

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.03.005
View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.03.005>

免疫球蛋白 γ -1重链恒定区在皮肤黑色素瘤中的表达及预后意义

陈书仪，张兴颖，温馨，冯宁，陈思，章龙珍

(徐州医科大学附属医院放射肿瘤科，江苏 徐州 221000)

[摘要] 目的：基于TCGA和GTEx数据库探讨人免疫球蛋白 γ -1重链恒定区(immunoglobulin γ -1 heavy chain constant region, IGHG1)基因在皮肤黑色素瘤中的表达及其临床价值。方法：应用Wilcoxon检验和logistic回归分析IGHG1与临床病理特征之间的关系。应用Cox回归和Kaplan-Meier法分析皮肤黑色素瘤患者的临床病理特征与总生存率的关系。使用基因集富集分析(gene set enrichment analysis, GSEA)探索IGHG1基因在皮肤黑色素瘤进展中的潜在机制。结果：与正常皮肤组织相比，皮肤黑色素瘤组织中IGHG1基因呈现高表达。皮肤黑色素瘤患者IGHG1表达量与T分期及临床分期有统计学意义($P<0.001$)；Kaplan-Meier生存分析表明IGHG1高表达明显优于低表达患者($P<0.001$)；单因素Cox分析显示IGHG1高表达能改善患者预后($P=0.002$)；多因素Cox回归分析显示IGHG1表达情况可作为皮肤黑色素瘤患者预后的独立指标($P=0.014$)。GSEA显示T细胞受体信号通路、JAK-STAT信号通路等表型和信号通路在IGHG1高表达组发生不同程度的富集。结论：IGHG1表达量与皮肤黑色素瘤患者预后有显著相关性，并参与调节多种免疫学通路，影响肿瘤的发生、发展。

[关键词] 皮肤黑色素瘤；免疫球蛋白 γ -1重链恒定区；数据库；预后

Expression of immunoglobulin γ -1 heavy chain constant region in cutaneous melanoma and its prognostic significance

CHEN Shuyi, ZHANG Xingying, WEN Xin, FENG Ning, CHEN Si, ZHANG Longzhen

(Department of Radiation Oncology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou Jiangsu 221000, China)

Abstract **Objective:** To explore the expression and clinical value of immunoglobulin γ -1 heavy chain constant region (IGHG1) in skin cutaneous melanoma based on the combination of RNA-Seq expression and clinical information in The Cancer Genome Atlas (TCGA) and Genotype-Tissue Expression (GTEx) databases. **Methods:** Wilcoxon signed-rank test and logistic regression were used to explore the relationship between IGHG1 expression and clinical parameters such as gender, stage, and lymph node. The correlation between clinicopathological characteristics and

收稿日期 (Date of reception): 2020-10-27

通信作者 (Corresponding author): 章龙珍, Email: jsxyfyzlz@163.com

基金项目 (Foundation item): 江苏省普通高校研究生科研、实践创新计划 (SJCX19-0937)。This work was supported by the Postgraduate Research and Practice Innovation Program in Jiangsu Province, China (SJCX19-0937).

overall survival (OS) of skin cutaneous melanoma patients was estimated by Cox regression and the Kaplan-Meier method. Gene set enrichment analysis (GSEA) was conducted to analyze the potential mechanism of the IGHG1 genes in the progression of skin cutaneous melanoma. **Results:** Compared with normal samples, IGHG1 was significantly upregulated in skin cutaneous melanoma. The expression of IGHG1 in patients with skin cutaneous melanoma was statistically significant with T stage and clinical stage ($P<0.001$). Melanoma patients with higher IGHG1 expression had a better prognosis than those with lower IGHG1 expression according to Kaplan-Meier survival analysis ($P<0.001$). Univariate Cox analysis showed that high expression of IGHG1 could improve the prognosis of patients ($P=0.002$); multivariate Cox regression analysis showed that IGHG1 expression could be used as an independent indicator of prognosis in patients with skin melanoma ($P=0.014$). GESA showed that the highly expressed phenotypes in IGHG1 were enriched to varying degrees with various signaling pathways. **Conclusion:** IGHG1 expression is significantly correlated with the prognosis of patients with skin cutaneous melanoma and is involved in a great many of immunological pathways that affect the occurrence and development of the tumor.

Keywords skin cutaneous melanoma; immunoglobulin γ -1 heavy chain constant region; databases; prognosis

黑色素瘤是皮肤肿瘤中侵袭性较强的肿瘤，在排名前十的肿瘤中，其发病率增长速度最快^[1]。黑色素瘤的预后很差，发生远处转移的患者5年生存率只有15%~20%^[2]。不同地区黑色素瘤的发病特征不同，东方的黄色人种主要发生在四肢，而西方白人以头部和面部更为常见^[3]。一些基因与皮肤黑色素瘤及其转移有关，如沉默CXCR4基因会抑制黑色素瘤的侵袭和转移^[4]，刺激MAPK和PI3K信号通路可加速黑色素瘤进展^[5]，血清LDH可预测皮肤黑色素瘤发生远处转移的风险^[6]。

传统观点认为免疫球蛋白(IgG)仅由B淋巴细胞和浆细胞产生。然而，已知多种癌细胞系中均能检测到免疫球蛋白 γ -1重链恒定区(immunoglobulin γ -1 heavy chain constant region, IGHG1)基因和肿瘤来源的IgG蛋白表达，且IGHG1基因表达与IgG呈正相关^[7-8]。进一步研究表明IGHG1在卵巢癌^[9]、前列腺癌^[10]和乳腺癌^[7,11]细胞中呈高表达，沉默IGHG1后，肿瘤细胞增殖、迁移能力降低，凋亡增加。但IGHG1在黑色素瘤中的研究甚少，其与临床病理特征的相关性目前尚不明确。本研究通过TCGA和GTEx两大公共数据库，分析IGHG1基因在皮肤黑色素瘤中的表达情况，以及对患者预后的影响，为进一步实验室及临床研究提供思路。

1 资料与方法

1.1 数据下载与相关临床资料研究

正常皮肤RNA-seq测序数据下载自GTEx数

据库(https://toil.xenahubs.net/download/GTEX_phenotype.gz)，共计9 783例，从中筛选正常皮肤样本812例。基因表达数据(471例，数据类型：HTseq-FPKM)及相应临床资料下载自TCGA-GDC数据库官网(<https://portal.gdc.cancer.gov/>)，其中正常样品1例，与GTEx数据库正常样品融合分析IGHG1在正常皮肤和黑色素瘤组织中的差异表达；去除TCGA数据库中正常样品、失访及随访时间<90 d的数据，对445例黑色素瘤患者的RNA-seq基因表达数据和临床资料进行保留和后续分析(表1)。

1.2 GSEA 富集分析

GSEA是一种计算方法，可确定一组先天定义的基因在两种生物学状态之间是否具有统计学差异。在本研究中，首先根据所有基因与IGHG1表达的相关性生成一个有序的基因列表，通过GSEA来阐明高IGHG1组与低IGHG1组存在显著的生存差异。每次分析进行1 000次基因组排列^[12-13]。以IGHG1的表达水平作为表型标记。用标称P值和归一化富集评分(normalized enrichment score, NES)对各表型中富集的通路进行排序。以 $|NES|>1$ 、 $FDR\ q$ 值 <0.25 且NOM $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

1.3 统计学处理

采用R(v.3.6)软件进行统计学分析。采用Wilcoxon检验和logistic回归分析IGHG1与临床因素之间的关系。应用Cox回归和Kaplan-Meier方法分

析比较IGHG1表达及其他临床特征(年龄、性别、临床分期、肿瘤大小、淋巴结侵袭、远处转移状态)对生存的影响。IGHG1表达的截断值由其中值决定。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表1 TCGA数据库中黑色素瘤患者临床特点

Table 1 Clinical features of melanoma patients in TCGA database

临床特征	总计(n=445)	构成比/%
确诊时年龄/岁	58 (35~88)	
性别		
女	168	37.75
男	277	62.25
生存状态		
存活	207	47.09
死亡	238	52.91
临床分期		
0	6	1.49
I	77	19.15
II	130	32.34
III	169	42.04
IV	20	4.98
T分期		
Tis	7	1.74
T0	23	5.72
T1	66	16.42
T2	76	18.91
T3	88	21.89
T4	142	35.32
远处转移		
阴性	400	95.01
阳性	21	4.99
淋巴结转移		
阴性	221	55.67
阳性		
1个	73	18.39
2~3个	49	12.34
≥4个	54	13.60

2 结果

2.1 IGHG1 在人体正常组织中的表达和分布

GTEX数据库收集了生前健康的人类捐献者的7 000余份尸检样本，涵盖44个组织，包括31个实体器官组织、10个脑分区、全血、2个来自捐献者血液和皮肤的细胞系，共计9 783份正常样品。利用R语言ggenatogram和ggpubr软件包绘制IGHG1在人体正常组织中的分布表达的解剖图(图1A、1B)及箱型图(图1C)。结果显示：IGHG1基因在不同的正常组织和器官中表达量有差异，在正常皮肤中表达量低于其他组织和器官。

2.2 黑色素瘤与正常组织 IGHG1 差异表达

TCGA数据库中收集了33种癌症类型，共计9 736个肿瘤样本，其中只有726个正常样本，因此仅利用TCGA数据库进行肿瘤与正常数据之间的分析会因不平衡而导致分析效率低下。而GTEX数据库收集了9 783份正常样本的基因表达测序数据。同时，TCGA和GTEX的表达量数据都是在同一个pipeline下计算出来的，因此可以将GTEX和TCGA数据库资料进行整合和分析比较。

整合GTEX和TCGA数据库正常皮肤样品，共计813例正常样品，其中GTEX数据库812例，TCGA数据库1例；肿瘤样品均来自TCGA数据库，共计470例。结果表明：与正常皮肤相比，IGHG1在皮肤黑色素瘤中表达明显升高，差异有统计学意义($P<0.001$ ，图2)。

2.3 IGHG1 表达与临床病理学参数的相关性

本研究共分析了445例具有IGHG1表达数据的TCGA黑色素瘤样本(图3)。IGHG1表达与临床分期($P<0.01$)、肿瘤大小即T分期($P<0.01$)显著相关；进一步logistic回归分析显示IGHG1表达与T分期显著相关($P<0.01$ ，表2)。

2.4 生存预后与 Cox 分析

Kaplan-Meier分析表明：IGHG1表达低的黑色素瘤患者预后较IGHG1表达高的黑色素瘤患者预后差($P<0.01$ ，图4)。单因素及多因素Cox分析结果显示：IGHG1表达是影响患者预后的独立预测指标[HR=0.9995 (0.9991~0.9999)， $P=0.0144$]，其他与预后独立相关的因素还包括T分期和淋巴结转移情况(表3，图5)。

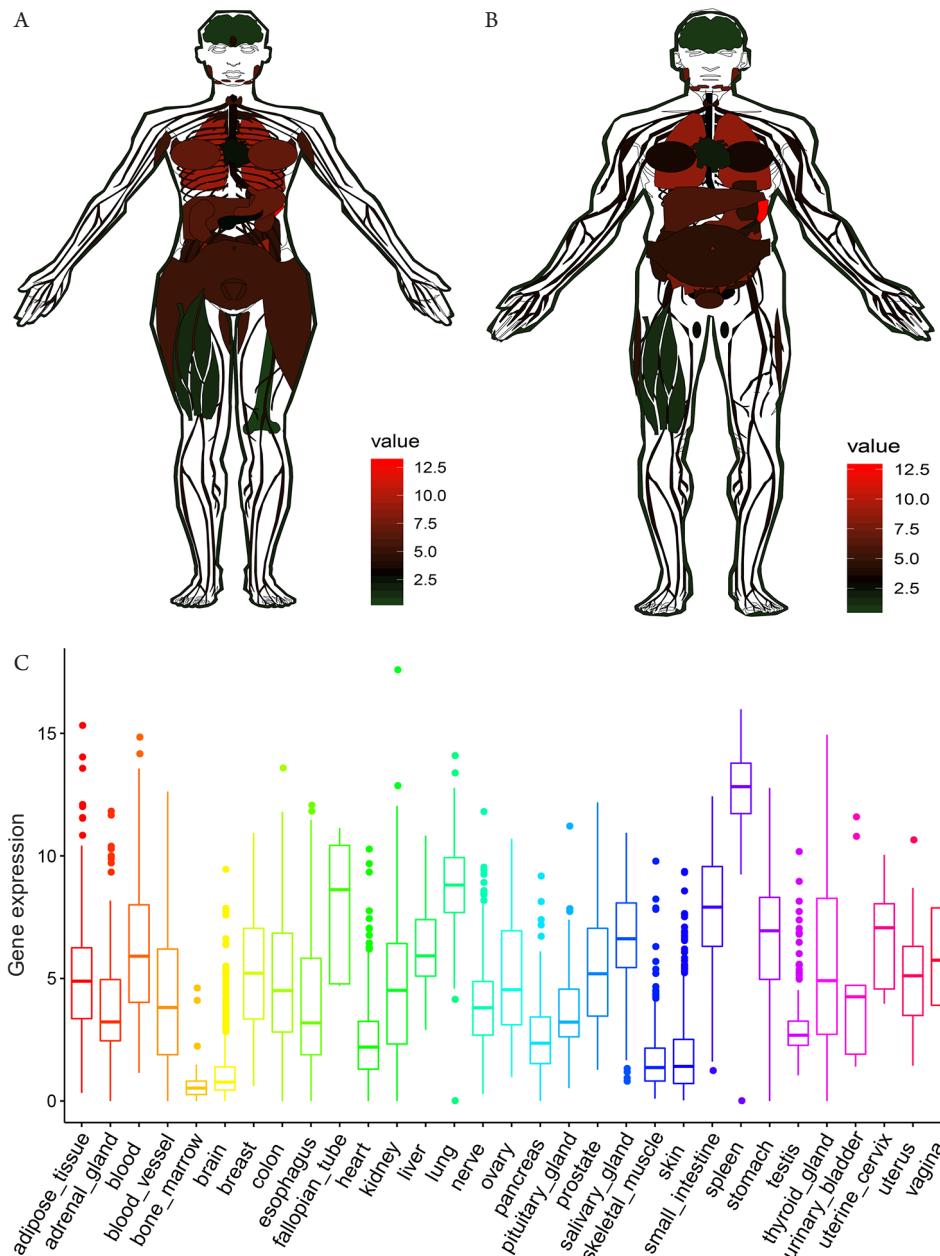


图1 IGHG1在人体正常组织中的表达

Figure 1 Anatomical profile of IGHG1 expression in normal human tissues

(A)女性; (B)男性; (C)箱型图。

(A) Female; (B) Male; (C) Boxplot.

2.5 IGHG1 的功能基因集富集

为识别黑色素瘤中差异激活的信号通路，我们在高、低IGHG1表达数据库间进行GSEA富集分析。根据NES选择最显著富集的信号通路(表4, 图6, 图7)，结果提示：在IGHG1高表达表型中，趋化因子信号通路、NK细胞介导的细胞毒作用、细胞因子受体相互作用、T细胞受体信号通路、JAK/STAT信号通路、造血

细胞谱系、细胞黏附分子、Toll样受体信号通路、病毒性心肌炎、利什曼原虫感染等信号通路有不同程度的富集；在低表达表型中，糖基化磷脂酰肌醇锚定的生物合成、氨酰基tRNA的生物合成、RNA聚合酶、基础转录因子、赖氨酸降解、亨廷顿病、剪接体、核苷酸切除修复、叶酸一碳库、嘧啶代谢等信号通路有不同程度的富集。

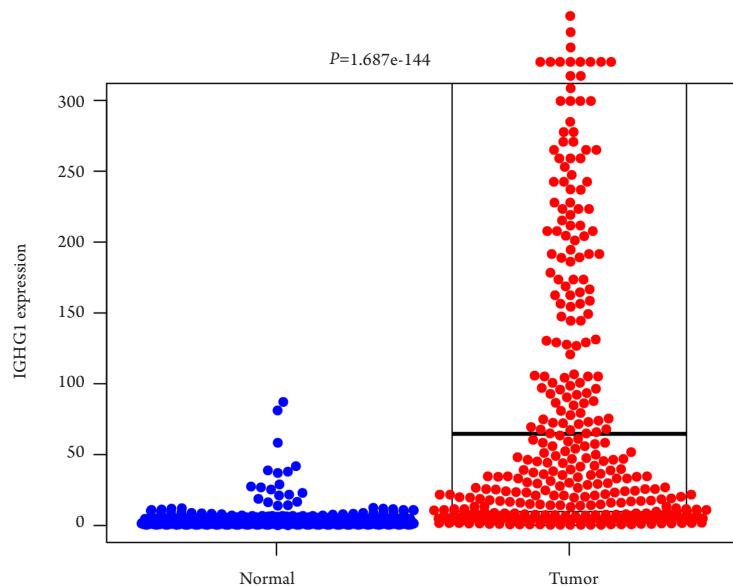


图2 IGHG1在正常皮肤和皮肤黑色素瘤组织中的差异表达

Figure 2 Differential expression of IGHG1 in normal skin and skin cutaneous melanoma tissues

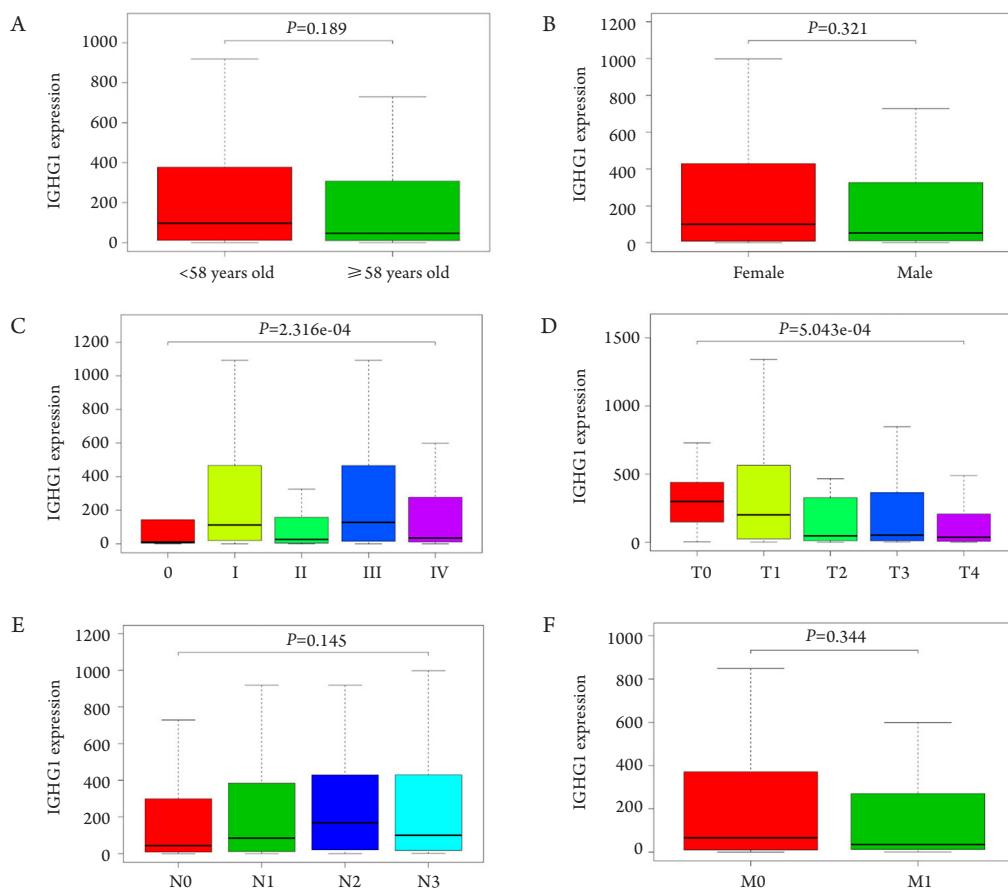


图3 IGHG1表达量与临床病理之间的关系

Figure 3 Relationship between IGHG1 expression and clinical pathology

(A)年龄; (B)性别; (C)临床分期; (D)T分期; (E)淋巴结转移; (F)远处转移。

(A) Age; (B) Gender; (C) Clinical stage; (D) T stage; (E) Lymph node metastasis; (F) Distant metastasis.

表2 Logistic回归分析IGHG1表达与临床因素之间的关系**Table 2 Relationship between IGHG1 expression and clinical factors by logistic regression analysis**

临床因素	总例数	OR	OR(L)	OR(H)	P
性别(男 vs 女)	445	0.7730	0.5252	1.1355	0.1901
年龄(≥ 58 岁 vs <58岁)	445	0.6899	0.4739	1.0021	0.0518
临床分期					
II vs I	207	2.6061	0.4787	19.6244	0.2853
III vs I	246	1.0952	0.2056	8.1154	0.9181
IV vs I	97	3.0909	0.5863	22.7491	0.1999
T分期					
T1 vs T0	65	0.2600	0.0548	0.9217	0.0539
T2 vs T0	99	0.1350	0.0300	0.4348	0.0024
T3 vs T0	111	0.1370	0.0307	0.4354	0.0024
T4 vs T0	165	0.1111	0.0253	0.3426	0.0006
N分期					
N1 vs N0	294	1.4280	0.8402	2.4375	0.1887
N2 vs N0	275	2.3433	1.2431	4.5524	0.0097
N3 vs N0	270	1.3943	0.7643	2.5563	0.2786
M分期(M1 vs M0)	421	0.6031	0.2342	1.4630	0.2721

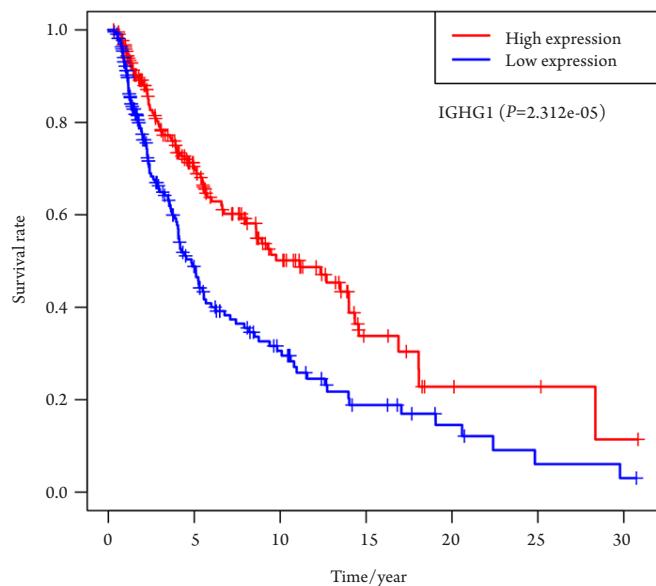
**图4 IGHG1表达对皮肤黑色素瘤患者生存的影响****Figure 4 Effect of IGHG1 expression on survival of skin cutaneous melanoma patients**

表3 单因素及多因素Cox分析IGHG1表达与皮肤黑色素瘤患者的生存关系

Table 3 Relationship between IGHG1 expression and survival in skin cutaneous melanoma patients by uni- and multi-Cox analysis

临床特征	单因素Cox			多因素Cox		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
年龄	1.2528	0.9081~1.7285	0.1698	1.0348	0.7437~1.4399	0.8391
性别	1.0234	0.7291~1.4363	0.8938	1.0208	0.7247~1.4380	0.9062
临床分期	1.4662	1.2113~1.7746	0.0001	0.8772	0.6271~1.2272	0.4444
T分期	1.4386	1.2365~1.6739	<0.0001	1.4632	1.2340~1.7350	<0.0001
N分期	1.4270	1.2182~1.6717	<0.0001	1.5757	1.2397~2.0027	0.0002
M分期	1.7371	0.7092~4.2548	0.2270	1.5981	0.5939~4.3007	0.3533
IGHG1	0.9994	0.9989~0.9998	0.0024	0.9995	0.9991~0.9999	0.0144

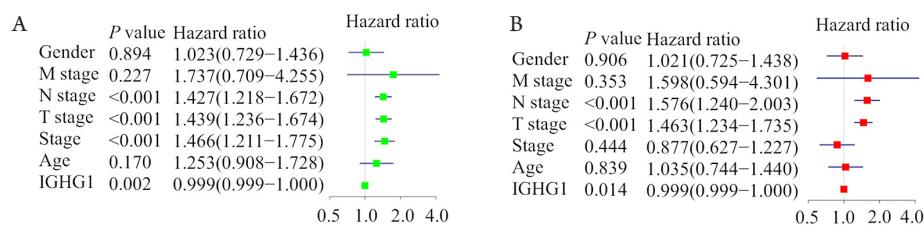


图5 单因素(A)和多因素(B)Cox分析森林图

Figure 5 Forest map of univariate (A) and multivariate (B) Cox analysis

表4 基因集富集分析

Table 4 Gene set enrichment analysis

KEGG通路	NES	NOM P value	FDR q value
Chemokine Signaling Pathway	2.6343	<0.0001	<0.0001
NK Cell Mediated Cytotoxicity	2.6009	<0.0001	<0.0001
Cytokine Receptor Interaction	2.593	<0.0001	<0.0001
T Cell Receptor Signaling Pathway	2.5258	<0.0001	<0.0001
Jak Stat Signaling Pathway	2.4835	<0.0001	<0.0001
Hematopoietic Cell Lineage	2.4814	<0.0001	<0.0001
Cell Adhesion Molecules (Cams)	2.4647	<0.0001	<0.0001
Toll Like Receptor Signaling Pathway	2.4569	<0.0001	<0.0001
Viral Myocarditis	2.4202	<0.0001	<0.0001
Leishmania Infection	2.403	<0.0001	<0.0001
GPI Anchor Biosynthesis	-1.8502	0.0039	0.2449
Aminoacyl tRNA Biosynthesis	-1.7946	0.0155	0.2195
RNA Polymerases	-1.7666	0.0040	0.1874
Basal Transcription Factors	-1.7242	0.0155	0.2047
Lysine Degradation	-1.7171	0.0101	0.1724
Huntington's Disease	-1.7138	0.0204	0.1474
Spliceosome	-1.7014	0.0271	0.1401
Nucleotide Excision Repair	-1.6996	0.0179	0.1246
One Carbon Pool by Folate	-1.6764	0.0173	0.1335
Pyrimidine Metabolism	-1.6582	0.0242	0.1375

IGHG1 高表达组与低表达组 |NES| 前十的通路。

| NES | top ten pathways of IGHG1 high expression and the low expression group.

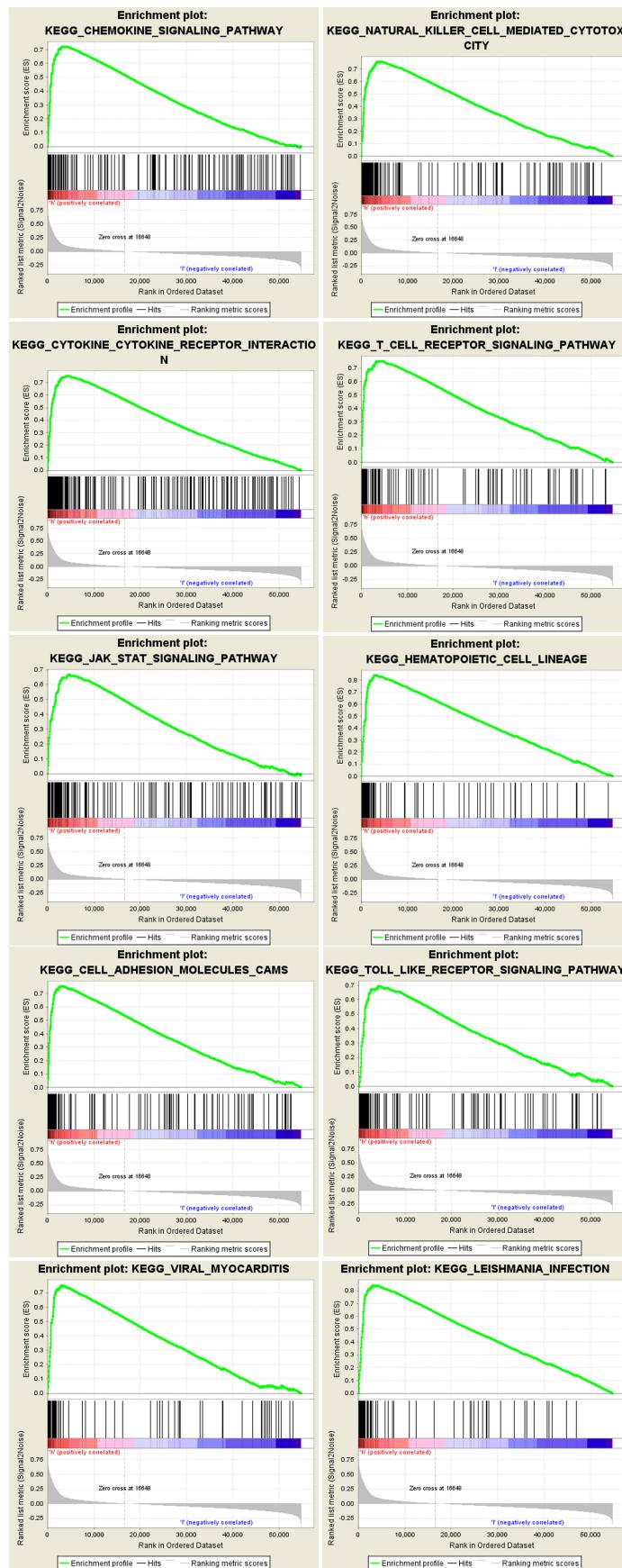


图6 功能基因富集图：IGHG1高表达组|NES|前十的通路

Figure 6 Enrichment plots from gene set enrichment analysis: |NES| top ten pathways of IGHG1 high expression group

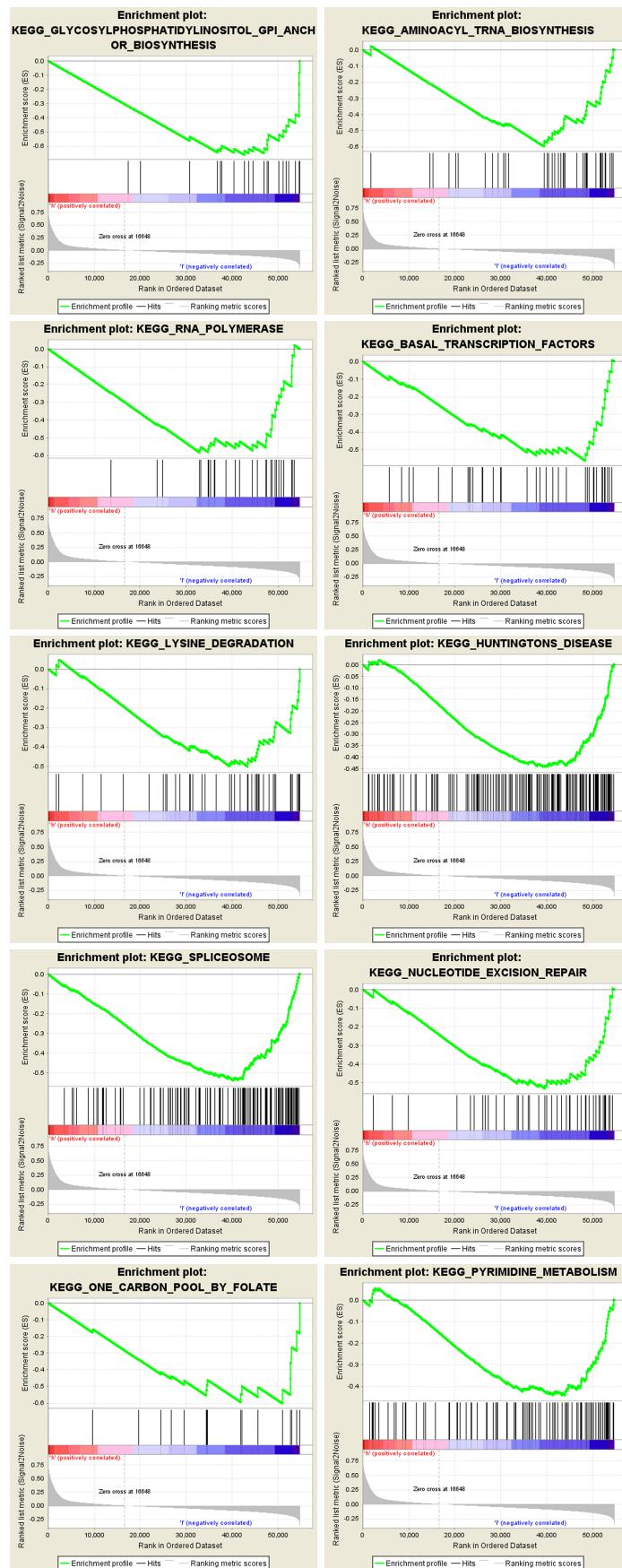


图7 功能基因富集图：IGHG1低表达组|NES|前十的通路

Figure 7 Enrichment plots from gene set enrichment analysis: |NES| top ten pathways of IGHG1 low expression group

3 讨论

皮肤恶性黑色素瘤是由于黑色素细胞异常增生引起的皮肤恶性肿瘤，是皮肤癌患者死亡的主要原因^[14]。2012年，全球新发黑色素瘤病例为23.2万，死亡5.5万人，在全球最常见的癌症中排名第15位^[15]。在我国，皮肤恶性黑色素瘤的发病率持续升高，每年新增病例>8 000例^[16]，且多数患者就诊时已处于预后较差的晚期。紫外线被认为是黑色素瘤发生的主要致癌物，预防紫外线暴露可以减少原发性皮肤黑色素瘤的发生率^[17]。传统的化学治疗对黑色素瘤效果有限，容易发生耐药。近年来包括RAF和MEK激酶抑制剂^[18]，以及免疫检查点抑制剂：抗细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4抗体(抗CTLA4)^[19]和抗程序性细胞死亡蛋白1抗体(抗PD1)^[20]在临床试验中陆续显示出较好的治疗结果。但到目前为止，尚无足够的数据确定最佳的治疗顺序。因此从分子水平探讨皮肤黑色素瘤的进展机制对指导患者治疗至关重要。

IGHG1表达影响多种肿瘤细胞的增殖与凋亡。Qian等^[9]认为IGHG1可能通过调节上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)促进卵巢癌细胞的迁移和侵袭。EMT是生命过程中不可或缺的一部分，在伤口愈合、纤维化和癌症进展过程中被重新激活^[21-23]。EMT还调节胚胎干细胞分化、诱导多能和肿瘤干细胞^[24]。皮肤黑色素瘤虽然不属于上皮肿瘤，但Gong等^[25]发现沉默TET2和TET3基因可以在黑素瘤中诱导类似EMT的过程，从而导致黑色素瘤转移。IGHG1是否也可以通过调节类似EMT过程影响皮肤黑色素瘤的发生发展，仍需进一步的实验研究证实。

本研究利用TCGA和GTEx数据库分析IGHG1在皮肤黑色素瘤中的表达及临床意义。从TCGA数据库中下载471例皮肤样本数据，其中黑色素瘤样本470例，正常皮肤样本1例，从GTEx数据库下载812例皮肤样本数据，均为正常皮肤样本数据，并比较了IGHG1在正常组织和器官的表达差异以及皮肤黑色素瘤和正常皮肤对照组之间的表达差异。结果表明：IGHG1在正常皮肤中表达量低于其他组织和器官，而在皮肤黑色素瘤组织中明显高表达，并且其表达与T分期有关。随后，我们对样本数据进行了Kaplan-Meier生存分析，结果表明IGHG1表达低的患者预后较差；单因素和多因素Cox分析结果显示IGHG1的表达水平是皮肤黑色素瘤的独立预后指标；GSEA分析显示IGHG1高表达表型中，趋化因子信号通路、NK细胞介导的细胞

毒作用、细胞因子受体相互作用、T细胞受体信号通路、JAK/STAT信号通路、造血细胞谱系、细胞黏附分子、Toll样受体信号通路、病毒性心肌炎、利什曼原虫感染等信号通路均有不同程度的富集，提示可能与黑色素瘤患者预后相关。

IGHG1编码人免疫球蛋白γ-1重链恒定区，人免疫球蛋白主要由B淋巴细胞分泌，因此不难解释IGHG1在脾脏、小肠及胃等富含淋巴细胞的组织中表达较高，而皮肤组织中表达较低。与我们之前描述的IGHG1在卵巢癌^[9]、前列腺癌^[10]和乳腺癌^[7,11]中表现的“类似EMT过程”导致的促癌作用不同。本研究表明IGHG1在皮肤黑色素瘤中高表达，并且高表达IGHG1的皮肤黑色素瘤患者预后更好。进一步的GSEA富集分析显示富集得到的信号通路均为炎症反应及机体抗肿瘤过程中的相关通路，因此我们推测IGHG1表达可能与B细胞、T细胞、自然杀伤细胞等多种免疫细胞经肿瘤的血管内皮迁移至肿瘤实质内相关。后经JAK/STAT信号通路识别及丝裂原活化蛋白激酶信号通路等多种信号通路，放大免疫反应，多种免疫细胞处理和提呈肿瘤细胞或直接诱导其凋亡，因此皮肤黑色素瘤组织内IGHG1表达远高于正常皮肤组织，且IGHG1表达高的患者预后较好。但随着肿瘤进展，在肿瘤组织内血管大量异常增生、结构紊乱^[26]、肿瘤微环境缺氧^[27]及肿瘤细胞的免疫逃逸机制等多重因素影响下，自身免疫抗肿瘤效应逐渐减弱。随着肿瘤增大(T分期升高)，免疫细胞在肿瘤组织内存活受到抑制，导致IGHG1表达下调。

本研究也存在一些局限性：首先，我们的数据分析结果仅基于GTEx和TCGA数据库中的数据，没有在临床患者队列和其他数据库中得到验证；其次，我们的研究是在回顾分析的基础上设计的，没有进行前瞻性研究来验证结果。这些局限仍需在进一步的实验室及临床研究中得到克服。

综上所述，在目前数据库数据录入的条件下，IGHG1表达可作为皮肤黑色素瘤患者预后的独立标志物，IGHG1高表达的患者预后更好。但IGHG1能否作为反应皮肤黑色素瘤患者预后的有效标志物需要进一步的实验室和临床试验探索。

参考文献

- Ali Z, Yousaf N, Larkin J. Melanoma epidemiology, biology and prognosis[J]. EJC Suppl, 2013, 11(2): 81-91.

2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1).
3. Slominski AT, Brożyna AA, Zmijewski MA, et al. Vitamin D signaling and melanoma: role of vitamin D and its receptors in melanoma progression and management[J]. Lab Invest, 2017, 97(6): 706-724.
4. McConnell AT, Ellis R, Pathy B, et al. The prognostic significance and impact of the CXCR4-CXCR7-CXCL12 axis in primary cutaneous melanoma[J]. Br J Dermatol, 2016, 175(6): 1210-1220.
5. Leonardi GC, Falzone L, Salemi R, et al. Cutaneous melanoma: From pathogenesis to therapy (Review)[J]. Int J Oncol, 2018, 52(4): 1071-1080.
6. Agarwala SS, Keilholz U, Gilles E, et al. LDH correlation with survival in advanced melanoma from two large, randomised trials (Oblimersen GM301 and EORTC 18951)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(10): 1807-1814.
7. Qiu X, Zhu X, Zhang L, et al. Human epithelial cancers secrete immunoglobulin G with unidentified specificity to promote growth and survival of tumor cells[J]. Cancer Res, 2003, 63(19): 6488-6495.
8. Chen Z, Gu J. Immunoglobulin G expression in carcinomas and cancer cell lines[J]. FASEB J, 2007, 21(11): 2931-2938.
9. Qian J, Ji F, Ye X, et al. IGHG1 promotes motility likely through epithelial-mesenchymal transition in ovarian cancer[J]. Chin J Cancer Res, 2018, 30(2): 282-290.
10. Chu J, Li Y, Deng Z, et al. IGHG1 Regulates prostate cancer growth via the MEK/ERK/c-Myc pathway[J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 7201562.
11. Yeong J, Lim JCT, Lee B, et al. High densities of tumor-associated plasma cells predict improved prognosis in triple negative breast cancer[J]. Front Immunol, 2018, 9: 1209.
12. Subramanian A, Tamayo P, Mootha VK, et al. Gene set enrichment analysis: a knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(43): 15545-15550.
13. Wu H, Zhang J. Decreased expression of TFAP2B in endometrial cancer predicts poor prognosis: a study based on TCGA data[J]. Gynecol Oncol, 2018, 149(3): 592-597.
14. Rajkumar S, Watson IR. Molecular characterisation of cutaneous melanoma: creating a framework for targeted and immune therapies[J]. Br J Cancer, 2016, 115(2): 145-155.
15. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. Int J Cancer, 2015, 136(5): E359-E386.
16. Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
17. Green AC, Williams GM, Logan V, et al. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(3): 257-263.
18. Savoia P, Fava P, Casoni F, et al. Targeting the ERK signaling pathway in melanoma[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(6): 1483.
19. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(4): 375-384.
20. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(8): 908-918.
21. Thiery JP, Acloque H, Huang RYJ, et al. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease[J]. Cell, 2009, 139(5): 871-890.
22. Chapman HA. Epithelial-mesenchymal interactions in pulmonary fibrosis[J]. Annu Rev Physiol, 2011, 73: 413-435.
23. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition[J]. J Clin Invest, 2009, 119(6): 1420-1428.
24. Lamouille S, Xu J, Deryck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2014, 15(3): 178-196.
25. Gong F, Guo Y, Niu Y, et al. Epigenetic silencing of TET2 and TET3 induces an EMT-like process in melanoma[J]. Oncotarget, 2017, 8(1): 315-328.
26. Sormendi S, Wielockx B. Hypoxia pathway proteins as central mediators of metabolism in the tumor cells and their microenvironment[J]. Front Immunol, 2018, 9: 40.
27. Kato Y, Maeda T, Suzuki A, et al. Cancer metabolism: new insights into classic characteristics[J]. Jpn Dent Sci Rev, 2018, 54(1): 8-21.

本文引用：陈书仪, 张兴颖, 温馨, 冯宁, 陈思, 章龙珍. 免疫球蛋白γ-1重链恒定区在皮肤黑色素瘤中的表达及预后意义[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(3): 547-557. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.03.005

Cite this article as: CHEN Shuyi, ZHANG Xingying, WEN Xin, FENG Ning, CHEN Si, ZHANG Longzhen. Expression of immunoglobulin γ-1 heavy chain constant region in cutaneous melanoma and its prognostic significance[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2022, 42(3): 547-557. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.03.005