论著·临床研究

孕妇产前血型不规则抗体分布及其与非 ABO-HDN 发生率的相关性研究*

袁咏梅[1],吴晓洋[1],李　娴[1],杨庆伟[1],陈宝娜[1],伍昌林[2△]
(1. 深圳市宝安区沙井人民医院输血科,广东深圳 518104;2. 深圳市第二人民医院输血科,广东深圳 518035)

摘　要:目的　分析孕妇产前不规则抗体阳性率、类型及其分布特征,探讨血型不规则抗体与非 ABO 血型系统引起的新生儿溶血病(ABO-HDN)的相关性及临床意义。**方法**　回顾性分析 2010 年 1 月至 2018 年 12 月在深圳市宝安区沙井人民医院就诊的 24 522 例孕妇的不规则抗体筛选、鉴定结果及非 ABO-HDN 与血清总胆红素水平,分析不规则抗体阳性孕妇的同种抗体特征及其与非 ABO-HDN 发生率和严重程度的相关性。**结果**　该院 24 522 例孕妇产前不规则抗体阳性共 177 例,不规则抗体阳性率为 0.59%,其中 Rh 血型 132 例(74.5%),MNS 血型 24 例(13.6%),Kidd 血型 5 例(2.8%),Duffy 血型 4 例(2.3%),Diego 血型 1 例(0.56%),Lewis 血型 1 例(0.56%),多血型混合抗体 5 例[2.8%,其中抗-M 合并抗-D 3 例,抗-Jk(a)合并抗-E 2 例],其他无法鉴定抗体 5 例(2.8%,包括自身抗体)。在不规则抗体阳性孕妇中,2 胎及 2 胎以上孕妇不规则抗体阳性率(75.1%)明显高于初胎孕妇(25.9%);有输血史孕妇阳性率(55.9%)高于无输血史的孕妇(44.1%);有妊娠史孕妇阳性率(68.4%)明显高于无妊娠史孕妇 (31.6%);不同孕妇之间差异均有统计学意义($P<0.05$)。非 ABO-HDN 共计 28 例,其中 Rh 血型 23 例(82.0%),MNS 血型 2 例(7.1%),Kidd 血型 1 例(3.8%),多系统混合抗体 2 例(7.1%)。孕妇产前不规则抗体效价与血清总胆红素无相关性($P>0.05$),但确诊的非 ABO-HDN 患儿游离抗体效价与血清总胆红素呈正相关($P<0.05$)。**结论**　孕妇产前不规则抗体的阳性率与生育史或输血史相关,Rh 血型不规则抗体阳性率占比最高,非 ABO-HDN 严重程度与新生儿抗体效价相关,孕妇 RhCcEe 配血输血及产前不规则抗体筛查与干预对预防孕妇同种免疫发生具有重要意义。

关键词:产前诊断;　血型不规则抗体;　非 ABO-HDN 发生率;　预防措施
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.13.013　　**中图法分类号:**R714,R446
文章编号:1673-4130(2019)13-1587-05　　**文献标识码:**A

Distribution of prenatal irregular antibodies of pregnant women and its correlation with the incidence of non-ABO-HDN*

YUAN Yongmei[1],*WU Xiaoyang*[1],*LI Xian*[1],*YANG Qingwei*[1],*CHEN Baona*[1],*WU Changlin*[2△]
(1. *Department of Blood Transfusion*,*Shajing People's Hospital*,*Baoan District*,*Shenzhen*,*Guangdong* 518104,*China*;2. *Department of Blood Transfusion*,*Shenzhen Second People's Hospital*,*Shenzhen*,*Guangdong* 518035,*China*)

Abstract:Objective　To analyze the positive rate,types and distribution characteristics of prenatal irregular antibodies of pregnant women in the hospital in recent years,and to explore the correlation and clinical significance between blood group irregular antibodies and non-ABO-HDN. **Methods**　The results of screening and identification of irregular antibodies,non-ABO-HDN and serum total bilirubin were studied retrospectively in 24 522 pregnant women who visited the Shajing People's Hospital from January 2010 to December 2018. The characteristics of alloantibodies in pregnant women with positive irregular antibodies and their correlation with the incidence and severity of non-ABO-HDN were analyzed. **Results**　In this hospital,177 prenatal irregular antibodies were positive in 24 522 pregnant women. The positive rate of irregular antibodies was 0.59%. Among them,132 (74.5%) were Rh blood,24 (13.6%) were MNS blood,5 (2.8%) were Kidd blood,4 (2.3%) were Duffy blood,1 (0.56%) was Diego blood,1 (0.56%) was Lewis blood,and 5 (2.8%) were

* **基金项目:**深圳市科技计划项目(JCYJ20160428101440065);深圳市第二人民医院临床研究项目(20173372w0829)。
作者简介:袁咏梅,女,副主任技师,主要从事临床输血方面的研究。　△　**通信作者**,E-mail:wuchlin@126.com。
本文引用格式:袁咏梅,吴晓洋,李娴,等. 孕妇产前血型不规则抗体分布及其与非 ABO-HDN 发生率的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志,2019,40(13):1587-1591.

mixed antibodies (3 cases anti-M combined with anti-D, 2 cases anti-Jk(a) combined with anti-E), the other 5 cases (2.8%) could not be determined antibodies (including autoantibodies). In the irregular antibody positive pregnant women, the positive rate of irregular antibodies in pregnant women with 2 or more pregnancies was 75.1%, which was significantly higher than that of irregular antibodies in first-trimester pregnant women (25.9%); the positive rate of pregnant women with transfusion history (55.9%) was higher than that of pregnant women without transfusion history (44.1%); the positive rate of pregnant women with pregnancy history (68.4%) was significantly higher than that of pregnant women without pregnancy history (31.6%); there were significant differences among different pregnant women ($P<0.05$). There were 28 cases of non-ABO-HDN, including 23 cases of Rh blood (82.0%), 2 cases of MNS blood (7.1%), 1 case of Kidd blood (3.8%) and 2 cases of mixed multi-antibodies (7.1%). Prenatal irregular antibody titers of pregnant women were not correlated with serum total bilirubin ($P>0.05$), but the titers of free antibodies of non-ABO-HDN children were positively correlated with serum total bilirubin ($P<0.05$). **Conclusion**　The positive rate of prenatal irregular antibodies in pregnant women is related to the childbirth history or transfusion history. The positive rate of Rh irregular antibodies is the highest. The severity of non-ABO-HDN is related to the effect of neonatal alloantibodies. It is of great significance to prevent the occurrence of alloimmunity in pregnant women by RhCcEe matched transfusion and screening and intervention of prenatal irregular antibodies.

Key words: prenatal diagnosis;　blood group irregular antibodies;　non-ABO-HDN incidence rate;　preventive measures

新生儿溶血病(HDN)是由于母婴血型不合所引起的胎儿或新生儿免疫性疾病。患儿母亲体内不存在胎儿的某些父源性红细胞血型抗原,当胎儿红细胞通过胎盘进入母体循环或母体通过输血等其他途径接触这些抗原后,母体被该抗原致敏,产生相应抗体。当此抗体经胎盘进入胎儿血液循环时,则会与胎儿红细胞膜表面相应抗原结合,结合了上述抗体的红细胞在单核-巨噬细胞系统中被巨噬细胞及自然杀伤细胞释放的溶酶体酶溶解破坏,进而导致溶血[1-2]。临床工作中 ABO 血型系统引起的 HDN(ABO-HDN)较多,但病情较轻,对非 ABO-HDN 较少,但通常病情较重[3]。本研究团队曾开展了对 ABO-HDN 的研究,并得出了相关结论[4]。本研究拟对孕妇产前血型不规则抗体的阳性率、特异性以及非 ABO-HDN 发生率进行回顾性研究,为降低孕妇的妊娠风险,为预防或减少非 ABO-HDN 的发生提供数据支持。

1　资料与方法

1.1　一般资料　　收集深圳市宝安区沙井人民医院 2010 年 1 月至 2018 年 12 月就诊的 24 522 例孕妇的临床产前资料,孕妇平均年龄 28.6 岁;回顾分析产前或产后血型不规则抗体筛查与鉴定结果以及非 ABO-HDN 的抗体类型。分析孕妇血型同种抗体的阳性率与抗体特征。比较观察的主要指标:(1)分析 2 胎及 2 胎以上的孕妇不规则抗体阳性率,有输血史的孕妇阳性率与无输血史的孕妇阳性率,有妊娠史的孕妇阳性率与无妊娠史孕妇阳性率。(2)比较分析非 ABO-HDN 患儿血型同种抗体阳性率及抗体特征。(3)分析非 ABO-HDN 患儿、母亲抗体效价与溶血严重程度的相关性。

1.2　仪器与试剂　不规则抗体筛查红细胞 1(上海血液,中国),不规则抗体筛查细胞 2(Diagnostic Grifols, S. A,西班牙),不规则抗体鉴定谱细胞(Diagnostic Grifols, S. A,西班牙),血清学离心机(久保田,日本)、抗人球卡(Ortho,美国),卡式专用离心机(ORTHO workstation,美国),均按试剂使用说明书操作。

1.3　血液免疫检测方法　孕妇产前血型免疫检测:微柱凝胶卡法分析血型不规则抗体,血型不规则抗体阳性孕妇进行血型抗体鉴定,根据谱细胞反应格局表确定血型不规则抗体特异性;对于孕妇生育后新生儿胆红素及临床表现,高胆红素患儿利用凝胶卡法诊断 HDN,根据 HDN 3 项试验结果确诊,同时对新生儿不规则抗体进行筛选与鉴定。所有检测方法均按产品说明书与操作规程要求进行。

1.4　统计学处理　运用 SPSS18.0 软件分析,计数资料以率(%)表示,两样本率的比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　　果

2.1　孕妇产前不规则抗体阳性率及其特征　分析 2010－2018 年在深圳市宝安区沙井人民医院就诊的 24 522例孕妇产前诊断时不规则抗体的筛选及鉴定结果显示,不规则抗体阳性孕妇共 177 例,不规则抗体阳性率为 0.59%,其中 Rh 血型系统 132 例(74.5%),MNS 血型 24 例(13.6%),Kidd 血型 5 例(2.8%),Duffy 血型 4 例(2.3%),Diego 血型 1 例(0.6%),Lewis 血型 1 例(0.6%),多血型系统混合抗体 5 例[2.8%,其中抗-M 合并抗-D 3 例,抗-Jk(a)合

并抗-E 2 例],其他无法确定抗体 5 例(2.8%,包括自身抗体),见表 1。

表 1　孕妇产前血型不规则抗体阳性率及其分布特征

不规则抗体特异性	n	阳性率(%)
Rh 血型	132	74.5
抗-D	72	
抗-C	11	
抗-D+抗-C	3	
抗-E	32	
抗-c	8	
抗-E+抗-c	3	
抗-Ce 复合抗体	2	
抗-cE 复合抗体	1	
MNS 血型	24	13.6
抗-M	22	
抗-S	2	
Kidd 血型	5	2.8
抗-Jk(a)	4	
抗-Jk(b)	1	
Duffy 血型	4	2.3
抗-Fya		
Lewis 血型	1	0.6
抗-Le(a)		
Diego 血型	1	0.6
抗-Dia		
多血型混合抗体	5	2.8
抗-M 合并抗-D	3	
抗-Jk(a)合并抗-E	2	
其他无法确定抗体	5	2.8

2.2　产前不规则抗本阳性孕妇的临床资料分析　分析 2010－2018 年深圳市宝安区沙井人民医院 177 例血型不规则抗体阳性孕妇的临床资料,结果显示,2 胎及 2 胎以上的孕妇不规则抗体阳性率(75.1%)明显高于初胎孕妇不规则抗体阳性率(25.9%);有输血史的孕妇阳性率(55.9%)高于无输血史的孕妇阳性率(44.1%),有妊娠史的孕妇阳性率(68.4%)明显高于无妊娠史孕妇阳性率(31.6%);不同孕妇之间差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3　177 例产前诊断不规则抗体阳性孕妇导致非 ABO-HDN 发生率的比较　分析 2010－2018 年在深圳市宝安区沙井人民医院产前孕检且在该院生育的新生儿中,共计 28 例新生儿发生非 ABO-HDN,其中 Rh 血型 23 例(82%),MNS 血型 2 例(7.1%),Kidd 血型 1 例(3.8%),多系统混合抗体 2 例(7.1%)。见表 3。

表 2　177 例血型不规则抗体阳性孕妇的临床资料分析

项目	不规则抗体阳性例数(n)	阳性比例(%)
生育史		
初胎	44	24.9
2 胎及以上	133	75.1[a]
输血史		
无输血史	78	44.1
有输血史	99	55.9[a]
妊娠史		
无妊娠史	56	31.6
有妊娠史	121	68.4[a]

注:与另一组比较,[a]$P<0.05$

表 3　145 例产前诊断不规则抗体阳性孕妇导致非 ABO-HDN 发生率比较

抗体类型	母亲抗体阳性(n)	确诊 HDN 患儿(n)	HDN 发生率(%)
Rh 血型	132	23	17.42
MNSs 血型	24	2	8.33
Kidd 血型	5	1	20.00
Duffy 血型	4	0	0.00
Lewis 血型	1	0	0.00
Diego 血型	1	0	0.00
多血型混合抗体	5	2	40.00
其他不确定抗体	5	0	0.00

2.4　非 ABO-HDN 患儿血型不规则抗体效价与 HDN 严重程度的相关性分析　分析 2010－2018 年深圳市宝安区沙井人民医院孕妇产前血型同种抗体效价、HDN 确诊后新生儿游离抗体效价与 HDN 患儿总胆红素的相关性,结果表明,孕妇产前不规则抗体效价与新生儿血清总胆红素无相关性,但确诊的非 ABO-HDN 患儿游离抗体效价与血清总胆红素呈正相关关系($P<0.05$);同时发现混合抗体可能易导致 HDN 的发生。见表 4。

表 4　28 例非 ABO-HDN 患儿血型同种抗体的效价与 HDN 严重程度相关分析

抗体特征	n	孕妇产前抗体效价		新生儿游离抗体效价		总胆红素(TSB)平均值(μmol/L)
		≤1∶32	>1∶32	≤1∶32	>1∶32	
抗-D	16	12	4	7	9	285.0
抗-E	3	3	1	2	2	212.0

续表 4　28 例非 ABO-HDN 患儿血型同种抗体的效价与 HDN 严重程度相关分析

抗体特征	n	孕妇产前抗体效价		新生儿游离抗体效价		总胆红素(TSB)平均值(μmol/L)
		≤1∶32	>1∶32	≤1∶32	>1∶32	
抗-D+C	2	0	2	0	2	167.2
抗-C	1	1	0	1	0	258.3
抗-cE	1	1	0	1	0	258.5
抗-M	2	1	1	0	2	186.0
抗-Jk(a)	1	1	0	1	0	218.5
抗-M 并抗-D	1	0	1	1	0	322.4
抗-Jk(a)并抗-E	1	0	1	1	0	286.2

3　讨　　论

目前，人类已经发现 300 多种血型抗原，其中多个系统可致 HDN，而以 ABO、Rh 血型不合所导致的溶血为最常见。在我国 Rh(-)人群约占 0.03%，远低于白种人的 15.00%，故临床上以 ABO 血型不合的发生率最高，其中以母/子血型 O/A(B)组合的 HDN 最为常见。随着抗 D 免疫球蛋白在临床的广泛应用，西方发达国家 Rh 溶血病的发生率和死亡率均明显下降。ABO-HDN 主要临床表现为早期出现黄疸、轻度贫血，一般认为其病情不及 Rh-HDN 危重[3]。但近年临床工作发现，除 ABO、Rh 血型外，其他血型或合并 2 种血型同种抗体共同导致非 ABO-HDN 逐渐引起临床关注。

婴血型不合产生的同种抗体可引起胎儿或新生儿同种免疫反应，女性在妊娠等因素影响下可能产生血型同种抗体，异体输血也可引起血型同种抗体的产生[5]。研究认为多次输血或大量输血产生同种抗体的概率高达 15%，随着输血量和输血次数的增加，不规则抗体产生的概率也升高[6]。因此，孕妇血型同种抗体的分析对预防 HDN 发生具有重意义。

不同地区人群血型分布不同，孕妇同种抗体的特征也可能存在差异[7]。国内研究者对孕妇进行不规则抗体分析，发现 Rh 血型所占比例约为 80%，并随输血次数与妊娠次数的增长而增长[8]；国外的研究结果不完全相同，但在同种抗体阳性率的比例方面，Rh 血型占比均是最高的[8-10]。回顾性分析深圳地区孕妇不规则抗体阳性率为 0.59%，其中 Rh 血型系统占 74.5%，MNS 血型占 13.6%，Kidd 血型占 2.8%，Duffy 血型占 2.3%，Diego 血型占 0.56%，Lewis 血型占 0.56%，多血型混合抗体占 2.8%，2.8%为其他无法确定抗体(包括自身抗体)。因此，Rh 抗体是深圳地区导致非 ABO-HDN 最常见的抗体。

Rh(E)阴性患者输入 E 抗原阳性血液或妊娠接受 E 抗原刺激后易产生抗-E；从我国 Rh 抗原分布情况来看，CCDee 表现型占 43.0%，理论上抗-E 为最常见抗体[11-12]。但临床工作中对 RhC/c 和 RhE/e 抗原的关注度远不及 RhD，RhCcEe 抗原目前为非常规检测项目，多数患者输血前未进行 E、c 抗原检测，也是抗-E 较高的原因之一。本研究项目组前期对深圳地区输血患者进行 RhCcEe 血型鉴定，Rh(E)抗原阳性率为 48.5%，表明 Rh(E)抗原阴性率超过50.0%[13]，因此，建议在输血前对孕妇进行 RhCcEe 抗原常规检测，尽量为患者提供 RhCcEe 抗原相同的血液成分，从而减少孕妇输血引起的同种免疫[14]。

二胎政策实施后，因再次免疫产生同种抗体概率增高，孕妇血型免疫抗体可通过胎盘屏障影响母胎健康，有些抗体可引起胎儿和新生儿贫血或围生期死亡，有些抗体可能引发非 ABO-HDN，有些抗体可能给母亲或婴儿及时用血带来配型困难[15]。因此，本研究回顾分析近年深圳市宝安区沙井人民医院血型抗体阳性孕妇的资料发现，不规则抗体阳性率比较，2 胎及 2 胎以上的孕妇不规则抗体阳性率明显高于初胎孕妇不规则抗体阳性率，有输血史的孕妇高于无输血史的孕妇，由此说明输血史或孕产史可能是血型同种抗体产生或导致非 ABO-HDN 的重要因素。

深圳市宝安区沙井人民医院 28 例非 ABO-HDN 结果分析显示，Rh-HDN 23 例(82.0%)，是引起非 ABO-HDN 最多的血型系统，同时发现 1 例抗-cE 的 RhCE 复合抗体引起的 HDN，需引起同行的重视。此外，分析发现 2 例混合抗体导致的 HDN，这 2 例 HDN 患儿胆红素均较高，溶血症状较重。比较分析发现孕妇产前不规则抗体效价与新生儿血清总胆红素无相关性，但确诊的非 ABO-HDN 患儿游离抗体效价与血清总胆红素呈正相关关系；同时，发现混合抗体可能易导致 HDN 发生，但由于研究病例数较少，需扩大样本数并延长跟综时间。

4　结　　论

根据本研究项目组对孕妇不规则抗体的特异性分析和非 ABO-HDN 患儿血型不规则抗体的比较研究显示，根据 RhCcEe 配型输血与孕妇产前定期不规则抗体筛查，制订孕妇血型抗体免疫风险管理方案，将有助于降低孕妇妊娠风险，提高孕妇生育质量与安全，对预防非-ABO-HDN 的发生，具有十分重要的意义。

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 RhCcEe 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)