

阈下微脉冲激光在眼科疾病治疗中的应用

赵宏锬, 邹悦, 李云琴

引用: 赵宏锬, 邹悦, 李云琴. 阈下微脉冲激光在眼科疾病治疗中的应用. 国际眼科杂志 2020;20(1):92-95

基金项目: 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项基金项目 [No. 2017FE467(-146), 2018FE001(-077)]; 白求恩·朗沐中青年眼科科研基金 (No. BJ-LM2018009J)

作者单位: (650021) 中国云南省昆明市, 云南省第二人民医院 昆明医科大学第四附属医院 云南省眼科医院

作者简介: 赵宏锬, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 李云琴, 博士, 副主任医师, 研究方向: 眼底病. liyunqin2004@126.com

收稿日期: 2019-06-21 修回日期: 2019-11-21

摘要

阈下微脉冲激光 (SML) 是一种短促重复的脉冲激光, 与传统激光相比, SML 不会破坏视网膜色素上皮 (RPE) 细胞, 也不会留下激光斑, 是一种相对安全的治疗手段。SML 可能的作用机制是通过重复的阈值下能量激活 RPE 细胞, 促使热休克蛋白表达增加, 从而启动 RPE 细胞的调节修复功能。目前 SML 的适应证主要有中心性浆液性脉络膜视网膜病变、糖尿病性黄斑水肿、视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿、重度非增殖期糖尿病视网膜病变和增殖期糖尿病视网膜病变。本文旨在综述 SML 的作用机制及其在各适应证中的应用, 以期 SML 的临床应用提供参考。

关键词: 阈下微脉冲激光; 应用; 机制; 中心性浆液性脉络膜视网膜病变; 糖尿病性黄斑水肿; 糖尿病视网膜病变; 视网膜静脉阻塞

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2020.1.21

Process in application of subthreshold micropulse laser

Hong-Kun Zhao, Yue Zou, Yun-Qin Li

Foundation items: Yunnan Science and Technology Department - Kunming Medical University Joint Fund for Applied Basic Research [No. 2017FE467(-146); 2018FE001(-077)]; Bethune · Lumitin Young Ophthalmology Research Fund (No. BJ-LM2018009J)

The Second People's Hospital of Yunnan Province; the Fourth Affiliated Hospital of Kunming Medical University; Yunnan Eye Hospital, Kunming 650021, Yunnan Province, China

Correspondence to: Yun-Qin Li. The Second People's Hospital of Yunnan Province (The Fourth Affiliated Hospital of Kunming Medical University; Yunnan Eye Hospital), Kunming 650021, Yunnan Province, China. liyunqin2004@126.com

Received: 2019-06-21 Accepted: 2019-11-21

Abstract

• Subthreshold micropulse laser (SML) consists of short

repetitive pulses of laser. This kind of treatment is safe and cheap, and contrary to conventional laser photocoagulation (LPC), SML doesn't involve destruction of retinal cells and leave no scars. The possible mechanism of SML is to stimulate retinal pigment epithelium (RPE) cells for the production of heat shock proteins (HSPs) and regulate its metabolism and improve its function. The clinical indication of SML includes central serous chorioretinopathy (CSC), diabetic retinopathy edema (DME), nonproliferative diabetic retinopathy (NPDR) and proliferative diabetic retinopathy (PDR) and macular edema (ME) secondary to retinal vein occlusion (RVO). This article discussed the mechanism and safety of SML and reviewed the updates of its application.

• **KEYWORDS:** subthreshold micropulse laser; application; mechanism; central serous chorioretinopathy; diabetic macular edema; diabetic retinopathy; retinal vein occlusion

Citation: Zhao HK, Zou Y, Li YQ. Process in application of subthreshold micropulse laser. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(1):92-95

0 引言

激光应用于治疗视网膜疾病已有数十年历史, 传统的激光光凝 (laser photocoagulation, LPC) 是通过激光对视网膜组织的热效应造成视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 层和相邻的神经纤维层灼伤, 达到治疗目的的同时会留下可见的激光斑 (laser scar)。LPC 治疗后必然会导致视网膜组织和功能的损伤, 因此常伴随并发症的发生, 如夜间视力下降、周边视野缺损、对比敏感度下降、脉络膜新生血管等^[1]。LPC 的作用机制有以下两种猜想: (1) 第一种理论认为 LPC 破坏部分周边 RPE 细胞和光感受器可以减少视网膜总耗氧量, 从而改善中心视网膜的氧供; (2) 第二种理论关注的是 LPC 产生的代谢激活效应, 激光斑周围存活的 RPE 细胞被激活, 热休克蛋白 (heat shock proteins, HSPs) 表达增加, 触发 RPE 细胞的调节修复功能^[2-4]。如果第二种理论成立, 那么对 RPE 的破坏就应尽量避免, 因为被破坏的 RPE 细胞不能产生生物修复活动^[5-6]。为了能在不损伤视网膜组织的前提下达到治疗作用, 降低治疗后并发症发生率, 阈下微脉冲激光 (subthreshold micropulse laser, SML) 应运而生。本文旨在综述 SML 的作用机制及其在各适应证中的应用, 以期 SML 的临床应用提供参考。

1 SML 介绍及其安全性

1.1 波长系统 SML 常用的波长系统包括 810nm 半导体激光和 577nm 黄激光, 两种波长的 SML 均可用于黄斑疾

病的治疗。810nm 半导体激光的波长靠近红外光谱,具有较好的穿透性,可以直达较深的 RPE 层和脉络膜层,扩散到神经上皮层的能量及其带来的损伤相对较少,可以应用于各种需要在黄斑中心凹无血管区行激光治疗的疾病。然而,使用 810nm 激光治疗时少部分患者会有刺痛感^[7]。577nm 波长属于黄激光,黄斑区内、外丛状层富含叶黄素,叶黄素几乎不吸收黄光,故 577nm 激光也可用于黄斑区疾病的治疗。

1.2 能量选择 关于 SML 激光能量(power)的选择尚有争议,目前主要有两种方案:(1)选择固定在一个较低的安全值,如 577nm 黄激光使用 300~400mW 的能量;(2)激光能量滴定(laser power titration),滴定通常在水肿视网膜边界处的正常视网膜进行,逐渐增加激光能量直到出现隐约可见的白色激光斑,此时的能量即为阈值能量,最后使用阈值能量的 30%~50%进行治疗。研究显示,采用固定低值或 50%滴定能量治疗中心性浆液性脉络膜视网膜病变(central serous chorioretinopathy, CSC)或糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)均有效^[8-9]。

1.3 安全性 SML 设计的初衷即是希望在不破坏 RPE 细胞的前提下激活细胞的生物修复功能,其能量可以精确地作用于 RPE 层,不会对 RPE 细胞造成致死性损伤,也不易扩散伤及视网膜神经纤维层,故 SML 的安全性明显优于 LPC。SML 的并发症罕见,目前报道的并发症多可以归因于参数设置和治疗方法错误^[10]。SML 不会留下可见的激光斑,治疗后可以通过光学相关断层扫描观察视网膜光感受器层是否中断来判断 SML 治疗是否被正确的执行。应该注意的是,在黄斑区错误的能量使用和过度的重复治疗可能造成严重的视力损伤,切不可因 SML 相对安全而掉以轻心。另外,SML 虽然可以用于黄斑区疾病的治疗,但大部分医生还是会选择避开中央小凹。

2 SML 的作用机制

SML 的作用机制是将“毫秒(millisecond)级”的 LPC 拆分成多个连续、短促、重复的“微秒(microsecond)级”脉冲激光,单个脉冲时间包括激光作用期“开”和间歇期“关”,作用期中激光能量在 RPE 细胞转化成热能,间歇期中 RPE 细胞可以在达到蛋白质变性温度前开始冷却,避免对 RPE 细胞造成致死性损伤,同时也防止激光能量向周围扩散损伤光感受器。RPE 细胞在积累 SML 重复的、短促的、阈值下的能量后被激活,开启自我调节修复, HSPs 表达提高,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、色素上皮衍生因子(pigment epithelium-derived factor, PEDF)表达正常化,并促进血-视网膜内屏障修复^[11-12]。

3 SML 在眼科疾病中的应用

SML 的应用可以覆盖所有 LPC 的适应证,并且可以用于治疗各类黄斑疾病。目前,SML 的适应证主要有 CSC、DME、重度非增殖期糖尿病视网膜膜病变(nonproliferative diabetic retinopathy, NPDR)、增殖期糖尿病视网膜膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)、视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)继发黄斑水肿(macular edema, ME)(RVO-ME)。

3.1 中心性浆液性脉络膜视网膜病变 根据病程可将 CSC 分为急性期和慢性期,临床上急性期 CSC 以观察为主,一

般病程大于 3mo 开始治疗。其主要治疗方案有 LPC、光动力学疗法(photodynamic therapy, PDT)和 SML。LPC 治疗 CSC 可以加速视网膜神经纤维层下积液(subretinal fluid, SRF)的吸收,但最佳矫正视力(best-corrected visual acuity, BCVA)无明显改善,且仅适用于经眼底荧光造影确定渗漏点远离黄斑中心小凹至少 300~500 μ m 才可使用,现已较少采用。PDT 是目前治疗慢性 CSC 的一线疗法,其疗效和安全性已得到证实^[13]。

SML 治疗 CSC 可能的作用机制是激活 RPE 细胞向脉络膜血管转运 SRF,目前已有不少研究证实 SML 治疗慢性 CSC 的有效性^[7,14-16]。Malik 等^[14]研究发现,SML 治疗后 72% 患者 SRF 减少,中央视网膜厚度(central retinal thickness, CRT)平均下降 78 μ m, BCVA 平均提高 6 个字符。Ambiya 等^[15]研究中所有患者治疗后 SRF 均减少,治疗后第 6mo 60% 患者 SRF 完全吸收, CRT 由 298 μ m 降至 215 μ m,平均 BCVA 由 73.3 个字符提高至 76.9 个字符。Gawęcki 等^[7]研究中 70.6% 患者 SRF 完全吸收, CRT 由 337.6 μ m 下降至 260 μ m, BCVA 平均提高 0.08LogMAR 视力。有研究纳入 12 项研究中共 191 例慢性 CSC 患者进行分析,结果显示,SML 和半量 PDT 治疗慢性 CSC 分别有 79.6% 和 64% 患者对治疗有反应,分别有 63.6% 和 46% 患者 SRF 完全缓解,治疗后 SML 组和 PDT 组患者 CRT 分别下降 131、85 μ m, BCVA 平均提高 6.3、3.9 个字符,故认为 SML 治疗慢性 CSC 比 PDT 有更好的疗效^[17]。然而,另有研究将 179 例患者随机分为半量 PDT 组(89 例)和 SML 组(90 例),治疗后第 6~8wk 随访第一次,第 7~8mo 为随访终点, PDT 组和 SML 组患者第一次随访时分别有 51.2% 和 13.8% 患者 SRF 完全吸收,随访终点两组分别有 67.2% 和 28.8% 患者 SRF 完全吸收。第一次随访时 PDT 组 BCVA 获益高于 SML 组,分别提高 4.60、1.39 个字符,但在随访终点两组患者 BCVA 获益无统计学差异。该研究认为半量 PDT 治疗 CSC 优于 SML,因其可以取得更高的 SRF 吸收率^[18]。此外,其它关于半量 PDT 和 SML 治疗慢性 CSC 的研究多认为两种方案可以取得相似的 SRF 吸收率和 BCVA 获益,即两种治疗方法在解剖上和功能上疗效相当^[19-21]。但 SML 治疗较 PDT 治疗价格便宜,其治疗慢性 CSC 能够减轻患者的经济负担。

临床上 CSC 的治疗一般在发病后 3~6mo 时开始,然而在上述各项研究中,无论是 PDT 还是 SML 治疗慢性 CSC 均未能取得较好的视力获益。因此有学者开始把目光投向急性期 CSC 的治疗。Arora 等^[22]将 68 例病程小于 2mo 的 CSC 患者随机分为 SML 组和观察组(未接受治疗),结果显示 SML 组患者 BCVA 在治疗后第 1~6mo 各个时间点均优于观察组。第 6mo 时 SML 组和观察组分别有 11.7% 和 24.1% 患者有持续或复发的浆液性视网膜神经纤维层脱离。故认为采用 SML 治疗急性期 CSC 可以取得更好的视力预后,并且可以减少 CSC 转为慢性 CSC 或治疗后复发的几率。SML 是一种相对安全、无创且可重复的治疗手段,这为 CSC 急性期的治疗提供了可能,但目前相关研究较少,缺乏不同时期治疗后长期疗效的对比研究。

3.2 糖尿病性黄斑水肿 长期以来,LPC 是唯一被证实可以有效保护 DME 患者视力的治疗手段,然而这种破坏性的治疗方案常伴随并发症的发生。现阶段研究显示,SML

作为一种非破坏性的治疗方法可以取得类似 LPC 或更好的疗效^[23-24]。有研究纳入 11 项研究中共 613 例 DME 患者进行分析,结果显示,治疗后 SML 组和 LPC 组患者 CRT 分别下降 74.9、43.6 μm , BCVA 分别提高 1.26、-0.29 个字符^[17]。SML 的疗效略优于 LPC,尽管治疗后两组患者黄斑水肿都有所减轻,但视力获益均不明显。抗 VEGF 治疗是目前 DME 的一线疗法。研究显示,使用阿柏西普、贝伐单抗和雷珠单抗治疗 DME 2a 后患者 BCVA 分别提高 12.8、10.0、12.3 个字符,基线视力较差的患者 BCVA 获益更多,分别为 18.1、13.3、16.1 个字符^[25]。尽管目前尚无研究直接对比抗 VEGF 药物和 SML 治疗 DME 的疗效,但综合上述研究结果发现,抗 VEGF 药物治疗 DME 的疗效优于 SML。既往研究报道,基线 CRT 对 SML 治疗 DME 的疗效有很大的影响,SML 一般只对轻中度 DME 有效,当 CRT 超过 400 μm 时 SML 几乎没有作用^[26-27]。欧洲视网膜协会推荐 SML 可以作为早期水肿较轻、视力较好的 DME 患者的治疗选择^[28]。另外有研究认为,抗 VEGF 治疗联合 SML 可以显著减少注药次数,联合治疗和单纯抗 VEGF 治疗分别需要注药 2.6、9.3 针^[29]。抗 VEGF 药物治疗 DME 效果显著,但需要患者有良好的依从性和较好的经济基础,SML 目前多作为抗 VEGF 治疗的补充或联合治疗的手段,不能或不愿长期随访、重复注药以及经济基础较差的轻度 DME 患者可选择 SML 治疗。

3.3 重度非增殖期糖尿病视网膜病变和增殖期糖尿病视网膜病变 重度 NPDR 和 PDR 治疗的金标准是使用 LPC 行全视网膜激光光凝(panretinal photocoagulation, PRP),然而会伴随周边视野缺损、对比敏感度下降等并发症发生。近年有学者尝试使用 SML 代替 LPC 行 PRP,在避免并发症的同时也取得了一定的疗效。Luttrull 等^[30]使用 SML-PRP 治疗重度 NPDR 或 PDR 患者 99 眼,12mo 后仅 12.5% 患眼发生玻璃体出血,14.6% 患眼需行玻璃体切割术。Jhingan 等^[31]研究纳入重度 NPDR 和低风险 PDR 患者 10 例 20 眼,随机接受 LPC-PRP 或 SML-PRP 治疗,9mo 后仅 1 眼接受 SML-PRP 治疗的患眼出现玻璃体出血。目前,SML-PRP 在替代 LPC-PRP 治疗重度 NPDR 和 PDR 方面展现出较好的应用前景,但相关临床证据不足,仍需大型的随机临床试验验证其长期疗效。

3.4 视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿 抗 VEGF 药物用于临床之前,使用 LPC 行黄斑区格栅样激光光凝(grid laser therapy, GLT)是视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO)继发 ME(BRVO-ME)的标准疗法,现有多项研究认为 SML 治疗 BRVO-ME 可以取得类似 LPC 的疗效且不会造成视网膜损伤^[32-33]。有研究纳入 3 项研究中共 80 例接受 SML 治疗的 BRVO-ME 患者,随访终点 BCVA 平均提高 2.98 个字符^[17]。Terashima 等^[34]对比雷珠单抗和雷珠单抗联合 SML 治疗 BRVO-ME 的疗效,认为两种方案疗效相似,但联合治疗可以减少注药次数。目前抗 VEGF 治疗是 RVO-ME 的一线疗法,SML 在 RVO-ME 治疗中的地位仍需进一步探索,水肿较轻和经济负担较重的 BRVO-ME 患者可尝试 SML 治疗。

4 总结与展望

SML 治疗慢性 CSC 展现出和半量 PDT 相当甚至更好的疗效,结合经济因素分析,SML 更具成本-效果优势,患

者更易负担,其可替代半量 PDT 成为慢性 CSC 的一线疗法。SML 治疗 DME 和 RVO-ME 比起 LPC 有更好的疗效且更安全,但 SML 不能替代抗 VEGF 治疗,现阶段 SML 在 DME 和 RVO-ME 的治疗中更多是作为抗 VEGF 治疗的补充,抗 VEGF 治疗联合 SML 可能减少注药次数,不能或不愿重复注药以及经济负担较重的早期 DME 和 BRVO-ME 患者可以考虑行 SML 治疗。SML 最大的优势在于其具有相对安全性和经济性,这两个优势可以让 SML 更广泛地应用于各类视网膜及黄斑疾病的治疗。在未来,SML 治疗重度 NPDR 和 PDR 及急性 CSC 的疗效还需要更多的临床试验验证。

参考文献

- 1 Reddy SV, Husain D. Panretinal Photocoagulation: A Review of Complications. *Semin Ophthalmol* 2018; 33(1): 83-88
- 2 Flaxel C, Bradle J, Acott T, et al. Retinal pigment epithelium produces matrix metalloproteinases after laser treatment. *Retina* 2007; 27(5): 629-634
- 3 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
- 4 Inagaki K, Shuo T, Katakura K, et al. Sublethal Photothermal Stimulation with a Micropulse Laser Induces Heat Shock Protein Expression in ARPE-19 Cells. *J Ophthalmol* 2015; 2015: 729792
- 5 Wilson AS, Hobbs BG, Shen WY, et al. Argon laser photocoagulation-induced modification of gene expression in the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44(4): 1426-1434
- 6 Dorin G. Evolution of retinal laser therapy: minimum intensity photocoagulation (MIP). Can the laser heal the retina without harming it? *Semin Ophthalmol* 2004; 19(1-2): 62-68
- 7 Gawęcki M, Jaszczuk - Maciejewska A, Jurska-Jaśko A, et al. Functional and morphological outcome in patients with chronic central serous chorioretinopathy treated by subthreshold micropulse laser. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017; 255(12): 2299-2306
- 8 Vujosevic S, Bottega E, Casciano M, et al. Microperimetry and fundus autofluorescence in diabetic macular edema: Subthreshold micropulse diode laser versus modified early treatment diabetic retinopathy study laser photocoagulation. *Retina* 2010; 30(6): 908-916
- 9 Luttrull JK, Sramek C, Palanker D, et al. Longterm safety, high-resolution imaging, and tissue temperature modeling of subvisible diode micropulse photocoagulation for retinovascular macular edema. *Retina* 2012; 32(2): 375-386
- 10 Gawęcki M. Increase in Central Retinal Edema after Subthreshold Diode Micropulse Laser Treatment of Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *Case Rep Ophthalmol Med* 2015; 2015: 813414
- 11 Li Z, Song Y, Chen X, et al. Biological Modulation of Mouse RPE Cells in Response to Subthreshold Diode Micropulse Laser Treatment. *Cell Biochem Biophys* 2015; 73(2): 545-552
- 12 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* 2018 [Epub ahead of print]
- 13 Eriktila OC, Crosby - Nwaobi R, Lotery AJ, et al. Photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy. *Eye (Lond)* 2014; 28(8): 944-957
- 14 Malik KJ, Sampat KM, Mansouri A, et al. Low-intensity/high-density subthreshold microPulse diode laser for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2015; 35(3): 532-536

- 15 Ambiya V, Goud A, Mathai A, *et al.* Microsecond yellow laser for subfoveal leaks in central serous chorioretinopathy. *Clin Ophthalmol* 2016; 10: 1513–1519
- 16 Arsan A, Kanar HS, Sonmez A. Visual outcomes and anatomic changes after sub-threshold micropulse yellow laser (577nm) treatment for chronic central serous chorioretinopathy: Long-term follow-up. *Eye (Lond)* 2018; 32(4): 726–733
- 17 Scholz P, Altay L, Fauser S. A review of subthreshold micropulse laser for treatment of macular disorders. *Adv Ther* 2017; 34 (7): 1528–1555
- 18 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
- 19 Kretz FT, Beger I, Koch F, *et al.* Randomized Clinical Trial to Compare Micropulse Photocoagulation Versus Half - dose Verteporfin Photodynamic Therapy in the Treatment of Central Serous Chorioretinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2015; 46(8): 837–843
- 20 Scholz P, Altay L, Fauser S. Comparison of subthreshold micropulse laser (577nm) treatment and half-dose photodynamic therapy in patients with chronic central serous chorioretinopathy. *Eye (Lond)* 2016; 30(10): 1371–1377
- 21 Özmert E, Demirel S, Yanik Ö, *et al.* Low-Fluence Photodynamic Therapy versus Subthreshold Micropulse Yellow Wavelength Laser in the Treatment of Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *J Ophthalmol* 2016; 2016: 3513794
- 22 Arora S, Sridharan P, Arora T, *et al.* Subthreshold diode micropulse laser versus observation in acute central serous chorioretinopathy. *Clin Exp Optom* 2019; 102(1): 79–85
- 23 Venkatesh P, Ramanjulu R, Azad R, *et al.* Subthreshold micropulse diode laser and double frequency neodymium: YAG laser in treatment of diabetic macular edema: A prospective, randomized study using multifocal electroretinography. *Photomed Laser Surg* 2011; 29(11): 727–733
- 24 Fazel F, Bagheri M, Golabchi K, *et al.* Comparison of subthreshold diode laser micropulse therapy versus conventional photocoagulation laser therapy as primary treatment of diabetic macular edema. *J Curr Ophthalmol* 2016; 28(4): 206–211
- 25 Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, *et al.* Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology* 2016; 123(6): 1351–1359
- 26 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
- 27 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
- 28 Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, *et al.* A Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica* 2017; 237(4): 185–222
- 29 Moisseiev E, Abbassi S, Thinda S, *et al.* Subthreshold micropulse laser reduces anti-VEGF injection burden in patients with diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol* 2018; 28(1): 68–73
- 30 Luttrull JK, Musch DC, Spink CA. Subthreshold diode micropulse panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Eye (Lond)* 2008; 22(5): 607–612
- 31 Jhingan M, Goud A, Peguda HK, *et al.* Subthreshold microsecond laser for proliferative diabetic retinopathy: A randomized pilot study. *Clin Ophthalmol* 2018; 12: 141–145
- 32 Parodi MB, Iacono P, Ravalico G. Intravitreal triamcinolone acetate combined with subthreshold grid laser treatment for macular oedema in branch retinal vein occlusion: A pilot study. *Br J Ophthalmol* 2008; 92(8): 1046–1050
- 33 Inagaki K, Ohkoshi K, Ohde S, *et al.* Subthreshold Micropulse Photocoagulation for Persistent Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion including Best-Corrected Visual Acuity Greater Than 20/40. *J Ophthalmol* 2014; 2014: 251257
- 34 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