

PTPN11 基因突变急性髓系白血病患者临床特征及预后分析

陶千山, 薛婉莹, 谢蓓蓓, 张青, 王会平, 翟志敏, 秦慧, 董毅

摘要 目的 探讨 PTPN11 基因突变急性髓系白血病 (AML) 患者的临床特征及预后情况。方法 选取经医院初次诊断、治疗并行二代测序 (NGS) 检测的成人 AML 患者 115 例, 收集包括疾病特征、治疗效果、长期预后、免疫细胞亚群以及白血病干细胞等数据, 分析 PTPN11 基因突变 AML 患者的临床特征及预后情况。结果 初诊成人 AML 中 PTPN11 基因突变率为 9.57%, 突变位点主要发生在 3 号外显子区域, 突变类型均为点突变。与 PTPN11 基因野生型组相比, PTPN11 基因突变组首次诱导治疗期间早期病死率高 (18.18% vs 4.00%, $P=0.048$), 完全缓解率低 (33.33% vs 67.71%, $P=0.039$), 复发率高 (83.33% vs 42.31%, $P=0.043$), 中位总生存时间短 (9 月 vs 20 月, $P=0.026$), 效应性 T 细胞比例低 [(1.39 ± 0.12)% vs (3.56 ± 0.46)%], $P=0.038$], 白血病干细胞比例高 [(13.82 ± 3.66)% vs (3.87 ± 1.40)%], $P=0.021$]。结论 PTPN11 基因突变是 AML 的不良预后标志物, 该类患者早期病死率高、完全缓解率低、复发率高、中位总生存时间短, 且体内效应性 T 细胞比例低、白血病干细胞比例高。

关键词 急性髓系白血病; 基因突变; PTPN11; 预后
中图分类号 R 557

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2024)08-1483-07
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.08.029

PTPN11 基因位于人染色体 12q24, 编码非受体型蛋白酪氨酸磷酸酶 (src homology 2 containing protein tyrosine phosphatase, SHP-2), 可调控许多信号转导通路并参与造血细胞等多种细胞的生长、分化以及增殖等生物学行为^[1-2]。PTPN11 基因发生突变后可引起 SHP-2 持续活化并消除自我抑制, 导致体内酪氨酸磷酸化水平异常升高, 进而引起某些遗传性疾病和肿瘤性疾病的发生发展^[1,3]。PTPN11 基因体细胞突变在幼年型慢性粒单核细胞白血病中

也较为常见^[4]。

急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 是一类起源于髓系造血干祖细胞的恶性克隆性疾病, 常以特异性基因的突变或融合为分子遗传学特征, 且这些基因改变对疾病的危险度分层和临床预后具有重要指导价值。目前, 文献报道 PTPN11 基因突变在 AML 中也可被检出, 其突变率大约为 5% ~ 11% 左右^[5-9], 但更多的临床特征及预后价值尚不完全清楚。该研究旨在分析成人 AML 中 PTPN11 基因突变患者的临床特征, 并探讨这些基因突变对患者预后的影响以及与各种免疫细胞亚群和白血病干细胞 (leukemia stem cells, LSC) 的关系。

1 材料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2017 年 12 月—2023 年 5 月在安徽医科大学第二附属医院血液内科收治的 115 例初诊成人非急性早幼粒细胞白血病型 AML 患者, 所有患者均经骨髓 MICM 以及二代测序 (next generation sequencing, NGS) 检测等检查确诊。本研究获得安徽医科大学生物医学伦理委员会批准 (No. 20140013)。

1.2 诊断标准与治疗方案 患者的诊断标准和治疗方案采用《成人急性髓系白血病 (非急性早幼粒细胞白血病) 中国诊疗指南 (2017 年版)》, 其中年龄小于 60 岁和年龄大于等于 60 岁但适合强烈化疗的患者选择 “3+7” 方案进行标准诱导治疗, 年龄大于等于 60 岁且不适合标准诱导治疗方案的患者选择包括去甲基化治疗、预激方案等的低强度方案进行诱导治疗, 获得完全缓解 (complete remission, CR) 后根据患者年龄及其相应的分子遗传学危险度分层分别接受中大剂量阿糖胞苷、造血干细胞移植术 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 或者标准剂量阿糖胞苷等缓解后治疗, 复发难治性患者采用《急性髓系白血病 (复发难治性) 中国诊疗指南 (2017 年版)》推荐方案进行再诱导治疗及后续治疗。

1.3 疗效标准 CR 的判定标准采用人民卫生出版

2024-06-12 接收

基金项目: 安徽省自然科学基金 (编号: 2208085MH217); 安徽省转化医学研究院科研基金项目 (编号: 2022zhyx-C51)

作者单位: 安徽医科大学第二附属医院血液内科, 合肥 230601

作者简介: 陶千山, 男, 副主任医师, 副教授;

董毅, 男, 主任医师, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: dongyixx@126.com

社第 8 版《内科学》教材,复发和难治的判定标准采用《急性髓系白血病(复发难治性)中国诊疗指南(2017 年版)》。

1.4 标本获取 获取 115 例患者骨髓穿刺液 5 ~ 10 ml 送检 MICM(细胞形态学、免疫分型、染色体核型、融合基因全套)常规检测和 NGS 检测,同时获取 41 例患者外周血 3 ml 送检免疫细胞亚群检测,获取 27 例患者外周血 3 ml 送检 LSC 检测。

1.5 NGS 检测 NGS 检测经患者知情同意后委托第三方医学检验公司完成,测序深度为 1 000 × ~ 3 000 ×,不同患者检测的 NGS 套餐中检测基因数量从数十个至全外显子不等,但均至少包含以下 38 个基因: ANKRD26、ASXL1、ASXL2、BCOR、CEBPA、CSF3R、DDX41、DHX15、DNMT3A、ETV6、EZH2、FLT3-ITD、FLT3-TKD、GATA1、GATA2、IDH1、IDH2、KDM6A、KIT、KMT2A、KRAS、NPM1、NRAS、PHF6、PTPN11、RAD21、RUNX1、SF3B1、SMC1A、SMC3、SRP72、SRSF2、STAG2、TET2、TP53、U2AF1、WT1、ZRSR2。

1.6 免疫细胞亚群和 LSC 检测 免疫细胞亚群和 LSC 采用流式细胞术检测,免疫细胞亚群包括: CD3⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、B 细胞、NK 细胞、CD4⁺ CD25⁺ CD127^{high} 效应性 T 细胞(effector t cell ,Teff)、CD4⁺ CD25⁺ CD127^{low} 调节性 T 细胞(regulatory t cell ,Treg),LSC 免疫表型根据本团队前期研究基础定义为 CD34⁺ CD38⁻ CD45^{dim}[13]。

1.7 统计学处理 采用 SPSS 22.0 软件和 Graph-Pad Prism 9 软件进行统计学分析。正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 进行描述,采用 *t* 检验进行比较,非正态分布计量资料以中位数及四分位数间距进行描述,采用非参检验进行比较,分类变量以频数或频率进行描述,采用卡方检验或 Fisher 精确检验进行比较。无复发生存时间(recurrence-free survival time ,RFS) 定义为从 CR 到疾病首次复发的时间,总生存时间(overall survival time ,OS) 定义为从初诊到死亡或最后一次随访的时间,生存曲线采用 Kaplan-Meier 法绘制,组间 RFS 和 OS 的比较采用对数秩检验,单因素及多因素预后风险因素分析采用 Cox 回归模型。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AML 患者 PTPN11 基因突变概况 本研究中 115 例初诊成人 AML 患者所检测的 38 个基因中突变例次 ≥ 3 例的基因共有 25 个,其突变发生率从高

到低依次为: FLT3-ITD、NPM1、RUNX1、NRAS、IDH2、TET2、CEBPA、DNMT3A、ASXL1、PTPN11、SRSF2、KIT、TP53、FLT3-TKD、IDH1、BCOR、WT1、GATA2、EZH2、ZRSR2、U2AF1、KRAS、SF3B1、CSF3R、PHF6, 见图 1A。各基因之间共突变或相排斥情况见图 1B。

其中,11 例患者体内检测到 PTPN11 基因突变(11/115),其突变率为 9.57%,突变位点主要发生在 3 号外显子区域(7/11,63.63%),也可发生在 12 号外显子区域(2/11,18.18%) 和 13 号外显子区域(2/11,18.18%),突变类型均为点突变,突变频率波动在 2.92% ~ 46.68% 之间(表 1)。与其他基因的关系方面,在本研究数据中尚未发现有统计学意义的 PTPN11 基因与其他特定基因异常共发生或相排斥的现象,其统计对象包括 FLT3-ITD 等各种基因突变和 RUNX1/RUNX1T1 等各种基因融合(均 *P* > 0.05)。此外,虽然伴有 PTPN11 基因突变组患者的平均基因突变数目为 6.09,无 PTPN11 基因突变组患者的平均基因突变数目为 3.75,两组之间差异无统计学意义(*P* = 0.059),但是所有 11 例 PTPN11 基因突变患者均同时伴有一个或多个其他基因突变(图 1B)。

表 1 11 例 AML 患者 PTPN11 基因突变信息

病例编号	基因突变位点	突变频率(%)
1	PTPN11 Exon3 ,181G > A	2.92
2	PTPN11 Exon3 ,215C > T	5.60
3	PTPN11 Exon3 ,181G > T	11.10
4	PTPN11 Exon3 ,227A > G	23.10
5	PTPN11 Exon3 ,181G > T	30.64
6	PTPN11 Exon3 ,214G > A	46.68
7	PTPN11 Exon3 ,213T > A	4.73
	PTPN11 Exon3 ,215C > T	18.83
	PTPN11 Exon3 ,227A > T	1.29
8	PTPN11 Exon12 ,1381G > A	6.20
9	PTPN11 Exon12 ,124A > G	25.4
	PTPN11 Exon12 ,854T > C	4.00
10	PTPN11 Exon13 ,1508G > A	5.82
11	PTPN11 Exon13 ,1507G > A	14.58

2.2 PTPN11 基因突变 AML 患者的临床特征 在一般的临床特征方面,本研究中 PTPN11 基因突变组(PTPN11^{mut}, *n* = 11) 与 PTPN11 基因野生型组(PTPN11^{wt}, *n* = 104) 的年龄、性别、FAB 分型、白细胞计数、血红蛋白水平、血小板计数、骨髓原始细胞比例、分子遗传学危险度分层、诱导治疗方案以及是否移植等方面均差异无统计学意义(表 2)。

表2 PTPN11 基因突变 AML 患者临床特征 [M(P₂₅ P₇₅)]

项目	PTPN11 ^{mut} (n=11)	PTPN11 ^{wt} (n=104)	Z/χ ² 值	P 值
年龄(岁)	48[46 64]	56[47 66]	-0.666	0.505
性别			0.121	0.728
男	6	51		
女	5	53		
FAB 分型			4.840	0.401
M0	0	1		
M1	1	14		
M2	5	60		
M4	2	18		
M5	1	2		
Mu	2	9		
白细胞计数(×10 ⁹ /L)	12.94 [2.96 74.34]	16.83 [3.03 72.31]	-0.086	0.932
血红蛋白水平(g/L)	79.00 [73.00 98.00]	[76.00 [60.00 99.50]	-0.471	0.638
血小板计数(×10 ⁹ /L)	33.00 [22.00 41.00]	36.50 [17.25 76.00]	-0.661	0.509
骨髓原始细胞比例(%)	58.50 [50.50 74.00]	60.50 [38.00 85.00]	-0.125	0.901
分子遗传学危险度分层			2.533	0.293
预后良好	1	33		
预后中等	3	23		
预后不良	7	48		
诱导治疗方案			0.427	0.541
标准方案	6	46		
其他	5	58		
是否移植			1.152	0.700
是	2	15		
否	9	88		
失访	0	1		

2.3 PTPN11 基因突变对 AML 患者治疗效果和长期预后的影响 在治疗效果方面,与 PTPN11^{wt} 组相比,PTPN11^{mut} 组首次诱导治疗期间早期病死率高 (18.18% vs 4.00% P=0.048 图 2A),首次诱导治

疗 CR 率低(33.33% vs 67.71% P=0.039 图 2B),复发率高(83.33% vs 42.31% P=0.043 图 2C)。在长期预后方面,PTPN11^{mut} 组与 PTPN11^{wt} 组的中位 RFS 差异无统计学意义(11 月 vs 15 月,P=0.222 图 3A),但 PTPN11^{mut} 组比 PTPN11^{wt} 组的中位 OS 显著缩短(9 月 vs 20 月 P=0.026 图 3B)。

在预后因素分析方面,首先在单因素分析中纳入年龄、白细胞计数、血红蛋白水平、血小板计数、分子遗传学危险度分层及 PTPN11 基因突变等指标,结果显示年龄、分子遗传学危险度分层及 PTPN11 基因突变是 AML 患者的预后不良因素。对年龄、分子遗传学危险度分层以及 PTPN11 基因突变进一步进行多因素 Cox 回归分析结果显示三者均是 AML 患者的独立预后不良因素(均 P<0.05)。见表 3。

表3 AML 患者预后的多因素 Cox 回归分析

预后因素	HR	95% CI	P 值
年龄	2.405	1.385 ~ 4.175	0.002
分子遗传学危险度分层	1.925	1.005 ~ 3.688	0.048
PTPN11 基因突变	2.438	1.115 ~ 5.332	0.026

2.4 AML 患者 PTPN11 基因突变与免疫细胞亚群和 LSC 的关系 与 PTPN11^{wt} 组相比,PTPN11^{mut} 组 CD4⁺ CD25⁺ CD127^{high} T_{eff} 比例(占 CD4⁺ T 细胞群)降低 [(1.39 ± 0.12)% vs (3.56 ± 0.46)% P=0.038 图 4A],余 CD3⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、B 细胞、NK 细胞及 CD4⁺ CD25⁺ CD127^{low} T_{reg} 组间差异均无统计学意义。与 PTPN11^{wt} 组相比,PTPN11^{mut} 组 CD34⁺ CD38⁻ CD45^{dim} LSC 比例(占全部有核细胞群)升高 [(13.82 ± 3.66)% vs (3.87 ± 1.40)% P=0.021 图 4B]。

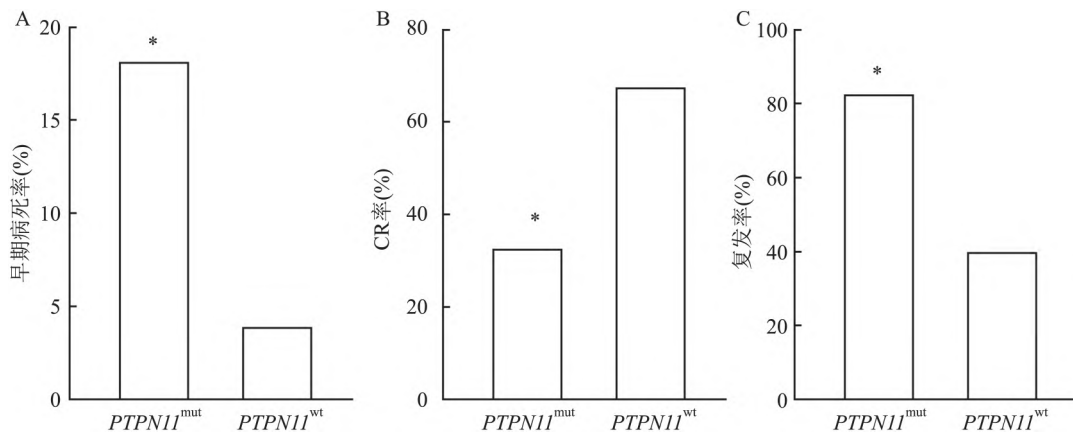


图2 PTPN11 基因突变对治疗效果的影响

A: 早期病死率; B: CR 率; C: 复发率; 与 PTPN11^{wt} 组比较: * P<0.05

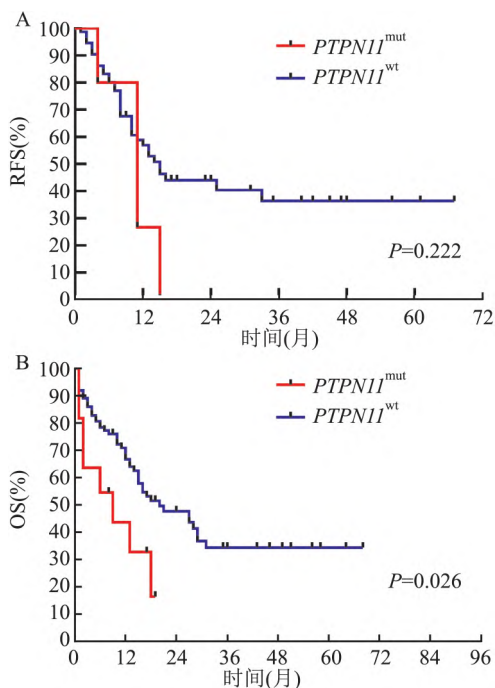


图3 *PTPN11* 基因突变对长期预后的影响
A: RFS; B: OS

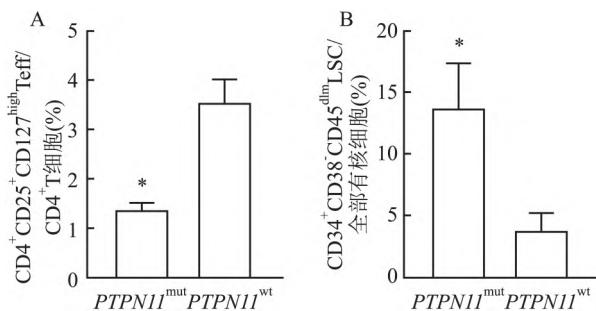


图4 *PTPN11* 基因突变与 TefF (A) 和 LSC (B) 的关系
与 *PTPN11*^{wt} 组比较: * $P < 0.05$

3 讨论

PTPN11 基因编码蛋白 SHP2 是由生长因子、细胞因子以及细胞外基质形成的信号传导通路网络的重要组成部分,为人体正常发育所必需^[10]。目前已知 *PTPN11* 基因主要以胚系突变的方式在努南综合征、豹皮综合征以及混合性软骨瘤病中被认知,其体细胞突变发生率不高,可在部分幼年型慢性粒单核细胞白血病中被检出,而在成人 AML 中属于少见类型的基因突变,突变率大约在 5% ~ 11% 左右^[5-8]。本研究队列中成人 AML 患者 *PTPN11* 基因突变率为 9.57%,突变区域主要发生在 3 号外显子,这均与现有文献报道的数据一致^[5-8,10]。

研究报道 *PTPN11* 基因突变在单核细胞类型 AML 患者中较为常见^[6],具有较高的白细胞计数和血小板计数^[6,11],常与 *NPM1* 和 *DNMT3A* 基因突变同时发生^[6-7,11],而与 *FLT3-ITD* 基因突变是同时发生还是相互排斥在不同的研究中有不同的结论^[5-6]。本研究数据中 *PTPN11*^{mut} 组与 *PTPN11*^{wt} 组在外周血象、骨髓原始细胞比例以及分子遗传学危险度分层方面均无组间统计学差异,也未发现有统计学意义的 *PTPN11* 基因与 *FLT3-ITD*、*RUNX1/RUNX1T1* 等其他特定基因异常共发生或相排斥的现象,这可能与本研究中心人群特征或者样本数据量较少有关。但需要注意的是,本研究与其他研究均一致性地发现大多数 *PTPN11* 基因突变似乎都是亚克隆分子事件^[6],其虽然在平均基因突变数目上与野生型组无统计学差异,但所有突变组患者均伴有一个或多个其他基因突变,这提示该类患者在临床上只有采取联合治疗策略才能实现长期的疾病控制。

近期国外两篇包含 1 000 例以上的大宗病例报道 *PTPN11* 基因突变患者常具有更高的早期病死率,而且与较低的 CR 率、较差的 RFS 以及较差的 OS 独立相关^[7]。本研究与上述结论一致,发现 *PTPN11*^{mut} 组患者早期病死率高、CR 率低、中位 OS 短,而且还发现 *PTPN11*^{mut} 组患者复发率也显著升高,上述结果综合提示 *PTPN11* 基因突变是 AML 的不良预后标志物,而且通过多因素 Cox 回归分析还进一步提示 *PTPN11* 基因突变是 AML 的独立预后不良因素。在治疗上, *PTPN11* 基因突变患者不仅对化疗反应差,而且即使行异基因造血干细胞移植术 (allo-HSCT) 也不能改变患者的 RFS 和 OS^[6-7],但动物实验研究提示 *PTPN11* 基因与 *FLT3-ITD* 基因共突变的 AML 模型小鼠对酪氨酸激酶抑制剂达沙替尼靶向治疗较为敏感^[12]。本研究中 11 例 *PTPN11*^{mut} 组患者对“3+7”方案和“Bcl-2 抑制剂+去甲基化药物”方案的诱导治疗均不敏感,其中 2 例患者在缓解后进行了 allo-HSCT,但均在 1 年内复发并很快死亡,所有患者均没有使用达沙替尼靶向治疗的经历。

淋巴细胞在人体天然免疫应答和适应性免疫应答中均发挥着重要作用, *PTPN11* 基因可以通过几种免疫抑制受体结合在 T 细胞中发挥重要的功能,它可以通过与 PD-1 等免疫抑制受体结合并在效应性 T 细胞中发挥重要的免疫抑制作用,包括直接抑制下游 PI3K-AKT 信号通路、抑制 ZAP70 从而间接

抑制 PI3K-AKT 通路或促进 T 细胞激活受体 CD28 的去磷酸化间接抑制 PI3K-AKT 信号通路,从而减弱机体的综合抗肿瘤能力,而采用 PD-1 单克隆抗体抑制 PD-1/SHP-2 信号可以提高 T 细胞抗肿瘤能力^[13-14]。本研究表明,虽然 CD3⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞、NK 细胞以及 B 细胞等大的细胞亚群方面在 *PTPN11*^{mut}组和 *PTPN11*^{wt}组组间差异无统计学意义,但是 CD4⁺CD25⁺CD127^{high}Teff 比例却在 *PTPN11*^{mut}组中显著低于 *PTPN11*^{wt}组,这提示该类患者体内微环境总体上处于免疫抑制状态,有利于白血病情发生发展,因此推测其在具体作用机制上可能与 *PTPN11* 基因编码蛋白 SHP-2 对 PI3K-AKT 信号通路的抑制密切相关,进而与 CD28 协同刺激信号、细胞周期调节蛋白以及 T 细胞增殖因子等一起共同影响了 T 细胞的增殖、分化以及活化,最终导致 CD4⁺CD25⁺CD127^{high}Teff 比例显著降低。此外,文献报道和本团队前期研究表明在 AML 中采用流式细胞术检测的 CD34⁺CD38⁻CD45^{dim}细胞亚群,被认为具有 LSC 的特性并可独立预测患者的临床结局^[9]。本研究中 CD34⁺CD38⁻CD45^{dim}LSC 比例在 *PTPN11*^{mut}组显著高于 *PTPN11*^{wt}组,提示 *PTPN11* 基因突变后可能增强了白血病细胞的干性并介导了其对抗化疗的抵抗,这也对理解该类患者的不良临床治疗效果具有指导价值,但其具体作用机制尚不完全明确。近年有文献^[15]报道 *PTPN11* 基因突变会引起间充质干细胞过度产生趋化因子 CCL3 吸引单核细胞迁移到造血干细胞微环境,然后产生炎症分子刺激造血干细胞分化和增殖,最终形成白血病。因此综合推测 *PTPN11* 基因突变引起的 CCL3 信号过渡活化可能在白血病细胞干性的增强和维持中具有重要作用。

综上所述, *PTPN11* 基因突变是 AML 的不良预后标志物,该类患者早期病死率高、CR 率低、复发率高、中位 OS 短,且体内 Teff 比例低、LSC 比例高,常规化疗和 allo-HSCT 均不能改善患者预后,未来采用靶向治疗联合免疫治疗或许是一种有希望的治疗策略。

参考文献

[1] Pandey R, Saxena M, Kapur R. Role of SHP2 in hematopoiesis and leukemogenesis[J]. *Curr Opin Hematol*, 2017, 24(4): 307

- 13.
- [2] Rehman A U, Rahman M U, Khan M T, et al. The landscape of protein tyrosine phosphatase (Shp2) and cancer[J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(32): 3767-77.
- [3] Asmamaw M D, Shi X J, Zhang L R, et al. A comprehensive review of SHP2 and its role in cancer[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2022, 45(5): 729-53.
- [4] Fiñana C, Gómez-Molina N, Alonso-Moreno S, et al. Genomic and epigenomic landscape of juvenile myelomonocytic leukemia[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(5): 1335.
- [5] Hou H A, Chou W C, Lin L I, et al. Characterization of acute myeloid leukemia with *PTPN11* mutation: the mutation is closely associated with NPM1 mutation but inversely related to *FLT3/ITD*[J]. *Leukemia*, 2008, 22(5): 1075-8.
- [6] Alfayez M, Issa G C, Patel K P, et al. The clinical impact of *PTPN11* mutations in adults with acute myeloid leukemia[J]. *Leukemia*, 2021, 35(3): 691-700.
- [7] Stasik S, Eckardt J N, Kramer M, et al. Impact of *PTPN11* mutations on clinical outcome analyzed in 1529 patients with acute myeloid leukemia[J]. *Blood Adv*, 2021, 5(17): 3279-89.
- [8] Liu J, Qin W, Wang B, et al. *PTPN11* mutations in adult acute myeloid leukaemia: prevalence and clinical implications in the context of NPM1 mutation[J]. *Leuk Res*, 2022, 118: 106859.
- [9] Tao Q, Zhang Q, Wang H, et al. CD34⁺CD38⁻ subpopulation without CD123 and CD44 is responsible for LSC and correlated with imbalance of immune cell subsets in AML[J]. *BIOCELL*, 2022, 46(1): 159-69.
- [10] Bentires-Alj M, Paez J G, David F S, et al. Activating mutations of the noonan syndrome-associated SHP2/PTPN11 gene in human solid tumors and adult acute myelogenous leukemia[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(24): 8816-20.
- [11] Sun Y, Zhang F, Huo L, et al. Clinical characteristics and prognostic analysis of acute myeloid leukemia patients with *PTPN11* mutations[J]. *Hematology*, 2022, 27(1): 1184-90.
- [12] Tavor S, Shalit T, Chapal Ilani N, et al. Dasatinib response in acute myeloid leukemia is correlated with *FLT3/ITD*, *PTPN11* mutations and a unique gene expression signature[J]. *Haematologica*, 2020, 105(12): 2795-804.
- [13] Kanumuri R, Kumar Pasupuleti S, Burns S S, et al. Targeting SHP2 phosphatase in hematological malignancies[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2022, 26(4): 319-32.
- [14] Christofides A, Katopodi X L, Cao C, et al. SHP-2 and PD-1-SHP-2 signaling regulate myeloid cell differentiation and antitumor responses[J]. *Nat Immunol*, 2023, 24(1): 55-68.
- [15] Dong L, Yu W M, Zheng H, et al. Leukaemogenic effects of *PTPN11* activating mutations in the stem cell microenvironment[J]. *Nature*, 2016, 539(7628): 304-8.

(下转第 1494 页)

- [29] 柳德兵,申 铭,郝建伟. Oddi 括约肌松弛合并胆总管结石复发的手术治疗体会[J]. 临床外科杂志, 2019, 27(3): 236 - 8.
- [30] 于 涛,李 猛,王炜林. 腹腔镜胆总管切开取石术中中转开腹的危险因素分析[J]. 肝胆外科杂志, 2021, 29(4): 300 - 4.
- [31] Warchałowski Ł, Łuszczki E, Bartosiewicz A, et al. The analysis of risk factors in the conversion from laparoscopic to open cholecystectomy[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(20): 7571.
- [32] 中国研究型医院学会肝胆胰外科专业委员会,国家卫生健康委员会公益性行业科研专项专家委员会. 胆总管结石病微创手术治疗指南(2019 版) [J]. 中华消化外科杂志, 2019, 18(5): 407 - 13.
- [33] Cheon Y K, Cho Y D, Moon J H, et al. Evaluation of long-term results and recurrent factors after operative and nonoperative treatment for hepatolithiasis[J]. *Surgery*, 2009, 146(5): 843 - 53.
- [34] Uenishi T, Hamba H, Takemura S, et al. Outcomes of hepatic resection for hepatolithiasis[J]. *Am J Surg*, 2009, 198(2): 199 - 202.
- [35] 中华医学会外科学分会胆道外科学组,中国医师协会外科医师分会胆道外科医师委员会. 胆囊良性疾病外科治疗的专家共识(2021 版) [J]. 中华外科杂志, 2022, 60(1): 4 - 9.
- [36] Alotaibi A M. Post-cholecystectomy syndrome: a cohort study from a single private tertiary center[J]. *J Taibah Univ Med Sci*, 2023, 18(2): 383 - 9.
- [37] Omar I, Hafez A. Readmissions after cholecystectomy in a tertiary UK centre: incidence, causes and burden [J]. *J Minim Access Surg*, 2022, 18(2): 273 - 8.
- [38] 张 涛,郭诗翔,商阳阳,等. 微创外科技术在肝外胆管结石治疗中应用进展[J]. 中国实用外科杂志, 2021, 41(4): 459 - 62.
- [39] Zhang D, Ma Y, Sun W, et al. Primary suture for patients of bile duct stones after laparoscopic biliary tract exploration: a retrospective cohort study[J]. *Updates Surg*, 2023, 75(4): 897 - 903.
- [40] 于恒海,魏晓平. 腹腔镜胆总管探查术中 T 管、双 J 管引流与单纯一期缝合的应用比较[J]. 中国普通外科杂志, 2022, 31(08): 1017 - 23.
- [41] 魏 杰,王 翔. 经内镜逆行胰胆管造影术后并发胰腺炎及胆管炎的危险因素分析[J]. 中国普通外科杂志, 2023, 32(9): 1415 - 20.
- [42] 王 向,张永杰. 对保胆取石历史和现状再认知[J]. 中国实用外科杂志, 2021, 41(6): 662 - 7.

(上接第 1488 页)

Clinical characteristics and prognosis analysis of acute myeloid leukemia patients with *PTPN11* gene mutation

Tao Qianshan, Xue Wanying, Xie Beibei, Zhang Qing, Wang Huiping, Zhai Zhimin, Qin Hui, Dong Yi
(*Dept of Hematology, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601*)

Abstract Objective To investigate the clinical characteristics and prognosis of acute myeloid leukemia (AML) patients with *PTPN11* gene mutation. **Methods** Total 115 adult AML patients who underwent initial diagnosis, treatment, and second-generation sequencing (NGS) detecting at hospital were recruited in this study. Clinical data included disease characteristics, treatment efficacy, long-term prognosis, immune cell subpopulations, and leukemia stem cells were collected to analyze the clinical characteristics and prognosis of AML patients with *PTPN11* gene mutation. **Results** *PTPN11* gene mutation rate in newly diagnosed adult AML was 9. 57% , and the mutation site mainly occurred in exon 3 region with all mutation type being point mutation. Compared with *PTPN11* wild-type group, *PTPN11* gene mutation group had a higher early mortality rate (18. 18% vs 4. 00% , $P=0. 048$) , a lower complete response rate (33. 33% vs 67. 71% , $P=0. 039$) , a higher recurrence rate (83. 33% vs 42. 31% , $P=0. 043$) , a shorter median overall survival time (9 months vs 20 months , $P=0. 026$) , a lower proportion of effector T cells [(1. 39 ± 0. 12) % vs (3. 56 ± 0. 46) % , $P=0. 038$] , and a higher proportion of leukemia stem cells [(13. 82 ± 3. 66) % vs (3. 87 ± 1. 40) % , $P=0. 021$] . **Conclusion** *PTPN11* gene mutation is a poor prognostic marker for AML. Those patients have a high early mortality rate, low complete remission rate, high recurrence rate, short median overall survival time, a low proportion of effector T cells, and a high proportion of leukemia stem cells.

Key words acute myeloid leukemia; gene mutation; *PTPN11*; prognosis