

# 角膜胶原交联术后角膜上皮重塑的研究进展

蓝熹,林志荣

引用: 蓝熹,林志荣. 角膜胶原交联术后角膜上皮重塑的研究进展. 国际眼科杂志, 2025, 25(12):1948-1952.

基金项目: 福建省“创新之星”人才计划(2021);福建省卫生健康中青年骨干人才计划(No.2022GGB023);厦门市卫生健康高质量发展科技计划重大科研专项(No.2024GZL-ZD14)

作者单位: (361003)中国福建省厦门市,厦门大学附属厦门眼科中心 厦门市眼部疾病临床医学研究中心 厦门市眼部疾病重点实验室 福建省眼表与角膜病重点实验室 厦门市眼表与角膜病重点实验室 厦门眼科中心转化医学研究所

作者简介: 蓝熹,在读硕士研究生,研究方向:眼表及角膜疾病。

通讯作者: 林志荣,博士,教授,主任医师,博士研究生导师,研究方向:眼表及角膜疾病. charlie.lyn668@foxmail.com

收稿日期: 2025-04-28 修回日期: 2025-10-29

## 摘要

圆锥角膜是一种以角膜曲率增大、进行性变薄和前突为特征的角膜扩张性疾病。疾病早期患者常表现为进行性近视和不规则散光,随病情进展可出现严重视力障碍。角膜胶原交联术(CXL)是目前国际公认的可有效控制圆锥角膜进展的唯一治疗方法。术后角膜基质形态发生变化,可引发角膜上皮细胞再生长和重新分布。既往已经发现角膜屈光术后上皮重塑的过程对维持角膜表面光滑性和对称性以及改善屈光状态具有关键作用。然而,上皮重塑在CXL术后视觉恢复及疗效维持中的具体机制尚不明确。文章系统综述了CXL术后角膜上皮重塑的形态特征、时间变化规律及其临床意义,比较了不同CXL手术方案对上皮厚度的影响,并探讨上皮重塑在术后疗效评估和个体化手术设计的潜在价值,旨在为日后临床实践与研究提供方向。

关键词: 角膜上皮厚度; 角膜上皮重塑; 角膜胶原交联术; 圆锥角膜

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2025.12.09

## Advances in corneal epithelial remodeling after cornel collagen cross-linking

Lan Xi, Lin Zhirong

Foundation items: Fujian Province Innovation and Entrepreneurship Talents Program (2021); Training Project for Young and Middle-aged Core Talents of Fujian Provincial Health System (No. 2022GGB023); Major Science and Technology Special Project of Xiamen Health High Quality Development Science and Technology Plan (No.2024GZL-ZD14)

Xiamen Eye Center and Eye Institute of Xiamen University; Xiamen

Clinical Research Center for Eye Diseases; Xiamen Key Laboratory of Ophthalmology; Fujian Key Laboratory of Corneal & Ocular Surface Diseases; Xiamen Clinical Research Center for Eye Diseases; Translational Medicine Institute of Xiamen Eye Center, Xiamen 361003, Fujian Province, China

Correspondence to: Lin Zhirong, Xiamen Eye Center and Eye Institute of Xiamen University; Xiamen Clinical Research Center for Eye Diseases; Xiamen Key Laboratory of Ophthalmology; Fujian Key Laboratory of Corneal & Ocular Surface Diseases; Xiamen Clinical Research Center for Eye Diseases; Translational Medicine Institute of Xiamen Eye Center, Xiamen 361003, Fujian Province, China. charlie.lyn668@fodmail.com

Received: 2025-04-28 Accepted: 2025-10-29

## Abstract

As a corneal ectatic disease, keratoconus is characterized by increased corneal curvature, progressive thinning, and anterior protrusion of the cornea. Initially, patients often experience progressive myopia and irregular astigmatism. As the disease progresses, severe visual impairment may occur. Corneal collagen cross-linking (CXL) is currently recognized internationally as the only effective treatment to halt the progression of keratoconus. After the surgery, changes in stromal curvature subsequently lead to the regeneration and redistribution of corneal epithelial cells. It has been observed that the process of epithelial remodeling plays a crucial role in maintaining the smoothness and symmetry of the corneal surface, as well as in improving the visual recovery. However, the specific mechanism of epithelial remodeling in the visual recovery and efficacy maintenance after CXL surgery is still unclear. This review comprehensively summarizes the morphological characteristics, temporal patterns and clinical significance of corneal epithelial remodeling after CXL surgery, compares the effects of different CXL protocols on epithelial thickness, and explores the potential value of epithelial remodeling in the assessment of postoperative efficacy and the design of personalized surgical strategies, aiming to provide directions for further clinical practice and research.

KEYWORDS: corneal epithelial thickness; corneal epithelial remodeling; corneal collagen cross-linking; keratoconus

Citation: Lan X, Lin ZR. Advances in corneal epithelial remodeling after cornel collagen cross-linking. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2025, 25(12):1948-1952.

## 0 引言

圆锥角膜是一种以角膜曲率增大、进行性变薄和前突为特征的角膜扩张性疾病。在疾病早期，患者可出现进行性近视和不规则散光，随着疾病的发展，屈光不正程度持续加重并出现严重的视力障碍。角膜胶原交联术是目前唯一可以有效阻止圆锥角膜进展的有效手段，术后角膜基质曲率发生改变，这种变化会引起角膜上皮细胞重新分布，使角膜上皮重塑，以维持角膜表面的光滑<sup>[1]</sup>。探索角膜交联术后上皮重塑特点，对角膜交联术前方案设计、术后疗效及改良手术方案具有重要意义。

## 1 正常角膜上皮结构和分布的特点

角膜上皮层是角膜最外层的细胞层，负责保护角膜免受外界物理、化学和生物因素的损害，同时提供一个光滑的表面允许光线进入眼球。角膜上皮层由三种细胞组成，从外到内分别为扁平细胞、翼状细胞和基底细胞<sup>[2]</sup>。最深层的基底细胞为单层立方或柱状上皮，具有多种细胞器，可以进行有丝分裂<sup>[2-3]</sup>。角膜上皮具有很强的再生能力，其寿命约5-7 d。位于角膜缘，即角膜和巩膜之间1.5-2.5 mm过渡区的角膜缘干细胞通过自我更新和分化，从基底层逐层替换所有上皮细胞<sup>[3-4]</sup>，与基底细胞的增殖共同维护角膜上皮层的动态平衡。

正常人不同区域的角膜上皮层厚度存在差异，已有研究发现，下方角膜较上方角膜厚，鼻侧角膜较颞侧角膜厚，中央部角膜较周边部角膜厚<sup>[5]</sup>。这种分布差异与多种影响因素有关，包括眨眼时上眼睑施加的摩擦力、外眼角相对于内眼角的较高位置、重力的影响以及泪膜在角膜上方较短的停滞时间<sup>[6]</sup>。而这种厚度差异为角膜术后代偿性增厚提供了空间，同时也意味着任何厚度测量必须分区比较，否则可能易误判为病理性变化。

## 2 角膜上皮重塑的病理生理机制和影响因素

关于角膜上皮重塑的机制尚未有定论，Nordström等<sup>[7]</sup>认为当各种原因引起角膜基质曲率变化时，上皮细胞通过“迁移-增殖-凋亡”三阶段进行再生长和重新分布，以恢复角膜光学面的光滑性和对称性。角膜上皮细胞损伤时，受损区域邻近的上皮细胞首先会迁移至损伤区域直至单层细胞覆盖缺损区域，覆盖完全后，细胞会通过增生来恢复角膜厚度，随后新增生的上皮细胞经历分化、分层恢复角膜最初的多细胞上皮层结构<sup>[8]</sup>。在角膜上皮重塑过程中，细胞凋亡确保受损区域的细胞被及时清除，为新细胞的迁移和增殖提供充足的空间。目前已知可以影响角膜上皮重塑的因素包括外伤、配戴角膜接触镜、角膜手术、眼表疾病、药物干涉等<sup>[6,9]</sup>。

**2.1 外伤** 当角膜受到各类化学性、物理性或病理性损伤后，角膜上皮具备一定的自我愈合和重塑能力。角膜细胞表达的多种生长因子和细胞因子可以通过刺激伤口愈合相关细胞的生长、增殖、迁移、分化、黏附、ECM沉积和蛋白酶调节，促进角膜上皮重塑。包括表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、转化生长因子- $\alpha$ 、转化生长因子- $\beta$ 、成纤维细胞生长因子等<sup>[8]</sup>。Jaskiewicz等<sup>[9]</sup>的动物实验发现：抑制EGF信号后，新生的上皮虽可覆盖创面，但其厚度重建显著延迟，该结果提示生长因子很

可能不仅参与了上皮的修复，还决定其重塑终点。然而目前仍缺乏有利的相关临床数据，未来需进一步验证该结论。

**2.2 配戴角膜接触镜** 配戴角膜接触镜会引起角膜上皮厚度变薄，Wang等<sup>[10]</sup>发现与未配戴角膜接触镜相比，短期配戴角膜接触镜患者的角膜上皮厚度仅在鼻下侧、下侧和颞下侧部分变薄；而长期配戴角膜接触镜患者的上皮厚度在5 mm直径内的所有9个扇形区域中均比未配戴角膜接触镜者的上皮厚度薄。Shehadeh-Mashor等<sup>[11]</sup>认为，在停止配戴角膜接触镜2 wk后角膜上皮厚度会趋于稳定，但其仍无法恢复至未配戴时的厚度。

**2.3 角膜屈光手术** 角膜手术后上皮细胞能够迅速对角膜基质和曲率的变化作出反应，近年来屈光术后角膜上皮重塑一直是学者的关注焦点。目前常见的屈光手术方式包括飞秒激光小切口角膜基质透镜取出术(small incision lenticule extraction, SMILE)、飞秒激光辅助的准分子激光原位角膜磨镶术(femtosecond laser - assisted *in situ* keratomileusis, FS-LASIK)、经角膜上皮准分子激光表层切削术(transepithelial photorefractive keratectomy, TransPRK)等。Luft等<sup>[12]</sup>发现，在SMILE中直径5 mm的中心角膜区域在术后24 h内上皮重塑速率最快，在术后3 mo达到基本稳定状态，且术后上方角膜上皮厚度增加多于下方，颞侧多于鼻侧。在Kanellopoulos等<sup>[13]</sup>的研究中，FS-LASIK术后24 h角膜上皮即开始增厚，术后1 a瞳孔中心上皮厚度增加1.42  $\mu\text{m}$ ，整体上皮平均厚度增加2.90  $\mu\text{m}$ ，旁中央上皮厚度增加3.19  $\mu\text{m}$ ；并且他们认为，术后上皮重塑程度与矫正的屈光度呈正相关，特别是在2-5 mm的旁中央区域。而TransPRK术后上皮重塑则被发现经历先增厚再变薄再逐渐增厚的过程<sup>[14]</sup>。此外，在矫正远视方面，许多学者提出使用飞秒激光辅助角膜基质透镜移植术(lenticule intrastromal keratoplasty, LIKE)的方案。Dong等<sup>[15]</sup>观察到飞秒激光小LIKE(small incision lenticule intrastromal keratoplasty, SMILIKE)术后角膜上皮表现为中央0-2.5 mm区域变薄，外周2.5-3.0 mm区域恢复至术前厚度，并可长期维持该厚度。Wu等<sup>[16]</sup>则发现飞秒激光制瓣LIKE(femtosecond laser - assisted lenticule intrastromal keratoplasty, FSLIKE)术后中央0-5 mm区域和外周5-7 mm区域角膜上皮均较术前厚度变薄3-4  $\mu\text{m}$ 。

**2.4 眼表疾病** 角膜上皮与泪膜均为眼睛的外层屏障，上皮厚度的变化是很多眼表疾病的早期表现，包括圆锥角膜、角膜缘干细胞缺乏症、上皮基底膜营养不良、干眼等。Reinstein等<sup>[17]</sup>在早期圆锥角膜患者中发现圆锥角膜在发病早期的上皮地形图中表现为“甜甜圈”模型，即角膜上皮在锥顶区较薄，在其周围同心圆较厚。在Buffault等<sup>[18]</sup>的研究中，患有上皮基底膜营养不良的患者角膜上皮的厚度明显高于正常人。Levy等<sup>[19]</sup>认为，干眼患者的角膜上皮厚度小于正常人群，且干燥程度越重，角膜上皮越薄。

## 3 角膜上皮重塑的测量方法

近年来，常用于观察角膜上皮形态及厚度的方法主要包括光学测厚法、角膜地形图、眼前节光学相干断层扫描(anterior-segment optical coherence tomography, AS-OCT)、

活体共聚焦显微镜(*in vivo* confocal microscopy, IVCM)以及超高频(very high-frequency, VHF)数字超声等<sup>[20]</sup>。

**3.1 超高频数字超声** Reinstein 等<sup>[21]</sup>报道其团队成功首次使用 VHF 数字超声扫描系统对活体角膜上皮进行了测量。VHF 超声可以通过超高分辨率来分辨角膜及其组成结构,包括上皮层和其它层次结构<sup>[11]</sup>。其中,由于上皮层和前弹力层之间的在解剖结构上具有不连续性以及密度变化,因此其上皮层-前弹力层交界处在超声中表现为高频反射信号<sup>[14]</sup>。目前 VHF 数字超声是唯一可大范围连续测量角膜上皮厚度分布的方法,且其准确性已得到证实,Reinstein 等<sup>[22]</sup>使用 VHF 数字超声弧形扫描仪对 1 眼进行 10 次连续的上皮厚度测量,在扫描直径范围为 8 mm 时,其周边部的误差值小于 1.30 μm,中心区误差值小于 0.50 μm。

**3.2 AS-OCT** AS-OCT 使用红外低相干光照射角膜组织,然后通过其内置的测量工具捕获不同深度组织的反向散射光强度及延迟时间,依据此对上皮厚度进行测量。AS-OCT 有较快的扫描速度和较高的分辨率,可提供眼前节组织的横断面影像并对其进行定量分析,是一种可靠的非侵入性上皮成像方法<sup>[14]</sup>。此外,AS-OCT 对角膜上皮厚度的测量具有良好的准确性,在多次重复测量角膜上皮厚度时,其差值均小于 2 μm。AS-OCT 的弊端在于扫描时由于泪膜和角膜上皮之间的界面的反射信号过于接近,导致 OCT 结果无法识别泪膜层,因此测量出的上皮厚度包含了泪膜层。此外,不同型号的前节 OCT 测量上皮厚度的原理不尽相同,其结果并不完全一致,因此通常建议使用同一种 AS-OCT 仪器进行检查随访。

**3.3 IVCM** IVCM 是一种快速且非侵入性的检查技术,其通过红外激光照射在角膜组织后反射的信号形成高分辨率图像,在细胞层面上动态评估角膜组织<sup>[23]</sup>,并根据不同强度光信号来测量包括上皮层在内的各细胞层厚度。但 IVCM 检查的面积范围与 VHF 和 AS-OCT 相比较有限(IVCM 的测量范围仅为 475 μm×350 μm)<sup>[24]</sup>,且对患者配合度要求较高,因此在临幊上 IVCM 的应用具有一定局限性。

**3.4 角膜地形图** 传统的角膜地形图本身无法直接测量角膜上皮厚度,但可通过间接分析或结合断层扫描技术评估上皮厚度分布。角膜地形图是通过使用一系列同心环(Placido 盘)来捕捉角膜表面的反射图像,从而分析角膜的前表面形状和曲率变化。Ozalp 等<sup>[25]</sup>的研究指出,角膜上皮厚度和角膜总厚度之间存在相关性,且角膜曲率半径与中央旁和周边角膜的上皮厚度呈正相关。因此通过将角膜地形图与其他技术(如 OCT)结合,可以更精确地评估角膜上皮厚度。此外,角膜地形图和 OCT 可以通过非接触方式实现角膜厚度及上皮厚度的映射,使其应用更为广泛<sup>[26]</sup>。

#### 4 圆锥角膜患者的上皮分布特点

圆锥角膜亚临床阶段角膜厚度变化不易被察觉,但角膜上皮的变化会先于角膜前表面出现。Serrao 等<sup>[27]</sup>发现,在圆锥角膜发病初期,上皮通常在曲率相对增加的区域变薄,在相对平坦的区域变厚。Kanellopoulos 等<sup>[28]</sup>的研究发

现,圆锥顶点在一个角膜颞下侧的区域,该位置上皮与其他区域相比显著变薄,比顶点处的上皮平均薄 7 μm,但圆锥角膜上皮总体厚度比正常角膜增厚 3.1 μm,尤其在瞳孔区最为明显,且这种增厚现象在年轻患者中更显著。此外,Salomão 等<sup>[29]</sup>发现进展期圆锥角膜较稳定期圆锥角膜相比,其旁中央的下方区域上皮会更薄。除了上皮层厚度的改变之外,Mocan 等<sup>[30]</sup>通过 IVCM 观察到圆锥形角膜的上皮层细胞密度较正常角膜降低,且基底细胞增大,并失去其正常的蜂窝结构。

#### 5 角膜交联术后的上皮重塑及意义

自 1998 年角膜胶原交联术(corneal collagen cross-linking, CXL)首次提出以来,CXL 一直被看作是唯一可以有效控制圆锥角膜进展的治疗方式。其原理是核黄素与紫外线-A 在氧气的作用下发生光化学反应后产生多种活性氧,其中单线态氧可以诱导角膜胶原纤维的氨基团之间发生化学交联反应(Ⅱ型光化学反应),从而加强角膜的生物力学强度,阻止圆锥角膜的进展<sup>[2-3]</sup>。由于经典的交联方案存在操作时间长、角膜上皮愈合不良、术后易感染等问题,近年来出现了多种改良交联方案,不同的交联方案引起的上皮重塑特征也不尽相同。

**5.1 去上皮角膜交联术** 标准的角膜交联方案由 Wollensak 等<sup>[31]</sup>在 2003 年提出,其通常称为经典 Dresden 交联方案。Hacıgaoğlu 等<sup>[32]</sup>发现,在术后 1 mo 时,角膜圆锥中央、颞侧和颞下侧区域上皮无明显改变,其余区域明显变薄;在术后 3、6 mo 时,角膜上皮最薄区域明显增厚;每次随访时,角膜上皮最薄处与最厚处的差值均显著减小。Dresden 交联方案的手术时间需 1 h,使得角膜暴露时间较长,且长术程易降低患者的配合性。因此,近年来许多研究基于 Bunsen-Roscoe 互易定律<sup>[33]</sup>提出可以通过增大照射量来缩短照射时间的设想,设计出与标准交联方案相等剂量能量的加速交联方案(accelerated corneal collagen cross-linking, A-CXL)。Haberman 等<sup>[34]</sup>发现,在使用 9 mW/cm<sup>2</sup> 照射 10 min 的方案术后 1 mo 时,大多数角膜区域的上皮变薄,在术后 1-3 mo 的时间里,中心区、鼻外侧和鼻下外侧区域上皮变薄,但颞侧和颞下外侧区域则增厚;在随后的 6、12 mo 中,下侧、颞侧和鼻侧上皮进一步变薄,而上侧的角膜厚度不发生明显改变。Bonzano 等<sup>[35]</sup>认为,在角膜上皮重塑过程中,上皮细胞发挥“平滑”作用,有效降低了去上皮角膜胶原交联术后的角膜屈光力、散光度及不规则性。在细胞形态方面,有学者通过 IVCM 观察到术后 1 wk 的角膜上皮出现细胞增大、基底细胞核反射增强的修复早期状态;在这种状态持续 1 mo 左右后,上皮细胞可基本恢复至术前形态<sup>[36]</sup>。

**5.2 跨上皮交联术** 跨上皮交联术(transepithelial corneal collagen cross-linking, T-CXL)由于不需去除角膜上皮,具备愈合更快、患者不适感更少、角膜浑浊风险更低等优势<sup>[37]</sup>。研究发现与正常眼相比,T-CXL 术后 6 mo 内治疗区域的角膜上皮平均厚度略有降低,但在术后 6 mo 随访时上皮分布同样比术前更规则<sup>[38]</sup>。Touboul 等<sup>[39]</sup>认为 T-CXL 对角膜上皮细胞形态几乎没有影响,在他们的研究中,各观察时间点均未发现上皮细胞形态有明显改变。

**5.3 角膜交联联合屈光手术** 近年来,包括PRK、LASIK及SMILE在内的多种屈光手术的取得了巨大的发展。但由于屈光手术后具有角膜扩张的风险,许多学者提出可以将屈光手术与预防性CXL相联合。Kim等<sup>[40]</sup>发现SMILE联合角膜交联(SMILE-xtra)术后也同样会发生角膜上皮代偿性改变,在他们的研究中,术后6 mo时角膜中央2 mm范围的角膜上皮增厚3.90 μm,且旁中央区颞侧上皮的增厚大于鼻侧区域。Piao等<sup>[41]</sup>在LASIK术后6 mo内观察到中央和旁中央角膜上皮厚度明显增加,到术后12 mo基本稳定。Kanellopoulos<sup>[42]</sup>的研究认为,PRK联合CXL即雅典方案,在术后14 a锥顶区域角膜有效变薄50 mm,上皮发生明显重塑。尽管不同术式术后引起的角膜重塑特征有所不同,但其都是由于基底细胞的伸长和表层细胞数量的增多引起角膜上皮的增生、增厚,从而弥补基质的丢失,减少角膜表面的不规则<sup>[6]</sup>。角膜上皮重塑也被认为是屈光术后度数回退的重要因素之一。术后上皮厚度的增加,尤其是旁中央区域的增厚,与屈光状态的回退密切相关<sup>[25,43]</sup>。因此,充分认识术后角膜上皮重塑对于手术方式的选择及术中相关参数的设定具有重要意义。未来联合手术可在术前把预期上皮增厚量并入屈光计算,或采用“补偿切削”策略,以减少术后屈光回退。

**5.4 个性化局灶性交联术** 传统的CXL作用仅通过加强角膜生化的稳定性延缓疾病进一步发展,但对于角膜屈光状态的改善并无显著效果。而Nordström等<sup>[7]</sup>的研究发现,如果术前通过角膜地形图确定圆锥角膜锥顶所在区域,在传统CXL之后以锥顶区为中心再进行一次强化交联,术后患者屈光不正可获得明显改善。已有的研究将这种改良的强化交联术式称为个性化屈光性角膜交联术<sup>[44]</sup>。角膜上皮层是角膜屈光力的重要组成部分,因此角膜上皮厚度的改变必然会引起眼整体屈光度的改变,推测角膜上皮重塑可能在个性化交联术后屈光改善中发挥作用。但目前对个性化屈光性交联术后上皮重塑的研究较少,关于其是否和屈光率变化共同参与术后视力改善仍需更多研究。

## 6 小结

圆锥角膜是一种严重危害视力的角膜扩张性疾病,角膜交联技术的出现对圆锥角膜的治疗具有划时代的意义。但无论是经典的交联方案还是常规的改良方案都只能延缓疾病进展,无法矫正屈光不正。个性化屈光性角膜交联术不仅可以增强角膜生化稳定性,还具有改善屈光不正的疗效。这种改善可能是由于术后角膜上皮重塑引起的。但目前国内均缺乏对屈光性交联术后角膜上皮重塑的临床研究及长期数据分析。因此,我们迫切需要进行大数据、多中心的研究,以探索屈光性角膜交联术后上皮重塑与术后屈光状态改变之间的联系。

**利益冲突声明:**本文不存在利益冲突。

**作者贡献声明:**蓝熹论文选题与修改,文献检索及初稿撰写;林志荣选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

## 参考文献

- [1] Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M. Rate of change of curvature of the corneal stromal surface drives epithelial compensatory changes and remodeling. *J Refract Surg*, 2014, 30(12):799–802.
- [2] Beuerman RW, Pedroza L. Ultrastructure of the human Cornea. *Microsc Res Tech*, 1996, 33(4):320–335.
- [3] Sridhar M. Anatomy of Cornea and ocular surface. *Indian J Ophthalmol*, 2018, 66(2):190.
- [4] Li SD, Sun H, Chen LB, et al. Targeting limbal epithelial stem cells: master conductors of corneal epithelial regeneration from the bench to multilevel theranostics. *J Transl Med*, 2024, 22(1):794.
- [5] Alghamdi A, Khan MS, Dakhil TA. Understanding corneal epithelial thickness mapping. *Middle East Afr J Ophthalmol*, 2022, 29(3):147–155.
- [6] 赵雪琪,王慧娴,李文静.角膜上皮重塑影响因素的研究进展.中华眼视光学与视觉科学杂志,2024,26(2):156–160.
- [7] Nordström M, Schiller M, Fredriksson A, et al. Refractive improvements and safety with topography-guided corneal crosslinking for keratoconus: 1-year results. *Br J Ophthalmol*, 2017, 101(7):920–925.
- [8] Ljubimov AV, Saghirzadeh M. Progress in corneal wound healing. *Prog Retin Eye Res*, 2015, 49:17–45.
- [9] Jaskiewicz K, Maleska-Kurpiel M, Matuszewska E, et al. The impaired wound healing process is a major factor in remodeling of the corneal epithelium in adult and adolescent patients with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023, 64(2):22.
- [10] Wang Y, Zhang XF, Yang XL, et al. Effects of long-term soft contact lens wear on corneal epithelial thickness after small incision lenticule extraction. *Exp Ther Med*, 2022, 23(1):8.
- [11] Shehadeh-Mashor R, Mimouni M, Shapira Y, et al. Duration of contact lens removal before myopic refractive surgery. *Eur J Ophthalmol*, 2021, 31(4):1695–1699.
- [12] Luft N, Ring MH, Dirisamer M, et al. Corneal Epithelial Remodeling Induced by Small Incision Lenticule Extraction (SMILE). *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(9):OCT176–183.
- [13] Kanellopoulos AJ, Asimellis G. Longitudinal postoperative lasik epithelial thickness profile changes in correlation with degree of myopia correction. *J Refract Surg*, 2014, 30(3):166–171.
- [14] 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.
- [15] Dong YH, Hou J, Zhang J, et al. Epithelial thickness remodeling after small incision lenticule intrastromal keratoplasty in correcting hyperopia measured by RTVue OCT. *BMC Ophthalmol*, 2024, 24(1):13.
- [16] Wu JW, Xiong L, Wang Z, et al. Correction of moderate to high hyperopia with implantation of an allogeneic refractive lenticule. *J Refract Surg*, 2020, 36(11):772–779.
- [17] Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M, et al. Stromal thickness in the normal Cornea: three-dimensional display with Artemis very high-frequency digital ultrasound. *J Refract Surg*, 2009, 25(9):776–786.
- [18] Buffault J, Zéboulon P, Liang H, et al. Assessment of corneal epithelial thickness mapping in epithelial basement membrane dystrophy. *PLoS One*, 2020, 15(11):e0239124.
- [19] Levy A, Georgeon C, Knoeri J, et al. Corneal epithelial thickness mapping in the diagnosis of ocular surface disorders involving the corneal epithelium: a comparative study. *Cornea*, 2022, 41(11):1353–1361.
- [20] Barequet D, Levinger E, Rosenblatt A, et al. Intraoperative variability of corneal epithelium thickness in photorefractive keratectomy. *Int Ophthalmol*, 2024, 44(1):273.
- [21] Reinstein DZ, Silverman RH, Raevsky T, et al. Arc-scanning very high-frequency digital ultrasound for 3D pachymetric mapping of the corneal epithelium and stroma in laser *in situ* keratomileusis. *J Refract Surg*, 2000, 16(4):414–430.

- [22] Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M, et al. Epithelial thickness in the normal Cornea; three-dimensional display with Artemis very high-frequency digital ultrasound. *J Refract Surg*, 2008,24(6):571–581.
- [23] Meek KM, Hayes S. Corneal cross-linking—a review. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2013,33(2):78–93.
- [24] Hwang ES, Schallhorn JM, Randleman JB. Utility of regional epithelial thickness measurements in corneal evaluations. *Surv Ophthalmol*, 2020,65(2):187–204.
- [25] Ozalp O, Atalay E. Biometric determinants of epithelial thickness profile across a wide range of refractive errors. *Ophthalmol Ther*, 2022, 11(3):1089–1100.
- [26] Lin K, Xu ZQ, Wang H, et al. Comparison of the repeatability and reproducibility of corneal thickness mapping using optical coherence tomography according to tear film break – up time. *BMC Ophthalmol*, 2024,24(1):275.
- [27] Serrao S, Lombardo G, Calì C, et al. Role of corneal epithelial thickness mapping in the evaluation of keratoconus. *Cont Lens Anterior Eye*, 2019,42(6):662–665.
- [28] Kanellopoulos AJ, Aslanides IM, Asimellis G. Correlation between epithelial thickness in normal corneas, untreated ectatic corneas, and ectatic corneas previously treated with CXL; is overall epithelial thickness a very early ectasia prognostic factor? *Clin Ophthalmol*, 2012,6:789–800.
- [29] Salomão MQ, Hofling-Lima AL, Lopes BT, et al. Role of the corneal epithelium measurements in keratorefractive surgery. *Curr Opin Ophthalmol*, 2017,28(4):326–336.
- [30] Mocan MC, Yilmaz PT, Irkec M, et al. *In vivo* confocal microscopy for the evaluation of corneal microstructure in keratoconus. *Curr Eye Res*, 2008,33(11):933–939.
- [31] Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet – a – induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*, 2003,135(5):620–627.
- [32] Hacıoğlu S, Akkaya Turhan S, Toker E. A comparison of conventional and accelerated corneal crosslinking: corneal epithelial remodeling and *in vivo* confocal microscopy analysis. *Int Ophthalmol*, 2024,44(1):87.
- [33] Lautert J, Doshi D, Price FW Jr, et al. Corneal epithelial remodeling after standard epithelium – off corneal cross – linking in keratoconic eyes. *J Refract Surg*, 2018,34(6):408–412.
- [34] Haberman ID, Lang PZ, Broncano AF, et al. Epithelial remodeling after corneal crosslinking using higher fluence and accelerated treatment time. *J Cataract Refract Surg*, 2018,44(3):306–312.
- [35] Bonzano C, Cutolo CA, Musetti D, et al. Delayed re – epithelialization after epithelium – off crosslinking: predictors and impact on keratoconus progression. *Front Med*, 2021,8:657993.
- [36] Reinstein DZ, Gobbe M, Archer TJ, et al. Epithelial thickness profile as a method to evaluate the effectiveness of collagen cross-linking treatment after corneal ectasia. *J Refract Surg*, 2011,27(5):356–363.
- [37] Ng SM, Hawkins BS, Kuo IC. Transepithelial versus epithelium – off corneal crosslinking for progressive keratoconus: findings from a cochrane systematic review. *Am J Ophthalmol*, 2021,229:274–287.
- [38] Kanellopoulos AJ, Dupps WJ, Seven I, et al. Toric topographically customized transepithelial, pulsed, very high-fluence, higher energy and higher riboflavin concentration collagen cross – linking in keratoconus. *Case Rep Ophthalmol*, 2014,5(2):172–180.
- [39] Touboul D, Efron N, Smadja D, et al. Corneal confocal microscopy following conventional, transepithelial, and accelerated corneal collagen cross – linking procedures for keratoconus. *J Refract Surg*, 2012,28(11):769–776.
- [40] Kim KY, Bae S, Lee S, et al. Corneal epithelial remodeling induced by combined small incision lenticule extraction and accelerated corneal collagen crosslinking for myopia. *PLoS One*, 2023, 18 ( 11 ) : e0294121.
- [41] Piao JJ, Wang S, Tao Y, et al. Corneal epithelial remodeling after femtosecond laser – assisted *in situ* keratomileusis combined with intraoperative accelerated corneal collagen crosslinking for myopia: a retrospective study. *BMC Ophthalmol*, 2022,22(1):349.
- [42] Kanellopoulos AJ. Combined photorefractive keratectomy and corneal cross – linking for keratoconus and ectasia: the Athens protocol. *Cornea*, 2023,42(10):1199–1205.
- [43] Ye YM, Hou XT, Yu N, et al. Corneal epithelial remodeling induced by photorefractive keratectomy enhancement after small – incision lenticule extraction. *Transl Vis Sci Technol*, 2024,13(1):14.
- [44] 李岚, 林志荣. 屈光性角膜胶原交联术的研究进展. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2020,22(9):717–720.