S, Martini F, Longhin E, et al. Subthreshold micropulse yellow laser versus subthreshold micropulse infrared laser in center-involving diabetic macular edema: morphologic and functional safety. *Retina*, 2015,35(8):1594-1603.

[44] Vujosevic S, Frizziero L, Martini F, et al. Single retinal layer changes after subthreshold micropulse yellow laser in diabetic macular edema. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2018,49(11):e218-e225.

[45] Ren FM, Gong H, Zhang H, et al. Evaluating the one-year efficacy of combined anti-VEGF and dexamethasone implant treatment for macular edema in retinal vein occlusions. *Med Sci Monit*, 2023,29:e939277.

[46] Giuffrè C, Cicinelli MV, Marchese A, et al. Simultaneous intravitreal dexamethasone and aflibercept for refractory macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2020,258(4):787-793.

[47] Terashima H, Hasebe H, Okamoto F, et al. Combination therapy of intravitreal ranibizumab and subthreshold micropulse photocoagulation for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: 6-month result. *Retina*, 2019,39(7):1377-1384.

[48] Li L, Ren Q, Sun ZH, et al. Clinical efficacy of conbercept plus micropulse laser (577 nm) treatment in macular edema secondary to non-ischemic central retinal vein occlusion. *Pak J Med Sci*, 2022,38

(5):1366-1370.

[49] Buyru Özkurt Y, Akkaya S, Aksoy S, et al. Comparison of ranibizumab and subthreshold micropulse laser in treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol*, 2018,28(6):690-696.

[50] Parodi MB, Iacono P, Bandello F. Subthreshold grid laser versus intravitreal bevacizumab as second-line therapy for macular edema in branch retinal vein occlusion recurring after conventional grid laser treatment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2015,253(10):1647-1651.

[51] Luttrull JK, Sramek C, Palanker D, et al. Long-term safety, high-resolution imaging, and tissue temperature modeling of subvisible diode micropulse photocoagulation for retinovascular macular edema. *Retina*, 2012,32(2):375-386.

[52] Parodi MB, Spasse S, Iacono P, et al. Subthreshold grid laser treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion with micropulse infrared (810 nanometer) diode laser. *Ophthalmology*, 2006,113(12):2237-2242.

[53] Eng VA, Leng T. Subthreshold laser therapy for macular oedema from branch retinal vein occlusion: focused review. *Br J Ophthalmol*, 2020,104(9):1184-1189.

[54] Raimundo M, Mira F, Cachulo MDL, et al. Adherence to a Mediterranean diet, lifestyle and age-related macular degeneration: the Coimbra Eye Study - report 3. *Acta Ophthalmol*, 2018,96(8):e926-e932.

[55] Smith KN, Katchinskiy N, Elezzabi AY. Femtosecond laser pulse ablation of sub-cellular drusen-like deposits. *Sci Rep*, 2019,9(1):15633.

[56] 陈青山, 陈璐, 赵霞, 等. 微脉冲激光阈值下治疗黄斑软性玻璃疣和玻璃疣性 DPED 的形态学改变. *国际眼科杂志*, 2020,20(6):934-939.

[57] 李红, 宋艳萍, 闫明, 等. 577 nm 阈下微脉冲激光治疗干性年龄相关性黄斑变性的疗效观察. *中国激光医学杂志*, 2017,26(6):293-297,346.

[58] Huang Z, Deng KY, Deng YM, et al. Long-term outcomes of drusenoid pigment epithelium detachment in intermediate AMD treated with 577 nm subthreshold micropulse laser: a preliminary clinical study. *Int J Ophthalmol*, 2022,15(3):474-482.

[59] Luttrull JK, Sinclair SH, Elmann S, et al. Low incidence of choroidal neovascularization following subthreshold diode micropulse laser (SDM) in high-risk AMD. *PLoS One*, 2018,13(8):e0202097.

[60] Luttrull JK, Sinclair SH, Elmann S, et al. Slowed progression of age-related geographic atrophy following subthreshold laser. *Clin Ophthalmol*, 2020,14:2983-2993.

[61] Landa G. Micropulse laser for persistent sub-retinal fluid in a patient previously treated for rhegmatogenous retinal detachment. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*, 2018,7(4):190-194.

[62] Esposti G, Luigi Esposti P, Costantino F, et al. Subthreshold micropulse laser for long-lasting submacular fluid after rhegmatogenous retinal detachment surgery. *J Ophthalmic Vis Res*, 2022,17(3):390-396.

[63] Luttrull JK. Improved retinal and visual function following panmacular subthreshold diode micropulse laser for retinitis pigmentosa. *Eye*, 2018,32(6):1099-1110.

[64] Lorach H, Kang S, Dalal R, et al. Long-term rescue of photoreceptors in a rodent model of retinitis pigmentosa associated with MERTK mutation. *Sci Rep*, 2018,8(1):11312.

[65] Arslan U. Management of cystoid macular edema secondary to retinitis pigmentosa via subliminal micropulse yellow laser. *Lasers Med Sci*, 2021,36(2):317-323.

[66] Valdés-Lara CA, Crim N, García-Aguirre G, et al. Micropulse laser for persistent optic disc pit maculopathy. A case report. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2018,10:282-284.

[67] Yan SS, Chen YY, Chen R, et al. Subthreshold micropulse laser photocoagulation therapy in a case of bilateral retinal astrocytic hamartomas with tuberous sclerosis complex: a case report. *Medicine*, 2018,97(50):e13265.