

• 临床检验研究论著 •

利用分析性能 σ 值、不精密度及分析总误差评价相同项目使用不同参考区间检测系统的分析性能

熊大迁, 张朝明, 李睿[△], 郭华
(成都中医药大学附属医院检验科 610072)

摘要:目的 利用分析性能西格玛(σ)值、不精密度及分析总误差,评价相同项目使用不同参考区间的检测系统分析性能或评估检测系统分析性能的衰减。方法 收集 2011 年实验室干、湿化学分析系统室内质控及室间质评项目的部分数据,依据美国临床实验室改进修正法案(CLIA'88)的允许总误差(TE),应用公式分析性能 $\sigma = [\text{允许总误差}(TE) - \text{Bias}(\%)] / CV$ 计算 σ 值,同时使用 $TE = |\text{Bias}| + Z \times CV(\%)$ 计算项目的分析总误差,统计分析不精密度(CV),进行质量控制方案的选择和质量改进,评价两种分析系统的分析性能。结果 统计 15 项检测项目,干、湿化学两种分析系统的分析总误差,差异无统计学意义($P > 0.05$);不精密度干化学分析系统($\bar{x}$, 3.63%)好于湿化学分析系统($\bar{x}$, 2.42%), $P < 0.05$,差异有统计学意义;分析性能 σ 值,干化学分析系统($\bar{x}$, 5.16; $\sigma > 4$ 为 10 项,占 66.7%)好于湿化学分析系统($\bar{x}$, 3.40; $\sigma > 4$ 为 3 项,占 20%), $P < 0.05$,差异有统计学意义。结论 该室干化学分析系统的分析性能稍好于湿化学分析系统。6 σ 质量管理方式不仅是实验室进行质量管理的重要工具,其分析性能 σ 值与不精密度、分析总误差共同在评价同一实验室相同项目使用不同参考区间的检测系统或评估检测系统分析性能的衰减方面具有重要的参考价值。

关键词: 分析性能西格玛; 不精密度; 总误差; 检测系统

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2012.13.010

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)13-1561-04

Performance evaluation of detection systems with different reference intervals of the same project by analyzing performance value of σ , imprecision and analytical total error

Xiong Daqian, Zhang Chaoming, Li Rui[△], Guo Hua

(Department of Clinical Laboratory, the Affiliated Hospital of Chengdu Traditional Chinese Medical University, Chengdu, Sichuan 610072, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the performance of different detection systems with different reference intervals for the same item or to evaluate the attenuation of performance of detection systems by using analytical performance of Sigma(σ) values, imprecision and analytical total error. **Methods** Partial data of internal quality control and external quality assessment of dry and wet chemical analyzing systems in 2011 were collected. According to allowed total error(TE) claimed by the American Society of Clinical Laboratory Improvement Amendments Act(CLIA'88), the performance value of σ was calculated with formula of $\sigma = (TE - \text{Bias}\%) / CV$. The total error was calculated with formula of $TE = |\text{Bias}| + Z \times CV(\%)$. Analysis imprecision(CV) was statistically analyzed. Quality control program was selected to amend quality. The analytical performance of the two analysis systems was evaluated. **Results** 15 test items, detected by the two kinds chemical analyzing systems, were with no statistical difference of total error ($P > 0.05$). Imprecision of dry chemical system($\bar{x} = 3.63\%$) was better than wet chemical system($\bar{x} = 2.42\%$), $P < 0.05$. Mean value of performance value of σ about dry chemical system was 5.16, with 10 items(66.7%) $\sigma > 4$, which was better than wet chemical system [$\bar{x} = 3.40$, with 3 items(20.0%) $\sigma > 4$], $P < 0.05$. **Conclusion** Dry chemical system in this laboratory might be with better analytical performance than wet chemical system. 6 σ quality management could not only be an important tool for laboratory quality management, but also be with important reference value for evaluating the performance of different detection systems with different reference intervals for the same item and the attenuation of performance of detection systems, when combined with imprecision and total error.

Key words: analyze the performance of sigma; imprecision; total error; detection system

提高检验质量、保证检验结果的准确性是检验医学界永恒的主题。实验室的检测数据在临床疾病的诊断和治疗过程中具有重要的地位和作用。应规范实验室操作,重视全过程质量控制,保持在原有质量的基础上实现持续改进,使检验结果无限接近于患者的病理、生理状态,更好地服务于临床诊疗,为此,本科实验室正积极准备进行实验室认可。6 西格玛(Six sigma, 6 σ)质量管理体系,采用定义、测量、分析、改进、控制流程保持持续改进^[1]。6 σ 质量管理体系作为先进的质量管理模式,越来越为更多的实验室用于进行质量控制方案的设计及持

续改进^[2-4]。实验室定量项目检测系统,可通过是否为配套检测系统、是否具有溯源性对检测系统进行核实、确认及评价。针对同一检测项目使用不同的检测系统需要进行比对;但对于相同检测项目使用不同参考区间的检测系统则不需进行比对。怎样比较评价同一实验室上述两种情况检测系统特别是后者的分析性能,评价仪器随着使用时间的延长而出现的性能衰减,保证检验结果的正确性,为仪器的更换提供依据是本文讨论的重要内容。本文通过 6 σ 质量管理方式对质量管理进行改进,优化质量控制方案。同时对测定相同项目使用不同参考区

[△] 通讯作者, E-mail: 126695787@qq.com。

间的干式化学与湿化学检测系统,通过 6 σ 质量管理体系中各检测项目的分析性能 σ 值、各项的不精密度及分析总误差比较评价两种检测系统的分析性能,为评价由大型仪器为基础组成的检测系统的分析性能及分析性能衰减提供评价方案。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

1.1.1 湿化学检测系统 仪器:7170 全自动生化分析仪(2002 年购入)。试剂:钾(K⁺)、钠(Na⁺)、氯(Cl⁻)离子选择性电极法(间接),日立试剂;总蛋白(TP)、清蛋白(ALB)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆红素(TBIL),迈克试剂及校准品;钙(Ca²⁺)、血糖(GLU)、尿素(UREA)、尿酸(UA)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST),中生试剂及校准品;肌酐(CREA)碱性苦味酸法、镁(Mg),Roche 试剂及 cfas 校准品。质控品为正常值(PNU)及病理值(PPU)两个水平。上述项目均有溯源性声明,进行了方法学性能评价或确认。

1.1.2 干式化学检测系统 仪器:VITROS 250 干式生化分析仪(2005 年购入)。试剂(项目同上)、校准品及质控品(双水平)均为强生配套系统,有溯源性声明,进行了方法学性能确认。

1.2 方法

1.2.1 不精密度(以变异系数“CV”表示) 湿化学检测系统(7170)与干式化学检测系统(VITROS 250)使用本实验室 2011 年 4~9 月室内质控双水平平均 CV,分别表示为 CV₁(%)、CV₂(%)。

1.2.2 偏倚(Bias)计算 根据本实验室两个检测系统 2011 年参加卫生部临检中心第二、第三次室间质评回报结果计算平均偏倚。

1.2.3 分析性能 σ 值计算 根据报道的方法计算 σ 值^[5]。分析性能 σ =[允许总误差(TE)-Bias]/CV,两个检测系统分析

性能 σ 值分别表示为 σ_1 (7170)、 σ_2 (VITROS 250),其中 TE 依据美国临床实验室改进修正法案(CLIA'88)能力比对检测的分析质量要求进行确定。

1.2.4 质量改进方案 计算质量目标指数(QGI)^[3,6-7],分析质量水平未达到 6 σ 的主要原因。QGI=Bias/(1.5×CV%)。当 QGI<0.8 时,提示优先改进精密度;QGI>1.2 时,提示优先改进准确度;QGI 在 0.8~1.2,提示准确度和精密度均需改进。6 σ 质量标准^[2,8]:允许 CV≤TE/6,允许 Bias≤1.5×CV=1.5×(TE/6)=TE/4;或允许 CV≤(TE-Bias)/6。

1.2.5 分析总误差的计算 分析总误差 TE=|Bias|+Z×CV(%),Z 选用 1.96^[9](TE 表示 95% 允许误差限)。计算干湿化学两检测系统各检测项目分析总误差,分别表示为 TE₁(7170)、TE₂(VITROS 250)。

1.3 统计学处理 用 SPSS17.0 统计学软件进行数据分析,两组样本比较采用独立样本 *t* 检验,P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 湿化学分析系统(7170)检验项目分析性能水平及质量控制方案 湿化学分析系统 15 个项目,通过分析 Bias、CV、分析性能 σ 及 QGI 值可以看出,不同项目其 σ 值不同。分析性能: σ <2 的 4 项,占 26.7%;2< σ <3 的 1 项,占 6.7%;3< σ <4 的 7 项,占 46.7%;4< σ <5 的 1 项,占 6.7%; σ >6 的 2 项,占 13.3%。结果见表 1。

2.2 干化学分析系统(VITROS 250)检验项目分析性能水平及质量控制方案 湿化学分析系统 15 个项目,分析性能:2< σ <3 的 2 项,占 13.3%;3< σ <4 的 3 项,占 20%;4< σ <5 的 3 项,占 20%;5< σ <6 的 3 项,占 20%; σ >6 的 4 项,占 26.7%。结果见表 2。

表 1 湿化学分析系统(7170)检测项目分析性能及 QC 方案

项目	TE(%)	CV(%)	Bias(%)	分析性能 σ 值	控制规则	<i>n</i>	QGI	优先改进
Na ⁺	2.8	1.52	0.63	1.4	1 _{3s} /2 _{2s} /R _{4s} /4 _{1s} /10 $\bar{x}$	6	0.28	精密度
Cl ⁻	5	2.71	1.12	1.4	1 _{3s} /2 _{2s} /R _{4s} /4 _{1s} /10 $\bar{x}$	6	0.28	精密度
UREA	9	4.39	1.10	1.8	1 _{3s} /2 _{2s} /R _{4s} /4 _{1s} /10 $\bar{x}$	6	0.16	精密度
Mg ²⁺	25	10.17	6.10	1.9	1 _{3s} /2 _{2s} /R _{4s} /4 _{1s} /10 $\bar{x}$	6	0.40	精密度
Ca ²⁺	10	4.13	0.91	2.2	1 _{3s} /2 _{2s} /R _{4s} /4 _{1s} /10 $\bar{x}$	4	0.15	精密度
UA	17	2.71	1.97	3.2	1 _{3s} /2 _{2s} /R _{4s} /4 _{1s} /10 $\bar{x}$	4	0.48	精密度
Cr	15	4.32	1.23	3.2	1 _{3s} /2 _{2s} /R _{4s} /4 _{1s} /10 $\bar{x}$	4	0.19	精密度
GLU	10	2.52	1.70	3.3	1 _{3s} /2 _{2s} /R _{4s} /4 _{1s} /10 $\bar{x}$	4	0.45	精密度
ALB	10	2.30	2.22	3.4	1 _{3s} /2 _{2s} /R _{4s} /4 _{1s} /10 $\bar{x}$	4	0.64	精密度
TBIL	20	3.33	1.41	3.4	1 _{3s} /2 _{2s} /R _{4s} /4 _{1s} /10 $\bar{x}$	4	0.28	精密度
ALT	20	4.08	6.15	3.4	1 _{3s} /2 _{2s} /R _{4s} /4 _{1s} /10 $\bar{x}$	4	1.00	精密度+准确度
TP	10	2.14	1.90	3.8	1 _{3s} /2 _{2s} /R _{4s} /4 _{1s} /10 $\bar{x}$	4	0.59	精密度
AST	20	4.00	1.92	4.5	1 _{3s} /2 _{2s} /R _{4s} /4 _{1s}	4	0.32	精密度
ALP	30	4.42	2.93	6.1	1 _{3,5s}	2	0.44	—
K ⁺	14	1.65	0.71	8.1	1 _{3,5s}	2	0.29	—

—:无数据。

2.3 干、湿化学分析系统检测项目分析总误差、不精密度 CV、分析性能 σ 值比较,见表 3。

2.4 质量控制方案的选择 定量化学分析项目不同 σ 值可以选用不同质量控制方法(质控规则)。参照过程能力评价标

准^[10]:Ⅰ级 $\sigma\geqslant 5$ 过程能力较高;Ⅱ级 $\sigma\geqslant 4$ 过程能力充分;Ⅲ级 $\sigma\geqslant 3$ 过程能力较勉强,应设法提高为Ⅱ级;Ⅳ级 $\sigma\geqslant 2$ 过程能力很差,应采取措拖立即改善;Ⅴ $\sigma<2$ 过程能力严重不足,必要时停工整顿;常规临床实验室的过程能力应维持在Ⅱ级以

上($\sigma\geqslant 4$)。本文根据两种不同分析系统检测项目不同的 σ 值,选择不同质控规则进行室内质量控制。遵照实验室制定的质量控制目标,如果能满足 $\sigma>3$,并且持续改进,设法提高为Ⅱ级,基本能满足临床诊疗服务的需要。

表 2 干化学分析系统(VITROS 250)检测项目分析性能及 QC 方案

项目	TE(%)	CV(%)	Bias(%)	分析性能 σ 值	控制规则	<i>n</i>	QGI	优先改进
Na ⁺	2.8	1.09	0.55	2.1	1 _{3s} /2 _{2s} /R _{4s} /4 _{1s} /10 $\bar{x}$	4	0.34	精密度
UREA	9	2.91	1.28	2.7	1 _{3s} /2 _{2s} /R _{4s} /4 _{1s} /10 $\bar{x}$	4	0.29	精密度
ALB	10	2.34	2.70	3.1	1 _{3s} /2 _{2s} /R _{4s} /4 _{1s} /10 $\bar{x}$	4	0.77	精密度
TP	10	2.22	2.82	3.2	1 _{3s} /2 _{2s} /R _{4s} /4 _{1s} /10 $\bar{x}$	4	0.85	精密度+准确度
Cl ⁻	5	1.35	0.54	3.3	1 _{3s} /2 _{2s} /R _{4s} /4 _{1s} /10 $\bar{x}$	4	0.27	精密度
Ca ²⁺	10	2.01	1.88	4.0	1 _{3s} /2 _{2s} /R _{4s} /4 _{1s}	4	0.62	精密度
ALT	20	4.40	2.28	4.0	1 _{3s} /2 _{2s} /R _{4s} /4 _{1s}	4	0.35	精密度
AST	20	3.50	4.38	4.5	1 _{3s} /2 _{2s} /R _{4s} /4 _{1s}	4	0.83	精密度+准确度
Cr	15	2.44	2.36	5.2	1 _{3s}	4	0.64	精密度
GLU	10	1.81	0.55	5.2	1 _{3s}	2	0.20	精密度
TBIL	20	3.00	2.56	5.8	1 _{3s}	2	0.57	精密度
K ⁺	14	2.07	0.70	6.4	1 _{3,5s}	2	0.23	—
UA	17	1.78	1.18	8.8	1 _{3,5s}	2	0.44	—
ALP	30	3.03	3.16	8.9	1 _{3,5s}	2	0.70	—
Mg ²⁺	25	2.33	1.34	10.2	1 _{3,5s}	2	0.38	—

—:无数据。

表 3 350 干式生化分析仪与 7170 生化分析仪检测项目分析总误差、不精密度 CV、分析性能 σ 值比较

项目	TE ₁ (%)	TE ₂ (%)	CV ₁ (%)	CV ₂ (%)	σ_1	σ_2
Na ⁺	3.61	2.69	1.52	1.09	1.4	2.1
Urea	9.70	6.98	4.39	2.91	1.8	2.7
ALB	6.73	7.29	2.30	2.34	3.4	3.1
TP	6.10	7.17	2.14	2.22	3.8	3.2
Cl ⁻	6.43	3.19	2.71	1.35	1.4	3.3
Ca ²⁺	9.00	5.82	4.13	2.01	2.2	4.0
ALT	14.15	10.98	4.08	4.40	3.4	4.0
AST	9.76	11.24	4.00	3.50	4.5	4.5
Cr	9.70	7.14	4.32	2.44	3.2	5.2
GLU	6.64	4.10	2.52	1.81	3.3	5.2
TBIL	7.94	8.44	3.33	3.00	3.4	5.8
K ⁺	3.94	4.76	1.65	2.07	8.1	6.4
UA	7.28	4.67	2.71	1.78	3.2	8.8
ALP	11.60	9.10	4.42	3.03	6.1	8.9
Mg ²⁺	26.00	5.91	10.17	2.33	1.9	10.2

TE₁(%)与TE₂(%)比较,*t*值为1.689,Sig.值0.102,*P*>0.05,差异无统计学意义;CV₁与CV₂比较,*t*值为2.084,Sig.值为0.046,*P*<0.05,差异有统计学意义; σ_1 与 σ_2 比较,*t*值为-2.230,Sig.值为0.034,*P*<0.05,差异有统计学意义。

2.5 质量改进方案的选择 湿化学分析系统选择分析的15个项目中,未达到6 σ 的项目13项,其中优先改进精密度的项目12项,占80%;精密度与准确度需同时改进的1项,占6.7%。干化学分析系统未达到6 σ 的项目11项中,优先改进精密度的项目9项,占60%;精密度与准确度需同时改进的2项,占13.3%。两种分析系统大多数分析项目需优先改进精

密度。

3 讨 论

6 σ 质量管理是近年来国际上迅速发展的以数据为基础顾客为中心的先进质量管理体系,能激励企业不断改进质量,将产品的不合格率控制在百万分率水平^[2],意味着每百万个测定结果中仅有3.4个不合格。在临床检验领域, σ 值不仅有助于评价质量控制(QC)过程的适用性,而且能反映满足质量要求所需检验方法的能力^[8,11]。

本文通过公式计算 σ 值设计质量控制方法、选用质控规则,与功效函数图、Westgard 标准化的6 σ 性能决定图相比更易掌握^[12]。对于 $\sigma>6$ 的项目,只需选用13.5 s测试一次质控品,不管QGI的大小、精密度和准确度均为优秀。当 $5\leqslant\sigma<6$ 时,可采用1_{3s}规则,测试2次质控品;当 $4\leqslant\sigma<5$ 时,需采用1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}规则,对质控品需作4次质控测试;当 $3\leqslant\sigma<4$ 时,需采用1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}/10 $\bar{x}$ 规则,对质控品需作尽可能多的质控次数测试,并应对分析系统进行观察、维护和保养等; $\sigma<3$ 时,说明方法性能较差,不仅需采用最严格的质控规则,而且应重新评价分析方法或更换方法。同时依据QGI值确定优先改进精密度或准确度。

依照“医学实验室质量和能力认可准则”及其他相关要求,每一个检测系统的仪器每年要进行检定和校准,检测系统要进行性能核实、确认或评价。出具检测报告的所有项目要开展室内质量控制;除定期参加室间质量评价外,未参加质评的项目需与其他实验室进行检测结果的比对。同时要求同一实验室相同检测项目使用不同检测系统需进行方法学比对,保证检验结果的一致性。通过上述技术和质量活动,基本能保证检验结果的质量。

但是,在同一实验室使用不同参考区间检测项目的检测系统无法也无需进行方法学比对,要了解其分析性能的优劣,从分析性能判断已使用较长时间仪器的性能衰减,为检测系统的更迭提供信号,通过统计分析不同检测系统检测项目的不精密度、6 σ 值及分析总误差使之成为可能。

湿化学分析系统(7170)与干化学分析系统(VITROS 250)不精密度(CV)比较, $P<0.05$,差异有统计学意义,干化学分析系统($\bar{x}$,3.63)好于湿化学分析系统($\bar{x}$,2.42)。计算分析总误差,湿化学分析系统(9.24)与干化学分析系统(6.63)比较, $P>0.05$,差异无统计学意义。分析性能 σ 值:干化学分析系统 $\sigma>4$ 为10项(66.7%),其中 $\sigma>6$ 的4项, $6>\sigma>5$ 的3项, $5>\sigma>4$ 的3项; $4>\sigma>3$ 的3项, $3>\sigma>2$ 的2项。湿化学分析系统 $\sigma>4$ 为3项(20%),其中 $\sigma>6$ 的2项, $5>\sigma>4$ 的1项; $4>\sigma>3$ 的7项, $3>\sigma>2$ 的1项, $\sigma<2$ 的4项。 σ_1 与 σ_2 比较, $P<0.05$,差异有统计学意义,干化学分析系统($\bar{x}$,5.16)好于湿化学分析系统($\bar{x}$,3.40)。由于计算项目分析总误差 Z 值取2,减小了CV在计算中的影响,所以TE的比较差异无统计学意义,同时说明CV在两个检测系统特别是湿化学分析系统需要进行高度关注,QGI的计算也提示大多数项目需优先改进精密度。

CV、TE与分析F性能 σ 值受多种因素的影响,因素涉及检验前、检验后及众多技术、质量及人员的影响。试剂(选用虽有溯源性声明但非原始配套系统)、仪器、校准品、SOP、质控品、人员、水质、环境温度及湿度等均可参与影响分析因素的计算,但6 σ 质量管理体系的应用就是帮助实验室进行持续改进,保证检验结果的质量。通过持续改进,观察、分析指标的变化,取得质量改进的证据;或者发现即使通过改进仍无法获得满意的质量指标,不能保证实验室质量目标的实现,则是提示更换试剂或更换仪器或建立新的检测系统的标志。

6 σ 质量管理方式不仅是临床实验室进行质量管理的重要工具,而且其分析性能 σ 值与不精密度、分析总误差共同在评价同一实验室相同项目使用不同参考区间的检测系统或评估检测系统分析性能的衰减方面具有一定的参考价值,为检测系统的更迭提供信号。

本文讨论的目的是进行质量改进。受选择数据及本实验室众多因素的影响,本文的结论、数据不能说明具体目标试剂及目标仪器的优劣,而且仪器购进使用的时间及保养的程度不尽相同,仅仅是提供比较分析检测系统性能的方式。

参考文献

[1] 荣毅超,张璐.六西格玛管理理论及实践案例集[M].北京:科学出版社,2009:3-7.

[2] 王治国.6 σ 质量标准在临床实验室质量控制的应用(Ⅰ)[J].上海医学检验杂志,2002,17(2):125-127.

[3] 刘忠民,高月亭,肖洪广,等.6 σ 质量标准在临床生化检验室内质量控制中的应用研究[J].国际检验医学杂志,2010,31(3):226-228.

[4] 郝万鹏,霍伊军.6西格玛管理在临床生化检验项目中的应用[J].国际检验医学杂志,2009,30(10):1005-1006.

[5] Westgard JO,Westgard SA. The quality of laboratory testing today:an assessment of σ metrics for analytic quality using performance data from proficiency testing surveys and the CLIA criteria for acceptable performance[J]. Am J Clin Pathol,2006,125(3):343-354.

[6] Coskun A. Six sigma and calculated laboratory tests[J]. Clin Chem,2006,52(4):770-771.

[7] 温志国,王全哲,安亮,等.6 σ 质量管理体系在临床实验室质量持续改进中的应用[J].国际检验医学杂志,2011,32(19):2247-2249.

[8] Nevalainen D,Berte L,Kraft C,et al. Evaluating laboratory performance on quality indicators with the six sigma scale[J]. Arch Pathol Lab Med,2000,124(4):516-519.

[9] 叶应妩,王毓三,申子瑜,等.全国临床检验操作规程[M].3版.南京:东南大学出版社,2006:78.

[10] 王治国.临床检验质量控制技术[M].北京:人民卫生出版社,2004:101-102.

[11] Westgard JO. Six sigma quality design and control[M]. 2nd ed. Madison:Westgard QC,2006:157-184.

[12] 李萍,刘小娟,徐克和.利用Westgard标准决定图判断测定方法性能[J].临床检验杂志,2006,24(1):69-70.

(收稿日期:2011-12-30)

(上接第 1560 页)

2008,52(9):3424-3426.

[3] Richter SS,Galask RP,Messer SA,et al. Antifungal Susceptibilities of Candida Species Causing Vulvovaginitis and Epidemiology of Recurrent Cases[J]. J Clin Microbiol,2005,43(5):2155-2162.

[4] Borst A,Raimer MT,Warnock DW. Rapid acquisition of stable azole resistance by Candida glabrata isolates obtained before the clinical introduction of flueconazole[J]. Antimicmb Agents Chemother,2005,49(2):783-787.

[5] 周晓维,张振国,乐宏元,等.外阴阴道念珠菌病的病原检测及体外药敏试验[J].中国微生态学杂志,2009,21(8):759-764.

[6] Bennett JE,Izumikawa K,Marr KA. Mechanism of increased flucanazole resistance in Candida glabrata during prophylaxis[J]. Antimicrob Agents Chemother,2004,48(5):1773-1777.

[7] Posteraro B,Sanguinetti M,Fiori B,et al. Caspofungin activity against clinical isolates of azole cross-resistant Candida glabrata overexpressing efflux pump genes[J]. J Antimicrob Chemother,2006,58(2):458-461.

[8] Wada S,Tanabe K,Yamazaki A,et al. Phosphorylation of Candida

glabrata ATP-binding cassette transporter Cdr1p regulates drug efflux activity and ATPase stability[J]. J Biol Chem,2005,280(1):94-103.

[9] Vermitsky JP,Edlind TD. Azole resistance in Candida glabrata: coordinate upregulation of multidrug transporters and evidence for a Pdr1-Like transcription factor[J]. Antimicrob Agents Chemother,2004,48(10):3773-3781.

[10] Tsai HF,Krol AA,Sarti KE,et al. Candida glabrata PDR1, a transcriptional regulator of a pleiotropic drug resistance network, mediates azole resistance in clinical isolates and petite mutants [J]. Antimicrob Agents Chemother,2006,50(4):1384-1392.

[11] Rogers PD,Vermitsky JP,Edlind TD,et al. Proteomic analysis of experimentally induced azole resistance in Candida glabrata[J]. J Antimicrob Chemother,2006,58(2):434-438.

[12] 沈银忠,卢洪洲,张永信.耐氟康唑光滑念珠菌 ERG11 基因突变分析[J].中华传染病杂志,2010,28(6):331-335.

(收稿日期:2012-01-30)