DOI:10.16016/j.1000-5404.201907116

全飞秒小切口角膜基质透镜取出术联合快速角膜交联治疗薄角膜中高度近视的临床观察

熊 洁,张辰星,王 科,周青青,周友惠 400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院眼科

[摘要] **目的** 探讨飞秒激光辅助小切口角膜基质透镜取出术(small incision lenticule extraction,SMILE)联合快速角膜胶原交联(accelerated corneal cross-linking system)巩固术(SMILE Xtra)治疗角膜较薄的中、高度近视患者的有效性、可预测性以及安全性。**方法** 收集2016年9月至2017年1月到我院就诊的12例24眼中、高度近视伴角膜较薄的患者,所有患者术前屈光度数需稳定2年以上,通过眼前节分析系统排除圆锥角膜。对所有患者行SMILE Xtra手术,术后1、6、12个月及24个月随访所有患者裸眼视力(UCVA)、最佳矫正视力(BCVA)、等效球镜、角膜曲率、眼压、角膜内皮细胞计数、前节OCT交联线深度、术后角膜层间炎性反应及haze等并发症情况。**结果** 术前检查12例24眼,术前等效球镜(-7.18±1.53)D,术前角膜曲率(43.56±3.43)D,角膜厚度(492.42±29.93)μm。手术切削厚度(116.92±28.70)μm,剩余基质厚度(284.92±9.71)μm。其术后24个月裸眼远视力UCVA(1.05±0.12)与术前最佳矫正远视力BCVA(0.99±0.03)比较无统计学差异,术后24个月BCVA(1.02±0.09)与术前BCVA相比无统计学差异,所有患者术后UCVA均等于或超过术前BCVA;术后24个月等效球镜与术前等效球镜比显著降低($P<0.01$),术后6、12、24个月相比较无统计学差异。术后24个月角膜平均曲率与术前角膜平均曲率比较显著降低($P<0.01$),与术后6、12、24个月比较角膜曲率均无统计学差异;术前内皮细胞计数与术后24个月内皮细胞计数比较无统计学差异。术后1个月16眼在(219.88±80.50)μm角膜深度查见明显交联线,8眼未见明显角膜交联线。4眼(16.7%)于术后出现0.5~1级haze,上述症状均经局部激素眼液规范使用后消失,未影响视力。**结论** SMILE Xtra手术能够治疗角膜较薄的中、高度近视患者,具有安全、有效、预测性好等优点,2年期观察中能有效防止近视回退。

[关键词] 近视;薄角膜;角膜胶原交联术;全飞秒

[中图法分类号] R778.11;R779.6 [文献标志码] A

Visual outcome at 2 years after small incision lenticule extraction combined with accelerated corneal cross-linking for high myopic eyes

XIONG Jie, ZHANG Chenxing, WANG Ke, ZHOU Qingqing, ZHOU Youhui Department of Ophthalmology, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China

[**Abstract**] **Objective** To evaluate the safety, effectiveness and outcome predictability of small incision lenticule extraction combined with accelerated cross-linking (SMILE Xtra) for high myopia with thin cornea. **Methods** This prospective non-randomized clinical study was conducted in 12 patients (24 eyes) with high myopia and thin corneas. All the patients were free of keratoconus as confirmed by the anterior chamber analysis system, and have stable refractive status for over 2 years. All the eyes underwent SMILE Xtra procedure by one surgeon, and the patients were followed up for 24 months to record the changes in uncorrected distant visual acuity (UCVA), best corrected distant vision acuity (BCVA), spherical equivalent (SEQ), corneal curvature, intraocular pressure, corneal endothelial cell count, the depth of the cross-linking line detected by optical coherent tomography (OCT), and corneal inflammations as well as the incidence of complications (such as haze) at 1, 6, 12 and 24 months after the procedures. **Results** In the preoperative

[通信作者] 张辰星,E-mail:zcxhuihui2003@163.com

examination, the patients had a mean SEQ of (−7.18±1.53) D, a corneal curvature of (43.56±3.43) D, and a central corneal thickness (CCT) of 510.42±38.98 μm. The thickness of lenticule was 116.92±28.70 μm with a residual stromal thickness of 284.92±9.71 μm after the surgery. No significant changes were found in the UCVA at 24 months after the surgery. Both the SEQ and corneal curvature were significantly reduced at 24 months after the surgery ($P<0.01$), and showed no significant variations at 6, 12 and 24 months. Corneal endothelial cell count did not show significant changes at 24 months in these patients as compared with that before the surgery. The cross-linking line was detected by OCT in 16 eyes at 1 month after the surgery with a depth of 219.88±80.50 μm, and was not detected in the other eyes during the follow-up. Haze of grade 0.5−1 occurred in 4 eyes (16.7%) after the surgery, and the symptom disappeared after local treatment with prednisolone acetate. **Conclusion** SMILE Xtra is safe, predictable and effective for treatment of high myopia with thin corneal and can effectively prevent regression at 24 months after the surgery.

[**Key words**] high myopia; thin corneal; accelerated cross-linking; small incision lenticule extraction

Corresponding author: ZHANG Chenxing, E-mail: zcxhuihui2003@163.com

小切口角膜基质透镜取出术(small incision lenticule extraction, SMILE)是角膜基质屈光手术中最新一代由全飞秒激光切削、小切口微创、无瓣、安全性高的手术方式[1-2],其术后的角膜状态更接近于正常人角膜。然而中高度近视患者在接受 SMILE 术后发生近视回退的情况已有诸多报道[3],预防近视回退是屈光手术学所必须面对的临床问题。角膜胶原交联术(corneal collagen cross linking, CXL)是一种通过核黄素和紫外线激发诱导角膜胶原纤维交联从而提高角膜生物力学稳定性的全新手术方式[4],已有学者将 CXL 与传统屈光手术联合应用于预防近视回退及医源性角膜膨隆并取得良好效果[5-6]。目前国内外少有将 SMILE 与 CXL 联合进行研究观察的报道。本研究将 SMILE 手术联合快速角膜交联巩固术(SMILE Xtra)用于治疗角膜较薄的中、高度屈光不正患者以预防近视回退,通过 2 年期临床观察研究该联合手术的有效性、可预测性及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2016 年 9 月至 2017 年 1 月到我院就诊的屈光不正患者共 12 例 24 眼,所有患者术后随访时间均在 24 个月以上。

纳入标准:中、高度近视患者,年龄 18~50 岁;屈光状态稳定,2 年内屈光变化≤±0.5D;术前等效球镜<−10.00 D,散光<−3.00 D;术前角膜厚度≥470 μm;预测手术后角膜剩余基质厚度≥270 μm;预测切削深度≤150 μm;角膜内皮细胞计数≥2 000/mm^2;无器质性眼病;患者不愿意或无法接受其他近视屈光手术方式:如 T-PRK 或后房型有晶体眼人工晶体植入术;所有患者需签署自愿参与本课题研究知情同意书。

排除标准:超高度近视及高度散光患者,无法或不愿行全飞秒 SMILE 手术;眼前节分析系统发现顿挫性圆锥角膜或可疑圆锥角膜;角膜瘢痕或有角膜病及眼外伤病史;患有器质性眼部疾病,如青光眼、白内障、葡萄膜炎、视网膜脱离、黄斑病变等;全身免疫性疾病、甲亢、孕期及哺乳期妇女;瘢痕体质患者。

1.2 设备及制剂

德国蔡司全飞秒激光治疗仪,美国 Avedro 公司角膜交联仪 KXL SYSTEM;0.22%Avedro 核黄素制剂。

1.3 手术方法

术前生理盐水冲洗结膜囊,消毒铺巾双眼,开睑器开右眼,常规行全飞秒 SMILE 手术。飞秒激光扫描完成基质透镜制作后,取出基质透镜。用冲洗针头于角膜囊袋内注入 0.22%Avedro 核黄素制剂约 0.2 mL,使其均匀分布于囊袋内,每隔 20 s 补充注入一次核黄素制剂,共浸泡 90 s。以生理盐水冲洗干净角膜囊袋内核黄素制剂,90°旋转手术床至角膜交联仪下,设置紫外线照射能量 2.7 J/cm^2,使用连续照射模式照射角膜 90 s(总能量 30 MW/cm^2)。以同样方式行左眼手术。

术毕常规用左氧氟沙星眼液,点眼 4 次/d,连续 1 周;双氯芬酸钠眼液,点眼 4 次/d,连续 2 周;醋酸泼尼松龙眼液,点眼 4 次/d,连续 2 周停药,改为氯替泼诺眼液点眼 4 次/d,每 2 周减量 1 次,逐量递减至 1 次/d,连续使用 3 个月后停药。

1.4 观察指标

术后 1 周,1、6、12 个月及 24 个月随访,术后连续随访 24 个月,观察术后 1、6、12 个月及 24 个月的裸眼视力(uncorrected distant visual acuity, UCVA)、最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、角膜曲率、等效球镜、散光,裂隙灯观察炎性反应、Haze 情况、眼压、角膜内皮细胞计数,眼前节 OCT 观察角膜交联线。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 23.0 统计软件行数据分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,术前与术后数据比较采用配对样本 t 检验,不同时间点数据比较采用重复测量方差分析,有显著性差异再行 SNK-q 两两比较,检验水准 $\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 一般情况

12 例 24 眼,其中男性 8 例 16 眼,女性 4 例 8 眼,年龄 18~26(23.5±3.6)岁,术前检查等效球镜-5.00D~-9.75D[(-7.18±1.53)D],术前角膜厚度 470~506 μm[(492.42±29.93)μm],手术切削厚度(116.92±28.70)μm,剩余基质厚度(284.92±9.71)μm。随访 24 个月,12 例 24 眼无失访。

术前等效球镜(-7.18±1.53)D,术后 24 个月等效球镜(0.03±0.29)D,二者相比具有统计学差异($P<0.05$)。术前角膜曲率(43.56±3.43)D,术后 24 个月角膜曲率(36.52±23.2)D,二者相比具有统计学差异($P<0.05$)。术前角膜厚度(492.42±29.93)μm,术后 24 个月角膜厚度(367.75±30.36)μm,二者相比具有统计学差异($P<0.05$)。

2.2 有效性及可预测性

术前最佳矫正视力 BCVA 与术后 1、6、12 个月及 24 个月的裸眼视力 UCVA 比较无统计学差异。其中术后 24 个月 UCVA(1.05±0.12)与术前 BCVA(0.99±0.03)行配对 t 检验比较无统计学差异。术后 24 个月 UCVA 在 1.0 以上的共 23 眼,占总数 96%,1.2 及以上的共 11 眼,占总数 46%,与术前 BCVA 相比,13 眼 54%无变化,11 眼 46%提高一行及以上视力,无任何视力丢失。术后 24 个月 BCVA(1.02±0.09)与术前 BCVA(0.99±0.03)相比无统计学差异。

患者术后 6、12、24 个月等效球镜分别为(0.15±0.30)D、(0.05±0.36)D、(0.03±0.29)D,术后各时间点等效球镜保持稳定,无显著性变化($P>0.05$)。

术后 24 个月实际矫正等效球镜(SEQ)量与术前拟矫正等效球镜(SEQ)量比较见图 1。纵坐标为实际矫正量,横坐标为拟矫正量,显示两者呈强相关性($R^2=0.999\ 3$),术后所有患者等效球镜均在±0.5 D 范围内,未见明显过矫及欠矫。

术后 24 个月角膜曲率较术前角膜曲率平均 K 值显著降低(图 2),其中术后 6、12、24 个月角膜曲率平均 K 值相比较无统计学差异($P>0.05$),术后随访各时间点角膜曲率稳定。

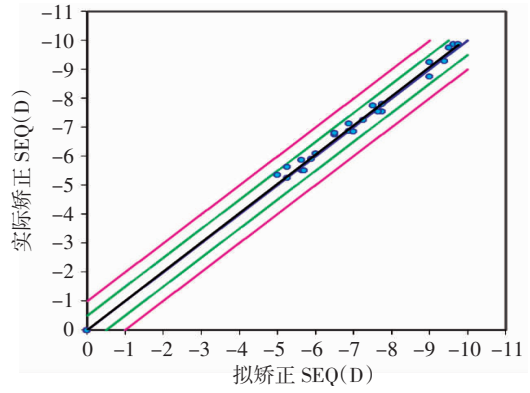


图 1 术后 24 个月矫正等效球镜与术前拟矫正等效球镜比较

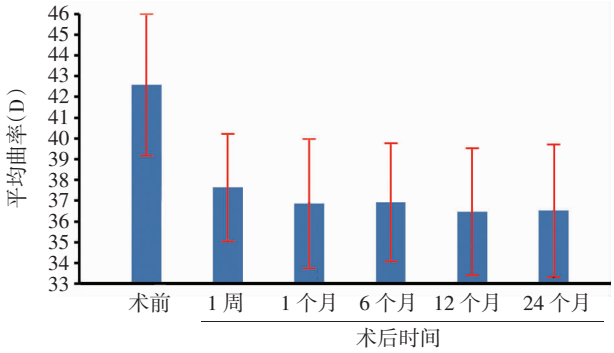


图 2 术后各时期与术前角膜平均 K 值比较

术前 3 眼 12.5%散光≤0.25 D,5 眼 21%散光在 0.26~0.50 D,12 眼 50%散光在 0.51~1.00 D,3 眼 12.5%散光在 1.01~1.50 D,1 眼 4%散光在 1.51~2.00 D;术后 24 个月 19 眼 79%散光≤0.25 D,4 眼 17%散光在 0.25~0.50 D,1 眼 4%散光为 0.75 D。

术后 24 个月实际矫正散光(0.85±0.42)D 与术前拟矫正散光(0.84±0.43)D 比较无统计学差异。其中纵坐标为实际矫正散光度数,横坐标为拟矫正散光度数。显示两者呈强相关性($R^2=0.969\ 2$),未见明显欠矫及过矫(图 3)。

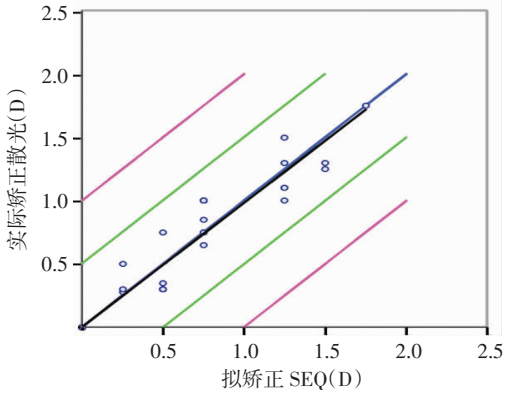


图 3 术后 24 个月预测矫正散光与实际矫正散光比较

术后1个月,有16眼在角膜基质126~347 μm深度可见角膜交联线,深度(219.88±80.50)μm,如图4。有8眼未查见明显角膜交联线,术后3个月复查角膜交联线均不明显。

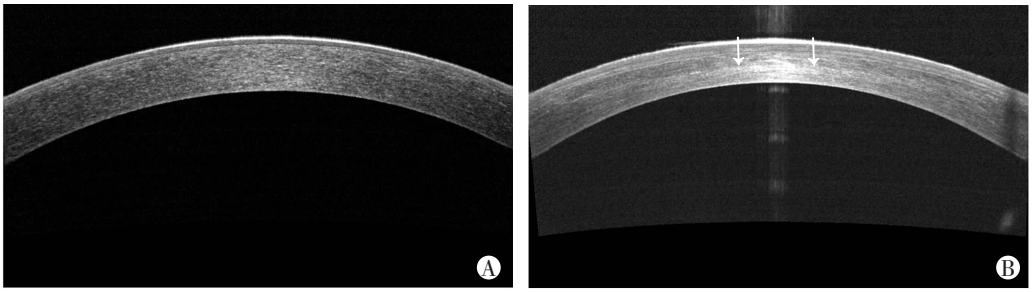
2.3　安全性

术后第1天,裂隙灯检查见6眼(25%)出现轻度角膜水肿伴点状上皮脱落,未发现层间炎性反应。4眼(16.7%)于术后1个月左右先后出现0.5~1级haze,给予醋酸泼尼松龙眼液6次/d点眼1周,4次/d点眼2周,以后替换为氯替泼诺眼液维持点眼2个月,术后3个月复查haze消失。未出现haze造成的UCVA及BCVA下降。见图5。

术前眼压(15.23±3.24)mmHg,术后24个月眼压(10.87±2.59)mmHg,术后眼压显著低于术前($P<0.05$)。术前角膜内皮细胞计数(2 936.04±218.04)个/mm^2,术后24个月角膜内皮细胞计数(2 918.06±241.72)个/mm^2,二者相比无统计学差异($P>0.05$),术后未见明显内皮细胞丢失。术后未发生激素性青光眼、角膜内皮失代偿、白内障及眼底病变等并发症。

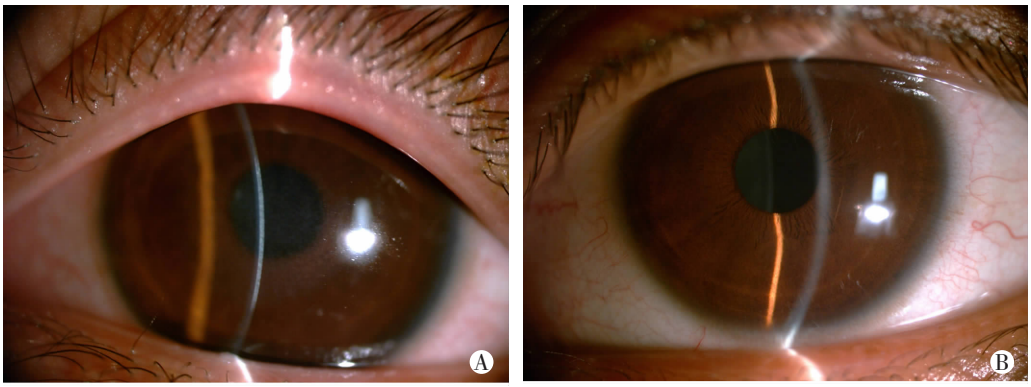
3　讨论

SMILE已经在临床上得到大量应用并被证实与经典近视矫正手术激光角膜原位磨镶术(laser in situ keratomileusis,LASIK)具有相同的临床治疗效果[7-9]。SMILE和LASIK手术都会对角膜基质进行切削,削弱角膜的生物力学稳定性。SMILE因为比LASIK具备更小的角膜切口,因此很多研究认为其术后角膜生物力学稳定性优于LASIK[10]。但是这方面存在一定的争议,离体角膜上的力学研究认为SMILE术后在杨氏模量的改变方面与LASIK没有差异[11],也有部分学者报道在活体角膜上两种术式之后的角膜生物力学稳定性没有差异[12]。近视矫正术后的中低度近视回退与角膜生物力学稳定性下降呈直接相关性[13],尤其在-6.00 D以上的高度近视以及角膜本身较薄的患者,因更多的角膜基质切削以及更薄的剩余基质厚度,从而导致更大概率的术后近视回退。5年期的随访提示SMILE术后的平均近视回退是-0.48 D[14],而LASIK的术后5年期近视回退是-0.6~-0.96 D[15]。尽管目



A:术前;B:术后1个月　↑:示角膜交联线

图4　同一患者术前及术后前节OCT观察



A:术后1个月1级haze;B:术后3个月未见明显haze

图5　同一患者术后不同时间haze观察

前角膜表层手术及有晶体眼人工晶体植入术可以相对安全的矫正中、高度近视合并薄角膜患者的屈光不正,但仍然有一部分患者不愿意或不适合进行上述两种术式,因此如何减少 SMILE 术后中、高度近视合并薄角膜患者的近视回退,并确保术后的安全性成为临床上必须面对的问题。

1998 年,SPOEL[16]首次报道将角膜交联术应用于治疗圆锥角膜等因角膜生物力学稳定性下降的扩张性角膜疾病,到目前为止,角膜交联术被临床证明是唯一一种非侵入式的能够增加角膜生物力学稳定性的方法[17]。角膜生物力学稳定性最强的部分是角膜前部的胶原纤维[18-19],传统 LASIK 手术对这一部分胶原纤维损伤较重,而 SMILE 相对能更好地保留角膜前部的胶原纤维,因此理论上联合角膜交联术能更好地增加 SMILE 术后的角膜生物力学稳定性,获得更稳定的手术效果。传统角膜交联术需要长达 1 h 的手术操作时间[20-21],因而难以在角膜屈光手术中应用。2016 年,美国食品药品监督管理局(US Food and Drug Administration, FDA)认证了快速角膜交联术(Avedro's corneal cross-linking system, KXL)[22],KXL 在提高能量照度的情况下将手术操作时间缩短到 3~5 min,为角膜交联术在近视矫正术中的应用提供了可能。

角膜交联术已经在 LASIK 手术中得到较为广泛的应用,多项研究证实联合角膜交联术的 LASIK-Xtra 相对于单纯 LASIK 手术有更稳定的术后效果,近视回退概率更少[6, 23]。也有部分学者将交联术联合应用于 SMILE 手术用于矫正早期隐匿性圆锥角膜[24],同时 SMILE Xtra 的安全性也在临床得到了验证[25]。但是长时间 SMILE Xtra 的临床随访结果目前仍鲜有文献报道,并且术后相关并发症报道罕见,本研究对术后 2 年的临床效果进行了连续随访,并首次系统关注了术后 haze 的发生情况与转归。

在本研究中,SMILE Xtra 患者术后 UCVA 与术前 BCVA 比较无统计学差异,所有患者 UCVA 达到了术前预测效果甚至超过了预测最佳矫正视力,其实际矫正等效球镜及散光,均达到术前预测,术后 2 年未见超过±0.5D 的过矫或欠矫,说明联合手术的预测性好。有少数患者出现术后早期过矫,主要在术后 3 个月内等效球镜出现了超过 0.5D 的过矫,但随着时间的推移,在术后半年至 1 年,均回退到可接受范围,达到预期效果。这种过矫情况的出现和角膜交联术本身对角膜曲率的改变直接相关。既往研究发现单纯角膜交联术治疗圆锥角膜即可导致角膜曲率出现 1D 左右的下降[26],尽管我们在研究中,并未减少任何手术矫正量,但在 SMILE Xtra 的术前设计,尤其针对高度近视合并较高散光患者,相对于单纯 SMILE 手术,是否应酌情减少拟矫正的等效球镜量,还是需要进一步研究,而具体量效关系仍需要未来更大样本量对照研究方可明确。

本研究术后随访各时间点比较,角膜曲率、等效球镜、散光均保持稳定,未发现屈光回退、角膜膨隆、继发青光眼及高眼压症、角膜内皮细胞丢失等严重并发症,说明联合手术效果稳定性良好,能有效减少屈光回退。通过前节 OCT 检查,有一部分患者在术后 1 个月左右于角膜基质中后 1/2~2/3 处可见到明显的角膜交联线,交联线可以作为判断核黄素作用深度的标志,但是未出现交联线并不代表交联未起作用[27]。在 LASIK-Xtra 中,交联线一般出现在角膜基质层中 211~388 μm 处[28],与本研究观察基本一致。另外,在本研究中,未出现交联线的患者一样表现出稳定良好的手术效果。

需要特别关注的是,研究中共发现 4 眼在术后 1 个月左右先后出现 0.5~1 级 haze,其中 1 级 haze 导致 2 眼术后 UCVA 及 BCVA 下降 1 排,这在单纯 SMILE 手术中是非常罕见的,通过积极的激素冲击治疗后,所有患眼 haze 消失,视力恢复,术后 2 年期随访时 UCVA 同术前 BCVA,术后 BCVA 较术前无下降。Haze 的出现原因在于,一方面这 4 眼均在早期接受 SMILE Xtra 手术,行常规的 SMILE 术后用药,而后期接受手术的患者,均按照表层手术后的激素使用法用药,再未发现 haze,说明 haze 的发生与激素用量不够有关。另一方面本研究也发现,出现 haze 的 4 眼均为交联线很明显的患者,有可能说明 SMILE Xtra 的交联反应是发生 haze 的诱因之一。NAFSIKA[29]在 2018 年报道了 1 例 SMILE Xtra 引发严重 haze 的个案,该学者认为角膜基质层内过多的机械操作和交联反应的刺激是引发 haze 的关键。因此我们认为,延长并增加术后激素用药是预防和治疗的重要措施,在该研究中,激素眼液的使用时间由单纯 SMILE 术后的 1 周延长至术后 3 个月,强效激素眼液使用 2 周后换成弱效激素眼液,逐次递减用量维持 3 个月,能够有效预防和减少术后炎性反应及 haze 的发生,保障了术后的效果及安全性。

本研究为期 2 年的观察验证了 SMILE Xtra 在矫正中高度近视上的有效性和稳定性,同时发现早期的远视漂移、术后炎症反应和 haze 等是该术式的潜在隐患,需要进一步明确手术设计的量效关系以及规范化的术后用药来预防。本研究病例数和观察时间均有限,需要进一步更大样本量和更长时间的对比观察方

能得出更为准确的结论。

参考文献:

[1] SEKUNDO W, KUNERT K S, BLUM M. Small incision corneal refractive surgery using the small incision lenticule extraction (SMILE) procedure for the correction of myopia and myopic astigmatism: results of a 6 month prospective study[J]. Br J Ophthalmol, 2011, 95(3): 335-339. DOI: 10.1136/bjo.2009.174284.

[2] HJORTDAL J Ø, VESTERGAARD A H, IVARSEN A, *et al*. Predictors for the outcome of small-incision lenticule extraction for Myopia[J]. J Refract Surg, 2012, 28(12): 865-871. DOI: 10.3928/1081597X-20121115-01.

[3] IVARSEN A, ASP S, HJORTDAL J. Safety and complications of more than 1500 small-incision lenticule extraction procedures[J]. Ophthalmology, 2014, 121(4): 822-828. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.11.006.

[4] SUBASINGHE S K, OGBUEHI K C, DIAS G J. Current perspectives on corneal collagen crosslinking (CXL)[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2018, 256(8): 1363-1384. DOI: 10.1007/s00417-018-3966-0.

[5] SAKLA H, ALTROUDI W, MUÑOZ G, *et al*. Simultaneous topography-guided partial photorefractive keratectomy and corneal collagen crosslinking for keratoconus[J]. J Cataract Refract Surg, 2014, 40(9): 1430-1438. DOI: 10.1016/j.jcrs.2013.12.017.

[6] TAMAYO G E. Predictable visual outcomes with accelerated corneal cross-linking concurrent with laser in situ keratomileusis[J]. J Cataract Refract Surg, 2012, 38(12): 2206; author reply 2207-2206; author reply 2208. DOI: 10.1016/j.jcrs.2012.10.023.

[7] MOSHIRFAR M, MCCAUGHEY M V, REINSTEIN D Z, *et al*. Small-incision lenticule extraction[J]. J Cataract Refract Surg, 2015, 41(3): 652-665. DOI: 10.1016/j.jcrs.2015.02.006.

[8] REINSTEIN D Z, CARP G I, ARCHER T J, *et al*. Outcomes of small incision lenticule extraction (SMILE) in low myopia[J]. J Refract Surg, 2014, 30(12): 812-818. DOI: 10.3928/1081597X-20141113-07.

[9] VESTERGAARD A H, GRAUSLUND J, IVARSEN A R, *et al*. Efficacy, safety, predictability, contrast sensitivity, and aberrations after femtosecond laser lenticule extraction[J]. J Cataract Refract Surg, 2014, 40(3): 403-411. DOI: 10.1016/j.jcrs.2013.07.053.

[10] SINHA ROY A, DUPPS W J Jr, ROBERTS C J. Comparison of biomechanical effects of small-incision lenticule extraction and laser in situ keratomileusis: finite-element analysis[J]. J Cataract Refract Surg, 2014, 40(6): 971-980. DOI: 10.1016/j.jcrs.2013.08.065.

[11] KANELLOPOULOS A J. Comparison of corneal biomechanics after myopic small-incision lenticule extraction compared to LASIK: an *ex vivo* study[J]. Clin Ophthalmol, 2018, 12: 237-245. DOI: 10.2147/OPTH.S153509.

[12] AGCA A, OZGURHAN E B, DEMIROK A, *et al*. Comparison of corneal hysteresis and corneal resistance factor after small incision lenticule extraction and femtosecond laser-assisted LASIK: a prospective fellow eye study[J]. Cont Lens Anterior Eye, 2014, 37(2): 77-80. DOI: 10.1016/j.clae.2013.05.003.

[13] PEDERSEN I B, BAK-NIELSEN S, VESTERGAARD A H, *et al*. Corneal biomechanical properties after LASIK, ReLEx flex, and ReLEx smile by Scheimpflug-based dynamic tonometry[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2014, 252(8): 1329-1335. DOI: 10.1007/s00417-014-2667-6.

[14] BLUM M, TÄUBIG K, GRUHN C, *et al*. Five-year results of small incision lenticule extraction (ReLEx SMILE)[J]. Br J Ophthalmol, 2016, 100(9): 1192-1195. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-306822.

[15] ALIÓ J L, MUFTUOGLU O, ORTIZ D, *et al*. Ten-year follow-up of laser in situ keratomileusis for myopia of up to-10 diopters[J]. Am J Ophthalmol, 2008, 145(1): 46-54. DOI: 10.1016/j.ajo.2007.09.010.

[16] SPOERL E, HUHLE M, SEILER T. Induction of cross-links in corneal tissue[J]. Exp Eye Res, 1998, 66(1): 97-103. DOI: 10.1006/exer.1997.0410.

[17] WOLLENSAK G, SPÖRL E, SEILER T. Treatment of keratoconus by collagen cross linking[J]. Ophthalmologe, 2003, 100(1): 44-49. DOI: 10.1007/s00347-002-0700-3.

[18] BERGMANSON J P, HORNE J, DOUGHTY M J, *et al*. Assessment of the number of lamellae in the central region of the normal human corneal stroma at the resolution of the transmission electron microscope[J]. Eye Contact Lens, 2005, 31(6): 281-287.

[19] APTEL F, OLIVIER N, DENISET-BESSEAU A, *et al*. Multimodal nonlinear imaging of the human cornea[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010, 51(5): 2459-2465. DOI: 10.1167/iovs.09-4586.

[20] SURI K, HAMMERSMITH K M, NAGRA P K. Corneal collagen cross-linking: ectasia and beyond[J]. Curr Opin Ophthalmol, 2012, 23(4): 280-287. DOI: 10.1097/ICU.0b013e328354865e.

[21] KAMAEV P, FRIEDMAN M D, SHERR E, *et al*. Photochemical kinetics of corneal cross-linking with riboflavin[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012, 53(4): 2360-

2367. DOI: 10.1167/iovs.11-9385.

[22] BELIN M W, LIM L, RAJPAL R K, *et al*. Corneal cross-linking: current USA status: report from the cornea society [J]. Cornea, 2018, 37(10): 1218-1225. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001707.

[23] KANELLOPOULOS A J, PAMEL G J. Review of current indications for combined very high fluence collagen cross-linking and laser in situ keratomileusis surgery[J]. Indian J Ophthalmol, 2013, 61(8): 430-432. DOI: 10.4103/0301-4738.116074.

[24] GRAUE-HERNANDEZ E O, PAGANO G L, GARCIA-DE LA ROSA G, *et al*. Combined small-incision lenticule extraction and intrastromal corneal collagen crosslinking to treat mild keratoconus: Long-term follow-up[J]. J Cataract Refract Surg, 2015, 41(11): 2524-2532. DOI: 10.1016/j.jcrs.2015.06.027.

[25] ZHOU Y G, LIU M L, ZHANG T, *et al*. *In vivo* confocal laser microscopy of morphologic changes after small incision lenticule extraction with accelerated cross-linking (SMILE Xtra) in patients with thin corneas and high myopia[J]. Albrecht Von Graefes Arch Fur Klinische Und Exp Ophthalmol, 2018, 256(1): 199-207. DOI: 10.1007/s00417-017-3811-x.

[26] ZOTTA P G, DIAKONIS V F, KYMIONIS G D, *et al*. Long-term outcomes of corneal cross-linking for keratoconus in pediatric patients[J]. J AAPOS, 2017, 21(5): 397-401. DOI: 10.1016/j.jaapos.2017.07.205.

[27] MAZZOTTA C, TRAVERSI C, BAIOCCHI S, *et al*. Corneal healing after riboflavin ultraviolet-A collagen cross-linking determined by confocal laser scanning microscopy *in vivo*: early and late modifications[J]. Am J Ophthalmol, 2008, 146(4): 527-533. DOI: 10.1016/j.ajo.2008.05.042.

[28] TOMITA M, YOSHIDA Y, YAMAMOTO Y, *et al*. *In vivo* confocal laser microscopy of morphologic changes after simultaneous LASIK and accelerated collagen crosslinking for myopia: one-year results[J]. J Cataract Refract Surg, 2014, 40(6): 981-990. DOI: 10.1016/j.jcrs.2013.10.044.

[29] VOULGARI N, MIKROPOULOS D, KONTADAKIS G A, *et al*. Corneal scarring and hyperopic shift after corneal cross-linking for corneal ectasia after SMILE[J]. J Refract Surg, 2018, 34(11): 779-782. DOI: 10.3928/1081597X-20180921-01.

(收稿:2019-07-15;修回:2019-09-22)

(编辑 张 维)