

DOI:10.13350/j.cjpb.230622

• 综述 •

围产期 B 族链球菌感染现状及其疫苗研究进展*

龚心怡, 刘泽梁, 李娟**

(中国疾病预防控制中心传染病预防控制所细菌耐药控制室, 北京 102206)

【摘要】 B族链球菌(GBS)是危害母婴健康的重要病原菌,也是导致新生儿死亡的重要因素之一。基于微生物筛查和(或)临床危险因素评估的产时抗生素治疗可有效降低 GBS 感染风险,是目前普遍采用的预防早发型 GBS 病的主要措施。随着抗菌药物耐药性的产生和传播,GBS 疫苗的研发备受关注。荚膜多糖疫苗、荚膜多糖联合疫苗、蛋白疫苗已进入临床试验阶段,为 B 族链球菌围产期干预提供了新的手段。

【关键词】 B族链球菌;围产期;产前抗生素治疗;疫苗;综述

【中图分类号】 R378.12

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2023)06-0729-05

[*Journal of Pathogen Biology*. 2023 Jun;18(6):729-733.]

The current status of perinatal Group B Streptococcus infection and progress in vaccine research

GONG Xinyi, LIU Zeliang, LI Juan (*National Institute for Communicable Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention; State Key Laboratory for Communicable Diseases Prevention and Control, Beijing 102206, China*)

【Abstract】 Group B streptococcus (GBS) is an important pathogen that endangers maternal and infant health and is also the leading cause of neonatal death. Intrapartum antibiotic chemoprophylaxis based on microbiological screening and / or clinical risk factors can effectively reduce GBS infection and is currently the main measure to prevent early-onset GBS disease. With the emergence and spread of antibiotic resistance, the development of GBS vaccines has received increasing attention. Capsular polysaccharide vaccine, capsular polysaccharide conjugate vaccine and protein vaccine have been evaluated in the clinical trials, providing a new means for perinatal intervention of GBS.

【Key words】 Group B streptococcus; perinatal period; intrapartum antibiotic chemoprophylaxis; vaccine; review

***B族链球菌(*Group B streptococcus*, GBS)又称无乳链球菌,属β溶血革兰阳性菌,GBS广泛分布于动物中,在哺乳动物(牛、兔子、海豚、骆驼、豚鼠等)、鱼类(罗非鱼、鲑鱼等)、两栖类(青蛙)和爬行类动物(鳄鱼、巨蜥)中均曾检出。GBS是人类重要的条件致病菌,广泛定植于人体泌尿生殖道和胃肠道,是引起孕妇及新生儿感染的重要病原菌,严重影响母婴健康。本文对GBS对母婴的影响、围产期GBS筛查、治疗与预防干预等研究进展进行了综述。

1 GBS的定植和感染

1.1 妇 GBS 定植围产期孕妇感染 GBS 可导致孕妇出现多种病症及疾病,如早产、晚期流产、胎膜早破、无症状菌尿、肺炎等^[1]。不同国家和地区的孕妇 GBS 定植率存在较大差异。2017年,Russell等^[2]对全球范围的 GBS 定植数据进行了系统综述,纳入了来自 85 个国家的 394 篇研究,结果显示,全球范围孕妇 GBS 定植率的估计值为 18.0%,南亚和东亚地区定植率较低,分别为 12.5%和 11.1%。我国孕妇 GBS 定植率大规模的监测数据鲜有报道。2020年,北京儿童医院王亚娟教授团队对 2000-2018 年间国内的 64 篇 GBS 相关研究进行了 meta 统计分析,推算我国孕妇 GBS 定植率约为 11.3%^[3],略低于世界水平。

1.2 新生儿 GBS 感染 GBS 在孕妇体内定植,若无干预措施,约 50%的 GBS 携带者会将 GBS 传给新生儿^[4],导致新生儿肺炎、败血症、脑膜炎等疾病^[5]。新生儿 GBS 感染一般分为

早发型 GBS 病(GBS early-onset disease, GBS-EOD)和晚发型 GBS 病(GBS late-onset disease, GBS-LOD)。GBS-EOD 是指新生儿在出生 7 d 内出现的一系列疾病,占新生儿 GBS 感染的 80%~90%。GBS-EOD 多是垂直传播,新生儿多会出现脓毒症、肺炎、脑膜炎和败血症等症状。GBS-LOD 通常出现在出生后 8 d 至 3 个月,可通过医院感染或社区感染等多种方式传播,常引起新生儿败血症、脑膜炎,甚至引起新生儿死亡^[4-5]。

2017年,Madrid等^[6]分析了全球共计 135 项研究,在全球 53 个国家的 130 万活产儿中有 6199 名患有侵袭性 GBS,全球总发病率为 0.49%(95% CI, 0.43~0.56),其中非洲地区发病率最高为 1.12%,亚洲地区发病率最低,为 0.30%。Ding等^[3]推算中国新生儿 GBS 感染发病率为 0.55%,高于亚洲及全球新生儿 GBS 的发病率。

近年来,随着新生儿出生率的降低和鼓励生育政策的实施,孕妇及新生儿的围产期健康备受重视。但是目前国内 GBS

* **【基金项目】** “十三五”国家科技重大专项“病原菌耐药性检测、监测关键技术及传播规律研究”基金项目(No. 2018XZ10733)。

** **【通讯作者】** 李娟, E-mail: lijuan@icdc.com

【作者简介】 龚心怡(1998-),女,江苏无锡人,在读硕士,主要从事细菌耐药及相关机制的研究。
E-mail: gongxinyi525@163.com

的大样本流行病学调查相关研究鲜有报道,对新生儿 GBS 病发病和死亡的研究仍需进一步调查分析。

2 围产期 B 族链球菌筛查

鉴于孕妇围产期 GBS 定植或感染是新生儿感染 GBS 病的高风险因素,美国疾病预防控制中心在 1996 年发布了《围产期 GBS 感染筛查和预防指南》^[7]。2014 年,多个欧洲国家也制定了《产时 B 族链球菌筛查和预防欧洲共识》,推荐采用普遍筛查来预防 GBS-EOD^[8]。我国对 GBS 研究起步较晚,目前仍没有具体的预防及筛查指南,但近年来随着社会对孕妇及婴幼儿健康服务需求的提高,GBS 对母婴感染的影响备受关注,2011 年中华医学妇产科学分会在《孕前和孕期保健指南》中将产前 GBS 筛查纳入了孕晚期筛查的备选项目中^[9]。中华医学会妇产科学分会和围产医学分会也在 2021 年发布了《预防围产期 B 族链球菌病(中国)专家共识》(下文简称《专家共识》),建议对围产期孕妇开展常规 GBS 筛查^[10]。

2.1 采集时间

美国疾病预防控制中心在 2010 年《围产期 GBS 感染筛查和预防指南》中,建议所有孕妇应在妊娠 35~37 周进行 GBS 感染筛查^[1]。加拿大妇产科医师学会(SOGC)2013 版《预防新生儿 GBS-EOD 指南》,建议对所有孕妇在妊娠 35~37 周时筛查阴道和直肠的 GBS 定植情况^[11]。我国 2021 年发布的《专家共识》,同样建议对所有孕 35~37 周的孕妇进行 GBS 筛查^[10]。

2020 年,研究表明在孕妇分娩前 5 周内进行 GBS 筛查,筛查结果有较高的灵敏度和特异性,而超过 5 周的筛查结果对产时 GBS 定植的预测能力将显著下降^[12-13],美国妇产科医师学会(ACOG)在最新制定的《预防新生儿早发型 GBS 感染指南》中将筛查起始时间由 35 周修订为 36 周^[4]。以确保孕晚期的筛查结果至分娩时仍有参考价值^[4]。

2.2 采集部位

目前,孕妇 GBS 取样部位通常为阴道、直肠。2016 年,王茜等^[14]对北京 505 例孕妇不同取样部位对筛查结果的影响进行了对比分析,研究结果显示,GBS 阴道定植率要显著低于直肠定植率。ACOG 在 2020 年的《预防新生儿早发型 GBS 感染指南》中建议 GBS 筛查应联合取样,即同时采集孕妇下阴道及直肠样本,不推荐单独进行宫颈或阴道取样^[4]。我国在《专家共识》中也同样推荐使用同一拭子进行联合采样,以提高 GBS 的检出率^[10]。但 2022 年,Nadeau 等^[15]分析了多项关于阴道-肛周(或会阴)与阴道-直肠取样对 GBS 检出率影响的研究,结果显示,3 种采样方式对应的检出率几乎一致,但鉴于肛周(或会阴)采样明显减少了孕妇的疼痛,因此更推荐采用肛周(或会阴)采样。目前,鉴于相关的研究鲜有报道,研究中的样本数量也较少,美国 CDC、ACOG 等指南并未改变 GBS 取样的方式,未来仍然需要更多大样本的研究来推进采样方案的优化和更新。

2.3 实验室筛查方法

GBS 筛查有较多方法,目前较为常见的有细菌培养法、核酸扩增试验(Nucleic acid amplification test, NAAT)以及乳胶凝集试验。细菌培养法是 GBS 筛查的“金标准”,有较好的灵敏度(36.36%~73%)和较强的特异性(98.24%~100%),并且成本较低,是目前大多医院最常用的 GBS 筛查方式。但培养法也存在一定局限性,其培养周期较长,一般需要 24~48h。NAAT 与培养法相比,速度快,灵敏度

更高(85%~98.5%)^[16]。同时,NAAT 也可作为在临产时或产前 GBS 筛查的 1 种快速检测方法^[4]。但 NAAT 无法获得细菌,不能对菌株开展药物敏感性检测获得药敏结果。乳胶凝集法较 NAAT 成本低,且具有较高的特异性(>99%),但灵敏度变化差异较大(65%~99%)^[17]。美国微生物学会在 2020 年《B 族链球菌检测和鉴定指南》中也提出暂时不推荐使用乳胶凝集法作为 GBS 筛查方式^[17]。

因此,在选择不同的 GBS 筛查方法时,要综合考虑医院的条件和患者的情况,对于急重患者和有良好实验条件的医院可以选择 NAAT 法,对于普通产前筛查及中小型医院可以采用经典的培养法。

3 B 族链球菌的产时治疗

3.1 产时抗生素治疗的概念

产时抗生素治疗(Intrapartum antibiotic chemoprophylaxis, IAP)是通过抑制或减少母体泌尿生殖道和胃肠道中 GBS 的定植,来减少 GBS 的垂直传播,从而预防新生儿早发型 GBS 病的发生^[18]。20 世纪 90 年代,美国 GBS-EOD 活产儿发病率达 1.80%,而在 IAP 政策的广泛推广实施后,2015 年发病率下降至 0.23%,下降了 80%^[19]。IAP 被证明是预防新生儿早发型 GBS 的有效手段。

3.2 实施产时抗生素治疗的评估方式

目前,产时抗生素治疗是大多数发达国家使用的最广泛的预防孕妇 GBS 感染的策略^[20]。IAP 适应症选择依据主要基于孕妇 GBS 的定植情况和(或)围产期临床危险因素评估。不同国家或地区评判的依据不尽相同。

1996 年 ACOG 在《预防新生儿 GBS-EOD 指南》中建议对孕妇同时进行基于微生物筛查和基于危险因素的评估开展 IAP^[7]。但在 2002 年美国 CDC 更新的指南中指出,进行微生物筛查要更有效,并且对于 GBS 阳性菌尿或既往有新生儿 GBS 感染史、GBS 定植状态未知但有产时危险因素的妇女,推荐其进行 IAP 治疗^[21]。

英国、荷兰等国家,则不建议对围产期孕妇进行微生物筛查,而是根据临床危险因素评估决定是否实施 IAP^[7]。选择通过临床危险因素评估而不是微生物筛查结果实施 IAP 策略,是因为微生物筛查通常成本较高,并且临床危险因素的评估可以避免抗生素药物过度的使用^[18]。2017 年,一篇纳入了 60 个国家 IAP 策略的系统综述,归纳各国的高危危险因素主要包括:①早产(<37 周);②胎膜早破;③胎膜破裂后暴露时间过长;④GBS 阳性菌尿;⑤既往有新生儿 GBS 感染病史;⑥产妇发热(温度>38℃);⑦羊膜腔内感染^[18]。25/60 个国家实施了基于临床危险因素的 IAP 策略,所有国家(60/60)均建议对既往有新生儿 GBS 感染病史的产妇实施 IAP,多数国家(23/25)建议针对胎膜破裂后暴露时间过长、胎膜早破>18 h(PROM)或产妇有 GBS 阳性菌尿应实施 IAP 治疗^[3,18]。

目前,关于 IAP 的实施是基于微生物筛查还是基于临床危险因素评估,尚无法确定哪个效果更好。我国目前还没有制定国家 IAP 实施政策,在《专家共识》中,建议孕妇进行 GBS 微生物筛查,对于没有条件开展微生物筛查的机构,推荐基于危险因素的评估方式。

3.3 GBS 药物敏感特征及抗生素使用方案

β -内酰胺类药物对 GBS 敏感性高,一直是 GBS 预防或治疗的首选药物。但药物敏感性监测数据显示,近年来 GBS 对包括青霉素在内的 β -

内酰胺类药物的敏感性有所降低^[22-25],对二线药物(如红霉素和克林霉素)也呈现出高耐药性^[26]。此外,GBS对喹诺酮类、四环素等其他抗生素的耐药性也在上升^[27-28]。根据CHINET的最新数据,在我国多地采集的5052株B族链球菌,有74.5%对红霉素耐药,59.7%对克林霉素耐药,49.7%对左氧氟沙星耐药^[29]。GBS耐药性的出现和变迁需要密切关注和重视。

产时静脉注射青霉素是IAP治疗的首选方案,效果较好^[4]。2017年的一项系统综述显示,多数国家(50/60)的IAP政策建议静脉注射青霉素类抗生素,青霉素或氨苄青霉素(38/50青霉素,12/50氨苄青霉素),在青霉素过敏的情况下使用克林霉素,6个国家建议使用头孢菌素而不是青霉素,4个南美洲国家和2个亚洲国家担心青霉素过敏患者有克林霉素耐药的风险,建议增加万古霉素^[18]。ACOG在2020版指南中同样推荐静脉注射青霉素或氨苄青霉素为首选方案。对于有低风险青霉素过敏反应或过敏严重程度不确定的孕妇,推荐使用头孢唑林。而对于有高风险过敏反应的孕妇,在确认GBS菌株对克林霉素敏感后,方可推荐使用克林霉素治疗^[4]。

4 B族链球菌疫苗及应用前景

虽然GBS对一线治疗药物β-内酰胺类药物仍然高度敏感,但IAP的推广势必将使用大量抗生素,使GBS耐药性增强,同时也会影响体内微生态,导致微生物群落失衡,并且由于耐药基因的转移,人体、动物以及环境中会有更多的病原菌出现耐药性^[30]。因此,开发其他干预方式,替代产时抗生素治疗成为关注的热点。GBS疫苗的研发和应用应运而生。目前研究的疫苗主要有3种:荚膜多糖疫苗、荚膜多糖结合疫苗和GBS蛋白疫苗。

4.1 荚膜多糖疫苗 荚膜多糖(Capsular polysaccharide,CPS)是GBS的毒力因子之一,GBS通过荚膜多糖抑制补体沉积,抵抗免疫细胞吞噬。同时,CPS还能促进生物膜的形成,抑制抗菌肽和中性粒细胞胞外杀菌网络(NET)的结合,从而增强GBS的侵袭性。根据GBS荚膜多糖抗原成分,可将GBS分成10种血清型:Ia、Ib、II、III、IV、V、VI、VII、VIII和IX型^[31]。

荚膜多糖(CPS)疫苗是指将GBS表面高水平表达的CPS作为靶抗原,通过对CPS特异性抗体的研究,研制出的一种疫苗。目前,荚膜多糖疫苗的I、II期临床试验已初步验证其安全性与有效性^[20],但CPS疫苗的免疫原性与反应原性普遍较低,并且由于产生的IgM不能通过胎盘,故仅对胎儿有短期保护作用,对新生儿无明显保护作用。此外,不同血清型CPS结构差异较大,且无交叉保护作用,所以单价疫苗产生的免疫保护范围有限,故目前CPS疫苗尚未用于临床^[32]。

4.2 荚膜多糖联合疫苗 CPS联合疫苗(Conjugate vaccine)指通过GBS自身荚膜多糖与载体蛋白共价结合,提高免疫原性,诱导B细胞产生IgG以及T细胞、B细胞记忆^[20]。

早期研发的CPS联合疫苗是将对破伤风类毒素(Tetanus toxoid,TT)与III型CPS以共价结合方式,组成单价结合疫苗(III-TT)。目前,针对血清型Ia、Ib、II、III和V的GBS单价、二价和三价疫苗都已在非孕妇和孕妇中进行了研究,在I、II期临床试验中证明了疫苗的安全性和有效性^[33-34]。2021年,Absalon等^[35]对一种新型6价(血清型Ia、Ib、II、III、IV和V)GBS结合疫苗(GBS6)的安全性和免疫原性进行了评估,I、II期临床试验证明了该疫苗对健康、未怀孕的成年人具有有效性

和安全性。未来还将进一步研究疫苗在不同人群中的效果以及抗体转移到新生儿的能力。

4.3 蛋白疫苗 CPS疫苗只能对特定的血清型起到保护作用,存在较大的局限性,而蛋白疫苗则是以CPS各血清型共有蛋白制成,与CPS疫苗相比,保护范围广,还可以避免因使用CPS疫苗而可能出现的血清型替换或转换问题^[36]。

目前将GBS表面Alpha C(αC)和Rib蛋白的N-端融合制成蛋白疫苗(GBS-NN)研究较多。2021年,Fischer等^[37]发表了GBS-NN疫苗的I期临床试验结果,证实了GBS-NN疫苗在健康女性中的安全性和免疫原性。2022年,Pawlowski等^[38]在上述I期临床试验的基础上,证明了由αC-N和Rib-N组成的疫苗,可使受试者对同型的αC-N产生强而持久的IgG和IgA,同时针对异型α-样蛋白(Alp1~3)也可产生不同水平的免疫反应。并且证明了GBS-NN疫苗免疫产生的IgG以IgG1为主,是在妊娠晚期通过胎盘传递给胎儿有效的抗体亚型。目前,研究人员正基于α-样蛋白N-端结构域的不同,研发更多的GBS蛋白疫苗。

5 小结

B族链球菌是严重危害母婴健康的一种病原菌,也是造成新生儿死亡的重要因素。虽然目前对于GBS的筛查和治疗手段已较为完备,但仍有很多国家或地区,不能及时进行产前筛查,缺乏完善的IAP国家政策,无法及时对孕妇实施有效的干预,以预防新生儿GBS感染的发生。我国尚无国家统一的IAP实施政策,仅在2021年发布了《预防围产期B族链球菌病(中国)专家共识》。目前部分医院会根据美国CDC 2002年的指南实施产前抗生素治疗,但在大部分医院尚未开展GBS筛查,是否进行产前抗生素治疗缺乏明确的依据。随着合理使用抗菌药物,遏制耐药性行动的普及和推广,GBS疫苗应用有望成为预防围产期孕妇和新生儿GBS感染的最重要的干预手段。目前各种类型的GBS疫苗研发持续推进,安全性及有效性不断提升,期待围产期孕妇及婴幼儿GBS感染能够得到更科学、有效的预防和治疗。

【参考文献】

- [1] Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal *Group B streptococcal* disease—revised guidelines from CDC, 2010 [J]. *MMWR Recomm Rep*, 2010, 59(RR-10): 1-36.
- [2] Russell NJ, Seale AC, O'Driscoll M, et al. Maternal colonization with *Group B streptococcal* and serotype distribution worldwide: systematic review and meta-analyses [J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 65 (suppl_2): S100-S111.
- [3] Ding Y, Wang Y, Hsia Y, et al. Systematic review and meta-analyses of incidence for *Group B streptococcal* disease in infants and antimicrobial resistance, China [J]. *Emerg Infect Dis*, 2020, 26 (11): 2651-2659.
- [4] King TL, Silverman NS, Turrentine M. Prevention of *Group B Streptococcal* Early-Onset Disease in Newborns: ACOG Committee Opinion, Number 797 [J]. *Obstet Gynecol*, 2020, 135 (2): e51-e72.
- [5] 肖湛松, 陈秋珍, 樊尚荣. 围产期B族链球菌感染的预防 [J]. *中华产科急救电子杂志*, 2021, 10(3): 184-189.
- [6] Madrid L, Seale AC, Kohli-Lynch M, et al. Infant *Group B*

- Streptococcal* disease incidence and serotypes worldwide: systematic review and Meta-analyses[J]. Clin Infect Dis, 2017, 65 (suppl_2): S160-S172.
- [7] ACOG committee opinion. Prevention of early-onset *Group B streptococcal* disease in newborns. Number 173-June 1996. committee on obstetric practice. american college of obstetrics and gynecologists[J]. Int J Gynaecol Obstet, 1996, 54(2): 197-205.
- [8] Di Renzo GC, Melin P, Berardi A, et al. Intrapartum GBS screening and antibiotic prophylaxis: a European consensus conference[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2015, 28(7): 766-782.
- [9] 孕前和孕期保健指南(第1版)[J]. 中华妇产科杂志, 2011, 46(2): 150-153.
- [10] 中华医学会围产医学分会, 中华医学会妇产科学分会产科学组. 预防围产期 B 族链球菌病(中国)专家共识[J]. 中华围产医学杂志, 2021, 24(8): 561-566.
- [11] Money D, Allen VM. The Prevention of Early-Onset neonatal *Group B streptococcal* disease[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2016, 38(12S): S326-S335.
- [12] Virranniemi M, Raudaskoski T, Haapsamo M, et al. The effect of screening-to-labor interval on the sensitivity of late-pregnancy culture in the prediction of *Group B streptococcal* colonization at labor: A prospective multicenter cohort study[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2019, 98(4): 494-499.
- [13] Valkenburg-van DBA, Houtman-Roelofsen RL, Oostvogel PM, et al. Timing of *Group B streptococcal* screening in pregnancy: a systematic review[J]. Gynecol Obstet Invest, 2010, 69(3): 174-183.
- [14] 王茜, 马良坤, 宋英娜, 等. 妊娠晚期 B 族链球菌感染的筛查方法及妊娠结局分析[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(15): 1188-1191.
- [15] Nadeau H, Bisson C, Chen X, et al. Vaginal-perianal or vaginal-perineal compared with vaginal-rectal culture-based screening for *Group B streptococci* (GBS) colonization during the third trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2022, 22(1): 204.
- [16] 覃德明, 胡龙华. B 族链球菌在围产期妇女的情况和血清型分型研究进展[J]. 实验与检验医学, 2021, 39(5): 1318-1322.
- [17] Filkins L, Hauser JR, Robinson-Dunn B, et al. American society for microbiology provides 2020 guidelines for detection and identification of *Group B streptococcal* [J]. J Clin Microbiol, 2020, 59(1): 214-216.
- [18] Le Doare K, O Driscoll M, Turner K, et al. Intrapartum antibiotic chemoprophylaxis policies for the prevention of *Group B streptococcal* disease worldwide: systematic review [J]. Clin Infect Dis, 2017, 65(suppl_2): S143-S151.
- [19] Nanduri SA, Petit S, Smelser C, et al. Epidemiology of invasive early-onset and late-onset *Group B streptococcal* disease in the United States, 2006 to 2015: multistate laboratory and population-based surveillance[J]. JAMA Pediatr, 2019, 173(3): 224-233.
- [20] 王真真, 卢丹, 蒋敏. 围生期 B 族链球菌感染的诊治及其疫苗研究[J]. 中华妇幼临床医学杂志·电子版, 2019, 15(1): 98-102.
- [21] Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, et al. Prevention of perinatal *Group B streptococcal* disease. Revised guidelines from CDC [J]. MMWR Recomm Rep, 2002, 51(RR-11): 1-22.
- [22] Dahesh S, Hensler ME, Van Sorge NM, et al. Point mutation in the *Group B streptococcal* pbp2x gene conferring decreased susceptibility to beta-lactam antibiotics[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(8): 2915-2918.
- [23] Longtin J, Vermeiren C, Shahinas D, et al. Novel mutations in a patient isolate of *Streptococcus agalactiae* with reduced penicillin susceptibility emerging after long-term oral suppressive therapy [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(6): 2983-2985.
- [24] Metcalf BJ, Chochua S, Gertz RJ, et al. Short-read whole genome sequencing for determination of antimicrobial resistance mechanisms and capsular serotypes of current invasive *Streptococcus agalactiae* recovered in the USA [J]. Clin Microbiol Infect, 2017, 23(8): 574-577.
- [25] Yi A, Kim CK, Kimura K, et al. First case in Korea of *Group B streptococcal* with reduced penicillin susceptibility harboring amino acid substitutions in Penicillin-Binding Protein 2X [J]. Ann Lab Med, 2019, 39(4): 414-416.
- [26] Lamagni TL, Keshishian C, Efstratiou A, et al. Emerging trends in the epidemiology of invasive *Group B streptococcal* disease in England and Wales, 1991-2010 [J]. Clin Infect Dis, 2013, 57(5): 682-688.
- [27] Nagano N, Nagano Y, Toyama M, et al. Nosocomial spread of multidrug-resistant *Group B streptococci* with reduced penicillin susceptibility belonging to clonal complex 1 [J]. J Antimicrob Chemother, 2012, 67(4): 849-856.
- [28] Wang P, Tong JJ, Ma XH, et al. Serotypes, antibiotic susceptibilities, and multi-locus sequence type profiles of *Streptococcus agalactiae* isolates circulating in Beijing, China [J]. PLoS One, 2015, 10(3): e120035.
- [29] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2021 年 CHINET 中国细菌耐药监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2022, 22(5): 521-530.
- [30] McGee L, Chochua S, Li Z, et al. Multistate, population-based distributions of candidate vaccine targets, clonal complexes, and resistance features of invasive *Group B streptococci* within the United States, 2015-2017 [J]. Clin Infect Dis, 2021, 72(6): 1004-1013.
- [31] Carreras-Abad C, Ramkhalawon L, Heath PT, et al. A vaccine against *Group B streptococcal*: recent advances [J]. Infect Drug Resist, 2020, 13: 1263-1272.
- [32] 韦艳芬, 张珊珊, 廖少霞, 等. 孕妇围生期 B 族链球菌感染诊治的研究进展 [J]. 中国临床新医学, 2018, 11(5): 510-513.
- [33] Baker CJ, Rench MA, McInnes P. Immunization of pregnant women with *group B streptococcal* type III capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine [J]. Vaccine, 2003, 21(24): 3468-3472.
- [34] Madhi SA, Cutland CL, Jose L, et al. Safety and immunogenicity of an investigational maternal trivalent *Group B streptococcal* vaccine in healthy women and their infants: a randomised phase 1b/2 trial [J]. Lancet Infect Dis, 2016, 16(8): 923-934.
- [35] Absalon J, Segall N, Block SL, et al. Safety and immunogenicity of a novel hexavalent *Group B streptococcal* conjugate vaccine in healthy, non-pregnant adults: a phase 1/2, randomised, placebo-controlled, observer-blinded, dose-escalation trial [J]. Lancet

Infect Dis, 2021, 21(2):263-274.

- [36] Dominguez K, Randis TM. Toward the development of a protein-based *Group B streptococcal* vaccine[J]. Cell Rep Med, 2022, 3(2):100536.
- [37] Fischer P, Pawlowski A, Cao D, et al. Safety and immunogenicity of a prototype recombinant alpha-like protein subunit vaccine (GBS-NN) against *Group B streptococcal* in a

randomised placebo-controlled double-blind phase 1 trial in healthy adult women[J]. Vaccine, 2021, 39(32):4489-4499.

- [38] Pawlowski A, Lannergard J, Gonzalez-Miro M, et al. A *Group B streptococcal* alpha-like protein subunit vaccine induces functionally active antibodies in humans targeting homotypic and heterotypic strains[J]. Cell Rep Med, 2022, 3(2):100511.

【收稿日期】 2022-12-30 【修回日期】 2023-03-11

(上接 724 页)

- [10] Rowley J, Vander HS, Korenromp E, et al. *Chlamydia*, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016 [J]. Bull WHO, 2019 (97): 548-562.
- [11] 郭莞, 陈超群. 沙眼衣原体黏附和入侵宿主机制的研究进展[J]. 中国病原生物学杂志, 2019, 14(1): 114-117, 122.
- [12] Islam N, Furuya KL, Mahmood S, et al. Prophylactic antibiotics for preventing genital tract infection in women undergoing surgical procedures for incomplete abortion: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials[J]. BJOG, 2021, 128(8): 1273-1281.

- [13] Salas-Cuestas F, Bautista-Molano W, Bello-Gualtero JM, et al. Higher level of secretory IgA are associated with low disease activity index in patients with reactive arthritis and undifferentiated spondyloarthritis[J]. Front Immunol, 2017, 8: 476.
- [14] 杨围, 杨钢, 赵德军. 711 例女性生殖道感染病原体检测及支原体药敏分析[J]. 国外医药(抗生素分册), 2018, 39(4): 353-356.
- [15] 马琳怡, 李榕娇. 解脲支原体对喹诺酮类耐药基因的突变研究[J]. 中国病原生物学杂志, 2020, 15(6): 726-728, 741.

【收稿日期】 2023-01-17 【修回日期】 2023-04-01

(上接 728 页)

- [9] Park JJ, Seo YB, Choi YK, et al. Changes in the prevalence of causative pathogens isolated from severe burn patients from 2012 to 2017[J]. Burns, 2020, 46(3): 695-701.
- [10] Sandoval-Denis M, Pastor FJ, Capilla J, et al. In vitro pharmacodynamics and in vivo efficacy of fluconazole, amphotericin B and caspofungin in a murine infection by *Candida lusitanae*[J]. Int J Antimicrob Agents, 2018, 43(2): 161-164.
- [11] 张爽, 马向科, 刘思维. 高血压脑出血合并肺部感染危险因素分析及防治[J]. 首都医科大学学报, 2021, 42(4): 660-663.
- [12] Vilardell N, Rofes L, Nascimento WV, et al. Cough reflex

attenuation and swallowing dysfunction in sub-acute post-stroke patients: prevalence, risk factors, and clinical outcome [J]. Neurogastroenterol Motil, 2017, 29(1): 102-106.

- [13] 徐林聪. 高血压脑出血术后并发肺部感染的危险因素分析[D]. 新乡医学院, 2017.
- [14] 颜链娜, 张晶, 余常一. 急救程序化管理在急性脑出血合并肺部感染患者中的应用研究[J]. 西藏医药, 2023, 44(1): 106-107.
- [15] 代淑云. 程序化急诊急救护理对急性心肌梗死患者急救效率及临床转归的影响[J]. 国际护理学杂志, 2021, 40(16): 3014-3017.

【收稿日期】 2023-01-19 【修回日期】 2023-04-07