

doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2021.04.03

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1000-4432.2021.04.03>

· 综述 ·

## 眼睑皮脂腺癌发病机制研究进展

张传丽 综述 林婷婷 审校

(天津医科大学眼科医院眼整形美容科, 眼视光学院、眼科研究所,  
天津市眼科学与视觉科学国际联合研究中心, 天津 300384)

**[摘要]** 眼睑皮脂腺癌是起源于眼睑部位皮脂腺体的恶性上皮性肿瘤, 易复发、转移, 主要治疗方式仍以手术切除为主, 但患者整体预后并不理想, 早期正确诊断和靶向治疗是改善患者预后和改进治疗的关键。眼睑皮脂腺癌临床表现复杂, 早期容易误诊或漏诊进而延误治疗, 病理检查是其诊断的金标准。此外, 目前关于眼睑皮脂腺癌发病机制未完全阐明, 癌发生发展的分子生物学过程尚未明确。因此, 多方面了解眼睑皮脂腺癌发病机制为靶向治疗提供理论基础是十分必要的。本文主要从眼睑皮脂腺癌发病机制包括遗传因素、表观遗传、外源病毒感染、免疫逃逸、端粒酶学说等方面对眼睑皮脂腺癌作一综述。

**[关键词]** 眼睑皮脂腺癌; 眼睑; 病理学特点; 发病机制

## Research progress of the pathogenesis of eyelid sebaceous gland carcinoma

ZHANG Chuanli, LIN Tingting

(Department of Ocular Plastic and Cosmetic, Tianjin International Joint Research and Development Center of Ophthalmology and Vision Science, Eye Institute and School of Optometry, Tianjin Medical University Eye Hospital, Tianjin 300384, China)

**Abstract** Eyelid sebaceous gland carcinoma is a malignant epithelial tumor originating from eyelid sebaceous glands, which is prone to relapse and metastasis. The treatment mainly depends on surgical excision, but the overall prognosis of patients is not ideal. Early diagnosis and targeted therapy are the keys to improve the prognosis of patients. Due to its complex clinical manifestations, early misdiagnosis or missed diagnosis is easy to delay treatment, and pathological examination is still the gold standard for its diagnosis. In addition, the pathogenesis of eyelid sebaceous gland carcinoma is still unclear, and the molecular biological process of the occurrence and development

收稿日期 (Date of reception): 2020-12-04

通信作者 (Corresponding author): 林婷婷, Email: ltt6123@126.com

基金项目 (Foundation item): 天津市临床重点学科 (专科) 天津医科大学眼科医院青年项目 (TJLCZDXKQ024); 天津市临床重点学科 (专科) 天津医科大学眼科医院团队创新项目 (TJLCZDXKT006); 天津医科大学眼科医院高水平创新型人才培养基金 (YDYRCXM-C2018-03)。This work was supported by Tianjin Clinical Key Discipline (Specialty) Tianjin Medical University Eye Hospital Youth Project (TJLCZDXKQ024), Tianjin Clinical Key Discipline (Specialty) Tianjin Medical University Eye Hospital Team Innovation Project (TJLCZDXKT006), and Tianjin Medical University Eye Hospital Youth Innovative Talents Training Fund (YDYRCXM-C2018-03), China.

is less understood. Therefore, it is very necessary to understand the pathogenesis of eyelid sebaceous gland carcinoma in various aspects to provide a theoretical basis for targeted therapy. In this paper, the pathogenesis of eyelid sebaceous gland carcinoma was reviewed from the aspects of gene, epigenetic, viral infection, immune escape, telomerase theory and so on.

**Keywords** eyelid sebaceous gland carcinoma; eyelid; pathogenesis; physical characteristics

眼睑皮脂腺癌是起源于眼睑部位皮脂腺体的恶性上皮性肿瘤, 发病率占眼睑恶性肿瘤的20%~40%, 占眼部恶性肿瘤的20%~30%, 占眼部所有肿瘤的1%~10%<sup>[1-3]</sup>。眼睑皮脂腺癌最常发生于睑板腺体也称睑板腺癌, 其在眼睑恶性肿瘤中好发率仅低于基底细胞癌, 居第2位。眼睑皮脂腺癌好发于中老年女性, 常单眼发病, 早期容易与霰粒肿或眼睑良性肿瘤混淆, 导致误诊或漏诊进而延误治疗, 病理检查是其诊断的金标准。目前眼睑皮脂腺癌治疗方式仍以手术切除为主, 但整体预后并不理想, 关于发病机制研究较多但仍没有明确的病因, 考虑到癌的发生发展是多种因素作用的结果, 因此需要充分了解眼睑皮脂腺癌发病机制, 为新的靶向治疗提供理论依据。

目前眼睑皮脂腺癌确诊主要依靠组织病理检查; 其发病机制研究主要集中在遗传因素、表观遗传、外源病毒感染、免疫逃逸、端粒酶学说等方面, 因此本文从这些方面作一综述。

## 1 眼睑皮脂腺癌背景和病理特点

眼睑皮脂腺癌确诊主要依靠组织病理检查。目前眼睑皮脂腺癌病理分型主要依据以下标准。病理学特点: 1) 细胞分化程度<sup>[4]</sup>。高分化型: 很多细胞显示皮脂腺分化, 细胞质丰富, 核位于中央或偏位; 中分化型: 皮脂腺分化细胞少, 大部分肿瘤细胞核深染, 核仁明显, 含丰富嗜碱性细胞质, 可见核分裂象; 低分化型: 大多数细胞核大深染、核仁明显, 胞质少, 异型性明显, 核分裂象多见。2) 组织学形态<sup>[5]</sup>。小叶状: 肿瘤细胞形成多个小叶, 边界清晰, 有些区域可见细胞质呈泡沫状皮脂腺细胞的特征; 粉刺状: 细胞块中央有显著坏死; 乳头瘤状: 肿瘤细胞类似乳头瘤状排列, 其中可见皮脂腺分化细胞; 混合型: 肿瘤中同时含有小叶状和粉刺状或乳头瘤状存在。

眼睑皮脂腺癌除病理检查外还可以依据免疫组织化学辅助诊断进一步明确疾病种类。一般常用CK、p53、Ki-67、EMA等分子标志物, EMA标记可以增强肿瘤细胞细胞质的“泡沫感”, 表现特异, 但并非见于所有的皮脂腺癌<sup>[6]</sup>。近年来有研究<sup>[7]</sup>表明雄激素受体(androgen receptor, AR)可辅助鉴别诊断眼睑皮脂腺癌、基底细胞癌与鳞状细胞癌。

病理检查是眼睑皮脂腺癌确诊诊断的主要方式, 免疫组织化学可以辅助诊断。通过病理和免疫组织化学染色检查可以正确识别疾病的特点, 帮助诊断和鉴别诊断疾病种类。早期眼睑皮脂腺癌容易误诊或漏诊进而延误治疗, 如果能依靠病理特点和免疫组织化学染色帮助其诊断则能减少误诊或漏诊的概率, 帮助患者改善预后, 提高生活质量。

## 2 眼睑皮脂腺癌发病机制研究

### 2.1 遗传因素 - 基因突变

癌基因激活、抑癌基因灭活可导致部分正常细胞生长分化出现异常, 出现恶性失控, 从而对多种恶性肿瘤形成具有重要作用; 其中基因突变是导致癌基因激活、抑癌基因失活的一个重要原因, 在眼睑皮脂腺癌中基因突变研究较深入, 其中最为常见的基因突变主要包括TP53、RB1、ZNF750及PCDH15<sup>[8-12]</sup>等。

TP53是较常见的抑癌基因, TP53基因突变后因其空间构象改动, 失去了对细胞生长、凋亡的调控作用和DNA修复作用, 在多种恶性肿瘤中可发现含有TP53突变。多项研究<sup>[8-9]</sup>显示TP53是眼睑皮脂腺癌中最常见的突变。Tetzlaff等<sup>[10]</sup>对眼睑皮脂腺癌患者进行测序和免疫组织化学检查, 发现TP53是最常见的突变基因, TP53蛋白全部显著异常增加, TP53突变组较不含突变组相

比, 患者年龄更高、更易局部复发、肿瘤细胞分化差。

*RB1*基因即成视网膜母细胞瘤转录辅阻遏1基因, *RB1*作为细胞周期负调控因子, 能够维持细胞染色质结构稳定, 使细胞周期停滞, 阻止细胞增殖, 抑制多种肿瘤细胞的发生具有重要作用。多项研究<sup>[8-11]</sup>报道, 经二代测序和免疫组织化学等检查显示, *RB1*是眼睑皮脂腺癌中排名第2或第3的常见突变基因; *RB1*基因突变后可导致RB蛋白表达缺失, *RB1*突变组患者年龄更高、更易局部复发、肿瘤细胞分化差<sup>[10]</sup>。因此*RB1*基因突变可能是导致眼睑皮脂腺癌发生的重要因素之一。

*ZNF750*基因是锌指蛋白基因家族之一, 编码一类结合 $Zn^{2+}$ 并且自我折叠形成手指状结构的蛋白质, 在转录翻译等水平对基因表达、细胞分化、胚胎发育等方面存在重要调控作用。为识别眼睑皮脂腺癌基因组特征, 有研究人员<sup>[9]</sup>经全外显子测序和二代测序彻底评估眼睑皮脂腺癌在亚洲患者中基因组改变状况, 测序结果显示*ZNF750*突变率最高, 达83%。但扩大样本队列后进行测序时发现: *ZNF750*是仅次于*TP53*的第2位最常见突变基因, 突变率达73.1%。*ZNF750*突变中有2/3以上是无意义或移码突变, 进一步支持缺失*ZNF750*会导致眼睑皮脂腺癌发生。North等<sup>[12]</sup>经免疫组织化学染色检测11例眼睑皮脂腺癌患者样本, 近一半样本中存在*ZNF750*突变, 且突变组肿瘤分化较差。上述2项研究均证明*ZNF750*突变在眼睑皮脂腺癌发病中起重要作用, 但遗憾的是, 该2项研究未将*ZNF750*表达水平或突变状况与临床随访数据相关联, 不能从该研究中评估*ZNF750*是否与临床其他特征相关联。

*PCDH15*基因属于钙离子结合蛋白一员, 需要依赖 $Ca^{2+}$ 的一类细胞黏着糖蛋白, 对细胞黏着及迁移、组织分化和个体发育等方面具有重要作用。Xu等<sup>[11]</sup>发现5例眼睑皮脂腺癌患者中同时存在*PCDH15*突变, 且*PCDH15*突变与转移显著相关; *PCDH15*突变在4例眼睑皮脂腺癌转移患者中均被发现, 且均为错义突变。但遗憾的是, 研究人员所用样本量不多, *PCDH15*突变和转移的关联还需要更大的样本量证实, 以便在初步诊断时对原发性患者的突变进行检测, 确定患者转移的风险, 并为患者提供更密切的监测, 以便能够更早地发

现和预防转移。

综上, 眼睑皮脂腺癌的发生发展是多种原癌基因和抑癌基因发生改变的结果, 此外, 也有研究揭示了CTNNB1和Ras信号通路中*KRAS*、*NRAS*等基因突变对眼睑皮脂腺癌的发生发展具有促进作用, 但还需深入研究<sup>[13]</sup>。

## 2.2 表观遗传因素

### 2.2.1 非编码RNA

非编码RNA作为非编码蛋白的RNA是近年来研究热点, 在多种恶性肿瘤中研究广泛, 在眼睑皮脂腺癌中也有涉及, 主要包括miRNA和LncRNA。

miRNA是一类长度约20~24个核苷酸的小链非编码单链RNA, 可以形成复杂的调控网络, 参与多种生命活动的转录后基因表达调控过程, 在细胞增殖、凋亡、分化、代谢等生命活动具有重要的调节作用。Bhardwaj等<sup>[14]</sup>在42例眼睑皮脂腺癌中发现, miR-200c和miR-141通过调节上皮间质转换可作为预后标志物。经qRT-PCR验证miR-200c和miR-141表达水平在眼睑皮脂腺癌组织中较正常组织显著降低, miR-200c与miRNA-141表达水平降低分别与无病生存期明显缩短、肿瘤大小和淋巴结转移显著相关。此外研究人员经过30例皮脂腺癌与23例皮脂腺良性肿瘤的差异miRNA序列测试, 发现20个差异表达倍数2倍以上的差异miRNAs, 并经过原位杂交实验验证, 从而寻找皮脂腺癌发病机制<sup>[15]</sup>。但Bladen等<sup>[16]</sup>认为皮脂腺良性肿瘤向皮脂腺癌的病变进展并不像是结肠腺瘤向结肠癌进展那样明确, 混淆了真正眼睑皮脂腺癌标志物的发现, 因此还需要进一步深入了解眼睑良性肿瘤恶性转化的分子机制。

LncRNA是一类长度200个核苷酸以上的长链非编码RNA, 参与染色体修饰、基因转录、转录干扰、蛋白修饰等多种生物学过程, 在多种肿瘤中甚至个体发育过程中的特定阶段发挥重要功能。基于RNA-seq和生信分析对眼睑皮脂腺癌和正常对照组织进行测序, 以及LncRNA、mRNA表达调控模式分析, Song等<sup>[17]</sup>找到500条差异LncRNA和326条差异mRNA, 经过富集分析和共表达调控网络分析, 结果发现: 差异LncRNA和mRNA主要参与炎症信号通路和肿瘤增殖的基本生物学功

能。另外, LncRNA在眼睑皮脂腺癌中可能通过竞争内源性RNA调控模式发挥重要作用, 从而参与眼睑皮脂腺癌发病的分子机制。

综上, 不同的非编码RNA在眼睑皮脂腺癌中可发挥刺激或抑制作用, 从转录后水平调节基因表达调控过程, 因此深入了解非编码RNA在眼睑皮脂腺癌中作用的方式和靶点, 可以从分子基因水平阐明眼睑皮脂腺癌发病机制, 对预后评估和个体化靶向治疗提供理论基础, 从而为这种恶性肿瘤制定有针对性的治疗策略。

### 2.2.2 DNA 甲基化

DNA甲基化是在甲基转移酶作用下把甲基加到5号碳原子胞嘧啶上, DNA序列保持不变的前提下对基因组DNA进行管理修饰, 属于表观遗传学范畴。部分抑癌基因的启动子区CpG岛甲基化后转录活性丧失导致基因沉默, 如CDKN2A和CDH1等基因<sup>[18-20]</sup>, 从而导致眼睑皮脂腺癌的发生。

CDKN2A是多重肿瘤抑制基因, 也称p16基因, 定位于染色体9p21, 可通过可变剪切产生不同转录本, 作为细胞周期调节因子该基因编码蛋白p16可使细胞停滞于G期, 防止细胞过度增殖, p16表达失衡可导致细胞周期异常进而参与多种肿瘤的发生。编码蛋白p14可防止抑癌基因p53被泛素化降解。CDKN2A作为抑癌基因, 通过启动子甲基化导致抑癌功能失活, 进而促进癌发生发展。Liau等<sup>[18]</sup>在近一半的病例(11/24)中发现CDKN2A的启动子甲基化, 且与患者年龄小具有显著相关性, 所以CDKN2A启动子甲基化在眼睑皮脂腺癌的癌变过程中可能是一种重要的病因, 尤其是对年轻患者。也有研究<sup>[19]</sup>表明p16蛋白在眼睑皮脂腺癌组织中阳性表达率显著低于癌旁组织, 并且阳性表达率随癌组织分化程度降低而降低, 无复发组表达水平显著高于复发组, 提示p16的表达可作为判断眼睑皮脂腺癌恶性生物学行为和分化程度的有用指标。

CDH1作为肿瘤抑制基因, 定位于16q22.1, 编码E黏钙蛋白。CDH1基因可调节细胞黏附、迁移等细胞生物学行为, 与多种癌症发生上皮间质转换相关, CDH1启动子甲基化推测可能更易导致细胞迁移和侵袭从而参与眼睑皮脂腺癌的发生发展。Jayaraj等<sup>[20]</sup>对36例眼睑皮脂腺癌进行CDH1甲基化研究, 在26例(72%)中检测到CDH1启动子区

高甲基化, 然而25例正常对照中均无CDH1甲基化; 并且CDH1启动子甲基化与膜钙黏蛋白缺失、高龄、肿瘤直径大、眼眶侵犯、淋巴结转移、肿瘤复发、组织学分化差和无病生存期减少等因素具有显著相关性。

综上, 在眼睑皮脂腺癌中抑癌基因甲基化导致其表达水平降低可刺激肿瘤的发生。作为基因表达调控的重要表观遗传形式, 抑癌基因甲基化修饰是肿瘤发生的重要原因之一。

### 2.3 外源病毒感染

外源病毒感染正常细胞后可在细胞内大量复制导致正常细胞发生改变, 从而导致某些癌的发生。EBV、HPV病毒感染与眼睑皮脂腺癌发病可能相关, 但发病机制尚未完全阐明。

#### 2.3.1 EBV 病毒感染

EBV病毒属于疱疹病毒家族一员, 是一种DNA病毒, 编码基因EBER与多种疾病和癌症相关, 被认为是致癌的病毒之一。Gao等<sup>[21]</sup>使用EBER原位杂交筛选130例眼睑皮脂腺癌中EBER的表达, 从而探究EBV感染与眼睑皮脂腺癌之间是否存在关联, 结果显示: 34眼中EBV感染阳性, EBV阳性等级与肿瘤浸润范围正相关且具有统计学意义。遗憾的是, 由于缺乏随访数据, 研究人员未比较EBER阳性和EBER阴性病例在患者无病生存期等预后水平上的相关性, 但研究仍表明EBV是重要的发病危险因素, EBER表达水平仍具有重要的潜在的预防和治疗价值, 对患者管理有重要作用。

#### 2.3.2 HPV 病毒感染

HPV病毒是人乳头瘤病毒之一, 属于小型环状双链的DNA嗜上皮病毒, 人类是唯一宿主。其中高危型病毒可引起女性宫颈癌和其他癌前病变。Tetzlaff等<sup>[10]</sup>经RNA测序和原位杂交方法检测眼睑皮脂腺癌组织中HPV表达, 结果显示: HPV阳性的眼睑皮脂腺癌患者年龄明显小, 但HPV是否是眼睑皮脂腺癌发生的高危因素存在争议, Liu等<sup>[18]</sup>经PCR和基因芯片方法对24例眼睑皮脂腺癌进行研究, 结果显示: 24例癌组织中仅有1例HPV阳性, HPV感染并不常见。因两项研究对HPV检测方法不同, 人种和地区分布不同, 且样本量过小, 故HPV是否可以促进眼睑皮脂腺癌发生还需要进一步深入研究。

## 2.4 免疫逃逸

表达于T细胞表面的程序性细胞死亡蛋白1(programmed cell death protein, PD-1)在正常状况下低表达,当T细胞遭遇刺激活化后表达量增加。同时,活化的T细胞分泌IFN- $\gamma$ 等细胞因子诱导抗原提呈细胞或肿瘤细胞过度表达程序性细胞死亡蛋白1相关配体(programmed cell death 1 ligand1, PD-L1),T细胞表面上的PD-1受体与PD-L1接触,可以抑制T细胞内多条促细胞增殖的信号通路<sup>[22]</sup>,从而抑制T细胞的增殖,使T细胞失去对肿瘤细胞的免疫杀伤作用。Jayaraj等<sup>[23]</sup>经免疫组织化学检测30例眼睑皮脂腺癌组织中PD-L1和PD-1的表达水平并探究与临床病理特征及患者生存之间关联,结果显示:PD-1在16/30例标本中的高表达(53.3%),PD-L1在13/30例(43.3%)中高表达,且患者无病生存率降低与PD-L1过度表达显著相关,这提示PD-L1或者PD-L1和PD-1对眼睑皮脂腺癌患者预后不良有预测作用。与上述研究结果类似,Xu等<sup>[24]</sup>检测了41例眼睑皮脂腺癌组织与匹配正常对照组织中PD-L1和PD-1表达水平,结果显示:20/41例(48.8%)患者PD-1阳性表达;此外,与原发病例相比,PD-L1的高表达与转移有关,这对原发患者是否存在转移风险据有一定预测价值。

## 2.5 其他学说

眼睑皮脂腺癌的发生是一个涉及多因素、多步骤的复杂过程,分子机制尚未完全阐明,可通过不同途径参与眼睑皮脂腺癌发生发展的过程。目前有研究表明端粒酶学说,原癌基因HER2、c-Met、Bcl-2、c-myc等也参与眼睑皮脂腺的发生发展过程<sup>[25-31]</sup>。

端粒-端粒酶学说提出,端粒酶维持染色体稳定可使肿瘤细胞永生,在多种恶性肿瘤中得到广泛研究,其活性可反映肿瘤恶性程度高低。人组织分离的端粒酶是一种核糖核蛋白,包括端粒酶RNA(human telomerase RNA, hTR)、人端粒酶逆转录酶hTERT及其他多肽成分,hTR与hTERT表达水平与端粒酶活性相关。研究<sup>[25-26]</sup>表明:hTR和hTERT在眼睑皮脂腺癌中阳性表达显著高于癌旁组织或皮脂腺良性肿瘤,此外,hTR与hTERT的表达分别与肿瘤分化程度、Ki-67染色的增殖指数密切

相关。综上,端粒酶对眼睑皮脂腺癌变具有调节作用,hTR和hTERT的表达有助于眼睑皮脂腺癌的诊断和预后评估,抑制端粒酶活性可能起到较好的靶向治疗效果。

多项报道<sup>[27-28]</sup>显示:眼睑皮脂腺癌中有80%以上的患者发现HER2(又称C-erbB-2)的基因拷贝数和蛋白过度表达,并且表达水平和扩增数在眼睑皮脂腺癌中的发生率高于其他眼睑肿瘤,表明HER2是眼睑皮脂腺癌发生发展的重要危险因素,提示其是一个潜在的治疗靶点。c-Met原癌基因在调控细胞增殖、分化、信号转导等过程中起重要作用,研究<sup>[29]</sup>显示:在眼睑皮脂腺癌组织中阳性表达率显著高于癌旁组织,并且与分化程度负相关,可作为早期诊断预后的指标之一。原癌基因过表达可参与眼睑皮脂腺癌发生发展的过程或者可反映恶性程度等。此外,还有基因如Bcl-2、c-myc等也在眼睑皮脂腺癌发生发展中扮演重要角色。Bcl-2作为凋亡抑制因子,可增加凋亡阈值,参与眼睑皮脂腺癌的发生发展<sup>[30]</sup>。c-myc基因可能通过Wnt信号途径参与眼睑皮脂腺癌发生演进过程<sup>[31]</sup>。

综上,眼睑皮脂腺癌是多种原因导致的结果,多种因素可通过不同方法参与癌发生发展,多方面了解发病原因有助于阐明眼睑皮脂腺癌发病机制,评估患者病情,对早期诊断、合理治疗提供理论依据。

## 3 结语

眼睑皮脂腺癌是起源于眼睑皮脂腺腺体的恶性肿瘤,应及时正确诊断并尽快治疗,病理检查是正确诊断的金标准,此外免疫组织化学染色可辅助诊断,进一步明确疾病诊断的正确性。研究其发病机制是探究其诊断治疗的有效途径。眼睑皮脂腺癌病理特点和发病机制分子水平的研究在过去十年里已经取得很大进展,发病机制涉及遗传因素、表观遗传、外源病毒感染、免疫逃逸、端粒酶学说等多种因素。相信随着医疗诊治技术的不断进步及分子水平研究的深入,人们对眼睑皮脂腺癌诊断方法和发病原因的探究也会不断完善逐渐清晰,对其认识也将进入全新局面。

## 开放获取声明

本文适用于知识共享许可协议(Creative Commons), 允许第三方用户按照署名(BY)-非商业性使用(NC)-禁止演绎(ND)(CC BY-NC-ND)的方式共享, 即允许第三方对本刊发表的文章进行复制、发行、展览、表演、放映、广播或通过信息网络向公众传播, 但在这些过程中必须保留作者署名、仅限于非商业性目的、不得进行演绎创作。详情请访问: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>。

## 参考文献

1. 王琳艳, 陈丽荣, 戴喜哲, 等. 眼部肿瘤及瘤样病变7910例临床病理学分析[J]. 中华眼科杂志, 2019, 55(11): 847-853.  
WANG Linyan, CHEN Lirong, DAI Xizhe, et al. A clinicopathological classification analysis of ocular mass lesions in 7910 cases[J]. Chinese Journal of Ophthalmology, 2019, 55(11): 847-853.
2. 刘笑, 沙翔垠, 陶天玉. 408例眼睑肿物临床病理分析[J]. 临床眼科杂志, 2019, 27(1): 67-69.  
LIU Xiao, SHA Xiangyin, TAO Tianyu. Clinical and pathological analysis of 408 cases of eyelid tumors[J]. Journal of Clinical Ophthalmology, 2019, 27(1): 67-69.
3. 李海燕, 袁志刚, 杨鹏霞, 等. 老年人眼肿瘤504例临床病理分析[J]. 国际眼科杂志, 2014, 14(6): 1103-1106.  
LI Haiyan, YUAN Zhigang, YANG Pengxia, et al. Clinical and pathological analysis of 504 cases of elderly ocular tumors[J]. International Journal of Ophthalmology, 2014, 14(6): 1103-1106.
4. Spencer WH. Ophthalmic pathology and the American Academy of Ophthalmology[J]. Ophthalmology, 1996, 103(8 Suppl): S109-S117.
5. Rao NA, Hidayat AA, McLean IW, et al. Sebaceous carcinomas of the ocular adnexa: A clinicopathologic study of 104 cases, with five-year follow-up data[J]. Hum Pathol, 1982, 13(2): 113-122.
6. LeBoit PE, Burg G, Weedon D, 等. 皮肤肿瘤病理学和遗传学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006.  
LeBoit PE, Burg G, Weedon D, et al. Pathology and genetics skin tumours[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006.
7. Asadi-Amoli F, Khoshnevis F, Haeri H, et al. Comparative examination of androgen receptor reactivity for differential diagnosis of sebaceous carcinoma from squamous cell and basal cell carcinoma[J]. Am J Clin Pathol, 2010, 134(1): 22-26.
8. Tetzlaff MT, Singh RR, Seviour EG, et al. Next-generation sequencing identifies high frequency of mutations in potentially clinically actionable genes in sebaceous carcinoma[J]. J Pathol, 2016, 240(1): 84-95.
9. Bao Y, Selfridge JE, Wang J, et al. Mutations in TP53, ZNF750, and RB1 typify ocular sebaceous carcinoma[J]. J Genet Genomics, 2019, 46(6): 315-318.
10. Tetzlaff MT, Curry JL, Ning J, et al. Distinct biological types of ocular adnexal sebaceous carcinoma: HPV-driven and virus-negative tumors arise through nonoverlapping molecular-genetic alterations[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(4): 1280-1290.
11. Xu S, Moss TJ, Laura Rubin M, et al. Whole-exome sequencing for ocular adnexal sebaceous carcinoma suggests PCDH15 as a novel mutation associated with metastasis[J]. Mod Pathol, 2020, 33(7): 1256-1263.
12. North JP, Solomon DA, Golovato J, et al. Loss of ZNF750 in ocular and cutaneous sebaceous carcinoma[J]. J Cutan Pathol, 2019, 46(10): 736-741.
13. Kwon MJ, Nam ES, Cho SJ, et al. Mutation analysis of CTNNB1 gene and the RAS pathway genes KRAS, NRAS, BRAF, and PIK3CA in eyelid sebaceous carcinomas[J]. Pathol Res Pract, 2017, 213(6): 654-658.
14. Bhardwaj M, Sen S, Chosdol K, et al. miRNA-200c and miRNA-141 as potential prognostic biomarkers and regulators of epithelial-mesenchymal transition in eyelid sebaceous gland carcinoma[J]. Br J Ophthalmol, 2017, 101(4): 536-542.
15. Tetzlaff MT, Curry JL, Yin V, et al. Distinct pathways in the pathogenesis of sebaceous carcinomas implicated by differentially expressed microRNAs[J]. JAMA Ophthalmol, 2015, 133(10): 1109.
16. Bladen JC, Wang J, Sangaralingam A, et al. MicroRNA and transcriptome analysis in periocular sebaceous gland carcinoma[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 7531.
17. Song X, Fan J, Jia R, et al. Identification and regulation pattern analysis of long noncoding RNAs in meibomian gland carcinoma[J]. Epigenomics, 2019, 11(4): 381-400.
18. Liao JY, Liao SL, Hsiao CH, et al. Hypermethylation of the CDKN2A gene promoter is a frequent epigenetic change in periocular sebaceous carcinoma and is associated with younger patient age[J]. Hum Pathol, 2014, 45(3): 533-539.
19. 胡军, 李贵刚, 张虹. p16蛋白在睑板腺癌中的表达及相关性[J]. 国际眼科杂志, 2008, 8(7): 1380-1381.  
HU Jun, LI Guigang, ZHANG Hong. Expression and dependability of p16 protein in carcinoma of meibomian glands[J]. International Journal of Ophthalmology, 2008, 8(7): 1380-1381.
20. Jayaraj P, Sen S, Sharma A, et al. Epigenetic inactivation of the

- E-cadherin gene in eyelid sebaceous gland carcinoma[J]. Br J Dermatol, 2012, 167(3): 583-590.
21. Gao H, Tang L, Lin J, et al. Detection of Epstein-Barr virus in 130 cases of eyelid sebaceous gland carcinoma using in situ hybridization[J]. J Ophthalmol, 2020, 2020: 7354275.
  22. Lim JS, Soo RA. Nivolumab in the treatment of metastatic squamous non-small cell lung cancer: a review of the evidence[J]. Ther Adv Respir Dis, 2016, 10(5): 444-454.
  23. Jayaraj P, Sen S. Evaluation of PD-L1 and PD-1 expression in aggressive eyelid sebaceous gland carcinoma and its clinical significance[J]. Indian J Ophthalmol, 2019, 67(12): 1983-1987.
  24. Xu S, Yu H, Fu G, et al. Programmed death receptor ligand 1 expression in eyelid sebaceous carcinoma: a consecutive case series of 41 patients[J]. Acta Ophthalmol, 2019, 97(3): e390-e396.
  25. Li B, Li ND, Xu XL, et al. Telomerase expression in sebaceous carcinoma of the eyelid[J]. Chin Med J (Engl), 2004, 117(3): 445-448.
  26. 程浩, 夏天, 洪海峰, 等. 眼睑板腺癌中端粒酶的表达及意义[J]. 国际眼科杂志, 2009, 9(7): 1262-1264.  
CHENG Hao, XIA Tian, HONG Haifeng, et al. Expression and significance of telomerase in meibomian gland carcinoma[J]. International Journal of Ophthalmology, 2009, 9(7): 1262-1264.
  27. Kwon MJ, Shin HS, Nam ES, et al. Comparison of HER2 gene amplification and KRAS alteration in eyelid sebaceous carcinomas with that in other eyelid tumors[J]. Pathol Res Pract, 2015, 211(5): 349-355.
  28. Lee MJ, Kim N, Choung HK, et al. Increased gene copy number of HER2 and concordant protein overexpression found in a subset of eyelid sebaceous gland carcinoma indicate HER2 as a potential therapeutic target[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2016, 142(1): 125-133.
  29. 宁宏, 张劲松, 贾广学, 等. c-met原癌基因mRNA在睑板腺癌中的表达[J]. 中华眼科杂志, 2001, 37(3): 225-226.  
NING Hong, ZHANG Jinsong, JIA Guangxue, et al. Expression of c-Met proto-oncogene mRNA in meibomian gland carcinoma[J]. Chinese Journal of Ophthalmology, 2001, 37(3): 225-226.
  30. 吴志鸿, 张劲松, 李建华, 等. CD44V6与bcl-2在眼睑皮脂腺癌中表达的意义[J]. 中国实用眼科杂志, 2004, 22(6): 440.  
WU Zhihong, ZHANG Jinhong, LI Jianhua, et al. Expression of CD44V6 and Bcl-2 in eyelid sebaceous gland carcinoma[J]. Chinese Journal of Practical Ophthalmology, 2004, 22(6): 440.
  31. Kim N, Kim JE, Choung HK, et al. Expression of Shh and Wnt signaling pathway proteins in eyelid sebaceous gland carcinoma: clinicopathologic study[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(1): 370-377.

本文引用: 张传丽, 林婷婷. 眼睑皮脂腺癌发病机制研究进展[J]. 眼科学报, 2021, 36(9): 755-761. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2021.04.03

**Cite this article as:** ZHANG Chuanli, LIN Tingting. Research progress of the pathogenesis of eyelid sebaceous gland carcinoma[J]. Yan Ke Xue Bao, 2021, 36(9): 755-761. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2021.04.03