

论著·临床研究

早孕期唐氏综合征和 18-三体综合征一站式产前筛查的结果分析*

许遵鹏¹,李 蓓²,孙 茜¹

(广州市妇女儿童医疗中心:1. 产前诊断中心;2 儿童早期发展门诊,广东广州 510623)

摘要:**目的** 分析早孕期一站式筛查法进行唐氏综合征和 18-三体综合征产前筛查的效率,为临床咨询提供参考依据。**方法** 回顾分析 2011 年 1 月至 2017 年 12 月间进行早孕期一站式产前筛查的结果,通过筛查阳性率、检出率和阳性预测值评价早孕期一站式筛查法的筛查效率。**结果** 107 406 例孕妇中筛查出唐氏综合征和 18-三体综合征高风险病例分别为 3 284 例和 382 例,筛查阳性率分别为 3.1%和 0.4%。经最终妊娠结局显示唐氏综合征妊娠 111 例,检出率为 86.5%,阳性预测值 2.9%;高龄组和低龄组唐氏综合征检出率分别为 97.9%和 78.1%,两者差异有统计学意义($P=0.003$)。18-三体综合征妊娠 33 例,检出率为 75.8%,阳性预测值为 6.5%;高龄组和低龄组 18-三体综合征检出率分别为 81.3%和 70.6%,两者差异无统计学意义($P=0.758$)。**结论** 早孕期一站式筛查法可以有效检出唐氏综合征和 18-三体综合征妊娠,早孕期筛查应以一站式筛查法为首选方法。所有年龄段人群均应先进行一站式产前筛查,将有利于降低有创检查率和胎儿流产率及降低成本。

关键词:早孕期; 颈后透明带厚度; 一站式产前筛查; 唐氏综合征; 18-三体综合征

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.20.015 **中图法分类号:**R714.51

文章编号:1673-4130(2019)20-2494-05 **文献标识码:**A

Analysis of the results of one-stop prenatal screening for Down's syndrome and trisomy 18 syndrome in early pregnancy*

XU Zunpeng¹,LI Bei²,SUN Qian¹

(1. Department of Prenatal Diagnosis Center;2. Department of Early Childhood Development Clinic,Guangzhou Women and Children Medical Center,Guangzhou,Guangdong 510623,China)

Abstract: Objective To analyze the efficiency of one-stop screening for Down's syndrome(DS) and trisomy 18 syndrome in early pregnancy, and to provide reference for clinical consultation. **Methods** The results of one-stop prenatal screening in early pregnancy from January 2011 to December 2017 were retrospectively analyzed. The screening efficiency of one-stop prenatal screening in early pregnancy was evaluated by screening positive rate, detection rate and positive predictive value. **Results** Among 107 406 pregnant women, 3 284 and 382 high-risk cases of DS and trisomy 18 syndrome were screened, and the positive rates of screening were 3.1% and 0.4% respectively. The final pregnancy outcome showed 111 DS pregnancies, the detection rate was 86.5%, the positive predictive value was 2.9%. The detection rate of DS in the elderly group and the younger group was 97.9% and 78.1%, respectively. There was a significant difference between the two groups ($P=0.003$). The positive predictive value of trisomy 18 syndrome was 6.5%. The detection rate of trisomy 18 syndrome was 81.3% in the older group and 70.6% in the younger group. There was no significant difference between the two groups ($P=0.758$). **Conclusion** One-stop screening in early pregnancy can effectively detect DS and trisomy 18 pregnancy. One-stop screening should be the first choice in early pregnancy screening. All age groups should first carry out one-stop prenatal screening, which will help to reduce the rate of invasive screening and fetal abortion and reduce costs.

Key words: early pregnancy; posterior cervical zona pellucida thickness; one-stop prenatal screening; Down syndrome; trisomy 18 syndrome

* 基金项目:广东省科技计划项目(2017ZC0381)。

作者简介:许遵鹏,男,主任技师,主要从事唐氏综合征等产前筛查及诊断方面的研究。

本文引用格式:许遵鹏,李蓓,孙茜.早孕期唐氏综合征和 18-三体综合征一站式产前筛查的结果分析[J].国际检验医学杂志,2019,40

早孕期“一站式”产前筛查法又称早孕期联合筛查法,是将胎儿颈后透明带厚度(NT)结合孕妇血清妊娠相关蛋白 A(PAPPA)、游离人绒毛膜促性腺激素 B 亚单位(free β -hCG)进行早孕期唐氏综合征(DS)和 18-三体综合征产前筛查的方法。由于联合筛查法对胎儿 DS 的产前筛查有较高的检出率,故在国外已作为常规筛查方法广泛应用于临床^[1-4]。我国由于医疗技术存在较大差异和资源分布不均等因素的影响,目前仍以中孕期血清三联筛查法[甲胎蛋白(AFP)、人绒毛膜促性腺激素(hCG)或游离 β -hCG 和游离雌三醇(uE3)]作为主要的产前筛查模式,只有少部分城市和单位能够开展早孕期“一站式”筛查^[5-8]。现对广州市妇女儿童医疗中心产前诊断中心(下称本院)2011 年 1 月至 2017 年 12 月早孕期一站式产前筛查结果进行回顾性分析,明确广州地区早孕期一站式产前筛查法在 DS 和 18-三体综合征的筛查效率,为广泛开展该筛查方法提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2011 年 1 月至 2017 年 12 月期间在本院进行产前筛查单胎妊娠孕妇共 107 406 例,年龄 14.1~47.9 岁,平均(29.3 $\pm$ 4.1)岁,其中预产年龄<35 岁为低龄组共 94 678 例,占 88.15%(94 678/107 406);预产年龄 $\geq$ 35 岁为高龄组,共 12 728 例,占 13.44%(12 728/107 406)。另收集 107 262 例健康孕妇为对照组,平均 29.8 岁。

1.2 筛查指标及方法 超声筛查指标包括胎儿头臀长(CRL)和 NT 值,血清学指标包括孕妇血清 PAPPA、free β -hCG 的浓度,自然分娩以胎儿 CRL 推算胎儿孕周,辅助生殖方式以植入时间推算胎儿孕周。在孕 11⁺⁰~13⁺⁶ 周通过超声检查测量胎儿 CRL 和 NT 厚度,同时抽取孕妇静脉血 3 mL,3 500 r/min 离心分离血清,血清标本 4℃ 保存或-20℃ 长期贮存,5 d 内完成检测。采用时间分辨荧光免疫分析技术检测孕妇血清 PAPPA、free β -hCG 的浓度,检测仪器 Wallac AutoDELFIA 1235 型全自动时间分辨免疫荧光检测仪和试剂盒均为芬兰 Perkin Elmer 公司产品。

1.3 高风险判断标准 使用 lifecycle 专用风险评估软件进行 DS 和 18-三体综合征风险评估,计算胎儿患 DS 和 18-三体综合征的风险值。DS 高风险截断值为 1:270, $\geq$ 1:270 为高风险;18-三体综合征高风险截断值为 1:350, $\geq$ 1:350 为高风险。

1.4 筛查高风险孕妇的咨询 对筛查高风险孕妇,通过电话方式及时通知孕妇回本院进行产前咨询。进行绒毛取样或羊膜腔穿刺抽取羊水,进行胎儿染色体核型分析。所有筛查孕妇均通过产前诊断结果和电话等方式进行妊娠结局随访,仅对资料齐全的病例纳入本研究。

1.5 统计学处理 血清 PAPPA、free β -hCG 浓度值和 NT 的测定值转化为 MoM 表示,各指标 MoM 组

间差异比较采用 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料用率表示,组间比较采用 χ^2 检验,所有数据通过 SPSS19.0 软件进行分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 107 406 例孕妇 DS 和 18-三体综合征胎儿的筛查结果 107 406 例孕妇 DS 筛查阳性 3 284 例,筛查阳性率为 3.1%;经最终妊娠结局显示 DS 妊娠 111 例,发病率为 1/967;其中检出 96 例,漏诊 15 例,检出率为 86.5%(96/111),阳性预测值为 2.9%(96/3 284),阴性预测值为 99.98%(104 107/104 122)。18-三体综合征筛查阳性 382 例,筛查阳性率为 0.4%;经最终妊娠结局显示 18-三体综合征妊娠 33 例,发病率为 1/3255;其中检出 25 例,漏诊 8 例,检出率为 75.8%(25/33),阳性预测值为 6.5%(25/382),阴性预测值为 99.99%(107 016/107 024)。

2.2 不同预产年龄和孕周组间 DS 胎儿检出率、筛查阳性率、阳性预测值及阴性预测值的差异 高龄组 DS 筛查阳性率和检出率分别为 11.6%(1 481/12 728)和 97.9%(46/47),均高于低龄组 1.9%(1 803/94 678)和 78.1%(50/64),差异均有统计学意义(χ^2 值分别为 3 584.628 和 9.042, P 值分别为 0.000 和 0.003);高龄组阳性预测值(3.1%,46/1 481)和阴性预测值为 99.99%(11 246/11 247)分别高于低龄组(2.8%,50/1 803;99.98%,92 861/92 875),差异均无有统计学意义($\chi^2=0.299$, $P=0.584$; $\chi^2=0.010$, $P=0.920$)。DS 胎儿检出率、筛查阳性率随着孕妇预产年龄的增长而增高,不同孕妇预产年龄组间 DS 胎儿检出率、筛查阳性率差异均有统计学意义($P<0.01$);阳性预测值差异无有统计学意义($P>0.05$)。不同孕周组间阳性预测值和筛查阳性率差异均有统计学意义($P<0.01$);检出率随着孕周的增加而降低,但差异无有统计学意义($P>0.05$),不同孕妇预产年龄组和孕周组间的阴性预测值差异均无有统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.3 不同预产年龄和孕周组间 18-三体综合征胎儿检出率、筛查阳性率、阳性预测值及阴性预测值的差异 高龄组 18-三体综合征筛查阳性率、检出率和阳性预测值分别为 1.3%(161/12 728)、81.3%(13/16)、8.1%(13/161),均高于低龄组 0.2%(221/94 678)、70.6%(12/17)、5.4%(12/221),两组筛查阳性率差异均有统计学意义($\chi^2=336.849$, $P=0.000$),而两组检出率和阳性预测值差异均无统计学意义(χ^2 值分别为 0.095 和 1.065, P 值分别为 0.758 和 0.302)。不同孕妇预产年龄和孕周组间筛查阳性率差异有统计学意义($P<0.01$),检出率、阳性预测值和阴性预测值在不同孕妇预产年龄和孕周组间差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.4 DS、18-三体综合征患者与对照组各指标的特点

DS 胎儿母亲血清 PAPPa 的 MOM 中位值比对照组低 61.5%, free β -HCG MOM 和 NT 中位值分别比对照组高 84.7% 和 70.0%。18-三体综合征胎儿母亲

血清 PAPPa 和 free β -HCG 的 MOM 值显著低于对照组和 DS 胎儿母亲组, 分别占对照组的 13.8% 和 16.1%, NT 中位值高于对照组。见表 3。

表 1 不同预产年龄和孕周组间 DS 胎儿检出率、筛查阳性率、阳性预测值及阴性预测值的差异

项目	总例数 (<i>n</i>)	筛查高风险		DS 患者			阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
		<i>n</i>	百分率(%)	确诊数(<i>n</i>)	漏诊数(<i>n</i>)	检出率(%)		
预产年龄								
≤29 岁	59 962	831	1.4	18	6	75.0	2.2	99.99
30~34 岁	34 716	972	2.8	32	8	80.0	3.3	99.98
35~39 岁	10 974	990	9.0	30	1	96.8	3.0	99.99
≥40 岁	1 754	491	28.0	16	0	100.0	3.3	100.0
χ^2_1			5 569.321			12.060	2.254	3.038
P_1			0.000			0.007	0.521	0.386
孕周								
11 周	12 787	333	2.6	11	1	91.7	3.3	99.99
12 周	53 451	1 364	2.6	55	8	87.3	4.0	99.98
13 周	41 168	1 587	3.9	30	6	83.3	1.9	99.98
χ^2_2			143.288			0.638	11.360	0.467
P_2			0.000			0.727	0.003	0.792

表 2 不同产年龄和孕周组间 18-三体综合征胎儿检出率、筛查阳性率、阳性预测值及阴性预测值的差异

项目	总例数 (<i>n</i>)	筛查高风险		18-三体综合征患者			阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
		<i>n</i>	百分率(%)	确诊数(<i>n</i>)	漏诊数(<i>n</i>)	检出率(%)		
预产年龄								
≤29 岁	59 962	88	0.1	3	4	42.9	3.4	99.99
30~34 岁	34 716	133	0.4	9	1	90.0	6.8	100.00
35~39 岁	10 974	107	1.0	9	3	75.0	8.4	99.97
≥40 岁	1 754	54	3.1	4	0	100.00	7.4	100.00
χ^2_1			560.344			6.996	2.333	5.041
P_1			0.000			0.072	0.506	0.169
孕周								
11 周	12 787	83	0.7	9	2	81.8	10.8	99.98
12 周	53 451	196	0.4	12	3	80.0	6.1	99.99
13 周	41 168	103	0.3	4	3	57.1	3.9	99.99
χ^2_2			44.172			1.551	3.757	1.145
P_2			0.000			0.461	0.153	0.564

表 3 DS、18-三体综合征患者与对照组各指标的特点[$M(Q_1 \sim Q_3)$]

项目	<i>n</i>	预产年龄(岁)	体质量(kg)	孕周(d)	PAPPa MOM	Free β -hCG MOM	NT
对照组	107 262	29.8 (14.1~47.9)	52.8 (40.0~53.4)	90 (79~97)	1.30 (0.001~8.10)	1.24 (0.04~29.24)	1.50 (0.4~19.0)
DS	111	33.7 (21.2~45.1)	53.0 (42.0~76.5)	88 (79~97)	0.50 (0.1~2.64)	2.33 (0.35~10.06)	2.60 (1.0~8.1)
18-三体综合征	33	34.8 (25.7~44.3)	52.5 (41.0~75.0)	86 (79~97)	0.18 (0.04~1.41)	0.20 (0.05~2.25)	2.90 (1.0~9.9)

3 讨 论

DS 是引起出生缺陷的最常见染色体异常疾病, 患者表现为明显的智力发育迟缓和多种畸形^[9], 目前仍无有效的治疗方法, 重点在预防, 而产前筛查和产前诊断是主要的预防措施。近年来, 随着胎儿医学的

飞速发展, 产前诊断技术和超声诊断技术的不断提高, 超声测量 NT 的准确度提高, 胎儿 NT 联合孕妇血清学指标已用于 DS 和 18-三体综合征的早孕期产前筛查, 促使产前筛查和诊断的重心由中孕期转到了早孕期, 有利于降低孕妇引产的风险和解除高危孕妇

的心理压力和精神负担,早孕期“一站式”产前筛查法因相对简单、无创、成本低及容易被孕妇和家属接受,使孕妇可以在早孕期进行产前筛查及诊断,做到早筛查、早诊断、早处理^[2-3,10-11]。研究报道 NT 指标和血清学指标进行早孕期“一站式”联合产前筛查^[3],比早孕期二联血清学或中孕期三联血清学筛查方案都有效,在 5% 假阳率的情况下,DS 的检出率从 70% 提高到 87%。本组研究结果显示,早孕期“一站式”产前筛查法 DS 筛查阳性率为 3.1%,检出率达 86.5%,与其他研究报道相符^[2-3,10-11],对比早孕期单纯二联血清学或中孕期三联血清学筛查方案来说^[2-3,5-8],检出率大大提高,假阳性率较低,说明“一站式”产前筛查法具有更高的筛查效率。

孕妇年龄虽然是 DS 筛查的一项主要筛查指标,但由于孕妇年龄这种方法筛查唐氏综合征患儿的检出率低,假阳性率较高,且建议年龄超过 35 岁的孕妇直接接受羊膜腔穿刺术或绒毛活检术会增加成本和导致一定的流产风险,故对高龄孕妇直接进行产前诊断的模式,受到了较多的争议。本研究中,高龄孕妇占总人群的 13.44%,其胎儿 DS 占全部 DS 胎儿的 42.3%(47/111),高龄孕妇胎儿 DS 发病率为 1:271(47/12 728),低龄孕妇中胎儿 DS 发病率为 1:1 479(64/94 678),全部孕妇中胎儿 DS 发病率为 1:968(111/107 406),可见高龄孕妇胎儿 DS 发病率是全部孕妇中胎儿 DS 发病率的 3.6 倍,是低龄孕妇中胎儿 DS 发病率的 5.5 倍,对仅占全部孕妇人群 13.44% 的高龄孕妇进行筛查,就可以检出占整个孕妇人群 42.3% 的 DS 胎儿。一站式筛查法对高龄组和低龄组 DS 检出率分别为 97.9% 和 78.1%,且差异有统计学意义,说明一站式筛查法对高龄孕妇具有较好的效率。经过联合筛查法初步筛查后,每 8 例高龄孕妇中仅有 1 例需进行介入性产前诊断,相比以往对 35 岁及以上的高龄孕妇直接进行介入性产前诊断的策略来说,可显著地降低介入性产前诊断的成本和流产风险。本组研究结果显示低龄组漏诊率较高,生育 DS 儿的产妇产龄呈年轻化趋势,与文献^[12-13]相符,故应进一步加强低龄孕妇的筛查,除进行常规联合筛查外,应结合超声结构筛查仔细检查有无合并结构畸形等以便进一步提高筛查效率。DS 和 18-三体综合症的筛查阳性率和检出率随着预产年龄的增加而增加,随着孕周的增加而下降,不同孕妇预产年龄组和孕周组间的阴性预测值差异均无有统计学意义。“一站式”产前筛查法在 11~12 孕周的筛查阳性率、检出率和阳性预测值均高于 13 孕周,阴性预测值差异无统计学意义,具体原因有待进一步探讨。因此,从经济学成本方面和减少有创侵入性检查等方面考虑,建议所有年龄段的孕妇均应先进行早孕期“一站式”联合产前筛查,再根据筛查结果进一步进行有创侵入性检查。

无创产前筛查(NIPS)技术具有无创、高效和高准确性等特点^[14-15],已在临床广泛地应用,但因其对染色体异常的检出率及其临床适应证仍存在较多争议^[16-19],且成本和技术要求高,临床上仍无法完全取代血清学筛查,但可作为 DS 血清学筛查高风险、临界风险孕妇的一线产前筛查方法^[20]。在卫生资源足够和技术条件支持的情况下,选择筛查效能较高的早孕期“一站式”产前筛查法进行 DS 和 18-三体综合症的产前筛查更具有合理性^[21-24]。

4 结 论

加强 NT 测量的技术培训和实验室的质量控制的条件下,早孕期 DS 和 18-三体综合症的产前筛查应首选“一站式”产前筛查法。所有年龄段的孕妇均应先进行早孕期“一站式”联合产前筛查,有利于降低有创检查率和胎儿流产率及降低成本。应加强低龄孕妇的筛查,对低龄孕妇开展更多指标和方法的筛查,有利于提高染色体异常患儿的检出率,防止缺陷儿的出生。

参考文献

- [1] CANICK J. Prenatal screening for trisomy 21: recent advances and guidelines[J]. Clin Chem Lab Med, 2012, 50(6):1003-1008.
- [2] WALD N J, RODECK C, HACKSHAW A K, et al. SURUSS in perspective[J]. BJOG, 2004, 111(6):521-531.
- [3] MALONE F D, CANICK J A, BALL R H, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome[J]. N Engl J Med, 2005, 353(19):2001-2011.
- [4] OKUN N, SUMMERS A M, HOFFMAN B, et al. Prospective experience with integrated prenatal screening and First-trimester combined screening for Trisomy 21 in large Canadian urban center[J]. Prenat Diagn, 2008, 28(11):987-992.
- [5] 许遵鹏, 李蓓, 廖灿, 等. 广州市早孕期产前筛查胎儿染色体异常的结果分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2014, 31(5):632-635.
- [6] MIAO Z Y, LIU X, SHI T K, et al. First trimester, second trimester, and integrated screening for Down's syndrome in China[J]. J Med Screen, 2012, 19(2):68-71.
- [7] 刘启兰, 胡娅莉, 许争峰, 等. 江苏地区以人群为基础的唐氏综合征产前筛查和诊断研究[J]. 中华医学遗传学杂志, 2010, 27(3):340-342.
- [8] 朱瑞芳, 李洁, 段红蕾, 等. 五种产前筛查策略对唐氏综合症检出的卫生经济学评价[J]. 中华围产医学杂志, 2018, 21(9):632-638.
- [9] OSTER-GRANITE M L, PARISI M A, ABBEDUTO L A, et al. Down syndrome: National conference on patient registries, research databases, and biobanks[J]. Mol Genet Metab, 2011, 104(1-2):13-22.
- [10] BORRELL A, CASALS E, FORTUNY A, et al. First-trimester screening for trisomy 21 combining biochemistry and ultrasound at individually optimal gestational ages.

- An interventional study[J]. *Prenat Diagn*, 2004, 24(7): 541-545.
- [11] WRIGHT D, SPENCER K, KAGAN K K, et al. First-trimester combined screening for trisomy 21 at 7-14 weeks' gestation[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2010, 36(4): 404-411.
- [12] SOUKA A P, VON KAISENBERG C S, HYETT J A, et al. Increased nuchal translucency with normal karyotype[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2005, 192(4): 1005-1021.
- [13] CHANDRA N, CYRIL C, LAKSHMINARAYANA P, et al. Cytogenetic evaluation of down syndrome; a review of 1020 referral cases[J]. *Int J Hum Genet*, 2010, 10(1-3): 87-93.
- [14] SHALABY H. A study of new potential risk factors for down syndrome in upper Egypt[J]. *Egypt J Med Human Genetics*, 2011, 12(1): 15-19.
- [15] BIANCHI D W, PARKER R L, WENTWORTH J, et al. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(9): 799-808.
- [16] LIAO C, YIN A H, PENG C F, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of common aneuploidies by semiconductor sequencing[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(20): 7415-7420.
- [17] NORTON M E, JACOBSSON B, SWAMY G K, et al. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(17): 1589-1597.
- [18] GREGG A R, SKOTKO B G, BENKENDORF J L, et al. Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy, 2016 update; a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics[J]. *Genet Med*, 2016, 18(10): 1056-1065.
- [19] WANG J C, SAHOO T, SCHONBERG S, et al. Discordant noninvasive prenatal testing and cytogenetic results; a study of 109 consecutive cases[J]. *Genet Med*, 2015, 17(3): 234-236.
- [20] SNYDER M W, SIMMONS L E, KITZMAN J O, et al. Copy-Number variation and false positive prenatal aneuploidy screening results[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(17): 1639-1645.
- [21] CAI A J, ZHU C F, XUE S W, et al. Analysis of non-invasive prenatal screening detection in fetal chromosome aneuploidy[J]. *Chin J Obstet Gynecol*, 2017, 52(11): 765-769.
- [22] ZHU R F, LI J, DUAN H L, et al. Health economic evaluation of five prenatal screening strategies for Down's syndrome[J]. *Chin J Perinat Med*, 2018, 21(9): 632-638.
- [23] XU Y, LI N, MING J, et al. Systematic review of the economic evaluations of Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT) strategies for Down syndrome [J]. *Chinese Health Res*, 2017, 20(2): 123-127.
- [24] LIN S M, CHEN M, WANG C H, et al. Effects, safety and cost-benefit analysis of Down syndrome screening in first trimester[J]. *Chin J Obstet Gynecol*, 2014, 49(5): 325-330.

(收稿日期: 2019-01-12 修回日期: 2019-04-04)

(上接第 2493 页)

- 试剂盒的临床应用[J]. *检验医学与临床*, 2011, 10(8): 1170.
- [2] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 197.
- [3] 石一复. 重视阴道微生态与阴道炎诊治的关系[J]. *中华妇产科杂志*, 2009, 44(1): 3-5.
- [4] HYMAN RW, FUKUSHIMA M, DIAMOND L, et al. Microbes on the human vaginal epithelium[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(22): 7952-7957.
- [5] 乔金凤. 正确评价阴道微生态对阴道炎治疗的重要意义[J]. *大家健康(学术版)*, 2014, 8(13): 22-23.
- [6] 乔娜, 范淑静, 郭彩萍. 阴道微生态状况对女性性生活质量的影响分析[J]. *中国性科学*, 2016, 7(25): 60-62.
- [7] 雷漾, 郑和义. 产 H_2O_2 的乳酸杆菌在性传播疾病中的作用[J]. *中国艾滋病性病*, 2007, 13(2): 193-194.
- [8] 于霞, 蔡晓燕, 吴友惠, 等. 阴道炎五联检联合显微镜检查对常见阴道病的诊断价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2014, 35(11): 1405-1409.
- [9] 曹敬荣, 王培昌, 闵嵘, 等. 不同年龄段妇女阴道微生态状况分析[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2016, 10(3): 311-314.
- [10] 高红, 王鑫, 刘文渊. 1070 例老年性阴道炎患者阴道分泌物的酶学及过氧化氢浓度分析[J]. *中国卫生检验杂志*, 2010, 20(5): 1112-1113.
- [11] 沈莉, 卢红梅, 梁芳芳. 阴道炎五联检验对阴道炎病原体诊断与白带清洁度检测的应用效果分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2015, 25(1): 216-218.
- [12] 田泉, 薛艳, 李娜, 等. 4019 例妇科门诊不同症状患者阴道微生态状况分析[J]. *中国微生态学杂志*, 2013, 25(12): 1432-1435.
- [13] 廖秦平. 女性阴道微生态及阴道微生态评价[J]. *实用妇产科杂志*, 2010, 26(2): 81-83.
- [14] 安瑞芳, 曾宪玲. 阴道微生态诊治的最新进展[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2017, 33(8): 787-791.
- [15] 周蕊, 张宜群. 445 例女性阴道炎患者致病菌种类及年龄分布观察[J]. *中国性科学*, 2016, 25(3): 57-58.
- [16] 吴敏解, 解国宾. 650 例疑似细菌性阴道病 BV 患者阴道分泌物检测分析[J]. *中国微生态学杂志*, 2012, 24(6): 561-564.
- [17] 夏海. β -葡萄糖醛酸苷酶+凝固酶检测技术诊断需氧菌阴道炎的临床价值[J]. *中国微生态学杂志*, 2014, 26(4): 464-465.
- [18] 胜瑞刚. 凝固酶与 α -葡萄糖苷酶在诊断外阴阴道假丝酵母菌病中的临床意义[J]. *医药论坛杂志*, 2017, 38(9): 56-57.

(收稿日期: 2019-02-22 修回日期: 2019-05-30)