

中国中性粒细胞缺乏伴发热患者 抗菌药物临床应用指南(2016年版)

中华医学会血液学分会、中国医师协会血液科医师分会

**Chinese guidelines for the clinical application of
antibacterial drugs for agranulocytosis with fever
(2016)** Chinese Society of Hematology, Chinese
Medical Association; Chinese Medical Doctor
Association, Hematology Branch

Corresponding author: Huang Xiaojun, Peking
University People's Hospital, Peking University
Institute of Hematology, Beijing 100044, China.
Email: huangxiaojun@bjmu.edu.cn

中性粒细胞缺乏伴发热患者是一组特殊的疾病人群。由于免疫功能低下,炎症的症状和体征常不明显,病原菌及感染灶也不明确,发热可能是感染的唯一征象,如没有给予及时恰当的抗菌药物治疗,感染相关死亡率高。因此,充分认识中性粒细胞缺乏伴发热患者的相关风险、诊断方法以及如何合理使用抗菌药物,对于降低中性粒细胞缺乏伴发热的发生和死亡风险至关重要。

我国2012年《中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南》发布至今3年余,对临床诊疗发挥了很好的指导作用。期间国际上关于中性粒细胞缺乏伴发热的理念发生了一些重要的改变,我国在中性粒细胞缺乏伴发热的细菌流行病学调查及耐药菌监测方面也积累了大量临床研究和流行病学数据。因此,参考美国感染病学会(Infectious Diseases Society of America, IDSA)《发热和中性粒细胞缺乏患者治疗指南》(简称IDSA指南)^[1]、第4届欧洲白血病感染会议(ECIL)《欧洲细菌耐药时代中性粒细胞减少症患者发热经验治疗指南》(简称ECIL-4经验治疗指南)^[2]和《欧洲细菌耐药时代中性粒细胞减少症患者发热目标治疗指南》(简称ECIL-4目标治疗指南)^[3],结合国内流行病学资料、细菌耐药检测数据以及抗菌药物临床应

用经验总结,中华医学会血液学分会和中国医师协会血液科医师分会对2012版指南进行修订。

一、定义

1. 中性粒细胞缺乏:患者外周血中性粒细胞绝对计数(ANC) $< 0.5 \times 10^9/L$ 或预计48 h后ANC $< 0.5 \times 10^9/L$;严重中性粒细胞缺乏:ANC $< 0.1 \times 10^9/L$ 。

2. 发热:口腔温度单次测定 $\geq 38.3^\circ C$ (腋温 $\geq 38.0^\circ C$)或 $\geq 38.0^\circ C$ (腋温 $\geq 37.7^\circ C$)持续超过1 h。中性粒细胞缺乏期间应避免测定直肠温度和直肠检查,以防止定植于肠道的微生物进入周围黏膜和软组织。

需要指出的是,由于患者的临床表现差异较大,临床医生的判断在决定是否给患者使用抗菌药物治疗时起着关键性作用。即使患者不能满足上述定义,也需要医生仔细甄别是否需要应用抗菌药物治疗,例如,全身状况不良的患者(尤其是老年患者)在发生感染时可能无发热甚至体温降低。

二、流行病学

80%以上的造血系统恶性肿瘤患者和10%~50%的实体肿瘤患者在 ≥ 1 个疗程化疗后会发生与中性粒细胞缺乏有关的发热。造血系统恶性肿瘤患者发生中性粒细胞缺乏伴感染时常伴有较高的死亡率。据报道,13%~60%接受造血干细胞移植的患者发生血流感染,病死率达12%~42%^[2]。在目前国内医疗条件下,当中性粒细胞缺乏持续 > 21 d时感染的发生率明显增高。

中性粒细胞缺乏伴发热患者的临床表现不典型,感染部位不明显或难以发现,病原菌培养阳性率低。近期完成的中国血液病粒细胞缺乏伴发热患者的流行病学调查显示:①中心静脉置管(CVC)、消化道黏膜炎、既往90 d内暴露于广谱抗菌药物和中性粒细胞缺乏 > 7 d是中性粒细胞缺乏伴发热的危险因素。②在我国中性粒细胞缺乏伴发热患者中,能够明确感染部位者占54.7%,最常见的感染部位是肺,其后依次为上呼吸道、肛周、血流感染等。③能够明确感染微生物的比例为13.0%,致

病菌以革兰阴性菌为主,占全部细菌总数的54.0%。④目前我国中性粒细胞缺乏患者感染的常见革兰阴性菌包括大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、嗜麦芽窄食单胞菌、鲍曼不动杆菌;常见革兰阳性菌包括表皮葡萄球菌、肠球菌[包括耐万古霉素肠球菌(VRE)]、链球菌属、金黄色葡萄球菌[包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)]、凝固酶阴性葡萄球菌。⑤不同感染部位的致病菌谱有明显差异,如血流感染以大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、表皮葡萄球菌、铜绿假单胞菌和白色念珠菌为主,肺感染则以铜绿假单胞菌、嗜麦芽窄食单胞菌、黄曲霉和鲍曼不动杆菌为主^[4]。

非发酵菌在革兰阴性菌中占较大比例。中国CHINET细菌耐药监测网的数据显示,2011–2014年在医院内分离的革兰阴性菌中非发酵菌所占比例波动于26.7%~37.7%^[5-8]。中国粒细胞缺乏伴发热血液病患者的流行病学调查显示非发酵菌在革兰阴性菌中的检出比例为37.2%^[4]。非发酵菌对常用抗菌药物的耐药发生率明显增高。近10年来鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类耐药发生率从2005年的30%左右上升至2014年的62.4%^[9-10]。2015年我国对亚胺培南耐药的鲍曼不动杆菌的检出率高达58.0%。非发酵菌耐药发生率的上升增加了临床抗菌治疗的难度。

尽管有相当一部分的中性粒细胞缺乏伴发热患者最终无法明确致病原,但考虑到这类患者的病情严重及死亡率较高,同时研究证实,尽早开始抗菌药物治疗可显著改善粒细胞缺乏伴发热患者的预后,所以强烈推荐这些患者尽早经验性应用抗菌药物治疗。

三、诊断

1. 进行详细的病史询问和体格检查,以发现感染的高危部位和隐匿部位。但有相当一部分患者无法明确感染部位。

2. 实验室检查:至少每3 d复查一次全血细胞计数、肝肾功能和电解质。建议进行降钙素原、C反应蛋白等感染相关指标的检查。

3. 微生物学检查:至少同时行两套血培养检查,如果存在CVC,一套血标本从CVC的管腔采集,另一套从外周静脉采集。无CVC者,应采集不同部位静脉的两套血标本进行培养,采血量为每瓶10 ml。如果经验性抗菌药物治疗后患者仍持续发热,可以每隔2~3 d进行1次重复培养。同时根据临床表现,对可能出现感染部位进行相应的微生物学

检查。建议中性粒细胞缺乏伴发热患者按照以下流程进行诊断(图1)。

四、患者风险评估和耐药评估

患者危险度分层是中性粒细胞缺乏伴发热患者治疗开始前必要的工作,对于后续经验性选择抗菌药物至关重要。高危和低危的定义参照IDSA指南^[1]标准(表1)。高危患者应首选住院接受经验性静脉抗菌药物治疗,不符合低危标准的患者在临床上均应参照高危患者指南进行治疗。

随着抗生素耐药问题的日趋严重,中性粒细胞缺乏伴发热患者在经验性治疗前还应参考ECIL-4经验治疗指南^[2]进行耐药评估(表2)。

五、初始经验性抗菌药物治疗

在感染危险度和耐药评估后应当立即经验性使用抗菌药物。初始经验性抗菌药物治疗旨在降低细菌感染所致的严重并发症和病死率^[11],其原则是覆盖可引起严重并发症或威胁生命的最常见和毒力较强的病原菌,直至获得准确的病原学培养结果。因此,有效的经验性抗菌药物治疗需要综合评估患者(危险度分层、感染部位、脏器功能、耐药危险因素)、细菌(当地以及本单位/科室的流行病学和耐药监测数据)以及抗菌药物本身(广谱、药物代谢动力学/药物效应动力学、不良反应等)等多方面因素,选择具有杀菌活性、抗假单胞菌活性且安全性良好的广谱抗菌药物,并需注意与治疗原发病药物(如造血系统肿瘤的化疗药物、免疫抑制剂等)之间是否存在不良反应的叠加。

对于低危患者,其初始治疗可以在门诊或住院接受口服或静脉注射经验性抗菌药物治疗。推荐联合口服环丙沙星、阿莫西林-克拉维酸、左氧氟沙星或莫西沙星^[12]。在门诊接受治疗的低危患者,应得到密切的临床观察和恰当的医疗处理,如病情加重最好能在1 h内到达医院。不能耐受口服抗菌药物治疗或不能保证在病情变化时及时到达医院的患者应住院治疗。反复发热或出现新的感染征象而必须再次住院的患者,按静脉广谱抗菌药物经验性用药常规进行治疗。

高危患者必须立即住院治疗。根据危险度分层、耐药危险因素、当地病原菌和耐药流行病学数据及疾病的复杂性(表3)对患者进行个体化评估。对病情较轻的患者采取升阶梯策略,通过经验性使用头孢菌素类等广谱抗菌药物来降低因抗菌药物过度使用造成的细菌耐药率增高;对病情较为危重的患者采取降阶梯策略,以改善预后^[2](表4)。

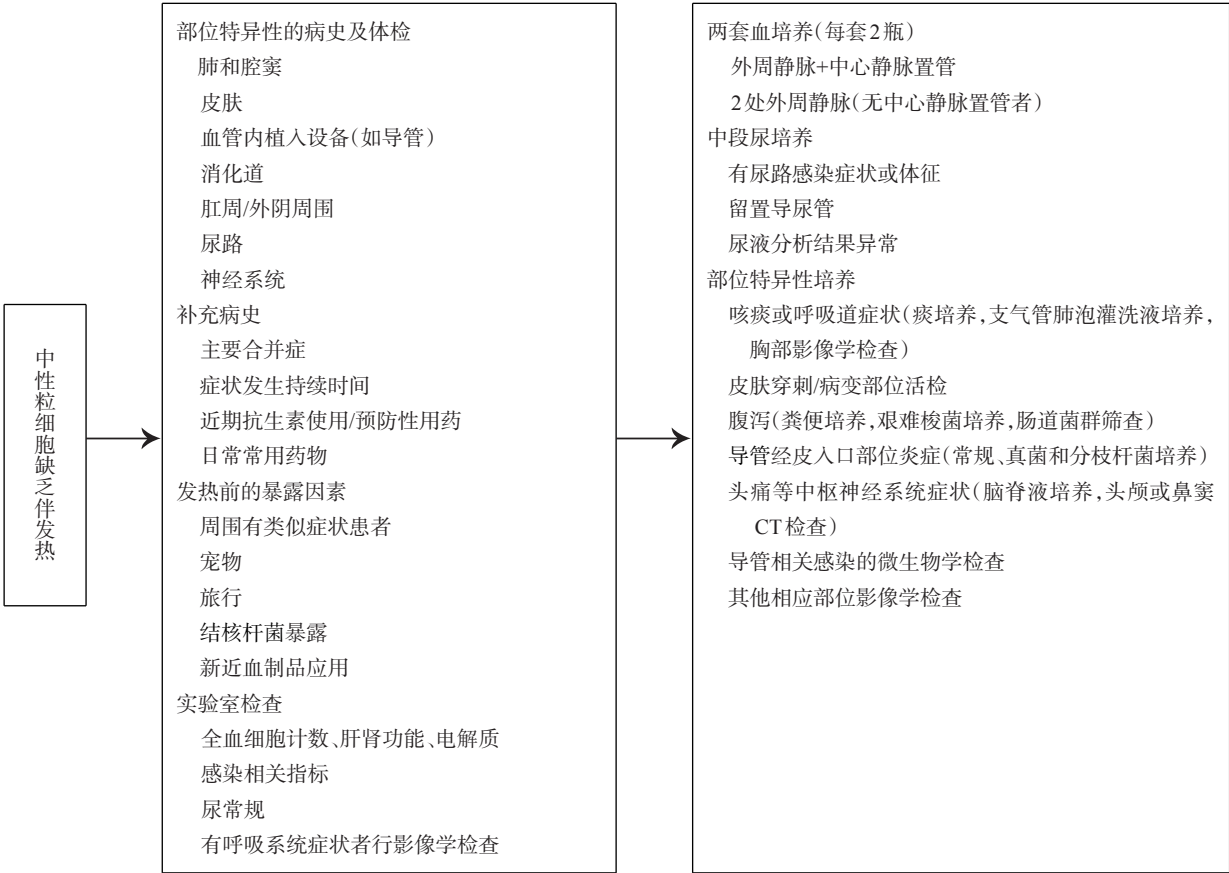


图1 中性粒细胞缺乏伴发热患者的诊断流程

表1 中性粒细胞缺乏伴发热患者的危险度分层^[1]

危险度	定义
高危	符合以下任何一项者 - 严重中性粒细胞缺乏($<0.1\times10^9/L$)或预计中性粒细胞缺乏持续>7 d - 有以下任何一种临床合并症(包括但不限于):①血流动力学不稳定;②口腔或胃肠道黏膜炎(吞咽困难);③胃肠道症状(腹痛、恶心、呕吐、腹泻);④新发的神经系统病变或精神症状;⑤血管内导管感染(尤其是导管腔道感染);⑥新发的肺部浸润或低氧血症或有潜在的慢性肺部疾病 - 肝功能不全(转氨酶水平>5倍正常上限值)或肾功能不全(肌酐清除率<30 ml/min)
低危	预计中性粒细胞缺乏在7 d内消失,无活动性合并症,同时肝肾功能正常或损害较轻且稳定

表2 中性粒细胞缺乏伴发热患者耐药细菌感染的危险因素

1. 患者先前有耐药病原体定植或感染,尤其是:①产超广谱 β 内酰胺酶(ESBL)或产碳青霉烯酶的肠杆菌;②耐药非发酵菌:铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、嗜麦芽窄食单胞菌;③耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA),尤其是万古霉素最低抑菌浓度(MIC) ≥ 2 mg/L;④耐万古霉素肠球菌
2. 先前接触过广谱抗菌药物(尤其是第三代头孢菌素类、喹诺酮类)
3. 重症疾病(晚期肿瘤、脓毒血症、肺炎)
4. 院内感染
5. 长期和(或)反复住院
6. 使用导尿管
7. 老年患者
8. 留置重症监护病房

表3 复杂临床感染的危险因素

1. 休克、血流动力学不稳定、低血压、感觉丧失
2. 局灶性感染(肺炎、肠炎、中心静脉导管相关感染)
3. 住院
4. 长期和严重营养不良
5. 并发症(出血、脱水、器官衰竭、慢性病)
6. 高龄(60岁以上)

高危患者静脉应用的抗菌药物必须是能覆盖铜绿假单胞菌和其他严重革兰阴性菌的广谱抗菌药物。鉴于耐药菌比例日益增加,在初始选择药物时还应基于体外药敏试验、已知特定病原体的最敏感药物、药物代谢动力学/药物效应动力学资料。在权衡风险获益后,也可以经验性选择替加环素、磷霉素等。在既往发生过耐药菌定植或感染的患者,选择初始经验性用药应慎重,建议参考 ECIL-4 指南。既往有产超广谱 β -内酰胺酶(ESBL)菌定植或感染史者,可选择碳青霉烯类;既往有产碳青霉烯酶菌(CRE)或耐药非发酵菌定植或感染史者,建议选择 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂联合磷霉素、替加环素等^[2]。

在以下特定情形,初始经验性用药应选择联合用药方案,即覆盖铜绿假单胞菌和其他严重革兰阴性菌的广谱抗菌药物,同时联合抗革兰阳性菌药物:①血液动力学不稳定或有其他严重血流感染证据;②X线影像学确诊的肺炎;③在最终鉴定结果及药敏试验结果报告前,血培养为革兰阳性菌;④临床疑有导管相关严重感染(例如经导管输液时出现寒颤以及导管穿刺部位蜂窝织炎、导管血培养阳性结果出现时间早于同时外周血标本);⑤任何部位

的皮肤或软组织感染;⑥耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、耐万古霉素肠球菌或耐青霉素肺炎链球菌定植;⑦预防性应用氟喹诺酮类药物或经验性应用头孢他啶时出现严重黏膜炎。

选择抗菌药物时还应注意不同药物的抗菌特性,根据感染部位及抗菌需求恰当选择。如替加环素抗菌谱广,但在铜绿假单胞菌感染时,需与 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂联合使用;利奈唑胺在肺、皮肤软组织等的组织穿透性高且肾脏安全性好;达托霉素不适用于肺部感染,但对革兰阳性菌血流感染和导管相关感染作用较强^[13-14]。

六、抗菌药物的调整

在接受经验性抗菌药物治疗后,应根据危险分层、确诊的病原菌和患者对初始治疗的反应等综合判断,决定后续如何调整抗菌治疗。正在接受经验性口服或静脉治疗的低危门诊患者,如果其发热和临床症状在 48 h 内无好转,应住院重新评估并开始静脉应用广谱抗菌药物治疗。对于明确病原菌的患者,可根据药敏结果采用窄谱抗生素治疗;检出细菌如为耐药菌,可参照表 5 选择药物。对于未能明确病原菌的患者,可参照图 2 调整后续流程。在抗菌药物治疗无效时,应考虑真菌和其他病原菌感染的可能性,参照血液病患者的真菌诊治指南尽早开始抗真菌或抗其他病原菌治疗。

七、抗菌药物治疗的疗程

适当的抗菌药物治疗应持续用于整个中性粒细胞缺乏期,直至 $ANC \geq 0.5 \times 10^9/L$,不同的感染部位疗程或停药标准见表 6。适当的疗程已结束、感染的所有症状和体征消失但仍然存在中性粒细胞缺乏的患者,可以采用预防性用药方案治疗直至血细

表4 中性粒细胞缺乏伴发热患者升阶梯和降阶梯治疗策略的适应证和经验性抗菌药物选择的建议^[2]

治疗策略	适应证	抗菌药物选择
升阶梯策略	● 无复杂表现 ● 不确定有无耐药菌定植 ● 此前无耐药菌感染 ● 耐药菌感染不是本中心中性粒细胞缺乏伴发热的常见原因	● 抗假单胞菌头孢菌素(头孢吡肟、头孢他啶) ● β-内酰胺酶抑制剂复合制剂(哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦) ● 替卡西林/克拉维酸 ● 哌拉西林+庆大霉素
降阶梯策略	● 临床表现复杂 ● 存在耐药菌定植 ● 有耐药菌感染病史 ● 耐药菌感染是本中心中性粒细胞缺乏伴发热的常见原因	● 抗假单胞菌 β-内酰胺类联合氨基糖苷类或喹诺酮类;重症患者选择 β-内酰胺类中的碳青霉烯类(亚胺培南-西司他丁、美罗培南、帕尼培南/倍他米隆) ● β-内酰胺类 $\pm$ 利福平 ● 糖肽类、利奈唑胺等覆盖革兰阳性耐药菌的药物(如果存在革兰阳性菌风险)

表 5 多药耐药菌感染的药物选择^[3]

耐药菌	治疗药物
耐碳青霉烯类抗生素肠杆菌	替加环素 ^a , 氨基糖苷类抗生素 ^a , 磷霉素 ^a
耐β-内酰胺类抗生素铜绿假单胞菌	磷霉素 ^a
耐β-内酰胺类抗生素不动杆菌	替加环素 ^a
嗜麦芽窄食单胞菌	复方新诺明, 氟喹诺酮类抗生素, 替卡西林/克拉维酸; 重症或中性粒细胞减少者考虑联合用药
糖肽类抗生素不敏感革兰阳性菌 (耐万古霉素粪肠球菌、屎肠球菌、金黄色葡萄球菌)	利奈唑胺, 达托霉素, 替加环素

注:^a 首选联合用药, 可考虑加用利福平

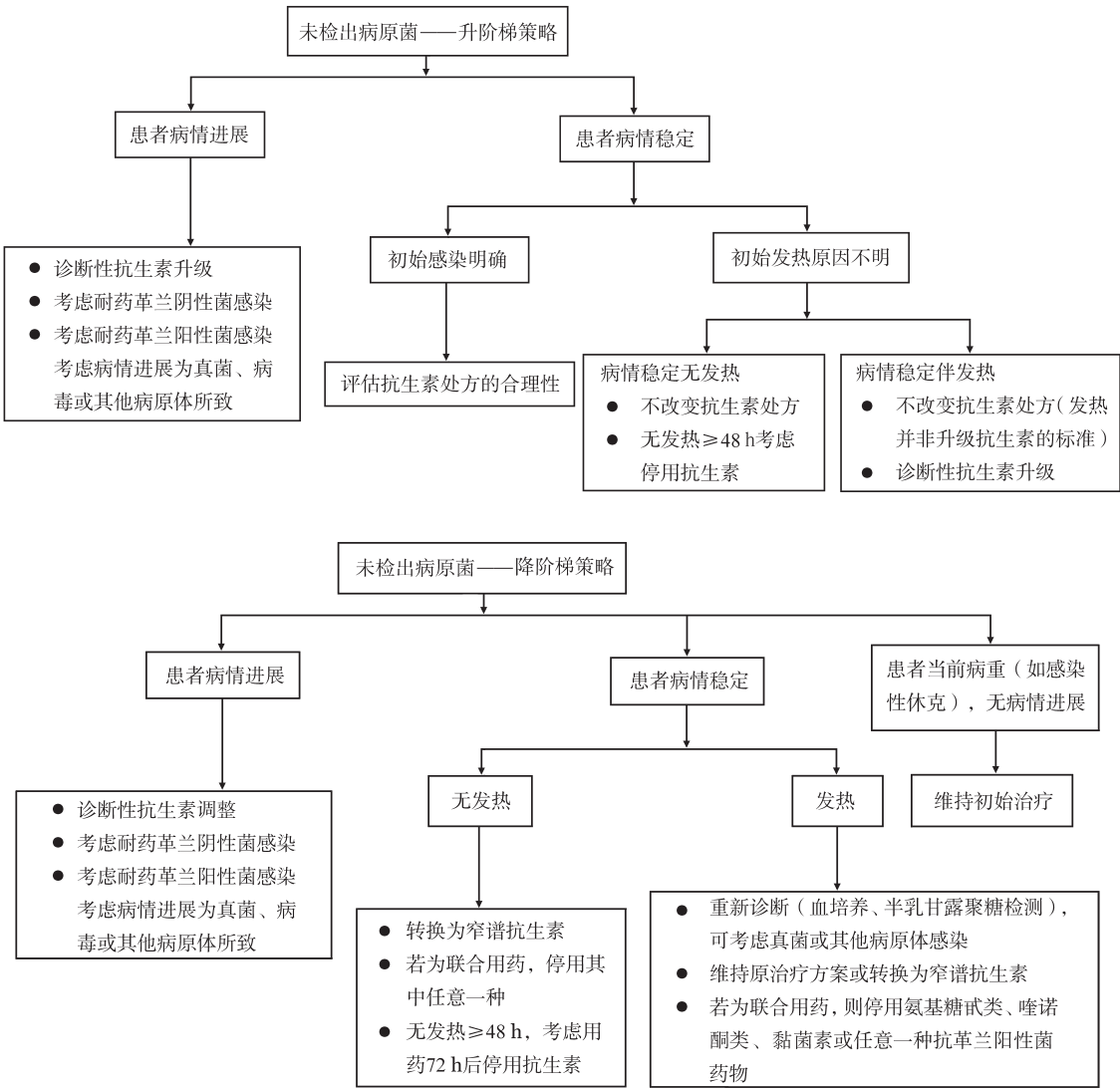


图 2 经验性抗菌药物治疗 2~4 d 后的治疗方案调整策略

胞恢复。

八、抗菌药物预防用药的指征

对于高危患者, 推荐预防性用药, 可选择氟喹诺酮类药物、磺胺甲恶唑/甲氧苄氨嘧啶^[15], 不建议预防性应用第三代头孢菌素。最佳的开始给药时

间和给药持续时间尚无定论, 推荐从中性粒细胞缺乏开始应用至 $ANC > 0.5 \times 10^9/L$ 或出现明显的血细胞恢复证据。需要注意的是, 长期预防性应用喹诺酮类药物可能导致革兰阳性球菌感染^[16], 并可能导致细菌耐药性增加。对于低危患者, 不推荐预防性

表 6 中性粒细胞缺乏患者不同类型感染的抗菌疗程或停药标准

感染类型	疗程
肺感染	10~21 d
腹部复杂感染	感染证据完全消失,ANC $\geq 0.5 \times 10^9/L$
深部组织感染、心内膜炎、化脓性血栓性静脉炎或接受适当抗菌药物治疗并拔除导管后仍有持续性血流感染 > 72 h	> 4 周或病灶愈合、症状消失
金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌或分枝杆菌所致导管相关性血流感染	首次血培养阴性后至少 14 d
耐甲氧西林金黄色葡萄球菌血流感染(以糖肽类药物、达托霉素等治疗)	至少 14 d,合并迁徙性病灶者适当延长
耐甲氧西林凝固酶阴性的葡萄球菌或肠球菌引起的血流感染	体温正常后持续治疗 5~7 d
无法解释的发热患者	治疗持续至血细胞有明显恢复迹象,一般在ANC $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 时停药

注:有临床或微生物学感染证据患者的疗程取决于特定的微生物和感染部位。ANC:中性粒细胞绝对计数

应用抗菌药物。

不推荐常规使用抗菌药物预防导管相关血流感染。在插管前或应用CVC时,不推荐常规鼻腔给药或全身应用抗菌药物预防细菌定植或血流感染。

不推荐对自体造血干细胞移植患者预防性用药^[17]。对于异基因造血干细胞移植患者,建议预防性用药以防止感染发生^[18]。

(执笔:胡建达、闫晨华、冯四洲)

参加指南讨论的专家:北京大学人民医院、北京大学血液病研究所(黄晓军、刘开彦、闫晨华);福建医科大学附属协和医院(胡建达);中国医学科学院血液学研究所、血液病医院(冯四洲);山东大学齐鲁医院(侯明);上海交通大学医学院附属瑞金医院(胡炯);华中科技大学同济医学院附属协和医院(胡豫);新疆医科大学第一附属医院(江明);中山大学附属第一医院(李娟);南方医科大学南方医院(刘启发);哈尔滨血液肿瘤研究所(马军);天津医科大学总医院(邵宗鸿);河南省肿瘤医院(宋永平);苏州大学附属第一医院(孙爱宁、吴德沛);安徽省立医院(孙自敏);上海交通大学医学院附属第一人民医院(王椿);兰州大学第二医院(张连生);第三军医大学新桥医院(张曦)

参考文献

- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2011, 52 (4):427-431. doi: 10.1093/cid/ciq147.
- Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia [J]. Haematologica, 2013, 98 (12):1826-1835. doi: 10.3324/haematol.2013.091025.
- Averbuch D, Cordonnier C, Livermore DM, et al. Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 4th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011) [J]. Haematologica, 2013, 98 (12):1836-1847. doi: 10.3324/haematol.2013.091330.
- 闫晨华, 徐婷, 郑晓云, 等. 中国血液病患者中性粒细胞缺乏伴发热的多中心、前瞻性流行病学研究[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37 (3): 177-182. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.03.001.
- 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2014年CHINET中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2015, 15 (5): 401-410. doi: 10.3969/j.issn.1009-7708.2015.05.001.
- 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2013年中国CHINET细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2014, 14 (5):365-374. doi: 10.3969/j.issn.1009-7708.2014.05.001.
- 汪复, 朱德妹, 胡付品, 等. 2012年中国CHINET细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2013, 13 (5):321-330. doi: 10.3969/j.issn.1009-7708.2013.05.001.
- 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2011年中国CHINET细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2012, 12 (5):321-329. doi: 10.3969/j.issn.1009-7708.2012.05.001.
- 汪复. 2005 中国CHINET细菌耐药性监测结果[J]. 中国感染与化疗杂志, 2006, 6 (5):289-295. doi: 10.3321/j.issn:1009-7708.2006.05.001.
- 李耘, 吕媛, 薛峰, 等. 卫生部全国细菌耐药监测网(Mohnarín) 2011-2012 年革兰阴性菌耐药监测报告[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30 (3):260-277.
- Zhai W, Zhang X, Wei J, et al. A Prospective Observational Study of Antibiotic Therapy in Febrile Neutropenia Patients with Hematological Malignancies from Multiple centers in Northeast China [J]. Int J Infect Dis, 2015, 37:97-103. doi: 10.1016/j.ijid.2015.04.015.
- Kern WV, Marchetti O, Drgona L, et al. Oral antibiotics for fever in low-risk neutropenic patients with cancer: a double-blind, randomized, multicenter trial comparing single daily moxifloxacin with twice daily ciprofloxacin plus amoxicillin/clavulanic acid combination therapy--EORTC infectious diseases group trial XV [J]. J Clin Oncol, 2013, 31 (9):1149-1156. doi: 10.1200/JCO.2012.45.8109.
- Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, et al. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients

- with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia[J]. *Chest*, 2003, 124(5):1789-1797.
- [14] Chافتari AM, Hachem R, Mulanovich V, et al. Efficacy and safety of daptomycin in the treatment of Gram-positive catheter-related bloodstream infections in cancer patients [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2010, 36 (2):182- 186. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2010.03.015.
- [15] Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 1: CD004386. doi: 10.1002/14651858.CD004386.pub3.
- [16] Razonable RR, Litzow MR, Khaliq Y, et al. Bacteremia due to viridans group *Streptococci* with diminished susceptibility to Levofloxacin among neutropenic patients receiving levofloxacin prophylaxis[J]. *Clin Infect Dis*, 2002, 34 (11):1469-1474. doi: 10.1086/340352.
- [17] Eleutherakis- Papaikovou E, Kostis E, Migkou M, et al. Prophylactic antibiotics for the prevention of neutropenic fever in patients undergoing autologous stem- cell transplantation: results of a single institution, randomized phase 2 trial[J]. *Am J Hematol*, 2010, 85(11):863-867. doi: 10.1002/ajh.21855.
- [18] Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009, 15 (10):1143- 1238. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.06.019.
- (收稿日期:2016-03-29)
(本文编辑:徐茂强)

·读者·作者·编者·

本刊对来稿中统计学处理的有关要求

1. 统计学符号:按GB 3358—1982《统计学名词及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体。
2. 研究设计:应告知研究设计的名称和主要方法。例如:调查设计分为前瞻性、回顾性还是横断面调查研究;实验设计应告知具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等;临床试验设计应告知属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等。主要做法应围绕重复、随机、对照、均衡4个基本原则概要说明,尤其要告知如何控制重要非试验因素的干扰和影响。
3. 资料的表达与描述:用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表达近似服从正态分布的定量资料,用中位数(四分位数间距)[$M(Q_R)$]表达呈偏态分布的定量资料。用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚。用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则。用相对数时,分母不宜小于20,要注意区分百分率与百分比。
4. 统计学分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析。对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件及分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析,应结合专业知识和散布图,选用合适的回归类型,不应盲目套用简单直线回归分析;对具有重复实验数据检验回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对各因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价。
5. 统计结果的解释和表达:当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$)时,应表述为对比组之间的差异有统计学意义,而不应表述为对比组之间具有显著性(或非常显著性)差异;应写明所用统计学方法的具体名称(如:成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等),统计量的具体值(如 $t=3.45$, $\chi^2=4.68$, $F=6.79$ 等);在用不等式表示 P 值的情况下,一般情况下选用 $P > 0.05$ 、 $P < 0.05$ 和 $P < 0.01$ 表达方式,无须再细分为 $P < 0.001$ 或 $P < 0.0001$ 。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,应再给出95%可信区间。
6. 样本数(病例数)小于20例的临床研究,原则上不进行统计学分析。

本刊编辑部