

妊娠期B族链球菌感染的研究进展

胡娅黎, 华媛媛*

重庆医科大学附属第二医院妇产科, 重庆

收稿日期: 2024年12月24日; 录用日期: 2025年1月16日; 发布日期: 2025年1月30日

摘要

B族链球菌(group B Streptococcus, GBS)是一种导致新生儿败血症和脑膜炎的重要致病菌。在世界范围内, GBS在孕妇体内广泛定植, 可定植在孕妇的正常胃肠道和泌尿生殖系统中, 并在某些条件下转变为感染状态, 给围产期妇女及新生儿的健康产生巨大影响。所以早期诊断GBS感染, 并在及时给予适当的干预, 可降低新生儿的感染率。本文就妊娠期B族链球菌感染的发病机制、感染高危因素及患者的筛查和防治方面的研究进展进行阐述。

关键词

B族链球菌, 发病机制, 高危因素, 疫苗

The Research Progress on Group B Streptococcal Infections during Pregnancy

Yali Hu, Yuanyuan Hua*

Department of Obstetrics and Gynecology, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Dec. 24th, 2024; accepted: Jan. 16th, 2025; published: Jan. 30th, 2025

Abstract

Group B Streptococcus (GBS) is one of the important pathogenic bacteria which can cause neonatal sepsis and meningitis. Worldwide, Group B Streptococcus (GBS) is widely colonized in pregnant women, commonly residing in the normal gastrointestinal tract and the urogenital system. Under certain conditions, it can transition from colonization to an infectious state, posing significant health risks to both perinatal women and newborns. Therefore, early diagnosis of GBS infection and giving appropriate intervention in time can reduce the infection rate of newborns. This paper

*通讯作者。

文章引用: 胡娅黎, 华媛媛. 妊娠期 B 族链球菌感染的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(1): 1663-1671.
DOI: 10.12677/acm.2025.151223

describes the pathogenesis of group B streptococcal infection, high-risk factors for infection, and strategies for screening and prevention and treatment of patients.

Keywords

Group B Streptococcus, Pathogenesis, High-Risk Factors, Vaccines

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

B 族链球菌是定植在近 1/3 的健康无症状女性的正常胃肠道和泌尿生殖系统中的一种溶血性革兰阳性菌,它是妊娠期及新生儿常见的条件致病菌[1]-[3]。孕妇在妊娠期感染 GBS,可能会导致一系列疾病,如早产、晚期流产、胎膜早破、死胎[4]、产后感染、败血症等[5]-[7]。GBS 感染可导致新生儿发生脑膜炎、败血症等不良情况[8] [9],严重者甚至可导致新生儿死亡[10]。如何在妊娠晚期早期诊断并对带菌者早期干预,减少不良妊娠结局的发生是目前探究的方向,本文就围产期中 GBS 感染的发病机制、感染高危因素及患者的筛查和防治等方面的研究进展进行阐述。

2. GBS 感染的发病机制

GBS 通过编码一系列侵袭因子及粘附因子促进阴道定植及上行感染。这些侵袭因子的功能主要与黏附、入侵、逃避免疫监测、适应环境及扩散和传播有关[11] [12],其相关侵袭因子包括 β -溶血素/细胞溶素、CAMP (christie-atkins-munchpetersen)因子、荚膜多糖及 C5a 肽酶。 β -溶血素/细胞溶素及 CAMP 因子,均通过一定方式破坏宿主细胞膜,导致细胞溶解死亡[13] [14], β -溶血素/细胞溶素中最重要的是 β -溶血素/细胞溶素(β -hemolysin/cytolysin, β -H/C),除破坏细胞膜外,还具有抵抗吞噬杀伤的作用,并通过促进宿主细胞释放细胞内组分和促炎细胞因子,引发炎症反应,加剧组织损伤[15] [16]。而荚膜多糖及 C5a 肽酶,则是通过干扰宿主免疫系统的应答和调节机制,帮助细菌逃避免疫清除,为 GBS 的生存和定植提供有利条件[17] [18]。有研究提出,GBS 的黏附和侵袭作用主要是通过其表面黏附蛋白与宿主细胞及细胞外基质的相互作用完成的[19] [20]。相关研究表明[21]-[23],介导 GBS 与宿主细胞相互作用的主要粘附素包括丝氨酸重复蛋白、层粘连蛋白结合蛋白、纤维蛋白原结合蛋白、菌毛、透明质酸酶、 α C (alpha C)蛋白[24]及免疫原性细菌黏附蛋白,B 族链球菌利用上述相关因子黏附至上皮细胞是其定植的关键步骤。研究发现,菌毛通过与宿主细胞表面的特异性受体结合,是启动细菌感染的第一步定植,而纤维蛋白原结合蛋白则能够通过宿主纤维蛋白原的结合促进 GBS 的黏附和侵入;层粘连蛋白结合蛋白是通过调节菌体内金属稳态控制锌离子的流动,延长 GBS 在体内的存活时间,通过抵抗宿主中性粒细胞释放的钙保护蛋白,保护 GBS 免受钙保护蛋白的抗菌作用[22] [23],其中透明质酸酶可以打破母胎屏障使 GBS 自阴道上行扩散至胎盘,引发胎儿早产或致命感染。BARON 等[24]研究表明 α C 蛋白通过与上皮细胞表面的糖胺聚糖结合参与黏附、跨膜通道和易位,两者结合后通过 Rho GTP 酶依赖性肌动蛋白重排机制使 α C 蛋白进入真核细胞胞质,从而促进 GBS 跨越上皮屏障实现侵袭性感染。这些粘附素促进细菌细胞和宿主之间的持久和亲密接触。有研究显示,与非溶血性 GBS 相比,溶血性 GBS 感染更容易造成母体感染、胎儿败血症等不良后果[25]。还有研究提出,透明质酸酶和 GBS 能够破坏子宫免疫反应,进而促进 GBS 上行感染及发生早产相关不良妊娠结局的发生[26]。

3. GBS 感染高危因素

美国疾病控制中心(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)发布的《重新修订的 B 族链球菌感染全国共识指南(2010)》(Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease Revised Guidelines from DCD 2010)指出, 10%~30%的围产期妇女存在阴道或直肠、胃肠道的 GBS 定植。虽定植于机体内, 但并不一定导致感染性疾病, 且这种定植非连续性, 多数并不长期定植于整个孕期[27]。常规情况下 GBS 与这些部位的优势正常菌群处于动态平衡状态, 当动态平衡受到破坏, 将可能会导致疾病的发生。有文献指出, 孕妇 GBS 感染的独立危险因素有年龄 >35 岁[28]、流产史、生殖道感染[28]-[30]、妊娠期发生的糖尿病[31]、妊娠期高血压、孕期贫血、孕前体质指数高[32]。相关研究认为, 随孕妇年龄增加、妊娠期高血压孕妇可导致肝功异常及孕期贫血孕妇营养不良, 机体免疫力及抵抗力均有所下降, 抑制病原菌作用大大减弱, 导致感染率升高[32]-[34], 有流产史的、生殖道感染, 可导致其生殖道微环境平衡被破坏, 使阴道黏膜的正常防御机制受到破坏, 生殖道内环境微生态紊乱对感染的抵抗能力降低, 从而增加 GBS 感染的风险[12] [35] [36]; 生殖道感染中假丝酵母菌性阴道炎妊娠期发生率明显高于非孕期[37], Pidwill 等[38]报道, 白假丝酵母菌感染是 GBS 定植的独立危险因素, GBS 黏附素(Bsp 多肽)和白假丝酵母菌的菌丝特异性黏附素 Als3 基因是与该协同作用有关的重要分子决定簇。Nguyen 等[39]认为糖尿病的高血糖环境可影响阴道的免疫应答, 导致黏附蛋白增多及生物膜形成, 从而促进了 GBS 定植, 但仍需进一步研究证实。随着孕妇体质量的增加, 其体内激素水平发生变化, 导致生殖道微生态改变, 引起 GBS 感染的发生[32], 具体导致孕妇 GBS 定植率增加的生物学机制尚不清楚, 可能与阴道 pH 异常或免疫炎症反应有关。

4. GBS 的检测方法

由于 GBS 感染是导致妊娠期女性及新生儿不良结局的重要致病菌之一, 多个欧洲国家制定的《产时 B 族链球菌筛查和预防欧洲共识》及美国疾病预防控制中心发布的《围产期 GBS 感染筛查和预防指南》, 均推荐采用 GBS 感染普遍筛查[27] [40]。我国中华医学会妇产科学分会和围产医学分会在 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》), 同样也建议对妊娠期孕妇常规开展 GBS 筛查[41]。国内外指南均建议 GBS 筛查采集时间为孕 35~37 周。进行 GBS 取样部位通常为阴道、直肠部位, ACOG 2020 年发布的《预防新生儿早发型 GBS 感染指南》及我国发布的《专家共识》中均推荐使用同一拭子进行联合采样, 以提高 GBS 的检出率[41]。有研究表明, 阴道-肛周(或会阴)与阴道-直肠取样这三种采样方式检出率几乎一致, 考虑到肛周(或会阴)采样明显减轻孕妇的不适, 因此更推荐采用肛周(或会阴)采样[42]。

对于 GBS 筛查现存在多种检测方法, 主要分为微生物学法、免疫学法、分子生物学法 3 大类。

4.1. 微生物学法

微生物学法检测是 GBS 检测的“金标准”, 也是能对 GBS 进一步做药敏试验的方法的唯一一种[43], 其包括直接培养法、增菌培养法及显色培养法, 其有较好敏感度和较强特异性, 且价格便宜, 但需要具有一定经验的专业人员才能完成, 常规情况下需要 24 小时至 48 小时才出结果, 同时还因取样、送检时间等因素而影响检出结果[44]。美国疾病预防控制中心认为: GBS 假阳性结果虽可能导致抗生素过度使用, 但 GBS 假阴性则可间接导致围生期感染的发生, 因此在鉴定 GBS 时, 比起时间的紧迫程度, 结果的准确性显得更加重要, 因此, 建议以细菌培养为基础, 在围生期实施预防 GBS 感染母婴的广泛筛查方案[45]。

4.2. 免疫学法

该方法检测的是母婴体内 GBS 抗体或 GBS 抗原。该方法包括乳胶凝集法及免疫层析法, 该方法不受标本送检时间限制, 操作简便、速度快、无需大型设备, 但检出率较低, 敏感性差, 受到取样方式和带菌量等影响[44], 与增菌肉汤联合使用时可增加其阳性率[46]。

4.3. 分子生物学

此类方法是对 GBS 的分子水平进行鉴定, 主要为核酸杂交技术、聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)及基因芯片技术。其常用方法为荧光原位杂交法、斑点印迹法、实时荧光定量 PCR (realtime PCR, RT-PCR)法、微滴数字 PCR 检测方法[47] [48], 其特点为快速、准确、实时, 适用于产程中无高危因素孕妇 GBS 定植情况不明的筛查, 但是需要专门的实验室, 检测人员专业性高, 成本昂贵。近年来提出一些新的 GBS 检测方法包括环介导等温扩增[49] [50]及重组酶聚合酶扩增法[50], 其设备依赖程度较低, 重组酶聚合酶扩增法基因扩增速度快, 环介导等温扩增总耗时相对较短, 且具有可视性, 两种方法均具有简单、高效的特点, 适用于孕妇 GBS 定植筛查, 相较于传统 PCR 技术与环介导等温扩增及重组酶聚合酶扩增法更加快速、方便。

有文献指出[51] [52], 直接细菌培养法虽是“金标准”, 但其阳性检出率低, 存在漏诊的情况。近年来, 国内医院开始采用选择性肉汤培养基进行细菌培养, 许多研究表明, 增菌后的细菌培养提高了其阳性检出率[53]-[55], 其虽耗时, 但准确率高, 漏诊及误诊率低, 建议经济发达的地区和大医院作为常规筛查项目。此外有研究表明[56]-[58], PCR 法及质谱快速鉴定法灵敏度及准确率较高、检测速度快, 可用于 GBS 的快速筛查, 特别是对那些未能按时产检的孕妇进行实时检测, 以了解孕妇带菌情况; 胶体金免疫层析法可适用于门诊大规模初步筛查以及经济欠发达地区和小型医疗机构或基层医院常规筛查。关于妊娠期 GBS 检测方法现已从传统微生物学检测方法渐渐转变为分子生物学、免疫学检测。检测方法的相关研究虽现已取得了些许成绩, 但都还是存在不足之处, 在未来仍需要继续研究更快速、准确且适用于大规模筛查的检测方法。在实际应用中应根据具体需求来选择合适的 GBS 检测方法。

5. GBS 感染的防治手段

5.1. GBS 治疗

经产检确诊感染 GBS 后, 开展知识宣传教育, 并及时加强妊娠晚期泌尿生殖道 GBS 定植的筛查和管理, 母婴合并症的发生得到有效的降低[59]。有多项研究表明, 充分的产前预防性应用抗生素可以减少新生儿 GBS 定植和感染[60] [61], 进而减少新生儿发热、肺炎和脑膜炎的发生。围生期 GBS 感染的治疗首选青霉素。一项系统综述表明, 大多数国家推荐使用静脉注射青霉素类抗生素, 而在青霉素过敏的情况下, 可以使用克林霉素。此外, 有 6 个国家的推荐意见是采用头孢类药物, 而不是青霉素类药物。有些国家担心青霉素过敏患者可能存在克林霉素耐药, 建议增加万古霉素的使用[62]。ACOG 在《2020 版指南》中推荐静脉注射青霉素或氨苄青霉素作为预防的首选治疗方案。但由于青霉素可能引起的严重过敏反应, 通常将喹诺酮类、氨基糖苷类抗菌药物、大环内酯类和林可霉素类作为二线药物应用于临床[63] [64]。在最近的一项试验性研究中, 使用靶向益生菌唾液乳杆菌的妊娠期妇女, 可以有效降低 GBS 阳性率[65]。另外, 噬菌体治疗是一种有效的妊娠期 GBS 感染的治疗方法, 在降低 GBS 感染率方面也被证实有显著的益处[66]。

5.2. GBS 疫苗

已有多项研究指出, 大规模的预防性药物可能会导致耐药性菌株增多, 且仅对早发型感染有一定预

防效果,对预防晚期发型感染的作用不大[67]。寻求其他预防策略迫在眉睫,目前最好的办法是疫苗[68]。

5.2.1. 荚膜多糖疫苗

荚膜多糖疫苗是诞生于 20 世纪 80 年代为 GBS 的第 1 代疫苗,有研究表明,III 型 GBS 荚膜多糖可作为抗原使得小鼠产生特异性荚膜多糖抗体,从而保护小鼠防御致死性 GBS 感染[69]。目前,荚膜多糖疫苗的 I、II 期临床试验已初步确认其安全性和有效性[70],但由于荚膜多糖的化学成分本质上属于多糖,导致其免疫原性和免疫反应性普遍较低,且产生的免疫球蛋白大多为免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig) M 型,不具有免疫记忆功能,由于母体产生的抗体大多不能通过胎盘,因此对出生后的新生儿并无显著的保护作用,只能给胎儿提供短暂的保护。另外,不同血清型的荚膜多糖具有显著的结构差异,且无交叉防护效果,因此单价疫苗提供的免疫防护范围较为有限。导致目前临床上尚未使用 CPS 疫苗[71]。

5.2.2. 荚膜多糖结合疫苗

荚膜多糖结合疫苗是通过适当修饰而提高其免疫原性和免疫反应性的疫苗。以单脱氧核糖核苷酸为佐剂或使用蛋白载体,将 GBS 的荚膜多糖与免疫原性蛋白通过化学偶联的方式结合,使其免疫原性增强,诱导 B 细胞产生 IgG,同时产生 T 细胞和 B 细胞记忆[70]。目前已在非孕妇和孕妇中开展了血清型 Ia、Ib、II、III 和 V 的 GBS 单价、二价和三价疫苗的研究,该系列疫苗的安全性和有效性已在 I、II 期临床试验中得到证明[72][73]。Absalon 等[74]经 I、II 期临床试验证明,新型 6 价(Ia、Ib、II、III、IV、V)GBS 结合疫苗(GBS6)对健康及未怀孕成人具有有效性及安全性。同时,也有研究发现,GBS6 在孕妇中引发了针对 B 组链球菌的抗荚膜多糖抗体,这种抗荚膜多糖抗体可降低侵袭性 B 组链球菌疾病风险水平转移给婴儿[75],对 GBS CPS 的保护相关性和免疫生物学进行了几十年的研究,随着 GBS6 的发展,第一种 GBS 结合疫苗的前景已经出现。但通过需要进行疗效研究的途径获得 GBS6 的许可将是复杂的,仍可能需要许多年才能完成。

5.2.3. 蛋白疫苗

荚膜多糖疫苗只是提供特定血清型的保护,特异性高局限性大,而蛋白疫苗则是荚膜多糖各血清型共有蛋白制成,保护范围更广,同时也可防止因荚膜多糖疫苗引起的血清型替代或转换问题[76]。有研究指出,在侵袭性 GBS 病婴儿中,血清 RibN 和 Alp1N IgG GMC 水平明显低于在 GBS 中表达同型蛋白的妇女所生的对照组,支持对 Alp 家族蛋白作为侵袭性 GBS 病的候选疫苗[77]。目前比较广泛的研究是将 GBS 表面的 Alpha C (α C) 与 Rib 蛋白的 N 端融合制成蛋白疫苗(GBS-NN)。GBS-NN 疫苗的 I 期临床试验结果于 2021 年由 Fischer 等人发布[78],该研究证实了该疫苗在健康女性中的安全性和免疫原性。同时也说明了基于 GBS α -样蛋白家族的 N-末端结构域的母体疫苗的进一步开发是有保证的。在第一期临床试验的基础上,2022 年 Pawlowski 等人[79]证实了含有 α C-N 和 RIB-N 的疫苗的有效性,它能促使被试者对同型 α C-N 和异型 α -样蛋白(ALP1~3)产生强而持久的 IgG 和 IgA。由 GBS-NN 疫苗免疫所产生的 IgG 主要为 IgG1,是妊娠后期通过胎盘传给胎儿的抗体有效亚型。

6. 小结

GBS 感染给母婴带来严重的健康隐患,在围产期早期发现并预防 GBS 感染十分重要。若及时予以预防性抗生素干预,可明显降低母婴不良妊娠结局的发生。但随着使用抗菌药物逐渐增多,耐药性问题越来越严重,在围产期孕妇和新生儿中,应用 GBS 疫苗有望成为预防 GBS 感染的一项重要措施。GBS 相关疫苗已取得显著进展,但目前还没有完全验证疫苗的免疫效果,也缺乏疫苗预防与目前实施的围生期抗菌药物预防的随机双盲试验。GBS 相关疫苗未来仍有待进一步研究,相信可在将来制备出安全及有效的疫苗。也期待有更科学有效的措施来预防和治疗围产期孕妇和婴幼儿的 GBS 感染。

参考文献

- [1] 龚心怡, 刘泽梁, 李娟. 围产期 B 族链球菌感染现状及其疫苗研究进展[J]. 中国病原生物学杂志, 2023, 18(6): 729-733.
- [2] Edmond, K.M., Kortsalioudaki, C., Scott, S., Schrag, S.J., Zaidi, A.K., Cousens, S., *et al.* (2012) Group B *Streptococcal* Disease in Infants Aged Younger than 3 Months: Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet*, **379**, 547-556. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)61651-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)61651-6)
- [3] 田徐琴, 吴芬英, 孙琦. 阴道 B 群链球菌感染对产妇胎膜早破的影响研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(9): 2107-2110.
- [4] Seale, A.C., Blencowe, H., Bianchi-Jassir, F., Embleton, N., Bassat, Q., Ordi, J., *et al.* (2017) Stillbirth with Group B *Streptococcus* Disease Worldwide: Systematic Review and Meta-Analyses. *Clinical Infectious Diseases*, **65**, S125-S132. <https://doi.org/10.1093/cid/cix585>
- [5] Medugu, N., Iregbu, K., Iroh Tam, P. and Obaro, S. (2018) Aetiology of Neonatal Sepsis in Nigeria, and Relevance of *Group b Streptococcus*: A Systematic Review. *PLOS ONE*, **13**, e0200350. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200350>
- [6] 臧玉琴, 王辰, 田文艳, 等. B 族链球菌感染致不良妊娠结局机制的研究进展[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2018, 38(9): 716-720.
- [7] 张利红, 路媛媛, 许华斌. 围产期 B 族链球菌的感染、耐药性及检测研究进展(综述)[J]. 安徽卫生职业技术学院学报, 2017, 16(2): 110-112.
- [8] Bohnsack, J.F., Whiting, A., Gottschalk, M., Dunn, D.M., Weiss, R., Azimi, P.H., *et al.* (2008) Population Structure of Invasive and Colonizing Strains of *Streptococcus agalactiae* from Neonates of Six U.S. Academic Centers from 1995 to 1999. *Journal of Clinical Microbiology*, **46**, 1285-1291. <https://doi.org/10.1128/jcm.02105-07>
- [9] Gherardi, G., Imperi, M., Baldassarri, L., Pataracchia, M., Alfaroni, G., Recchia, S., *et al.* (2007) Molecular Epidemiology and Distribution of Serotypes, Surface Proteins, and Antibiotic Resistance among Group B *Streptococci* in Italy. *Journal of Clinical Microbiology*, **45**, 2909-2916. <https://doi.org/10.1128/jcm.00999-07>
- [10] 杨林东, 杨露, 孙丽洲. 围生期新生儿不同血型 B 族链球菌感染及其预防研究现状[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2017, 13(6): 621-626.
- [11] Vornhagen, J., Adams Waldorf, K.M. and Rajagopal, L. (2017) Perinatal Group B *Streptococcal* Infections: Virulence Factors, Immunity, and Prevention Strategies. *Trends in Microbiology*, **25**, 919-931. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.05.013>
- [12] 黄振宇, 张蕾, 曾桢. 妊娠期 B 族链球菌阴道定植感染与母儿结局[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2023, 39(12): 1160-1163.
- [13] Doran, K.S., Chang, J.C.W., Benoit, V.M., Eckmann, L. and Nizet, V. (2002) Group B *Streptococcal* β -Hemolysin/Cytolysin Promotes Invasion of Human Lung Epithelial Cells and the Release of Interleukin-8. *The Journal of Infectious Diseases*, **185**, 196-203. <https://doi.org/10.1086/338475>
- [14] Ballard, M.B., Mercado-Evans, V., Marunde, M.G., Nwanosike, H., Zulk, J. and Patras, K.A. (2021) Group B *Streptococcus* CAMP Factor Does Not Contribute to Interactions with the Vaginal Epithelium and Is Dispensable for Vaginal Colonization in Mice. *Microbiology Spectrum*, **9**, e01058-21. <https://doi.org/10.1128/spectrum.01058-21>
- [15] Stevens, J.P. (2003) Long Term Outcome of Neonatal Meningitis. *Archives of Disease in Childhood—Fetal and Neonatal Edition*, **88**, 179F-184. <https://doi.org/10.1136/fn.88.3.f179>
- [16] Wataradee, S., Boonserm, T., Samngamn, S. and Ajariyakhajorn, K. (2024) Characterization of Virulence Factors and Antimicrobial Susceptibility of *Streptococcus agalactiae* Associated with Bovine Mastitis Cases in Thailand. *Animals*, **14**, Article 447. <https://doi.org/10.3390/ani14030447>
- [17] Noble, K., Lu, J., Guevara, M.A., Doster, R.S., Chambers, S.A., Rogers, L.M., *et al.* (2021) Group B *Streptococcus cpsE* Is Required for Serotype V Capsule Production and Aids in Biofilm Formation and Ascending Infection of the Reproductive Tract during Pregnancy. *ACS Infectious Diseases*, **7**, 2686-2696. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.1c00182>
- [18] McCutcheon, C.R., Pell, M.E., Gaddy, J.A., Aronoff, D.M., Petroff, M.G. and Manning, S.D. (2021) Production and Composition of Group B *Streptococcal* Membrane Vesicles Vary across Diverse Lineages. *Frontiers in Microbiology*, **12**, Article 770499. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.770499>
- [19] Landwehr-Kenzel, S. and Henneke, P. (2014) Interaction of *Streptococcus agalactiae* and Cellular Innate Immunity in Colonization and Disease. *Frontiers in Immunology*, **5**, Article 519. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00519>
- [20] Shabayek, S. and Spellerberg, B. (2018) Group B *Streptococcal* Colonization, Molecular Characteristics, and Epidemiology. *Frontiers in Microbiology*, **9**, Article 437. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00437>
- [21] Faralla, C., Metruccio, M.M., De Chiara, M., Mu, R., Patras, K.A., Muzzi, A., *et al.* (2014) Analysis of Two-Component

- Systems in Group B *Streptococcus* Shows That RgfAC and the Novel FspSR Modulate Virulence and Bacterial Fitness. *mBio*, **5**, 1-12. <https://doi.org/10.1128/mbio.00870-14>
- [22] Burcham, L.R., Le Breton, Y., Radin, J.N., Spencer, B.L., Deng, L., Hiron, A., *et al.* (2020) Identification of Zinc-Dependent Mechanisms Used by Group B *Streptococcus* to Overcome Calprotectin-Mediated Stress. *mBio*, **11**, 1-18. <https://doi.org/10.1128/mbio.02302-20>
- [23] Tenenbaum, T., Spellerberg, B., Adam, R., Vogel, M., Kim, K.S. and Schroten, H. (2007) *Streptococcus agalactiae* Invasion of Human Brain Microvascular Endothelial Cells Is Promoted by the Laminin-Binding Protein Lmb. *Microbes and Infection*, **9**, 714-720. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2007.02.015>
- [24] Baron, M.J., Bolduc, G.R., Goldberg, M.B., Aupérin, T.C. and Madoff, L.C. (2004) α C Protein of Group B *Streptococcus* Binds Host Cell Surface Glycosaminoglycan and Enters Cells by an Actin-Dependent Mechanism. *Journal of Biological Chemistry*, **279**, 24714-24723. <https://doi.org/10.1074/jbc.m402164200>
- [25] Boldenow, E., Gendrin, C., Ngo, L., Bierle, C., Vornhagen, J., Coleman, M., *et al.* (2016) Group B *Streptococcus* Circumvents Neutrophils and Neutrophil Extracellular Traps during Amniotic Cavity Invasion and Preterm Labor. *Science Immunology*, **1**, eaah4576. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aah4576>
- [26] Vornhagen, J., Quach, P., Boldenow, E., Merillat, S., Whidbey, C., Ngo, L.Y., *et al.* (2016) Bacterial Hyaluronidase Promotes Ascending GBS Infection and Preterm Birth. *mBio*, **7**, 1-10. <https://doi.org/10.1128/mbio.00781-16>
- [27] Verani, J.R., McGee, L., Schrag, S.J., *et al.* (2010) Prevention of Perinatal Group B *Streptococcal* Disease: Revised Guide Lines from CDC 2010. *MMWR Recommendations and Reports*, **59**, 1-36.
- [28] 施锦金, 蔡锋成, 张晶, 等. 妊娠晚期生殖道 B 族链球菌感染危险因素及其妊娠结局[J]. 中华医院感染学杂志, 2024, 34(9): 1405-1408.
- [29] 吴军, 杨艳华. 产妇产期 B 族链球菌感染危险因素的 Logistic 分析[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(21): 4875-4877.
- [30] 黄燕, 王明英, 冯军艳, 等. 妊娠期 B 族溶血性链球菌感染的影响因素研究[J]. 中国全科医学, 2022, 25(9): 1118-1122.
- [31] Chen, X., Cao, S., Fu, X., Ni, Y., Huang, B., Wu, J., *et al.* (2023) The Risk Factors for Group B *Streptococcus* Colonization during Pregnancy and Influences of Intrapartum Antibiotic Prophylaxis on Maternal and Neonatal Outcomes. *BMC Pregnancy and Childbirth*, **23**, Article No. 207. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05478-9>
- [32] 刘利, 高玲玲, 周冰侠. 孕晚期 B 族溶血性链球菌感染的危险因素分析[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(14): 37-40.
- [33] 何伟, 邓耀, 卢戔. 妊娠期 B 族溶血性链球菌感染的危险因素分析及妊娠结局的影响[J]. 中国医药导报, 2020, 17(23): 78-81.
- [34] Salmanov, A.G., Ishchak, O.M., Shostak, Y.M., Kozachenko, V.V., Rud, V.O., Golyanovskiy, O.V., *et al.* (2021) Bacterial Infection Causes of Pregnancy Loss and Premature Birth in the Women in Ukraine. *Wiadomości Lekarskie*, **74**, 1355-1359. <https://doi.org/10.36740/wlek202106113>
- [35] Marnach, M.L., Wygant, J.N. and Casey, P.M. (2022) Evaluation and Management of Vaginitis. *Mayo Clinic Proceedings*, **97**, 347-358. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.09.022>
- [36] El-Gendy, A.A., Hassan, S.E.T., Gertz, B., Bernard, B., Ahmed, M.M., Elzohry, H.A., *et al.* (2021) Serotyping and Antibiotic Susceptibility of Invasive *Streptococcus agalactiae* in Egyptian Patients with or without Diabetes Mellitus. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **105**, 1684-1689. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.21-0300>
- [37] 黄振宇, 张蕾, 尚梦远, 等. 早孕期和晚孕期阴道微生态菌群的研究[J]. 中国妇产科临床杂志, 2021, 22(3): 234-236.
- [38] Pidwill, G.R., Rego, S., Jenkinson, H.F., Lamont, R.J. and Nobbs, A.H. (2018) Coassociation between Group B *Streptococcus* and *Candida albicans* Promotes Interactions with Vaginal Epithelium. *Infection and Immunity*, **86**, 1-18. <https://doi.org/10.1128/iai.00669-17>
- [39] Nguyen, L.M., Omege, J.I., Noble, K., McNew, K.L., Moore, D.J., Aronoff, D.M., *et al.* (2021) Group B *Streptococcal* Infection of the Genitourinary Tract in Pregnant and Non-Pregnant Patients with Diabetes Mellitus: An Immunocompromised Host or Something More? *American Journal of Reproductive Immunology*, **86**, e13501. <https://doi.org/10.1111/aji.13501>
- [40] Di Renzo, G.C., Melin, P., Berardi, A., Blennow, M., Carbonell-Estrany, X., Donzelli, G.P., *et al.* (2014) Intrapartum GBS Screening and Antibiotic Prophylaxis: A European Consensus Conference. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **28**, 766-782. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.934804>
- [41] 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.
- [42] Nadeau, H.C.G., Bisson, C., Chen, X., Zhao, Y.D., Williams, M. and Edwards, R.K. (2022) 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. *BMC Pregnancy and Childbirth*, **22**, Article No. 204. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04546-w>
- [43] 曾白华, 尹维, 吕禄平, 等. 围生期 B 族链球菌感染临床意义及检测方法研究进展[J]. 医学综述, 2017, 23(9): 1839-1843.
- [44] 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.
- [45] Schrag, S and Gorwitz, R. (2002) Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease. Revised Guidelines from CDC. *MMWR Recommendations and Reports*, **51**, 1-22.
- [46] Matsui, H., Kimura, J., Higashide, M., Takeuchi, Y., Okue, K., Cui, L., et al. (2013) Immunochromatographic Detection of the Group B Streptococcus Antigen from Enrichment Cultures. *Clinical and Vaccine Immunology*, **20**, 1381-1387. <https://doi.org/10.1128/cvi.00171-13>
- [47] 林彦青. B 族链球菌(GBS)微滴数字 PCR 检测方法的建立及其诱导新生儿 CD4⁺T 细胞分化的初步研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2018.
- [48] 边燕飞. 基于微滴式数字 PCR 的母婴肠道菌群定量研究[D]: [硕士学位论文]. 呼和浩特: 内蒙古农业大学, 2018.
- [49] 肖伟强, 潘军, 姚新伟, 等. 利用环介导恒温扩增 16S rRNA 对无乳链球菌快速鉴定的新方法[J]. 实验与检验医学, 2018, 36(2): 150-152, 181.
- [50] 马小波, 梁朝霞, 吴勇, 等. 环介导等温扩增法与重组酶聚合酶扩增法用于孕妇 B 族链球菌定植筛查的价值[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(18): 2559-2562.
- [51] 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.
- [52] 刘红英, 章伟红, 郭朝晖. 围产期孕妇生殖道 B 族链球菌感染和耐药情况及其对妊娠结局的影响[J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(5): 707-709.
- [53] 贾忠兰, 卢新, 许丽凤. 三种方法筛查孕妇 B 族链球菌的效果评价[J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24(3): 338-340.
- [54] 陆庭嫣, 沈俐, 唐振华. 不同培养基及 B 族链球菌增菌肉汤检测 B 族链球菌效果评价[J]. 检验医学, 2015, 30(9): 890-893.
- [55] 金娴, 谭萍, 樊春卉, 等. 3 种改良 B 族链球菌检测方法的检测效果比较[J]. 广西医学, 2020, 42(18): 2409-2413.
- [56] 周新荣, 范世珍, 于波海, 等. B 族链球菌不同检测方法的效果评价[J]. 中国实验诊断学, 2023, 27(1): 57-62.
- [57] 雷萍, 石艳艳, 罗红权, 等. 实时荧光定量 PCR 检测妊娠晚期孕妇 B 族链球菌感染的临床价值[J]. 生殖医学杂志, 2018, 27(7): 632-636.
- [58] 赵亚楠, 曹啟新, 崔秀格, 等. 妊娠晚期 B 族链球菌筛查方法性能评价[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(10): 1836-1839, 1844.
- [59] 林丽丽, 郑美凤, 邹晓丹, 等. 孕晚期无乳链球菌定植的筛查与管理对母婴结局的影响[J]. 健康研究, 2018, 38(6): 613-616.
- [60] 郑建琼, 陈海迎, 倪菲菲, 瞿微微, 杨洁, 张红萍, 应豪. 产时抗生素预防对 B 族溶血性链球菌定植产妇产后新生儿结局影响研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(6): 675-679.
- [61] Li, S., Huang, J., Chen, Z., Guo, D., Yao, Z. and Ye, X. (2017) Antibiotic Prevention for Maternal Group B Streptococcal Colonization on Neonatal GBS-Related Adverse Outcomes: A Meta-Analysis. *Frontiers in Microbiology*, **8**, Article 374. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00374>
- [62] Le Doare, K., O'Driscoll, M., Turner, K., Seedat, F., Russell, N.J., Seale, A.C., et al. (2017) Intrapartum Antibiotic Chemoprophylaxis Policies for the Prevention of Group B Streptococcal Disease Worldwide: Systematic Review. *Clinical Infectious Diseases*, **65**, S143-S151. <https://doi.org/10.1093/cid/cix654>
- [63] King, T.L., Silverman, N.S. and Turrentine, M. (2020) Prevention of Group B Streptococcal Early-Onset Disease in Newborns: ACOG Committee Opinion Summary, Number 797. *Obstetrics & Gynecology*, **135**, 489-492.
- [64] 张金花, 施建丰. B 族链球菌耐药机制研究进展[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(7): 977-981.
- [65] Martín, V., Cárdenas, N., Ocaña, S., Marín, M., Arroyo, R., Beltrán, D., et al. (2019) Rectal and Vaginal Eradication of *Streptococcus agalactiae* (GBS) in Pregnant Women by Using *Lactobacillus salivarius* CECT 9145, a Target-Specific Probiotic Strain. *Nutrients*, **11**, Article 810. <https://doi.org/10.3390/nu11040810>
- [66] Furfaro, L.L., Chang, B.J. and Payne, M.S. (2018) Applications for Bacteriophage Therapy during Pregnancy and the

- Perinatal Period. *Frontiers in Microbiology*, **8**, Article 2660. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02660>
- [67] 高坎坎, 钟华敏, 梁绮华, 等. B 族链球菌相关疫苗的研究进展[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2017, 13(1): 116-119.
- [68] Dzanibe, S. and Madhi, S.A. (2018) Systematic Review of the Clinical Development of Group B Streptococcus Serotype-Specific Capsular Polysaccharide-Based Vaccines. *Expert Review of Vaccines*, **17**, 635-651. <https://doi.org/10.1080/14760584.2018.1496021>
- [69] Edwards, M.S., Fuselier, P.A., Rench, M.A., Kasper, D.L. and Baker, C.J. (1984) Class Specificity of Naturally Acquired and Vaccine-Induced Antibody to Type III Group B Streptococcal Capsular Polysaccharide: Determination with a Radioimmunoprecipitin Assay. *Infection and Immunity*, **44**, 257-261. <https://doi.org/10.1128/iai.44.2.257-261.1984>
- [70] 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.
- [71] 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.
- [72] Baker, C. (2003) Immunization of Pregnant Women with Group B Streptococcal Type III Capsular Polysaccharide-Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine. *Vaccine*, **21**, 3468-3472. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(03\)00353-0](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(03)00353-0)
- [73] Madhi, S.A., Cutland, C.L., Jose, L., Koen, A., Govender, N., Wittke, F., *et al.* (2016) Safety and Immunogenicity of an Investigational Maternal Trivalent Group B Streptococcus Vaccine in Healthy Women and Their Infants: A Randomised Phase 1b/2 Trial. *The Lancet Infectious Diseases*, **16**, 923-934. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(16\)00152-3](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(16)00152-3)
- [74] Absalon, J., Segall, N., Block, S.L., Center, K.J., Scully, I.L., Giardina, P.C., *et al.* (2021) Safety and Immunogenicity of a Novel Hexavalent Group B Streptococcus Conjugate Vaccine in Healthy, Non-Pregnant Adults: A Phase 1/2, Randomised, Placebo-Controlled, Observer-Blinded, Dose-Escalation Trial. *The Lancet Infectious Diseases*, **21**, 263-274. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30478-3](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30478-3)
- [75] Madhi, S.A., Anderson, A.S., Absalon, J., Radley, D., Simon, R., Jonghlati, B., *et al.* (2023) Potential for Maternally Administered Vaccine for Infant Group B Streptococcus. *New England Journal of Medicine*, **389**, 215-227. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2116045>
- [76] Dominguez, K. and Randis, T.M. (2022) Toward the Development of a Protein-Based Group B Streptococcus Vaccine. *Cell Reports Medicine*, **3**, Article ID: 100536. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100536>
- [77] Dangor, Z., Kwatra, G., Pawlowski, A., Fisher, P.B., Izu, A., Lala, S.G., *et al.* (2023) Association of Infant Rib and Alp1 Surface Protein N-Terminal Domain Immunoglobulin G and Invasive Group B Streptococcal Disease in Young Infants. *Vaccine*, **41**, 1679-1683. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.01.071>
- [78] Fischer, P., Pawlowski, A., Cao, D., Bell, D., Kitson, G., Darsley, M., *et al.* (2021) Safety and Immunogenicity of a Prototype Recombinant α -Like Protein Subunit Vaccine (GBS-NN) against Group B Streptococcus in a Randomised Placebo-Controlled Double-Blind Phase 1 Trial in Healthy Adult Women. *Vaccine*, **39**, 4489-4499. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.06.046>
- [79] Pawlowski, A., Lannergård, J., Gonzalez-Miro, M., Cao, D., Larsson, S., Persson, J.J., *et al.* (2022) A Group B Streptococcus α -Like Protein Subunit Vaccine Induces Functionally Active Antibodies in Humans Targeting Homotypic and Heterotypic Strains. *Cell Reports Medicine*, **3**, Article ID: 100511. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100511>