

- family members in rat islets and INS-1E beta cells [J]. *Diabetologia*, 2005, 48(9):1798-1809.
- [9] Whitehead J P, Richards A A, Hickman I J, et al. Adiponectin-a key adipokine in the metabolic syndrome[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2006, 8(3):264-280.
- [10] Scherer P E. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ[J]. *Diabetes*, 2006, 55(6):1537-1545.
- [11] Sanders M J, Grondin P O. Investigating the mechanism for AMP activation of the AMP-activated protein kinase cascade[J]. *Biochem J*, 2007, 403(1):139-148.

[责任编辑:李雪兰]

## 围产期 B 族溶血性链球菌感染的研究新进展

陈慧慧, 范建霞

(上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院, 上海 200030)

**[摘要]** B 族溶血性链球菌是一种寄生于人体下消化道及泌尿生殖道的细菌, 妊娠妇女的带菌率大约 10% ~ 30%, 目前普遍认为 B 族溶血性链球菌是围产期严重感染性疾病的主要致病菌之一, 可引起胎膜早破、早产、产褥感染及新生儿败血症和脑膜炎等不良结局, 在围产医学中占有不可忽视的地位。近年, 国内外对围产期 B 族溶血性链球菌感染做了大量研究, 尤其是在新生儿早发型与晚发型感染方面及细菌筛查、预防治疗方面都有了新的进展, 该文从 B 族溶血性链球菌生物学特性、流行病学、感染对母婴的影响、检测方法、筛查现状、预防以及治疗等方面的研究进展作以综述。

**[关键词]** B 族溶血性链球菌; 感染; 新生儿; 孕妇

doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2009.03.039

[中图分类号] R714.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-5293(2009)03-0343-03

### Progress in study on group B streptococcus infection in perinatal period

CHEN Hui-hui, FAN Jian-xia

(Department of Gynecology and Obstetrics, International Peace Maternity and Child Health Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200030, China)

**[Abstract]** Group B streptococcus (GBS) is a kind of cocci existing in lower gastrointestinal tract, urinary tract and genital tract of human body. The GBS colonization rate in pregnant women is about 10% ~ 30%. At present, GBS is considered to be one of the major pathogenic bacteria which cause severe infective diseases in perinatal period and adverse maternal and neonatal outcomes such as premature rupture of fetal membranes (PROM), premature labor, puerperal infection, neonatal septicemia, neonatal meningitis and so on, so it is in important position in perinatology. In recent years, there are a lot of researches on GBS infection in perinatal period conducted both in domestic and abroad, especially in identification of early and late neonatal infection, screening of pathogenic bacteria species, prevention and treatment of neonatal infection. In this paper, we reviewed progress in study on biological characteristics of GBS, epidemiology, influences of GBS infection on mother and neonate, methods of detection, screening situation, prevention and treatment of GBS infection in perinatal period.

**[Key words]** group B streptococcus (GBS); infection; neonate; pregnant woman

自上世纪 70 年代以来, B 族溶血性链球菌 (group B streptococcus, GBS) 已被证实为围产期母婴感染的主要致病菌之一, 在围产医学中占有不可忽视的地位。现就近年来围产期 GBS 感染的研究进展作以综述。

### 1 B 族溶血性链球菌的生物学特性及流行病学

B 族链球菌为革兰氏阳性球菌, 根据其是否溶血分为  $\alpha$  (不完全溶血)、 $\beta$  (完全溶血)、 $\gamma$  (不溶血) 3 种。致病血清主要分为: I a、I b、II、III 和 V, 其毒力与荚膜多糖抗原、脂磷壁酸、神经氨酸酶等有关。2001 年 Edwards 等在孕妇生殖道细菌培养中发现: I a 38%、I b 11%、II 7%、III 26%、V 18%, 早发型新生儿疾病的细菌分型与其相似; 然而, 在晚发型疾病中细菌分型以 III 型为主。Edwards 等人于 2001 年研究发现, 晚发型疾病的细菌分型为: I a 23%, I b 5%, II 2%, III 64% 和 V 14% (另有 2% 无法分型)。

研究显示, GBS 位于人体下消化道及泌尿生殖道, 健康人群 GBS 带菌率可达 15% ~ 35%, 妊娠妇女的带菌率大约为

10% ~ 30%<sup>[1]</sup>, 新生儿体表带菌率与母体带菌率相似。但带菌率由于人种不同、采样的部位不同而不尽相同, 在一些特殊人群, 如肥胖、糖耐量异常、多次妊娠、低龄或高龄孕妇以及性生活活跃的妇女中带菌率较高。例如, 华盛顿地区孕妇 GBS 带菌率为 10.8%<sup>[2]</sup>, 英国地区孕妇带菌率为 14%<sup>[3]</sup>; 我国北京地区孕妇带菌率为 8% ~ 15%。

GBS 传播的主要途径为垂直传播, 且与分娩方式有关。据 1999 年 Hickman 等报道指出, 阴道分娩的新生儿其垂直传播的发生率为 45.2%, 而剖宫产为 25.9%。若发生宫内感染, 感染胎儿易发生新生儿肺炎及败血症。

### 2 B 族溶血性链球菌对孕产妇的影响

#### 2.1 B 族溶血性链球菌与胎膜早破

GBS 感染是胎膜早破的主要发病因素。GBS 对绒毛膜有较强吸附能力, 且穿透能力最强, 接种 2 小时内即可吸附于母体组织, 继而侵入绒毛膜, 通过炎症细胞的吞噬作用及细菌产生的蛋白水解酶的直接侵袭, 使胎膜局部张力减低, 从而导致

[收稿日期] 2009-02-16

[作者简介] 陈慧慧 (1984-), 女, 在读硕士研究生, 主要从事产科感染的临床研究。

[通讯作者] 范建霞, 主任医师。

胎膜早破。胎膜早破后病原微生物侵入宫腔,可引起羊水、胎盘以及胎膜感染。羊膜腔感染常常和破膜时间、产程时间和阴道检查的次数有关。但国内陈慧慧等于2009年研究发现,GBS感染与胎膜早破并无直接关联,故GBS是否仍为胎膜早破的直接原因有待于新的大样本临床研究。

### 2.2 B族溶血性链球菌与早产

生殖道的感染是导致早产的重要因素。GBS引起泌尿生殖道感染时,会引起磷脂酶A2和前列腺素及细胞因子,如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素(interleukin, IL)-1、-6、-8、-12等的释放,刺激子宫收缩导致早产。现行的诊疗常规多提示“GBS易导致胎膜早破、宫内感染甚至是新生儿败血症”,这使得一些医疗机构对GBS阳性的胎膜早破孕妇进行过度的医疗干预,也可能是造成GBS阳性感染者早产率偏高的原因之一。Chaisilwattana(1995年)和马延敏等(2000年)的研究皆认为GBS并非导致早产的原因,因此孕期GBS感染和早产的关系仍有待于进一步探讨。

### 2.3 B族溶血性链球菌与产褥感染

GBS仍是造成产褥感染的主要致病菌之一。其特点是发热出现早,平均产后11小时即发热,伴有畏寒、心率快、腹胀、子宫复旧不良,宫旁或附件触痛,妇科检查发现子宫或附件压痛,体温超过38℃时往往伴发败血症。早期使用有效抗生素可预防严重感染的发生。

## 3 B族溶血性链球菌感染对新生儿的影响

近年来,尽管新生儿GBS疾病的发生率在下降,但在西方国家,GBS感染仍然是新生儿感染的主要原因。其分型仍分为早发型和晚发型感染。

早发型感染多见于出生后1周内。80%的早发型新生儿GBS感染在出生后24小时内即出现症状。母婴垂直传播是其主要传播途径。早发型感染主要的临床表现为败血症(80%)、肺炎(7%)和脑膜炎(6%)。若治疗不及时,可引发生远期后遗症,如智力发育迟缓、视觉听觉丧失等。

晚发型感染多发生于出生1周后,常呈隐匿性发病,其特征性表现为脑膜炎。晚发型感染可能与院内感染或家庭接触等有关,而母亲的GBS感染对于新生儿晚发型疾病也是一个重要的危险因素。由于1/3的晚发型疾病出现脑膜炎,故这些生存下来的新生儿中更易发生神经系统后遗症。

## 4 筛查的现状

产前筛查以及预防性抗生素的使用,使新生儿GBS早发型感染的发病率明显降低,但仍未杜绝。80年代至90年代初,新生儿早发型感染率约为1.5%~2%,随着预防医学的发展,其发生率下降至0.5%并保持在该水平<sup>[1]</sup>。到目前为止,研究GBS晚发型感染的流行病学资料较少,其发病机理尚不明确。晚发型感染的危险因素包括:妊娠期并发症、人类免疫缺陷病毒(HIV)感染、黑人、GBS阳性、母亲年龄<20岁以及早产<sup>[4]</sup>,而Alonso等人于2003年研究发现GBS晚发型感染和病毒感染有关,其通过对成年鼠的动物试验发现感染了流感病毒的成年鼠更易发生细菌感染,从而大胆猜测病毒感染可能使得皮肤粘膜的抵抗力削弱,使潜伏在人体的GBS易侵入血液系统从而导致发病。Josette等<sup>[4]</sup>对2001年10月至2005年4月期间的90例出生7~90天怀疑GBS感染的婴

儿进行了研究,共有5例发生晚发型GBS感染,其中1例于脑脊液中测出干扰素(interferon, INF)- $\alpha$ ,3例证实有病毒(分别为呼吸道合胞病毒、流感病毒以及轮状病毒)感染,1例出现咽炎、皮疹等病毒感染症状,5例GBS晚发型感染皆为GBS III型合并病毒感染造成。由于晚发型疾病本身的发生率较低,仅为0.5%,且潜伏期长,故目前尚无有效的干预措施。由此形成了晚发型疾病在所有新生儿GBS疾病中所占的比例逐渐增大。所以,寻找、确定晚发型疾病的危险因素和干预方法将是未来工作的重点之一。

## 5 B族溶血性链球菌的检测方法

GBS的检出率取决于多种因素,例如取材部位、检查时间等。2000年马延敏等分别于孕20周前、孕20~28周以及孕34周以后进行筛查,孕期筛查3次产妇的GBS阳性率为29.7%,筛查2次的为15.5%,而筛查1次的为9.9%。故朱敏等(2005年)研究提出,从多个部位取材,必要时可以重复检查,以提高GBS的检出率。现将目前常用的检测方法介绍如下:

### 5.1 细菌培养法

目前仍是检测GBS的主要方法,检测GBS的金标准为:孕35~37周阴道及直肠取样,于肉汤培养基中培养呈阳性。在临床工作中,也可以将标本种植于肉汤培养基,12小时后于血琼脂培养基上进行再培养,以提高检出率。

### 5.2 聚合酶链式反应法

**聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)法与传统细菌培养方法相比,PCR可显示出其明显的优势,敏感性为97%,特异性为100%,阳性预测值为100%,阴性预测值为98.8%。**通过PCR技术,可以在40~100分钟内得到实验室结果。其中实时定量荧光聚合酶链反应(real-time quantity PCR, rtq-PCR)的敏感性(94%~97%)及特异性(90%~100%)较高,平均耗时40分钟,最具实用价值。鉴于rtq-PCR准确、快速、价格适中的特点,国外近年来对此法的应用较为关注。除产时GBS检测外,该检测方法目前已运用到产后新生儿即时GBS检测。在Natarajan等<sup>[5]</sup>的报道中,对94例孕母胎膜早破、产时GBS带菌状况不详的新生儿进行体表4点采样(鼻孔、咽喉、外耳道、肛门)检测,rtq-PCR阳性检出率为51%,该方法敏感性与特异性分别为90%和80.3%,显著优于血琼脂平板法(阳性检出率仅17%)。

### 5.3 荧光原位杂交法

2003年Artz等对标准细菌培养和荧光原位杂交法(FISH)的有效性进行对比,结果显示FISH的有效率高达98.3%,而传统的细菌培养仅为64.4%。因此,FISH可作为一种快速、特异性强、灵敏度高的检测技术应用于产时检测。

### 5.4 革兰染色法

此法可作为快速诊断方法,但是对于GBS其敏感性与特异性都不高,尽管如此,它还是可以作为带菌者的筛选方法。

目前,我国各大医院首选的检测方法仍然为细菌培养,尽管一些新型的检测方法有较高的敏感性和特异性,但由于价格偏贵,尚未在临床广泛应用,检测方法的滞后也是造成GBS感染漏诊的可能原因。Karen等<sup>[6]</sup>研究发现,在波士顿地区的67260例新生儿中,发生GBS早发型感染25例,其中17例(17/25)母亲孕期GBS筛查阴性。检测手段的滞后使一些

事实上 GBS 带菌者失去了产时预防这一环节。

除检测方法本身的因素外,有学者提出口服抗生素可能造成短时间内 GBS 培养阴性。Kim 等<sup>[7]</sup>曾报道一孕妇孕 35 周时因尿路感染口服抗生素,GBS 筛查阴性,而新生儿发生了 GBS 肺炎及败血症。这也提示 GBS 可能具有潜伏性及间歇性的特征。所以,综合分析、重复测试可能是必要的。现今,找到一种安全、高效、敏感的方法进行产时 GBS 检测显得尤为重要。

## 6 B 族溶血性链球菌感染预防与治疗

目前,对于 GBS 感染的预防方案可归纳为药物预防和免疫预防两类。

### 6.1 药物预防

青霉素 G 首剂 500 万单位静脉注射,每 4~6 小时 250 万单位;或氨苄青霉素首剂 2g 静脉注射,每 4~6 小时 1g,直至分娩。青霉素一直以来作为预防治疗 GBS 感染的首选药物,至今为止尚未发现 GBS 对青霉素耐药菌株。

但自上世纪 90 年代开始,GBS 对氯洁霉素以及红霉素耐药性开始逐年上升。1998~2001 年间,美国及加拿大地区,对红霉素的耐药性由 7% 上升至 25%,对氯洁霉素的耐药性由 3% 上升至 15%,至 2003 年,37% 的 GBS 对红霉素耐药,17% 的 GBS 对氯洁霉素耐药<sup>[1]</sup>。由于目前全球 GBS 耐药性逐年上升,有学者认为大范围使用抗生素预防 GBS 疾病的方法并不可取。抗生素的过度使用,虽减少了 GBS 感染,但伴随发生的是其它菌种感染增加,尤其是革兰染色阴性菌、青霉素及氨苄青霉素的耐药菌株增加<sup>[1]</sup>,加速了 GBS 耐药菌株的产生。Stoll 等 2002 年研究发现大肠杆菌造成的极低出生体重儿的早发型的脓毒血症的病例明显增加,由 3.2‰ 上升至 6.8‰。此外,Daley 等<sup>[8]</sup>对澳大利亚地区 1992~2001 年期间分娩的 298 319 例新生儿进行研究,通过产时抗生素预防,新生儿 GBS 感染率由 1993 年 1.43‰ 下降至 2001 年 0.25‰,但由大肠杆菌引起的新生儿败血症却占到 0.32‰。对已产生耐药的 GBS 菌株应运用何种抗生素治疗也是未来工作中值得探讨的问题。

目前也有学者发现,当 GBS 接触青霉素后可立即从细胞壁上释放磷脂,在动物试验中,这种磷脂可以造成肺动脉高压和呼吸窘迫<sup>[9]</sup>。2003 年 Curtis 等大胆假设这种磷脂的释放也是引起人类呼吸窘迫的原因之一。LIN 等<sup>[9]</sup>对 17 690 例新生儿研究发现,在 GBS 感染的新生儿中,经青霉素治疗过的新生儿肺动脉高压以及呼吸窘迫的发生率是未治疗的 2.6 倍。当青霉素不能有效阻断 GBS 母婴垂直传播时,一方面可能是由于母亲 GBS 的严重感染造成新生儿感染,同时也不能排除使用青霉素引起了磷脂的释放,造成新生儿呼吸窘迫,故有必要进一步研究产时使用青霉素对围产期新生儿的影响。

尽管有明确规定产时使用抗生素的持续时间至少为 4 小时,但仍有约 50% 的 GBS 带菌孕妇由于分娩速度太快,从而没有办法接受长达 4 小时的治疗。Boyer 在 1989 年研究中指出,产时氨苄青霉素使用超过 1 小时就可以使得新生儿感染从 28% 减少到 4%。LIN 在 2001 年的研究中表明,与无产时

应用抗生素相比,抗生素预防超过 2 小时的有效率是 89%,不足 2 小时的有效率为 71%。

随着 GBS 研究的深入,临床上有关药物预防方面的疑问,需要大样本的研究加以证实。

### 6.2 免疫预防

导致围产期 GBS 感染的菌株分型不多,有针对性的进行疫苗研制,无疑是经济有效的防治手段。此外,还可减少抗生素的使用,从而减少了 GBS 耐药性的发生。

新生儿易感性可能与母体缺乏抗荚膜多糖保护性抗体有关。荚膜多糖与破伤风类毒素等蛋白结合疫苗有较强的免疫原性,能刺激机体产生较强的免疫反应。2002 年李莉等实验室研究发现,注射Ⅲ型荚膜多糖-破伤风类毒素结合疫苗(GBS-CPS-TT)的母鼠体内会产生大量特异性抗体,新生鼠幸免于同型 GBS 致死性感染。目前,国外对孕 32~34 周的妇女已有采用特异 GBS 疫苗接种的报道<sup>[10]</sup>,使其产生 IgG 抗体,证实可预防 90% 的新生儿感染及母亲产后 GBS 感染。

总之,GBS 依然是威胁围产期母婴健康的致病菌之一。妊娠晚期大范围 GBS 筛查的必要性、抗生素使用的时机、用药持续的时间、现有诊疗常规的有效性等均有待进一步大样本的临床研究。寻找一种产时快速、可靠、敏感的 GBS 检测方法、探索 GBS 疫苗等新型防治手段、以求更有效地降低 GBS 在母婴之间的传播、最大限度地减少不必要的抗生素使用是今后研究的方向。

### [参考文献]

- [1] Ronald S G, Stephanie S, Anne S. Perinatal infections due to group B streptococci[J]. *Obstet Gynecol*, 2004, 104(5): 1062-1076.
- [2] Renee D S, Jeremy M K, Laura E E, et al. Risk factors for group B streptococcal genitourinary tract colonization in pregnant women[J]. *Obstet Gynecol*, 2005, 106(6): 1246-1252.
- [3] Colbourn T, Gilbert R. An overview of the natural history of early onset group B streptococcal disease in the UK[J]. *Early Hum Dev*, 2007, 83(3): 149-156.
- [4] Josette R, Jean B A, Ce'cile L, et al. Late-onset neonatal infections caused by group B streptococcus associated with viral infection[J]. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2007, 26(10): 963-965.
- [5] Natarajan G, Johnson Y R, ZHANG Fan, et al. Real-time polymerase chain reaction for the rapid detection of group B streptococcal colonization in neonates[J]. *Pediatrics*, 2006, 118(1): 14-22.
- [6] Karen M P, Lawrence C M, Eric C E. Early-onset group B streptococcal disease in the era of maternal screening[J]. *Pediatrics*, 2005, 115(5): 1240-1246.
- [7] Kim D D, Page S M, McKenna D S, et al. Neonatal group B streptococcus sepsis after negative screen in a patient taking oral antibiotics[J]. *Obstet Gynecol*, 2005, 105(5 Pt 2): 1259-1261.
- [8] Daley A J, Isaac D. Australasian Study Group for Neonatal Infections. Ten-year study on the effect of intrapartum antibiotic prophylaxis on early onset group B streptococcal and escherichia coli neonatal sepsis in australia[J]. *Pediatr Infect Dis*, 2004, 23(7): 630-634.
- [9] LIN Feng-ying, Troendle J F. Hypothesis neonatal respiratory distress may be related to asymptomatic colonization with group B streptococci[J]. *Pediatr Infect Dis*, 2006, 25(10): 884-888.
- [10] Gilbert G L. Vaccines for other neonatal infections; Are group B streptococcal infections vaccine-preventable[J]? *Expert Rev Vaccines*, 2004, 3(4): 371-374.

[责任编辑:李雪兰]