

丝裂霉素 C 在眼科的应用及并发症

郑水莲¹, 俞佳¹, 马珂² (1.浙江省人民医院药剂科, 杭州 310014; 2.浙江大学医学院附属邵逸夫医院, 杭州 310016)

摘要: 目的 总结丝裂霉素 C 在眼科领域的应用现状。方法 查阅近年来国内外相关文献, 归纳丝裂霉素 C 在翼状胬肉切除术、青光眼滤过性手术、角膜屈光手术等眼科多方面的应用及出现的并发症。结果与结论 丝裂霉素 C 在眼科多方面均取得较好的疗效, 但也存在较多的并发症。把握丝裂霉素 C 给药的途径、浓度及接触时间, 可降低术后复发率, 减少并发症。

关键词: 丝裂霉素 C; 眼科; 并发症

中图分类号: R988.1

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2009)10-0810-05

Applications and Complications of Mitomycin C in Ophthalmology

ZHENG Shuilian¹, YU Jia¹, MA Ke² (1. Department of pharmacy, Zhejiang Provincial People's hospital, Hangzhou 310014, China; 2. Sir Run Run Shaw Hospital Affiliated with School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310016, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To review the applications of mitomycin C in ophthalmology. **METHODS** On the base of the related literatures at home and abroad printed recently, applications and complications associated with mitomycin C were reviewed in pterygium surgery, glaucoma surgery, corneal refractive surgery, et al. **RESULTS AND CONCLUSION** Mitomycin C has been shown to be effective in ophthalmology, but significant complications have also been reported. Route of administration, concentration and duration of exposure to mitomycin C should be thought about, recurrence and complications would be reduced.

KEY WORDS: mitomycin C; ophthalmology; complications

翼状胬肉、青光眼等是眼科的常见疾病, 手术是治疗这类疾病的常规方法。然而, 术后瘢痕增生常导致手术失败。抗瘢痕形成药的使用可延缓或抑制瘢痕形成, 提高手术成功率, 常用药物有抗代谢药物、胶原交联抑制剂、抗凝血药物、激素等, 其中抗代谢药物丝裂霉素 C(MMC)、5-氟尿嘧啶(5-Fu)等使用较广泛。5-Fu 为嘧啶类拮抗药, 能特异性抑制 S 期细胞的 DNA 合成, 未处 S 期的细胞不受影响, 5-Fu 接触结束后, 未处于 S 期细胞仍可再生。而 MMC 为细胞周期非特异性抑制药, 对增殖周期及静止期细胞均有作用。查阅近来文献, MMC 在眼科方面的使用报道居多。

MMC 是从头状链霉菌中提取分离出来的一种抗代谢成分。因其含有乙撑亚胺结构, 具有烷化作用, 能阻碍 DNA 在 G1 晚期和 S 期的复制, 导致细胞不能正常分裂、增殖, 故常被用作周期非特异性抗肿瘤药。1967 年, Murakami M 等首次报道将 MMC 用于翼状胬肉的治疗, 发现其能较好地防止翼状胬肉的复发, 使得 MMC 开始越来越多地应用于眼科方面的疾病治疗, 除翼状胬肉切除术外, 还包括青光眼滤过手术、角膜屈光手术、泪道手术等。

然而随着 MMC 在眼科领域使用的日益增多, 其导致的并发症也逐渐显现出来, 现将其在眼科领域的应用及并发症综述如下。

1 眼科领域的应用

1.1 翼状胬肉切除术

翼状胬肉是眼科常见疾病, 表现为睑裂部肥厚的球结膜及结膜下组织向角膜呈三角形侵入, 除了影响美观还可引起散光, 侵入瞳孔后会影 响视力。手术切除是治疗翼状胬肉的常规手段, 但复发率高。早期手术以单纯切除胬肉为主, 复发率高达 88%^[1]。后来采用胬肉切除后进行羊膜移植、角膜缘干细胞移植、自体结膜瓣移植等, 使复发率有所降低。胬肉的复发主要是因为手术创伤刺激成纤维细胞的增生而造成, 而 MMC 可有效抑制成纤维细胞的增殖, 故 20 世纪 60 年代有研究者开始尝试将 MMC 用于胬肉手术的辅助治疗, 结果发现 MMC 可显著降低胬肉的复发率。此后越来越多的国内外研究者将 MMC 应用于胬肉切除或切除后联合移植手术。如 Frucht-Pery 等^[2]采用结膜移植联合使用 0.02% MMC 1 min 治疗翼状胬肉, 发现无复发病例, 而切除后单纯使用 0.02% MMC 3 min 组复发率为

基金项目: 浙江省科技计划项目资助项目(2007C23003)

作者简介: 郑水莲, 女, 硕士, 主管药师 Tel: (0571)85893117

Tel: (0571)86006800 E-mail: makeali2003@yahoo.com.cn

E-mail: shuilianz@163.com

*通信作者: 马珂, 女, 主任药师

6.6%，切除后单纯结膜移植组复发率为 13.3%，切除后仅用生理盐水处理组复发率最高，达 46.6%。马广明^[3]在 MMC、氟羟强的松龙联合干细胞移植治疗翼状胬肉的疗效观察中也发现术后随访 6~24 个月，160 眼中仅 5 眼无效(3.12%)。卢一萍^[4]则在翼状胬肉切除术后采用 0.02%MMC 滴眼 5 d，随访 1~2 年，复发率为 8.3%，比单纯手术不用 MMC 滴眼组(33.3%)及胬肉切除后移植结膜上皮不用 MMC 滴眼组(13.3%)要低。这些结果均表明术中或术后使用 MMC 能有效降低翼状胬肉的复发率。

MMC 用于翼状胬肉切除术常采用术中法和术后法。术中法是在切除创面一次性敷含 0.02% MMC 棉片 5 min，棉片移除后，用 50~100 mL 生理盐水彻底冲洗。MMC 浓度及覆盖时间目前尚无定论，临床应用中 MMC 浓度常为 0.02%，但也有使用更高浓度达 0.04%^[5]，留置时间 3~5 min 不等。不过普遍认为提高 MMC 使用浓度和延长留置时间对提高手术成功率无太大帮助，如程瑜等^[6]评价 MMC 不同留置时间在翼状胬肉术中的效果，发现 0.02%MMC 留置 3 min 的复发率为 6.67%，留置 5 min 的复发率为 4.00%，两者并无显著性差异($P>0.05$)。而且因 MMC 是细胞毒性药物，提高浓度、延长时间反而会显著增加术后并发症的发生。术后法则是手术后用 0.02%MMC 滴眼连续 5 d，1 天 2 次。Rahman 等^[7]曾对两法关于降低胬肉复发率的有效性进行比较，发现并无显著差异，但术中一次性使用比术后应用更安全，后者更易引起并发症，如出现浅层点状结膜炎、巩膜变薄等。近来，又出现一种新的给药方法^[8]，即行手术 1 个月前结膜下注射 0.015%MMC 0.1 mL，术后结果证实该法能有效降低翼状胬肉复发风险，而且经超微结构研究，可见胬肉基体中的成纤维细胞数量减少，细胞质缩减，甚至部分细胞出现降解凋亡。

1.2 青光眼滤过性手术

青光眼已是当前不可逆性致盲的第 2 位因素。目前，青光眼可用药物及激光治疗，但滤过性手术仍是治疗青光眼的重要手段。然而该手术成功率低，尤其是难治性青光眼，手术成功率更低，主要原因是手术区、球结膜下和巩膜之间成纤维细胞过度增生，纤维化、瘢痕化致滤过道难以形成，最终导致手术失败^[9]。因此，为抑制滤过道的瘢痕形成，提高手术成功率，常将能抑制瘢痕形成的药物应用于滤过性手术，以期延缓或抑制滤过道的瘢痕形成，如抗代谢药物。其中 MMC 作为抗代谢药物辅助

应用于青光眼滤过性手术以来，许多青光眼特别是难治性青光眼的手术成功率大大提高。

Neudorfer M 等^[10]在非穿透性深度巩膜切除术中应用 0.03%MMC 3 min，随访观察 24 个月，治疗组和对照组(不用 MMC)术后使用调节眼压的药物数目均比术前少，视觉灵敏度没有明显变化，且两组术后并发症也没有很大区别，主要为低眼压和脉络膜出血，但 MMC 组眼内压降低程度比对照组更高，分别为 48%和 32%。Reibaldi A 等^[11]为评价小梁切除术中应用低剂量 MMC 治疗原发性开角型青光眼的长期有效性及安全性，对 1995~1998 年行小梁切除术的 114 位病人进行复查，发现术中曾应用 0.02%MMC 2 min 的治疗组测得的眼内压比应用生理盐水的对照组更低，治疗组眼内压小于 18 mmHg 的比例达 73.1%，而对照组为 51.1%。另外，视野缺损及需再次手术的比例也比对照组低得多，但两组术后并发症差别并不大，仅治疗组中出现一例滤过泡感染。在另一项由王艳等^[12]进行的对非穿透小梁手术联合透明质酸生物胶植入术治疗开角型青光眼失败后应用 MMC 再次手术的研究中，发现 13 例患者再次手术后经 6~24 个月随访，10 例获得完全成功，1 例部分成功，总成功率达 84.6%。在葡萄膜炎性青光眼中，由于术前长期的抗炎治疗及术后并发症，手术成功率很低，Novak LK 等^[13]在小梁常规切除术中应用 MMC，平均随访时间 10.6 个月，68.2%的患者眼内压得到控制且不需药物治疗，因此认为葡萄膜炎性青光眼术中应用 MMC 可获得较好的短期疗效。MMC 在儿童青光眼手术中也有应用，Giampani JJ 等^[14]曾对患有先天性或后天性青光眼的 114 例 0~14 岁儿童临床资料进行回顾性分析。这些患儿曾进行过小梁切除术，术中联用 MMC，术前未使用任何抗瘢痕药物，结果平均随访时间 61 个月，手术成功率仍有 55.26%，而且术后并发症及发生率并不比成人多，因此认为 MMC 用于儿童青光眼安全且有效，但长期风险仍需关注。

MMC 在青光眼滤过性手术中的使用浓度及时间并不固定，浓度在 0.01~0.05%之间，时间 2~5 min，甚至更短。Ben Simon GJ 等^[15]认为小梁切除术中短暂接触 0.04%MMC(15 s)所获得的效果与长时间接触的效果相当，术后并发症发生率也比较低。Maquet JA 等^[16]对术中使用不同浓度的 MMC 与手术效果的关系进行研究，发现眼内压的控制与 MMC 的浓度没有明显相关性。不过研究者普遍采

用 0.02% MMC 于巩膜上或巩膜瓣下接触 2~3 min, 然后用平衡液彻底冲洗干净。此外, Hueber A 等^[17]在研究中发现低剂量使用 MMC 后可诱导多药耐药相关蛋白 P-糖蛋白的表达, 再次手术者在术中继续使用 MMC 并不能获得与首次使用时一样好的治疗效果, 而 5-氟尿嘧啶不诱导 P-糖蛋白的表达, 再次手术中使用 5-氟尿嘧啶仍能提高手术的成功率。

1.3 角膜屈光手术

准分子激光屈光性角膜切削术 (photo refractive keratectomy, PRK) 是较成熟的角膜屈光手术之一, 但术后易出现角膜上皮皮下雾状混浊(haze)和屈光状态回退的缺点, 近年来逐渐被并发症相对更小的准分子激光原位角膜磨镶术(laser in situ keratomileusis, LASIK)所取代。屈光手术后的临床疗效很大一部分取决于角膜创伤愈合反应。因手术损伤部位角膜成纤维细胞凋亡, 其周围的成纤维细胞再生并移行到受损处, 分化成为肌成纤维细胞, 形成浑浊。为减轻角膜混浊的形成, 临床上常用糖皮质激素滴眼, 但长期应用可引起激素性青光眼、白内障等一系列并发症, 造成严重的视力损害。而研究表明 MMC 可抑制成纤维细胞再生和诱导细胞凋亡, 从而达到控制角膜混浊的目的。

Carones F 等^[18]采用 PRK 治疗中度或高度近视, 研究组术中在角膜切削受损处敷上浸有 0.02% MMC 的海绵片 2 min, 对照组不用 MMC 处理, 随访 6 个月, 结果研究组无一眼混浊, 而对照组则有 63% 的眼睛出现混浊, 研究组的屈光度和视力也均较对照组好。此外 6 个月的随访期内没有并发症出现, 而且角膜内皮情况与对照组无差别。谭业双等^[19]评价了 MMC 在 LASEK 术中的应用效果及安全性, 认为术中应用 0.02% MMC 能有效地抑制混浊的形成, 并有助于术后视力的提高, 而且无毒副作用, 一次性用药简单、方便、经济。但 MMC 应用于角膜仍需进一步证实其安全性, 仍需大样本评估其长期效果、MMC 的浓度及暴露时间。

1.4 泪道手术

泪囊鼻腔吻合术常因术后吻合口或泪总管阻塞而导致失败, 因 MMC 能抑制吻合口处的纤维组织增生, 所以术中应用 MMC 可显著提高泪道手术的成功率。曾益群等^[20]泪囊鼻腔吻合术联用 MMC, 经 3 个月~3 年随访, 手术成功率达 94.2%。罗燕珊等^[21]在外路泪囊鼻腔吻合术中应用不同浓度的 MMC 以评价其疗效及安全性, 经平均 28 个月随访, 发现两个浓度治疗组(0.02%、0.05%)与对照组(不用

MMC)在手术成功率上有显著性差异, 而两个浓度组间则无显著性差异, 因此认为术中应用 MMC 能提高手术远期疗效, 且建议疗效一样的情况下使用低浓度 MMC。Deka A 等^[22]在进行不同浓度的 MMC(0.005%、0.02%)对术后吻合口尺寸影响的研究中发现, 低浓度 MMC 组的吻合口尺寸远小于高浓度 MMC 组的吻合口尺寸, 不用 MMC 的对照组吻合口尺寸最小, 据此认为术中应选择合适的 MMC 浓度, 以抑制纤维组织增生, 维持术后吻合口的理想尺寸, 且不起严重并发症。

1.5 眼表肿瘤的治疗

角结膜上内皮癌包括角结膜上内皮不典型增生和原位癌, 其恶变的可能性不确定, 被认为是眼表鳞状细胞癌的先兆, 而非典型原发性获得性结膜黑变病则大多会发展成结膜黑色素瘤。局部病灶切除是目前的标准治疗方法, 但术中难以获得清楚的边界, 尤其弥漫性病变不可能进行完全手术切除, 导致术后易复发。虽然冷冻疗法、射线疗法、免疫疗法等^[23]辅助治疗可减少再次手术和瘢痕形成的可能性, 但仍不能有效避免复发。而 MMC 作为周期非特异性抗肿瘤药用于眼表肿瘤的治疗, 明显降低了肿瘤的复发率。Prabhasawat P 等^[24]对 6 例角结膜上内皮肿瘤术后复发患者及 1 例鳞状细胞癌患者进行 0.002% MMC 滴眼治疗 2~12 周, 结果经临床及印迹细胞学证实所有患者的眼部肿瘤已被抑制, 患者除了眼部刺激、轻度结膜充血及点状角膜病变外, 无严重并发症出现, 且经 2~52 个月随访, 无 1 例复发。Schmidt M 等^[25]对 1 例左眼患有较大面积结膜黑变病的 65 岁妇女采用 0.02% MMC 滴眼 1 周, 半年后重复给药 1 周, 结果显示第 1 次治疗后非典型病变细胞位于结膜上层, 第 2 次治疗后的 2 年内都未发现非典型病变细胞。由此可见 MMC 在眼表肿瘤的应用上亦能发挥出色的作用, 但 MMC 的使用浓度、给药频率在各文献报道中都不一样, 因此选择怎样的使用浓度及频率以获得较高的有效性较少的并发症还有待于在今后的研究工作中探讨。

1.6 斜视手术

斜视手术的常见并发症是术后粘连、瘢痕形成而导致眼球运动受限、功能障碍。而术后粘连形成的主要原因是成纤维细胞的增生和细胞间胶元的形成。因 MMC 能抑制成纤维细胞增生而成功应用于翼状胬肉切除术、青光眼滤过术等, 故研究者尝试将其应用于斜视手术中。陶黎明等^[26-27]对家兔进行

的实验性研究显示斜视手术中使用MMC可明显减少术后肌肉与周围粘连,而不影响肌肉与巩膜的愈合。临床研究结果与动物实验结果类似,CHEN P L等^[28]在肌止点切断处敷上浸有0.02%的MMC棉片5 min,然后彻底冲洗,发现MMC能在一定程度上减轻术后粘连,且无明显并发症。

1.7 其他

MMC还应用于治疗难治性春季角结膜炎。MMC可非特异性抑制结膜中的炎症细胞纤维母细胞和结缔组织的过度生长而形成大而无蒂状的乳头,减轻角结膜炎的不适症状,有助于减少乳头复发。陈士成等^[29]对10例上睑结膜有铺路石样乳头的难治性春季角结膜炎行乳头切除,术中用0.04%MMC浸润的棉片敷于结膜面2 min,随访2~12月,所有患者的主观症状和体征均显著改善,且未见MMC应用相关的并发症出现。

2 丝裂霉素 C 在眼科使用中的常见并发症

MMC能有效抑制成纤维细胞的增生,提高眼科手术的成功率,故在眼科领域的使用日趋频繁,但MMC属于细胞毒性药物,对结膜、角膜、巩膜、小梁网等组织细胞都可产生一定的影响,由其引起的术后并发症不容忽视。较严重的并发症主要见于青光眼滤过性手术和翼状胬肉切除术,其他手术中使用MMC导致的并发症多为轻微且可逆。

薄壁滤过泡和低眼压是MMC应用于青光眼滤过性手术所引起的最常见也较严重的并发症,前者是发生滤过泡感染,进而发展成眼内炎的潜在高危因素,后者可引起角膜水肿、角膜散光、前房塌陷、巩膜塌陷、睫状体脉络膜脱离、白内障、视网膜黄斑部水肿、低眼压性黄斑病变等,其中大部分症状可随眼压正常而消退,但有些改变如白内障、视神经萎缩一旦发生则无法逆转。术后早期低眼压发生是由于滤过过强,另外,也与MMC可以破坏睫状体上皮的线粒体及损伤睫状体神经,使其功能减退,房水分泌过少有关^[30]。

MMC用于翼状胬肉切除,术后并发症也多为轻度不适感,如不同程度的畏光、流泪及异物感,术后1~2周即可消失,但也有报道出现球结膜、巩膜坏死^[31]、巩膜溶解穿孔^[32]等严重并发症。发生上述严重并发症的病例中均为术后滴眼3~7 d,且MMC浓度较高,为0.04%~0.1%,年龄50岁以上。这些病例提示在MMC使用上要根据个体差异选择合适的给药途径、给药浓度,以达到有效治疗的同时减少减轻并发症之目的。

MMC在泪道手术、斜视矫正术等术中引起的并发症均较轻微及短暂,主要表现为畏光、流泪、异物感、部分角膜上皮缺损等,术后短期内即可恢复。

MMC引起的绝大部分并发症与其给药途径、给药浓度、作用时间及患者年龄有关,因此应根据患者的个体情况选择最佳方法以减少并发症的发生。如术中一次性用药引起的并发症较术后滴眼少,使用浓度低及作用时间短出现并发症几率相对减少,新陈代谢减弱的老年患者其使用浓度应比青年患者低,若MMC的使用浓度高则相应减少作用时间等。术后应严密观察患者的情况,一旦出现并发症及时正确处理。

3 结语

MMC被广泛地应用于眼科领域并显现出较好的疗效,但其本身作为一种细胞毒性药物,长期安全性还值得进一步研究。

REFERENCES

- [1] CHEN P P, ARIYASU R G, KAZA V, et al. A randomized trial comparing mitomycin C and conjunctival autograft after excision of primary pterygium [J]. *Am J Ophthalmol*, 1995, 120(2): 151-160.
- [2] FRUCHT P J, RAISKUP F, ILSAR M, et al. Conjunctival autografting combined with low-dose mitomycin C for prevention of primary pterygium recurrence [J]. *Am J Ophthalmol*, 2006, 141(6): 1044-1050.
- [3] MA G M. Treatment of pterygium with mitomycin C and triamcinolone combined stem cell transplantation [J]. *Chin J Ocul Trauma Occup Eye Dis* (眼外伤职业眼病杂志), 2008, 30(4): 323-324.
- [4] LU Y P. Applications of mitomycin C after pterygium surgery [J]. *Zhejiang J Prev Med* (浙江预防医学), 2008, 20(3): 88-94.
- [5] GUANG Y Q, LI Y C, LI L. Amniotic membrane transplantation combined with mitomycin C application for recurrent pterygium [J]. *Chin J Ocul Trauma Occup Eye Dis* (眼外伤职业眼病杂志), 2007, 29(2): 153-154.
- [6] CHENG Y, ZHONG Y S, SUN J F, et al. The effect of mitomycin C with different application time in pterygium surgery [J]. *Chin J Ocul Trauma Occup Eye Dis* (眼外伤职业眼病杂志), 2002, 24(2): 190-191.
- [7] RAHMAN A, YAHYA K, UI H K. Recurrence rate of pterygium following surgical excision with intraoperative versus postoperative mitomycin-C [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2008, 18(8): 489-492.
- [8] CHANG Y S, CHEN W C, TSENG S H, et al. Subconjunctival mitomycin C before pterygium excision: an ultrastructural study [J]. *Cornea*, 2008, 27(4): 471-475.
- [9] AN W, ZHENG Q, LU M X. Mitomycin C in trabeculectomy for glaucoma [J]. *Int J Ophthalmol* (国际眼科杂志), 2006, 6(2): 417-419.
- [10] NEUDORFER M, SADETZKI S, ANISIMOVA S, et al. Nonpenetrating deep sclerectomy with the use of adjunctive mitomycin C [J]. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 2004, 35(1): 6-12.
- [11] REIBALDI A, UVA MG, LONGO A. Nine-year follow-up of

- trabeculectomy with or without low-dosage mitomycin-C in primary open-angle glaucoma [J]. *Br J Ophthalmol*, 2008, 92(12): 1666-1670.
- [12] WANG Y, SUN X H, MENG F R, et al. The failure causes of non-penetrating trabecular surgery and reoperation [J]. *Chin J Ophthalmol* (中华眼科杂志), 2003, 39(2): 87-90.
 - [13] NOVAR L K, MANDIC Z, IVEKOVIC R, et al. Trabeculectomy with mitomycin C in glaucoma associated with uveitis [J]. *Coll Antropol*, 2005, 29 (Suppl 1): 17-20.
 - [14] GIAMPANI J J, BORGESGIAMPANI A S, CARANI J C, et al. Efficacy and safety of trabeculectomy with mitomycin C for childhood glaucoma: a study of results with long-term follow-up[J]. *Clinics*, 2008, 63(4): 421-426.
 - [15] BENSIMON G J, GLOVINSKY Y. Trabeculectomy with brief exposure to mitomycin C [J]. *Clin Experiment Ophthalmol*, 2006, 34(8): 765-770.
 - [16] MAQUET J A, DIOS E, ARAGON J, et al. Protocol for mitomycin C use in glaucoma surgery[J]. *Acta Ophthalmol Scand*, 2005, 83(2): 196-200.
 - [17] HUEBER A, ESSER J M, KOCIOK N, et al. Mitomycin C induces multidrug resistance in glaucoma surgery [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2008, 246(2): 297-304.
 - [18] CARONES F, VIGO L, SCANDOLA E, et al. Evaluation of the prophylactic use of mitomycin-C to inhibit haze formation after photorefractive keratectomy [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2002, 28(12): 2088-2095.
 - [19] TAN Y S, LIU L, LI X Y. The clinical study of applying mitomycin C in LASEK surgery [J]. *Chin J Ocul Trauma Occup Eye Dis* (眼外伤职业眼病杂志), 2008, 30(4): 289-292.
 - [20] ZENG Y Q, HU Y, PENG Z H. Application of mitomycin C in dacryocystorhinostomy [J]. *Chin J Ocul Trauma Occup Eye Dis* (眼外伤职业眼病杂志), 2004, 26(12): 854-855.
 - [21] LUO Y S, XU S Q. Effects of different concentration of mitomycin C in external-dacryocystorhinostomy [J]. *J Sun Yat-sen University: Med Sci* (中山大学学报: 医学科学版), 2004, 25(3S): 341-342.
 - [22] DEKA A, BHATTACHARJEE K, BHUYAN S K, et al. Effect of mitomycin C on ostium in dacryocystorhinostomy[J]. *Clin Experiment Ophthalmol*, 2006, 34(6): 557-561.
 - [23] LI J C, LI B. Clinical study of topical mitomycin C in treating conjunctival and corneal intraepithelial neoplasia[J]. *Chin J Pract Ophthalmol* (中国实用眼科杂志), 2006, 24(4): 389-391.
 - [24] PRABHASAWAT P, TARINRORAKUP P, TESAVIBUL N, et al. Topical 0.002% mitomycin C for the treatment of conjunctival-corneal intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma [J]. *Cornea*, 2005, 24(4): 443-448.
 - [25] SCHMIDT M, MAIER M, SCHMIDT T, et al. The treatment of a primary acquired melanosis of the conjunctiva with atypia by low dose of Mitomycin C 0.02 %-case report with follow up of 2 years [J]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 2001, 218(12): 805-809.
 - [26] TAO L M, GONG J Y, LIAO R F, et al. An experimental study on application mitomycin C in strabismus surgery [J]. *Chin Ophthalmic Res* (眼科研究), 2001, 19(6): 519-521.
 - [27] ESME A, YILDIRIM C, TATLIPINAR S, et al. Effects of intraoperative sponge mitomycin C and 5-fluorouracil on scar formation following strabismus surgery in rabbits [J]. *Strabismus*, 2004, 12(3): 141-148.
 - [28] CHEN P L, CHEN W Y, LU D W. Evaluation of mitomycin C in reducing postoperative adhesions in strabismus surgery [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2005, 21(5): 406-410.
 - [29] CHEN S C, XU J J, ZHANG C R, et al. Intraoperative mitomycin C use after the excision papillae in vernal keratoconjunctivitis [J]. *Chin J Ocul Trauma Occup Eye Dis* (眼外伤职业眼病杂志), 2008, 30(5): 407-409.
 - [30] ZHANG J L, ZHANG Y T, LI X H. Relationship of MMC and syndrome after glaucoma trabeculectomy operation [J]. *Recent Adv Ophthalmol* (眼科新进展), 2006, 26(8): 624-625.
 - [31] YAO D Q. Two cases of bulbar conjunctiva and scleral necrosis caused by mitomycin C [J]. *Chin J Ophthalmol* (中华眼科杂志), 1999, 35(2): 9.
 - [32] WANNORLIZA W M, RAIHAN I S, AZWA J A, et al. Scleral melting 16 years after pterygium excision with topical mitomycin C adjuvant therapy [J]. *Cont Lens Anterior Eye*, 2006, 29(4): 165-167.