

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.21.010

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200616.1216.002.html\(2020-06-16\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200616.1216.002.html(2020-06-16))

## 基于真实世界研究分析针刺治疗脑卒中后功能障碍的临床疗效\*

黄云霞,张楠,张瑞涵,郭佳洵,王振宇<sup>△</sup>

(重庆医科大学附属永川医院康复医学科 402160)

**[摘要]** **目的** 通过真实世界的研究方法分析针刺治疗脑卒中后功能障碍的临床疗效。**方法** 选择 2015 年 1 月至 2018 年 12 月在该院住院的脑卒中患者 302 例,在常规康复治疗基础上根据患者是否采用针刺治疗分为针刺组和非针刺组,用倾向评分法平衡组间混杂因素,比较两组患者卒中 3 个月时改良 Barthel 指数量表(MBI)和改良 Rankin 评分量表(MRS)评分。**结果** 予以倾向评分匹配法处理混杂因素后匹配成功 83 对,治疗 3 个月后,针刺组 MBI 评分 $[(53.98 \pm 14.79)$ 分]明显高于非针刺组 $[(49.28 \pm 15.16)$ 分],MRS 评分 $[(3.17 \pm 0.95)$ 分]明显低于非针刺组 $[(3.55 \pm 0.83)$ 分],两组患者 MBI、MRS 评分比较差异均有统计学意义( $t = 2.633, 3.252, P = 0.010, 0.002$ )。结合年龄、入院时的美国国立卫生研究院卒中量表(NHSS)评分、病灶大小,多元回归分析统计显示针刺治疗可明显提高 MBI 评分 $[OR = 3.81, 95\%CI: 1.61 \sim 8.98, P = 0.002]$ ,降低 MRS 评分 $[OR = 5.33, 95\%CI: 1.83 \sim 15.53, P = 0.002]$ 。**结论** 真实世界研究提示针刺治疗与卒中后 3 个月较好的功能结局独立相关。

**[关键词]** 真实世界研究;卒中;针灸疗法;功能障碍;治疗结果**[中图法分类号]** R493**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)21-3548-05

## Analysis on clinical effect of acupuncture in treating post-stroke dysfunction based on real-world research

HUANG Yunxia, ZHANG Nan, ZHANG Ruihan, GUO Jiaxun, WANG Zhenyu<sup>△</sup>

(Department of Rehabilitation Medicine, Affiliated Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 402160, China)

**[Abstract]** **Objective** To analyze the clinical effect of acupuncture in treating post-stroke dysfunction through the real-world research method. **Methods** A total of 302 inpatients with stroke in this hospital from January 2015 to December 2018 were selected and divided into the acupuncture group and non-acupuncture group according to whether adopting the acupuncture treatment. The propensity scoring method was used to balance the confounding factors between the groups. The scores of the Modified Barthel Index (MBI) and Modified Rankin Scale (MRS) in 3 months after stroke were compared between the two groups. **Results** Eighty-three pairs were successfully matched after treating the confounding factors by using the propensity scoring matching method. The scores of MBI after 3-month treatment in the acupuncture group were  $(53.98 \pm 14.79)$  points, which were significantly higher than  $(49.28 \pm 15.16)$  points in the non-acupuncture group, while the MRS scores were  $(3.17 \pm 0.95)$  points, which were significantly lower than  $(3.55 \pm 0.83)$  points in the non-acupuncture group, and the differences between the two groups were statistically significant ( $t = 2.633, 3.252, P = 0.010, 0.002$ ). The multiple regression analysis by combining with the age, NHSS score at admission and lesion size revealed that the acupuncture treatment significantly increased the MBI score ( $OR = 3.81, 95\%CI: 1.61 - 8.98, P = 0.002$ ) and reduced the MRS score ( $OR = 5.33, 95\%CI: 1.83 - 15.53, P = 0.002$ ). **Conclusion** The real-world study suggests that the acupuncture therapy is independently correlated with better functional outcomes in 3 months after stroke.

**[Key words]** real-world study; stroke; acupuncture-moxibustion; dysfunction; treatment outcome

\* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81674066);重庆市技术预见与制度创新项目(Cstc2017jsyj-AX0003)。 作者简介:黄云霞(1992-),硕士,主要从事脑血管病康复治疗研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: wangzhenyu@163.com。

卒中已成为引起我国居民死亡和伤残调整寿命年(disability adjusted life years, DALY)的首位原因<sup>[1]</sup>。由于大脑局灶性的出血或缺血,可引起约 3/4 的患者身体持续的功能障碍。因而,改善功能障碍、取得生活自理成为患者的康复目标。针灸是中医疗法的代表,有研究推荐针灸治疗可有效加速脑卒中患者的恢复<sup>[2]</sup>,针灸可能是卒中患者康复的辅助手段<sup>[3]</sup>,但是针灸的随机对照试验(RCT)难以做到双盲设计,因而缺乏大样本多中心的 RCT 作为证据支撑。故真实世界研究(RWS)方法作为对 RCT 的补充,研究限制条件较少,更适用于针灸的临床研究。本文通过 RWS 方法对临床病例进行研究,分析脑卒中患者针刺治疗的疗效,现将研究结果报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2015 年 1 月至 2018 年 12 月在本院住院的患者,出院诊断符合 ICD-10 编码脑梗死、脑出血或卒中的患者。诊断标准:中医诊断标准参照十三五规划教材《中医内科学》<sup>[4]</sup> 中风病诊断标准依据。西医诊断标准:参照中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组制订的《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》<sup>[5]</sup> 的脑梗死诊断或《中国脑出血诊治指南(2014)》<sup>[6]</sup> 的脑出血诊断。纳入标准:(1)经 CT 或磁共振成像(MRI)确诊脑梗死或脑出血;(2)发病时间 2~90 d;(3)年龄大于或等于 18 岁;(4)首次发病或过去发病未遗留功能障碍;(5)本次发病为单侧肢体运动障碍;(6)改良 Rankin 评分量表(MRS)评分大于或等于 3 分,改良 Barthel 指数量表(MBI)评分小于或等于 60 分。排除标准:(1)蛛网膜下腔出血、短暂性脑缺血发作或合并其他器质性疾病所致神经系统疾病;(2)发病小于 2 d 或超过 90 d;(3)本次脑血管意外发生前,因其他原因导致患者存在肢体运动功能障碍;(4)终末期恶性肿瘤、严重肾脏或肝病者;(5)MRS 评分小于 3 分,MBI 评分大于 60 分。剔除标准:数据整理过程中发现数据不全无法纳入分析者。通过查阅病案或电话随访,随访期限 3 个月,共收集到卒中患者 384 例,排除的患者中 46 例疗程不足、21 例发生二次卒中、15 例死亡,符合纳入标准 302 例。其中,男 194 例,女 108 例;年龄 33~89 岁,平均(66.77±13.87)岁。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 分组原则及治疗方法

参照《中国脑卒中康复治疗指南(2011)完整版》<sup>[2]</sup>,纳入患者均接受常规药物治疗,根据个体情况接受降脂、稳定斑块、抗血小板、降压、降糖、营养支持等治疗,患者均接受综合康复治疗。根据针刺治疗与否,分为针刺组 208 例和非针刺组 94 例。接受针灸治疗少于 14 次划入非针刺组。针刺方法包括头针、体针和电针等,可单独或组合使用。头针穴位参照国

际标准线,体针、电针取穴肩髃、臂臑、天井、手三里、外关、合谷、环跳、承扶、髀关、伏兔、血海、委中、阳陵泉、足三里、丰隆、悬钟,用东邦牌一次性毫针(0.30 mm×50 mm、0.30 mm×75 mm)局部皮肤消毒后进针,捻转得气后留针 30 min,期间间断行针 3 次行气,每天 1 次。电针在体针基础上连接英迪 KWD-808-I 型电针仪治疗。

#### 1.2.2 观察指标

(1)收集患者基线人口学特征、基础疾病(高血压、糖尿病、冠心病)、卒中性质(梗死、出血)、康复治疗介入时间( $\leq 7$ 、 $> 7$  d)及病灶部位(左侧、右侧),影像学检查中脑梗死根据梗死面积小于 1.5、1.5~3.0、 $> 3.0$  cm 分为小面积、中等面积、大面积;脑出血中幕上血肿根据出血量小于 15、15~30、 $> 30$  mL 分为小血肿、中血肿、大血肿,幕下血肿根据出血量小于 5、5~10、 $> 10$  mL 分为小血肿、中血肿、大血肿,将小面积和小血肿称为小病灶,中等面积和中血肿称为中病灶,大面积和大血肿称为大病灶。比较两组患者美国国立卫生研究院卒中量表(NHSS)评分、治疗措施及疗效。(2)日常生活活动能力(ADLs)采用 MBI 评估患者生活活动能力。(3)采用 MRS 评估残疾情况。另外记录针灸和康复措施的不良反应事件。

#### 1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 统计软件进行分析,所有计数资料、分类变量采用百分比描述,用  $\chi^2$  检验比较;计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验比较。用倾向评分匹配法平衡组间混杂因素,二元 logistic 回归分析影响功能独立相关因素,以独立(MBI $> 60$  分=1)、依赖(MBI $\leq 60$  分=0)为结局变量,以残疾程度轻(MRS $\leq 2$  分=1)、残疾程度重(MRS $> 2$  分=0)为结局变量,以年龄、性别、高血压、糖尿病、冠心病、脑梗死、病变大小、NHSS 评分为影响结局的变量纳入回归模型,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者匹配前后基线资料比较

两组患者匹配前性别、糖尿病、脑梗死及 NHSS 1-7 分比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );予以倾向评分匹配法处理混杂因素,匹配成功 83 对,两组患者相关指标比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

### 2.2 两组患者 MBI 评分比较

治疗 3 个月后针刺组 MBI 评分(53.98±14.79)分,明显高于非针刺组(49.28±15.16)分,两组患者 MBI 评分比较差异有统计学意义( $t = 2.633, P = 0.010$ )。以 3 个月时的 ADLs 独立性为结果变量,在多因素 logistic 回归分析结果显示,卒中 3 个月时好的 MBI 评分结局与针刺、NHSS 评分、病灶大小和年龄独立相关,其中年龄小于 45 岁较 45~65、 $> 65$  岁患者在 3 个月时日常生活独立能力更高( $P < 0.05$ );病灶小的患者较病灶大的患者日常生活独立能力更高

( $P < 0.05$ ), 病灶中等与病灶小的患者日常生活能力独立比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。NHSS 评分 1~7 分的患者较 NHSS 8~16、>16 分的患者日常生活能力独立能力更高( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组患者 MRS 评分比较

治疗 3 个月后针刺组 MRS 评分( $3.17 \pm 0.95$ )分, 明显低于非针刺组( $3.55 \pm 0.83$ )分, 两组患者 MRS 评分比较差异有统计学意义( $t = 3.252, P = 0.002$ )。以 3 个月时的残疾程度为结果变量, 多因素 logistic 回归分析结果显示, 卒中 3 个月时好的 MRS

评分结局与针刺、NHSS 评分、病灶大小和年龄独立相关, 其中年龄小于 45 岁较年龄大于 65 岁患者在 3 个月时残疾程度更轻( $P < 0.05$ ), 年龄小于 45 岁与 45~65 岁患者残疾程度比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。病灶小的患者较病灶大的患者在 3 个月时残疾程度更轻( $P < 0.05$ ), 病灶中等的患者与病灶小的患者残疾程度比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。NHSS 1~7 分的患者较 NHSS 8~16、>16 分的患者在 3 个月时残疾程度更轻( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 1 两组患者匹配前后基线资料比较[n(%)]

变量	匹配前				匹配后(n=83)			
	针刺组(n=208)	非针刺组(n=94)	$\chi^2$	P	针刺组	非针刺组	$\chi^2$	P
年龄(岁)								
<45	15(7.21)	6(6.38)	0.069	0.793	9(10.84)	6(7.23)	0.660	0.417
45~65	82(39.42)	36(38.30)	0.034	0.853	29(34.94)	32(38.55)	0.233	0.629
>65	111(53.37)	52(55.32)	0.099	0.752	45(54.22)	45(54.22)	0.000	1.000
性别(男)	143(68.75)	51(54.26)	5.921	0.015	48(57.83)	49(59.04)	0.025	0.875
高血压	164(78.85)	69(73.40)	1.088	0.297	61(73.49)	63(75.90)	0.127	0.721
糖尿病	125(60.10)	37(39.36)	11.193	0.001	35(42.17)	35(42.17)	0.000	1.000
冠心病	92(44.23)	43(45.74)	0.060	0.806	40(48.19)	36(43.37)	0.388	0.533
脑梗死	114(54.81)	67(71.28)	7.312	0.007	54(65.06)	57(68.67)	0.245	0.621
康复治疗( $\leq 7$ d)	102(49.04)	51(54.26)	0.705	0.401	42(50.60)	44(53.01)	0.097	0.756
病灶位于左侧	85(40.87)	45(47.87)	1.297	0.255	34(40.96)	40(48.19)	0.878	0.349
小病灶	69(33.17)	34(36.17)	0.259	0.611	35(42.17)	29(34.94)	0.915	0.339
中病灶	89(42.79)	42(44.68)	0.094	0.759	26(31.33)	37(44.58)	3.095	0.079
大病灶	50(24.04)	18(19.15)	0.887	0.346	22(26.51)	17(20.48)	0.838	0.360
NHSS								
1~7 分	70(33.65)	43(45.74)	4.042	0.044	33(39.76)	35(42.17)	0.100	0.752
8~16 分	73(35.10)	30(31.91)	0.292	0.589	31(37.35)	28(33.73)	0.237	0.627
>16 分	65(31.25)	21(22.34)	2.523	0.112	19(22.89)	20(24.10)	0.034	0.855

表 2 多因素二元 logistic 回归分析

项目	MBI 评分			MRS 评分		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
年龄(岁)	3.81	1.61~8.98	0.002	5.33	1.83~15.53	0.002
<45			0.001			0.032
45~65	0.06	0.01~0.34	0.002	0.29	0.07~1.21	0.088
>65	0.04	0.01~0.22	<0.001	0.14	0.03~0.61	0.009
小病灶			0.023			0.008
中病灶	0.49	0.19~1.26	0.137	0.45	0.16~1.29	0.139
大病灶	0.22	0.07~0.66	0.007	0.04	0.01~0.32	0.003
NHSS 1~7 分			<0.001			<0.001
NHSS 8~16 分	0.08	0.03~0.21	<0.001	0.09	0.03~0.33	<0.001
NHSS>16 分	0.05	0.02~0.19	<0.001	0.08	0.02~0.37	0.001

### 2.3 不良事件

治疗期间针刺组患者发生弯针 15 例,无发生晕针的患者,因其他康复措施导致烫伤 2 例,体位性低血压 3 例。非针刺组患者发生烫伤 1 例,体位性低血压 2 例。

### 3 讨论

脑卒中因其高发病率、高死亡率、高致残率,已成为全球公共卫生的重要挑战<sup>[7]</sup>。对已发生脑卒中的患者,通过康复治疗减轻各种功能障碍是主要目标,其中运动功能是患者恢复意愿最强烈的目标之一。针灸治疗通过促进中枢神经系统的神经细胞损伤修复,可调节缺血区的脑血液循环,抗细胞凋亡及调控卒中后神经化学物质等机制减轻肌肉痉挛,并增强肌力,提高运动功能<sup>[8]</sup>;同时针灸还能加速迟缓性瘫痪肢体的恢复过程<sup>[2]</sup>。

针灸相关的临床研究较多,但高质量、大样本、多中心的 RCT 较少。RCT 临床实施难度大,条件限制严格,从而排除了较多的患者,导致试验结果与真实世界结果存在差距<sup>[9]</sup>。RWS 作为 RCT 的补充,一个研究中可囊括的研究对象层面更广泛,能更好地反映真实环境治疗情况,结果具有更好的外推性<sup>[10]</sup>。本文采用 RWS 倾向评分匹配法,平衡基线混杂因素,提高组间可比性,更好地代表 RWS 的结果。

研究发现脑卒中患者接受针灸治疗的患者,在 3 个月时测得的 MBI 高于非针刺组,MRS 评分低于非针刺组,说明针刺组患者较非针刺组有更好的功能独立性。结合多因素二元 logistic 回归分析显示,针刺组患者在 ADLs 和残疾程度评估中具有更多的独立性,即在常规康复治疗基础上,经过针灸治疗,脑卒中患者可以加快 ADLs 的恢复及残疾情况的好转。刘光华<sup>[11]</sup>的研究认为针灸配合康复训练治疗脑卒中偏瘫患者可有效促进肢体运动功能及神经功能恢复,减轻疼痛,提高生活能力,支持了本研究的观点。这可能是因为针刺调节了大脑皮层的兴奋性,与康复技术相结合,能改善脑卒中患者的运动功能<sup>[12]</sup>。ALEXANDER 等<sup>[13]</sup>的研究也证实了针刺联合卒中常规康复治疗(物理治疗、职业训练、言语训练)是提高运动功能的有效手段。现代针刺方法的运用也可以起到类似的效果,SÁNCHEZ-MILA 等<sup>[14]</sup>将干针疗法同 Bobath 结合,可减少痉挛,改善关节活动度及平衡能力,从而降低了运动功能损害。但以上研究均是小样本 RCT,本研究从 RWS 角度采用观察性研究方法回归真实临床环境进行研究,对针刺治疗脑卒中运动功能障碍的临床研究证据进行了补充。除了针刺这一原因,年龄、病灶大小和脑卒中严重程度对脑卒中 3 个月后 ADLs 和功能的恢复也有影响,年轻、病灶小和卒中程度轻的患者,更容易达到功能独立性,该发现与既往研究结果一致<sup>[15-19]</sup>。

MBI 和 MRS 评分是国际上公认的研究脑卒中功

能障碍结局的主要测量指标,但也只体现了患者的部分功能水平。本研究从病历获取的资料或许还不能完全地反映患者的情况,如生活质量方面的评价。本研究采取的是二分法,可能会降低测量的灵敏度,但这种方法在康复领域运用广泛,故本研究仍然采取这种方法。

任何加速功能恢复的干预措施对脑卒中幸存者 and 临床医生都是十分重要的,本研究结论支持针刺治疗可以加速脑卒中患者的日常生活独立及残疾的好转,可为针灸 RWS 提供一定的证据。

### 参考文献

- [1] ZHOU M, WANG H, ZENG X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2019, 394(1204): 1145-1158.
- [2] 中华医学会神经病学分会神经康复学组, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组, 卫生部脑卒中筛查与防治工程委员会办公室, 等. 中国脑卒中康复治疗指南(2011 完全版) [J]. *中国康复理论与实践*, 2012, 18(4): 301-318.
- [3] WINSTEIN C J, STEIN J, ARENA R, et al. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association [J]. *Stroke*, 2016, 47(6): e98-169.
- [4] 陈湘君, 张伯礼. 中医内科学 [M]. 北京: 科学出版社, 2007: 208-211.
- [5] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018 [J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666-682.
- [6] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑出血诊治指南(2014) [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(6): 435-444.
- [7] KYU H H, ABATE D, ABATE K H, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2018, 392(10159): 1859-1922.
- [8] LINA C, SHIANG-S H, IONA M, et al. Mechanisms of acupuncture therapy in ischemic stroke rehabilitation: a literature review of basic studies [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(11): 2270-2284.

- [9] MALAS M, ARHUIDESE I, QAZI U. Perioperative mortality following repair of abdominal aortic aneurysms: application of a randomized clinical trial to Real-World practice using a validated nationwide data set[J]. *J Vasc Surg*, 2015, 61(4):1098.
- [10] 孙鑫, 谭婧, 唐立, 等. 重新认识真实世界研究[J]. *中国循证医学杂志*, 2017, 17(2):126-130.
- [11] 刘光华. 针灸配合康复治疗对中风偏瘫患者运动功能及日常生活能力的影响[J]. *国外医学(医学地理分册)*, 2019, 40(4):398-400.
- [12] HE X K, SUN Q Q, LIU H H, et al. Timing of acupuncture during LTP-Like plasticity induced by Paired-Associative stimulation[J]. *Behav Neurol*, 2019, 2019(4):1-10.
- [13] ALEXANDER D N, CEN S, KATHERINE J S, et al. Effects of acupuncture treatment on poststroke motor recovery and physical function: a pilot study[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2004, 18(4):259-267.
- [14] SÁNCHEZ-MILA Z, SALOM-MORENO J, FERNÁNDEZ-DE-LAS-PENAS C. Effects of dry needling on Post-Stroke spasticity, motor function and stability limits: a randomised clinical trial[J]. *Acupunct Med*, 2018, 36(6):358-366.
- [15] CUMMING T B, THRIFT A G, COLLIER J M, et al. Very early mobilization after stroke fast-tracks return to walking: further results from the phase II AVERT randomized controlled trial[J]. *Stroke*, 2011, 42(1):153-158.
- [16] AKHTAR N, SAADAT K, SINGH R, et al. The impact of diabetes on outcomes after acute ischemic stroke: a prospective observational study[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(3):619-626.
- [17] BAILI S, LIU Y K, LINDA N, et al. A COACHS nomogram to predict the probability of Three-Month unfavorable outcome after acute ischemic stroke in Chinese patients[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2019, 47(1/2):80-87.
- [18] GUSTAVO S, FANG J M, KAPRAL M K, et al. The iScore predicts effectiveness of thrombolytic therapy for acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2012, 43(5):1315-1322.
- [19] EMBERSON J, LEES K R, LYDEN P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials[J]. *Lancet*, 2014, 384(9958):1929-1935.

(收稿日期:2020-02-18 修回日期:2020-06-02)

(上接第 3547 页)

- acid: molecular analysis of the cell origin of the basophils[J]. *Br J Haematol*, 1994, 86(4):870-872.
- [13] KOIKE T, TATEWAKI W, AOKI A, et al. Brief report: severe symptoms of hyperhistaminemia after the treatment of acute promyelocytic leukemia with tretinoin (all-trans-retinoic acid)[J]. *N Engl J Med*, 1992, 327(6):385-387.
- [14] TALLMAN M S, HAKIMIAN D, SNOWER D, et al. Basophilic differentiation in acute promyelocytic leukemia[J]. *Leukemia*, 1993, 7(4):521-526.
- [15] MASAMOTO Y, NANNYA Y, ARAI S, et al. Evidence for basophilic differentiation of acute promyelocytic leukaemia cells during arsenic trioxide therapy[J]. *Br J Haematol*, 2009, 144(5):798-799.
- [16] METZELER K H, BECKER H, MAHARRY K, et al. ASXL1 mutations identify a high-risk subgroup of older patients with primary cytogenetically normal AML within the ELN Favorable genetic category[J]. *Blood*, 2011, 118(26):6920-6929.
- [17] CHOU W C, HUANG H, HOU H A, et al. Distinct clinical and biological features of de novo acute myeloid leukemia with additional sex comb-like 1 (ASXL1) mutations [J]. *Blood*, 2010, 116(20):4086-4094.

(收稿日期:2020-02-20 修回日期:2020-07-09)