

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.08.024

综 述

PTPN11 基因在肿瘤中的作用及研究进展

文欣综述 朱红倩审校



基金项目: 贵州省科技计划项目(黔科合基础-ZK[2023]一般 220)

作者单位: 550004 贵阳 贵州医科大学临床医学院(文欣、朱红倩); 550002 贵阳 贵州省人民医院血液内科(朱红倩)

通信作者: 朱红倩 E-mail: zhuhongqian@126.com

【摘 要】 蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型 11(PTPN11) 基因编码的含 SH2 结构域蛋白酪氨酸磷酸酶 2(SHP2) 作为 RAS/丝裂原活化蛋白激酶信号通路的核心调控因子,参与调节细胞生长、分化与存活等关键生命活动。本文系统归纳 PTPN11/SHP2 的分子结构特征与核心生物学功能,重点解析其在白血病、黑色素瘤、肺癌、胃癌、肝细胞癌、乳腺癌、结直肠癌、胰腺导管腺癌等多种不同肿瘤中的突变分布、表达特征、临床预后相关性及潜在作用机制。同时,围绕 SHP2 靶向治疗的研发进展,探讨其与 B 细胞淋巴瘤-2 抑制剂、免疫检查点抑制剂等联合应用的协同效应,以期为该分子作为肿瘤诊断标志物和治疗靶点的临床转化提供理论依据与发展方向。

【关键词】 蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型 11; 含 SH2 结构域蛋白酪氨酸磷酸酶 2; 肿瘤发生; 信号通路; 靶向治疗

【中图分类号】 R730.2 【文献标识码】 A

The role and research progress of the PTPN11 gene in tumors Wen Xin*, Zhu Hongqian.* School of Clinical Medicine, Guizhou Medical University, Guizhou, Guiyang 550004, China

Funding program: Guizhou Science and Technology Plan Program(Qiankehe Foundation-ZK[2023] General 220)

Corresponding author: Zhu Hongqian, Email: zhuhongqian@126.com

【Abstract】 The intracellular tyrosine phosphatase SHP2, encoded by the protein tyrosine phosphatase non-receptor type 11 (PTPN11) gene, serves as a core regulator of the RAS/mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway and is critically involved in key biological processes including cell growth, differentiation, and survival. Germline mutations in PTPN11 have been established as a major genetic etiology of Noonan syndrome and other developmental disorders. Over the past two decades, accumulating evidence has elucidated the role of PTPN11 in tumorigenesis. This review systematically summarizes the molecular structural features and core biological functions of PTPN11/SHP2, with a particular focus on its mutational profiles, expression patterns, clinical prognostic relevance, and potential mechanisms of action across multiple tumor types, including leukemia, melanoma, lung cancer, gastric cancer, hepatocellular carcinoma, breast cancer, colorectal cancer, and pancreatic ductal adenocarcinoma. Furthermore, we discuss recent advances in SHP2-targeted therapy and explore the synergistic effects of its combination with B-cell lymphoma 2 inhibitors and immune checkpoint inhibitors. This review aims to provide a theoretical basis and future directions for the clinical translation of PTPN11/SHP2 as both a diagnostic biomarker and a therapeutic target in oncology.

【Key words】 Protein tyrosine phosphatase non-receptor type 11; SHP2; Oncogenesis; Signaling pathways; Targeted therapy

由蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型 11(protein tyrosine phosphatase non-receptor type 11, PTPN11) 编码的含 SH2 结构域蛋白酪氨酸磷酸酶 2(Src homology 2 domain-containing phosphatase 2, SHP2) 是一种非受体型酪氨酸磷酸酶,广泛表达于多种组织细胞中。其结构主要由 N 端 SH2 结构域(N-SH2)、C 端 SH2 结构域(C-SH2)、蛋白酪氨酸磷酸酶催化结构域(PTP)以及 C 端尾部 4 个部分构成^[1]。其中 N-SH2 和 C-SH2 负责调控 PTP 结构域的活性,C 端尾部则参与蛋白的稳定性和亚细胞定位。在基础状态下,其 N-SH2 结构域与 PTP 催化中心结合,使酶处于自

抑制构象。当细胞受胞外信号刺激时,SH2 通过 SH2 结构域结合磷酸化的 RTKs 或衔接蛋白解除自抑制,进而激活其磷酸酶活性^[2]。活化后的 SHP2 通过对 Grb2 相关结合蛋白(Grb2-associated binding protein, GAB)、胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS)等底物进行去磷酸化,正反馈调控多条关键信号通路。在 RAS/MAPK 通路中,SH2 通过去磷酸化 GAB 家族蛋白,促进 RAS-GTP 的形成,增强 MAPK 级联反应。在 PI3K/AKT 通路中,SH2 通过对 IRS 的去磷酸化,解除其对 PI3K 的抑制作用。同时,SH2 还参与 JAK/STAT 通路的调控,通过这

些信号网络的协同作用,最终驱动细胞的增殖、分化与存活等生物学进程^[3]。SHP2 的功能获得性突变最早发现于努南综合征(NS),于 2003 年 Tartaglia 等^[4]在青少年粒单核细胞白血病(Juvenile myelomonocytic leukemia, JMML)中首次鉴定出其体细胞突变,确立了其在肿瘤发生中的作用。文章从 PTPN11 在各类肿瘤中的遗传学改变、临床预后意义、作用机制及靶向治疗策略等方面进行系统综述。

1 PTPN11 在血液系统恶性肿瘤中的作用

1.1 JMML JMML 是一种罕见的儿童克隆性骨髓增殖性肿瘤,其核心病理特征在于 RAS/MAPK 信号通路的组成性激活。研究表明,约 35% 的 JMML 病例存在 PTPN11 基因的体细胞错义突变^[5]。这些突变(例如 E76K、D61Y/V 等)主要发生于 N-SH2 与 PTP 结构域的界面区域,通过破坏 SHP2 蛋白的自抑制构象,导致其磷酸酶活性发生组成性升高,进而持续激活 RAS/MAPK 信号通路,最终驱动粒单核细胞的异常增殖与存活^[4-5]。PTPN11 突变在 JMML 中表现出显著的基因型-表型相关性,例如 NS 的 JMML 患者通常携带 T73I 等特定种系突变,其临床病程相对温和,部分病例甚至可出现自发缓解;在无 NS 的孤立性 JMML 患者中,是以 E76K 等体细胞突变为主,其临床进程更为侵袭、预后较差,多数需依赖造血干细胞移植^[6]。在功能层面上, JMML 相关的突变体与 NS 相关的 SHP2 突变体相比表现出更强的磷酸酶活性,可导致细胞对粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)的超敏反应及细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)信号的持续性激活^[4,7]。另一方面,激活型 PTPN11 突变还可影响造血细胞的命运,通过下调 GATA-2 等关键转录因子,在促使造血祖细胞向髓单核细胞系分化的同时,还会抑制如肥大细胞等其他髓系谱系的发育^[8]。从转化医学的角度来看,基于 JMML 患者的诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPSC)模型研究进一步揭示了不同遗传亚型对靶向治疗的差异性反应: PTPN11 突变型 iPSC 对丝裂原活化蛋白激酶激酶(mitogen-activated protein kinase kinase, MEK)抑制剂表现出高度敏感性,而 CBL 突变型 iPSC 则对 JAK 抑制剂更为敏感。上述发现为 JMML 的分子分型及精准治疗策略的制定提供了重要的实验依据^[9]。

1.2 急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML) PTPN11 体细胞突变在 AML 中的发生率为 3%~10%^[10-13]。该类突变同样导致 SHP2 蛋白功能获得,并与特定的临床病理及分子特征密切相关。

在突变谱系方面, PTPN11 突变多见于老年患者、FAB 分型中的 M4/M5 单核细胞亚型、正常核型及伴有核磷蛋白 1(nucleophosmin 1, NPM1)突变的 AML,与 FLT3-ITD 则呈显著负相关。AML 常见的共突变基因包括 NPM1、DNA 甲基转移酶 3A(DNA methyltransferase 3A, DNMT3A)与 NRAS 原癌基因(NRAS proto-oncogene, NRAS)等,关于其预后意义,目前学界仍存在争议^[12-14]。多项大规模临床研究表明,在 ELN 危险分层中的低危组及携带亚克隆 PTPN11 突变的患者中, PTPN11 突变为总体生存期与无复发生存期缩短的独立危险因素^[11-12]。除此之外,亦

有大量研究表明在 NPM1 突变的遗传背景下, PTPN11 突变本身可能不构成独立的预后不良因素,其效应或被其他共突变所掩盖^[15-16]。此类争议可能源于不同研究队列的异质性、所采用治疗策略的差异以及突变克隆结构(如显性克隆与亚克隆)的影响^[16-17]。单细胞测序研究显示,在 NPM1 突变 AML 中, PTPN11 突变在某些情况下可作为疾病发生的早期驱动事件,而非传统认知中的继发性遗传改变^[17]。

在治疗反应方面,携带 PTPN11 突变的患者对去甲基化药物联合维奈克拉(Venetoclax)的治疗方案反应较差,总体生存期缩短,该突变在 AML 风险分层及治疗策略选择中具有重要参考价值^[18]。

1.3 其他髓系肿瘤 在骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)与慢性粒单核细胞白血病(chronic myelomonocytic leukemia, CMML)中, PTPN11 突变虽相对罕见,却被证实与不良临床预后密切相关。在 MDS 中,该突变的存在可能促进疾病 AML 转化,其在该过程中扮演重要角色^[4]。而在 CMML 中,约 3% 的患者可检测到 PTPN11 突变,此类突变与较高的外周血及骨髓原始细胞比例、CMML-2 亚型显著相关,并被确认为患者总生存期与无白血病生存期缩短的独立危险因素^[19]。

2 PTPN11 在实体瘤中的作用

2.1 黑色素瘤 黑色素瘤中 PTPN11 的基因突变率虽较低(1%~3%),但其编码蛋白 SHP2 可在上游受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)信号激活下,在约 40% 的病例中呈现磷酸化激活状态^[20-21]。功能研究表明, PTPN11 是 B-Raf 原癌基因(B-Raf proto-oncogene, BRAF)野生型黑色素瘤中实现 RAS/MAPK 通路完全活化所必需的分子,其在 NRAS 突变或 NRAS/BRAF 双野生型亚群中作用尤为显著。通过体外及体内实验证实,表达致癌突变 PTPN11E76K 可显著增强黑色素瘤细胞的锚定非依赖性生长及成瘤能力,并诱导其对 MEK 抑制剂的耐药性。利用可诱导型转基因小鼠模型的研究证明, PTPN11E76K 的表达能够直接促进黑色素瘤发生;而终止其表达或施用 SHP2 变构抑制剂(如 SHP099)则可引发已建立肿瘤消退,这一发现不仅确立了 PTPN11 在黑色素瘤维持中的关键地位,也凸显了其作为治疗靶标的重要潜力^[21]。此外,近期证据提示, PTPN11 突变可能与较高的肿瘤突变负荷相关,并在部分患者中预示着对免疫检查点抑制剂取得更好的治疗反应和生存获益,因而可作为黑色素瘤免疫治疗的潜在生物标志物^[7]。

2.2 肺癌 在非小细胞肺癌(NSCLC)中, SHP2 的高表达不仅与疾病发生风险增加及患者总生存期缩短显著相关,更是驱动肿瘤免疫逃逸的关键分子^[22-23]。传统观点认为 SHP2 主要通过激活 RTK/RAS/ERK 通路驱动肿瘤增殖,而近期研究揭示了其在免疫微环境中的独立调控作用: SHP2 过表达可抑制 IFN γ /STAT1/IRF1 信号轴,通过阻碍 STAT1 磷酸化与核转位削弱 IRF1 活性,致使下游趋化因子 CCL5 分泌减少,进而导致 CD8⁺T 细胞肿瘤浸润不足及细胞毒性功能下降,这一观点从免疫排斥角度解释了 SHP2 高表达 NSCLC 患者对 PD1 抑制剂产生原发耐药的机制^[24]。靶向抑制 SHP2 能阻断 RAS/MAPK 通路,也可恢复该轴功能、重新募集 CD8⁺T 细胞,其与抗 PD1 抗体联用

通过“恢复浸润+解除耗竭”的互补机制发挥协同抗肿瘤效应,克服单药治疗的局限^[25]。在 Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, KRAS)突变模型中,联合 RAS(G12C)抑制剂与 SHP2 抑制剂亦能延缓耐药并提高对免疫检查点阻断的应答^[26]。

2.3 胃癌 胃癌(gastric cancer, GC)在发生发展中,遗传易感性、幽门螺杆菌(Hp)感染与代谢重编程三者经由 SHP2 磷酸酶整合为紧密的功能网络。PTPN11 第 3 内含子 2460G/G 基因型可显著增加胃癌发病风险,且该效应与 Hp 感染呈现强烈交互作用——Hp 驱动的慢性炎症微环境能够通过多条通路激活 SHP2,而携带风险基因型的个体在此类炎症反应刺激下更易发生恶性转化^[27-29]。除遗传与炎症反应因素外,该磷酸酶还直接参与胃癌细胞的代谢重塑,其可催化丙酮酸激酶 M2(PKM2)第 105 位酪氨酸残基去磷酸化,促进 PKM2 四聚体组装并增强酶活性,进而加速有氧糖酵解(Warburg 效应),为肿瘤快速增殖提供能量与生物合成前体^[30]。由此形成的 SHP2/PKM2/AMPK 正反馈轴不仅进一步驱动肿瘤进展,还使 SHP2 高表达成为胃癌患者预后的独立危险因素。在治疗策略方面,抑制 SHP2 可通过阻断 KSR1 活性,在克服 KRAS 突变胃癌对 MEK 抑制剂适应性耐药方面展现出转化前景。综上所述,SHP2 经由遗传变异、炎症反应交互与代谢调控等 3 条路径协同推动胃癌演进,其作为分子靶点的潜在价值已逐步显现,但未来差异化治疗方案的制定仍有赖于精细的分子分型指导。

2.4 肝细胞癌 与其在 NSCLC 和胃癌中明确的促癌角色不同,SHP2 在肝细胞癌(HCC)中的功能呈现显著的背景依赖性,表现出“双刃剑”特性。在肝癌的形成过程中,SHP2 发挥促癌作用不仅通过缺氧微环境激活 SHP2/PI3K 信号促进 HCC 生长与转移,还通过 SHP2/GM-CSF 通路调节肿瘤相关巨噬细胞极化,诱导免疫抑制^[31-32]。但也有研究表明在肝癌发生早期或特定炎症反应背景下,SHP2 可能发挥肿瘤抑制功能,如肝细胞特异性 SHP2 缺失会增强 IL-6/Stat3 信号,诱发慢性炎症反应,反而创造促癌微环境,间接促进肿瘤发生^[33]。在酒精性肝病模型中,SHP2 缺失则通过调节氧化应激与 ERK 减轻肝损伤^[34-35]。鉴于上述功能具有二元性,核心在于明确治疗干预目标为抑制肿瘤增殖还是重塑炎症反应微环境,因此 HCC 中靶向 SHP2 抑制剂的策略制定需极为审慎。当前,SHP2 抑制剂与 mTOR(哺乳动物雷帕霉素靶蛋白)抑制剂的联合方案已展现出一定的协同潜力,但其临床应用需同步密切监测肝毒性风险,以平衡疗效与安全性。

2.5 乳腺癌 PTPN11/SHP2 的功能在乳腺癌发展中呈现亚型特异性,但现有证据总体支持其在促进肿瘤进展尤其是转移过程中发挥主导性促癌作用^[36]。机制层面,PTPN11 高表达可通过扰乱神经酰胺代谢,暴露乳腺癌细胞在脂质代谢层面的脆弱性,为干预转移提供潜在新靶点^[37]。同时,肿瘤来源的白介素-10(IL-10)可激活肿瘤相关巨噬细胞中的 SHP2,诱导后者向免疫抑制表型极化,从而削弱抗肿瘤免疫应答并促进肿瘤生长与转移,而靶向巨噬细胞 SHP2 则有效逆转该免疫抑制状态^[38]。在三阴性乳腺癌(TNBC)中,SHP2 通过调控 β -catenin 信号促进

上皮-间质转化,进一步加剧转移潜能^[39],针对该类乳腺癌对 SHP2 抑制剂产生的原发性耐药,联合 PI3K 抑制剂可有效克服该耐药机制,为联合治疗策略提供了实验依据^[40]。

2.6 结直肠癌 在结直肠癌(CRC)研究中,PTPN11/SHP2 不仅被确认为独立的致癌驱动因子,更被鉴定为 2 型糖尿病(T2DM)合并 CRC 的关键潜在生物标志物^[41]。T2DM 合并 CRC 患者的肿瘤组织中 PTPN11 显著上调,并通过激活 PI3K/Akt 信号通路增强肿瘤细胞的增殖与迁移能力,从分子层面建立起代谢性疾病与 CRC 恶性进展之间的直接关联,此外,SHP2 通过调控下游信号级联反应,直接促进肿瘤细胞存活,还影响免疫细胞的浸润密度与功能极化状态,协助肿瘤细胞逃避免疫监视^[42]。由此得出,靶向 PTPN11/SHP2 轴的干预策略具有双向获益潜力,既可直接抑制肿瘤生长信号,又能重塑免疫微环境以增敏现有免疫疗法。

2.7 其他 胰腺导管腺癌(PDAC)中的 SHP2 过表达与患者不良预后密切相关^[43]。作为 RAS/MAPK 通路的上游激活因子,该磷酸酶在 PDAC 中可维持癌细胞增殖及抵抗凋亡,靶向 SHP2 抑制肿瘤固有生长信号,改善药物递送效率并增强免疫细胞浸润。除 PDAC 外,PTPN11/SHP2 的致病作用已扩展至多种其他实体瘤及脑部肿瘤。神经母细胞瘤中,PTPN11 突变或过表达被证实可驱动肿瘤进展^[43]。而在脑部肿瘤领域,胶质母细胞瘤(GBM)中 PTPN11 突变具有明确的临床基因组学景观,尤其是野生型异柠檬酸脱氢酶的 GBM 被列为重要的预后指示因子^[44-45],且有研究表明 PTPN11/KRAS/NF1 等 RAS/MAPK 通路基因的体细胞改变可定义具有不良临床结局的神经节胶质瘤亚群^[46]。此外,髓母细胞瘤及胚胎发育不良性神经上皮肿瘤中亦观察到 PTPN11 异常表达或突变参与肿瘤发生发展^[43]。

3 PTPN11/SHP2 作为治疗靶点的前景与策略

SHP2 作为连接多种致癌信号通路(如 RTK-RAS-MAPK、PD-1/PD-L1)的关键枢纽分子,因其在肿瘤发生与免疫调节中的核心作用,已成为极具吸引力的抗肿瘤靶点。

3.1 SHP2 变构抑制剂的开发 传统上,直接靶向 PTP 酶的催化活性中心因其高度保守的结构特征及带正电荷的底物结合口袋特性,长期面临选择性差与成药性低的双重挑战。近年来,随着变构抑制策略的突破,一系列变构抑制剂(如 SHP099、RMC-4550、JAB-3312)相继被成功开发。此类抑制剂通过特异性结合 SHP2 蛋白的隧道样变构界面,稳定其自抑制构象,从而在不直接竞争催化中心的前提下实现对 SHP2 的高选择性抑制,并展现出优良的药代动力学特性。临床前研究已充分证实,该类变构抑制剂在 PTPN11 突变或 RTK 驱动的多种肿瘤模型(包括白血病、肺癌及黑色素瘤)中均能有效阻断下游信号通路,显著抑制肿瘤生长^[47-48]。

3.2 联合治疗策略的探索 信号通路的反馈激活或旁路代偿机制是导致单一靶向 SHP2 治疗出现耐药性的主要原因,因此,联合治疗已成为提高疗效和克服肿瘤耐药的关键策略。(1)与 BCL-2 抑制剂联合:在 FLT3 或 KIT 突变的 AML 中,SHP2 抑制剂(如 RMC4550)通过抑制 RAS/MAPK 信号通路并上调促凋亡蛋白 BCL-2 修饰因子,增强肿瘤细胞对 BCL-2 的依赖性,从而

与维奈克拉产生强效协同抗白血病效应,该协同作用在对 FLT3 抑制剂耐药的模型中亦得到验证^[47]。(2) 与 MEK/ERK 抑制剂联合:在 RAS 突变肿瘤中,联合抑制 SHP2 与 MEK 可实现对 MAPK 通路更完全、更深层的阻断,有效避免因单一途径抑制导致的代偿性激活,在多种临床前模型中显示出协同抗肿瘤活性^[48]。(3) 与免疫检查点抑制剂联合:SH2 抑制能够逆转肿瘤免疫微环境的抑制状态,增强 CD8⁺ T 细胞的细胞毒性功能,因此与抗 PD-1/PD-L1 抗体联用后可协同克服免疫治疗耐药,为提高免疫治疗应答率提供了新思路^[24]。(4) 与化疗及其他靶向药物联合:SH2 抑制剂也展现出与常规化疗药物或其他靶向制剂(如 RTK 抑制剂)的联合潜力,此类策略有望扩展其临床应用范围,增强治疗效果并延缓耐药发生^[49]。综上,SH2 作为连接 RTK-RAS-MAPK 与 PD-1/PD-L1 等多条致癌信号通路的关键枢纽,已成为当前抗肿瘤治疗中极具吸引力的分子靶点。

4 总结与展望

PTPN11/SH2 作为一种独特的非受体酪氨酸磷酸酶,在肿瘤发生发展中扮演着复杂而多样的角色,既有促癌作用,也有潜在的抑癌功能。SH2 抑制剂的开发以及多种治疗策略的联合应用,为 RAS/MAPK 驱动的癌症和免疫治疗耐药性提供新的治疗希望。未来的研究将聚焦于更深入地理解其作用机制,并通过多组学技术和联合治疗策略,将其转化为更有效的临床实践。

参考文献

- [1] 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(4) : 465-468. DOI: 10.1038/ng772.
- [2] Neel BG , Gu H , Pao L. The ‘Shp’ ing news: SH2 domain-containing tyrosine phosphatases in cell signaling [J]. *Trends Biochem Sci* ,2003 ,28(6) : 284-293. DOI: 10.1016/S0968-0004(03) 00091-4.
- [3] Chan G , Neel BG. The role of the protein tyrosine phosphatase SHP2 in human disease [J]. *Curr Opin Genet Dev* 2005 ,15(1) : 112-113. DOI: 10.1016/j.gde.2004.12.001.
- [4] 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(2) : 148-150. DOI: 10.1038/ng1156.
- [5] Loh ML. Mutations in PTPN11 implicate the SHP-2 phosphatase in leukemogenesis [J]. *Blood* ,2004 ,103(6) : 2325-2331. DOI: 10.1182/blood-2003-09-3287.
- [6] Kratz CP , Niemeyer CM , Gelb BD , et al. PTPN11 mutational spectrum in juvenile myelomonocytic leukemia and Noonan syndrome [J]. *Blood* ,2004 ,104(11) : 3417. DOI: 10.1182/blood.v104.11.3417.3417.
- [7] Long D , Fan D. Association of PTPN11 mutation with tumor mutation burden and survival in melanoma patients treated with immune checkpoint inhibitors [J]. *J Clin Oncol* ,2021 ,39(15_Suppl) : e21596. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e21596.
- [8] Chan RJ , Voorhorst CS , Kondo T , et al. Activating PTPN11 mutants promote myelomonocytic differentiation due to altered hematopoietic lineage-specific transcription factor expression [J]. *Blood* ,2005 ,106(11) : 3519. DOI: 10.1182/blood.V106.11.3519.3519.
- [9] Tasian SK , Casas JA , Posocco D , et al. Mutation-specific signaling profiles and therapeutic vulnerabilities of induced pluripotent stem cell models of juvenile myelomonocytic leukemia [J]. *Blood* ,2017 ,130(Suppl 1) : 1678. DOI: 10.1182/blood.V130.Suppl_1.1678.1678.
- [10] Hou HA , Chou WC , Chen CY , 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]. *Blood* ,2007 ,110(11) : 3490. DOI: 10.1182/blood.V110.11.3490.3490.
- [11] Alfayez M , Issa GC , Patel KP , et al. The clinical impact of PTPN11 mutations in adults with acute myeloid leukemia [J]. *Leukemia* ,2020 ,35(3) : 691-700. DOI: 10.1038/s41375-020-0983-z.
- [12] Stasik S , Eckardt JN , 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) : 3279-3289. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021004631.
- [13] Fobare S , Kohlschmidt J , Ozer HG , et al. Molecular , clinical , and prognostic implications of PTPN11 mutations in acute myeloid leukemia [J]. *Blood Adv* ,2022 ,6(5) : 1371-1380. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006242.
- [14] Sheng L , Liu Y , Zhu Y , et al. Analysis of the clinical characteristics and prognosis of adult de novo acute myeloid leukemia (none APL) with PTPN11 mutations [J]. *Open Med (Wars)* ,2023 ,18(1) : 15. DOI: 10.1515/med-2023-0809.
- [15] 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. DOI: 10.1016/j.leukres.2022.106859.
- [16] Metzeler KH , Rothenberg-Thurley M , Görlich D , et al. PTPN11 mutations and outcomes in adult patients with acute myeloid leukemia [J]. *Blood* ,2020 ,136: 4-5. DOI: 10.1182/blood-2020-137487.
- [17] Fobare S , Sharpe C , Quinn K , et al. PTPN11 mutation clonal hierarchy in acute myeloid leukemia [J]. *bioRxiv* ,2024. DOI: 10.1101/2024.09.18.612239.
- [18] Ravikumar VI , Leonard JT , Newell LF , et al. PTPN11 mutations are associated with shorter survival in patients with acute myeloid leukemia treated with hypomethylating agents and venetoclax [J]. *Blood* ,2024 ,144: 4312. DOI: 10.1182/blood-2024-201231.
- [19] Natu AA , Csizmar CM , Gurney M , et al. PTPN11 variants in chronic myelomonocytic leukemia: Phenotypic and prognostic correlates [J]. *J Clin Oncol* ,2024 ,42: 6513. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.6513.
- [20] Hill KS , Roberts E , Marin E , et al. Abstract 2387: The oncogenic role and therapeutic potential of PTPN11 in melanoma [J]. *Cancer Res* ,2018 ,78: 2387. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2018-2387.
- [21] Hill KS , Roberts ER , Wang X , et al. Abstract PR13: PTPN11 plays oncogenic roles and is a therapeutic target for BRAF wild-type melanomas [J]. *Cancer Res* ,2020 ,80(19) : 38. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2020-PR13.
- [22] Zhou J , Guo H , Zhang Y , et al. Prognostic significance of SHP2 (PTPN11) expression in solid tumors: A Meta-analysis [J]. *PLOS ONE* ,2022 ,17(1) : e0262931. DOI: 10.1371/journal.pone.0262931.
- [23] Richards C , Elamin Y , Carr A , et al. RETRACTED: protein tyrosine phosphatase non-receptor 11 (PTPN11/Shp2) as a driver oncogene and a novel therapeutic target in non-small cell lung cancer

- (NSCLQ [J]. International Journal of Molecular Sciences , 2023 , 24(13) : 10545. DOI: 10.3390/ijms241310545.
- [24] Chen S , Wang D , Xiong D , et al. Targeting SHP2 to reverse immune evasion and resistance to anti-PD-1 therapy in non-small cell lung cancer[J]. Cell Communication and Signaling , 2025 , 23(1) : 478. DOI: 10.1186/s12964-025-02498-0.
- [25] Tojjari A , Saeed A , Sadeghipour A , et al. Overcoming immune checkpoint therapy resistance with SHP2 inhibition in cancer and immune cells: A review of the literature and novel combinatorial approaches[J]. Cancers , 2023 , 15(22) : 5384. DOI: 10.3390/cancers15225384.
- [26] Anastasiou P , Moore C , Rana S , et al. Combining RAS(ON) G12C-selective inhibitor with SHP2 inhibition sensitises lung tumours to immune checkpoint blockade[J]. Nature Communications , 2024 , 15(1) : 8146. DOI: 10.1038/s41467-024-52324-3.
- [27] Li S. The relationship between malignant biological molecule expression during the pathological process of gastric cancer and helicobacter pylori infection [J]. Null , 2022. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20170406.017.
- [28] He Z , Zhou Y , Liu J , et al. The intersection of Helicobacter pylori and gastric cancer: Signaling pathways and molecular mechanisms [J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology , 2025 , 15: 1601501. DOI: 10.3389/fcimb.2025.1601501.
- [29] Lin M , Tu RH , Wu SZ , et al. Increased ONECUT2 induced by Helicobacter pylori promotes gastric cancer cell stemness via an AKT-related pathway [J]. Cell Death & Disease , 2024 , 15(7) : 497. DOI: 10.1038/s41419-024-06885-2.
- [30] Wang P , Han Y , Pan W , et al. Tyrosine phosphatase SHP2 aggravates tumor progression and glycolysis by dephosphorylating PKM2 in gastric cancer[J]. Med Comm , 2024 , 5(4) : e527. DOI: 10.1002/mco2.527.
- [31] Niu Z , Zhao Q , Cao H , et al. Hypoxia-activated oxidative stress mediates SHP2/PI3K signaling pathway to promote hepatocellular carcinoma growth and metastasis[J]. Scientific Reports , 2025 , 15(1) : 4847. DOI: 10.1038/s41598-025-89137-3.
- [32] Wei Q , Luo S , He G. Mechanism study of tyrosine phosphatase shp-1 in inhibiting hepatocellular carcinoma progression by regulating the SHP2/GM-CSF pathway in TAMs[J]. Scientific Reports , 2024 , 14(1) : 9128. DOI: 10.1038/s41598-024-59817-5.
- [33] Zheng W , Yang Z , Song P , et al. SHP2 inhibition mitigates adaptive resistance to MEK inhibitors in KRAS-mutant gastric cancer through the suppression of KSR1 activity [J]. Cancer Letters , 2023 , 555: 216029. DOI: 10.1016/j.canlet.2023.216029.
- [34] Hsu MF , Lebleu G , Flores L , et al. Hepatic protein tyrosine phosphatase Shp2 disruption mitigates the adverse effects of ethanol in the liver by modulating oxidative stress and ERK signaling[J]. Life Sciences , 2024 , 340: 122451. DOI: 10.1016/j.lfs.2024.122451.
- [35] Hsu MF , Koike S , Chen CS , et al. Pharmacological inhibition of the Src homology phosphatase 2 confers partial protection in a mouse model of alcohol-associated liver disease [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy , 2024 , 175: 116590. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.116590.
- [36] Chakladar M , Nair MG , Prabhu JS , et al. PTPN11/SHP2 negatively regulates growth in breast epithelial cells: Implications on tumorigenesis[J]. bioRxiv , 2020. DOI: 10.1101/2020.07.30.228445.
- [37] Qiao S , Wang T , Wang H. Dysregulated ceramides metabolism via PTPN11 exposes a metabolic vulnerability to breast cancer metastasis [J]. Medical Oncology , 2023 , 40(11) : 310. DOI: 10.1007/s12032-023-02187-3.
- [38] Gao J , Chen Z , Wang Y , et al. Tumoral IL-10-activated SHP2 in macrophages promotes mammary carcinoma progression [J]. Fundamental Research , 2026 , 6(2) : 1203-1214. DOI: 10.1016/j.fmre.2024.03.026.
- [39] Qian S , Zhu J , Han Q , et al. SHP2 promotes the epithelial-mesenchymal transition in triple negative breast cancer cells by regulating β -catenin[J]. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology , 2025 , 151(2) : 55. DOI: 10.1007/s00432-025-06097-x.
- [40] Amante RJ , Jehanno C , De Silva D , et al. PI3K inhibition circumvents resistance to SHP2 blockade in metastatic triple-negative breast cancer [J]. Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia , 2023 , 28(1) : 13. DOI: 10.1007/s10911-023-09539-9.
- [41] Sun M , Han Z , Luo Z , et al. PTPN11 is a potential biomarker for type 2 diabetes mellitus complicated with colorectal cancer [J]. Scientific Reports , 2024 , 14(1) : 25155. DOI: 10.1038/s41598-024-75889-x.
- [42] Ni T. Role of SHP2 in colorectal cancer development and anti-tumor immunity [J]. Transactions on Materials , Biotechnology and Life Sciences , 2024 , 7: 532-538. DOI: 10.62051/aj6djt29Corpus.
- [43] Chen X , Keller SJ , Hafner P , et al. Tyrosine phosphatase PTPN11/SHP2 in solid tumors-bull's eye for targeted therapy? [J]. Frontiers in Immunology , 2024 , 15: 1340726. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1340726.
- [44] Sowers ML , Zhang S , Pratilas CA , et al. CSIG-05. Clinicogenomic landscape and functional implications of PTPN11 (SHP2) alterations in glioblastoma [J]. Neuro-Oncology , 2025 , 27(S5) : V84. DOI: 10.1093/neuonc/noaf201.0339.
- [45] Otani R , Ikegami M , Yamada R , et al. PTPN11 variant may be a prognostic indicator of IDH-wildtype glioblastoma in a comprehensive genomic profiling cohort [J]. Journal of Neuro-Oncology , 2023 , 164(1) : 221-229. DOI: 10.1007/s11060-023-04405-6.
- [46] Hoffmann L , Coras R , Kobow K , et al. Ganglioglioma with adverse clinical outcome and atypical histopathological features were defined by alterations in PTPN11/KRAS/NF1 and other RAS-/MAP-Kinase pathway genes [J]. Acta Neuropathologica , 2023 , 145(6) : 815-827. DOI: 10.1007/s00401-023-02561-5.
- [47] Popescu B , Stahlhut C , Tarver TC , et al. Allosteric SHP2 inhibition increases apoptotic dependency on BCL2 and synergizes with venetoclax in FLT3- and KIT-mutant AML [J]. Cell Rep Med , 2023 , 4(11) : 101290. DOI: 10.1016/j.xcrm.2023.101290.
- [48] Smyth T , Brothwood J , Fazal L , et al. Combined inhibition of SHP2 and ERK enhances anti-tumour effects in preclinical models [J]. European Journal of Cancer , 2020 , 138 , S44-S45. DOI: 10.1016/S0959-8049(20) 31194-1.
- [49] Drilon A , Sharma MR , Johnson ML , et al. SHP2 inhibition sensitizes diverse oncogene-addicted solid tumors to re-treatment with targeted therapy [J]. Cancer Discovery , 2023 , 13(8) : 1789-1801. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-23-0361.

(收稿日期: 2026-03-21)