

Cyclin D1 与 p53 的差异表达在眼睑肿瘤诊断与预后中的价值

马敏丽¹, 张静静¹, 刘莹¹, 宋鸿艳¹, 林芳², 马琦³

引用: 马敏丽, 张静静, 刘莹, 等. Cyclin D1 与 p53 的差异表达在眼睑肿瘤诊断与预后中的价值. 国际眼科杂志, 2026, 26(3): 511-517.

作者单位: (830013) 中国新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市, 新疆四七四医院¹ 病理科; ²眼科; ³(830054) 中国新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市, 新疆医科大学第一附属医院 新疆医科大学临床医学研究院

作者简介: 马敏丽, 女, 硕士, 主管技师, 研究方向: 肿瘤病理学。
通讯作者: 马琦, 女, 博士, 副研究员, 研究方向: 肿瘤病理学。
maqi1212@126.com

收稿日期: 2025-07-24 修回日期: 2026-01-16

摘要

目的: 探讨 Cyclin D1 与 p53 的差异表达在眼睑肿瘤诊断与预后中的价值。

方法: 采用回顾性研究设计, 选取 2018 年 3 月至 2023 年 3 月于我院行手术切除的眼睑肿瘤患者为研究对象, 依据肿瘤性质分为良性组和恶性组。收集两组患者临床资料; 借助 GEO 数据库获取眼睑肿瘤相关基因数据, 运用 Sangerbox 3.0 平台绘制火山图并完成 KEGG 富集分析。通过免疫组化检测组织中 Cyclin D1、p53 和 BAX 表达水平, 采用 Spearman 分析其与临床特征相关性; 通过 Logistic 回归分析预后的影响因素。

结果: 本研究共纳入眼睑肿瘤患者 69 例 78 眼, 依据肿瘤性质分为良性组 37 例 41 眼和恶性组 32 例 37 眼。两组患者组织学分型、TNM 分期、有无脉管侵犯、有无分化和有无局部浸润比较均有差异 (均 $P < 0.05$)。良性肿瘤中, 色素痣 11 眼 (27%)、血管瘤 9 眼 (22%)、鳞状细胞乳头状瘤 5 眼 (12%)、表皮样囊肿 5 眼 (12%)、脂溢性角化病 4 眼 (10%)、神经纤维瘤 3 眼 (7%)、钙化上皮瘤和黄色瘤均为 2 眼 (5%); 恶性肿瘤中, 基底细胞癌 18 眼 (49%)、睑板腺癌 8 眼 (22%)、鳞状细胞癌 5 眼 (14%)、皮脂腺癌 4 眼 (11%)、淋巴瘤和恶性黑色素瘤均为 1 眼 (3%)。随访日期截止至 2025 年 3 月, 良性组患者 2 a 生存率 (95%) 明显高于恶性组 (78%) ($P < 0.05$)。生物信息学分析共筛选出 Cyclin D1、p53 和 BAX 等 4 103 个差异基因, 主要涉及 p53 信号通路和钙等信号通路。Spearman 分析结果显示, 局部浸润 ($r_s = 0.71$, $P < 0.05$) 和 TNM 期 ($r_s = 0.73$, $P < 0.05$) 与 Cyclin D1 相关; 局部浸润 ($r_s = 0.76$, $P < 0.05$) 和组织学分型 ($r_s = 0.65$, $P < 0.05$) 与 p53 相关。Logistic 回归结果显示, Cyclin D1、p53、TNM 期和局部浸润为预后风险因素。经 ROC 曲线分析显示, 上述四个指标联合检测的预测价值最高 (AUC=0.83)。

结论: Cyclin D1 和 p53 高表达可作为眼睑肿瘤良恶性鉴别

及预后评估的分子标志物, 二者与 TNM 分期和局部浸润联合检测对预后具有较高预测价值。

关键词: 眼睑肿瘤; Cyclin D1; p53

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2026.3.26

Diagnostic and prognostic value of differential expression of Cyclin D1 and p53 in eyelid tumors

Ma Minli¹, Zhang Jingjing¹, Liu Ying¹, Song Hongyan¹, Lin Fang², Ma Qi³

¹Department of Pathology; ²Department of Ophthalmology, Xinjiang 474 Hospital, Urumqi 830013, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China; ³The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University; Clinical Medical Research Institute of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Ma Qi. The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University; Clinical Medical Research Institute of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. maqi1212@126.com

Received: 2025-07-24 Accepted: 2026-01-16

Abstract

• **AIM:** To investigate the diagnostic and prognostic value of differential expression of Cyclin D1 and p53 in eyelid tumors.

• **METHODS:** This retrospective study enrolled patients who underwent surgical resection for eyelid tumors at our hospital between March 2018 and March 2023. Participants were categorized into benign and malignant groups based on tumor characteristics. Clinical data were collected. Genetic data for eyelid tumors were obtained from the GEO database, and differential gene analysis, including volcano plot visualization and KEGG pathway enrichment analysis, was performed using the Sangerbox 3.0 platform. Immunohistochemistry was used to detect the expression levels of Cyclin D1, p53, and BAX in tissue samples. Correlations with clinical features were analyzed using Spearman analysis, and prognostic factors were identified via Logistic regression analysis.

• **RESULTS:** This study included 69 patients with eyelid tumors (78 eyes), categorized into a benign group (37 patients, 41 eyes) and a malignant group (32 patients, 37 eyes) based on tumor characteristics. There were significant differences between the two groups in histological subtype, TNM staging, vascular invasion,

differentiation status, and local infiltration (all $P < 0.05$). Among benign tumors: pigmented nevi in 11 eyes (27%), hemangiomas in 9 eyes (22%), squamous cell papillomas in 5 eyes (12%), epidermoid cysts in 5 eyes (12%), seborrheic keratoses in 4 eyes (10%), neurofibromas in 3 eyes (7%), and both calcifying epithelioma and xanthelasma in 2 eyes each (5%); among malignant tumors: basal cell carcinoma in 18 eyes (49%), meibomian gland carcinoma in 8 eyes (22%), squamous cell carcinoma in 5 eyes (14%), sebaceous gland carcinoma in 4 eyes (11%), lymphoma and malignant melanoma each in 1 eye (3%). At the follow-up cutoff date of March 2025, the 2-year survival rate in the benign group (95%) was significantly higher than that in the malignant group (78%; $P < 0.05$). Bioinformatics analysis identified 4 103 differentially expressed genes, including Cyclin D1, p53, and BAX, which were predominantly involved in pathways such as the p53 signaling pathway and calcium-related signaling. Spearman analysis revealed that local invasion ($r_s = 0.71$, $P < 0.05$) and TNM stage ($r_s = 0.73$, $P < 0.05$) correlated with Cyclin D1 expression; local invasion ($r_s = 0.76$, $P < 0.05$) and histological subtype ($r_s = 0.65$, $P < 0.05$) correlated with p53 expression. Logistic regression results indicated that Cyclin D1, p53, TNM staging, and local invasion were prognostic risk factors. ROC curve analysis demonstrated that the combined detection of these four indicators had the highest predictive value for prognosis (AUC=0.83).

• **CONCLUSION:** High expression of cyclin D1 and p53 serves as molecular markers for distinguishing benign from malignant eyelid tumors and assessing prognosis. Combined detection of these markers with TNM staging and local invasion demonstrates high predictive value for prognosis.

• **KEYWORDS:** eyelid tumor; Cyclin D1; p53

Citation: Ma ML, Zhang JJ, Liu Y, et al. Diagnostic and prognostic value of differential expression of Cyclin D1 and p53 in eyelid tumors. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2026, 26(3): 511-517.

0 引言

眼睑肿瘤是指机体在多种致癌因素影响下,眼球屏障上的细胞基因失控,导致眼睑皮肤、腺体及其附属结构的异常增生性疾病^[1]。眼睑肿瘤种类繁多,临床上主要将其分为良性肿瘤和恶性肿瘤,其中良性肿瘤以血管瘤和色素痣等为代表,通常生长缓慢、边界清晰,较少发生恶变;而以基底细胞癌和皮脂腺癌为代表的恶性肿瘤,具有较强的局部侵袭性且易发生转移^[2]。目前,眼睑肿瘤早期以局部切除联合激光消融为主,可精准清除病灶并最大限度保留眼睑功能,兼具微创性和低并发症优势^[3]。晚期因肿瘤深层浸润或转移,需根治性切除联合放化疗,但轻则易导致不可逆性眼睑缺损及视觉功能异常,重则引发睑球黏连及骨髓抑制诱发重症感染,最终显著缩短生存期^[4]。鉴于眼睑肿瘤早期症状隐匿导致确诊延迟,故早期精准诊断是改善预后的关键。

当前,眼睑肿瘤作为眼科疾病中相对罕见的实体瘤类

型,尽管其整体发病率较低导致研究资源受限,其分子机制研究仍显著滞后。但鉴于 p53 和 Cyclin D1 已被证实是肺癌、乳腺癌等多种肿瘤发生发展的关键调控因子,而眼睑肿瘤作为肿瘤疾病的重要组成部分,其生物学行为与分子机制或其他部位肿瘤存在共性,故推测二者在眼睑肿瘤中同样具有关键病理意义^[5-6]。p53 蛋白属于细胞凋亡因子,在组织内缺失或突变是细胞发生恶性病的关键步骤,在多种恶性肿瘤中呈高表达状态^[7]。Cyclin D1 作为 G1/S 期转换的核心调控因子,通过促进细胞增殖和抑制凋亡双重机制参与肿瘤发生发展过程^[8]。既往研究证实,二者的异常表达与肿瘤的病理分级、淋巴结转移及患者生存率显著相关^[9-10]。然而,其在眼睑肿瘤中的表达谱系、诊断价值及预后意义尚不明确。基于此,本研究旨在探究 Cyclin D1 和 p53 在眼睑良恶性肿瘤中的差异表达模式,评估其鉴别诊断及预后预测价值,为优化临床决策提供分子依据。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性分析 2018 年 3 月至 2023 年 3 月在新疆四七四医院行手术切除的眼睑肿瘤患者临床资料,依据肿瘤性质分为良性组和恶性组。纳入标准:(1)符合《实用眼科学》^[11]的诊断标准,且经病理组织活检确诊;(2)术前均未接受化疗、放疗和免疫治疗;(3)认知功能正常,资料齐全。排除标准:(1)合并患有胃癌、肝癌及肺癌等其他恶性肿瘤疾病;(2)合并自身免疫性疾病者。本研究取得医学伦理委员会审查批准。所有参与者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 手术方法 全身麻醉下常规 2% 碘酒消毒眼部,术区采用常规流程消毒并铺无菌巾,以 1:2000 庆大霉素稀释液冲洗结膜囊。根据肿瘤良恶性性质实施差异化的切除原则:良性肿瘤于瘤体肉眼边界外 2 mm 行全层 V 形切除;恶性肿瘤则在瘤体肉眼边界外 ≥ 5 mm 处画线,用 Allmen 沿眼睑肿物全层切除眼睑或扩大切除眼睑。切除的组织全部标记送术后病理检查,以最终确诊并评估切缘状态。全层创面给予止血,检查创面无活动性出血后,根据眼睑缺损范围,于上睑外侧及外眦区域设计并形成任意皮瓣,松解周围组织后向内转移覆盖缺损区,以 6-0 缝线固定内眦部,外眦部皮肤与肌层对位行间断及连续缝合,7-0 缝线闭合皮肤切口并重建外眦角。术毕术眼涂抗生素眼膏并包扎。

1.2.2 生物信息学筛选核心基因 借助 GEO 数据库搜索眼睑肿瘤相关的基因。筛选条件为人类种属,含有眼睑肿瘤组织和正常眼睑组织。最后检索得到基因芯片为 GSE103439,通过 Sangerbox 3.0 平台对数据进行分析与筛选,筛选条件为 $P < 0.05$ 且 $|\log FC| \geq 1$,将 $\log FC \geq 1$ 定义为上调,反之下调,从而获得差异基因,并将其绘制成火山图和 KEGG 气泡图。

1.2.3 HE 染色 将组织样本经 10% 中性福尔马林固定 24 h,常规梯度乙醇脱水、二甲苯透明及石蜡包埋后,制成 4 μ m 厚连续切片。切片经二甲苯脱蜡、梯度乙醇水化后,采用苏木精染色 5 min,流水稍洗,1% 盐酸乙醇分化数秒,促蓝液返蓝,随后伊红染色 3 min。最后经梯度乙醇脱水、二甲苯透明,中性树胶封固,用于组织形态学观察。

1.2.4 免疫组化染色 将癌组织用 10%福尔马林浸泡,石蜡包埋,4 μm 厚连续切片,经二甲苯脱蜡、无水乙醇水化后,柠檬酸抗原修复液修复 20 min,使用过氧化氢进行阻断,磷酸缓冲液冲洗 5 min 后,滴加封闭液和 Cyclin D1、BAX 和 p53 一抗(购自迈新公司),4 °C 过夜。次日冲洗后,加入二抗孵育 30 min,经 3,3'-二氨基联苯胺显色,10%苏木精复染,无水乙醇脱水后,经二甲苯透明中性树胶封片。由 2 名病理医生进行阅片,每张切片在显微镜下选择 5 个视野清晰区域,各计数 100 个细胞。细胞染色程度:无染色(0 分)指细胞核/质无任何显色;浅黄色(1 分)为可见淡黄色着色但强度明显低于阳性对照;棕黄色(2 分)为清晰的中等强度着色;棕褐色(3 分)则为强烈的深棕色或褐黑色着色;阳性细胞占比:0 分:≤ 5%;1 分:>5%–25%;2 分:>25%–50%;3 分:>50%。结果取细胞染色得分×阳性细胞占比得分,乘积≥2 分为阳性,反之为阴性。

1.2.5 资料收集 收集所有患者的临床资料,包括年龄、性别、分化情况、眼部(左眼、右眼、双眼)、发病部位(上睑、下睑、上下睑)、局部浸润、脉管侵袭、组织学分型(结节型、混合型、其他)、TNM 分期(I、II、III)。其中眼睑恶性肿瘤的 TNM 分期参照美国癌症联合委员会(AJCC)第 8 版眼睑癌分期标准进行^[12],主要依据肿瘤(T)的大小与侵犯范围、区域淋巴结(N)转移情况及远处转移(M)状态进行综合判定。

1.2.6 观察指标及随访比较 两组患者组织内 Cyclin D1、BAX 和 p53 表达情况;分析 Cyclin D1、BAX 和 P53 表达与眼睑肿瘤患者临床病理特征的相关性;所有患者术后均通过电话和门诊复诊方式进行随访 2 a,统计患者生存情况,以死亡为终点事件,分析影响预后的危险因素,随访日期

截止至 2025 年 3 月。

统计学分析:采用 SPSS 25.0 和 Graphpad prism 8 软件统计分析数据,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较使用独立样本 *t* 检验;计数资料以 *n*(%)表示,组间比较用 χ^2 检验。通过 Spearman 相关分析 Cyclin D1、BAX 和 p53 与临床特征和预后的相关性;采用 Logistic 回归分析影响预后的因素;在单因素 Logistic 回归分析中,为减少在有限样本量下遗漏潜在重要变量的风险,将 $P < 0.10$ 作为变量初步筛选标准,进一步纳入多因素 Logistic 回归分析中,以控制混杂效应并确定危险因素,以 $P < 0.05$ 的标准保留特征。利用 GraphPad Prism 绘制 ROC 曲线下面积评估各风险因素的效能,采用约登指数计算 ROC 临界值,确定敏感性和特异性的最佳配对,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 本研究共纳入眼睑肿瘤患者 69 例 78 眼,依据肿瘤性质分为良性组 37 例 41 眼和恶性组 32 例 37 眼。两组患者年龄、性别、眼别和发病部位比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);而组织学分型、TNM 分期、有无脉管侵犯、有无分化情况和有无局部浸润比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 肿瘤基本分类情况 眼睑良性肿瘤 37 例 41 眼中,色素痣 11 眼(27%)、血管瘤 9 眼(22%)、鳞状细胞乳头状瘤 5 眼(12%)、表皮样囊肿 5 眼(12%)、脂溢性角化病 4 眼(10%)、神经纤维瘤 3 眼(7%)、钙化上皮瘤和黄色瘤均为 2 眼(5%)。32 例眼睑恶性肿瘤 37 眼中,基底细胞癌 18 眼(49%)、睑板腺癌 8 眼(22%)、鳞状细胞癌 5 眼(14%)、皮脂腺癌 4 眼(11%)、淋巴瘤和恶性黑色素瘤均为 1 眼(3%)。典型病理形态见图 1。

表 1 两组患者一般资料比较

| 指标 | | 良性组(<i>n</i> =37) | 恶性组(<i>n</i> =32) | <i>t</i> / χ^2 | <i>P</i> |
|--------------------------|-------|--------------------|--------------------|---------------------|----------|
| 年龄($\bar{x} \pm s$, 岁) | | 55.95±7.55 | 57.31±8.54 | 0.71 | 0.48 |
| 性别(例数) | 男 | 11 | 14 | 1.46 | 0.23 |
| | 女 | 26 | 18 | | |
| 眼别(例数) | 左眼 | 13 | 16 | 2.69 | 0.26 |
| | 右眼 | 20 | 11 | | |
| | 双眼 | 4 | 5 | | |
| 发病部位(眼) | 上睑 | 16 | 9 | 4.05 | 0.13 |
| | 下睑 | 13 | 20 | | |
| | 上下睑 | 12 | 8 | | |
| 组织学分型(眼) | 结节型 | 31 | 12 | 15.73 | 0.001 |
| | 混合型 | 1 | 7 | | |
| | 其他 | 9 | 18 | | |
| TNM 分期(眼) | I 期 | 15 | 6 | 6.11 | 0.047 |
| | II 期 | 19 | 17 | | |
| | III 期 | 7 | 14 | | |
| 脉管侵犯(眼) | 有 | 1 | 9 | 8.33 | 0.004 |
| | 无 | 40 | 28 | | |
| 分化情况(眼) | 有 | 1 | 23 | 32.57 | 0.001 |
| | 无 | 40 | 14 | | |
| 局部浸润(眼) | 有 | 2 | 29 | 43.87 | 0.001 |
| | 无 | 39 | 8 | | |

2.3 眼睑肿瘤生物信息学分析 通过分析 GSE103439 数据集,以识别 4 个疾病样本和 2 个正常样本之间眼睑肿瘤中的差异表达基因,共获得 4 103 个差异基因,其中 Cyclin D1 和 P53 等 2 531 个高表达差异基因,BAX 等 1 572 个低表达差异基因。KEGG 通路富集分析表明,眼睑肿瘤的关键靶点基因参与的前 10 条信号通路,主要涉及 PI3K-AKT 信号通路、钙信号通路、p53 信号通路、ECM-受体作用和 AGE-RAGE 等信号通路(图 2)。

2.4 两组患者 p53 和 BAX 及 Cyclin D1 表达情况 良性组内 p53 和 Cyclin D1 阳性表达率明显低于恶性组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。良性组 BAX 阳性表达率低于眼睑恶性组,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.5 两组患者生存率比较 良性组患者 1 a 生存率为(37/37,100%),恶性组 1 a 生存率为(30/32,94%),差异有统计学意义($P > 0.05$);良性组患者 2 a 生存率(35/37,95%)明显高于恶性组(25/32,78%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.6 Cyclin D1 和 BAX 及 p53 表达及临床特征与预后的相关性 Spearman 结果显示,局部浸润($r_s = 0.71, P < 0.05$)

和 TNM 期($r_s = 0.73, P < 0.05$)与 Cyclin D1 正相关,与生存期($r_s = 0.31, P < 0.05$)呈负相关;局部浸润($r_s = 0.76, P < 0.05$)和组织学分型($r_s = 0.65, P < 0.05$)与 p53 正相关,与生存期($r_s = -0.46, P < 0.05$)负相关。BAX 与局部浸润($r_s = 0.34, P < 0.05$)正相关,与其他指标关联较弱($P > 0.05$),见图 3。

2.7 Logistic 回归分析 单因素结果显示,局部浸润、Cyclin D1、p53、TNM 期、组织学分型、肿瘤类型和脉管侵犯可进一步纳入多因素回归分析。多因素回归结果显示,眼睑肿瘤患者 Cyclin D1、p53、TNM 期和局部浸润是影响眼睑肿瘤患者预后的危险因素,而组织学分型、肿瘤类型和脉管侵犯未显示影响预后,见表 3、4。

2.8 各预后风险因素对眼睑肿瘤患者预后的预测价值分析 基于回归分析筛选出来的 4 个预后危险因素在预测眼睑肿瘤患者预后的 AUC 分别为 Cyclin D1 (AUC = 0.61,95%CI:0.48-0.75)、p53 (AUC = 0.72,95%CI:0.59-0.84)、局部浸润 (AUC = 0.75,95%CI:0.63-0.87)、TNM 分期 (AUC = 0.68,95%CI:0.56-0.81) 和四者联合 (AUC = 0.83,95%CI:0.73-0.93),差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 5。

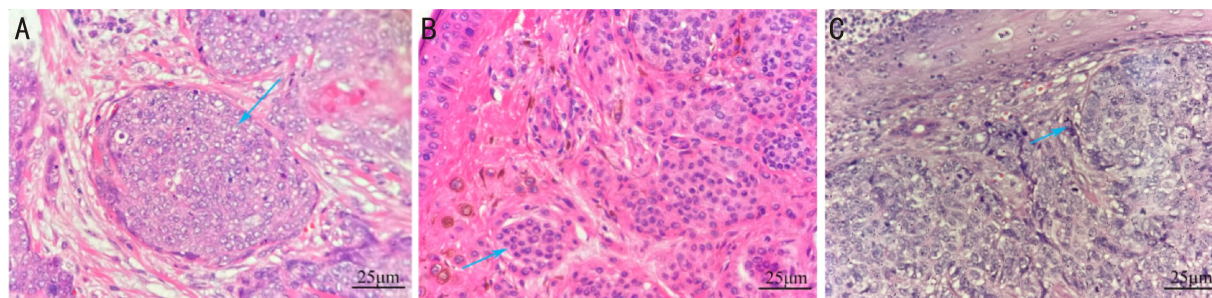


图 1 人眼睑组织病理学 HE 染色结果 A:睑板腺癌,蓝色箭头所示为腺泡状排列的癌细胞团,细胞内含脂性空泡,部分区域癌细胞呈条索状浸润分布;B:皮内痣,蓝色箭头所示为真皮内巢状聚集的痣细胞团,痣细胞呈巢状或团块状分布,细胞形态较一致、大小均匀,无明显异型性;C 基底细胞癌,蓝色箭头所示为肿瘤巢周边呈栅栏状排列的瘤细胞,可见间质收缩裂隙。

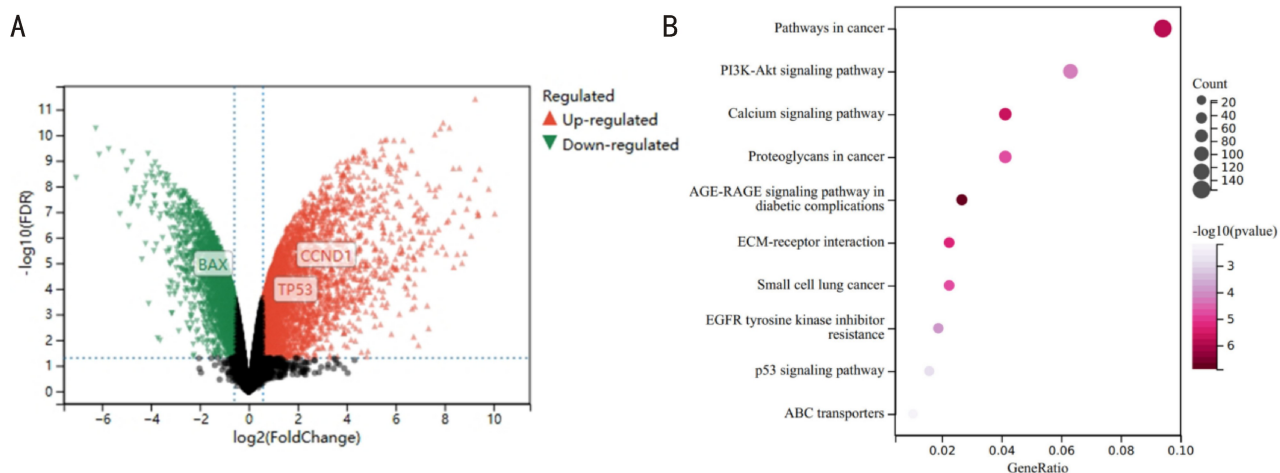


图 2 眼睑肿瘤差异表达基因分析 A:火山图;B:KEGG 富集分析。

表 2 两组患者 p53 和 BAX 及 Cyclin D1 表达情况

| 分组 | 眼数 | BAX 阳性 | Cyclin D1 阳性 | p53 阳性 |
|----------|----|---------|--------------|---------|
| 良性组 | 41 | 5 (12) | 16 (39) | 8 (20) |
| 恶性组 | 37 | 10 (27) | 23 (62) | 16 (43) |
| χ^2 | | 2.75 | 4.17 | 5.14 |
| P | | 0.097 | 0.041 | 0.023 |

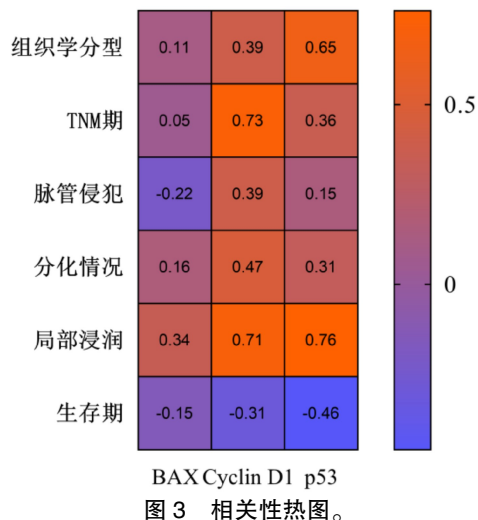


表 3 单因素 Logistic 回归分析

| 因素 | β | <i>S.E</i> | <i>Z</i> | <i>P</i> | <i>OR</i> (95% <i>CI</i>) |
|-----------|---------|------------|----------|----------|----------------------------|
| 局部浸润 | 2.85 | 1.1 | 2.6 | 0.01 | 17.26(2.01-148.03) |
| 组织学分型 | | | | | 1.00 |
| 结节型 | | | | | |
| 混合型 | 3.35 | 1.27 | 2.64 | 0.01 | 28.50(2.37-342.59) |
| 其他 | 2.36 | 1.13 | 2.08 | 0.04 | 10.56(1.15-97.10) |
| 分化 | 0.62 | 0.73 | 0.86 | 0.39 | 1.87(0.45-7.77) |
| Cyclin D1 | 2.09 | 0.77 | 2.72 | 0.01 | 8.12(1.79-36.81) |
| p53 | 1.62 | 0.76 | 2.12 | 0.03 | 5.06(1.13-22.57) |
| BAX | 1.32 | 0.84 | 1.57 | 0.12 | 3.74(0.72-19.50) |
| 肿瘤类型 | 1.59 | 0.84 | 1.88 | 0.06 | 4.90(0.94-25.59) |
| 脉管侵犯 | 1.97 | 0.8 | 2.48 | 0.01 | 7.20(1.51-34.33) |
| TNM 期 | | | | | 1.00 |
| I | | | | | |
| II | 1.61 | 0.35 | 20.88 | 0.001 | 5.02(2.51-10.02) |
| III | 1.93 | 1.52 | 1.61 | 0.20 | 6.89(0.35-135.53) |

表 4 多因素 Logistic 回归分析

| 因素 | β | <i>S.E</i> | <i>Z</i> | <i>P</i> | <i>OR</i> (95% <i>CI</i>) |
|-----------|---------|------------|----------|----------|----------------------------|
| 局部浸润 | 3.1 | 1.56 | 1.98 | 0.047 | 22.23(1.04-477.23) |
| 组织学分型 | | | | | 1.00 |
| 结节型 | | | | | |
| 混合型 | 0.58 | 0.35 | 2.75 | 0.097 | 1.79(0.90-3.55) |
| 其他 | 2.17 | 1.26 | 1.73 | 0.084 | 8.77(0.75-103.16) |
| Cyclin D1 | 1.06 | 0.51 | 4.32 | 0.038 | 2.89(1.06-7.84) |
| p53 | 1.32 | 0.66 | 4 | 0.046 | 3.74(1.03-13.65) |
| 脉管侵犯 | -0.09 | 1.04 | -0.09 | 0.929 | 0.91(0.12-6.96) |
| TNM 期 | | | | | 1.00 |
| I | | | | | |
| II | 3.36 | 1.56 | 2.16 | 0.031 | 28.81(1.36-612.11) |
| III | 0.87 | 0.45 | 3.74 | 0.053 | 2.39(0.99-5.77) |
| 肿瘤类型 | -0.87 | 1.39 | -0.62 | 0.532 | 0.42(0.03-6.39) |

表 5 各预后风险因素对眼睑肿瘤患者预后的预测价值分析

| 因素 | AUC | 95% <i>CI</i> | <i>P</i> | 敏感度(%) | 特异度(%) | 约登指数 |
|-----------|------|---------------|----------|--------|--------|-------|
| Cyclin D1 | 0.61 | 0.48-0.75 | 0.0485 | 65.63 | 56.76 | 22.39 |
| p53 | 0.72 | 0.59-0.84 | 0.002 | 62.50 | 81.08 | 43.58 |
| 局部浸润 | 0.75 | 0.63-0.87 | 0.001 | 65.63 | 83.78 | 49.41 |
| TNM 分期 | 0.68 | 0.56-0.81 | 0.009 | 43.75 | 86.49 | 30.24 |
| 四者联合 | 0.83 | 0.73-0.93 | 0.001 | 78.13 | 83.78 | 61.91 |

3 讨论

眼睑肿瘤作为眼周常见病变,其涵盖良恶性病变,不仅影响容貌,且恶性肿瘤更可致视力丧失甚至危及生命。眼睑解剖结构的特殊性使传统治疗面临挑战,广泛切除术易致角膜暴露等并发症,放疗存在视力损伤风险。早期病变因症状隐匿、易与霰粒肿混淆且病理鉴别困难,常延误至中晚期确诊。研究表明,p53 信号通路异常通过调控细胞周期、凋亡及自噬参与肿瘤进展与治疗抵抗,是潜在靶向治疗靶点^[12]。Cyclin D1 与 p53 作为关键调控因子,其表达水平与肿瘤侵袭、转移及 TNM 分期显著相关^[9]。

生物信息学结果显示,4 103 个差异基因主要涉及 p53 信号通路、钙信号通路及 AGE-RAGE 信号通路。相关研究表明,细胞周期与细胞癌变是相互关联的事件,细胞周期紊乱引起的细胞过度增殖可能是肿瘤发生的重要机制之一。其中 p53 信号通路由 p53 基因介导,其可感知 DNA 突变和损伤等细胞内外异常信号并调控上下游靶点,调节细胞周期、凋亡、衰老和 DNA 修复等方面改善细胞代谢和结构异常,从而抑制癌细胞的生长与扩散^[13]。p53 被认为是最易出现突变和诱发癌症发生发展的基因,野生型 p53 通过上调凋亡调控因子等促凋亡基因表达,从而阻滞细胞周期、促进细胞衰老及凋亡、抑制血管生成等,进而诱导癌变细胞死亡^[14]。p53 下游基因 Cyclin D1 是调控 G1-S 期转换的核心分子,其异常表达可缩短 G1 期到 S 期进程,诱导细胞癌变^[15]。Cyclin D1 高表达时能够抑制 p53 对 BAX 的转录激活作用,阻碍细胞凋亡进程,使肿瘤细胞得以存活和增殖^[16]。三者共同参与肿瘤发生发展过程,p53 信号通路作为核心枢纽,通过对 Cyclin D1 和 BAX 的调控,在细胞周期阻滞与凋亡之间维持平衡,一旦这种平衡被打破,将加速肿瘤的恶化。本研究结果显示,良性组中 Cyclin D1 和 p53 的阳性表达率明显低于恶性组,这提示 Cyclin D1 过表达状态可驱动细胞周期异常进展,促进肿瘤细胞增殖;而 p53 的异常激活或突变,则可能导致其抑癌功能丧失,无法有效调控细胞增殖与凋亡。二者在眼睑恶性肿瘤中高阳性表达率,说明其可能通过协同作用,共同参与眼睑肿瘤的恶变进程。但值得注意的是,BAX 阳性表达率在良性组虽低于恶性组,但未呈现统计学差异,这提示 BAX 在眼睑肿瘤发生中的作用可能更为复杂,并且存在其他调控机制参与其中。

本研究结果显示,Cyclin D1、p53、局部浸润和 TNM 分期是预后的危险因素。肿瘤的发生与 G1-S 期的失控紧密相关,Cyclin D1 的激活将刺激细胞周期依赖激素 4(CDK4)形成相关复合物,使成视网膜细胞易感基因(Rb)发生磷酸化,而磷酸化后的 Rb 失去了抑癌基因将使细胞周期停滞在 G1 期,使癌细胞无序增殖,形成更大的肿瘤负荷,进而影响患者预后^[17]。Cyclin D1 的过度表达能够激活 MMP9 介导细胞外基质降解、为肿瘤细胞突破基底膜向肌层或脂肪层侵袭,从而加剧局部浸润程度。Cyclin D1 的蛋白稳定性是其发挥促癌功能的关键。近期研究揭示,E3 泛素连接酶 MG53 可通过靶向降解 Cyclin D1 来抑制肿瘤生长^[18]。眼睑肿瘤中观察到的 Cyclin D1 高表达,可能源于其降解途径失调,导致其异常累积并持续驱动细胞周期,最终促进肿瘤进展。同时 Cyclin D1 通过上调血管生成因子诱导淋巴管新生,以及激活 P13K/

AKT 信号通路^[19],增强肿瘤细胞的迁移和侵袭能力,促使肿瘤细胞向远处转移,导致 TNM 分期升高。因此,Cyclin D1 表达水平越高,肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移能力越强,患者的局部浸润更为严重、TNM 分期越高,预后也就越差,使其成为眼睑肿瘤患者预后的危险因素。有研究表明,多数肿瘤的发生过程中发现 p53 基因发生突变,突变的 p53 基因将丧失抗癌作用,促进肿瘤的生长。当细胞发生 DNA 损伤、癌基因异常激活或紫外线等外源因素刺激时,p53 蛋白经多种结构修饰后形成四聚体,并与 p53 反应元件结合,促进促凋亡因子表达,从而阻滞细胞周期、促进细胞凋亡,进而诱导癌变细胞死亡^[7]。然而,在肿瘤发展过程中,p53 基因常发生突变,导致 p53 蛋白构象改变、功能丧失,无法有效执行上述抑癌功能,使得细胞能够绕过正常的生长调控机制,持续增殖并积累更多遗传变异,最终加速肿瘤的恶化进程,进而影响患者预后^[20]。p53 异常表达时,MMPs 表达上调,促进细胞外基质和基底膜的降解,使肿瘤细胞得以突破基底膜屏障,向邻近组织扩散,加剧局部浸润程度,导致肿瘤侵犯范围扩大,增加治疗难度,进而恶化患者预后^[21]。此外,p53 还参与调控肿瘤细胞的分化过程,突变型 p53 不仅无法发挥促进分化的作用,还可能干扰正常的分化信号通路,抑制分化相关基因表达,使肿瘤细胞保持未分化或低分化状态^[22]。因此,p53 的表达状态通过影响局部浸润程度和组织学分型,成为眼睑肿瘤患者预后的关键因素。本研究发现 Cyclin D1、p53、局部浸润和 TNM 分期联合检测的预测效能最高,这表明四者联合检测可整合分子病理与临床信息,弥补单一指标局限,从微观到宏观全面评估肿瘤恶性程度。

本研究关于 Cyclin D1 与 p53 高表达提示不良预后的发现,与 Kakkar 等^[9]在口腔鳞状细胞癌中的研究结论相吻合,表明这两种分子在不同解剖部位的上皮源性恶性肿瘤中均扮演着核心角色,具有一定的普适性。本研究揭示了 Cyclin D1 在包含睑板腺癌在内的更广泛眼睑恶性肿瘤谱系中的预后价值。尽管不同细胞周期蛋白在不同癌种中的作用可能存在特异性,但本研究的发现结合大量既往研究证实,Cyclin D1 作为 G1/S 期转换的核心调控因子,在多种上皮源性肿瘤中扮演着广谱的驱动角色,提示 Cyclin D1 或许是眼睑肿瘤中一个更具广谱性的驱动因子。此外,有研究确立了组织学分型等临床指标的预后价值,但未能整合关键的分子信息^[23]。而本研究的推进之处在于,证实了 Cyclin D1、p53 与临床指标联合检测的预测效能最高,其效能显著优于单一指标,表明将关键分子标志物嵌入传统临床分期系统,能够形成更为精准的预后判断工具,为眼睑肿瘤的个体化诊疗提供理论依据。

然而,本研究存在一定局限性:(1)恶性组中以基底细胞癌和睑板腺癌为主,其他类型样本量有限,因此研究结论更适用于阐释这两种最主要的眼睑恶性肿瘤。(2)良性组包含多种组织学类型,虽反映了临床实际,但可能影响与恶性组的直接可比性。此外,生物信息学分析采用的 GSE103439 数据集样本量有限且癌种单一,但我们选择 Cyclin D1 与 p53 进行验证主要基于它们在多种上皮源性肿瘤中作为核心调控因子的强有力文献支持^[24],这在一定程度上弥补了初步筛选的不足。除此之外,本研究的随访时间相对较短,尽管已观察到显著的生存差异,但更

长的随访时间将有助于确认这些分子标志物对患者长期生存率的预测价值,并可能发现与肿瘤晚期复发相关因素。未来研究方向应包括开展多中心、前瞻性队列研究,在扩大样本量的同时纳入更长期的随访数据,以进一步验证本研究的有效性,并探索其在不同人种和地域群体中的普适性。

综上所述,Cyclin D1 和 p53 在眼睑恶性肿瘤中高表达,与局部浸润、TNM 分期及组织学分型显著相关,且为预后风险因素。Cyclin D1、p53、局部浸润和 TNM 分期联合检测在眼睑肿瘤患者预后中具有良好的预测价值,为眼睑肿瘤的临床预后评估及精准干预提供了重要依据。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 马敏丽论文选题与修改,初稿撰写;张静静、刘莹、宋鸿艳、林芳文献检索,数据分析;马琦选题指导,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] 杨静,孙蕊,王林茹,等. 睑板结膜瓣在眼睑肿瘤术后眼睑后层缺损修复中的临床效果. 实用癌症杂志, 2022, 37(11):1899-1901.
- [2] Levinkron O, Schwalb L, Shoufani A, et al. Comparison of the clinical characteristics of benign and malignant eyelid lesions: an analysis of 1423 eyelid lesions, compared between ophthalmology department and plastics department. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2024, 262(2): 615-621.
- [3] 吴国海,余小妹. 眼睑肿瘤手术切除与 I 期修复的疗效观察. 国际眼科杂志, 2014, 14(8):1535-1536.
- [4] Han YY, Kong M, Luo Y, et al. Clinicopathological features of patients with wide local excision of eyelid malignant neoplasms; a more than five years retrospective study from China. BMC Ophthalmol, 2022, 22(1):436.
- [5] Cheng X, Sun Y, Highkin M, et al. Breast Cancer Mutations HER2V777L and PIK3CAH1047R Activate the p21-CDK4/6-Cyclin D1 Axis to Drive Tumorigenesis and Drug Resistance. Cancer Res, 2023, 83(17):2839-2857.
- [6] Tornesello ML. TP53 mutations in cancer: Molecular features and therapeutic opportunities (Review). Int J Mol Med, 2025, 55(1):7.
- [7] Song B, Yang P, Zhang SY. Cell fate regulation governed by p53: Friends or reversible foes in cancer therapy. Cancer Commun (Lond), 2024, 44(3):297-360.
- [8] Mehta R, Yadav R, Vatsgotra R. Role of cyclin D1 in glial tumors—a retrospective and observational study. Indian J Pathol Microbiol, 2023, 66(2):264-268.
- [9] Kakkar V, Sarin V, Chatterjee A, et al. Expression of cyclin-D1 and p53 as prognostic markers in treatment of oral squamous cell

- carcinoma. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg, 2022, 74(Suppl 3): 6136-6145.
- [10] Zaki MM, Enan ET, Hany H. Immunohistochemical Expression of p16, p53, BCL2, and Cyclin D1 in Gastrointestinal Stromal Tumors: Correlation With Clinicopathological Parameters. Cureus, 2025, 17(10): e93731.
- [11] 刘家琦,李凤鸣. 实用眼科学. 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2010:241.
- [12] Andrysk Z, Espinosa JM. Harnessing p53 for targeted cancer therapy: new advances and future directions. Transcription, 2025, 16(1):3-46.
- [13] Hassin O, Oren M. Drugging p53 in cancer: one protein, many targets. Nat Rev Drug Discov, 2023, 22(2):127-144.
- [14] Hernández Borrero LJ, El-Deiry WS. Tumor suppressor p53: Biology, signaling pathways, and therapeutic targeting. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2021, 1876(1):188556.
- [15] Forest F, Dal Col P, Laville D, et al. Cyclin D1 expression in ganglioglioma, pleomorphic xanthoastrocytoma and pilocytic astrocytoma. Exp Mol Pathol, 2021, 121:104652.
- [16] Zhu XJ, Luo C, Lin K, et al. Overexpression of DJ-1 enhances colorectal cancer cell proliferation through the cyclin-D1/MDM2-p53 signaling pathway. Biosci Trends, 2020, 14(2):83-95.
- [17] García-Vázquez N, González-Robles TJ, Lane E, et al. Stabilization of GTSE1 by cyclin D1-CDK4/6-mediated phosphorylation promotes cell proliferation with implications for cancer prognosis. Elife, 2025, 13:RP101075.
- [18] Fang M, Wu HK, Pei Y, et al. E3 ligase MG53 suppresses tumor growth by degrading cyclin D1. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1):263.
- [19] Deng WT, Han W, Fan T, et al. Scutellarin inhibits human renal cancer cell proliferation and migration via upregulation of PTEN. Biomedicine Pharmacother, 2018, 107:1505-1513.
- [20] 马倩,李亚,马艺钊,等. 中药调控 p53 信号通路干预肺癌的作用机制研究进展. 中国药房, 2024, 35(11):1403-1407.
- [21] 金玲玲,楼晓珍,冯晓萍. PAX-8、p53、ki-67 在卵巢癌诊断及预后评估中的应用价值. 中国性科学, 2025, 34(5):63-67.
- [22] Kaiser AM, Gatto A, Hanson KJ, et al. p53 governs an AT1 differentiation programme in lung cancer suppression. Nature, 2023, 619(7971):851-859.
- [23] Huck NA, Khosravi P, Torabi SJ, et al. Survival Outcomes of 997 Patients With Eyelid Sebaceous Carcinoma in the National Cancer Database, J Craniofac Surg. 2025, 36(5):1509-1513.
- [24] Paul S, Knight A. The importance of basal cell carcinoma risk stratification and potential future pathways. JMIR Dermatol, 2023, 6:e50309.