

论著 · 临床研究

# 纸片扩散法和微量肉汤稀释法检测念珠菌氟康唑和伏立康唑药物敏感性的比较<sup>\*</sup>

张 丽<sup>1,2</sup>, 王 贺<sup>2</sup>, 肖 盟<sup>1,2</sup>, 徐英春<sup>1,2△</sup>

(1. 中国医学科学院北京协和医院检验科, 北京 100730; 2. 侵袭性真菌病机制研究与精准诊断北京市重点实验室, 北京 100730)

**摘要:**目的 评价纸片扩散法与微量肉汤稀释法检测念珠菌对氟康唑和伏立康唑药物敏感性的一致率。方法 针对 218 株侵袭性真菌感染部位分离的念珠菌, 分别采用美国临床和实验室标准协会(CLSI) M44-A2 纸片扩散法和 CLSI M27 微量肉汤稀释法进行药物敏感性检测。依据 2018 年颁布的 CLSI M60 新的纸片扩散法判定折点, 以微量肉汤稀释法为标准评估纸片扩散法测定结果的分类一致率和错误率。结果 2 种方法检测白念珠菌、热带念珠菌、近平滑念珠菌和光滑念珠菌氟康唑药物敏感性的一致率分别为 97.6%、95.1%、97.4% 和 90.5%。2 种方法在检测白念珠菌、热带念珠菌、近平滑念珠菌和克柔念珠菌伏立康唑敏感性的一致率分别为 97.6%、90.2%、97.4% 和 81.2%。结论 纸片扩散法检测念珠菌对氟康唑和伏立康唑的药物敏感性与微量肉汤稀释法一致率较高, 是念珠菌药物敏感性测定简便且准确性较高的检测方法, 推荐在真菌实验室常规检测或耐药监测网使用。

**关键词:**念珠菌; 纸片扩散法; 微量肉汤稀释法; 唑类药物

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.13.012

中图法分类号:R446.5

文章编号:1673-4130(2019)13-1583-05

文献标识码:A

## Correlation between disk diffusion and microdilution methods for antifungal susceptibility testing of *Candida* species to fluconazole and voriconazole<sup>\*</sup>

ZHANG Li<sup>1,2</sup>, WANG He<sup>2</sup>, XIAO Meng<sup>1,2</sup>, XU Yingchun<sup>1,2△</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; 2. Beijing Key Laboratory for Mechanisms Research and Precision Diagnosis of Invasive Fungal Diseases, Beijing 100730, China)

**Abstract:** **Objective** To compare the CLSI disk diffusion and broth microdilution (BMD) methods for testing susceptibilities of 218 *Candida* spp. to fluconazole and voriconazole. **Methods** All the isolates were collected from patients with invasive fungal infections, and were performed susceptibility test according to CLSI M44 A2 and CLSI M27. The categorical agreement (CA) between two methods was evaluated according to the breakpoints described in CLSI M60. **Results** The CA between KB and BMD for *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* and *C. glabrata* to fluconazole was 97.6%, 95.1%, 97.4% and 90.5%, respectively. The CA between KB and BMD for *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* and *C. krusei* to voriconazole was 97.6%, 90.2%, 97.4% and 81.2%, respectively. **Conclusion** Disk diffusion method is a simple and accurate method for the detection of *Candida* susceptibility to fluconazole and voriconazole. It is recommended to be used in routine bacterial laboratory detection or drug resistance monitoring network.

**Key words:** *Candida*; disk diffusion; microdilution method; azoles drugs

随着糖皮质激素和免疫抑制剂的广泛使用、HIV 感染的流行以及器官移植的开展等因素, 侵袭性真菌感染的发病率在逐年增加, 给患者的预后和生命安全带来很大的威胁。其中念珠菌的感染尤为引人关注<sup>[1-3]</sup>。目前, 念珠菌血症已占医院血源性感染的

8%~10%, 排在院内感染性疾病的第 4 位, 念珠菌血症的总体病死率高达 40%<sup>[4-5]</sup>。感染早期选择合适的抗真菌药物对提高患者生存率至关重要<sup>[6]</sup>。不同地区和种属的念珠菌对于不同类型抗真菌药物敏感性存在差异, 并且近年来随着抗真菌药物广泛预防性使

<sup>\*</sup> 基金项目: 国家自然科学基金项目(81802049); 中央高校基本科研业务(3332018035)。

作者简介: 张丽, 女, 主管技师, 主要从事真菌实验室诊断和耐药机制等方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: xycpumch@139.com。

本文引用格式: 张丽, 王贺, 肖盟, 等. 纸片扩散法和微量肉汤稀释法检测念珠菌氟康唑和伏立康唑药物敏感性的比较[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(13): 1583-1586.

用,念珠菌耐药菌株也在不断出现<sup>[7]</sup>。临床实验室积极开展抗真菌药物体外敏感性检测及参与真菌耐药监测项目,对临床合理使用抗真菌药物具有重要的指导意义。

目前,真菌体外药物敏感性的检测方法有多种,包括微量肉汤稀释法、纸片扩散法及多种商品化试剂盒,如 ATB fungus 3 和 Etest 试条等,其中美国临床和实验室标准协会(CLSI)推荐的微量肉汤稀释法为金标准,但操作繁琐,耗时耗力,限制了其在临床中的应用<sup>[8]</sup>。CLSI M44 规范了纸片扩散法在测试真菌药物敏感性中的应用,是简便、节约成本的方法,尤其适用于大规模真菌耐药监测<sup>[9]</sup>。目前,国内外基于侵袭性感染念珠菌菌株药物敏感方法学评价较少,并且评估均基于纸片扩散法 CLSI M44-S3 和微量肉汤稀释法 CLSI M27-S4 规定的折点<sup>[10-11]</sup>。而 2018 年颁布的 CLSI M60 按照不同种念珠菌更新了种特异性折点,因此,本研究的主要目的是利用全国多中心分离的侵袭性真菌感染念珠菌,依据 CLSI M60 评价纸片扩散法测试念珠菌氟康唑和伏立康唑药物敏感性与微量肉汤稀释法的一致性<sup>[12]</sup>。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 218 株来源于侵袭性真菌耐药监测网(CHIF-NET10)的念珠菌纳入评估研究,菌株分离自 10 家医院的深部真菌感染患者。其中白念珠菌 81 株,热带念珠菌 41 株,近平滑念珠菌 38 株,光滑念珠菌 42 株和克柔念珠菌 16 株。

1.2 质控菌株 纸片扩散法和微量肉汤稀释法使用的质控菌株均为 ATCC22019 近平滑念珠菌、ATCC90028 白念珠菌和 ATCC6528 克柔念珠菌<sup>[8-9]</sup>。

1.3 方法

1.3.1 菌株鉴定 所有菌株经科马嘉显色培养基传代培养进行初步鉴定,后采用 rRNA 内转录间隔区(ITS)序列测定的方法准确鉴定到种。

1.3.2 纸片扩散法 纸片扩散法操作按照 CLSI

M44-A2 文件测定氟康唑、伏立康唑的药物敏感性<sup>[9]</sup>。在药物敏感培养基上分别贴氟康唑(25 μg)及伏立康唑(1 μg)药物敏感纸片,35 ℃ 孵育 24 h。纸片扩散法的判定折点参考 CLSI M60,具体如下,白念珠菌、热带念珠菌和近平滑念珠菌,氟康唑:敏感≥17 mm,剂量依赖性敏感 14~16 mm,耐药≤13 mm;伏立康唑:敏感≥17 mm,中介 15~16 mm,耐药≤14 mm。光滑念珠菌,氟康唑:剂量依赖性敏感≥15 mm,耐药≤14 mm。克柔念珠菌,伏立康唑:敏感≥15 mm,中介 13~14 mm,耐药≤12 mm<sup>[12]</sup>。

1.3.3 微量肉汤稀释法 微量肉汤稀释法严格按照 CLSI M27 操作,抗真菌药物浓度范围:氟康唑 0.125~64.000 μg/mL,伏立康唑 0.030~16.000 μg/mL<sup>[8]</sup>。药物敏感结果判定:根据 CLSI M60 进行判定,对于白念珠菌、热带念珠菌和近平滑念珠菌,氟康唑:敏感≤2.000 μg/mL,剂量依赖性敏感 4.000 μg/mL,耐药≥8.000 μg/mL;伏立康唑:敏感≤0.120 μg/mL,中介 0.250~0.500 μg/mL,耐药≥1.000 μg/mL。光滑念珠菌,氟康唑:剂量依赖性敏感≤32.000 μg/mL,耐药≥64.000 μg/mL。克柔念珠菌,伏立康唑:敏感≤0.500 μg/mL,剂量依赖怀敏感 1.000 μg/mL,耐药≥2.000 μg/mL<sup>[12]</sup>。

1.4 统计学处理 统计微量肉汤稀释法和纸片扩散法 2 种方法分类一致率,一致率指的是微量肉汤稀释法和纸片扩散法的判定结果一致(均为敏感、中介或耐药)的菌株占总测定株数的比率。显著错误,即微量肉汤稀释法为耐药,纸片扩散法敏感;大错误,即微量肉汤稀释法为敏感,纸片扩散法测试为耐药;小错误,即其中一种方法为中介或剂量依赖性敏感,另外一种方法测试结果为敏感或耐药。

2 结果

2.1 纸片扩散法和微量肉汤稀释法的质控菌株结果均在控,测试菌株的总体比较结果见表 1。

表 1 218 株念珠菌对氟康唑和伏立康唑的微量肉汤稀释法和纸片扩散法药物敏感结果[n(%)]

| 菌种     | n  | 药物   | 药物敏感<br>试验方法 | 敏感性判定[n(%)] |                |         | 一致率<br>(%) | 错误[n(%)] |        |        |
|--------|----|------|--------------|-------------|----------------|---------|------------|----------|--------|--------|
|        |    |      |              | 敏感          | 剂量依赖性<br>敏感/中介 | 耐药      |            | 显著错误     | 大错误    | 小错误    |
| 白念珠菌   | 81 | 氟康唑  | 微量肉汤稀释法      | 78(96.2)    | 0(0.0)         | 3(3.8)  | 97.6       | 1(1.2)   | 0(0.0) | 1(1.2) |
|        |    |      | 纸片扩散法        | 79(97.6)    | 1(1.2)         | 1(1.2)  |            |          |        |        |
|        |    | 伏立康唑 | 微量肉汤稀释法      | 77(95.0)    | 1(1.2)         | 3(3.8)  | 97.6       | 1(1.2)   | 0(0.0) | 1(1.2) |
|        |    |      | 纸片扩散法        | 79(97.6)    | 0(0.0)         | 2(2.4)  |            |          |        |        |
| 热带念珠菌  | 41 | 氟康唑  | 微量肉汤稀释法      | 33(80.5)    | 2(4.9)         | 6(14.6) | 95.1       | 0(0.0)   | 0(0)   | 2(4.9) |
|        |    |      | 纸片扩散法        | 35(85.4)    | 0(0.0)         | 6(14.6) |            |          |        |        |
|        |    | 伏立康唑 | 微量肉汤稀释法      | 32(78.0)    | 4(9.8)         | 5(12.2) | 90.2       | 0(0.0)   | 0(0)   | 4(9.8) |
|        |    |      | 纸片扩散法        | 35(85.4)    | 0(0.0)         | 6(14.6) |            |          |        |        |
| 近平滑念珠菌 | 38 | 氟康唑  | 微量肉汤稀释法      | 36(94.8)    | 1(2.6)         | 1(2.6)  | 97.4       | 0(0.0)   | 0(0.0) | 1(2.6) |
|        |    |      | 纸片扩散法        | 37(97.4)    | 0(0.0)         | 1(2.6)  |            |          |        |        |

续表 1 218 株念珠菌对氟康唑和伏立康唑的微量肉汤稀释法和纸片扩散法药物敏感结果[n(%)]

| 菌种    | n  | 药物   | 药物敏感<br>试验方法 | 敏感性判定[n(%)] |                |         | 一致率<br>(%) | 错误[n(%)] |        |         |
|-------|----|------|--------------|-------------|----------------|---------|------------|----------|--------|---------|
|       |    |      |              | 敏感          | 剂量依赖性<br>敏感/中介 | 耐药      |            | 显著错误     | 大错误    | 小错误     |
| 光滑念珠菌 | 42 | 伏立康唑 | 微量肉汤稀释法      | 37(97.4)    | 0(0.0)         | 1(2.6)  | 97.4       | 1(2.6)   | 0(0.0) | 0(0.0)  |
|       |    |      | 纸片扩散法        | 38(100.0)   | 0(0.0)         | 0(0.0)  |            |          |        |         |
|       |    | 氟康唑  | 微量肉汤稀释法      |             | 33(78.6)       | 9(21.4) | 90.5       | 0(0.0)   | 0(0.0) | 4(9.5)  |
|       |    |      | 纸片扩散法        |             | 33(78.6)       | 9(21.4) |            |          |        |         |
|       |    | 伏立康唑 | 微量肉汤稀释法      |             |                |         |            |          |        |         |
|       |    |      | 纸片扩散法        |             |                |         |            |          |        |         |
| 克柔念珠菌 | 16 | 氟康唑  | 微量肉汤稀释法      |             |                |         |            |          |        |         |
|       |    |      | 纸片扩散法        |             |                |         |            |          |        |         |
|       |    | 伏立康唑 | 微量肉汤稀释法      | 15(93.7)    | 1(6.3)         | 0(0.0)  | 81.2       | 0(0.0)   | 0(0.0) | 3(18.8) |
|       |    |      | 纸片扩散法        | 14(87.4)    | 1(6.3)         | 1(6.3)  |            |          |        |         |

2.2 2 种药物敏感方法检测氟康唑的一致率 2 种方法检测白念珠菌、热带念珠菌、近平滑念珠菌和光滑念珠菌氟康唑药物敏感性的一致率分别为97.6%、95.1%、97.4%和 90.5%，克柔念珠菌无氟康唑判定折点无法统计。白念珠菌中有 1 株耐药株(8.000 μg/mL)纸片扩散法测试为敏感(22 mm)，另有 1 株耐药菌(16.000 μg/mL)纸片扩散法测定为中介(14 mm)。1 株近平滑念珠菌氟康唑中介株(4.000 μg/mL)纸片扩散法测定为敏感(23 mm)。2 株热带念珠菌中介株纸片扩散法检测为敏感。2 株光滑念珠菌剂量依赖性敏感株检测为耐药，2 株耐药株检测为剂量依赖性敏感。白念珠菌、热带念珠菌和近平滑念珠菌具体检测的氟康唑纸片直径和最低抑菌浓度(MIC)值对应关系散点图见图 1。

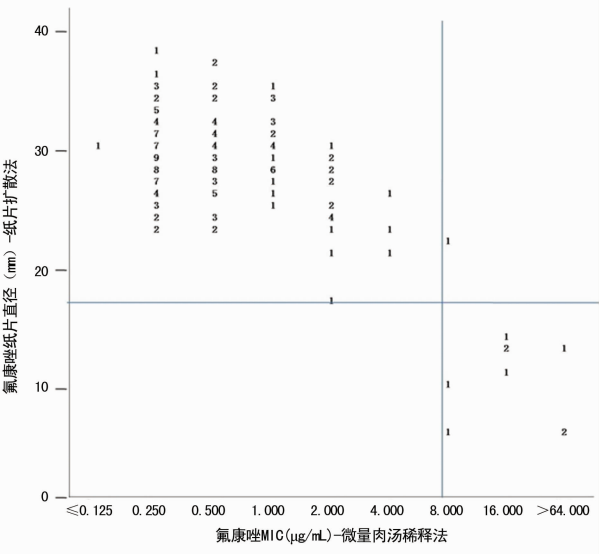


图 1 白念珠菌、热带念珠菌和近平滑念珠菌氟康唑纸片直径和 MIC 值比较散点图

2.3 2 种方法检测伏立康唑的一致率 2 种方法检测白念珠菌、热带念珠菌、近平滑念珠菌和克柔念珠菌伏立康唑药物敏感性的一致率分别为 97.6%、90.2%、97.4%和 81.2%。白念珠菌中有 1 株耐药株

(1.000 μg/mL)纸片扩散法测试为敏感(22 mm)，另有 1 株中介菌(0.500 μg/mL)纸片扩散法测定为敏感(20 mm)。1 株近平滑念珠菌氟康唑耐药株(1.000 μg/mL)纸片扩散法测定为敏感(20 mm)。3 株热带念珠菌中介株纸片扩散法测定为敏感，1 株中介株纸片扩散法测定为耐药。1 株克柔念珠菌敏感株(0.250 μg/mL)纸片扩散法检测为中介(14 mm)，1 株中介株(1.000 μg/mL)纸片扩散法检测为敏感(18 mm)，1 株中介株(0.500 μg/mL)纸片扩散法检测为耐药(10 mm)。白念珠菌、热带念珠菌和近平滑念珠菌伏立康唑具体检测纸片直径和 MIC 值对应关系散点图见图 2。

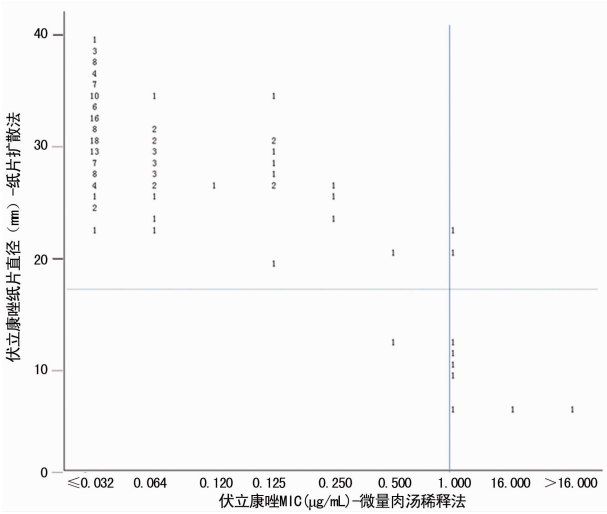


图 2 白念珠菌、热带念珠菌和近平滑念珠菌伏立康唑纸片直径和 MIC 值比较散点图

3 讨 论

随着念珠菌感染患者逐年增多，抗真菌药物尤其是氟康唑和伏立康唑作为临床治疗真菌感染的常见药物，被广泛应用于临床，但近年来出现对唑类药物不敏感的菌株<sup>[13]</sup>。临床实验室真菌药物敏感性试验对于指导临床治疗具有重要价值。另外，真菌耐药监测网检测真菌整体耐药性为了解真菌耐药性的改变

及经验使用抗真菌药物提供重要数据支撑<sup>[14]</sup>。纸片扩散法是检测念珠菌药物敏感性较为简便低成本的方法,其与微量肉汤稀释法的一致性既往有相关评价,是基于 CLSI M44 制订的折点或其他参考文献进行的分类一致率评价<sup>[15-18]</sup>。2018 年新颁布的 CLSI M60 文件对不同念珠菌制订了种特异性折点,因此,本研究主要基于全国多中心收集的侵袭性感染念珠菌,依据 CLSI M60 更新的种特异性折点进行 2 种检测方法测试氟康唑和伏立康唑一致性的比较。

本评估结果显示,除克柔念珠菌对伏立康唑、光滑念珠菌对氟康唑的一致性稍低,其余药物菌株组合的一致性均超过 95.0%。仅 3 个药物菌种组合出现显著错误,其余 16 个药物菌种组合均为小错误,无大错误出现。光滑念珠菌对氟康唑的 2 种方法药物敏感结果一致率偏低,这在既往研究中有报道,如 PFALLER 等<sup>[15]</sup>使用旧折点评估纸片扩散法中,光滑念珠菌对氟康唑一致率为 71.7%,明显低于白念珠菌(99.6%)、热带念珠菌(97.9%)和近平滑念珠菌(93.3%)。而本研究中虽然光滑念珠菌对氟康唑的一致率低于其他种,但也高达 90.5%,这与光滑念珠菌纸片扩散法新折点与微量肉汤稀释法二者相关性更高有关。另外,本研究中克柔念珠菌对伏立康唑的敏感性在 2 种方法中的一致率偏低,这在既往研究中有报道较少。

本研究基于最新 CLSI M60 文件规范的纸片扩散法折点进行评估结果显示,纸片扩散法与微量肉汤稀释法一致率较高,结果可靠。全球侵袭性耐药监测网如 ARTEMIS 和中国侵袭性真菌耐药监测网(CHIF-NET)均采用纸片扩散法测试真菌药物敏感性<sup>[7,14,19]</sup>。CHIF-NET 连续 5 年多中心的数据显示白念珠菌氟康唑耐药率为 0.5%,与 ARTEMIS 结果相近(1.4%)<sup>[4,19]</sup>。而国内单中心报道普遍偏高,如在某医院报道中白念珠菌对氟康唑的耐药率高达 59.8%,显著高于真菌耐药监测网整体水平,推测可能是实验人员药物敏感读数偏大,尤其是念珠菌药物敏感的拖尾现象容易导致人员将敏感菌株判定为耐药<sup>[20]</sup>。纸片扩散法药物敏感试验中唑类药物须以菌落生长明显抑制处为测量边界,忽略边缘小菌落或抑菌环内生长的菌落。因此,纸片扩散法测试结果的正确读取是报告准确真菌敏感性结果的重要保证。

#### 4 结 论

纸片扩散法药物敏感试验方法在真菌药物敏感检测中,因操作方便、成本较低、结果与微量肉汤稀释法一致率高,易于在临床真菌实验室开展,也可作为真菌耐药监测的重要方法。但需要注意的是,读取药物敏感结果人员需要进行培训,避免将敏感结果判定为耐药。

#### 参考文献

[1] ANTINORI S, NEBULONI M, MAGNI C, et al. Trends

in the postmortem diagnosis of opportunistic invasive fungal infections in patients with AIDS: a retrospective study of 1,630 autopsies performed between 1984 and 2002[J]. Am J Clin Pathol, 2009, 132(2): 221-227.

- [2] KONTOYIANNIS D P, MARR K A, PARK B J, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001–2006: overview of the Transplant-Associated infection surveillance network (TRANSNET) database[J]. Clin Infect Dis, 2010, 50(8): 1091-1100.
- [3] PFALLER M A, DIEKEMA D J. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem[J]. Clin Microbiol Rev, 2007, 20(1): 133-163.
- [4] WISPLINGHOFF H, EBBERS J, GEURTZ L, et al. Nosocomial bloodstream infections due to *Candida* spp. in the USA: species distribution, clinical features and antifungal susceptibilities[J]. Int J Antimicrob Agents, 2014, 43(1): 78-81.
- [5] WENZEL P R. Nosocomial candidemia: risk factors and attributable mortality[J]. Clin Infect Dis, 1995, 20(6): 1531-1534.
- [6] GAREY K W, REGE M, PAI M P, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study[J]. Clin Infect Dis, 2006, 43(1): 25-31.
- [7] XIAO M, FAN X, CHEN S C, et al. Antifungal susceptibilities of *Candida glabrata* species complex, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* species complex and *Candida tropicalis* causing invasive candidiasis in China: 3 year National surveillance[J]. J Antimicrob Chemother, 2015, 70(3): 802-810.
- [8] Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts: CLSI M27[S]. 4th ed. Wayne, PA: CLSI, 2017.
- [9] Clinical and Laboratory Standards Institute. Method for antifungal disk diffusion susceptibility testing of yeasts; approved guideline—second edition: CLSI M44-A2 [S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2009.
- [10] Clinical and Laboratory Standards Institute. Zone diameter interpretive standards, corresponding minimal inhibitory concentration (MIC) interpretive breakpoints, and quality control limits for antifungal disk diffusion susceptibility testing of yeasts; informational supplement: CLSI M44-S3[S]. 3rd ed. Wayne, PA, USA: CLSI, 2009.
- [11] Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; Fourth informational supplement: CLSI M27-S4[S]. 4th ed. Wayne, PA, USA: CLSI, 2012.
- [12] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antifungal susceptibility testing of yeasts: CLSI M60[S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2018.
- [13] PAPPAS P G, KAUFFMAN C A, ANDES D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the infectious diseases (下转第 1591 页)

参考文献

[1] DE HAAS M, THURIK F F, KOELEWIJN J M, et al. Haemolytic disease of the fetus and newborn[J]. Vox Sang, 2015, 109(2): 99-113.

[2] BHUVA D K, VACHHANI J H. Red cell alloimmunization in repeatedly transfused patients[J]. Asian J Transfus Sci, 2017, 11(2): 115-120.

[3] ZALPURI S, ZWAGINGA J J, LE CESSIE S, et al. Red blood-cell alloimmunization and number of red-blood-cell transfusions[J]. Vox Sang, 2012, 102(2): 144-149.

[4] 袁咏梅, 刘和录, 何亚, 等. 孕期效价变化的连续监测及 ABO 新生儿溶血病发病各因素的相关性研究[J]. 中国输血杂志, 2014, 27(3): 291-293.

[5] SIDHU M, BALA R, AKHTAR N, et al. Prevalence, specificity and titration of red cell alloantibodies in multiparous antenatal females at a tertiary care centre from north india[J]. Indian J Hematol Blood Tran, 2016, 32(3): 307-311.

[6] 伍昌林, 党鑫堂, 朱奕, 等. 孕妇血型同种抗体特征及 Rh-CcEe 配型输血分析[J]. 临床检验杂志, 2018, 36(12): 942-944.

[7] HENDRICKSON J E, TORMEY C A, SHAZ B H. Red blood cell alloimmunization mitigation strategies [J]. Transfus Med Rev, 2014, 28(3): 137-144.

[8] ISHIDA A, OHTO H, YASUDA H, et al. Anti-M antibody induced prolonged anemia following hemolytic disease of the newborn due to erythropoietic suppression in 2 siblings[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2015, 37(6): e375-377.

[9] GEORGE A A, SIMON C D. Anti-c (Little c) IgM: an uncommonly observed but expected phenomenon[J]. Lab Med, 2014, 45(4): e142-145.

[10] COHEN D N, JOHNSON M S, LIANG W H, et al. Clinically significant hemolytic disease of the newborn secondary to passive transfer of anti-D from maternal RhIG[J]. Transfusion, 2014, 54(11): 2863-2866.

[11] JAKOBSEN M A, NIELSEN C, SPROGE U. A case of high-titer anti-D hemolytic disease of the newborn in which late onset and mild course is associated with the D variant, RHD-CE(9)-D[J]. Transfusion, 2014, 54(10): 2463-2467.

[12] ELHENCE P, SACHAN D, VERMA A, et al. Late onset neonatal anaemia due to maternal anti-Kp(b) induced haemolytic disease of the newborn[J]. Transfus Apher Sci, 2012, 47(3): 247-250.

[13] KIM Y A, MAKAR R S. Detection of fetomaternal hemorrhage[J]. Am J Hematol, 2012, 87(4): 417-423.

[14] THAKRAL B, MALHOTRA S, SALUJA K, et al. Hemolytic disease of newborn due to anti-Jk b in a woman with high risk pregnancy[J]. Transfus Apher Sci, 2010, 43(1): 41-43.

[15] LI B J, JIANG Y J, YUAN F, et al. Exchange transfusion of least incompatible blood for severe hemolytic disease of the newborn due to anti-Rh17[J]. Transfus Med, 2010, 20(1): 66-69.

(收稿日期: 2019-01-06 修回日期: 2019-03-12)

(上接第 1586 页)

society of America[J]. Clin Infect Dis, 2009, 48(5): 503-535.

[14] WANG H, XIAO M, CHEN S C, et al. In vitro susceptibilities of yeast species to fluconazole and voriconazole as determined by the 2010 National China hospital invasive fungal surveillance net (CHIF-NET) study[J]. J Clin Microbiol, 2012, 50(12): 3952-3959.

[15] PFALLER M, HAZEN K C, MESSER S, et al. Comparison of results of fluconazole disk diffusion testing for Candida species with results from a central reference laboratory in the Artemis global antifungal surveillance program[J]. J Clin Microbiol, 2004, 42(8): 3607-3612.

[16] PFALLER M, BOYKEN L, MESSER S, et al. Comparison of results of voriconazole disk diffusion testing for Candida species with results from a central reference laboratory in the Artemis global antifungal surveillance program[J]. J Clin Microbiol, 2005, 43(10): 5208-5213.

[17] NOAKE T, KURIYAMA T, WHITE P L, et al. Antifungal susceptibility of candida species using the clinical and laboratory standards institute disk diffusion and broth microdilution methods[J]. J Chemotherap, 2007, 19(3): 283-287.

[18] ESPINEL-INGROFF A, CANTON E, GIBBS D, et al. Correlation of Neo-Sensitabs tablet diffusion assay results on three different Agar media with CLSI broth microdilution M27-A2 and disk diffusion M44-A results for testing susceptibilities of candida spp. and cryptococcus neoformans to amphotericin B, caspofungin, fluconazole, itraconazole, and voriconazole[J]. J Clin Microbiol, 2007, 45(3): 858-864.

[19] PFALLER M A, DIEKEMA D J, GIBBS D L, et al. Results from the ARTEMIS DISK global antifungal surveillance study, 1997 to 2007: a 10. 5-year analysis of susceptibilities of Candida species to fluconazole and voriconazole as determined by CLSI standardized disk diffusion [J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(1): 1366-1377.

[20] 张丽君, 王博. 念珠菌对临床常用抗真菌药物的耐药性分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(9): 694-695.

(收稿日期: 2019-01-08 修回日期: 2019-03-14)