

Hh 信号通路抑制剂在眼睑基底细胞癌治疗中的应用探索

王丽娜^{1,2,3}

引用:王丽娜. Hh 信号通路抑制剂在眼睑基底细胞癌治疗中的应用探索. 国际眼科杂志, 2025, 25(12):1989–1993.

基金项目:湖南省自然科学基金项目(No.2024JJ9030);成都市科学技术局基金项目(No.2024-YF05-02021-SN);成都市高新区卫生健康局基金项目(No.2024018)

作者单位:¹(410004)中国湖南省长沙市,中南大学爱尔眼科学研究院;²(610047)中国四川省成都市,爱尔眼科四川眼科医院;³(510071)中国广东省广州市,暨南大学附属爱尔眼科医院
作者简介:王丽娜,博士,副主任医师,眼眶病眼整形泪道科主任,研究方向:眼眶病、眼整形。

通讯作者:王丽娜. zhzywln@126.com

收稿日期:2025-04-16 修回日期:2025-10-21

摘要

基底细胞癌(BCC)是最常见的皮肤癌类型,尤其在眼睑区域的发生率逐年上升,给患者带来了显著的健康负担。Hedgehog(Hh)信号通路在 BCC 的发生和发展中发挥着关键作用,其异常激活与肿瘤的形成密切相关。因此,Hh 信号通路抑制剂作为一种新兴的治疗策略,受到越来越多的关注。文章综述了 Hh 信号通路抑制剂在眼睑基底细胞癌治疗中的应用,探讨其作用机制、临床效果及未来研究方向。通过对现有文献的分析,总结了 Hh 信号通路抑制剂在治疗 BCC 中的潜力,指出了目前临床应用中面临的挑战和亟待解决的问题,期望为未来的研究和临床实践提供参考。

关键词:基底细胞癌;Hh 信号通路;抑制剂;眼睑;治疗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2025.12.17

Exploration of the application of Hh signaling pathway inhibitors in the treatment of eyelid basal cell carcinoma

Wang Lina^{1,2,3}

Foundation items: Natural Science Foundation of Hunan Province (No.2024JJ9030); The Science and Technology Bureau of Chengdu Administration of Foreign Experts Affairs (No.2024-YF05-02021-SN); Medical Research Project of Chengdu High-tech Zone (No.2024018)

¹Aier Academy of Ophthalmology, Central South University, Changsha 410004, Hunan Province, China; ²Sichuan Eye Hospital, AIER Eye Hospital Group, Chengdu 610047, Sichuan Province, China; ³Aier Eye Hospital, Jinan University, Guangzhou 510071, Guangdong Province, China

Correspondence to: Wang Lina. Aier Academy of Ophthalmology, Central South University, Changsha 410004, Hunan Province,

China; Sichuan Eye Hospital, AIER Eye Hospital Group, Chengdu 610047, Sichuan Province, China; Aier Eye Hospital, Jinan University, Guangzhou 510071, Guangdong Province, China. zhzywln@126.com

Received:2025-04-16 Accepted:2025-10-21

Abstract

• Basal cell carcinoma (BCC) is the most common type of skin cancer, with an increasing incidence in the eyelid each year, posing a significant health burden on patients. The Hedgehog (Hh) signaling pathway plays a crucial role in the occurrence and development of BCC, with its abnormal activation closely related to tumor formation. Therefore, Hh signaling pathway inhibitors have garnered increasing attention as an emerging therapeutic strategy. This article reviews the application of Hh signaling pathway inhibitors in the treatment of eyelid BCC, exploring their mechanisms of action, clinical effects, and future research directions. Through an analysis of existing literature, the potential of Hh signaling pathway inhibitors in treating BCC was summarized, the challenges faced in current clinical applications were highlighted, and pressing issues that need to be addressed were identified, aiming to provide references for future research and clinical practice.

• KEYWORDS: basal cell carcinoma; Hh signaling pathway; inhibitors; eyelid; treatment

Citation: Wang LN. Exploration of the application of Hh signaling pathway inhibitors in the treatment of eyelid basal cell carcinoma. Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci), 2025, 25(12):1989–1993.

0 引言

基底细胞癌(basal cell carcinoma, BCC)是最常见的非黑色素瘤皮肤癌,近年来其发病率逐年上升。BCC 源于皮肤的基底层细胞,其发生与多种因素密切相关,尤其是紫外线辐射和遗传易感性。研究表明,Hedgehog 信号(Hedgehog signaling pathway, Hh)通路在 BCC 的发生和发展中起着关键作用,其异常激活被认为是 BCC 的主要致病机制之一^[1]。Hh 信号通路的失调不仅导致细胞增殖和存活信号的异常,还可能促进肿瘤的转移和耐药性^[2]。因此,针对 Hh 信号通路的靶向治疗,尤其是 Hh 信号通路抑制剂的应用,为 BCC 的治疗提供了新的思路和方法。传统的 BCC 治疗手段主要包括手术切除、放疗和化疗等。然而,这些方法在某些情况下存在一定的局限性,尤其是在处理局部晚期或转移性 BCC 时^[3]。例如,手术治疗可能无法完全切除肿瘤,或患者因年龄、健康状况等原因不

适合手术^[4]。因此,寻找新的治疗策略显得尤为重要。Hh 信号通路抑制剂如维莫非尼(Vismodegib)和索拉非尼(Sonidegib)已被批准用于治疗局部晚期和转移性 BCC,并显示出良好的临床疗效^[5]。Hh 信号通路的异常激活通常是由于 Patched (PTCH1) 和 Smoothened (SMO) 等基因的突变,这些突变导致 Hh 信号通路持续活跃,从而促进肿瘤细胞的增殖和存活。研究发现,约 85% 的 BCC 病例中存在 Hh 信号通路的异常激活,这为靶向 Hh 信号通路提供了重要的治疗基础^[6]。Hh 信号通路抑制剂通过抑制 SMO 的功能,阻断该信号通路的下游效应,从而抑制 BCC 细胞的生长和扩散。因此,深入了解 Hh 信号通路的调控机制及其与其他信号通路的相互作用,对于提高 BCC 的治疗效果具有重要意义^[7]。综上所述,Hh 信号通路在 BCC 的发生发展中扮演着重要角色,Hh 信号通路抑制剂为 BCC 的靶向治疗提供了新的选择。尽管目前的研究和临床应用显示出 Hh 抑制剂的潜在疗效,但仍需进一步探索其耐药机制和联合治疗策略,以提高 BCC 的治疗效果。

1 BCC 的特征

1.1 BCC 的病理特征 BCC 是一种常见的皮肤恶性肿瘤,主要起源于表皮的基底细胞。其病理特征在显微镜下表现出多种形态学变异,通常与肿瘤的生物学行为、预后及对治疗的反应密切相关。BCC 的细胞结构通常较为单一,细胞形态呈现为小而均匀的圆形或椭圆形,细胞质丰富,核大而圆,染色质细腻。肿瘤的侵袭性相对较低,但由于其生长缓慢且可能侵犯周围组织,早期发现和治疗仍然至关重要^[8]。

1.2 BCC 的分类 BCC 根据其形态学特征和生物学行为可分为多种类型。主要的分类包括:表面型 BCC、结节型 BCC、硬化型 BCC、浸润型 BCC 和基底细胞内癌等。其中,结节型 BCC 是最为常见的类型,通常表现为皮肤表面隆起的结节,中心可能出现溃疡。表面型 BCC 多见于日光照射较多的部位,呈现为红色斑块,边缘清晰。硬化型 BCC 的特征是肿瘤组织的纤维化,通常表现为硬结,且生长缓慢。浸润型 BCC 则具有较强的侵袭性,可能向周围组织扩散,导致更严重的组织损伤。基底细胞内癌则是在皮肤内层发展,可能表现为局部浸润性生长^[9]。了解这些分类有助于临床医生选择合适的治疗方案,并评估预后。

1.3 BCC 的发病机制 BCC 的发病机制复杂,主要与遗传因素、环境因素及细胞信号通路的异常激活有关。紫外线辐射被认为是 BCC 最主要的诱因之一,长期暴露于阳光下可导致基因损伤,尤其是 p53 基因的突变^[10]。此外,Hh 信号通路的异常激活在 BCC 的发生中起着重要作用。遗传易感性也是一个重要因素,某些遗传综合征如戈尔德综合征和巴特综合征患者的 BCC 发生率显著增加^[11],这些机制的研究为 BCC 的预防和治疗提供了新的思路。

1.4 BCC 在眼睑的特殊性 眼睑区域的 BCC 具有其独特的生物学特性和临床表现:(1) 眼睑皮肤相对较薄,血供丰富,肿瘤生长和扩散的风险更高。因此,眼睑 BCC 在早期可能表现出明显的侵袭性,易导致周围组织的损伤,如睑缘、结膜甚至眼球本身。(2) 由于眼睑的功能和美观要求较高,治疗过程中需要特别注意肿瘤切除后的重建问题^[12-13]。临床上,眼睑 BCC 的诊断通常依赖于病理检查,早期发现有助于提高治愈率^[14]。总之,了解 BCC 在眼睑的特殊性对于制定个体化的治疗方案、优化预后具有重要意义。

2 Hh 信号通路靶向治疗的机制研究和临床应用

2.1 Hh 信号通路的基本机制 Hh 信号通路是一个关键的细胞信号转导通路,涉及胚胎发育和细胞分化等多种生物过程。该通路在正常生理情况下负责细胞的增殖、形态发生及组织稳态的维持。然而,Hh 信号通路的异常激活与多种癌症的发生密切相关,尤其是 BCC 等皮肤癌^[15]。因此,深入了解 Hh 信号通路的基本机制对于开发新的癌症治疗策略至关重要。

2.2 Hh 信号通路的组成 Hh 信号通路的组成主要包括 Hh 配体、PTCH1 受体、SMO 蛋白和 GLI 转录因子等。Hh 配体通过与 PTCH1 结合,抑制其对 SMO 的抑制作用,进而激活 SMO。激活的 SMO 促进 GLI 转录因子的核转位,导致下游靶基因的转录活化。这一过程是一个高度调控的信号传导机制,涉及多种分子间的相互作用和调节^[16-17]。在肿瘤微环境中,Hh 信号通路的失调常常导致细胞的过度增殖和逃避细胞凋亡,从而促进肿瘤的发生和发展。

2.3 Hh 信号通路在细胞增殖中的作用 Hh 信号通路在细胞增殖中的作用主要体现在其对细胞周期的调控和生存信号的传递。研究显示,Hh 通路的激活能够促进细胞周期相关基因的表达,进而加速细胞增殖。同时,该通路还通过抑制凋亡相关基因的表达,增强细胞的存活能力,导致细胞数量的异常增加^[18-19]。在 BCC 中,Hh 信号通路的异常激活常常与肿瘤细胞的侵袭性和转移性相联系,这为肿瘤治疗提供了潜在的靶点。

2.4 Hh 信号通路与肿瘤发生的关系 Hh 信号通路与多种类型癌症的发生密切相关,尤其是 BCC 和脊索瘤等。在 BCC 中,PTCH1 基因的突变导致 Hh 信号通路的持续激活,进而促进肿瘤的形成^[20]。此外,Hh 信号通路的失调还可能通过影响肿瘤微环境、促进血管生成和免疫逃逸等机制,加速肿瘤的发展和进展^[21-22]。因此,针对 Hh 信号通路的靶向治疗正在成为癌症治疗中的重要策略,尤其是在治疗那些对传统治疗抵抗的肿瘤中显示出良好的前景^[23]。

2.5 Hh 信号通路抑制剂的种类 Hh 信号通路抑制剂是针对 Hh 信号通路的靶向治疗药物,主要用于治疗与该通路异常激活相关的肿瘤,尤其是 BCC。目前,已批准的 Hh 抑制剂包括 Vismodegib 和 Sonidegib,这两种药物已显示出在治疗 BCC 方面的有效性。然而,随着对这些药物的深入研究,临床数据表明,它们在某些耐药性肿瘤中的效果有限,这促使了对新型抑制剂的探索^[24]。

2.5.1 Vismodegib 的作用机制 Vismodegib 是一种选择性抑制 Smoothened (SMO) 蛋白的小分子药物。SMO 是 Hh 信号通路的关键组成部分,负责传递 Hh 信号至下游的 GLI 转录因子。Vismodegib 通过与 SMO 结合,阻断 Hh 信号的传递,从而抑制肿瘤细胞的增殖和存活。研究表明,Vismodegib 在治疗局部晚期或复发性 BCC 时显示了显著的临床效果,尤其是在手术或放疗后效果尤为明显^[15]。然而,长期使用 Vismodegib 的患者常常出现耐药现象,部分患者可能由于 SMO 的突变或非经典 Hh 通路的激活而导致治疗无效^[25]。因此,深入理解 Vismodegib 的作用机制及其耐药机制是当前研究的重要方向。

2.5.2 Sonidegib 的临床应用 Sonidegib 是另一种 FDA 批准的 Hh 信号通路抑制剂,主要用于治疗局部晚期 BCC。与 Vismodegib 类似,Sonidegib 也通过抑制 SMO 的活性来

发挥作用。临床研究表明, Sonidegib 在改善患者生存率和减少肿瘤进展方面表现出良好的效果,特别是在不能进行手术的 BCC 患者中^[26]。此外, Sonidegib 的安全性和耐受性也得到了较好的评估,尽管仍需关注其潜在的副作用及耐药问题。研究人员正在探索 Sonidegib 与其他治疗方法联合使用的可能性,以提高其疗效并克服耐药性。

2.5.3 其他新型抑制剂的研究进展 除了 Vismodegib 和 Sonidegib, 研究者们还在积极开发其他新型 Hh 信号通路抑制剂。例如, 最新的研究表明, 一些小分子抑制剂如 Q29 可以通过与 SMO 的特定结构域结合, 阻止其胆固醇化, 进而抑制 Hh 信号传递。这种新机制的抑制剂在克服耐药性方面显示出良好的前景。此外, 研究还发现维生素 D3 及其衍生物同样具有抑制 Hh 通路的潜力, 显示出新的治疗选择^[27]。随着对 Hh 信号通路及其抑制剂的深入研究, 未来可能会出现更多具有不同机制的新型抑制剂, 这将为 BCC 患者提供更多的治疗选择并改善预后。

2.6 Hh 信号通路抑制剂的临床疗效 BCC 治疗中的临床疗效逐渐受到关注, 尤其是在对传统治疗方法反应不佳的患者中。近年来, 多项临床试验评估了这些抑制剂的有效性和安全性。其中, 最具代表性的抑制剂包括 Vismodegib 和 Sonidegib。这些药物通过抑制 Hh 信号通路中的 SMO 蛋白, 阻断肿瘤细胞的增殖和存活, 从而实现抗肿瘤效果。

在一项关键的临床试验中, Vismodegib 被用于治疗局部晚期或转移性 BCC 患者, 结果显示其整体缓解率高达 60%-70%。在这些患者中, 肿瘤缩小和稳定的比例显著高于安慰剂组, 且患者的生活质量也有明显改善。此外, Sonidegib 在另一项研究中同样展现了良好的疗效, 尤其是在那些对其他治疗方案无反应的患者中, 显示出其作为二线治疗的潜力^[28]。

值得注意的是, 这些抑制剂的疗效并非在所有患者中均一致, 部分患者可能在较短时间内出现疾病进展, 这引发了对个体化治疗的进一步研究。临床试验结果表明, Hh 信号通路抑制剂能有效控制眼睑 BCC, 尤其在早期识别和及时干预的情况下, 能够显著改善患者预后。

2.7 Hh 信号通路抑制剂的不良反应与耐药性 尽管 Hh 信号通路抑制剂在眼睑 BCC 的治疗中显示出良好的临床疗效, 但其不良反应和耐药性问题同样不容忽视。临床试验中, 不少患者报告了各种副作用, 最常见的包括肌肉痉挛、疲劳、恶心、腹泻和味觉改变等^[29]。这些不良反应虽然通常为轻至中度, 但在某些患者中可能导致治疗中断或剂量调整, 因此需要密切监测。

耐药性是 Hh 信号通路抑制剂治疗中的一个重要问题。研究表明, 部分患者在接受治疗一段时间后出现了耐药现象, 主要表现为肿瘤的进展或复发。耐药机制可能与肿瘤细胞内信号通路的重新激活、基因突变(如 SMO 基因突变)或其他信号通路的交叉激活有关。这些机制的明确有助于开发新的治疗策略, 例如联合用药或寻找新的靶向药物, 以克服耐药性并提高治疗效果^[30]。

因此, 在临床应用 Hh 信号通路抑制剂时, 需综合考虑患者的个体差异及其可能的不良反应, 制定合理的治疗方案, 并在治疗过程中进行积极的监测和管理, 以提高患者的耐受性和治疗效果。

2.8 Hh 信号通路抑制剂治疗效果的个体差异

Hh 信号通路抑制剂在眼睑 BCC 治疗中的效果并非一致, 个体差异在很大程度上影响了治疗结果。这种差异

可能源于多种因素, 包括患者的遗传背景、肿瘤的生物学特性、既往治疗经历及合并症等^[31]。

首先, 患者的遗传背景可能直接影响 Hh 信号通路的活性及对抑制剂的反应。例如, 某些基因突变可能使肿瘤细胞对 Hh 信号通路抑制剂产生内源性耐药性。此外, 肿瘤的分子特征, 如 Hh 信号通路的激活程度, 也可能影响治疗效果。研究发现, Hh 信号通路高度活跃的肿瘤通常对抑制剂反应良好, 而低活性的肿瘤则可能对治疗产生抵抗^[32]。

其次, 患者的既往治疗经历也会影响 Hh 信号通路抑制剂的疗效。对于曾接受过其他治疗的患者, 肿瘤细胞可能已经通过多种机制适应了治疗, 从而影响对新药的反应。此外, 合并症的存在可能限制了药物的使用, 并影响患者的整体健康状况, 进而影响治疗效果。

因此, 针对不同患者的个体差异, 制定个性化的治疗方案显得尤为重要。通过基因检测和肿瘤特征分析, 可以为患者选择最合适的 Hh 信号通路抑制剂, 从而提高治疗成功率。未来的研究应聚焦于揭示这些个体差异的生物学机制, 并探索如何通过精准医学的方法来优化眼睑 BCC 的治疗。

3 Hh 信号通路抑制剂的应用挑战

Hh 信号通路抑制剂在眼睑 BCC 治疗中展现了良好的前景, 但其应用过程中面临着多重挑战。深入分析这些挑战并提出相应的解决方案, 对于提高 Hh 信号通路抑制剂的临床应用价值至关重要。

3.1 适应证的选择 某些患者可能因肿瘤的生物学特性或合并症而对 Hh 信号通路抑制剂产生抵抗。此外, 患者的年龄、整体健康状况及肿瘤的分期等因素也需综合考虑。因此, 适应证的选择不仅需要基于肿瘤的特征, 还应结合患者的个体化情况进行评估^[33]。临床医生在选择适应证时, 应对 Hh 信号通路抑制剂的疗效与安全性进行全面评估, 以确保患者能够从中获益。

3.2 治疗方案的优化 不同患者对治疗的反应存在差异, 这使得标准化的治疗方案可能无法满足所有患者的需求。因此, 个体化治疗方案的制定显得尤为重要。临床医生需根据患者的具体情况, 如肿瘤的大小、位置及患者的生理特征等, 调整 Hh 信号通路抑制剂的剂量和给药频率。此外, 结合其他治疗方式, 如手术、放疗或化疗, 可能会进一步增强治疗效果。然而, 治疗方案的优化不仅依赖于临床经验, 还需要大量的临床试验数据支持, 以确保在提高疗效的同时, 降低不良反应的风险^[34]。

4 Hh 信号通路抑制剂的前景展望

4.1 临床应用的前景 Hh 信号通路在 BCC 中的重要性使得其抑制剂成为一种有效的治疗选择。当前, 已批准的 Hh 信号通路抑制剂如 Vismodegib 和 Sonidegib 在临床上显示了对晚期和复发 BCC 患者的疗效。尽管这些药物在某些患者中取得了一定的成功, 但在应对耐药性肿瘤方面效果有限, 表明需要对 Hh 信号通路的机制进行更深入的研究, 以提高治疗效果。此外, 临床试验的持续开展将帮助识别更广泛的适应证和潜在的组合疗法, 尤其是与其他治疗方式结合使用时, 例如化疗或免疫治疗, 这样可以增强抗肿瘤效果并克服耐药性^[35]。

同时, 临床应用中的安全性和耐受性也是关键考虑因素。Hh 抑制剂的使用可能伴随一些副作用, 因此在临床实践中需要对患者的个体差异进行评估, 以制定个性化的

治疗方案。通过优化治疗方案,可以提高患者的依从性和整体治疗效果。

4.2 基础研究的深入 基础研究在 Hh 信号通路抑制剂的开发中发挥着至关重要的作用。目前,研究者们正在探索 Hh 信号通路的非经典激活机制和耐药机制,以期寻找新的治疗靶点。此外,研究表明,Hh 信号通路与肿瘤微环境的相互作用也为新的治疗策略提供了线索。例如,Hh 通路不仅在细胞增殖和存活中发挥作用,还可能在肿瘤免疫逃逸中扮演角色^[36]。这些发现推动了针对 Hh 信号通路与免疫系统相互作用的研究,设想通过联合疗法来提高疗效。基础研究还涵盖了对 Hh 抑制剂的耐药性机制的探讨,包括肿瘤细胞中相关基因的突变及其对药物敏感性的影响。对这些机制的理解将为开发新一代 Hh 抑制剂提供方向,旨在克服现有治疗的局限性。

4.3 政策与市场的影响 Hh 信号通路抑制剂的临床应用受到多种政策和市场因素的影响。目前,全球范围内对抗肿瘤药物的监管趋向于严格,以确保药物的安全性和有效性。因此,Hh 信号通路抑制剂在上市前需经过严格的临床试验,这对药物的研发和上市时间构成挑战。市场上对 Hh 抑制剂的需求也在不断增长,尤其是在 BCC 等常见皮肤癌的治疗中,患者的用药需求推动了制药公司对 Hh 信号通路抑制剂的投资与研发^[37-38]。此外,患者人群中对个体化治疗方案的需求日益上升,促使制药公司开发针对特定基因突变或耐药机制的定制化药物,这为市场带来了新的机遇。总之,Hh 信号通路抑制剂的前景展望充满希望,但仍需在基础研究、临床应用和政策支持等多方面共同努力,以实现最优的治疗效果。

5 未来研究方向

5.1 新型 Hh 信号通路抑制剂的开发 在眼睑 BCC 的治疗中,Hh 信号通路抑制剂的应用展现出良好的临床前景。然而,现有的抑制剂在疗效及副作用方面仍存在改进的空间。首先,针对现有抑制剂的化学结构进行优化,可能会提高其选择性和活性,从而减少对正常细胞的影响。其次,通过对 Hh 信号通路相关靶点的深入研究,发掘新的小分子抑制剂,可能会为 BCC 的治疗提供更多选择^[39]。此外,利用现代化的高通量筛选技术,可以迅速筛选出具有潜在抑制作用的化合物,加速新药的发现和开发过程。在新型抑制剂的开发过程中,研究者应特别关注药物的生物相容性和药代动力学特性,确保新药在临床应用中的安全性和有效性。同时,考虑到药物耐药性的问题,研究者可以探索组合用药策略,将新型 Hh 抑制剂与其他抗肿瘤药物联合使用,以期克服耐药性,提高治疗效果。通过这些多方位的策略,新型 Hh 信号通路抑制剂的开发将为眼睑 BCC 的治疗提供更为有效的武器。

5.2 联合治疗策略的探索 随着对眼睑 BCC 生物学特性的深入理解,联合治疗策略逐渐成为研究的热点。联合治疗的策略可以包括将 Hh 抑制剂与化疗、放疗或免疫疗法等其他治疗方式结合使用。例如,化疗药物可以通过不同的机制抑制肿瘤细胞的增殖,而 Hh 信号通路抑制剂则可以通过阻断特定的信号传导路径,二者的结合可能会产生协同作用。此外,免疫疗法的引入也为 BCC 的治疗提供了新的思路,通过激活机体的免疫系统来识别和清除肿瘤细胞,与 Hh 抑制剂联合使用有望提高治疗的成功率^[40]。

5.3 基因组学在 BCC 治疗中的应用 基因组学的快速发展为眼睑 BCC 的研究和治疗开辟了新的方向。通过对

BCC 患者肿瘤组织进行基因组测序,研究者探索 BCC 的分子特征和遗传易感性,以期发现新的靶点和生物标志物^[41]。基因组学不仅可以帮助识别潜在的治疗靶点,还可以用于预测患者对 Hh 信号通路抑制剂的反应。此外,基因组学还可以在耐药性研究中发挥重要作用,通过分析耐药患者的基因组特征,研究者可以揭示耐药机制,进而开发出新的治疗策略。

6 小结

近年来,Hh 信号通路抑制剂在眼睑 BCC 治疗中的应用逐渐引起了临床研究者和肿瘤学家的关注。Hh 信号通路作为肿瘤发生发展的重要调节机制,其抑制剂的引入为 BCC 患者提供了新的治疗选择,尤其是对于那些对手术、放疗或其他化疗方案无效的患者而言。Hh 信号通路抑制剂在临床应用中表现出了良好的治疗效果,然而,耐药性问题的出现却成为了其临床推广的一大障碍。耐药性不仅影响了患者的长期预后,也使得治疗方案的选择更加复杂。理解耐药机制的生物学基础,评估个体患者的基因组特征,以及探索与其他治疗方法的联合使用,都是未来研究的重要方向。此外,患者的个体差异在 BCC 治疗中同样扮演着重要角色。不同患者在肿瘤生物学特征、免疫状态及药物代谢等方面的差异,可能导致对 Hh 抑制剂的反应各异。因此,个性化医疗在 BCC 治疗中的应用显得尤为重要。当前的研究应致力于新型 Hh 信号通路抑制剂的开发,这些新药物可能具有更好的疗效和更低的耐药性风险。同时,联合治疗策略的优化也需要进一步探讨。

总的来说,Hh 信号通路抑制剂在眼睑 BCC 的治疗中展现了良好的应用前景,但也面临着耐药性和个体差异的挑战。未来的研究应聚焦于新型抑制剂的研发与治疗策略的优化,推动 BCC 治疗向个性化、精准化方向发展,以提升患者的生存率和生活质量。在这一过程中,跨学科的合作以及临床与基础研究的有效结合将是实现这一目标的重要保障。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

参考文献

[1] Bhateja P, Cherian M, Majumder S, et al. The Hedgehog Signaling Pathway: A Viable Target in Breast Cancer? *Cancers (Basel)*, 2019, 11(8):1126.
[2] Xu Y, Song S, Wang Z, et al. The role of hedgehog signaling in gastric cancer: molecular mechanisms, clinical potential, and perspective. *Cell Commun Signal*, 2019,17(1):157.
[3] Jain R, Dubey SK, Singhvi G. The Hedgehog pathway and its inhibitors: Emerging therapeutic approaches for basal cell carcinoma. *Drug Discov Today*, 2022,27(4):1176-1183.
[4] Nair B, Kamath AJ, Pradeep G, et al. Unveiling the role of the Hedgehog signaling pathway in chronic liver disease: Therapeutic insights and strategies. *Drug Discov Today*, 2024,29(8):104064.
[5] Alkeraye SS, Alhammad GA, Binkhonain FK. Vismodegib for Basal Cell Carcinoma and Beyond: What Dermatologists Need to Know. *Cutis*, 2022,110(3):155-158.
[6] Nguyen NM, Cho J. Hedgehog Pathway Inhibitors as Targeted Cancer Therapy and Strategies to Overcome Drug Resistance. *Int J Mol Sci*,2022,23(3)1733.
[7] Liu YB, He LM, Sun M, et al. A sterol analog inhibits hedgehog pathway by blocking cholesterylation of smoothened. *Cell Chem Biol*, 2024,31(7):1264-1276.e7.
[8] Heath MS, Bar A. Basal Cell Carcinoma. *Dermatol Clin*, 2023,

41(1):13–21.

[9] Peris K, Fargnoli MC, Kaufmann R, et al. European consensus–based interdisciplinary guideline for diagnosis and treatment of basal cell carcinoma–update 2023. *Eur J Cancer*, 2023,192;113254.

[10] Untaaveesup S, Srichana P, Techataweewan G, et al. Prevalence of genetic alterations in basal cell carcinoma patients resistant to Hedgehog pathway inhibitors: a systematic review. *Ann Med*, 2025, 57(1):2516701.

[11] Nicoletti G, Saler M, Moro U, et al. Dysembryogenetic pathogenesis of basal cell carcinoma: the evidence to date. *Int J Mol Sci*, 2024,25(15):8452.

[12] Peillex D, Passemard L, Magnin B, et al. The role of surgery after remission of nonsystemic extensive periorbital basal cell carcinoma treated by vismodegib: a systematic review. *Dermatol Surg*, 2022, 48(9):905–911.

[13] Zhong L, Lu QY, Lu PR. Subcutaneous pedicled propeller flap technique for microscopic reconstruction of eyelid defects. *Int J Ophthalmol*, 2023,16(7):1047–1052.

[14] Eren MA, Gündüz AK. Demographic features and histopathological diagnosis in primary eyelid tumors: results over 19 years from a tertiary center in Ankara, Turkey. *Int J Ophthalmol*, 2020,13(8):1287–1293.

[15] Farberg AS, Portela D, Sharma D, et al. Evaluation of the tolerability of hedgehog pathway inhibitors in the treatment of advanced basal cell carcinoma: a narrative review of treatment strategies. *Am J Clin Dermatol*, 2024,25(5):779–794.

[16] Jiang J. Hedgehog signaling mechanism and role in cancer. *Semin Cancer Biol*, 2022,85:107–122.

[17] Wilson M, Johnson RP, Senft SC, et al. Advanced basal cell carcinoma: What dermatologists need to know about treatment. *J Am Acad Dermatol*, 2022,86(6s):S14–S24.

[18] Di Fiore A, Bellardinelli S, Pirone L, et al. KCTD1 is a new modulator of the KCASH family of Hedgehog suppressors. *Neoplasia*, 2023,43:100926.

[19] Cierpikowski P, Leszczyszyn A, Bar J. The Role of Hedgehog Signaling Pathway in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Cells*, 2023,12(16):2083.

[20] Chow RY, Levee TM, Kaur G, et al. MTOR promotes basal cell carcinoma growth through atypical PKC. *Exp Dermatol*, 2021,30(3):358–366.

[21] Giammona A, Crivaro E, Stecca B. Emerging Roles of Hedgehog Signaling in Cancer Immunity. *Int J Mol Sci*,2023,24(2):1321.

[22] Wang J, Cheng H, Zhao XY, et al. Imperatorin suppresses aberrant hedgehog pathway and overcomes smoothened antagonist resistance via STAT3 inhibition. *Drug Des Devel Ther*, 2024,18:5307–5322.

[23] Dukes MW, Bajema EA, Whittemore TJ, et al. Delivery of Targeted Co(III)–DNA Inhibitors of Gli Proteins to Disrupt Hedgehog Signaling. *Bioconjug Chem*, 2022,33(4):643–653.

[24] Brancaccio G, Pea F, Moscarella E, et al. Sonidegib for the Treatment of Advanced Basal Cell Carcinoma. *Front Oncol*,2020,10:582866.

[25] Mengistu BA, Tsegaw T, Demessie Y, et al. Comprehensive review of drug resistance in mammalian cancer stem cells; implications for cancer therapy. *Cancer Cell Int*, 2024,24(1):406.

[26] Villani A, Cinelli E, Fabbrocini G, et al. Hedgehog inhibitors in the treatment of advanced basal cell carcinoma: risks and benefits. *Expert Opin Drug Saf*, 2020,19(12):1585–1594.

[27] Wen J, Hadden MK. Affinity–based protein profiling identifies vitamin D3 as a heat shock protein 70 antagonist that regulates hedgehog transduction in murine basal cell carcinoma. *Eur J Med Chem*, 2022, 228:114005.

[28] Gutzmer R, Schulze HJ, Hauschild A, et al. Effectiveness, safety and utilization of vismodegib in locally advanced basal cell carcinoma under real–world conditions in Germany – The non–interventional study NIELS. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021,35(8):1678–1685.

[29] Ravipati A, Pradeep T, Nouri K. Beyond the Label: Real–World Side Effects Experienced With FDA–Approved Drugs for Non–Melanoma Skin Cancers. *J Drugs Dermatol*, 2024,23(5):301–305.

[30] Booker BE, Steg AD, Kovac S, et al. The use of hedgehog antagonists in cancer therapy: a comparison of clinical outcomes and gene expression analyses. *Cancer Biol Ther*, 2020,21(10):873–883.

[31] Küçüküven MB, Çelebi–Saltık B. Different aspects of head and neck squamous cell carcinoma: cancer stem cells, their niche and targeted therapy. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2021,16(3):286–306.

[32] Cebolla–Verdugo M, Llamas–Segura C, Velasco–Amador JP, et al. Understanding and managing locally advanced basal cell carcinoma: insights into pathogenesis, therapeutic strategies, and the role of hedgehog pathway inhibitors. *Ital J Dermatol Venerol*, 2024,159(5):530–542.

[33] Hoorens I, van Coile L, Jacobs C, et al. Systemic treatment of advanced basal cell carcinoma: how to critically evaluate value for patient and society? *Ther Adv Med Oncol*, 2022,14:17588359221141762.

[34] Niculet E, Craescu M, Rebegea L, et al. Basal cell carcinoma: Comprehensive clinical and histopathological aspects, novel imaging tools and therapeutic approaches (Review). *Exp Ther Med*, 2022,23(1):60.

[35] Wang X, Wang T, Song X, et al. Current Status of Hedgehog Signaling Inhibitors. *Curr Top Med Chem*, 2024,24(3):243–258.

[36] Feng ZF, Zhu SS, Li WR, et al. Current approaches and strategies to identify Hedgehog signaling pathway inhibitors for cancer therapy. *Eur J Med Chem*, 2022,244:114867.

[37] Gambini D, Passoni E, Nazzaro G, et al. Basal cell carcinoma and hedgehog pathway inhibitors: focus on immune response. *Front Med (Lausanne)*, 2022,9:893063.

[38] Lear JT, Morris LM, Ness DB, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Hedgehog pathway inhibitors used in the treatment of advanced or treatment–refractory basal cell carcinoma. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2023,16(12):1211–1220.

[39] Elmer DP, Stockmaier G, Grund–Gröschke S, et al. Cooperative Hedgehog/GLI and JAK/STAT signaling drives immunosuppressive tryptophan/kynurenine metabolism via synergistic induction of IDO1 in skin cancer. *Cell Commun Signal*, 2025,23(1):91.

[40] Attal ZG, Shalata W, Soklakova A, et al. Advanced and metastatic non – melanoma skin cancer: epidemiology, risk factors, clinical features, and treatment options. *Biomedicines*, 2024,12(7):1448.

[41] Dukes MW, Meade TJ. Modulation of hedgehog signaling for the treatment of basal cell carcinoma and the development of preclinical models. *Biomedicines*, 2022,10(10):2376.