

什么是 CMN?

先天性黑细胞痣(CMN)是一种胎记。

- 先天性的
- 与黑素细胞有关。黑色素细胞存在于每个人的皮肤和头发中，产生黑色素。这就是赋予我们头发和皮肤颜色的东西。巨细胞瘤中的细胞看起来最像黑素细胞，它们产生色素，因此被称为黑素细胞。
- 胎记=胎记(复数是 naevi)。
虽然 **CMN** 的意思是出生时的胎记或痣，但事实上，并不是所有的胎记或痣在出生时都存在。大约 **1%**的巨细胞瘤出现在出生后，通常是在生命的第一年。它们看起来和出生时的完全一样，但是被称为 **CMN** “迟发”，意思是“迟来”。

什么导致巨细胞瘤?

基因是造就一个人的指令。我们从父母那里继承。然而，一旦它们进入子宫中正在发育的新胚胎，基因就会发生变化。

CMN 是由基因的变化(突变)引起的，这种变化发生在胚胎在子宫内发育的时候。基因的变化在所有发育中的胚胎和婴儿中都是自发发生的。大多数情况下，这些变化似乎没有太多或任何影响，事实上，它们对我们与父母的不同很重要，对进化也很重要。然而，有时，基因的改变是非常重要的，并可能对发育中的婴儿产生重大影响，例如在这种情况下导致 **CMN**。因此 **CMN** 的出现是偶然的，而不是由于父母做了什么或没有做什么。它们也不是从父母那里遗传来的，尽管与基因有关。它们也不会传给 **CMN** 患者的子女。有些家庭更容易出现巨细胞瘤，但在同一家庭中有多个巨细胞瘤患者是非常罕见的。

到目前为止，已有两个基因被明确证明在发生变化(突变)时可引起 **CMN**。最常见的一种叫做 **NRAS** 的基因，它约占 **CMN** 病例的 **70%**，是 **CMN** 大小的最常见原因。第二个基因被称为 **BRAF**，这是一个非常罕见的 **CMN** 的原因，最近在一个病例中首次被描述，约占病例的 **7%**。***NRAS** 和 **BRAF** 是控制细胞内部信号的基因，告诉细胞何时生长、何时分裂、何时停止。*当它们发生突变时，它们会促进额外的生长和分裂，从而导致色素细胞过多。

也有其他基因融合的案例(两个基因粘在一起)，这很可能是 **CMN** 的一个新病因。至今不过这些只有被描述在一个病人,或只有被证明在许多复合材料复合材料从一个患者,可很难确定如果是复合材料或只是一个额外的原因发现,目前我们正

在等待更多的细节。未来几年，许多不同的科学团体将陆续发表更多关于基因的新闻。

CMN 多久发生一次？

1%的新生儿中存在单个小细胞巨细胞瘤。然而，巨细胞瘤或数量非常多的巨细胞瘤非常罕见，大约每 2 万例新生儿中就有一例发生巨细胞瘤。这种频率在世界各地和不同的人群中似乎是相似的。

CMN 是什么样子的？

几乎每一个 CMN 看起来都和下一个不一样。

- **部位:**巨细胞瘤可以出现在皮肤的任何部位，包括手掌、脚底和头皮，有时也会出现在口腔内。
- **颜色:**颜色通常是某种棕色到黑色的阴影，但有时可能会更红。它通常在 CMN 内部非常混合，在背景颜色上有不同颜色的小区域。CMN 在出生时通常是黑色的，甚至是深紫色/红色。
- **毛发:**巨细胞瘤通常有毛发生长出来，虽然这在出生时是不可见的，而且在一生中也不会被注意到。头发的颜色可能比孩子的头发颜色深，或者相同，或者偶尔会更浅。如果一个 CMN 在头皮上，通常会有更多的繁茂的头发生长在病变上，而且头发比头皮上的其他部位生长得更快。有时 CMN 是完全无毛的，即使是发生在头皮上的 CMN，也可能有斑驳的脱发或没有色素的头发(如灰发)
- **质地:**巨细胞瘤的质地与正常皮肤不同，质地较软、松弛、多皱。CMN 可以几乎是平的，也可以折叠得很厉害，也可以是块状的。

CMN 的大小和生长

巨细胞瘤几乎总是与儿童成比例增长。换句话说，它们通常会继续覆盖出生时相同的皮肤区域。(这种情况的例外是“延迟”CMN，因为这些会在后面出现，因此可能会出现增长，或者偶尔在 CMN 的某些部分非常苍白的地方，它可能在最初几个月变暗并出现增长)。因此，CMN 最终的大小可以通过观察它的大小和位置，从出生时的大小来估计。

出生后 naevi 的总数量可以增加，尽管这并不总是发生。这种情况更可能发生在巨细胞瘤和多发性巨细胞瘤患儿身上，而新生的 naevi 总是相对较小。

复合材料的分类

CMN 目前仍主要根据成年后的大小进行分类(称为“预计成年大小”)。这是一个很难理解的定义，因为身体的不同部位以不同的速度生长，但它被用来给医生提供一个比较不同 CMN 的方法。另一个通常被注意到的特征是 CMN 的总数(小的有时被称为卫星，但它们实际上都是 CMN)。当数字很小时，我们倾向于计数，但对于较大的数字，我们进行估计。通常，但并非总是如此，这两个指标是同时进行的——换句话说，非常大的 CMN 通常伴随着许多其他 naevi。

这种类型的分类有不同的版本，最新的版本在本文中发布¹。在这个分类中收集到的其他特征是毛发，以及皮肤表面的变化，包括肿块(结节)。我们一直在学习不同类型分类的重要性。

1. Krenzel, S.、范围。、Dusza S.W.A.A.对先天性黑色素细胞痣皮肤特征的分类提出了新的建议。*J Am Acad Dermatol* 68,441 -51(2013)。

CMN 自发发光

许多儿童在出生后的头几年 CMN 会有所减轻，有时会非常明显，尤其是在头皮上¹。最近，人们利用颜色测量对这一现象进行了详细的研究。研究发现，浅色头发和浅色皮肤的儿童比深色头发和深色皮肤的儿童更容易变亮²。重要的是，出生时 CMN 本身的颜色与它最终会自己形成的颜色无关。CMN 在出生时通常是非常暗或黑色的，这被认为与怀孕期间的母体激素有关，或其他我们还不知道的因素。这可以与婴儿出生时头发的颜色与他们最终的颜色完全不同，眼睛的颜色也完全不同这一事实相比较。同样的研究表明，表面去除技术(如磨皮、刮除和激光治疗)只会暂时引起 CMN 的减轻。随着时间的推移，在同一个人身上测量处理过的 CMN 和未处理过的 CMN 的区域，发现处理过的区域在处理后再次变暗，并且未处理的区域逐渐变亮到人的自然颜色。因此，这些治疗不建议减轻 CMN。

1. 施特劳斯, R.M. & 牛顿·毕晓普, J.A. 头皮先天性黑色素细胞痣的自发消退。作者简介: *中华医学学会皮肤病学分会*, 2008, 508 -11。
2. Polubothu, S. 先天性黑色素细胞痣的纵向研究表明，最终的颜色由正常的皮肤颜色决定，不受表面去除技术的影响。*英国皮肤病学杂志*(2019 年)。

复合材料的问题

- **脆弱:**许多 **CMN** 比正常皮肤更脆弱。因此，如果被敲击或刮伤，它们更容易撕裂。然而，它们并不比正常皮肤流血更多，而且往往愈合得很好，疤痕也很小。
- **干燥:**有些 **CMN** 比周围的皮肤干燥，通常我们建议他们需要在没有肥皂的情况下清洗(使用水或医生提供的肥皂替代品霜)，并定期保湿(医生可以建议你这样做)。CMN 有时非常痒，这可能是由于 CMN 干燥，或湿疹，有时没有明显的原因。这种瘙痒通常可以用乳膏和软膏来治疗，而且似乎随着年龄的增长而改善。
- **潜在的脂肪减少:**这通常只出现在较大的 **CMN**。有时巨细胞瘤会出现在一般皮肤表面以下，胳膊或腿会比另一边更薄。偶尔，潜在的肌肉也会减少，但这并不影响肢体的功能或生长。
- **硬度:**很少，**CMN** 可能从一开始就非常困难，或者在一段时间内变得更加困难。这种硬度通常是由于纤维化造成的，这是一种疤痕形成的过程，可以通过活检(皮肤样本)来诊断。原因尚不清楚。这通常伴随着脱发和 **CMN** 的减轻，通常是非常痒。这是非常困难的治疗和移除 **CMN** 手术(在可能的情况下)往往是唯一的方法来处理这个特殊的问题。

并发症,本文

CMN 患者的大脑或脊柱问题

NI 领导团队对术语的共识说明

“神经皮肤黑素病”这个词我们已经不用了。原因很简单，就是不够具体，容易误导医生、病人和家属。

这个术语在 60 年前首次提出，它实际上是用来描述一种不同的情况，与 **CMN** 无关。后来，当 **CMN** 与大脑中的任何问题相关联时，它就被用于 **CMN**。然后人们开始用这个词来描述 150 多年前的一个案例，一个 **CMN** 患者死于我们现在知道的影响大脑和脊髓的黑色素瘤。事实上，所有早期的被称为神经皮肤黑素病的病例只有在病人死于脑问题时才能得到可靠的诊断，换句话说，死后检查。因此，一般的感受是，患有神经皮肤黑素病是非常严重的，并有可能杀死你。这是以前常见的医疗错误。

一旦 MRI 被发明出来，MRI 扫描开始被用来观察 **CMN** 患者的大脑，人们发现大脑中有相当普遍的变化(见下文)，这些变化根本不会给患者带来任何问题。这也被称为神经皮肤黑素病。所以医学文献一直使用神经皮肤黑素病这个术语来描述 **CMN** 患者大脑或脊髓的任何变化。这就好像我们只想用一个术语来描述巨

细胞瘤，或者皮肤上的黑色素瘤一样——我们都不会这么做。你必须分清什么是良性的，什么是恶性的。你不能把它们都叫做同一个东西。试图解决这个问题是由“无症状”和“症状”添加到神经皮肤黑变病,但我们现在知道,这是不足够的,因为很多人与良性脑部疾病症状,这并不意味着他们有一个糟糕的预后(寿命或前景)。术语神经皮肤黑变病因此不是一个适当的诊断——人或他们的父母应该被告知如果他们先天性脑/脊柱的问题是良性的(也可以认为是相当于在皮肤、复合材料和预后很好,即使他们有症状),或者如果他们大脑的黑色素瘤/脊柱(预后很差)。

那么我们用来代替神经皮肤黑素病呢？

以下是我们建议使用的诊断:

- 1) 单个 **CMN** -仅在出生时一个，任何大小或位置
- 2) 多个 **CMN** -出生时多于一个，任何大小或位置
- 3) **CMN 综合征**-皮肤上的 **CMN** 伴有任何其他并发症，最常见的是大脑或脊柱的良性先天性改变
- 4) 巨细胞瘤伴皮肤黑色素瘤
- 5) 巨细胞瘤伴有脑或脊柱黑色素瘤

这使病人和医生能够确切地知道他们有什么，他们的预后(结果)可能是什么，以及他们应该接受什么治疗。

关于 **CMN** 患者大脑和脊柱可能发生的不同情况的细节

脑或脊髓的差异是 **CMN** 患者最常见的并发症，可以通过 **MRI** 扫描发现。最常见的区别是在大脑的物质中有不正常的含有色素的细胞¹⁻³ (不是在被称为脑膜的大脑皮层)。这些被称为“脑实质内黑色素沉着症”，意思是脑实质内的色素区域(被称为实质)。这些可以被认为有点像大脑内部的痣，它们是良性的。它们不是恶性的，如果 **MRI** 上的改变是典型的，则不需要活检(样本)^{1,2}。他们也不需要神经外科(脑外科)。在大约一半的病例中，它们会导致神经发育或癫痫发作的问题。在另一半情况下，它们根本不会造成任何明显的问题^{2,4}此外，它们似乎至少不会增加儿童患黑色素瘤的风险。

其他更罕见的问题包括良性大脑或脊柱肿瘤、大脑内或周围有太多液体(称为脑积水)或大脑结构异常(有很多参考文献，但这些最近的论文列出了许多其他的)^{2,3}。所有这些问题都是良性的,但在罕见的情况下,特别是在案件的问题围绕脊柱或液体过剩或大脑,是非常重要的医生单独考虑每种情况下,通常他们可能需要重复脑部扫描和活检(样本)的脑部或脊柱。其中一些将需要神经外科手术来帮助纠正异常。有这种罕见问题的一些人(但不是所有人)在大脑或脊柱中患黑色素瘤的风险可能会增加。

所有这些神经系统问题在体积更大、数量更多的 CMN 中更为常见，但与 CMN 的部位无关。换句话说，CMN 覆盖在大脑或脊柱上并不会增加发生神经问题的几率。到目前为止，大脑或脊柱的严重问题还没有被描述为单一巨细胞瘤患者，无论它在哪里或多大。

大脑和脊柱的 MRI 扫描

我们当前的建议基于整个出版的医学文献,任何孩子出生与任何规模的两个或两个以上的复合材料或网站应该有一个常规 MRI 扫描的大脑和脊柱在生命的第一年,最好是之前 6 个月的年龄。我们不可能说 MRI 异常永远不会发生在出生时只有一个 CMN 的儿童身上，但风险要小得多。如果孩子在两岁时身体很好，没有做过扫描，那么回想起来就不需要扫描了，因为即使有扫描，也不太可能需要干预。

这项建议的理由如下：

1) MRI 扫描结果可分为以下 3 类：

- a. 正常的
- b. 实质内黑色素沉着症(见上图)
- c. 所有其他 MRI 扫描异常(见上图)

2) MRI 结果是临床问题的最佳预测指标

- a. 正常的 MRI -儿童患黑色素瘤的几率较低;儿童癫痫发作的机会较低;神经发育问题的几率较低(即使出现，通常也比较轻微)
- b. 只有实质内黑色素瘤-儿童患黑色素瘤的机会较低;癫痫发作的风险;有神经发育问题的风险
- c. MRI 扫描的所有其他异常情况-这在很大程度上取决于每个个体的情况这将由个体医疗团队评估，但如果将整个群体视为一个整体：黑色素瘤的一些风险;需要神经外科手术的巨大风险;癫痫发作的风险相当大;有相当大的神经发育问题风险

3) 因此，MRI 结果指导临床治疗

- a. 正常的 MRI 扫描不需要常规重复，不需要对儿童发育进行常规监测
- b. 脑实质内黑素病-扫描不需要例行重复，每年监测儿童发育直到学龄，如果发现问题，适当的早期干预发展支持，并制定学校支持计划
- c. 所有其他 MRI 扫描上的异常——建议在孩子明显稳定之前进行单独的专家管理——扫描可能需要重复检查，以确定是否有任何变化，是否需要进行神经外科手术，是否需要监测黑色素瘤的风险

黑色素瘤

- 最重要的信息是 CMN 患者的黑色素瘤是罕见的。

- 第二个最重要的信息是，如果你担心自己可能患有黑色素瘤，你可以随时找人做检查。

最近一篇关于 **CMN** 在黑色素瘤中的应用的综述也引用了这篇文章⁵。黑色素瘤是黑色素细胞的一种癌症，黑色素细胞是皮肤细胞产生色素并构成巨细胞瘤。过去人们认为黑色素瘤在巨细胞瘤患者中很常见，但现在我们知道它很少见，在所有巨细胞瘤患者中，大约有 **1-2%**的人在他们的生活中都会出现这种情况。然而，巨细胞瘤患者的风险更高，尤其是在 **MRI** 上有(罕见的)复杂的神经系统变化的人群中——这些人的风险在 **10%**左右，在儿童时期达到高峰²。当考虑到这些风险时，你需要记住，我们每个人在生活中的某个时候都有 **50%**的风险患上某种癌症。

黑色素瘤从哪里开始，它是如何表现的？

患有巨细胞瘤的儿童黑色素瘤可以发生在任何地方，而不仅仅是巨细胞瘤内部。在儿童时期，它似乎最常见于大脑或脊柱，当它可以表现为持续性头痛、恶心/呕吐、视觉障碍、平衡问题或不适^{5,6}。它也可以发生在皮肤上，表现为 **CMN** 的肿块或其他改变，在皮肤的另一个区域，或淋巴结(遍布全身)，或很少在其他地方。不幸的是，大多数情况下，当恶性黑色素瘤发生在 **CMN** 患者身上时，它具有侵袭性，很难治疗。我们的建议是，任何快速变化的 **CMN** 区域，如果在几周内没有再次消失，都应该由医生进行检查。但是要记住，巨细胞瘤经常出现在 **CMN** 中，有时是轻微创伤或皮肤感染的反应，大多数是完全无害的。我们还建议，如果孩子出现新的神经系统问题，如反复头痛、视觉障碍、痉挛或发育变化，应该去看医生。

如何诊断黑色素瘤？

黑色素瘤只能通过活检(取样)来可靠地诊断，根据怀疑的黑色素瘤开始的位置，皮肤或大脑/脊柱的活检都可以。这种活组织检查通常由专家在显微镜下进行检查，理想情况下，还应该对所谓的拷贝数变化(样本中染色体数量的变化)进行基因检测。如果黑色素瘤被诊断出来，同样的样本可以检测 **NRAS** 和 **BRAF** 基因的变化，这有助于直接治疗。

进一步的黑色素瘤诊断研究可能包括其他类型的扫描、x 光、血液检测和活检(样本)。

治疗黑色素瘤

由于围绕巨细胞瘤的基因发现已经被发现(参见网站的“巨细胞瘤的原因”部分)，我们对巨细胞瘤患者发生黑色素瘤的原因有了更多的了解。这是因为引起巨细胞瘤的基因变化在正常人群中也与黑色素瘤有关。这些发现有助于医生尝试

更好地指导 CMN 黑色素瘤的治疗。CMN 患者黑色素瘤的治疗是困难的，但是针对普通人群黑色素瘤的新治疗方法一直在开发中，其中一些在未来可能会有帮助。确切的治疗将取决于患者的年龄、黑色素瘤的部位(皮肤、大脑/脊柱、淋巴结)、CMN 和黑色素瘤的遗传学(NRAS 或 BRAF 或其他变化)，以及黑色素瘤是否已经扩散到身体的其他部位。目前正在尝试的新疗法包括治疗 NRAS-CMN 黑色素瘤的 MEK 抑制剂和治疗 BRAF- cmn 的 BRAF 抑制剂，但目前患者数量较少，需要在这一领域做更多的工作。

参考文献

1. Barkovich,抗干扰神经皮肤黑素病的 Frieden, I.J. & Williams, M.L. MR。 *神经递质* 15 859-67(1994)。
2. 等人。先天性黑素细胞痣综合征患儿神经系统异常的分类确定 MRI 是临床预后的最佳预测指标。
3. Ramaswamy, V. 德莱尼, H.、Haque 年代。、Marghoob, A. & Khakoo, Y.神经皮肤黑素细胞增多症中枢神经系统异常的频谱。 *开发儿童神经内科学* 54,563 - 8(2012)。
4. 弗里登, I.J.先天性巨大黑素细胞痣:神经无症状儿童的脑磁共振发现。 *皮肤病学杂志* 31,423 -9(1994)。
5. Kinsler, V. , A, O'Hare P, Bulstrode N, Chong WK, Sebire N,J, Hargrave D, Slater O.先天性黑素细胞瘤。 *英国皮肤病学杂志出版*(2017)。
6. Neuhold, J.C.Friesenhahn, J. 儿童和青少年中致死性或转移性黑色素瘤的病例报告:文献的系统分析。 *儿科皮肤科* 32,13 -22(2015)。
7. Kinsler, 退役军人 O'hare, P. 雅克·T. MEK 抑制似乎可以改善儿童原发性 nras 驱动的中枢神经系统黑色素瘤的症状控制。 *brj 癌症* 116,990-993(2017)。

防晒

巨细胞瘤患儿可以也应该享受正常的生活。他们应该有良好的防晒，但同样我们会建议所有的孩子。特别重要的是，它们不应该被太阳晒伤。

- 一般来说:防晒, 加上良好的衣物保护, 比防晒霜更重要。
- 避免阳光直射:例如, 在一天中最热的几个小时和一年中最热的几个月, 孩子们应该尽量避免阳光直射, 呆在阴凉处。一天中最热的时间是上午 10 点到下午 4 点, 一年中最热的月份是 4 月到 10 月。在这段时间之外, 英国通常不需要防晒。这并不意味着在炎热的月份, 孩子们不应该在上午 10 点到下午 4 点之间出门, 这只是意味着他们应该尽可能呆在阴凉处, 穿合适的衣服。
- 良好的服装保护:带帽檐的太阳帽可以遮住耳朵、脖子后面和脸, 长袖上衣和长短裤/短裙也是理想的选择。
- 防晒霜并不能代替防晒和良好的衣物保护:但是, 如果孩子在炎热的季节不得不在没有衣物保护的地方晒太阳, 防晒霜应该被用作额外的保护。最好的防

防晒霜含有反射性屏障，如二氧化钛;选择高防晒系数(SPF)的防晒霜，理想的防晒系数为 25 或更高，并具有高的 UVA 保护(4 星或 5 星，通常在瓶子的背面)。防晒霜需要每两小时左右更新一次，游泳或出汗时更频繁。

- 其他需要记住的要点
 - 在水或雪的旁边，紫外线的照射要高得多，所以在户外游泳或滑雪时要特别小心
 - 太阳在高海拔地区危害更大
 - 即使是阴天，孩子也应该在一年中最热的时候穿上合适的衣服，比如太阳帽
 - 当靠近水、雪或天气多云时，阴凉提供的保护较少
 - 患有巨细胞瘤的儿童患皮肤癌的风险增加可能会影响到他们的全身，而不仅仅是巨细胞瘤。

CMN 可以通过手术治疗吗?

我们认为做手术的决定必须以个人为基础，很大程度上取决于整形医生是否认为他们可以改善外观，或者它是否不会改善。在非常大的 CMN 手术的情况下通常是不可可能的。在其他情况下，应考虑下列各点:

1. 许多 CMN 在一段时间内至少会自发地减轻到一定程度。这可以用重复的照片来监控。
2. 手术并不能降低儿童患黑色素瘤的风险。
3. 早期手术并没有被证明是有利的。我们在 1 岁之前不做任何常规手术。
4. CMN 的位置是非常重要的——例如，如果去除脸上的 CMN，孩子可能会比头皮上的获益更多
5. 巨细胞瘤的大小是非常重要的——我们发现巨细胞瘤越大的儿童对美容效果的满意度就越低，而那些小的病变可以完全切除。
6. naevi 的数量是很重要的，特别是如果孩子有发展出许多新 naevi 的倾向，因为这可能会减少去除一些的好处。
7. 你是否想让你的孩子参与决定，在这种情况下，最好以后再做决定。
8. 所提供的手术类型涉及哪些内容——这将取决于具体情况。

如果 CMN 可以切除，例如通过切除或连续切除(不止一次手术，但相对直接)，美容的好处很容易超过与任何手术相关的小风险。然而，如果 CMN 处于难以移除的位置，或者它太大而无法完全移除，那么这个平衡就会改变。在这些情况下，花时间来决定手术是非常重要的，特别是看看 CMN 是否随着时间的推移而减轻。

对于毛发我们能做些什么?

只有当毛发引起问题(如使某个区域难以清洁),或者孩子或家人觉得没有毛发看起来更好时,才需要治疗毛发。电动剃须刀是最好的,把头发剪短而不是完全剃光通常可以避免发痒和再生的问题。除毛霜等不应使用,因为它们会刺激皮肤。剃须并不影响毛发的生长数量或厚度。剃须后头发的再生通常是缓慢的,新的头发会有完全相同的外观和感觉与原来的。大多数父母发现,为了保持一个令人满意的外表,他们不需要每隔几周就刮一次胡子。激光脱毛是可能的,但需要在相对较长的时间内定期进行,十几岁以下的儿童需要全身麻醉。电解是缓慢和痛苦的,因此不适合大面积。

社会心理问题

在巨细胞瘤或许多巨细胞瘤的环境中长大的孩子可能会有与他们不同皮肤有关的心理问题,尤其是在青少年时期。然而,这是一件非常独立的事情,取决于孩子的个性以及来自家人和朋友的支持。在很多情况下,如果有足够的朋友和家人的支持,CMN患者会变得非常自信,就像在最近的展览中看到的那样。关于这是否改变了其他人对CMN的看法已经做了一些研究,这些数据将很快得到。

如果我们能够在所有处于危险中的儿童的童年时期为他们提供某种程度的自动咨询,以及一个良好的支持小组,那将是理想的。这就是为什么 **Naevus International** 积极支持在世界各地的新国家建立新的支持团体。其他组织也可以在处理明显的差异方面非常有帮助——例如,“换脸”是一个支持团体,专门提供一些优秀的指导方针和信息(www.changingfaces.org.uk)。