

# 骨髓增生异常综合征患者 PTPN11 基因表达及突变的临床意义

周立宇<sup>1</sup> 许峰<sup>1</sup> 吴凌云<sup>1</sup> 贺琪<sup>1</sup> 张征<sup>1</sup> 李晓<sup>1</sup> 常春康<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探讨骨髓增生异常综合征(MDS)患者 PTPN11 基因表达特征及其临床意义。方法:采用 SYBR Green 染料标记定量 PCR 分析 123 例 MDS 患者和 30 例良性血细胞减少患者骨髓单个核细胞 PTPN11 mRNA 表达;同时采用基于 Miseq 平台的二代测序法检测上述患者 PTPN11 全外显子突变情况。结果:与良性对照相比,MDS 患者 PTPN11 基因表达水平明显增高( $P=0.009$ )。按照 WHO 分类,低危和高危 MDS 患者 PTPN11 基因表达水平平均高于良性对照( $P=0.001$ ;  $P=0.005$ ),然而低危和高危 MDS 患者之间 PTPN11 表达无差别;按照 IPSS-R 预后分类,较低危、中危和高危 MDS 患者 PTPN11 表达水平平均高于良性对照( $P=0.001$ ;  $P=0.006$ ;  $P<0.001$ ),而高危 MDS 患者 PTPN11 表达水平高于较低危和中危 MDS 患者( $P=0.003$ ;  $P=0.004$ )。根据对照组 PTPN11 基因表达水平平均值加两个标准差,将 MDS 患者分为 PTPN11 高表达组和低表达组。临床分析显示 PTPN11 高表达组患者外周血中性粒细胞计数、骨髓增殖度、IPSS-R 积分风险以及白血病转化率显著高于 PTPN11 低表达组( $P=0.001$ ;  $P=0.016$ ;  $P=0.014$ ;  $P<0.001$ )。生存分析显示,与 PTPN11 低表达组患者相比,PTPN11 高表达组患者呈现相对缩短的总生存时间( $P=0.052$ )以及明显缩短的无白血病生存时间( $P=0.017$ )。二代测序揭示 123 例 MDS 患者存在 3 例(2.4%)PTPN11 突变,均为错义突变(1 例 p. A72V 和 2 例 p. D61V),3 例均为 RAEB-2 患者且最终转化为急性髓系白血病,生存时间均未超过 18 个月。结论:MDS 患者 PTPN11 基因表达水平增高,预示患者较高的肿瘤增殖度和白血病转化风险;MDS 患者 PTPN11 基因突变频率较低,一旦发生预后较差。

**[关键词]** 骨髓增生异常综合征;PTPN11;基因表达;突变;预后

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2019.01.009

**[中图分类号]** R733.7 **[文献标志码]** A

## Clinical analysis of PTPN11 gene expression and mutation in myelodysplastic syndromes

ZHOU Liyu XU Feng WU Lingyun HE Qi  
ZHANG Zheng LI Xiao CHANG Chunkang

(Department of Hematology, the Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, 200233, China)

Corresponding author: CHANG Chunkang, E-mail: changchunkang7010@aliyun.com

**Abstract Objective:** To investigate the prevalence and clinical characteristics of PTPN11 gene expression and mutations in myelodysplastic syndromes (MDS). **Method:** The expression of PTPN11 was determined by quantitative PCR based on SYBR green binding in 123 patients with MDS and 30 controls with benign cytopenias. Next-generation sequencing was used to determine the PTPN11 mutations located in all exons. **Result:** Compared with benign controls, PTPN11 gene expression was significantly increased in MDS patients ( $P=0.009$ ). According to WHO classification, the expressions of PTPN11 in both low-grade and high-grade MDS were higher than that in controls ( $P=0.001$ ;  $P=0.005$ ). However, there was no significant difference in PTPN11 expression between low-grade and high-grade MDS. According to IPSS-R prognosis classification, PTPN11 expressions in lower-risk, intermedi-

<sup>1</sup>上海交通大学附属第六人民医院血液内科(上海,200233)  
通信作者:常春康, E-mail: changchunkang7010@aliyun.com

come of multiple myeloma patients treated with thalidomide-based regimens[J]. Blood Cancer J, 2017, 7: e580.  
[8] Hashimoto S, Kuroha T, Yano T, et al. Thalidomide to bortezomib and dexamethasone for refractory multiple myeloma[J]. Intern Med, 2016, 55: 3025-3028.  
[9] 吴文, 王焰, 高晓东, 等. PAD 方案治疗初治多发性骨

髓瘤的临床疗效[J]. 临床血液学杂志, 2017, 30(3): 210-213.

[10] Younes M, Hachfi H, Hammouda F, et al. Survival prognosis factors in multiple myeloma[J]. Tunis Med, 2014, 92: 399-405.

(收稿日期:2018-10-14)

ate-risk and high-risk MDS patients were all higher than that in controls ( $P=0.001$ ;  $P=0.006$ ;  $P<0.001$ ), and the PTPN11 expression in high-risk MDS patients was higher than those in lower-risk or intermediate-risk patients ( $P=0.003$ ;  $P=0.004$ ). Based on the mean value of PTPN11 gene expression level in controls plus two standard deviations, the MDS patients were divided into PTPN11 high expression group and low expression group. Clinical analysis showed that peripheral blood neutrophil count, bone marrow cellularity, IPSS-R score and leukemia transformation rate were significantly higher in the PTPN11 high expression group than those in the low expression group ( $P=0.001$ ;  $P=0.016$ ;  $P=0.014$ ;  $P<0.001$ ). Survival analysis showed that patients with high PTPN11 expression showed a relatively shorter overall survival ( $P=0.052$ ) and a significantly shorter leukemia-free survival time ( $P=0.017$ ) comparing to patients with low PTPN11 expression. The next-generation sequencing revealed PTPN11 mutations in 3 cases (2.4%) among 123 patients with MDS, all of which were missense mutations (one case of p. A72V and two cases of p. D61V), and all three cases were RAEB-2 patients and eventually converted to AML with less than 18 months of survival time. **Conclusion:** The expression level of PTPN11 gene in patients with MDS is increased, which predicts higher tumor proliferation and risk of leukemia transformation. PTPN11 mutations predict worse prognosis in spite of low frequency in MDS.

**Key words** myelodysplastic syndromes; PTPN11; gene expression; mutation; prognosis

酪氨酸蛋白磷酸酶非受体 11 型 (PTPN11) 编码蛋白酪氨酸磷酸酶 (PTP) SHP2, 是 PTP 家族的成员<sup>[1]</sup>。SHP2 在 N 末端含有 2 个相同的 SH2 区, 每个 SH2 区具有独立的磷酸酪氨酸结合位点, 在 C 末端含有一个磷酸酶 PTP 功能域<sup>[1]</sup>。SHP2 通过 SH2 功能域结合到酪氨酸磷酸蛋白质, 使 PTP 酶激活, 从而作为细胞因子、生长因子及其他胞外刺激因子的下游信号分子, 参与信号转导, 调节细胞增殖、分化、迁移、死亡等<sup>[2-3]</sup>。PTPN11 在血液系统发育中发挥重要作用, 参与造血生长因子以及 IL-3、EPO、SCF、GM-CSF、IL-5 和 PDGF 的信号转导, 是正常细胞造血不可缺少的信号分子<sup>[4]</sup>。应用基因敲除技术敲除小鼠胚胎干细胞 PTPN11 基因后, 引起包括红系、粒系和淋巴系等多个造血细胞系统发育障碍, 也进一步支持了 PTPN11 在正常造血细胞生长与发育过程中的重要作用<sup>[5]</sup>。此外, PTPN11 突变可见于 Noonan 综合征以及某些急性髓性白血病亚型<sup>[6-7]</sup>。然而, PTPN11 基因表达或突变异常与骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndromes, MDS) 的发生及进展之间有无关联尚不明确。在本研究中, 我们通过基因表达检测 MDS 患者 PTPN11 基因表达, 通过二代测序研究 MDS 患者是否存在 PTPN11 基因突变, 从 PTPN11 的 RNA 和 DNA 两个层面来探索其是否存在异常, 研究其与 MDS 临床特征和疾病预后的关联。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

2009-07-01—2015-12-30 于我院门诊及住院治疗的初发 MDS 患者 123 例, 男 59 例, 女 64 例; 中位发病年龄 56 (11~87) 岁。按照 WHO 2008 分类<sup>[8]</sup>, RCUD 22 例, RARS 1 例, RCMD 45 例, RCMD-RS 2 例, RAEB-1 29 例, RAEB-2 23 例, 伴有 5q 缺失的 MDS 1 例; 核型异常患者 53 例, 占

43.1%。按照 IPSS 预后分层<sup>[9]</sup>, 低危 14 例, 中危-1 71 例, 中危-2 24 例, 高危 14 例; 按照 IPSS-R 预后分层<sup>[10]</sup>, 极低危 3 例, 低危 26 例, 中危 48 例, 高危 27 例, 极高危 19 例。

### 1.2 RNA 抽提、逆转录反应及荧光定量 PCR 检测

于髂后或髂前上棘局部麻醉后抽吸患者骨髓液 5 mL, Ficoll-hypaque 淋巴细胞分离液 (瑞典 Lymphoprep™ 公司) 分离单个核细胞, 采用离心柱法、加尾反转录法抽提 RNA 和逆转录 (均购自于北京全式金生物技术有限公司), 按照说明书操作。PTPN11 基因定量 PCR 反应条件为: 95℃ 预变性 3 min, 94℃ 变性 30 s, 60℃ 退火 30 s, 72℃ 延伸 1 min, 总共 30 个循环, 最后 72℃ 延伸 5 min。

### 1.3 基因组 DNA 获取

采用 DNA 抽提试剂盒 (德国 Qiagen 公司), 按照试剂盒说明书抽提基因组 DNA。

### 1.4 二代靶向测序

采用 TruSeq DNA Sample Preparation 试剂盒 (加拿大 Illumina 公司产品) 准备基因组 DNA 库, 具体操作参照说明书。采用 AB 2720 Thermal Cycler (美国 Life 公司) 进行基因扩增, 设计引物覆盖 PTPN11 基因所有外显子序列, PCR 扩增后采用 MiSeq Benchtop 测序仪 (加拿大 Illumina 公司产品) 进行测序, 上海天昊生物科技有限公司协助数据分析。

### 1.5 统计学处理

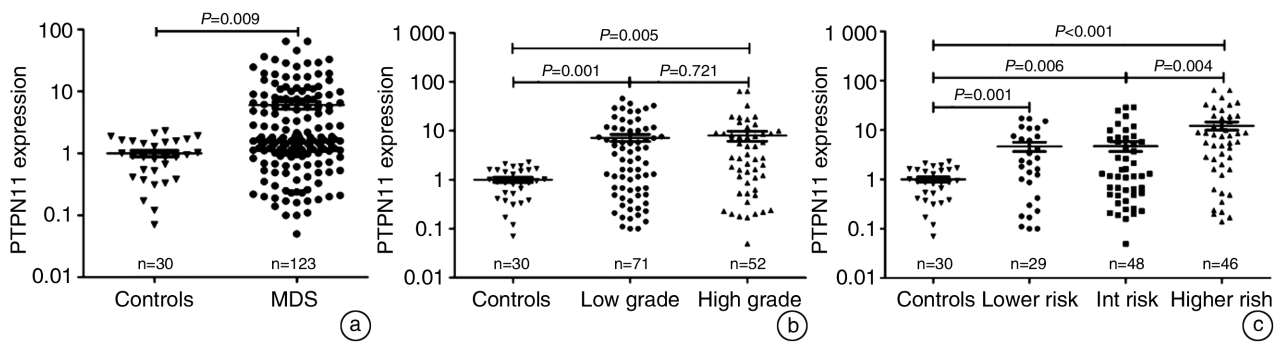
采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析。2 组间计量资料比较采用  $t$  检验方法或秩和检验, 率的比较采用  $\chi^2$  检验。3 组间比较采用单因素方差分析。Kaplan-Meier 法用于生存分析和白血病转化分析, 统计采用 Log rank 检验。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MDS 患者 PTPN11 基因表达分析

我们采用荧光定量 PCR 分析 123 例 MDS 患者骨髓单个核细胞 PTPN11 基因表达,结果显示 MDS 患者 PTPN11 基因表达水平显著高于良性对照(相对表达倍数  $5.98 \pm 0.80$  vs  $1.00 \pm 0.12$ ,  $P=0.009$ ,图 1a)。按照 WHO 分型,低危 MDS 患者(RCUD、RARS、RCMD、RCMD-RS 和 5q-)和高危 MDS 患者(RAEB-1 和 RAEB-2)PTPN11 基因表达水平( $7.21 \pm 1.20$ ;  $7.96 \pm 1.83$ )均显著高于良

性对照( $P=0.001$ ;  $P=0.005$ ),而低危和高危 MDS 患者 PTPN11 基因表达水平差异无统计学意义(图 1b)。按照 IPSS-R 预后分型,较低危、中危 MDS 和高危 MDS 患者 PTPN11 基因表达水平( $4.66 \pm 1.00$ ;  $4.74 \pm 1.05$ ;  $12.24 \pm 1.31$ )均显著高于良性对照( $P=0.001$ ;  $P=0.006$ ;  $P<0.001$ );较高危 MDS 患者 PTPN11 基因表达水平显著高于较低危和中危 MDS 患者,差异均有统计学意义( $P=0.003$ ;  $P=0.004$ );较低危和中危 MDS 患者 PTPN11 基因表达水平差异无统计学意义(图 1c)。



a: MDS 患者 PTPN11 基因表达水平显著高于良性对照; b: 按照 WHO 分型,低危和高危 MDS 患者 PTPN11 基因表达水平均显著高于良性对照; c: 按照 IPSS-R 预后分型,较低危、中危和高危 MDS 患者 PTPN11 基因表达水平均显著高于良性对照,且较高危 MDS 患者 PTPN11 基因表达水平显著高于较低危和中危 MDS 患者。

图 1 MDS 患者和良性对照 PTPN11 基因表达

2.2 MDS 患者 PTPN11 基因表达水平与临床和实验室特征比较

根据对照组 PTPN11 基因表达水平平均值加两个标准差,我们将 MDS 患者分为 PTPN11 高表达组(68 例)和低表达组(55 例),进一步分析 2 组患者性别、年龄、WHO 分型、染色体核型、骨髓原

始细胞比例、骨髓增殖度、血三系、IPSS、IPSS-R、2 年总生存率和白血病转化率之间的差异。结果发现,PTPN11 高表达组患者外周血中性粒细胞计数、骨髓增殖度、IPSS-R 积分风险以及白血病转化率显著高于 PTPN11 低表达组( $P=0.001$ ;  $P=0.016$ ;  $P=0.014$ ;  $P<0.001$ ),见表 1。

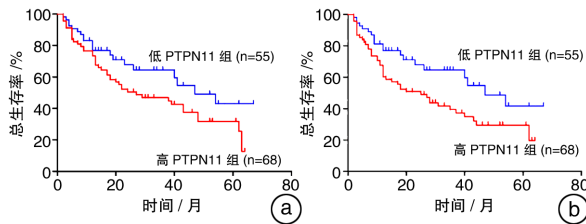
表 1 PTPN11 基因低表达组和高表达组 MDS 患者临床及实验室特征比较

| 组别          | 例数          | 男:女<br>/例 | 中位年龄<br>/岁    | WHO 2008 分类/例        |  |                               |  |                      |                        |     |
|-------------|-------------|-----------|---------------|----------------------|--|-------------------------------|--|----------------------|------------------------|-----|
|             |             |           |               | RCUD                 | RARS                                     | RCMD                          | RCMD-RS                                | RAEB-1               | RAEB-2                 | 5q- |
| PTPN11 低表达组 | 55          | 28:27     | 54(17~84)     | 9                    | 1  | 22                            | 1                                      | 11                   | 11                     | 0   |
| PTPN11 高表达组 | 68          | 31:37     | 58(11~87)     | 13                   | 0  | 23                            | 1                                      | 18                   | 12                     | 1   |
| 组别          | 细胞遗传学/例     |           | 骨髓原始<br>细胞/%  | 骨髓造血细胞<br>容量比/%      | 血常规                                      |                               |  |                      |                        |     |
|             | 正常          | 不正常       |               |                      | 中性粒细胞<br>/( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ ) | 血红蛋白<br>/( $g \cdot L^{-1}$ ) | 血小板<br>/( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ ) |                      |                        |     |
| PTPN11 低表达组 | 36          | 19        | $2.8 \pm 0.8$ | $46.0 \pm 10.9$      | $2.7 \pm 0.2$                            | $82.6 \pm 3.2$                | $77.5 \pm 9.1$                         |                      |                        |     |
| PTPN11 高表达组 | 34          | 34        | $3.1 \pm 0.8$ | $72.8 \pm 15.7^{1)}$ | $4.3 \pm 0.4^{1)}$                       | $80.5 \pm 2.6$                | $97.9 \pm 11.8$                        |                      |                        |     |
| 组别          | IPSS 危险分层/例 |           |               |                      | IPSS-R 危险分层/例                            |                               |  | 2 年总<br>生存率<br>/例(%) | 向 AML<br>转化率<br>/例(%)  |     |
|             | 低危          | 中危-1      | 中危-2          | 高危                   | 极低危<br>+ 低危                              | 中危                            | 高危+<br>极高危                             |                      |                        |     |
| PTPN11 低表达组 | 5           | 37        | 7             | 6                    | 16                                       | 25                            | 14                                     | 22(40.0)             | 4(7.3)                 |     |
| PTPN11 高表达组 | 9           | 34        | 17            | 8                    | 13                                       | 23                            | 32 <sup>1)</sup>                       | 28(41.2)             | 26(38.2) <sup>1)</sup> |     |

与 PTPN11 低表达组比较,<sup>1)</sup>  $P<0.05$ 。

### 2.3 PTPN11 基因表达水平与患者的生存分析

Kaplan-Meier 生存分析显示,PTPN11 高表达组患者中位生存时间短于 PTPN11 低表达组,但差异无统计学意义(27 个月 : 47 个月,  $P=0.052$ ); PTPN11 高表达组患者中位无白血病生存时间明显短于 PTPN11 低表达组,差异有统计学意义(23 个月 : 47 个月,  $P=0.017$ )。见图 2。



a:PTPN11 高表达组患者中位生存时间短于 PTPN11 低表达组;b:PTPN11 高表达组患者中位无白血病生存时间明显短于 PTPN11 低表达组。

图 2 PTPN11 表达对患者生存率的影响

表 2 3 例 PTPN11 基因突变 MDS 患者的临床特征及预后

| WHO 分类 | 性别 | 年龄/岁 | 突变      | PTPN11 表达 | IPSS /分 | IPSS-R /分 | 生存时间 /月 | 向 AML 转化的时间/月 |
|--------|----|------|---------|-----------|---------|-----------|---------|---------------|
| RCMD   | 女  | 61   | p. A72V | 4.84      | 1.5     | 5.0       | 8       | 7             |
| RAEB-2 | 男  | 63   | p. D61V | 15.21     | 2.0     | 6.5       | 9       | 6             |
| RAEB-2 | 男  | 68   | p. D61V | 64.25     | 3.0     | 8.0       | 18      | 12            |

细胞的增殖、生存和抗凋亡,已被证实在许多肿瘤的发生和发展过程中起着重要的作用<sup>[14-15]</sup>。研究证实 PTPN11 基因突变或编码蛋白 SHP2 异常活化与白血病细胞恶性增殖病理过程密切相关,下调内源性 PTPN11 表达水平可引起白血病细胞凋亡和生长抑制<sup>[16]</sup>。体外实验显示,PTPN11 缺陷的造血细胞转入 BCR-ABL 致癌基因在体内外致癌性均明显下降<sup>[17]</sup>。研究表明 PTPN11 主要在增殖活跃的造血细胞中表达,而静止期或分化终末期血细胞很少表达 PTPN11<sup>[18]</sup>。这些研究提示了 PTPN11 作为一个癌基因可能在 MDS 发生与进展中发挥重要作用。

本研究中,我们发现超过 50% 的 MDS 患者存在 PTPN11 基因过表达。PTPN11 基因过表达提示患者骨髓增殖活跃、外周血白细胞计数增加和白血病转化风险增加,这些临床特征与 PTPN11 基因体外实验中发挥的生物学功能相吻合<sup>[16,18]</sup>,提示 PTPN11 基因在 MDS 中作为一个癌基因在推动疾病进展中发挥重要功能。PTPN11 基因突变是 PTPN11 领域的研究热点,既往研究报道 PTPN11 基因突变主要发生于幼年粒单核细胞型白血病,在 MDS 和成人白血病中少见<sup>[7,19]</sup>。本研究中,我们采用二代测序研究了 PTPN11 基因突变,结果显示

### 2.4 MDS 患者 PTPN11 基因突变发生频率

既往研究提示 MDS 及 AML 患者存在一定比例的 PTPN11 基因突变。123 例 MDS 患者共检测出 PTPN11 基因突变 3 例(2.4%),均为错义杂合突变(1 例 p. A72V 和 2 例 p. D61V),3 例患者 PTPN11 基因表达明显高于良性对照。分类上,1 例为 RCMD,2 例为 RAEB-2,此 3 例患者最终均转化为 AML,生存时间均未超过 18 个月(表 2)。

### 3 讨论

MDS 是一类克隆性疾病,起源于恶性造血干/祖细胞,具有明显的异质性,其典型特征为骨髓造血干细胞增殖分化异常且具有很高的白血病转化风险<sup>[11]</sup>。由于 MDS 的异质性和复杂性,到目前为止其发病机制尚不清楚。既往的研究表明,多种胞内信号途径的异常例如 Ras/ERK、AKT-PI3K 等信号的异常激活可能参与了 MDS 的发生<sup>[4,12-13]</sup>。研究表明 PTPN11 编码蛋白 SHP2 是 Akt 和 Erk 信号途径活化所必须的,而后两者由于促进肿瘤细

MDS 患者 PTPN11 基因突变发生率较低,这也与既往研究相吻合。尽管发生率较低,PTPN11 基因突变患者呈现了明显增加的恶性增殖和白血病转化风险。PTPN11 突变患者 PTPN11 基因表达水平增高,但无统计学差异,如果扩大例数,似乎能预测突变患者 PTPN11 表达水平增高。结合 PTPN11 基因表达和突变分析,二者均可作为 MDS 克隆细胞克隆负荷标志和疾病进展性标志。

综上所述,MDS 患者 PTPN11 基因高表达或突变预示增加的肿瘤恶性增殖度和白血病转化风险,联合检测 PTPN11 基因表达和突变有助于辅助 MDS 患者进行完善的预后分析。

### 参考文献

- [1] Pandey R, Saxena M, Kapur R. Role of SHP2 in hematopoiesis and leukemogenesis[J]. *Curr Opin Hematol*, 2017, 24:307-313.
- [2] Zhang J, Zhang F, Niu R. Functions of Shp2 in cancer [J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19:2075-2083.
- [3] Nabinger SC, Chan RJ. Shp2 function in hematopoietic stem cell biology and leukemogenesis[J]. *Curr Opin Hematol*, 2012, 19:273-279.
- [4] Li L, Modi H, McDonald T, et al. A critical role for SHP2 in STAT5 activation and growth factor-mediated proliferation, survival, and differentiation of human

- CD34+ cells[J]. *Blood*,2011,118:1504-1515.
- [5] Chan G, Cheung LS, Yang W, et al. Essential role for Ptpn11 in survival of hematopoietic stem and progenitor cells[J]. *Blood*,2011,117:4253-4261.
- [6] Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, et al. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome[J]. *Nat Genet*,2001,29:465-468.
- [7] Tartaglia M, Niemeyer CM, Fragale A, et al. Somatic mutations in PTPN11 in juvenile myelomonocytic leukemia, myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia[J]. *Nat Genet*,2003,34:148-150.
- [8] Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes[J]. *Blood*,2009,114:937-951.
- [9] Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes[J]. *Blood*,1997,89:2079-2088.
- [10] Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes[J]. *Blood*,2012,120:2454-2465.
- [11] 肖志坚. 骨髓增生异常综合征的精准诊断与治疗:现状与问题[J]. *临床血液学杂志*,2017,30(5):339-341.
- [12] Braun BS, Tuveson DA, Kong N, et al. Somatic activation of oncogenic Kras in hematopoietic cells initiates a rapidly fatal myeloproliferative disorder[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2004,101:597-602.
- [13] Akutagawa J, Huang TQ, Epstein I, et al. Targeting the PI3K/Akt pathway in murine MDS/MPN driven by hyperactive Ras[J]. *Leukemia*,2016,30:1335-1343.
- [14] Ivins Zito C, Kontaridis M, Fornaro MJ, et al. SHP-2 regulates the phosphatidylinositide 3'-kinase/Akt pathway and suppresses caspase 3-mediated apoptosis[J]. *Cell Physiol*,2004,199:227-236.
- [15] Niimi H, Harada H, Harada Y, et al. Hyperactivation of the RAS signaling pathway in myelodysplastic syndrome with AML1/RUNX1 point mutations[J]. *Leukemia*,2006,20:635-644.
- [16] Wang H, Lindsey S, Konieczna I, et al. Constitutively active SHP2 cooperates with HoxA10 overexpression to induce acute myeloid leukemia[J]. *J Biol Chem*,2009,284:2549-2567.
- [17] Tefferi A, Gilliland DG. Oncogenes in myeloproliferative disorders[J]. *Cell Cycle*,2007,6:550-566.
- [18] Xu R, Yu Y, Zheng S, et al. Overexpression of Shp2 tyrosine phosphatase is implicated in leukemogenesis in adult human leukemia[J]. *Blood*,2005,106:3142-3149.
- [19] Watkins F, Fidler C, Boulwood J, et al. Mutations in PTPN11 are rare in adult myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia[J]. *Am J Hematol*,2004,76:417.

(收稿日期:2018-11-08)