

# 泪腺腺样囊性癌生物标志物的研究进展

李 田,董志军

引用:李田,董志军. 泪腺腺样囊性癌生物标志物的研究进展. 国际眼科杂志 2021;21(8):1404-1407

基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(No.20200366)  
作者单位:(067000)中国河北省承德市,承德医学院附属医院眼科

作者简介:李田,在读硕士研究生,研究方向:眼肿瘤。  
通讯作者:董志军,硕士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:眼肿瘤. dongzj1978@126.com  
收稿日期:2020-10-30 修回日期:2021-06-30

## 摘要

泪腺腺样囊性癌是泪腺最常见的恶性上皮肿瘤,具有易复发、易转移及预后差的特点,目前临床治疗方式主要有手术切除、放疗、化疗等,但其生存率仍低。因此,进一步研究泪腺腺样囊性癌的发病机制和寻找泪腺腺样囊性癌的生物标志物尤为迫切。本文将对泪腺腺样囊性癌的生物标志物的研究进展作一综述。

关键词:泪腺腺样囊性癌;生物标志物;进展;机制;增殖  
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.8.19

## Research progress of biomarkers in adenoid cystic carcinoma of lacrimal gland

Tian Li, Zhi-Jun Dong

Foundation item: Project Plan of Medical Science Research in Hebei Province (No.20200366)

Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

Correspondence to: Zhi-Jun Dong. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China. dongzj1978@126.com

Received: 2020-10-30 Accepted: 2021-06-30

## Abstract

• Adenoid cystic carcinoma of lacrimal gland (LGACC) is the most common malignant epithelial tumor of the lacrimal gland, which is characterized by high recurrence rate, easy metastasis and poor prognosis. Although the current clinical treatment modalities for adenoid cystic carcinoma of lacrimal gland mainly include surgical resection, radiotherapy, and chemotherapy, its survival rate is still low. Therefore, it is particularly urgent to further study the pathogenesis of adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland and find out the biomarkers for adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland. In this paper, we will review the research progress in biomarkers of adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland.

• KEYWORDS: adenoid cystic carcinoma of lacrimal gland; biomarkers; progress; mechanism; proliferation

Citation: Li T, Dong ZJ. Research progress of biomarkers in adenoid cystic carcinoma of lacrimal gland. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(8):1404-1407

## 0 引言

泪腺腺样囊性癌(adenoid cystic carcinoma of lacrimal gland, LGACC)是最常见的泪腺上皮性恶性肿瘤,约占眼眶肿瘤的1.6%,具有易复发、颅内扩张、远处转移及预后差的特点<sup>[1-2]</sup>。目前临床上采用手术切除、放疗、化疗等手段治疗 LGACC,但其生存率仍低,5a 生存率为 50%,10a 生存率仅为 20%<sup>[3]</sup>,该病严重威胁人类的生命健康及生活质量。目前, LGACC 的发病机制仍未完全明确,寻找可能参与 LGACC 发生发展机制、影响其预后的生物学标志物成为该研究领域的热点和焦点。本文将对 LGACC 生物标志物的研究进展作一综述。

## 1 原癌基因和抑癌基因与 LGACC

1.1 微小 RNAs 家族 微小 RNA (microRNAs, miRNAs) 在泪腺肿瘤发生过程中作为癌基因或抑癌因子发挥着重要作用,是肿瘤进展和转移的关键调控因子<sup>[2]</sup>。miRNAs 在 LGACC 发生、发展中的作用方式是通过与相应靶基因结合,进而调控靶基因的表达来实现的<sup>[4]</sup>。

1.1.1 miR-93-5p microRNA-93-5p (miR-93-5p) 是一种原癌基因,参与多种肿瘤的发生发展过程。目前通过免疫组化和 PCR 技术证实, LGACC 患者泪腺组织中 miR-93-5p 的表达水平高于正常人的泪腺组织<sup>[3]</sup>。当 miR-93-5p 过表达时可以激活多种信号通路促进肿瘤发展: (1) 通过乳腺癌转移抑制基因 1 相似基因参与调解 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路从而促进细胞的过度增殖、迁移及侵袭; (2) 通过激活下游的血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA) 促进癌组织发展; (3) 通过激活磷酸酰基醇 3 激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B, PI3K/AKT) 信号通路促进癌细胞增殖; (4) 通过激活下游其他靶因子促进癌细胞增殖<sup>[3]</sup>。因此, miR-93-5p 可以作为临床治疗 LGACC 的重要靶点。

1.1.2 miR-24-3p microRNA-24-3p (miR-24-3p) 既是原癌基因也是抑癌基因,目前研究认为, miR-24-3p 在 LGACC 中主要起抑制癌细胞增殖、迁移及侵袭的作用。miR-24-3p 主要通过负性调节蛋白激酶 C  $\eta$  (recombinant protein kinase C  $\eta$ , PRKCH) 抑制癌细胞过度增殖及转移。首先, PRKCH 既可以直接促进癌细胞增殖、迁移及侵袭,也可以通过抑制抑癌基因 p53/p21 表达促进癌组织发展。而 miR-24-3p 通过下调 PRKCH 抑制细胞增殖,同时也通过抑制 PRKCH 表达促进 p53/p21 表达,进而抑制癌组织发展。有研究通过基因芯片技术和 qRT-PCR 发现

在 LGACC 癌组织中 miR-24-3p 呈低表达,进一步证实 miR-24-3p 在 LGACC 中起抑癌作用<sup>[3-4]</sup>。

**1.2 MYB 和 NFIB** v-Myb 病毒性髓细胞增生致瘤同源体(v-myb avian myeloblastosis viral oncogene homolog, MYB)基因是 LGACC 癌基因研究中相对成熟的一类原癌基因,MYB 转录因子是促进细胞增殖的关键调控因子。当 MYB 和核因子 I/B(nuclear factor I/B, NFIB)基因发生融合后激活 MYB 基因,使 MYB 蛋白表达急剧增加,进而参与细胞增殖、凋亡、转录和细胞周期调控过程,从而促进肿瘤发展。目前已证实,腺样囊性癌发生 t(6;9)(q22-23;p23-24)易位,进而发生 MYB-NFIB 基因重排。同时,Chen 等<sup>[5]</sup>通过荧光原位杂交实验证实 MYB 与 NFIB 基因融合同样发生在 LGACC 中,并且通过对比发现,MYB 基因重排在 LGACC 中的表达明显高于泪腺多形性腺瘤,进一步证实 MYB 基因重排是腺样囊性癌的特征。目前认为发现融合基因 MYB-NFIB 对 LGACC 的诊断具有一定敏感性和特异性,可作为泪腺肿瘤病理检查的诊断方法<sup>[6]</sup>。

**1.3 Survivin** Survivin 基因是凋亡抑制因子家族成员之一,具有抑制细胞凋亡、参与细胞有丝分裂、促进细胞增殖以及血管形成等作用。Survivin 作为最强的凋亡抑制因子,其可作为预后指标的潜在功能,已成为肿瘤相关疾病的研究热点。Survivin 基因通过抑制半胱天冬酶-3 和半胱天冬酶-7 进而阻断细胞凋亡或程序性死亡,同时,通过与微管蛋白相互作用参与细胞有丝分裂过程,从而促进细胞过度增殖。Mulay 等通过免疫印迹实验和免疫组织化学实验发现 Survivin 在 LGACC 中高表达,且 Survivin 的表达程度与 LGACC 的组织学分级及分期有关,进一步说明 Survivin 可作为 LGACC 的预后指标<sup>[7]</sup>。

**1.4 p53** 抑癌基因 p53 是人类肿瘤中最常见的突变基因之一,因其编码的蛋白条出现在 Marker 所示 53kDa 处,故命名为 p53 基因。p53 基因编码的蛋白为一种转录因子蛋白,通常在含有受损 DNA 的细胞中诱导细胞凋亡或细胞周期阻滞,防止其增殖。p53 既可以通过促进细胞凋亡抑制肿瘤的发生,也可以通过与 miRNAs 的相互调节实现对细胞凋亡的调控。但突变的 p53 基因对细胞没有抑制作用。目前已发现,突变后的 p53 在涎腺腺样囊性癌的癌细胞胞核中呈高表达,同样,在 LGACC 的病理组织中也发现突变 p53 的表达为强阳性,而在泪腺多形性腺瘤中突变 p53 的表达为弱阳性或阴性,且有突变 p53 蛋白高表达的肿瘤恶性程度高,进一步说明 p53 参与了 LGACC 的发生、发展,p53 可作为一种鉴别正常泪腺组织、泪腺良性肿瘤组织及泪腺恶性肿瘤组织的有效生物学标志物<sup>[8-10]</sup>。

**1.5 PTEN** 磷酸酶和张力同源物(phosphatase and tension homolog, PTEN)作为一种抑癌基因其表达的缺失在腺样囊性癌的癌组织中很常见<sup>[11]</sup>。PTEN 基因所编码的蛋白主要通过以下途径发挥抑癌作用:(1)通过发挥脂质磷酸酶活性,促使细胞内 PIP3 去磷酸化,进而负性调节磷脂酰肌醇-3 激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K),抑制细胞生长繁殖<sup>[11-14]</sup>;(2)通过发挥蛋白磷酸酶活性从而抑制丝裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK),抑制细胞生长和增殖<sup>[13]</sup>;(3)使局灶黏附激酶(focal adhesion kinase, FAK)去磷酸化,抑制其活性,从而负性调节细胞的黏连、转移和浸润<sup>[14]</sup>。但是,当 PTEN 缺失,无法编码蛋白时或蛋白表达异常时,就会失去对细胞生长、黏连、转移和浸润的负调控,导致细胞发生过度生

长、增殖、浸润及转移。PTEN 基因缺失在 LGACC 发生、发展中发挥重要作用。

## 2 调控因子与 LGACC

### 2.1 细胞周期调控蛋白

**2.1.1 Ki-67 蛋白** Ki-67 蛋白是由增殖标志物 Ki-67 基因编码的、表达于细胞增殖期的一种核抗原,在细胞周期的 G1、S、G2 和 M 期均表达,但在组织切片中观察其在静止期(G0)不表达<sup>[15]</sup>,可以较准确地反映细胞的增殖活性。目前研究认为 Ki-67 蛋白可以作为判断泪腺上皮肿瘤生物学行为及预后的一种指标<sup>[16]</sup>。同时,有研究发现 Ki-67 在 LGACC 中的表达明显高于泪腺多形性腺瘤,且通过免疫组织化学实验发现 Ki-67 免疫反应性随着腺样囊性癌组织病理学分级的增加而增加,说明 Ki-67 蛋白表达的强弱性可作为反映腺样囊性癌恶性程度的指标<sup>[17]</sup>。

**2.1.2 cyclinD1 和 p16** 细胞周期蛋白 D1(cyclinD1)和 p16 基因是调节细胞周期的重要因子,cyclinD1 可以促进细胞分裂,而 p16 可以与 cyclinD1 竞争性结合周期蛋白依赖性激酶 4(cyclin-dependent kinases 4, CDK4),阻止其对 CDK4 的活化作用限制细胞增殖进程。cyclinD1 主要在细胞周期 G1 期发挥作用。在细胞周期 G1 期,p16 蛋白竞争性结合 CDK4,阻止 cyclinD1 对 CDK4 的活化,使 CDK4 不能发挥激酶活性,不能完成对 pRb 的磷酸化,从而抑制转录因子 E2F 的转录作用。当 p16 基因缺失、突变或甲基化导致 p16 蛋白不能正常表达时,则失去与 CDK4 结合的能力,无法阻止细胞分裂,从而导致 cyclinD1 与 CDK4 结合,使细胞周期由 G1 期向 S 期转化,促进细胞分裂,使细胞增殖失去控制,向恶性发展<sup>[18-20]</sup>。Wang 等<sup>[21]</sup>研究发现 cyclinD1 和 p16 基因在 LGACC 癌细胞中呈高表达状态,进一步证实 cyclinD1 和 p16 参与 LGACC 的发生、发展过程,为未来的基因靶向治疗提供了方向。

**2.2 Notch 信号通路相关调控因子** Notch 信号通路参与细胞分化、增殖、凋亡、黏附及表皮细胞向间质转化等过程,对大多数组织的正常发育有着重要作用。Notch 主要通过调控下游靶基因的表达进而对细胞周期进行调控。在癌组织中,Notch 激活下游的毛发分裂相关增强子 1(hairy/enhancer-of-split related with YRPW motif 1, HEY1),HEY1 通过驱动上皮间充质转化相关基因和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的表达,增加细胞侵袭和转移。Xie 等<sup>[22]</sup>在涎腺腺样囊性癌的癌组织中发现 Notch 及其下游靶因子 HEY1 高表达,且两者的表达呈正相关,进一步说明 Notch-HEY1 信号通路参与癌细胞的增殖、侵袭和转移。此外,Sant 等<sup>[23]</sup>通过 Western blot 验证 Notch 基因在 LGACC 中被特异性上调,进一步说明 Notch 通路在 LGACC 的发生和发展中起着关键作用。

**2.3 FGF/FGFR 信号通路相关调控因子** 成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptors, FGFRs)是单通道跨膜的酪氨酸激酶受体。在正常组织中,成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)/FGFR 信号通路参与细胞存活、增殖、迁移、分化、胚胎发育、器官发生、组织修复/再生和代谢等过程<sup>[24]</sup>。在配体结合时,FGFRs 通过 PLC- $\gamma$  激活而二聚,并触发下游信号通路,包括 RAS/MAPK 信号通路和 PI3K/AKT 信号通路等,进一步促进细胞增殖、转移及侵袭<sup>[25]</sup>。在 LGACC 中发现 FGF/FGFR 信号通路有强烈的上调作用。而过表达的 FGF/FGFR 信号通路则进一步促进 LGACC 癌细胞的增殖。Doddapaneni

等<sup>[26]</sup>研究发现,顺铂联合 AZD4547 的治疗方式限制了 LGACC 细胞的增殖和迁移,说明抑制 FGFR 1 有助于抑制 LGACC 的发生、发展,进一步说明 FGF/FGFR 信号通路的过表达是促进 LGACC 发生发展的机制之一。

**2.4 CD117** CD117 是 c-Kit 基因编码的一种 III 型受体酪氨酸激酶,作用于多种细胞类型的信号转导,CD117 被激活后启动细胞内信号转导,进而促进细胞发育和生长。CD117 通过与配体的结合被激活,从而导致磷酸化级联,最终激活不同细胞类型的各种转录因子,从而促进细胞增殖。研究发现,晚期腺样囊性癌组织中 p63 阳性/CD117 阳性细胞增多,预后则较差;另有研究通过免疫组织化学实验发现,CD117 在 LGACC 中高表达,进一步说明 CD117 在 LGACC 的发展过程中发挥重要作用<sup>[6,27]</sup>。

**2.5 HIF-1** 缺氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)是一种重要的异二聚体转录因子。在常氧条件下,HIF-1 $\alpha$  被蛋白降解;而在低氧条件下,HIF-1 $\alpha$  被稳定地转移至细胞核内,与 HIF-1 $\beta$  形成复合物,而 HIF-1 $\beta$  又与缺氧反应元件结合并诱导其他相关基因转录,从而促进细胞增殖。HIF-1 $\alpha$  在缺氧条件下诱导的腺样囊性癌自噬机制中具有重要意义<sup>[28]</sup>。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是 HIF-1 $\alpha$  最重要的靶基因之一,在肿瘤组织缺氧的微环境下,HIF-1 $\alpha$  活性升高不仅可以促进 VEGF 转录,还可以增加 VEGF mRNA 的稳定性,进而上调 VEGF 表达,促进肿瘤血管生成和细胞能量代谢,最终促进肿瘤的发生发展。张蕾等<sup>[29]</sup>研究发现,HIF-1 $\alpha$  和 VEGF 在 LGACC 组织中均呈现较高的阳性表达,且阳性程度与其病理类型及复发情况相关。这说明 HIF-1 $\alpha$  参与 LGACC 的形成及发展,且通过影响肿瘤血管的生成进而使 LGACC 具有相应的侵袭转移等生物学行为,但与 HIF-1 $\alpha$  密切相关的其他靶细胞是否在 LGACC 的发生、发展中起作用则目前研究较少。

### 3 跨膜糖蛋白与 LGACC

CD44、CD22/CD133 均属于跨膜糖蛋白类,表达于多种细胞类型,包括内皮细胞、上皮细胞、成纤维细胞、角质形成细胞和白细胞。CD44 在细胞增殖、黏附、迁移和淋巴细胞活化等生理过程中起着重要作用。在涎腺腺样囊性癌中 CD44v6 亚型首次被确定为癌细胞转移的决定因素之一,故靶向抑制 CD44 作为癌症治疗手段被证明是一种很有前途的方法<sup>[30]</sup>。CD22/CD133 的高表达可以激活 STAT3 和 Wnt 信号通路,从而进一步促进细胞恶性增殖<sup>[31]</sup>。目前认为,跨膜糖蛋白与 LGACC 的发生、发展及转移密切相关,但机制尚未明确,仍需进一步研究<sup>[32]</sup>。

### 4 缺氧机制与 LGACC

**4.1 自噬调节及活性氧相关蛋白** 自噬调节和活性氧相关蛋白的改变与恶性肿瘤的发生和发展有关。癌细胞通过血管生成、有氧糖酵解能够在缺氧和营养缺乏的环境中生存。在需要高代谢需求的高侵袭性恶性肿瘤中,诸如自噬等替代代谢途径可以通过细胞浆成分的循环提供细胞能量,作为帮助癌细胞抵抗抗癌治疗的细胞保护机制。活性氧相关蛋白包括硫氧还蛋白还原酶、过氧化氢酶、硫氧还蛋白相互作用蛋白(硫氧还蛋白)、谷胱甘肽 S-转移酶和锰超氧化物歧化酶等。Koo 等<sup>[33-34]</sup> 通过研究自噬和活性氧相关蛋白在 LGACC 中的表达及其意义,并与涎腺腺样囊性癌进行比较,发现 LGACC 在间质组分中表达的谷胱甘肽 S-转移酶水平高于涎腺腺样囊性癌组分,而锰超

氧化物歧化酶在上皮组分中的表达水平低于涎腺腺样囊性癌组分,同时,进一步研究发现 LGACC 中锰超氧化物歧化酶的低表达可能与 LGACC 的预后差有关。这进一步证明自噬调节和活性氧相关蛋白与 LGACC 的发生、发展密切相关。

**4.2 COX-2** 常氧条件下,环氧合酶-2(cyclooxygenases-2, COX-2)在正常组织中极少表达,近年研究发现缺氧微环境中,COX-2 在多数肿瘤细胞中呈现高表达状态。目前认为,COX-2 是通过刺激肿瘤细胞生长、增殖、侵袭、转移及血管生长促进肿瘤的发生、发展。刘伟伟等<sup>[35]</sup> 研究发现 COX-2 在 LGACC 癌细胞中呈现高表达状态,同时很大程度提示预后较差,进一步说明 COX-2 高表达是 LGACC 的发病机制之一。

### 5 侵袭和转移相关蛋白与 LGACC

基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)是基质金属蛋白酶家族的重要成员之一。目前研究证实,MMP-9 通过降解细胞外基质和基底膜介导肿瘤的转移及侵袭<sup>[36]</sup>。另有研究证明,MMP-9 在缺氧条件下可以促进肿瘤新生血管形成,为肿瘤的进一步发展提供有利条件<sup>[6]</sup>。通过免疫组织化学实验发现,在 LGACC 病理组织中 MMP-9 呈高表达,且很大程度提示预后较差,进一步证明 MMP-9 参与 LGACC 癌细胞的迁移及侵袭。

### 6 嗜神经性相关蛋白与 LGACC

S100 蛋白是一种小分子酸性蛋白,是雪旺细胞的标志物。目前研究发现,S100 蛋白在具有嗜神经性侵袭性的 LGACC 病理组织中呈高表达,提示 LGACC 癌细胞可能发生雪旺细胞分化,导致 LGACC 进一步向侵袭神经发展。可考虑将 S100 蛋白作为 LGACC 嗜神经侵袭的预警指标,但目前 S100 蛋白介导 LGACC 嗜神经性的作用机制尚未完全明确,仍需进一步研究<sup>[37]</sup>。

### 7 小结

针对 LGACC 生物标志物,国内外学者在原癌基因及抑癌基因、调控因子、跨膜糖蛋白、嗜神经性相关蛋白等方面进行了阶段性研究,但 LGACC 的发生发展并非仅由单一因素所致,而是多因素始动的复杂的病理生理过程,因此对其分子机制进行多维度的立体研究,进而探究诊治新方法,成为目前该领域研究的新方向。

#### 参考文献

- 1 简天明,孙丰源.泪腺腺样囊性癌的分期及临床治疗进展.国际眼科杂志 2020; 20(7): 1187-1191
- 2 Zhang MX, Zhang J, Zhang H, et al. miR-24-3p suppresses malignant behavior of lacrimal adenoid cystic carcinoma by targeting PRKCH to regulate p53/p21 pathway. *PLoS One* 2016; 11(6): e0158433
- 3 Hao J, Jin X, Shi Y, et al. miR-93-5p enhance lacrimal gland adenoid cystic carcinoma cell tumorigenesis by targeting BRMS1L. *Cancer Cell Int* 2018; 18: 72
- 4 王婧,朱豫.泪腺上皮性肿瘤分子生物学进展.国际眼科纵览 2018; 42(4): 269-273
- 5 Chen TY, Keeney MG, Chintakuntlawar AV, et al. Adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland is frequently characterized by MYB rearrangement. *Eye (Lond)* 2017; 31(5): 720-725
- 6 Jakobiec FA, Stagner AM, Eagle RC, et al. Unusual pleomorphic adenoma of the lacrimal Gland; Immunohistochemical demonstration of PLAG1 and HMGA2 oncoproteins. *Surv Ophthalmol* 2017; 62(2): 219-226
- 7 Pan Y, Xing Y, Wang H. Expression of survivin in adenoid cystic

- carcinoma of the lacrimal gland and the effect of intervention with arsenic trioxide *in vitro*. *Exp Ther Med* 2015; 10(1): 330-334
- 8 Bazarsad S, Kim JY, Zhang X, *et al*. Ataxia-telangiectasia-mutated protein expression as a prognostic marker in adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. *Yonsei Med J* 2018; 59(6): 717-726
- 9 Liang L, Weng J, You Y, *et al*. Role of Noxa in proliferation, apoptosis, and autophagy in human adenoid cystic carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2019; 48(1): 52-59
- 10 Li QL, Huang P, Zheng CM, *et al*. Prognostic significance of p53 immunohistochemical expression in adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: a meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8(17): 29458-29473
- 11 Cao Y, Liu H, Xia SL, *et al*. PTEN downregulates WD repeat-containing protein 66 in salivary adenoid cystic carcinoma. *Oncol Rep* 2019; 41(3): 1827-1836
- 12 Cao Y, Liu H, Gao L, *et al*. Cooperation between pten and Smad4 in murine salivary gland tumor formation and progression. *Neoplasia* 2018; 20(8): 764-774
- 13 Kruger DT, Opdam M, Sanders J, *et al*. Hierarchical clustering of PI3K and MAPK pathway proteins in breast cancer intrinsic subtypes. *APMIS* 2020; 128(4): 298-307
- 14 Liu H, Du L, Wang R, *et al*. High frequency of loss of PTEN expression in human solid salivary adenoid cystic carcinoma and its implication for targeted therapy. *Oncotarget* 2015; 6(13): 11477-11491
- 15 Bajpai M, Pardhe N. Immunohistochemical expression of Cd-117 (c-kit), P-53 and ki-67 in adenoid cystic carcinoma of palate. *J Coll Physicians Surg Pak* 2018; 28(6): S130-S132
- 16 Bussari S, Jeergal PA, Sarode M, *et al*. Evaluation of Proliferative Marker Ki-67 in Adenoid Cystic Carcinoma: A Retrospective Study. *J Contemp Dent Pract* 2019; 20(2): 211-215
- 17 Kusafuka K, Yagi H, Baba S, *et al*. Basaloid squamous cell carcinoma with adenoid cystic-like features of the head and neck region: a report of two cases. *Pathol Int* 2020; 70(10): 767-774
- 18 江威,章礼久. 胃癌组织中 Septin9 和 Cyclin D1 的表达及临床意义. *世界最新医学信息文摘* 2020; 20(32): 22-24
- 19 Liu HX, Wu M, Sun YM, *et al*. Prognostic value of human papillomavirus infection and p53, p16, epidermal growth factor receptor and p34<sup>cdc2</sup> expression in patients with salivary adenoid cystic carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2017; 10(7): 7882-7889
- 20 胡永波,汪雪琦,舒晴,等. 不同大肠黏膜组织 Hp、Cyclin D1、P16 免疫组化表达分析. *中国实用医药* 2020; 15(20): 204-205
- 21 Wang Y, Tian Y, Lin J, *et al*. Assessment of p16 expression and HPV infection in adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland. *Mol Vis* 2018; 24: 143-152
- 22 Xie J, Lin LS, Huang XY, *et al*. The NOTCH<sub>1</sub>-HEY1 pathway regulates self-renewal and epithelial-mesenchymal transition of salivary adenoid cystic carcinoma cells. *Int J Biol Sci* 2020; 16(4): 598-610
- 23 Sant DW, Tao W, Field MG, *et al*. Whole exome sequencing of lacrimal gland adenoid cystic carcinoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58(6): BIO240-BIO246
- 24 Mossahebi-Mohammadi M, Quan MY, Zhang JS, *et al*. FGF signaling pathway: a key regulator of stem cell pluripotency. *Front Cell Dev Biol* 2020; 8: 79
- 25 Kawahara T, Kojima T, Kandori S, *et al*. TP53 Codon 72 polymorphism is associated with FGFR3 and RAS mutation in non-muscle-invasive bladder cancer. *PLoS One* 2019; 14(8): e0220173
- 26 Doddapaneni R, Tao W, Naranjo A, *et al*. Fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1) as a therapeutic target in adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland. *Oncotarget* 2019; 10(4): 480-493
- 27 Dessauvagie BF, Wood BA. CD117 and CD43 are useful adjuncts in the distinction of adenoid cystic carcinoma from adenoid basal cell carcinoma. *Pathology* 2015; 47(2): 130-133
- 28 Wu H, Huang S, Chen Z, *et al*. Hypoxia-induced autophagy contributes to the invasion of salivary adenoid cystic carcinoma through the HIF-1 $\alpha$ /BNIP<sub>3</sub> signaling pathway. *Mol Med Rep* 2015; 12(5): 6467-6474
- 29 张蕾,张虹,赵红,等. 泪腺腺样囊性癌中血管内皮生长因子和缺氧诱导因子-1 $\alpha$  的表达及其意义. *中国实用眼科杂志* 2015; 33(11): 1221-1225
- 30 Yamada S, Itai S, Nakamura T, *et al*. Detection of high CD44 expression in oral cancers using the novel monoclonal antibody, C44Mab-5. *Biochem Biophys Rep* 2018; 14: 64-68
- 31 Panaccione A, Zhang Y, Ryan M, *et al*. MYB fusions and CD markers as tools for authentication and purification of cancer stem cells from salivary adenoid cystic carcinoma. *Stem Cell Res* 2017; 21: 160-166
- 32 吕建美,何彦津,谢连凤,等. 人泪腺腺样囊性癌肿瘤干细胞分离培养及特征研究. *中华眼科杂志* 2015; 51(10): 762-767
- 33 Koo JS, Kim JW, Yoon JS. Expression of autophagy and reactive oxygen species-related proteins in lacrimal gland adenoid cystic carcinoma. *Yonsei Med J* 2016; 57(2): 482-489
- 34 Koo JS, Yoon JS. Expression of metabolism-related proteins in lacrimal gland adenoid cystic carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2015; 143(4): 584-592
- 35 刘伟伟,张珂,朱豫. COX-2 MMP-9 在泪腺上皮性肿瘤中表达及其预后关系研究. *中国实用眼科杂志* 2017; 35(5): 476-479
- 36 赵丽娟,张冬燕,高月华,等. SKA1 及 MMP-9 在唾液腺腺样囊性癌组织中的表达及意义. *实用口腔医学杂志* 2018; 34(6): 813-816
- 37 陈桂军,丁素玲. 泪腺腺样囊性癌嗜神经侵袭生长机制的免疫组化探讨. *中国现代药物应用* 2015; 9(10): 1-3