

同步加速角膜胶原交联联合角膜激光屈光手术的研究进展：LASIK Xtra与SMILE Xtra

古文祥, 简嘉*

重庆医科大学附属第二医院眼科, 重庆

收稿日期: 2026年1月10日; 录用日期: 2026年2月4日; 发布日期: 2026年2月12日

摘要

同步加速角膜胶原交联也就是CXL与LASIK/SMILE同期联合, 即Xtra, 主要应用于高风险或者“边界风险”人群, 来降低术后角膜生物力学不稳定以及扩张的风险。基于对26篇相关文献的分析显示: 高度近视LASIK的随机对照或者自体对照研究(随访时间为12到24个月), 在屈光预测性或者稳定性方面, 并未显示出持续且一致的获益; 以生物力学指标作为主要终点的研究, 同样没有证实其有明确且可测的“加固”效应。SMILE Xtra在1年随访时的总体屈光和视力结局良好, 但部分研究报告其术后早期视力恢复稍慢。一项观察性队列研究显示: 在“边界风险”亚组中, 术后扩张只发生在未进行预防性CXL的SMILE眼, 而接受SMILE Xtra的眼中没有出现扩张。然而, 该发现受限于研究设计和相对较短的随访时间。在安全性方面, 需要关注界面产生雾状混浊或浸润等炎症改变, 强调严格区分无菌性与感染性病变并规范处理。总而言之, 现有证据尚不足以支持在低风险人群中常规实施Xtra, 把它作为特定高风险情境下的个体化风险缓释策略或许更为适宜。但仍有赖于更高质量、长期随访的研究来进一步验证。

关键词

LASIK Xtra, SMILE Xtra, 加速角膜胶原交联, 预防性交联, 术后角膜扩张, 高度近视, 氧, 脉冲照射

Research Advances in Simultaneous Accelerated Corneal Collagen Cross-Linking Combined with Corneal Laser Refractive Surgery: LASIK Xtra and SMILE Xtra

Wenxiang Gu, Jia Jian*

Department of Ophthalmology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: January 10, 2026; accepted: February 4, 2026; published: February 12, 2026

*通讯作者。

文章引用: 古文祥, 简嘉. 同步加速角膜胶原交联联合角膜激光屈光手术的研究进展: LASIK Xtra 与 SMILE Xtra [J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 2375-2384. DOI: 10.12677/acm.2026.162641

Abstract

Simultaneous accelerated corneal collagen cross-linking (CXL) with LASIK/SMILE, referred to as Xtra, is primarily applied in high-risk or “borderline risk” populations to reduce the risk of postoperative corneal biomechanical instability and ectasia. An analysis of 26 relevant studies shows that randomized controlled or within-subject controlled studies on high myopia LASIK (with follow-up periods of 12~24 months) have not demonstrated consistent and sustained benefits in terms of refractive predictability or stability. Studies with biomechanical endpoints have similarly failed to demonstrate clear and measurable “reinforcement” effects. SMILE Xtra showed favorable refractive and visual outcomes at one-year follow-up, though some studies reported slightly slower early visual recovery postoperatively. An observational cohort study revealed that in the “borderline risk” subgroup, postoperative ectasia occurred only in SMILE eyes that did not receive prophylactic CXL, while no ectasia was observed in eyes that underwent SMILE Xtra. However, this finding is limited by study design and the relatively short follow-up duration. Regarding safety, attention is required for interface haze or infiltrative inflammatory changes, with a strong emphasis on distinguishing between sterile and infectious lesions and appropriate management. In conclusion, the existing evidence is insufficient to support the routine implementation of Xtra in low-risk populations. It may be more appropriate as an individualized risk-mitigation strategy in specific high-risk scenarios. Further high-quality, long-term follow-up studies are needed for confirmation.

Keywords

LASIK Xtra, SMILE Xtra, Accelerated Corneal Cross-Linking, Prophylactic Cross-Linking, Postoperative Corneal Ectasia, High Myopia, Oxygen, Pulsed Irradiation

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

屈光手术后发生的角膜扩张虽然几率不高,但一旦出现往往会引起进行性角膜变薄、规则或不规则散光增加,并导致视功能下降。现有共识认为,预防的关键在于术前严格筛查和 risk 分层。一旦确诊扩张,应尽早采取措施稳定病情,并分阶段重建视功能。角膜胶原交联(CXL)是稳定角膜状态的重要治疗手段之一[1][2]。在核黄素/UV-A 交联技术从实验室迈向临床的将近 25 年历程中,相关的方案持续发生着演进,慢慢地分化出了加速、经上皮以及脉冲照射等多种不同形式,使得交联的适应症范围得到了拓宽,然而却引发了一个实际问题,那就是不同的方案是否真的“等效”,也就是说所谓的“等效假设”与实际生物学效应之间或许会存在偏差[3][4]。

需要强调的是,CXL 的生物学效应并非仅由“总能量”决定,核黄素在基质内的可用性、角膜氧供、照射强度与持续时间,以及角膜微结构和细胞反应等多种因素也会对其产生共同影响。有机理性综述说明,氧动力学的限制或许会让经典的互易律,即 Bunsen-Roscoe 定律难以完全适用,上皮和基质层面的反应像角膜基质细胞凋亡、基质重塑等同样会直接影响交联的疗效与安全性[5]-[7]。进一步的系统综述和 Meta 分析从临床证据层面印证了氧在交联效应中的重要作用:通过增加氧气供应或采用脉冲照射等方法,一些研究观察到了临床或形态学结局的改善。上述发现对于理解时间高度压缩的“加速”方案(尤其是在术中交联 Xtra 的场景)下疗效可能出现的差异具有直接意义[8][9]。

除了圆锥角膜之外,角膜交联术还被用于探索多种其他的适应症,像是屈光手术后角膜扩张之类的

情况, 这意味着在临床应用的时候, 需要先明确治疗目标, 比如提高生物力学强度、起到抗感染作用或者稳定角膜形态等, 然后依据目标来匹配相应的方案参数, 而不是简单地觉得一种方案能适用于所有状况[10]。在角膜屈光手术领域, 加速 CXL 与 LASIK/PRK/SMILE 手术的同步应用(通常称为“Xtra”, 如 LASIK Xtra、SMILE Xtra)已被提出, 主要作为预防性措施用于高风险或“边界风险”人群, 以降低术后扩张风险。由于角膜扩张事件本身极为罕见, 且各研究采用的手术和交联参数差异较大, 目前对于这种同步交联策略的长期实际获益仍存在争议[11]。

鉴于上述背景情况, 本文全面剖析了 LASIK Xtra 以及 SMILE Xtra 的临床结局与安全性信号, 同时结合氧依赖的光化学机制以及最新方案进展状况, 提出了一种可应用于临床决策以及研究设计的风险评估思路。

2. 方法

本研究属于叙述性综述范畴, 对有关 LASIK Xtra 和 SMILE Xtra 的临床研究文献展开了检索与分析工作, 共纳入 26 篇参考文献, 这些文献涉及随机或对照临床试验、观察性研究、病例系列以及相关的系统综述/Meta 分析。针对每一项临床研究, 提取了如下数据: 纳入人群以及基线风险情况、交联方案参数、随访时长、屈光与视觉结局指标、生物力学指标以及并发症情况。对于系统综述和 Meta 分析, 提取其纳入研究数量、总眼数、主要结局及结论方向, 并结合机制研究结果进行综合解释。

3. Xtra 相关机制与方案学要点

3.1. 加速 CXL 不等同于经典的去上皮交联: 互易律与氧供限制

加速方案借助提升照射强度的方式来缩短照射时间。然而, 交联反应所产生的效果并非单纯由总能量所决定。依据生物学机制的相关研究可以发现, 交联过程囊括了氧依赖以及非氧依赖这两种反应路径, 其中氧气供应乃是关键的限制因素。在总能量相同的情形下, 不同的照射强度与持续时间的组合有可能致使出现不同程度的有效交联以及组织反应[3] [5] [6]。

Xtra 技术一般是在完整上皮的状况下于手术过程中施行: 就 LASIK Xtra 而言, 大多时候是在角膜瓣复位之后借助闭合角膜瓣来开展 UV 照射, 而 SMILE Xtra 是在基质透镜囊袋内滴入核黄素进行短暂浸润后, 从角膜表面实施照射, 相较于经典的去上皮 CXL, Xtra 的核黄素浸润时间较短, 并且氧供应以及组织环境存在不同, 这或许会对交联的有效深度与作用范围形成限制。这种差异可以解释为什么部分研究更容易察觉到早期光学副作用, 却难以检测到长期加固效应[6] [7]。

3.2. 氧依赖与加速方案: 为何供氧和脉冲值得关注

在 UV 照射这个过程当中, 角膜内部的氧会快速地被消耗掉, 在高强度照射的条件之下, 氧耗竭的情况更容易出现, 对交联反应的路径以及效果产生影响。有一项关于氧供的系统综述以及 Meta 分析显示, 在某些条件下提高角膜内氧气的可用性可让临床和形态学结局得到改善, 氧气不是“次要变量”, 而是决定交联效应的关键因素之一[5] [8]。

对于 Xtra 而言, 短暂的核黄素浸润时间和手术过程中高度压缩的时间意味着氧动力学极有可能成为反应的限制步骤。这提示我们不能仅凭“总能量相等”就推断一定能够获得生物力学加固效果; 这一机制认识也为部分加速方案在生物力学研究中出现阴性或中性结果提供了解释依据[3] [6]。

3.3. 脉冲照射: 以时间换取氧供的策略

脉冲照射的关键理念在于, 在照射的间隔期间给予氧气重新扩散的时间, 以此强化氧依赖的交联反应部分。有一项针对圆锥角膜治疗所做的系统综述以及 Meta 分析说明, 脉冲交联有明确的临床有效性, 这为“时间 - 氧气”耦合的策略提供了证据方面的支撑, 同时也提示我们, 在加速交联或者术中交联的

情形下, 要留意照射时间结构这一参数, 而并非仅仅关注总能量[8] [9]。

固然针对圆锥角膜的治疗方案无法直接照搬到 Xtra 上, 但多篇机制性综述形成了共识: 在报告以及解读 Xtra 方案之际, 应当全面记录并报告核黄素的给药方式、浸润时长、照射强度与持续时间、是否采用脉冲照射, 以及任何有可能对氧供产生影响的关键操作, 不可以只用单一的“总能量”指标去概括交联方案[4]-[8]。唯有构建起这套完整的参数“最小数据集”, 才可在不同研究之间达成有意义的比较, 并且为理解结果提供充足的背景[5]-[7]。

4. LASIK Xtra 临床证据

4.1. 高度近视的前瞻性随机/同体对照研究

一项针对高度近视眼的前瞻性随机对照研究表明, 在飞秒 LASIK 手术中同步施行瓣下加速交联(即在角膜瓣下短暂浸润核黄素后、复位角膜瓣并通过瓣进行照射), 在 12 个月随访期间, 并未表现出相比单纯 LASIK 在疗效、屈光预测性、稳定性或并发症方面的明确优势。研究报道术后 1 周时, 单纯 LASIK 组的最佳矫正视力略优于 LASIK Xtra 组; 单纯 LASIK 组存在轻微的屈光回退趋势, 但上述差异均未达到统计学显著水平[12]。

另一项进行了 24 个月随访的前瞻性随机同体对照研究说明, LASIK Xtra 组患者在术后第 1 天的裸眼视力(UDVA)比单纯 LASIK 组要更差, 到了 24 个月时 LASIK Xtra 组的手术疗效指数也比对照组低, 两组在等效球镜度、最佳矫正视力以及总体安全性方面并没有显著差异。这项研究还发现, LASIK Xtra 组术后早期角膜后基质层密度有所增高, 并且出现了交联分界线, 不过这些变化会随着时间慢慢消退, 而且没有出现严重并发症[13]。

4.2. 生物力学与后表面稳定性: 不同结局指标的分歧

一项以生物力学作为主要结局的随机同体研究说明, LASIK Xtra 和常规飞秒 LASIK 在 12 个月的时候都出现了角膜刚度参数下降的情况, 然而两组 Corvis ST 相关指标之间并无显著差异性, 这意味着所采用的加速瓣下方案并没有产生可被测量到的“保护性增硬”效应[14]。

另一项临床对照研究则报道, FS-LASIK Xtra 术后表面指标保持稳定, 而标准 FS-LASIK 组出现进行性前移; 同时 Xtra 组综合半径(Integrated Radius)变化更小, 提示可能具有更好的生物力学保留。但两组高阶像差均增加, 且 Xtra 组水平三叶草像差更高, 提示稳定性信号与光学质量之间可能存在一定权衡[15]。

4.3. 远视 LASIK 回退场景: 瓣下交联的临床价值

关于远视 LASIK 术后屈光回退这个典型问题, 有研究运用同体对照的方法对瓣下交联的作用做了评估, 其结果说明, 在 24 个月的随访期间, 两组在屈光回退程度以及角膜稳定性方面都没有明显差异, 不过交联组中出现屈光回退 $\geq 0.50\text{D}$ 的比例呈现出下降的态势, 实施交联的眼睛主观视觉质量稍微差一些, 界面雾状混浊评分更高, 该策略在远视矫正中的净获益还不太清晰[16]。

4.4. 安全性信号: 界面雾状混浊与角膜浸润

LASIK 联合加速 CXL 后, 界面出现雾状混浊是需要留意的并发症之一。有病例系列研究指出, 在 FS-LASIK Xtra 术后 1 至 3 个月期间, 能观察到不同程度的角膜瓣界面雾状混浊, 多数情况呈现自限性, 中重度混浊病例一般对局部糖皮质激素抗炎治疗反应不错, 此结果说明术后随访不应只限于早期恢复阶段, 术前也得充分告知患者可能出现延迟性炎症反应的风险[17]。

当出现界面混浊并伴有局灶性角膜浸润的情况时, 要认真仔细地鉴别无菌性角膜浸润与感染性角膜炎。有一篇相关综述提到: 要是出现了黏稠的脓性分泌物、较为十分突出的疼痛、畏光症状、病灶范围

比较大或者处于中央位置、角膜上皮缺损, 以及前房反应或者前房积脓等迹象, 那就更能支持感染性病变, 而无菌性浸润一般角膜上皮会保持完整。要是没办法排除感染, 应当首先进行角膜刮片检查和培养, 并且给予经验性的抗感染治疗, 要是各个临床特征高度提示为无菌性浸润, 那么可以在广谱抗生素覆盖的情况下谨慎使用糖皮质激素, 同时要密切复诊, 以此降低误判所导致的风险[18]。

5. SMILE Xtra 临床证据

5.1. SMILE Xtra 与单纯 SMILE 的对照研究

一项针对 SMILE Xtra 与单纯 SMILE 所开展的对照研究说明, SMILE Xtra 组在术后第 1 天的裸眼视力相对较差, 不过在术后 12 个月的时候, 两组在屈光以及视力方面的整体结局是相当的。两组在术后 12 个月时的等效球镜度存在差别, 具体为 SMILE Xtra 组更易于出现轻度过矫的情况, 而散光矫正效果整体上较为相似[19]。

5.2. 边界风险人群: SMILE Xtra 与 FS-LASIK Xtra

在那些被判定为扩张风险较高的人群当中, 存在多种情况, 其一为形态学可疑, 比如角膜地形图显示边界出现异常: 地形图提示角膜下方变陡、I-S 接近阈值、BAD-D 升高等; 其二是组织量安全边界偏低, 例如低 RSB/低 RST、PTA/RSB 相关风险有所增高; 其三是综合评分提示风险升高, 即 ERSS/ERS \geq 4 等。需要注意的是, 各研究的阈值并不完全相同。在这类人群里, 一项前瞻性队列研究有相关报道, 不管是接受 SMILE Xtra 手术, 还是 FS-LASIK Xtra 手术, 术后大约有 98% 的眼睛可达到 20/20 或者更好的 UDVA, 并且大概 90% 以上的眼睛屈光预测性在 ± 0.50 D 之内。这一结果说明, 实施预防性交联之后, SMILE 和 LASIK 这两种手术平台在短期结局方面都可取得较为满意的成效, 然而关于长期预防扩张的直接证据依旧比较有限[20]。

5.3. 薄角膜/低预计残余基质厚度情况: 24 个月随访提示的局限性

对于角膜偏薄、预计残余基质厚度较低的近视 SMILE 患者, 有研究开展了针对 SMILE 联合预防性交联的 24 个月随访。研究结果显示, 该策略在总体安全性上表现尚可, 不过屈光预测性处于中等水平(术后约 58% 的眼睛屈光预测性在 ± 0.50 D 之内), 并且有少数眼的最佳矫正视力下降了 1 行。这表明高风险眼自身存在屈光准确性和视功能方面的固有风险, 预防性交联无法保证理想的屈光准确度, 也不能完全消除术后出现不良视觉结局的可能性[21]。

5.4. 其他临床数据: 交联分界线深度与早期主观症状

来自俄罗斯的一项病例系列研究, 针对符合术前高风险标准的患者实施了 SMILE Xtra, 并进行了为期 12 个月的随访。研究结果说明, 术后角膜曲率以及视功能整体处于稳定状态, 术后第 1 天, 部分患者感觉视物模糊, 作者觉得这与轻度角膜水肿存在关联。部分病例在术后 1 个月时观察到角膜交联的分界线, 存在一定程度的基质交联效应。不过该研究采用的 SUB-400 手术切口设计以及加速交联参数与常见的商业化“Xtra”方案并非完全一致, 在对其结果进行外推解释的时候需要谨慎对待[22]。

5.5. SMILE 术后扩张“基线风险”与预防策略的证据边界

由于 SMILE 术后扩张发生率原本就低, 预防性 Xtra 的价值很大程度上取决于患者基线风险水平。一项单中心大样本研究报告显示, SMILE 术后角膜扩张总体发生率约 0.15%, 主要发生在术前筛查时被归类为“边界风险”的亚组患者中, 该研究的扩张病例仅见于未接受预防性 CXL 的 SMILE 眼, 接受了 SMILE Xtra 的边界风险眼中未观察到扩张发生。此信号有启示意义, 不过属于观察性证据, 要提防潜在

选择偏倚和混杂因素对结果的影响(见表 1) [23]。

Table 1. Summary of clinical studies on LASIK Xtra/SMILE Xtra included in this review
表 1. 本综述纳入的 LASIK Xtra/SMILE Xtra 临床研究汇总

研究(第一作者, 发表年份)	设计/样本	术式 (Xtra vs 对照)	交联方案(文献报道)	随访	主要结论
Kohnen, 2019	前瞻性随机自体对照; 26 例(52 眼); 高度近视	Fs-LASIK Xtra vs Fs-LASIK (对侧眼)	Vibex Xtra (无右旋糖酐) 基质床浸润 90 s → BSS 冲洗 → 复位瓣后照射 UV-A 30 mW/cm ² × 90 s (总能量 2.7 J/cm ²)	12 个月	术后 12 个月两组间疗效/预测性/稳定性无显著差异; 术后 1 个月常规 LASIK 组 BCVA 略优; 两组均未见角膜扩张迹象
Dong, 2022	前瞻性随机自体对照; 25 例(50 眼); 高度近视	Fs-LASIK Xtra vs Fs-LASIK (对侧眼)	0.22% 核黄素(Vibex Xtra) 基质床浸润 90 s → BSS 冲洗 → 复位瓣后照射 UV-A 30 mW/cm ² × 90 s (总能量 2.7 J/cm ²)	24 个月	术后第 1 天, Xtra 组 UDVA 较差; 24 个月 Xtra 组疗效指数较低, SE/安全性相近; Xtra 组早期角膜密度升高, 分界线 6 个月可见后消退
Kaiser, 2024	前瞻性随机自体对照; 19 例(38 眼); 高度近视	Fs-LASIK Xtra vs Fs-LASIK (对侧眼)	Vibex Xtra (无右旋糖酐) 基质床浸润 90 s → BSS 冲洗 → 复位瓣后照射; UV-A 30 mW/cm ² × 90 s (总能量 2.7 J/cm ²)	12 个月	Corvis 生物力学指标组间无显著差异; 均未观察到“保护性增硬”
Zu, 2025	回顾性对照; 80 眼; 近视/散光	FS-LASIK Xtra vs FS-LASIK	0.22% 核黄素(Vibex Xtra) 基质床浸润 70 s → BSS 冲洗 → UV-A 30 mW/cm ² × 70 s (总能量 2.1 J/cm ²) → 复位角膜瓣	12 个月	Xtra 组术后表面稳定; 对照组术后表面前移(各时间点绝对值差异不明显); Xtra 组 Integrated Radius 变化更小; Xtra 组水平三叶草像差更高
Wallerstein, 2022	前瞻性自体对照; 51 例(102 眼); 远视	瓣下加速交联 + 远视 LASIK (LASIK-ufCXL) vs LASIK	0.25% 核黄素基质床浸润 3 min → 角膜瓣复位 → UV-A 18 mW/cm ² × 3 min (总能量 3.24 J/cm ²)	24 个月	两组间回退/稳定性无显著差异; 回退 ≥ 0.50 D, 呈 ufCXL 组更少趋势但差异不显著; ufCXL 组主观视觉质量略差; 雾状混浊评分更高
Liu, 2021	回顾性对照; 36 眼 (SMILE Xtra) vs 40 眼 (SMILE), 仅纳入右眼	SMILE Xtra vs SMILE	VibeX Xtra 囊袋内浸润 90 s → BSS 冲洗; UV-A 30 mW/cm ² × 90 s (总能量 2.7 J/cm ²)	12 个月	Xtra 组术后第 1 天 UDVA 较差; 术后 12 个月时两组散光矫正可比, 但 Xtra 组 SE/散光轻度过矫倾向
Liu, 2020	前瞻性队列; 48 眼 vs 90 眼(两组均为低中度角膜扩张风险患者)	SMILE Xtra vs FS-LASIK Xtra (均含预防性交联)	两组均: Vibex Xtra 浸润 90 s → BSS 冲洗 → UV-A 30 mW/cm ² × 90 s (总能量 2.7 J/cm ²); LASIK 为复位角膜瓣后照射)	12 个月	两组均安全有效; 术后 12 个月时: UDVA ≥ 20/20: 98% vs 99%; MRSE ± 0.50 D: 93.8% vs 90%
Sánchez-González, 2022	回顾性; 24 例(48 眼); 预计残余基质厚度低 330 微米(高风险)	SMILE + 预防性交联(单臂)	0.25% 核黄素(Vibex Rapid)囊袋浸润 90 s → BSS 冲洗 → UV-A 375 nm, 30 mW/cm ² × 90 s (总能量 2.7 J/cm ²)	24 个月	总体安全; 约 19% 的眼 CDVA 下降 1 行; 3~24 个月约 8.3% 的屈光变化 ≥ 0.50 D
Brar, 2021	单中心队列回顾性分析; SMILE 6619 眼(总 7024 眼含 SMILE Xtra 405 眼, 边界 999 眼 = SMILE 594、SMILE Xtra 405)	SMILE (边界风险亚组含 SMILE Xtra)	不适用	扩张平均间隔 21.3 个月	总体扩张发生率约 0.15%; 边界风险亚组扩张仅见于未行预防性交联的 SMILE 眼; SMILE Xtra 眼未见扩张(观察性信号)

6. 系统综述与 Meta 分析证据

一项涵盖多种手术平台的系统综述和 Meta 分析纳入了 SMILE、LASIK、PRK 等不同屈光手术以及多样化的交联方案, 其研究结果显示各研究报告的结局存在高度异质性。虽然汇总分析说明在某些视力或安全性指标上组合交联组与单纯屈光手术组有差异, 但尚无证据证明预防性角膜交联在长期裸眼视力等关键结局上有一致优势。Xtra 可能仅能带来相对细微的效应, 且这些效应容易受到具体方案差异的影响[24]。

另一项专门针对近视 LASIK 的系统综述以及 Meta 分析说明, 和联合加速交联的 LASIK 相比, 单纯 LASIK 在术后 1 个月以及较长期也就是 ≥ 6 个月的时候, 裸眼视力状况更好, 在等效球镜度、预测性、稳定性以及安全性等多项指标方面, 两组之间的差异并没有统计学意义。其亚组分析显示, 在扩张高风险人群当中, LASIK Xtra 或许存在更高的最佳矫正视力下降风险, 这意味着在高风险患者里, 角膜“加固”效应与潜在光学副作用之间的平衡可能更为复杂[25]。

另外还有一项 Meta 分析报告指出, 和单纯激光屈光手术相比较而言, 联合预防性交联的手术组在术后 12 个月内, 裸眼视力以及最佳矫正视力的下降幅度会更小, 这种现象在高度近视患者以及 LASIK 亚组当中出现几率较大。不过因为纳入研究的手术方式以及交联方案存在混杂情况, 效应量比较小并且缺乏长期结局数据, 其临床意义仍需要结合患者个体的风险状况以及潜在副作用来谨慎进行解读[26]。

综合当下已有的各项证据来看, 现阶段还没有足够的依据可支撑在低风险人群里常规推行 Xtra, 相对而言更为合理的定位应当是把它当作一种在特定高风险情形下可以给予考虑的个体化风险缓释方面的尝试, 当前应当优先去推动相关参数实现标准化, 并且开展高质量、长期随访的前瞻性对照研究, 以此确认 Xtra 真实的临床价值(见表 2)。

Table 2. Summary of systematic review/meta-analysis on prophylactic cross-linking combined with refractive surgery
表 2. 预防性交联联合屈光手术的系统综述/Meta 分析汇总

研究	范围 (研究/眼数)	术式	合并结论(方向性)	主要局限
Hira, 2024	28 项研究; 2820 眼	SMILE、LASIK、 PRK (\pm 交联)	提示角膜厚度及部分视觉/安全性指标存在差异; ≥ 12 个月 20/20 UDVA 等视觉结局无显著差异	手术类型、交联方案、研究数量有限; 随访时间不同; 长期终点有限
Tian, 2025	15 项研究; 1647 眼	近视 LASIK (\pm 同步加速交联)	单纯 LASIK 在 1 个月及 ≥ 6 个月的 UDVA 更优; SE、安全性、预测性、稳定性差异不显著; 扩张风险亚组中 LASIK Xtra 的术后矫正视力下降风险更高; 2.7 J/cm ² (30 mW \times 90 s) 方案可能导致 UDVA 更差	证据等级低 - 极低、稳定性研究数据少、缺乏生物力学数据等
Yang, 2025	12 项研究; 1252 眼	近视激光屈光手术 (\pm 预防性交联)	预防性交联与 12 个月内 UDVA/CDVA 下降更小相关, 尤其在高度近视(≤ -5 D)与 LASIK 亚组中; 疗效与预测性无显著差异	术式与方案混杂; 效应量小; 长期数据有限(仅一项研究随访 24 个月)

7. 临床建议

7.1. 候选者选择：以风险分层、患者价值为核心

考虑到角膜扩张的发生极为少见, 并且现有的对照研究并未呈现出一致的长期益处, Xtra 主要应当被考虑应用于基线生物力学风险明显升高的情形。在决定采用此策略以前, 充分的术前评估以及风险沟通是要完成的, 需要注意的是, 预防性角膜“加固”措施的益处并不明确, 而且有可能致使术后早期视

力恢复延迟, 以及出现角膜瓣界面雾状混浊或浸润等并发症风险, 高风险患者自身在屈光准确性和视功能方面的固有风险同样不能被忽视[1] [2] [13] [17] [19] [23]。

7.2. 方案意识与参数报告

不管是在临床实践当中, 还是在科学研究里面, 对于 Xtra 方案的记录以及报告, 都应当以可复现、可以比较作为目标, 建议最少要详细报告下面这些参数: 所使用的核黄素制剂及其浓度、给药的途径、核黄素浸润的时间、UV-A 照射的波长、照射的强度、照射的总时长以及照射的模式, 以及任何有可能对角膜氧供应产生影响的措施。机制研究的证据说明, 在解读研究结局的时候, 应该把氧供限制以及互易律可能失效等因素考虑进去, 防止将“总能量”这一单一指标当作评价交联方案的唯一依据[3] [5] [6] [8] [9]。

7.3. 术前宣教、术后随访与界面炎症处理

在进行手术之前, 需要向患者说明: 预防性的角膜交联“加固”举措当前所带来的收益并不确定, 并且以及可能使术后早期视力恢复的进程有所延缓, 同时也会使角膜瓣界面出现雾状混浊或者浸润等并发症的风险有所增加。术后的随访时间应当至少持续 1 至 3 个月, 这样可及时察觉并辨别可能出现的延迟性炎症反应。要是术后出现了角膜浸润的情况, 而且无法确切排除感染因素, 那么就应当尽早开展角膜刮片检查以及微生物培养工作, 并且马上给予经验性的抗感染治疗。要是各种迹象都高度说明是无菌性炎症, 那么在使用广谱抗生素覆盖的情况下, 可以谨慎地使用局部糖皮质激素, 同时还需要密切进行随访观察, 以此尽可能减少误诊、误治对视力功能所造成的损害(见表 3) [13] [16]-[18]。

Table 3. Safety signals and key management points (based on included literature)

表 3. 安全性信号与处理要点(基于纳入文献)

问题	文献证据	临床提示
早期视力恢复延迟	LASIK Xtra 与 SMILE Xtra 对照研究提示术后第 1 天 UDVA 较对照恢复更慢	术前告知早期恢复较慢; 若患者对快速恢复要求高需慎重权衡
早期角膜密度升高/短暂分界线	LASIK Xtra 研究报告早期角膜密度升高, 分界线多于 6 个月后消失。12 个月中央角膜密度仍可能偏高	可结合影像随访; 应理解为生物学反应指标而非“必然加固”的等同物
LASIK Xtra 术后界面雾状混浊	FS-LASIK Xtra: 界面雾状混浊发生于术后 1~3 个月; 多在随访中改善; 部分需要激素抗炎治疗	随访不应仅限于早期; 出现混浊需鉴别炎症与感染并及时处理
无菌 vs 感染性角膜浸润鉴别	综述强调: 分泌物、剧痛/畏光、病灶大或中央、上皮缺损、前房反应/积脓更支持感染; 上皮相对完整更偏向无菌性浸润	不确定时优先按感染处理: 刮片/培养 + 抗生素; 无菌炎症可在抗生素覆盖下谨慎用激素并密切复诊
远视瓣下交联的雾状信号	远视 LASIK 瓣下交联眼雾状评分更高且主观视觉质量略差	需在“潜在回退缓解”与“光学副作用”间权衡, 并充分沟通预期

8. 未来研究方向

未来研究需要着重关注这些方面: 在真正处于高风险状态的人群里开展长期随访的前瞻性对照试验; 统一关键的交联参数以及结局指标并进行公开报告; 在研究中同时纳入客观生物力学指标与屈光学结局来开展评估; 基于对氧动力学以及照射时间结构的优化, 如运用脉冲照射或者增加氧供应等策略, 剖析在术中短暂时间的情形下能不能实现有临床意义的“预防性加固”效应[3] [8] [9] [14]。

9. 结论

LASIK/SMILE 同步加速角膜交联在理论层面有提高角膜生物力学强度的可行性, 然而现有的临床证

据并未证实其相较于单纯屈光手术, 在常规人群中有一致且清晰的长期优势。目前较为合适的做法是将其视作仅在特定高风险情形下可给予考虑的个体化风险缓释尝试, 并且要依据氧依赖的光化学机制来挑选交联方案以及解读手术结果。未来借助达成交联参数的标准化、开展严格对照研究以及延长随访时间, 以此确认该策略的真实临床价值, 这是十分关键的。

参考文献

- [1] Hatch, K.M., Ling, J.J., Wiley, W.F., Cason, J., Ciralsky, J.B., Nehls, S.M., *et al.* (2022) Diagnosis and Management of Postrefractive Surgery Ectasia. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, **48**, 487-499. <https://doi.org/10.1097/j.jcrs.0000000000000808>
- [2] Raiskup, F., Herber, R., Lenk, J., Pillunat, L.E. and Spoerl, E. (2024) Crosslinking with UV-A and Riboflavin in Progressive Keratoconus: From Laboratory to Clinical Practice—Developments over 25 Years. *Progress in Retinal and Eye Research*, **102**, Article ID: 101276. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2024.101276>
- [3] Wallerstein, A., Gauvin, M., Watt, H., Trang, N., Trottier, P., Adiguzel, E., *et al.* (2022) Does Adjunctive Under-Flap CXL Reduce Regression for Hyperopic Lasik? *Journal of Refractive Surgery*, **38**, 770-779. <https://doi.org/10.3928/1081597x-20221026-05>
- [4] Hafezi, F., Kling, S., Hafezi, N.L., Aydemir, M.E., Lu, N., Hillen, M., *et al.* (2025) Corneal Cross-Linking. *Progress in Retinal and Eye Research*, **104**, Article ID: 101322. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2024.101322>
- [5] Santhiago, M.R. and Randleman, J.B. (2021) The Biology of Corneal Cross-Linking Derived from Ultraviolet Light and Riboflavin. *Experimental Eye Research*, **202**, Article ID: 108355. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2020.108355>
- [6] Rubinfeld, R.S., Caruso, C. and Ostacolo, C. (2019) Corneal Cross-Linking: The Science Beyond the Myths and Misconceptions. *Cornea*, **38**, 780-790. <https://doi.org/10.1097/ico.0000000000001912>
- [7] Bradford, S., Luo, S., Brown, D., Juhasz, T. and Jester, J. (2023) A Review of the Epithelial and Stromal Effects of Corneal Collagen Crosslinking. *The Ocular Surface*, **30**, 150-159. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2023.09.003>
- [8] Borchert, G.A., Watson, S.L. and Kandel, H. (2022) Oxygen in Corneal Collagen Crosslinking to Treat Keratoconus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*, **11**, 453-459. <https://doi.org/10.1097/apo.0000000000000555>
- [9] Qureshi, M., Watson, S.L. and Kandel, H. (2024) Pulsed Corneal Crosslinking in the Treatment of Keratoconus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, **263**, 589-601. <https://doi.org/10.1007/s00417-024-06622-7>
- [10] Van Tigchelt, L., Van Eijgen, J. and Delbeke, H. (2021) Alternative Indications for Corneal Crosslinking. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, **47**, 1360-1366. <https://doi.org/10.1097/j.jcrs.0000000000000663>
- [11] Lim, E.W.L. and Lim, L. (2019) Review of Laser Vision Correction (LASIK, PRK and SMILE) with Simultaneous Accelerated Corneal Crosslinking—Long-Term Results. *Current Eye Research*, **44**, 1171-1180. <https://doi.org/10.1080/02713683.2019.1656749>
- [12] Kohnen, T., Lwowski, C., Hemkepler, E., de' Lorenzo, N., Petermann, K., Forster, R., *et al.* (2020) Comparison of Femto-Lasik with Combined Accelerated Cross-Linking to Femto-Lasik in High Myopic Eyes: A Prospective Randomized Trial. *American Journal of Ophthalmology*, **211**, 42-55. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2019.10.024>
- [13] Dong, R., Zhang, Y., Yuan, Y., Liu, Y., Wang, Y. and Chen, Y. (2022) A Prospective Randomized Self-Controlled Study of LASIK Combined with Accelerated Cross-Linking for High Myopia in Chinese: 24-Month Follow-Up. *BMC Ophthalmology*, **22**, Article No. 280. <https://doi.org/10.1186/s12886-022-02491-y>
- [14] Kaiser, K.P., Biller, M.L., Jandewerth, T., Davidova, P., Hemkepler, E., Lwowski, C., *et al.* (2025) Biomechanical Corneal Effects of LASIK Xtra Compared with Conventional FS-LASIK in High Myopic Eyes. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, **51**, 106-112. <https://doi.org/10.1097/j.jcrs.0000000000001566>
- [15] Zu, P., Gong, Y., Zhang, X., Ren, C., Wang, X. and Bi, H. (2025) Clinical Outcomes of Femtosecond Laser-Assisted Laser *in Situ* Keratomileusis Combined with Accelerated Corneal Cross-Linking versus Standard Femtosecond Laser-Assisted Laser *in Situ* Keratomileusis for the Correction of Myopia and Myopic Astigmatism. *International Ophthalmology*, **45**, Article No. 491. <https://doi.org/10.1007/s10792-025-03863-1>
- [16] Zhao, L., Yin, Y., Hu, T., Du, K., Lu, Y., Fu, Q., Zhang, Y., Wu, X., Li, Y. and Wen, D. (2023) Comprehensive Management of Post-LASIK Ectasia: From Prevention to Treatment. *Acta Ophthalmologica*, **101**, 485-503. <https://doi.org/10.1111/aos.15636>
- [17] Yin, H., Wang, L., Gong, R., Zhang, X. and Ma, K. (2023) Development of Interface Haze after Femtosecond Laser-Assisted *in Situ* Keratomileusis with Accelerated Corneal Crosslinking: A Case Series. *International Ophthalmology*, **43**,

- 4333-4342. <https://doi.org/10.1007/s10792-023-02800-4>
- [18] Cheraqpour, K. (2025) Sterile Corneal Infiltrate: A Difficult Dilemma. *Ocular Immunology and Inflammation*, **33**, 2510-2517. <https://doi.org/10.1080/09273948.2025.2580346>
- [19] Liu, C., Fang, X., Wang, Z., Zhao, X., Zou, H., Jhanji, V., *et al.* (2021) Comparative Study of Small-Incision Lenticule Extraction with and without Prophylactic Corneal Crosslinking: 1-Year Outcomes. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, **47**, 1196-1204. <https://doi.org/10.1097/j.jcrs.0000000000000594>
- [20] Liu, C., Wang, Z., Wu, D., Luo, T., Su, Y., Mo, J., *et al.* (2020) Comparison of 1-Year Outcomes between Small Incision Lenticule Extraction with Prophylactic Cross-Linking and Femtosecond Laser-Assisted *in Situ* Keratomileusis with Prophylactic Cross-Linking. *Cornea*, **40**, 12-18. <https://doi.org/10.1097/ico.0000000000002547>
- [21] Sánchez-González, J., Rocha-de-Lossada, C., Borroni, D., De-Hita-Cantalejo, C. and Alonso-Aliste, F. (2021) Prophylactic Corneal Crosslinking in Myopic Small-Incision Lenticule Extraction—Long-Term Visual and Refractive Outcomes. *Indian Journal of Ophthalmology*, **70**, 73-78. https://doi.org/10.4103/ijo.ijo_810_21
- [22] Kozhukhov, A.A., Unguryanov, O.V., Fadeikina, T.L., Zimina, M.V. and Chukanin, O.A. (2024) Clinical Outcomes of SMILE Xtra for Myopia Correction. *Russian Annals of Ophthalmology*, **140**, 87-96. <https://doi.org/10.17116/oftalma202414005187>
- [23] Brar, S., Roopashree, C.R. and Ganesh, S. (2021) Incidence of Ectasia after SMILE from a High-Volume Refractive Surgery Center in India. *Journal of Refractive Surgery*, **37**, 800-808. <https://doi.org/10.3928/1081597x-20210812-03>
- [24] Hira, S., Klein Heffel, K., Mehmood, F., Sehgal, K., Felix De Farias Santos, A.C. and Steuernagel Del Valle, G. (2024) Comparison of Refractive Surgeries (SMILE, LASIK, and PRK) with and without Corneal Crosslinking: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, **50**, 523-533. <https://doi.org/10.1097/j.jcrs.0000000000001405>
- [25] Tian, H., Chang, L., Yang, M. and Wang, Y. (2025) Combined Accelerated Crosslinking with Laser *in Situ* Keratomileusis (LASIK) for Myopic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Ophthalmology*, **277**, 395-412. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2025.05.042>
- [26] Yang, S., Liou, S. and Chen, C. (2025) Corneal Stability Comparison between Prophylactic Cross-Linking with Laser Refractive Surgery Technique versus Laser Refractive Surgery Technique Alone for Myopia: A Meta-Analysis. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, **263**, 3037-3052. <https://doi.org/10.1007/s00417-025-06833-6>