

· 临床研究 ·

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.06.010

FLG在黑色素瘤组织中的表达及其与临床病理特征、预后相关性分析

赵彩玲¹, 闫丙健², 李玉强¹, 郑方园¹, 邓玉¹ (1. 山东第一医科大学附属人民医院 病理科, 山东 济南 271199; 2. 山东第一医科大学附属人民医院 烧伤整形科, 山东 济南 271199)

[摘要] **目的:**探究聚丝蛋白(FLG)在黑色素瘤组织中的表达及其与患者临床病理特征、预后的关系。**方法:**选取2019年6月至2020年8月间山东第一医科大学附属人民医院收治的70例黑色素瘤患者为研究对象,取术中切除的瘤组织及瘤旁组织标本,用免疫组织化学法检测FLG蛋白表达,根据FLG的表达将患者分为阳性组和阴性组,比较瘤组织、瘤旁组织及不同病理特征下黑色素瘤组织中FLG的阳性表达率。随访患者3年,根据患者预后情况将患者分为生存组($n=43$)和死亡组($n=27$),比较两组患者的FLG阳性表达率,采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,比较两组患者生存时间。**结果:**黑色素瘤组织中FLG表达阳性率显著低于瘤旁组织($P<0.05$);FLG阳性组肿瘤直径 >1 cm、Breslow厚度 >2 mm、局部溃疡、TNM分级III~IV级、淋巴结转移、肿瘤侵袭占比显著低于阴性组($P<0.05$ 或 $P<0.01$);70例患者中死亡27例,生存43例,生存率61.42%,死亡组患者FLG表达阳性率显著低于生存组($P<0.05$),FLG表达阳性患者生存时间显著长于阴性患者($P=0.010$);多因素Cox回归分析显示,Breslow厚度 >2 mm、TNM分级III~IV级、淋巴结转移、肿瘤侵袭是影响黑色素瘤患者预后的危险因素($P<0.01$ 或 $P<0.001$),FLG表达阳性为保护因素($P<0.01$ 或 $P<0.001$)。**结论:**黑色素瘤组织中FLG显著降低,且与肿瘤Breslow厚度、分期侵袭和淋巴结转移等病理特征及预后有关。

[关键词] 黑色素瘤;聚丝蛋白;病理特征;预后

[中图分类号] R739.5;R730.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025)06-0636-05

Expression of FLG in melanoma tissues and its correlation with clinicopathological features and prognosis

ZHAO Cailing¹, YAN Bingjian², LI Yuqiang¹, ZHENG Fangyuan¹, DENG Yu¹ (1. Department of Pathology, People's Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 271199, Shandong, China; 2. Department of Burn and Plastic Surgery, People's Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 271199, Shandong, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the expression of filaggrin (FLG) in melanoma tissues and its correlation with clinicopathological features and prognosis in patients. **Methods:** A total of 70 melanoma patients treated at the People's Hospital Affiliated to Shandong First Medical University from June 2019 to August 2020 were selected as research subjects. Tumor tissues and adjacent tissues obtained during surgery were examined for FLG expression using immunohistochemistry. Based on FLG expression, patients were divided into a positive group and a negative group. The positive expression rates of FLG in tumor tissues, adjacent tissues and melanoma tissues with different pathological features were compared. The patients were followed up for 3 years, and based on prognosis, they were divided into a survival group ($n=43$) and a death group ($n=27$). The FLG positive expression rates were compared between the two groups. Kaplan-Meier survival curves were plotted, and survival times were compared. **Results:** The positive FLG expression rate in melanoma tissues was significantly lower than that in adjacent tissues ($P<0.05$). The proportions of patients with tumor diameter >1 cm, Breslow thickness >2 mm, local ulcer, TNM stage III-IV, lymph node metastasis, and tumor invasion in positive FLG expression group were significantly lower than those in negative group ($P<0.05$ or $P<0.01$). Among the 70 patients, 27 cases died and 43 survived, with a survival rate of 61.42%. The positive FLG expression rate was significantly lower in death group than that in survival group ($P<0.05$). The survival time of FLG-positive patients was significantly longer than that of FLG-negative patients ($P=0.010$). Multivariate Cox regression analysis revealed that Breslow thickness >2 mm, TNM grade III-IV, lymph node metastasis, and tumor invasion were risk factors for the prognosis of melanoma patients ($P<0.01$ or $P<0.001$), while positive FLG expression was a protective factor ($P<0.01$ or $P<0.001$). **Conclusion:** FLG expression is significantly decreased in melanoma tissues and is associated with pathological features

[基金项目] 济南市卫生健康委员会科技计划项目(No.2024101001)

[作者简介] 赵彩玲(1988—),女,硕士,主治医师,主要从事皮肤病理和甲状腺乳腺病理的研究

[通信作者] 邓玉(扫码获取作者联系方式)



such as Breslow thickness, tumor stage, invasion, lymph node metastasis, and prognosis.

[Key words] melanoma; filaggrin (FLG); pathological features; prognosis

[Chin J Cancer Biother, 2025, 32(6): 636-640. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.06.010]

黑色素瘤是由黑色素细胞引起的皮肤恶性肿瘤,多发于皮肤,也可见于黏膜和内脏,恶性程度较高且易复发转移,患者预后较差^[1]。亚洲黑色素瘤发病率略低于欧美地区,但由于中国人口基数大,黑色素瘤患病人数较多,近年来,中国黑色素瘤发病率呈上升和年轻化趋势。黑色素瘤发病机制复杂,目前认为与遗传、环境等因素引起的皮肤屏障和免疫调节异常有关,探究黑色素瘤发生发展及预后的相关影响因素,对疾病治疗和预后预测具有重要意义^[2]。聚丝蛋白(filaggrin, FLG)主要存在于体表角质形成细胞中,是表皮终末分化和屏障形成的水溶性结构蛋白,FLG及其代谢产物均是机体重要的屏障蛋白,对维持皮肤屏障功能具有重要作用^[3]。研究^[4-5]发现,FLG的异常表达与特应性皮炎、鱼鳞病、口腔黏膜纤维性病变等多种疾病发病有关,但在黑色素瘤发病中的作用鲜少报道,基于此,本研究拟探究FLG在黑色素瘤组织中的表达及其与患者临床病理特征、预后的相关性。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取2019年6月至2020年8月间山东第一医科大学附属人民医院收治的70例黑色素瘤患者为研究对象。纳入标准:(1)符合《黑色素瘤病理诊断临床实践指南(2021版)》^[6]中诊断标准,经病理检查确诊;(2)年龄>18岁;(3)均行手术治疗;(4)临床资料完整。排除标准:(1)术前有放疗、化疗、免疫治疗史者;(2)合并严重器质性疾病患者;(3)合并其他恶性肿瘤患者;(4)合并血液性疾病或免疫功能异常者;(5)合并精神性疾病患者。70例患者中男42例,女28例,年龄41~71岁,平均 (55.31 ± 7.46) 岁。本研究方案经本院伦理委员会审核批准(伦理批号:YYLL2022D06104F),患者已经充分知情并签署了知情同意书。

收集患者临床资料,包括性别、年龄、肿瘤部位、肿瘤直径、Breslow厚度、TNM分级、是否存在局部溃疡、淋巴结转移及肿瘤的侵袭性,其中肿瘤的淋巴结转移和侵袭性需要通过黑色素瘤附近的软组织肿块进行穿刺活检进行评估。

1.2 免疫组织化学法检测黑色素瘤组织中FLG的表达

用4%多聚甲醛固定黑色素瘤组织及瘤旁组织(距病灶2 cm的组织)后,经常规石蜡包埋并切成5 μ m的组织切片,切片经脱蜡复水、柠檬酸溶液抗原修复、3% H₂O₂阻断内源性过氧化氢酶、2% BSA封

闭,用1:1 000稀释的鼠抗人FLG单克隆抗体(英国Abcam,货号:ab218395)4℃下处理过夜。用同体积PBS溶液同等处理做阴性对照。PBS冲洗5×5 min,1:1 000稀释的辣根过氧化物酶标记二抗(Abcam,货号:ab205719)37℃下处理1 h, PBS冲洗5×5 min, DAB显色液显色,苏木精复染20 s,蒸馏水冲洗,梯度乙醇脱水,二甲苯透明,中性树胶封片。光学显微镜下观察、拍照。

每张切片随机选取5个高倍镜视野于10×20倍显微镜下进行阳性细胞计数,根据阳性细胞占比和染色强度进行评分。阳性细胞占比:≤5%(1分)、>5%~≤50%(2分)、>50%~≤75%(3分)、>75%(4分);染色强度:无染色(0分)、淡黄色(1分)、棕黄色(2分)、棕褐色(3分);综合评分=阳性细胞占比评分×染色强度评分,其中>3分为阳性,≤3分为阴性。所有染色结果由两位资深病理科医师共同判定。

1.3 随访分析患者预后情况

对所有黑色素瘤患者进行复查或电话随访,随访时间为3年,随访截止日期到2023年9月,统计两组患者的预后情况及生存期。

1.4 观察指标

(1)黑色素瘤组织和瘤旁组织中FLG表达情况。(2)FLG在黑色素瘤组织中的表达与临床病理特征的关系。(3)不同预后患者的黑色素瘤组织中FLG的表达情况。(4)影响黑色素瘤患者预后的危险因素。

1.5 统计学处理

实验数据采用Excel软件进行录入,应用SPSS 26.0对数据进行统计学分析处理。计量资料经由Kolmogorov-Smirnov检验,符合正态分布的数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以例数或百分率表示,行 χ^2 检验,预后生存分析采用Kaplan-Meier分析法,行Log-Rank χ^2 检验,影响黑色素瘤患者预后的危险因素用多因素Cox回归分析。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 FLG在黑色素瘤组织中呈低表达

免疫组化法检测结果(图1、表1)显示,黑色素瘤组织中FLG阳性细胞的百分率为47.14%,显著低于瘤旁组织的67.14%($P = 0.017$)。

2.2 FLG在黑色素瘤组织中的表达与临床病理特征的关系

与FLG阳性组比较,FLG阴性组患者的肿瘤直

径 > 1 cm、Breslow 厚度 > 2 mm、局部溃疡、TNM 分级 III~IV 级、淋巴结转移、肿瘤侵袭百分率均显著增高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 而两组性别、年龄、肿瘤部位比较均无明显差异, 见表 2。

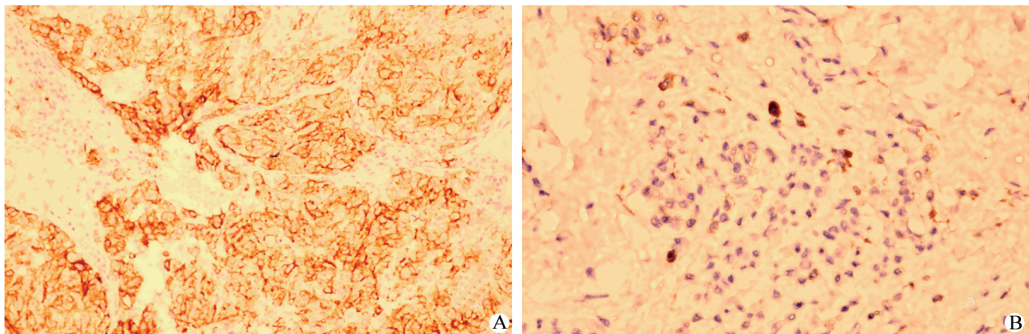


图1 免疫组化法显示 FLG 在瘤旁组织(A)和黑色素瘤组织(B)中的表达(×200)

表1 黑色素瘤组织和瘤旁组织中FLG表达[n(%)]				
组别	例数	FLG		阳性率(%)
		阳性	阴性	
癌组织	70	33	37	47.14
癌旁组织	70	47	23	67.14
χ^2			5.717	
P			0.017	

2.3 黑色素瘤组织中 FLG 阳性患者的生存率明显高于 FLG 阴性患者

随访患者 3 年, 70 例患者中死亡 27 例, 生存 43 例, 总生存率 61.42%, 死亡组患者 FLG 表达阳性率显著低于生存组 (29.63% vs 58.14%, $P < 0.05$; 表 3)。经 Kaplan-Meier 生存曲线分析显示, FLG 表达阳性患者生存时间显著长于阴性患者 ($P < 0.01$, 图 2)。

表2 FLG在黑色素瘤组织中的表达及其与患者与临床病理特征的关系[n(%)]					
参 数	例数(N)	FLG		χ^2	P
		阳性(n = 33)	阴性(n = 37)		
性 别				0.018	0.894
男	43	20(60.61)	23(62.16)		
女	27	13(39.39)	14(37.84)		
年龄/岁				1.156	0.282
> 55	42	22(66.67)	20(54.05)		
≤ 55	28	11(33.33)	17(45.95)		
肿瘤部位				0.857	0.651
头面部	32	17(51.52)	15(40.54)		
手背部	21	9(27.27)	12(32.43)		
四肢	17	7(21.21)	10(27.03)		
肿瘤直径/cm				4.415	0.036
> 1	43	16(63.64)	27(72.97)		
≤ 1	27	17(36.36)	10(27.03)		
Breslow 厚度/mm				6.740	0.009
> 2	39	13(39.39)	26(70.27)		
≤ 2	31	20(60.61)	11(29.73)		
局部溃疡				5.975	0.015
有	32	10(27.27)	22(62.16)		
无	38	23(72.73)	15(37.84)		
TNM 分级				5.504	0.019
I ~ II	28	18(54.55)	10(27.03)		
III ~ IV	42	15(45.45)	27(72.97)		
淋巴结转移				6.789	0.009
有	45	16(48.48)	29(78.38)		
无	25	17(51.52)	8(21.62)		
肿瘤侵袭性				7.105	0.008
侵袭	33	10(30.30)	23(62.16)		
原位	37	23(69.70)	14(37.84)		

表3 不同预后黑色素瘤组织中FLG的表达情况分析[n(%)]

组别	例数/n	FLG		阳性率/%
		阳性(n = 33)	阴性(n = 37)	
生存组	43	25	18	58.14
死亡组	27	8	19	29.63
χ^2			9.182	
P			0.020	

2.4 影响黑色素瘤患者预后的多因素Cox回归分析
分析结果(表4)显示,Breslow厚度>2 mm、TNM分级III~IV级、淋巴结转移、肿瘤侵袭是影响黑色素瘤患者预后的危险因素($P < 0.01$ 或 $P < 0.001$),FLG表达阳性为保护因素($P < 0.01$ 或 $P < 0.001$)。

表4 影响黑色素瘤患者预后的多因素Cox回归分析

变 量	β 值	S.E	Wald χ^2 值	OR	P	95% CI
Breslow 厚度	1.103	0.298	13.961	3.022	< 0.001	1.692, 5.399
TNM 分级	1.312	0.368	12.7811	3.721	< 0.001	1.805, 7.639
淋巴结转移	1.277	0.386	10.945	3.586	0.001	1.683, 7.641
肿瘤侵袭性	1.136	0.344	11.098	3.114	0.001	1.596, 6.076
FLG 表达	-0.723	0.265	7.078	0.486	0.008	0.286, 0.827

自变量赋值:Breslow 厚度,1 = > 2 mm,0 = ≤ 2 mm;TNM 分级:1 = III~IV级,2 = I~II级;淋巴结转移:1 = 有,2 = 无;肿瘤侵袭性:1 = 侵袭;2 = 原位;FLG 表达 1 = 阳性;2 = 阴性。因变量赋值:1 = 死亡;2 = 生存。

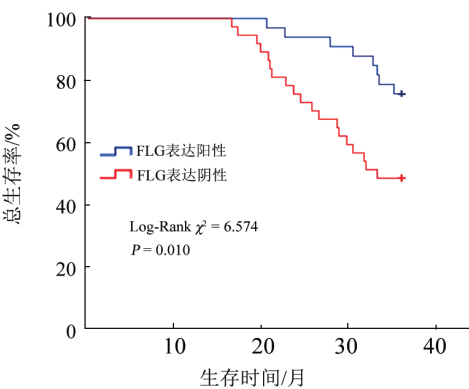


图2 FLG表达与黑色素瘤患者总生存率的关系

3 讨 论

黑色素瘤为恶性程度较高的皮肤恶性肿瘤,50%~70%发源于皮肤,其瘤体生长和转移不受限制,几乎可侵袭所有器官^[7-8]。近年来,中国黑色素瘤发病率逐年增加,早期病灶经手术及放化疗治疗,治愈率可达90%以上。然而,晚期患者多出现病灶局部浸润及淋巴结转移,手术和放化疗效果不佳,且易形成化疗耐受,临床病死率较高,探究黑色素瘤发病机制可为疾病临床诊断和治疗提供新思路^[9-10]。

作为皮肤性恶性肿瘤,黑色素瘤疾病发生发展与皮肤屏障可能存在密切联系。临床研究^[11-12]发现,色素沉着可影响黑色素瘤患病敏感性,导致皮肤色素沉着的主要原因包括黑色素合成增多和黑色素细胞数量增加,其中大气污染、化学污染、紫外线照射、遗传因素等均可人通过影响皮肤屏障,增加色素合成、沉积,因而增加皮肤屏障功能,提高其对抗环境污染的抵抗力,有利于降低皮损引起表皮色素沉积。FLG主要表达于角质形成细胞中,是角质透明颗粒的主要成分,其与角蛋白丝及其他蛋白交叉连接共同形成角质包膜,对维持皮肤水和作用和屏障功能均具有重要作用^[13]。作为表皮屏障结构的重要组成部分,FLG可分解为多种氨基酸,这些氨基酸及其他降解产物(如:乳酸盐、吡咯烷酮羧酸钠、尿素、汗液等)是皮肤内保湿成分的重要组成

部分,对维持皮肤锁水功能具有重要作用^[14-15]。FLG表达下调可引起皮肤锁水能力降低,角质层酸化、脂质形成障碍,进而增加皮肤的敏感性,面对外界环境刺激时,皮肤的自我修复功能降低。研究^[16]发现,FLG表达下调可引起皮肤水分丢失和皮肤干燥,诱发表皮炎症反应。以上研究显示,FLG表达下调可通过降低皮肤的屏障功能,增加皮肤炎症,进而增加皮肤性疾病的发病风险。研究^[17-18]发现,黑色素瘤可通过趋化细胞迁移、免疫调控及炎症反应增加肿瘤的侵袭性。此外,FLG表达下调可引起食管黏膜上皮屏障功能受损,增加感染性和过敏性颗粒的渗透性,进而加大食管癌发病风险^[19]。由此,猜想FLG除通过影响皮肤屏障功能增加色素沉积外还可能通过影响皮肤炎症和免疫调控功能促进黑色素细胞增殖和侵袭。目前,临床上关于FLG的研究多聚焦于其对特应性皮炎、鱼鳞病等皮肤病患者皮肤屏障的作用及相关药理研究中皮肤屏障的改善效果,而关于其在肿瘤组织中表达情况及其与肿瘤发展、迁移的关系的研究较少,根据以上调研结果,本研究拟分析皮肤屏障功能破坏与黑色素瘤发病的相关性。

本研究结果显示,与癌旁组织相比,黑色素瘤组织中FLG表达显著下调,提示FLG表达抑制可能与黑色素瘤发病相关。对比不同临床病理特征下FLG表达情况发现,FLG在肿瘤直径>1 cm、Breslow厚度>2 mm、合并局部溃疡、TNM分级III~IV级、存在淋巴结转移及

肿瘤侵袭患者的瘤组织中的表达显著下调,提示,FLG下调可能参与肿瘤细胞的增殖和转移。分析其原因,一方面,FLG的表达下调引起皮肤屏障功能减弱,使角质层锁水功能下降,在外部条件多种因素刺激下皮肤表层色素沉积增加;另一方面,皮肤屏障长期损伤加大了皮肤感染性,进而引起皮肤局部免疫调控异常,使得微环境更易黑色素细胞的增殖及迁移,故而黑色素瘤发病风险增加^[20]。本研究70例患者随访3年后死亡27例,生存43例,生存组FLG表达阳性率为58.14%,显著高于死亡组的29.63%,提示FLG表达下调可能加大患者不良预后风险,这可能与皮肤局部免疫失调引起的肿瘤微环境变化有关。多因素Cox回归分析显示,Breslow厚度>2 mm、TNM分级III~IV级、淋巴结转移、肿瘤侵袭是影响黑色素瘤患者预后的危险因素,提示,临床上需重视早期黑色素瘤的诊断和病情变化监测,尽早发现早治疗,而FLG表达阳性为保护因素则提示重视皮肤屏障维护可提高皮肤自修复能力,增加皮肤免疫功能,进而抑制肿瘤复发。本研究初步评估了FLG在黑色素瘤患者病理组织中的表达情况及与病理特征和患者预后的关系,为临床疾病病理研究提供了新的视角。然而,本研究纳入患者较少,后续研究会继续扩大样本量,延长随访时间验证研究结果。

综上所述,黑色素瘤组织中FLG表达显著降低,且与肿瘤Breslow厚度、分期、侵袭和淋巴结转移等病理特征及预后有关联。

[参 考 文 献]

- [1] KIM H J, KIM Y H. Molecular frontiers in melanoma: pathogenesis, diagnosis, and therapeutic advances[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(5): 2984. DOI: 10.3390/ijms25052984.
- [2] THOMSEN I M N, HEERFORDT I M, KARMISHOLT K E, *et al*. Detection of cutaneous malignant melanoma by tape stripping of pigmented skin lesions-A systematic review[J/OL]. *Skin Res Technol*, 2023, 29(3): e13286[202502-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36973976/>. DOI: 10.1111/srt.13286.
- [3] SRINIVAS S M, DHAR S, GOWDRA A, *et al*. Filaggrin gene polymorphisms in Indian children with atopic dermatitis: a cross-sectional multicentre study[J]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2023, 89(6): 819-827. DOI: 10.25259/IJDVL_37_2022.
- [4] JEONG H, LEE N, UHM C, *et al*. RAB25 coordinates filaggrin-containing keratohyalin granule maturation and affects atopic dermatitis severity[J]. *Allergy*, 2023, 78(4): 1007-1019. DOI: 10.1111/all.15582.
- [5] 尹丽芬,柳志文,吴昊,等.丝聚蛋白在口腔黏膜下纤维性变中的表达[J]. *口腔疾病防治*, 2019, 27(9): 557-560. DOI: 10.12016/j.issn.2096-1456.2019.09.003.
- [6] 中华医学会病理学分会,中华医学会病理学分会皮肤病理学组.黑色素瘤病理诊断临床实践指南(2021版)[J]. *中华病理学杂志*, 2021, 50(6): 572-582. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20210417-00299.
- [7] 李敬,梁占捧,李舒,等. CCL2和CDCA5表达与黑色素瘤临床病理特征及其预后的关系[J]. *实用癌症杂志*, 2022, 37(10): 1600-1603. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2022.10.009.
- [8] 张馨月,高西,许颀. miR-767和CYLD在皮肤恶性黑色素瘤中的表达和意义[J]. *河北医药*, 2020, 42(6): 828-831, 836. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2020.06.006.
- [9] 尚贞君,魏威,刘瑞茜. 抑制PTBP1对脉络膜黑色素瘤细胞增殖和侵袭力的影响[J]. *检验医学*, 2023, 38(1): 51-55. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2023.01.010.
- [10] GARCÍA-PIQUERAS P, AVILÉS-IZQUIERDO J A. Clues in Dermoscopy. Epidermotropic cutaneous malignant melanoma metastases: a description of 25 cases[J]. *Eur J Dermatol*, 2023, 33(2): 190-192. DOI: 10.1684/ejd.2023.4474.
- [11] LEZCANO C, PULIZER M, MOY A P, 等. 免疫组化PRAME染色可用于淋巴结内结节痣与转移性黑色素瘤的鉴别[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2021, 37(7): 847.
- [12] AEBISCHER V, ABU-GHAZALEH A, METZLER G, *et al*. Histopathologic abundance of pigmentation correlates with disease-specific survival in malignant melanoma but is not independent of current AJCC pT stage[J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2023, 36(6): 512-521. DOI: 10.1111/pcmr.13114.
- [13] 黄海艳,李子卓,刘小明,等. 窄谱中波紫外线照射对特异性皮炎小鼠皮损中丝聚蛋白和胸腺基质淋巴生成素表达的影响及可能机制[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2020, 34(6): 541-544. DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2020.06.001.
- [14] THOMAS B R, TAN X L, VAN DUIJVENBODEN S, *et al*. Deep palmar phenotyping in atopic eczema: patterns associated with filaggrin variants, disease severity and barrier function in a South Asian population[J]. *Br J Dermatol*, 2023, 188(6): 785-792. DOI: 10.1093/bjd/ljad036.
- [15] PICCOLO L L, WONGKUMMOOL W, JANTAREE P, *et al*. Rare filaggrin variants are associated with pustular skin diseases in asians[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(12): 6466. DOI: 10.3390/ijms25126466.
- [16] 赵一丁,李文彬,刘勇,等. 镇心安神方对特异性皮炎动物模型维生素D及丝聚蛋白表达的影响[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2021, 35(2): 205-211. DOI: 10.13735/j.cjdv.1001-7089.202005020.
- [17] 边毅,吕金,张谦,等. 癌组织CD163和动力蛋白激活蛋白2表达与皮肤恶性黑色素瘤临床病理特征的关系[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2021, 35(11): 1128-1130. DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2021.11.013.
- [18] NIU B, ZENG X Y, PHAN T A, *et al*. Mathematical modeling of PDGF-driven glioma reveals the dynamics of immune cells infiltrating into tumors[J]. *Neoplasia*, 2020, 22(9): 323-332. DOI: 10.1016/j.neo.2020.05.005.
- [19] 毕淑英,张俊红,岳颖,刘玮. 丝聚合蛋白在特异性皮炎儿童表皮中的表达及神经酰胺对其影响的研究[J]. *中国医药*, 2016, 11(10): 1560-1564. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2016.10.032.
- [20] WU S B, LIANG Y X, ZANG Q J, *et al*. FLG is a potential biomarker of prognosis and immunotherapy in skin cutaneous melanoma[J/OL]. *Appl Bionics Biomech*, 2022, 2022: 5160748 [2025-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35607429/>. DOI: 10.1155/2022/5160748.

[收稿日期] 2025-02-13

[修回日期] 2025-04-22

[本文编辑] 向正华