

单中心22例获得性血友病的 回顾性临床研究

杨春晨 余自强 张威 曹丽娟 苏健 沙萍萍 白霞 王兆钺 阮长耿

【摘要】 目的 探讨获得性血友病的病因、临床表现、临床诊断与治疗。方法 对2010年3月至2014年6月诊断的22例获得性血友病患者的临床资料进行回顾性分析。结果 22例患者中,获得性血友病A(AHA)20例(90.9%),获得性血友病B(AHB)2例(9.1%)。AHA患者中,男、女各10例,中位年龄37.5(2~95)岁,中位凝血因子Ⅷ活性(FⅧ:C)为1.9%(0.5%~39.0%),以肌肉软组织血肿(80.0%)、皮肤瘀斑(75.0%)为主要临床表现;2例AHB患者均为男性儿童(1、3岁各1例),临床症状轻微,凝血因子Ⅸ活性(FⅨ:C)分别为5.0%、16.0%。22例患者中,7例(31.8%)存在相关病因。所有患者均APTT延长,PT正常,APTT纠正试验不能纠正或检出抑制物(滴度值2~32 BU),狼疮抗凝物及抗心磷脂抗体阴性。19例患者接受血制品止血治疗,7例患者单独使用肾上腺糖皮质激素清除抑制物,11例患者接受肾上腺糖皮质激素联合其他免疫抑制剂清除抑制物,3例患者接受利妥昔单抗治疗。20例AHA患者中19例(95.0%)急性出血控制,8例(40.0%)患者抑制物消失且FⅧ:C>50%[中位治疗时间42.5(21~145)d],因出血死亡1例。2例AHB患者分别在治疗48、60 d后FⅨ:C达到35%、24%。结论 获得性血友病并非罕见,可见于各年龄段,临床表现异质性强,儿童患者症状较轻。

【关键词】 获得性血友病; 自身抗体; 免疫抑制剂; 回顾性研究

A Single-center clinical study of 22 patients with acquired hemophilia Yang Chunchen, Yu Ziqiang, Zhang Wei, Cao Lijuan, Su Jian, Sha Pingping, Bai Xia, Wang Zhaoyue, Ruan Changgeng. Key Laboratory of Thrombosis and Hemostasis of Ministry of Health, Jiangsu Institute of Hematology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Collaborative Innovation Center of Hematology, Soochow University, Suzhou 215006, China.

Corresponding author: Yu Ziqiang, Email: ziqiangyu63@hotmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the feature of underlying disorders, clinical symptoms, diagnosis and treatment strategies of patients with acquired hemophilia(AH). **Methods** The clinical data and laboratory tests results of 22 patients with AH who were newly diagnosed in our hospital from March 2010 to June 2014 were retrospectively analyzed. **Results** A total of 22 patients with AH were enrolled in our study, including 20 patients diagnosed as acquired hemophilia A (AHA) and 2 as acquired hemophilia B (AHB). Among the AHA patients, there were 10 males and 10 females with the median age of 37.5 (range, 2-95) years old. The median activity of FⅧ (FⅧ:C) of the 20 AHA patients was 1.9% (0.5%-39.0%). Soft tissue hematoma (80.0%) and subcutaneous bleeding (75.0%) were the most common clinical symptoms. Two male children were diagnosed as AHB (age 1 and 3 years old, respectively) with mild bleeding symptoms, and the activities of FⅨ (FⅨ:C) were 5.0% and 16.0%, respectively. In addition, an underlying disorder was found in 7 patients (31.8%). In laboratory testing, all patients had prolonged APTT, normal PT, decreased FⅧ:C or FⅨ:C, positive antibody screening test or antibody titer (2-32 BU), and negative for lupus anticoagulant and anticardiolipin antibody. Nineteen out of 20 patients were treated with blood products to stop acute bleeding episodes. Corticosteroid alone was applied to 7 patients, corticosteroid combined with other immunosuppressive agents to 11 patients, rituximab to 3 patients. Nineteen patients responded well to hemostatic treatment, except 1 patient who died of fatal

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.02.005

基金项目:江苏省科教兴卫工程-临床医学中心资助(ZX201102);卫生公益性行业科研专项(201202017)

作者单位:215006 苏州大学附属第一医院、江苏省血液研究所;卫生部血栓与止血重点实验室,血液学协同创新中心

通信作者:余自强,Email: ziqiangyu63@hotmail.com

bleeding. The FⅧ:C of 8 patients increased to a normal level with the median time of 42.5days (21-145days). After treatment, the activity of FⅨ:C of the 2 AHB patients achieved 35% and 24% in 48 and 60 days, respectively. **Conclusion** Acquired hemophilia is not an uncommon disease in clinical practices, which can occur in people of all ages. AH is a bleeding disorder with heterogeneous characteristics. Compared with adult, the clinical symptoms of children patients were mild, which lead to underdiagnosis.

【Key words】 Acquired hemophilia; Autoantibodies; Immunosuppressive agents; Retrospective studies

获得性血友病是由于循环血中出现抗凝血因子Ⅷ(FⅧ)或凝血因子Ⅸ(FⅨ)自身抗体导致的一种自身免疫性疾病,以抗FⅧ自身抗体最为多见^[1]。获得性血友病患者表现为自发性或损伤相关性出血,以皮肤瘀斑、肌肉软组织血肿、血尿、消化道出血多见,关节出血较少见^[2-4]。部分患者可发生致死性出血,病死率高达22%^[1]。获得性血友病患者临床表现有较大的异质性,易与血友病、自身免疫性疾病相混淆。我们对近年来收治的22例获得性血友病患者的临床特征、病因、治疗及转归进行回顾性分析,报告如下。

病例和方法

一、病例

2010年3月至2014年6月苏州大学附属第一医院诊断的22例获得性血友病患者纳入研究。所有患者均符合以下诊断标准:①既往无出血史、无出血性疾病家族史;②实验室检查均有活化部分凝血活酶时间(APTT)延长,凝血酶原时间(PT)正常,FⅧ活性(FⅧ:C)或FⅨ活性(FⅨ:C)下降;③APTT纠正试验不能纠正或抑制物检测阳性;④排除血友病A伴抑制物及抗磷脂综合征。上述诊断标准与文献[5]相符合。

二、实验室检查

1. 凝血功能检测:采用法国Stago公司全自动凝血检测仪及配套试剂进行APTT、PT、纤维蛋白原(FIB)、凝血酶时间(TT)、血浆VWF抗原(VWF:Ag)、FⅧ:C及FⅨ:C检测。

2. 抑制物检测:①APTT纠正试验:将患者血浆与正常人血浆按1:1比例混合,37℃温育2h后再次检测APTT值,与正常人比较,若APTT仍大于正常值上限判定为未纠正;②抑制物滴度定量测定采用Bethesda法^[6]。

3. 病因学检测:包括抗核抗体全套、抗心磷脂抗体(ACA)、狼疮抗凝物(LA)、肿瘤标志物检查。

三、治疗及疗效判定标准

获得性血友病患者的治疗包括止血治疗和抑制物清除治疗。①止血治疗:根据患者不同出血表现给予1-去氨基-8-右旋-精氨酸血管加压素(DDAVP)、抗纤溶药物、血浆、冷沉淀、FⅧ浓缩物、凝血酶原复合物(PCC);②抑制物清除治疗:包括肾上腺皮质激素、硫唑嘌呤、环孢素、环磷酰胺、利妥昔单抗等免疫抑制剂。

疗效判定标准:①完全缓解(CR):患者出血控制,FⅧ:C或FⅨ:C恢复正常且不能检测到抑制物;②部分缓解(PR):FⅧ:C或FⅨ:C升高至≥20%,且抑制物滴度降低50%以上;③未缓解(NR):未达到CR和PR标准。出血控制定义为血肿吸收、疼痛缓解,无呕血、便血、血尿等活动性出血表现^[7]。

结 果

一、一般资料

22例获得性血友病患者中,获得性血友病A(AHA)20例(90.9%),获得性血友病B(AHB)2例(9.1%)。

20例AHA患者中,男10例,女10例,中位年龄37.5(2~95)岁,发病年龄呈两个高峰,分别是24~36岁(8例)和56岁以上(6例)年龄组。首次发病至确诊的中位时间为4(1~32)周(表1)。出血部位:肌肉软组织血肿16例(80.0%),皮肤瘀斑15例(75.0%),口腔黏膜出血2例(10.0%),血尿3例(15.0%),关节腔积血1例(5.0%),另有1例(5.0%)为手术前常规检查发现。20例AHA患者中,2例系妊娠相关(产后2、3个月),4例合并系统性红斑狼疮(SLE)、类天疱疮、天疱疮、多系统免疫疾病等自身免疫性疾病(表1)。例15肿瘤标志物检测:糖类抗原199(CA199)51.09 U/ml,肿瘤特异性生长因子(TSGF)74.3 U/ml,患者因出血严重迅速死亡,未能进一步检查寻找病因。

2例AHB患者均为男性儿童,分别为1、3岁,均无出血史和出血性疾病家族史,无FⅨ制剂输注史。1例患儿因口腔外伤后出血不止求医而确诊,

表1 20例获得性血友病A患者一般资料、治疗及转归

例号	性别	年龄(岁)	发病至诊断时间(周)	病因	FⅧ:C (%)	治疗			转归
						止血治疗	抑制物清除治疗	不良反应	
1	女	2	3	无	39.0	无	无	无	PR
2	男	4	1	多系统免疫性疾病	0.5	FⅧ浓缩物+PCC	糖皮质激素+免疫抑制剂+利妥昔单抗	药物性高血压	CR
3	女	24	12	妊娠	0.5	FⅧ浓缩物+血浆	糖皮质激素+免疫抑制剂+利妥昔单抗	药物性高血压	CR
4	女	29	16	无	3.0	DDAVP+PCC	糖皮质激素+免疫抑制剂	无	CR
5	女	30	16	无	1.0	冷沉淀+PCC	糖皮质激素+免疫抑制剂	药物性高血糖、肝功能受损	NR
6	男	30	1	无	11.0	无	糖皮质激素+免疫抑制剂	无	NR
7	男	30	3	无	1.0	血浆+PCC	糖皮质激素	无	PR
8	女	33	24	妊娠	1.0	冷沉淀+血浆+PCC	糖皮质激素+免疫抑制剂	药物性高血压	CR
9	女	35	20	无	3.0	冷沉淀+血浆+FⅧ浓缩物	糖皮质激素+免疫抑制剂	无	PR
10	女	35	2	无	5.0	血浆+PCC	糖皮质激素+免疫抑制剂	无	CR
11	女	40	6	无	1.9	血浆	糖皮质激素+免疫抑制剂	无	NR
12	男	40	4	无	3.0	冷沉淀+血浆+FⅧ浓缩物	糖皮质激素	无	CR
13	男	42	7	无	2.0	FⅧ浓缩物	糖皮质激素	无	NR
14	男	44	8	SLE	1.0	血浆	糖皮质激素+免疫抑制剂+利妥昔单抗	无	NR
15	男	58	4	肿瘤	8.0	血浆+FⅧ浓缩物	糖皮质激素+免疫抑制剂	无	死亡
16	女	60	32	无	1.0	血浆+PCC	糖皮质激素+免疫抑制剂	无	NR
17	男	60	4	类天疱疮	6.0	PCC	糖皮质激素+免疫抑制剂	药物性高血压	CR
18	女	72	4	无	1.0	血浆+PCC	糖皮质激素	无	NR
19	男	80	3	天疱疮	1.0	FⅧ浓缩物	糖皮质激素	无	CR
20	男	95	4	无	4.0	FⅧ浓缩物+PCC	糖皮质激素+免疫抑制剂	无	PR

注:FⅧ:凝血因子Ⅷ;FⅧ:C:凝血因子Ⅷ活性;PCC:凝血酶原复合物;DDAVP:1-去氨基-8-右旋-精氨酸血管加压素;CR:完全缓解;PR:部分缓解;NR:未缓解;SLE:系统性红斑狼疮

未发现诱因;另1例患儿因腹股沟疝手术前常规检查而确诊,1个月前有抗生素应用史。

二、实验室检查结果

1. 血常规:20例AHA患者中19例存在贫血[中位HGB 90(46~123)g/L],其中重度贫血4例[中位HGB 51.5(46~53)g/L];例2患者合并白细胞减少(WBC $1.7 \times 10^9/L$)和血小板减少(PLT $18 \times 10^9/L$),其余19例患者白细胞及血小板计数均正常。2例AHB患者血常规指标均正常。

2. 凝血功能:①20例AHA患者中位APTT为99.5(47.8~133.6)s,PT、TT、FIB、VWF:Ag检查结果均正常;中位FⅧ:C为1.9%(0.5%~39.0%),8例患者FIX:C降低(1.0%~40.0%),血浆经过倍比稀释后再次检测,在FⅧ:C仍低的情况下FIX:C迅速升高;APTT纠正试验均不能被纠正,9例患者初诊时抑制物滴度中位数为12.4(0.9~32.0)BU。②2例AHB患者APTT分别为53.5s、64.5s, FIX:C分别为5.0%、16.0%, FⅧ:C分别为40%、64%, PT、TT、FIB及

VWF:Ag检测结果均正常,APTT纠正试验均不能被纠正。所有患者ACA及LA检测均为阴性。

三、治疗和转归

1. 止血治疗:对于出血期的患者根据出血情况使用DDAVP、血浆、冷沉淀、FⅧ浓缩物、PCC进行治疗。其中10例患者接受PCC($10 \sim 30 U \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$)治疗,4例患者(2例AHA、2例AHB)无出血或出血自行停止未予任何止血治疗。例5为30岁女性,入院前1个月出现皮肤瘀斑、瘀点,入院后查FⅧ:C 1%,抑制物滴度32 BU,住院期间出现四肢肌肉血肿、意识不清, HGB 53 g/L, 血压70/34 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 予紧急输注洗涤红细胞1 200 ml及PCC $20 U \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ 治疗,出血得到控制。

2. 抑制物清除:20例AHA患者中,5例患者接受泼尼松($0.5 \sim 2.0 mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$)单药治疗,11例患者接受泼尼松($0.5 \sim 2.0 mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$)联合雷公藤、硫唑嘌呤、环磷酰胺(0.6 g每周1次,连用6周)、环孢素($200 \sim 250 mg/d$)清除抑制物,3例患者(例2、3、14)

在一线治疗效果不佳的情况下,加用利妥昔单抗清除抑制物(375 mg/m^2 每周1次,连用4次),1例未治疗。2例AHB患者均给予小剂量泼尼松($5\sim 10\text{ mg/d}$)清除抑制物治疗。

3. 转归:20例AHA患者中,例15因出血死亡,其余19例急性出血均得到控制;8例达到CR患者的中位治疗时间为42.5(21~145)d,4例达PR患者的中位治疗时间为55.5(30~129)d。7例患者疗效判定为NR。4例患者出现药物性高血压,1例出现药物性高血糖及药物性肝损伤,无血栓事件发生。详见表1。

2例AHB患者分别在治疗48、60 d后达到PR(FIX:C分别为35%、24%)。其中1例AHB患儿口服泼尼松3个月后FIX:C恢复正常(54%),缓慢减量停药后复查FIX:C降至17%,患儿无活动性出血,予停药观察。另1例AHB患儿口服泼尼松2个月FIX:C达24%,患儿家长自行停药,4个月后复查FIX:C 43%。

讨 论

AHA是一种罕见的自身免疫性出血性疾病。根据英国的一项研究显示,AHA年发病率为1.48/100万,中位发病年龄为78岁^[3]。2014年Chai-Adisaksoph等^[8]对包括中国在内的6个亚洲国家的111例AHA患者进行回顾研究,得出亚洲人群的中位发病年龄为59岁,低于欧洲的2项研究结果^[3-4]。早期研究表明,AHA发病年龄呈两个高峰,分别是68~80岁和20~30岁,儿童患者罕见^[2]。男女发病率相当,育龄期女性因妊娠导致发病率稍高于同年龄段男性^[2-4]。AHB较AHA更为罕见,由于发病率极低,尚无发病率资料,可能因为FIX蛋白小,抗原性较FVIII蛋白弱,导致AHB的发病率低于AHA^[9-10]。AHB的临床表现及治疗原则与AHA基本相同。

本组AHA患者中位年龄(37.5岁)低于以往的研究结果,发病年龄同样呈两个高峰。22例获得性血友病患者中儿童共4例(AHA 2例、AHB 2例),明显高于其他研究的比例,4例儿童患者中,1例出血症状较轻,2例无出血表现,仅1例合并多系统免疫性疾病的患儿出现严重出血。由此可见,儿童发生AHA并非罕见,可能与免疫功能失衡或病毒感染等有关,但一般出血症状较轻,在临床上需与血友病鉴别。

多数AHA为原发性,40%~50%的患者发病与

自身免疫性疾病、恶性肿瘤、妊娠及药物等相关^[11-13]。本组20例AHA患者中,35.0%的患者与妊娠、肿瘤、自身免疫性疾病相关。例2为4岁男童,以皮肤瘀斑合并臀部肌肉血肿起病,既往有免疫性血小板减少症病史,入院后检查:APTT 152.4 s, FVIII:C 0.5%;血常规三系减少;Coombs试验阳性,抗干燥综合征A(SSA)抗体阳性;骨髓象:有核细胞增生低下,无原始细胞增生,未见明显病态造血;诊断为多系统免疫性疾病合并AHA。予甲泼尼龙冲击治疗后FVIII:C未见明显升高,后予利妥昔单抗治疗后FVIII:C恢复正常。因而对获得性血友病患者积极寻找病因十分重要。

本组患者中,8例AHA患者合并不同程度的FIX:C下降,血浆经过倍比稀释后再次检测,在FVIII:C仍低的情况下,FIX:C迅速升高。这可能是由于高滴度的FVIII抑制物导致FIX:C假性降低。

国际上推荐的AHA一线止血治疗包括人重组FVII(rFVII)和活化人凝血酶原复合物(aPCC)^[14-15]。本组中10例患者予PCC($10\sim 30\text{ U}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)止血治疗,均达到良好止血效果,且无血栓事件发生,说明PCC对控制急性出血是安全有效的。在紧急情况下,也可使用大剂量FVIII浓缩物。

虽然部分获得性血友病患者的抑制物可自行消除^[2],但仍推荐确诊后尽早使用免疫抑制剂。一线方案包括糖皮质激素(泼尼松 $1.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)或联合环磷酰胺($1.5\sim 2.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)^[5]。对于利妥昔单抗的使用仍存在争议,一些研究认为对于获得性血友病患者使用利妥昔单抗可加速缓解并改善预后^[16],而另一些研究认为利妥昔单抗与其他治疗方式相比并不能缩短达CR所需时间,单独使用利妥昔单抗反而会延长获得CR所需时间^[17]。小剂量利妥昔单抗的使用也在探索之中^[18]。本组3例接受利妥昔单抗治疗的患者中,2例达CR,1例患者FVIII:C及抑制物滴度无明显改善。

本组4例儿童患者中,除1例合并多系统免疫性疾病的患儿外,其他3例仅给予小剂量糖皮质激素或未予治疗,病程中无任何出血表现,且FVIII:C或FIX:C升高。鉴于免疫抑制剂潜在的致癌作用及对儿童生长发育的影响,我们建议对于无出血表现且无相关疾病的儿童患者,可给予小剂量糖皮质激素治疗并密切随访观察。

总之,获得性血友病临床并非罕见,可见于各年龄段,临床出血表现有较大个体差异,对不能纠正的单独APTT延长者应考虑本病可能,确诊后应

及时给予“旁路”替代治疗和抑制物清除治疗。

参考文献

- [1] Delgado J, Jimenez- Yuste V, Hernandez- Navarro F, et al. Acquired haemophilia: review and meta- analysis focused on therapy and prognostic factors[J]. Br J Haematol, 2003, 121(1): 21-35.
- [2] Green D, Lechner K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to Factor VIII [J]. Thromb Haemost, 1981, 45 (3):200-203.
- [3] Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation [J]. Blood, 2007, 109(5):1870-1877.
- [4] Knoebl P, Marco P, Baudo F, et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2) [J]. J Thromb Haemost, 2012, 10(4):622-631.
- [5] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组, 中国血友病协作组. 获得性血友病A诊断与治疗中国专家共识[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(6): 575-576.
- [6] Kasper CK, Aledort L, Aronson D, et al. Proceedings: a more uniform measurement of factor VIII inhibitors [J]. Thromb Diath Haemorrh, 1975, 34(2):612.
- [7] Yang Y, Xue F, Shi H, et al. Acquired hemophilia a: retrospective analysis of 49 cases from a single chinese hemophilia center [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2015, 21(1):35-40.
- [8] Chai- Adisaksopha C, Rattaritramrong E, Norasetthada L, et al. Younger age at presentation of acquired haemophilia A in Asian countries: a single- centre study and systematic review [J]. Haemophilia, 2014, 20(3):e205-210.
- [9] Krishnamurthy P, Hawche C, Evans G, et al. A rare case of an acquired inhibitor to factor IX [J]. Haemophilia, 2011, 17(4): 712-713.
- [10] DiMichele D. Inhibitor development in haemophilia B: an orphan disease in need of attention[J]. Br J Haematol, 2007, 138 (3):305-315.
- [11] Tengborn L, Baudo F, Huth-Kühne A, et al. Pregnancy-associated acquired haemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry[J]. BJOG, 2012, 119(12):1529-1537.
- [12] Uprasert N, Wongrakpanich S, Rojnuckarin P. Two cases of acquired haemophilia A associated with chronic myelomonocytic leukaemia [J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2013, 24(6):655-657.
- [13] Aljasser MI, Sladden C, Crawford RI, et al. Bullous pemphigoid associated with acquired hemophilia a: a rare association of autoimmune disease[J]. J Cutan Med Surg, 2014, 18(2):123-126.
- [14] Collins P, Baudo F, Huth-Kühne A, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A [J]. BMC Res Notes, 2010, 3:161.
- [15] Huth- Kühne A, Baudo F, Collins P, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A [J]. Haematologica, 2009, 94(4): 566-575.
- [16] Franchini M. Rituximab in the treatment of adult acquired hemophilia A: a systematic review [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2007, 63(1):47-52.
- [17] Collins P, Baudo F, Knoebl P, et al. Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2) [J]. Blood, 2012, 120(1): 47-55.
- [18] Xu Y, Zhang X, Zhao Y, et al. Successful treatment of a patient with acquired haemophilia A with a combination of a low-dose rituximab and recombinant human FVIIa [J]. Haemophilia, 2013, 19(2):e95-96.

(收稿日期:2014-09-11)

(本文编辑:徐茂强)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对图表的要求

作者投稿时,原稿中若有图(表),每幅图表应随内容排入相应段落,并另外将图表中附于文后1份,分别按其在正文中出现的先后次序连续编码。每幅图表应冠有图(表)题。说明性的文字应置于图(表)下方注释中,并在注释中标明图表中使用的全部非公知公用的缩写下词汇的全称。线条图高宽比例以5:7为宜。以计算机制图提供激光打印图样。照片图要求有良好的清晰度和对比度;图中需标注的符号(包括箭头)请用另纸标上,不要直接标注在照片上。每幅图的背面应贴上标签,注明图号、方向及作者姓名。若刊用人像,应征得本人的书面同意,或遮盖其能被辨认出系何人的部分。大体标本照片在图内应有尺度标记。病理照片要求注明染色方法和放大倍数。图表中如有引自他刊者,应注明出处。电子版投稿中图片建议采用JPG格式。

关于表格,建议采用三横线表(顶线、表头线、底线),如遇有合计和统计学处理内容(如 t 值、 P 值等),则在此行上面加一条分界横线;表内数据要求同一指标有效位数一致,一般按标准差的1/3确定有效位数,统计数据要有样本数。

本刊编辑部