

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.13.015

伴有多种突变基因的初治原发 AML 的临床特征分析

焦 扬

(郑州大学附属肿瘤医院检验科, 郑州 450008)

[摘要] 目的 分析伴有多种突变基因的初治原发急性髓系白血病(AML)患者临床特征。方法 回顾性分析 2015 年 1 月至 2016 年 12 月该院血液科 144 例初治原发 AML 住院患者的临床资料,男 76 例,女 68 例,中位年龄 41.50 岁,年龄四分位间距为 25.25~53.75 岁,依据“两类突变学说”的思路,把初治原发 AML 患者按基因突变数量(GMN)的不同分为 $GMN < 2$ 个(105 例)和 $GMN \geq 2$ 个(39 例),比较各组临床特征的差异。结果 两组年龄和外周血白细胞(WBC)比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);FLT3-ITD、NRAS、WT1、CEBPA、NPM1、RUNX1、EP300、DNMT3A、IDH1、IDH2 和 TET2 基因突变更常见于 $GMN \geq 2$ 个($P < 0.05$)。结论 伴有多种突变基因的初治原发 AML 老年人比例偏高,多伴有外周血高 WBC,且不同功能突变基因共存。

[关键词] 突变;基因;白血病,髓样,急性;疾病特征

[中图分类号] R446.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)13-1751-05

Clinical features of de novo primary AML patients with multiple mutated genes

JIAO Yang

(Department of Clinical Laboratory, the Affiliated Tumor Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450008, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical features of de novo primary acute myeloid leukemia (AML) patients with multiple mutated genes. **Methods** Clinical data of de novo primary AML patients in hospital from January 2015 to December 2016 were retrospectively reviewed, including 76 cases of male patients and 68 female patients, the median age was 41.50 years old with inter-quartile range from 25.25 to 53.75 years old. Based on the theory of "two kinds of mutation theory", all the patients were divided into the group with gene mutation number ($GMN < 2$) (105 cases) and the group with $GMN \geq 2$ (39 cases), and analyzed the types of clinical data. **Results** Comparing the age and peripheral serous white blood cell (WBC) between the two groups, there were statistically significant differences ($P < 0.05$); the group with $GMN \geq 2$ had a higher proportion of mutations in FLT3-ITD, NRAS, WT1, CEBPA, NPM1, RUNX1, EP300, DNMT3A, IDH1, IDH2 and TET2 ($P < 0.05$). **Conclusion** The de novo primary AML patients, who have multiple mutated genes, have higher proportion in elder people and higher peripheral serous WBC, and the mutated genes with different functions often coexist.

[Key words] mutation; genes; leukemia, myeloid, acute; disease attributes

急性髓细胞白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一类由于造血祖细胞增殖异常且伴分化受阻而导致的血液系统恶性肿瘤。由基因突变而导致细胞增殖、分化和细胞凋亡途径的异常是 AML 发病的基础,现普遍认为基因突变导致白血病发病的机制与“二次打击模式”有关,多种基因最终突变导致白血病的发生、发展。有学者提出两类突变的学说,认为 AML 的发生至少需要 I、II 型突变。I 型突变的主要作用是异常激活信号转导通路和诱导细胞增殖失控,II 型突变主要作用是影响转录因子功能和抑制细

胞正常分化^[1]。本研究依据“两类突变学说”的思路,把初治原发 AML 患者按基因突变数量(GMN)的不同分组,对比分析他们之间的临床差异,为 AML 的诊断分型、治疗选择、随访监测、预后估计及发病机制的探讨提供参考数据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 1 月至 2016 年 12 月本院血液科所有初治 AML 住院患者 232 例,AML 的诊断标准参照 WHO(2016)造血和淋巴组织肿瘤分类标准^[2],除骨髓增生异常综合征转化型 AML、治疗相关

AML 及其他类型非原发 AML, 最终选出 144 例资料完整的患者纳入本研究, 其中男 76 例, 女 68 例, 依据“两类突变学说”的思路, 把初治原发 AML 患者按 GMN 的不同分为 GMN<2 个和 GMN≥2 个, 根据(美国)西南肿瘤协作组(SWOG)和(美国)东部肿瘤协作组(ECOG)制订的细胞遗传学预后分层标准, 将患者分为预后良好组、预后中等组和预后不良组, 其中预后不良组又分为复杂核型组和非复杂核型组, 以及根据单体核型有无分为单体核型组和非单体核型组。本研究均获得患者知情同意, 并经医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 细胞形态学检查 抽取骨髓液制涂片, 快速干燥后进行瑞氏染色, 根据需要进行特殊细胞化学染色, 进行形态学分型。

1.2.2 细胞遗传学检查 通过骨髓细胞直接法和(或)24 h 培养法, 按照常规制备染色体, 正常核型至少要分析 20 个分裂象, 异常核型至少要分析 10 个分裂象。核型异常描述依据《人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN 2013)》^[3]的规定进行。

1.2.3 分子生物学检查 通过荧光定量 PCR 检测融合基因, 采用一代和二代测序方法检测基因突变。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行数据分析, 正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较采用 *t* 检验; 非正态分布的计量资料用中位数表示, 比较采用非参数秩和检验; 计数资料用率表示, 比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床特征分析 144 例初治 AML 患者, 男 76 例, 女 68 例, 中位年龄 41.50 岁, 年龄四分位间距为 25.25~53.75 岁, GMN<2 个 105 例(72.92%), GMN≥2 个 39 例(27.08%), 正常核型 59 例(40.97%), 异常核型 85 例(59.03%)。不同年龄组间比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 性别、既往病史和常见临床症状等一般资料比较, 差异无统计意义($P > 0.05$), 见表 1。

2.2 血细胞常规和骨髓细胞形态分析 骨髓中原始细胞, 外周血白细胞(WBC)水平比较, 差异有统计意义($P < 0.05$), 红细胞(RBC)、血红蛋白(Hb)和血小板(PLT)水平比较, 差异无统计意义($P > 0.05$), 见

表 2。

2.3 FAB 分型分析 按 FAB 分型, 纳入研究的 144 例患者可分为 M1、M2a、M2b、M3、M4、M5 和 M6 组, 组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$), 见表 3。

2.4 细胞遗传学分析 染色体核型按对预后影响进行分组, 分为预后良好、预后中等和预后不良组, 预后不良组按复杂核型的有无分组和按单体核型有无分组, 组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$), 见表 4。

表 1 GMN 不同初治原发 AML 一般临床特征[n(%)]

项目	GMN<2 个	GMN≥2 个	统计值	P
性别			0.354	0.552
男	57(54.29)	19(48.72)		
女	48(45.71)	20(51.28)		
年龄(岁)			7.467	0.006
<60	91(86.67)	26(66.67)		
≥60	14(13.33)	13(33.33)		
既往病史			0.028	0.868
无	90(85.71)	33(84.62)		
有	15(14.29)	6(15.38)		
常见临床症状				
发热			1.013	0.314
无	61(58.10)	19(48.72)		
有	44(41.90)	20(51.28)		
乏力			3.061	0.080
无	68(64.76)	19(48.72)		
有	37(35.24)	20(51.28)		
面色苍白			0.912	0.340
无	98(93.33)	38(97.44)		
有	7(6.67)	1(2.56)		
出血情况			2.356	0.502
无	80(76.19)	32(82.05)		
瘀点	6(5.71)	0(0)		
瘀斑	11(10.48)	4(10.26)		
出血	8(7.62)	3(7.69)		
肢体疼痛			1.414	0.234
无	89(84.76)	36(92.31)		
有	16(15.24)	3(7.69)		
牙龈受侵			0.000	1.000
无	93(88.57)	35(89.74)		
有	12(11.43)	4(10.26)		

表 2 GMN 不同初治原发 AML 血细胞常规和骨髓细胞形态分析

项目	GMN<2 个	GMN≥2 个	统计值	P
骨髓原始细胞比例[中位数(范围)]	0.65(0.43~0.85)	0.50(0.36~0.83)	1.763.000	0.201
外周血细胞				
WBC[中位数(范围), ×10 ⁹ /L]	10.94(4.29~24.63)	23.56(5.69~55.46)	1.499.500	0.014

续表 2 GMN 不同初治原发 AML 血细胞常规和骨髓细胞形态分析

项目	GMN<2 个	GMN≥2 个	统计值	P
RBC($\bar{x}\pm s, \times 10^{12}/L$)	2.45±0.68	2.26±0.47	1.931	0.056
Hb($\bar{x}\pm s, g/L$)	77.44±19.03	74.21±12.20	1.199	0.233
PLT[中位数(范围), $\times 10^9/L$]	33.00(18.50~57.00)	33.00(21.00~46.00)	2 038.500	0.968

表 3 GMN 不同初治原发 AML 的 FAB 分型分析[n(%)]

组别	GMN<2 个	GMN≥2 个	统计值	P
M1	6 (5.71)	5 (12.82)		
M2a	29(27.62)	9 (20.08)		
M2b	21(20.00)	5 (12.82)		
M3	19(18.10)	2 (5.13)	9.702	0.138
M4	1 (0.95)	1 (2.56)		
M5	28(26.67)	17(43.59)		
M6	1 (0.95)	0 (0)		

表 4 GMN 不同初治原发 AML 细胞遗传学分析[n(%)]

组别	GMN<2 个	GMN≥2 个	统计值	P
染色体核型预后			4.938	0.085
良好	43(40.95)	24(61.54)		
中等	47(44.76)	12(30.77)		
不良	15(14.29)	3 (7.69)		
复杂核型			0.920	0.337
是	13(12.38)	2 (5.13)		
否	92(87.62)	37(94.87)		
单体核型			0.527	0.468
是	8 (7.62)	1 (2.56)		
否	97(92.38)	38(97.44)		

2.5 融合基因分析 检测到的常见融合基因有 AML-ETO、PML-RARA、CBFβ-MYH11 和 MLL-ELL, 组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 5。

表 5 GMN 不同初治原发 AML 融合基因分析[n(%)]

项目	GMN<2 个	GMN≥2 个	统计值	P
AML-ETO			1.882	0.170
无	84(80.00)	35(89.74)		
有	21(20.00)	4 (10.26)		
PML-RARA			0.804	0.370
无	88(83.81)	35(89.74)		
有	17(16.19)	4 (10.26)		
CBFβ-MYH11			1.378	0.241
无	103(98.10)	36(92.31)		
有	2(1.90)	3(7.69)		
MLL-ELL			—	1.000
无	104(99.05)	39(100.00)		
有	1(0.95)	0(0)		

—:采用确切概率法

2.6 基因突变分析 对入选患者进行基因突变检测, 共检测到 33 种基因突变, 其中 11 种组间比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 其余 22 种基因突变组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 6。

表 6 GMN 不同初治原发 AML 基因突变分析(n/n)

项目	GMN<2 个 (阳性例数/ 阴性例数)	GMN≥2 个 (阳性例数/ 阴性例数)	统计值	P
FLT3-ITD	15/90	16/23	1.036	0.001
NPM1	7/98	13/26	16.908	0.000
TET2	1/104	9/30	18.253	0.000
CEBPA	4/101	6/33	4.241	0.039
DNMT3A	0/105	11/28	28.192	0.000
IDH1	0/105	2/27	—	0.046
IDH2	0/105	3/26	—	0.009
EP300	1/104	6/33	9.877	0.002
NRAS	0/105	3/36	—	0.019
RUNX1	0/105	6/33	13.224	0.000
WT1	1/104	4/35	4.831	0.028

—:采用确切概率法

3 讨 论

到目前为止, 已有大量关于 AML 相关突变基因的研究, 但关于不同 GMN 对 AML 的研究少见。本研究把具有不同 GMN 的 AML 患者按 GMN<2 个和 GMN≥2 个分组, 通过对其临床特征差异的对比分析, 为 AML 的诊断分型、治疗选择、随访监测、预后估计及发病机制的探讨提供参考数据。

纳入本研究的 144 例初治原发 AML 患者, 其中正常核型占 40.97%, 异常核型占 59.03%, 符合相关研究报道的正常核型的 AML 占 40%~45%^[4]。患者一般临床特点中, 性别、既往病史和常见临床症状组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而年龄比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。从整体趋势可以看出, 在 GMN<2 个中, AML 患者所占比例由 60 岁以下的 77.78% (91/117) 降低至 60 岁以上的 51.85% (14/27), 而 GMN≥2 个中, AML 患者所占比例由 60 岁以下的 22.22% (26/117) 升高至 60 岁以上的 48.15% (13/27)。可见, 随着年龄增长, 体细胞突变的概率有增大趋势, 这可能是年龄越大, 与外界致突变因素接触的机会越多所致。

对所有患者血细胞常规和骨髓细胞形态检查结果进行分析发现,骨髓中原始细胞,外周血中 RBC、Hb 和 PLT 水平组间比较,差异均无统计意义($P > 0.05$)。而 $GMN < 2$ 个外周血 WBC 低于 $GMN \geq 2$ 个($P < 0.05$),这与本研究基因突变分析中的 $GMN \geq 2$ 个中 NPM1、FLT3-ITD、CEBPA 和 DNMT3A 的突变明显高于 $GMN < 2$ 个患者的结果一致。有文献报道,NPM1 基因突变阳性 AML 患者的临床表现多为初诊时外周血 WBC 升高^[5],FLT3-ITD 突变后患者外周血 WBC 增高^[6],CEBPA 基因突变阳性患者往往表现为外周血 WBC 水平高的特点^[7],DNMT3A 与高白细胞、高血小板等检测指标密切相关^[8]。

白血病中常见的基因突变按功能可以分为 3 类^[9]: I 类是激酶通路信号转导分子突变,为细胞提供增殖优势; II 类是转录因子突变,导致细胞的分化和凋亡异常; III 类是表观遗传调控分子突变,可导致多种基因表达调控异常。本研究采用二代测序的方法对 144 例患者进行基因突变检测,共检测到 33 种基因突变,其中 11 种突变基因在 $GMN < 2$ 个患者中突变的比例明显高于 $GMN \geq 2$ 个($P < 0.05$),根据以上的基因突变功能分类,这 11 种突变基因属于 I 类的有 FLT3-ITD 和 NRAS; II 类的有 WT1、CEBPA、NPM1、RUNX1 和 EP300; III 类的有 DNMT3A、IDH1、IDH2 和 TET2。

I 类是激酶通路信号转导分子突变,为细胞提供增殖优势。本研究 $GMN \geq 2$ 个中共有 16 例发生了 FLT3-ITD 突变。NRAS 基因突变在 $inv(16)/t(16; 16)$ 和 $inv(3)/t(3; 3)$ 的 AML 中多见^[10],然而本研究 $GMN \geq 2$ 个中有 3 例发生 NRAS 突变,但无 1 例有上述染色体异常,究其原因可能是病例收集的时间和地域跨度小,所以病例覆盖面较窄,导致 NRAS 突变基本特征没有呈现出来。

II 类是转录因子突变,导致细胞的分化和凋亡异常。NPM1 突变蛋白能够通过多种分子机制来调控白血病细胞恶性表型,且已经被认定为 AML 中最常见的突变基因,本研究 $GMN \geq 2$ 个中 13 例发生 NPM1 突变。NPM1 突变是预后较好分子标志,但其经常伴有 FLT3-ITD 突变,这使 NPM1 突变阳性患者的预后降低。CEBPA 在造血细胞分化过程中起重要的调控作用,过高表达可见于急性淋巴细胞白血病,而失活突变常见于 AML,本研究 $GMN \geq 2$ 个中有 6 例发生 CEBPA 突变。WT1 在 AML 中发挥癌基因样作用,被认为是一种“泛白血病”基因标志,能够调控细胞的增殖和分化,在 AML 中表现尤其明显,WT1 过表达可在确诊的大多数 AML 患者中观察到^[11]。本研究 144 例患者中,发生 WT1 突变 5 例(3.47%);仅 1 例为正常核型,与上述文献差异较大,

分析其原因,可能是本研究病例数太少,或是种族和地域差异。本研究 $GMN \geq 2$ 个中 4 例发生 WT1 突变,这与 SOLARY 等^[12]研究结果一致。RUNX1 突变可发生于编码区全长,突变类型可为基因缺失,也可为点突变或短片段的插入/缺失突变,RUNX1 突变在多种血液肿瘤中都是预后不良的指标。本研究 $GMN \geq 2$ 个中 6 例发生 RUNX1 突变,对于 RUNX1 基因,会想到 AML-M2b,因 RUNX1-RUNX1T1 融合基因很常见。通过本研究分析发现 RUNX1 突变常合并的其他基因突变,可对 AML 的临床诊治有所帮助。在血液系统肿瘤中,EP300 的失活突变,导致基因组整体乙酰化水平的降低,基因调控的异常,潜在地促进了肿瘤发生,也成为这类肿瘤患者一个治疗靶点。本研究纳入的 144 例患者, $GMN \geq 2$ 个中 6 例患者发生 EP300 突变,EP300 突变易合并 TET2 和 IDH2 突变,而 TET2 和 IDH2 突变则导致基因高甲基化,乙酰化提高基因的空间位阻,使基因沉默,而甲基化则降低空间位阻,使基因活化,可见 EP300 突变与 TET2 和 IDH2 突变会加剧基因活化异常,从而导致 AML 的发生、发展。

III 类是表观遗传调控分子突变,可导致多种基因表达调控异常,本研究 $GMN \geq 2$ 个中 11 例发生 DNMT3A 突变。DNMT3A 和 FLT3-ITD、NPM1 突变在 AML 患者中多是共同出现的,且这 3 种突变分别属于不同功能的 3 类突变,这与 AML 发病的多重打击理论是一致的。TET2 基因参与调控造血干细胞的增殖和分化^[13],其表达水平还与血液肿瘤存在相关性。本研究 $GMN \geq 2$ 个中 9 例发生 TET2 突变,而 TET2 突变导致的甲基化异常与 EP300 突变导致的乙酰化异常经常同时存在,这与本研究关于 EP300 突变的分析是一致的。IDH 包括 IDH1 和 IDH2,在本研究中 2 例 IDH1 突变和 3 例 IDH2 突变患者分别发现于不同个体,这与同类突变的互斥理论是一致的。

通过以上分析可发现,与伴有 1 种和不伴有突变基因初治原发 AML 患者相比,伴有多种基因突变的初治原发 AML < 60 岁患者比例降低, ≥ 60 岁患者比例增高,且多伴有外周血高 WBC,这些经常同时出现的突变基因为: I 类突变 FLT3-ITD 和 NRAS, II 类突变 WT1、CEBPA、NPM1、RUNX1 和 EP300, III 类突变 DNMT3A、IDH1、IDH2 和 TET2,且导致乙酰化异常与甲基化异常的突变基因常常共存。

参考文献

- [1] MARCUCCI G, HAFERLACH T, DÖHNER H. Molecular genetics of adult acute myeloid leukemia: prognostic and therapeutic implications [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (5):475-486.

- [2] ARBER D A, ORAZI A, HASSERJIAN R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia [J]. *Blood*, 2016, 127(20):2391-2405.
- [3] SHAFFER L G, MCGOWAN-JORDAN J, SCHMID M. ISCN(2013): an international system 9 for human cytogenetic nomenclature[M]. Basel, Switzerland: Karger, 2013: 16-31.
- [4] 苏龙, 李薇, 崔久巍, 等. 正常核型急性髓系白血病 NPM1、FLT3-ITD 突变与外周血白细胞数及骨髓原始细胞百分比相关性研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2013, 21(3): 571-575.
- [5] DUFOUR A, SCHNEIDER F, HOSTER E, et al. Monoallelic CEBPA mutations in normal karyotype acute myeloid leukemia: independent favorable prognostic factor within NPM1 mutated patients[J]. *Ann Hematol*, 2012, 91(7):1051-1063.
- [6] HOU H A, KUO Y Y, LIU C Y, et al. DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia: stability during disease evolution and clinical implications[J]. *Blood*, 2012, 119(2): 559-568.
- [7] NAOE T, KIYOI H. Gene mutations of acute myeloid leukemia in the genome era[J]. *Int J Hematol*, 2013, 97(2):165-174.
- [8] 叶丽, 纪濛濛, 孙自敏. 急性髓系白血病 FLT3 基因突变的
- 研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2015, 23(2):322-327.
- [9] CHAUHAN P S, IHSAN R, SINGH L C, et al. Mutation of NPM1 and FLT3 genes in acute myeloid leukemia and their association with clinical and immunophenotypic features[J]. *Dis Markers*, 2013, 35(5):581-588.
- [10] FRÖHLING S, SCHLENK R F, STOLZE I, et al. CEBPA mutations in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: prognostic relevance and analysis of cooperating mutations[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(4):624-633.
- [11] SCATTONE A, SERIO G, MARZULLO A, et al. High Wilms' tumour gene (WT1) expression and low mitotic count are independent predictors of survival in diffuse peritoneal mesothelioma [J]. *Histopathology*, 2012, 60(3):472-481.
- [12] SOLARY E, BERNARD O A, TEFFERI A, et al. The ten-eleven translocation-2 (TET2) gene in hematopoiesis and hematopoietic diseases[J]. *Leukemia*, 2014, 28(3): 485.
- [13] 商臻, 王迪, 肖敏, 等. 205 例急性髓系白血病患者 IDH1 基因突变的检测及其临床意义分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2012, 20(6):1307-1311.

(收稿日期:2017-10-16 修回日期:2017-12-24)

(上接第 1750 页)

近乎平行,导致操作三角较难形成,相互碰撞干扰影响手术操作^[8],并且电视屏幕为平面视野,无法形成立体感觉,故判断手术器械的方位方向、距离及深度有较大困难,进而影响操作精准程度。术中常转换使用 5 mm 腹腔镜镜头,其视野狭小局限,照明亮度较弱,镜头调节能力较差,对术野暴露有一定影响。面对以上手术难点,可以通过不断调整穿刺鞘的深度和位置,改变手术器械进入不同的操作孔来减少穿刺鞘之间、器械之间的碰撞干扰^[9],还可以定制加长的腹腔镜操作器械用于手术。术中避免复杂操作,尤其在处理阑尾根部时,使用可吸收夹夹闭,尽量避免丝线结扎及缝合等操作^[10]。

经脐单孔腹腔镜阑尾切除术是目前临床上应用比较广泛的单孔腹腔镜手术,其操作技术难度高,手术适应证比三孔腹腔镜阑尾切除术更为严格,但其仍是成熟可靠、安全可行的术式,临床效果良好,值得推广。

参考文献

- [1] 肖思建,李鹏宇,张雷,等.腹腔镜阑尾切除术与开腹阑尾切除术的对比研究[J]. *腹腔镜外科杂志*, 2015, 20(5):

384-386.

- [2] 朱江帆,胡海,马颖璋,等.经脐入路腹腔镜手术的初步临床报告[J]. *中国微创外科杂志*, 2008, 8(1):75-77.
- [3] 顾纪明,蒋晖,杜军.腹腔镜下困难型阑尾切除术的治疗体会(附 51 例报道) [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2016, 23(2):231-233.
- [4] 唐彬,沈朝辉,刘智华,等.单孔腹腔镜手术中的打结技术初探[J]. *中国内镜杂志*, 2015, 21(1):72-75.
- [5] 徐大华,刘东斌.急性阑尾炎腹腔镜手术指征及技巧[J]. *中国实用外科杂志*, 2015, 35(5):499-502.
- [6] 李兵,蒋泰君.腹腔镜阑尾切除术与开腹阑尾切除术的临床对比研究[J]. *中外医学研究*, 2016, 14(2):5-7.
- [7] 李洪树,陈玉涛,唐光华,等.腹腔镜阑尾切除术应注意的几个问题(附 132 例报告)[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2008, 15(5):367-368.
- [8] 梅晨雨,黄大伟,黄青远,等.60 例腹腔镜单孔阑尾切除术临床分析[J]. *黑龙江医学*, 2015, 39(7):768-769.
- [9] 郑明伟,秦鸣放,赵宏志.经脐单孔腹腔镜阑尾切除术 47 例[J]. *中国内镜杂志*, 2011, 17(5):535-537.
- [10] 宁继鹏,付志本,庞国栋,等.经脐单孔腹腔镜阑尾切除术 92 例临床分析[J]. *腹腔镜外科杂志*, 2017, 22(2):134-136.

(收稿日期:2017-10-18 修回日期:2017-12-29)