

SMILE术后角膜上皮重塑的早期临床观察

王丙杰, 郑晓丽*, 魏淑芳, 高建鲁

山东第一医科大学附属聊城医院(聊城市人民医院)眼科, 山东 聊城

收稿日期: 2025年5月5日; 录用日期: 2025年5月27日; 发布日期: 2025年6月6日

摘要

目的: 使用前节OCT观察飞秒激光小切口角膜基质透镜取出手术(SMILE)术后早期角膜上皮厚度变化的规律。方法: 前瞻性队列研究。对接受SMILE的近视及近视散光患者的40例(78眼), 采用眼前节光学相干断层扫描仪(AS-OCT), 于术前、术后1天、1周、2周及4周、10周测量角膜0-2、2-5、及5-7 mm范围内的角膜上皮厚度, 比较不同时间及不同区域间角膜上皮厚度的差异, 分析角膜上皮厚度的变化规律。应用SPSS27.0统计软件对数据进行统计分析。结果: 在术前及术后2-7 mm范围内, 下方的角膜上皮厚度总是高于相对应的上方角膜上皮厚度(如颞下高于颞上、颞下外侧高于颞上外侧)且差异具有统计学意义($P < 0.05$), 在术后2~5 mm范围内, 颞侧区域角膜上皮厚度总是高于鼻侧区域角膜上皮厚度, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。术后10周较术前角膜上皮变化以2~5 mm颞侧及颞下方增长最多较其他区域差异具有统计学意义($P < 0.05$); 在0~2 mm、2~5 mm、5~7 mm区域内术后10周较术前角膜上皮厚度变化量间具有差异具有统计学差异($P < 0.05$), 其中0~2 mm增厚最多。结论: SMILE术后角膜上皮因重塑随时间而发生增厚, 下方角膜上皮厚度高于上方角膜上皮厚度, 2~5 mm区域颞侧高于鼻侧, 以2~5 mm区域颞侧和颞下增厚最多, 整体增厚趋势呈凸透镜改变, 在角膜中心区域增厚较多, 边缘区增厚较少, 在术后一周时增长速率达到顶峰, 之后随时间下降。

关键词

飞秒激光小切口角膜微透镜取出术, 角膜上皮厚度, 前节光学相干断层扫描仪

Early Clinical Observation of Corneal Epithelial Remodeling after SMILE

Bingjie Wang, Xiaoli Zheng*, Shufang Wei, Jianlu Gao

Department of Ophthalmology, Liaocheng Hospital Affiliated with Shandong First Medical University (Liaocheng People's Hospital), Liaocheng Shandong

Received: May 5th, 2025; accepted: May 27th, 2025; published: Jun. 6th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 王丙杰, 郑晓丽, 魏淑芳, 高建鲁. SMILE 术后角膜上皮重塑的早期临床观察[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(3): 411-419. DOI: 10.12677/jcpm.2025.43361

Abstract

Objective: To observe the early changes in corneal epithelial thickness after femtosecond laser small incision corneal stromal lens extraction (SMILE) using AS-OCT. **Method:** Prospective cohort study. Forty cases (78 eyes) of myopic and myopic astigmatism patients who received SMILE were subjected to anterior segment optical coherence tomography (AS-OCT). Corneal epithelial thickness was measured in the range of 0~2, 2~5, and 5~7 mm before surgery, 1 day, 1 week, 2 weeks, 4 weeks, and 10 weeks after surgery. The differences in corneal epithelial thickness between different times and regions were compared, and the changes in corneal epithelial thickness were analyzed. Use SPSS27.0 statistical software to perform statistical analysis on the data. **Result:** Within the range of 2-7 mm before and after surgery, the thickness of the lower corneal epithelium is always higher than the corresponding thickness of the upper corneal epithelium (such as lower temporal than upper temporal, and lower temporal lateral than upper temporal lateral), and the difference is statistically significant ($P < 0.05$). Within the range of 2-5 mm after surgery, the thickness of the corneal epithelium in the temporal region is always higher than that in the nasal region, and the difference is statistically significant ($P < 0.05$). After 10 weeks of surgery, the corneal epithelial changes showed a significant increase of 2-5mm in the temporal and infratemporal regions, which was statistically significant compared to other areas ($P < 0.05$); There was a statistically significant difference ($P < 0.05$) in the changes in corneal epithelial thickness between the 0~2 mm, 2~5 mm, and 5~7 mm regions 10 weeks after surgery compared to preoperative values, with the highest thickening observed in the 0~2 mm region. **Conclusion:** Following SMILE surgery, the corneal epithelium undergoes a gradual thickening process as a result of remodeling. Notably, the epithelium of the lower cornea becomes thicker than that of the upper cornea. Specifically, within the 2~5 mm zone, the temporal aspect exhibits greater thickening than the nasal aspect. The most pronounced thickening occurs in the temporal and infratemporal regions of this zone. Overall, the thickening pattern resembles a convex lens, with the central cornea experiencing more thickening and the peripheral regions less so. The peak growth rate is observed one week post-surgery, after which it diminishes over time.

Keywords

Femtosecond Laser Small Incision Corneal Microlens Extraction Surgery, Corneal Epithelial Thickness, Optical Coherence Tomography Scanner in the Previous Section

Copyright © 2025 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

角膜上皮重塑是指当角膜表面或角膜基质层发生改变时角膜上皮通过改变自身厚度来补偿其不规则改变,使角膜形成较为平滑的光学平面。飞秒激光小切口角膜基质透镜取出手术(SMILE)后的角膜上皮重塑在角膜各区域之间的增厚不是均匀的,其呈现的规律与FS-LASIK、Trans-PRK术后的角膜上皮重塑并不一致,我们推测SMILE术后的角膜上皮重塑有其独特的规律[1][2]。SMILE相比于其他屈光手术由于切口小、恢复快,其术中对角膜上皮层、前弹力层造成的扰动小,因此术后角膜生物力学状态更稳定[3][4]。探究SMILE术后角膜上皮重塑规律具有重要的临床意义。本研究将通过本研究应用AS-OCT测量SMILE术后10周内的角膜7mm内各区域内的角膜上皮厚度,观察角膜上皮厚度的分布及变化规律。

2. 资料和方法

2.1. 研究对象

收集 2024 年 6 月至 2024 年 7 月在聊城市人民医院接受 SMILE 手术矫正近视及近视散光的患者 40 人 78 眼。本研究经聊城市伦理委员会批准，所有患者均签署知情同意书。

2.1.1. 入选标准

① 年龄 18 岁~30 岁，性别不限；② 术前球镜度数 $-1.00\text{D}\sim-6.00\text{D}$ ，散光 $\leq-2.0\text{D}$ ；③ 过去 1 年内屈光状态稳定，度数变化 $\leq 0.5\text{D}$ ；④ 术前中央角膜厚度 $\geq 500\text{ }\mu\text{m}$ ，且预计术后角膜帽厚度 $130\text{ }\mu\text{m}$ ，角膜基质床剩余 $\geq 280\text{ }\mu\text{m}$ ；⑤ 既往无眼部手术、外伤史

2.1.2. 排除标准

① 圆锥角膜或可疑圆锥角膜；② 严重干眼症；③ 排除瘢痕体质、严重精神心理疾病等不适合手术的患者；④ 角膜云翳或瘢痕；⑤ 失访者。

2.2. 手术方法及术后护理

2.2.1. 手术参数

手术在表面麻醉下由同一位经验丰富的眼科医生完成。手术设备：Visumax 500 kHz 飞秒激光系统(德国卡尔蔡司医疗)。手术光学区设置为 6.5 mm，帽厚度设置为 $130\text{ }\mu\text{m}$ ，切口长 2 mm，位于 120° 。

2.2.2. 术后用药

术后使用氟米龙滴眼液(0.1%氟米龙滴眼液，日本参天)，每天 4 次点眼，用药 1 周，每周减量 1 次，至术后一个月时停药；玻璃酸钠滴眼液(0.1%玻璃酸钠滴眼液，德国悟兹法姆)每天 4 次点眼，每次 1 滴，连续用药 1 个月。

2.3. 角膜上皮厚度及测量方法

使用 AS-OCT 角膜进行扫描。AS-OCT 系统的内置自动算法可自动分析得到角膜上皮厚度地形图，角膜厚度地形图可从角膜顶点向外自动划分为 0~2 mm(中央区)、2~5 mm(旁中央区)、5~7 mm(周边区)三个区域(图 1)，其中旁中央区、周边区各划分为八个区域(图 2)，即角膜中央直径 7 mm 范围内共划分 17 个区域。所有患者在接受检查前 2 小时内不得使用任何滴眼液，并要求患者检测时直视指示灯。每次扫描重复两次，并选择质量最好的一次检查进行数据收集，对左眼图进行垂直镜像，以使其与右眼具有可比性。在术前、术后 1 天、1 周、2 周、4 周、10 周时进行数据收集。

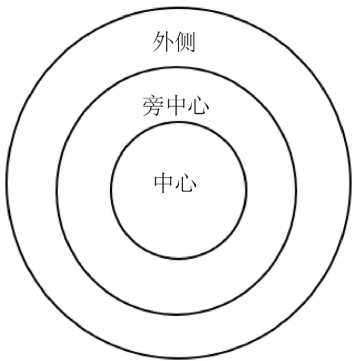


Figure 1. Schematic illustration
图 1. 示意图



Figure 2. Schematic illustration
图 2. 示意图

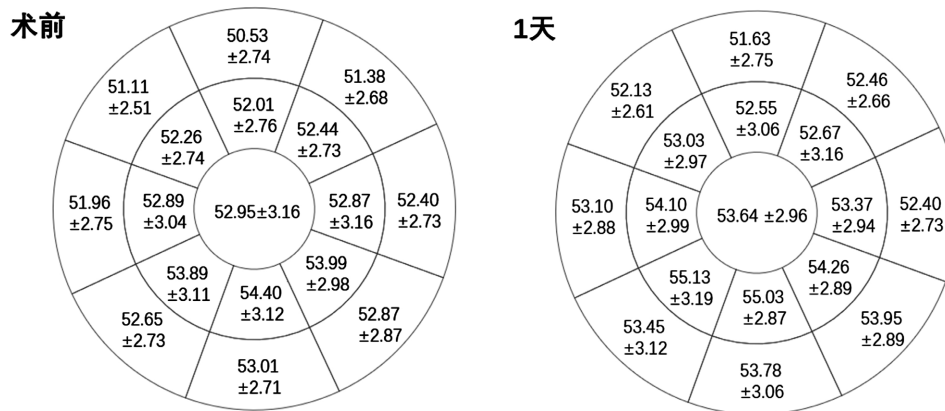
2.4. 统计学方法

采用 SPSS27.0 软件进行数据分析。统计学方法采用广义估计方程模型分析术前及术后各次数据变化情况，广义估计方程模型是一般线性回归模型的扩展，不受数据是否符合正太分布及方差齐性限制，适用于重复测量具有相关性的数据[5]，采用广义估计方程模型进行不同角膜区域之间的角膜上皮厚度的两两比较。采用经过多重比较调整的线性 GEE 模型(Bonferroni 校正)来确定不同时间点间角膜上皮厚度的差异。

3. 结果

3.1. 角膜上皮厚度各区域情况

如图 3 所示，在术前及术后 2~7 mm 范围内，下方的角膜上皮厚度总是高于相对应的上方角膜上皮厚度(如颞下高于颞上、颞下外侧高于颞上外侧)且差异具有统计学意义($P < 0.05$)，在术后 2~5 mm 范围内，颞侧区域角膜上皮厚度总是高于鼻侧区域角膜上皮厚度，差异具有统计学意义($P < 0.05$)。如图 4 所示，术后 10 周较术前角膜上皮变化以 2~5 mm 颞侧及颞下方增长最多较其他区域差异具有统计学意义($P < 0.05$)。



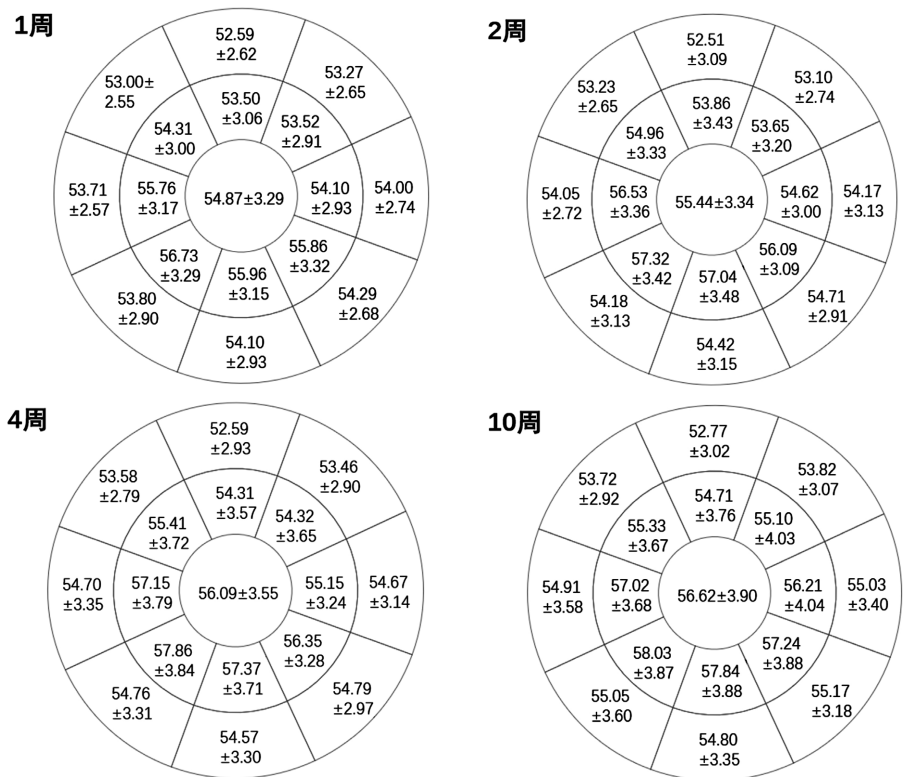


Figure 3. The thickness of epithelial cells at different time points ($\bar{x} \pm s$, μm). The left eye map is mirrored on the vertical axis and merged with the right eye map
图 3. 各个区域在不同时间观测点的上皮细胞厚度($\bar{x} \pm s$, μm)。左眼地图被镜像在纵轴上, 并与右眼地图合并

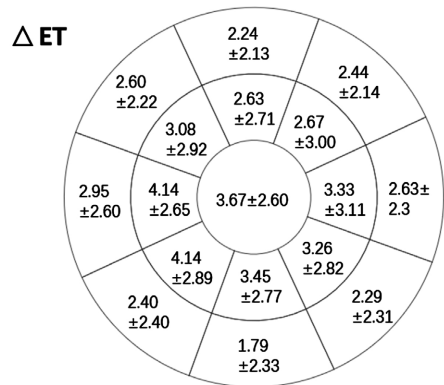


Figure 4. The changes of corneal epithelium at 10 weeks after operation compared with that before operation ($\bar{x} \pm s$, μm). The left eye map is mirrored on the vertical axis and merged with the right eye map
图 4. 术后 10 周较术前角膜上皮变化量($\bar{x} \pm s$, μm)。左眼地图被镜像在纵轴上, 并与右眼地图合并

3.2. 角膜上皮厚度变化情况

如图 5 所示, 在 0~2 mm 中心区内不同复查时间的数据成对比较差异均具有统计学差异($P < 0.05$); 在 2~5 mm 旁中心区, 术后 4 周与 10 周数据间差异无统计学差异($P = 0.60$), 其余成对比较差异均具有统

计学差异($P<0.05$); 在 5-7 mm 外侧区, 术后 1 周与 2 周、2 周与 4 周、4 周与 10 周数据间差异无统计学差异($P=0.27$ 、 $P=0.99$ 、 $P=0.53$), 其余成对比较差异具有统计学差异($P<0.05$)。如图 6 所示在 0~2 mm、2~5 mm、5~7 mm 区域内术后 10 周较术前角膜上皮厚度变化量间具有差异具有统计学差异($P<0.05$), 其中 0~2 mm 增厚最多。如图 7 所示, 角膜上皮增厚速率在术后一周时增长速率达到顶峰, 之后随时间下降。

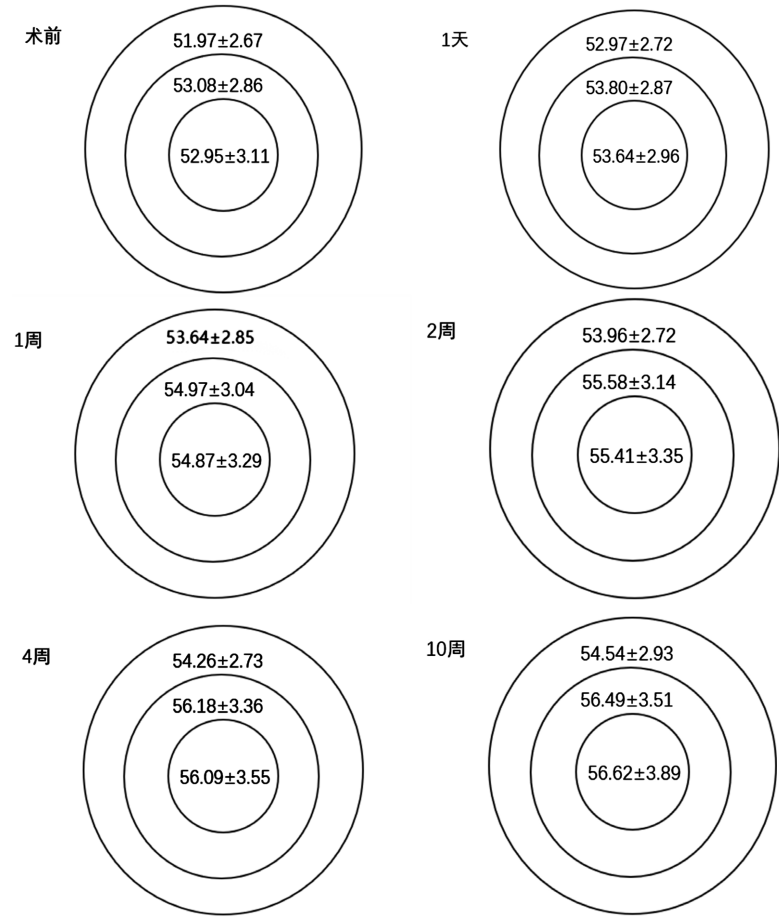


Figure 5. Epithelial cell thickness of 0~2 mm, 2~5 mm, 5~7 mm at different observation times ($\bar{x} \pm s$, μm)

图 5. 0~2 mm、2~5 mm、5~7 mm 在不同观测时间的上皮细胞厚度($\bar{x} \pm s$, μm)

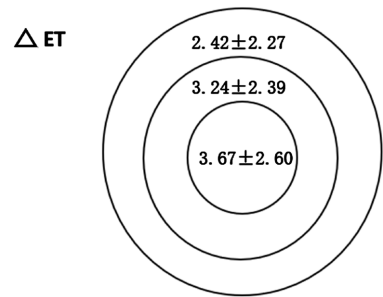


Figure 6. The thickness of epithelial cells in 0~2 mm, 2~5 mm and 5~7 mm areas was thicker than that before operation at the 10th week ($\bar{x} \pm s$, μm)

图 6. 在 0~2 mm、2~5 mm、5~7 mm 区域第 10 周较术前上皮细胞厚度($\bar{x} \pm s$, μm)

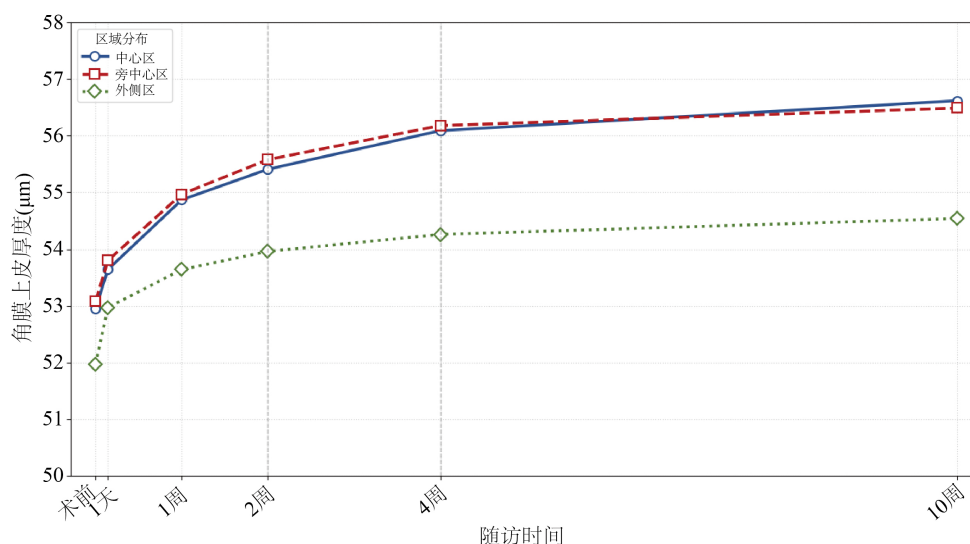


Figure 7. Schematic diagram of average corneal epithelial thickness changes with time in 0~2 mm, 2~5 mm and 5~7 mm regions

图 7. 0~2 mm、2~5 mm、5~7 mm 区域角膜上皮厚度平均值随时间变化示意图

4. 讨论

角膜上皮由厚度约 50 μm 的复层非角化鳞状上皮细胞构成，角膜上皮重塑是指当角膜出现不规则改变，角膜上皮通过重塑是使角膜恢复光滑的光学面的过程[6]。我们在患者术前的角膜上皮厚度分布图中观测到不同区域的角膜上皮厚度不同，其中下方的角膜上皮厚度高于上方，颞侧的角膜上皮厚度高于鼻侧，上下方的差异大于鼻颞侧的差异。上下眼睑对的角膜压力不同[7]-[9]，鼻颞侧眼睑高度及对角膜压力也不相同[9]，可能是导致这种分布的原因。角膜屈光术后的上皮重塑仍然保持这种规律的分布[10][11]，这可能是由于各区域位点神经敏感性不一样[1]以及眼睑对角膜各区域压力的不同，所以导致上下方、鼻颞侧出现不同的重塑过程。在术后 10 周时，角膜上皮重塑最明显的区域位于 2~5 mm 颞侧及颞下方，与其他类似研究一致[12][13]。

在其他角膜屈光手术后发生的角膜上皮重塑是一个不可逆的改变，例如在 PRK、FASIL 术后，发生的角膜上皮重塑增过程可长达 7 年[14]。到目前为止，并没有研究表明 SMILE 术后这种角膜上皮重塑是否具有可逆性，由于观测时间的局限性在本研究中并没有观测到角膜中心区域角膜上皮厚度停止变化。Luft 等人[12]的研究发现 SMILE 术后 1 天立即出现及角膜上皮厚度的增加率很高，之后呈指数级下降，直到术后第 3 个月观察到上皮细胞轮廓的明显稳定，我们的研究观测到了类似的结论，但是术后 1 天角膜上皮的增厚并不能排除手术导致的角膜上皮水肿的因素，其增厚机制无法确定是由角膜上皮水肿还是角膜上皮重塑引起。

不同的角膜屈光手术术后角膜上皮重塑的规律并不相同，我们的数据显示出 SMILE 术后角膜中心区域较周边区域角膜上皮增厚较多即与术中取出的凸透镜类似，整体呈凸透镜样式增厚[15][16]，角膜上皮厚度始终随时间延长而增厚，没有呈现出变薄的趋势；FS-LASIK 角膜上皮重塑[1][10][17]在术后 1 天、1 周时角膜上皮变薄，术后 1 月时增厚明显之后逐渐稳定，呈现出先变薄后增厚的趋势，在术后 6 月时也呈现出角膜中央区增厚大于周边区，即凸透镜式增厚；TransRPK 术后呈现出[2]术后 1 周角膜上皮增厚明显，术后 1 月时角膜上皮厚度变薄，而在术后 3 月、6 月时角膜上皮增厚即角膜上皮增厚呈现出先增厚再变薄再逐渐增厚的过程，且术后 6 月时周边区增厚大于中央区即凹透镜式增厚。

角膜上皮重塑的机制较为复杂,我们对其的认知还十分有限,Luft 等人[12]认为角膜上皮重塑的过程类似于生物遭受外部刺激后努力去恢复稳定状态的生物系统的共同特征;Reinstein 等人[18]认为上眼睑在瞬目或闭眼时对角膜的机械性影响可能造成屈光术后角膜上皮重塑,即角膜上皮重塑按照上眼睑形成的模具进行重塑变化,此外 Reinstein 等人还提出“曲率变化”的假说,即屈光术后上皮重塑主要是由基质表面曲率的改变程度驱动,近视屈光术后角膜中心区曲率变小,角膜上皮通过重塑增加角膜中心区曲率,我们的数据显示出角膜上皮重塑呈凸透镜式增长支持此假说。

角膜上皮重塑的影响因素[19]有很多:① 在个体差异方面的因素有年龄、性别、眼表状态。角膜上皮再生能力、愈合反应随年龄增长变弱从而导致上皮重塑越不明显;角膜上皮厚度男性较女性厚,但是否影响上皮重塑目前尚未有相关研究;干眼症患者由于频繁眨眼加重眼睑的机械摩擦损伤角膜上皮导致角膜上皮厚度变薄,同时由于角膜上皮机械性损伤导致上皮表皮生长因子(EGF)水平上调导致角膜上皮过度增生。② 术中相关影响因素包括光学区直径、过渡区直径、消融深度、角膜瓣或者帽的厚度、切口位置等因素。光学区越小、角膜切削越多、角膜瓣越薄、切口越大角膜上皮重塑越明显。③ 影响重塑的药物有表面麻醉药、类固醇激素、非甾体抗炎药。其中表面麻醉药中的防腐剂苯扎氯氨通过导致干眼影响角膜上皮重塑;类固醇激素和非甾体抗炎药可以抑制角膜上皮重塑,非甾体抗炎药的抑制效果更明显。

角膜上皮重塑的程度由于设备的局限性,在角膜周边区 5~7 mm 的数据由于跨过了 6.5 mm 的光学区并不能恰当的表示出这一区域角膜上皮的重塑过程。同时也缺乏 10 周之后角膜上皮数据的收集以及未考虑性别和年龄对角膜上皮重塑的影响,有待我们后续的研究中完善。

参考文献

- [1] 陶冶,周跃华,李福生,等. FS-LASIK 与 SMILE 术后角膜上皮重塑的比较[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2020, 34(2): 61-66.
- [2] 侯杰,王雁,雷玉琳,等. 准分子激光屈光性角膜切削术矫治近视术后角膜上皮的重塑及相关因素分析. 中华实验眼科杂志, 2017, 35(12): 1104-1108.
- [3] Piñero, D.P. and Teus, M.A. (2016) Clinical Outcomes of Small-Incision Lenticule Extraction and Femtosecond Laser-Assisted Wavefront-Guided Laser in Situ Keratomileusis. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, **42**, 1078-1093. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2016.05.004>
- [4] Kamiya, K., Shimizu, K., Igarashi, A. and Kobashi, H. (2015) Effect of Femtosecond Laser Setting on Visual Performance after Small-Incision Lenticule Extraction for Myopia. *British Journal of Ophthalmology*, **99**, 1381-1387. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-306717>
- [5] Fan, Q., Teo, Y. and Saw, S. (2011) Application of Advanced Statistics in Ophthalmology. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **52**, 6059-6065. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-7108>
- [6] Fisher, R.F. (1980) Textbook and Atlas of Slit Lamp Microscopy of the Living Eye. *British Journal of Ophthalmology*, **64**, 381-381. <https://doi.org/10.1136/bjo.64.5.381-a>
- [7] Wu, Y. and Wang, Y. (2017) Detailed Distribution of Corneal Epithelial Thickness and Correlated Characteristics Measured with SD-OCT in Myopic Eyes. *Journal of Ophthalmology*, **2017**, Article ID: 1018321.
- [8] Doane, M.G. (1980) Interaction of Eyelids and Tears in Corneal Wetting and the Dynamics of the Normal Human Eyeblink. *American Journal of Ophthalmology*, **89**, 507-516. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(80\)90058-6](https://doi.org/10.1016/0002-9394(80)90058-6)
- [9] Reinstein, D.Z., Archer, T.J., Gobbe, M., Silverman, R.H. and Coleman, D.J. (2008) Epithelial Thickness in the Normal Cornea: Three-Dimensional Display with Artemis Very High-Frequency Digital Ultrasound. *Journal of Refractive Surgery*, **24**, 571-581. <https://doi.org/10.3928/1081597x-20080601-05>
- [10] Rocha, K.M. and Krueger, R.R. (2014) Spectral-domain Optical Coherence Tomography Epithelial and Flap Thickness Mapping in Femtosecond Laser-assisted in Situ Keratomileusis. *American Journal of Ophthalmology*, **158**, 293-301.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2014.04.012>
- [11] Ivarsen, A., Fledelius, W. and Hjortdal, J.Ø. (2009) Three-Year Changes in Epithelial and Stromal Thickness after PRK or LASIK for High Myopia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **50**, 2061. <https://doi.org/10.1167/iovs.08-2853>
- [12] Luft, N., Ring, M.H., Dirisamer, M., Mursch-Edlmayr, A.S., Kreutzer, T.C., Pretzl, J., et al. (2016) Corneal Epithelial

- Remodeling Induced by Small Incision Lenticule Extraction (Smile). *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **57**, OCT176. <https://doi.org/10.1167/iovs.15-18879>
- [13] 张秋露, 宋彦铮, 付彩云, 等. 中高度近视眼 SMILE 术后早期角膜上皮重塑特点分析[J]. 眼科, 2021, 30(4): 270-274.
- [14] Patel, S.V., Erie, J.C., McLaren, J.W. and Bourne, W.M. (2007) Confocal Microscopy Changes in Epithelial and Stromal Thickness up to 7 Years after LASIK and Photorefractive Keratectomy for Myopia. *Journal of Refractive Surgery*, **23**, 385-392. <https://doi.org/10.3928/1081-597x-20070401-11>
- [15] 郑林, 林青鸿, 沈政伟. 飞秒激光小切口角膜基质透镜取出术后角膜上皮厚度的变化[J]. 国际眼科杂志, 2019, 19(9): 1479-1482.
- [16] 冯裕涵. 飞秒激光小切口角膜基质透镜取出术后角膜上皮重塑与术后屈光度的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 中国医科大学, 2021.
- [17] Kanellopoulos, A.J. and Asimellis, G. (2014) Longitudinal Postoperative Lasik Epithelial Thickness Profile Changes in Correlation with Degree of Myopia Correction. *Journal of Refractive Surgery*, **30**, 166-171.
- [18] Reinstein, D.Z., Archer, T.J. and Gobbe, M. (2014) Rate of Change of Curvature of the Corneal Stromal Surface Drives Epithelial Compensatory Changes and Remodeling. *Journal of Refractive Surgery*, **30**, 800-802. <https://doi.org/10.3928/1081597x-20141113-02>
- [19] 樊朕宏, 高萌蔓, 张欣茹, 等. 角膜屈光术后角膜上皮重塑及其影响因素[J]. 国际眼科杂志, 2024, 24(11): 1743-1746.