Advances in Clinical Medicine 临床医学进展, 2026, 16(4), 15-22
Published Online April 2026 in Hans. https://www.hanspub.org/journal/acm
https://doi.org/10.12677/acm.2026.1641220

Hans汉斯

无乳链球菌疫苗研发进展与临床应用前景

王　敏[1]，洪思琦[2*]

[1]重庆医科大学附属儿童医院，重庆
[2]重庆医科大学附属儿童医院神经内科，重庆

收稿日期：2026年2月28日；录用日期：2026年3月23日；发布日期：2026年3月30日

摘　要

B族链球菌(*Streptococcus agalactiae*, GBS)是导致新生儿重症感染(败血症、脑膜炎等)的重要病原，全球疾病负担重。妊娠期妇女接种疫苗，通过母源抗体经胎盘转运为新生儿提供被动免疫，是重要防控方向。GBS疫苗研发分三类：基于荚膜多糖的多价结合疫苗、基于保守蛋白的广谱亚单位疫苗，基于新型抗原呈递系统的创新疫苗。辉瑞GBS6与我国6vGBS六价结合疫苗覆盖约98%致病血清型，均已进入临床研究阶段；保守蛋白疫苗可应对血清型替换；病毒样颗粒疫苗诱导的IgG抗体可经胎盘转运，为研发单剂次疫苗提供了新方向。目前面临保护性抗体阈值未明、免疫窗口待验证、临床试验困难等挑战。未来需聚焦广谱抗原筛选、技术优化及标准化评价，加速临床转化。

关键词

B族链球菌，疫苗，母体免疫，新生儿感染

Group B *Streptococcus* Vaccines: Progress and Clinical Application Prospects

Min Wang[1], Siqi Hong[2*]

[1]Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing
[2]Department of Neurology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: February 28, 2026; accepted: March 23, 2026; published: March 30, 2026

Abstract

Group B *Streptococcus* (GBS) is a leading cause of severe neonatal infections, including sepsis and

*通讯作者。

文章引用: 王敏, 洪思琦. 无乳链球菌疫苗研发进展与临床应用前景[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 15-22.
DOI: 10.12677/acm.2026.1641220

meningitis, imposing a substantial global burden. Maternal immunization, which provides passive immunity to neonates through transplacental transfer of vaccine-induced antibodies, represents a key strategy for GBS prevention. Current GBS vaccine development encompasses three main approaches: multivalent conjugate vaccines based on capsular polysaccharides, broad-spectrum subunit vaccines targeting conserved proteins, and innovative vaccines utilizing novel antigen delivery systems. Pfizer's GBS6 and China's domestically developed 6vGBS hexavalent conjugate vaccines, covering approximately 98% of disease-causing serotypes, have both advanced into clinical trials. Conserved protein vaccines offer a strategy to address potential serotype replacement, while virus-like particle vaccines induce IgG antibodies capable of placental transfer, providing a new direction for the development of single-dose vaccines. Key challenges include undefined protective antibody thresholds, the need to determine optimal immunization timing, and difficulties in conducting large-scale efficacy trials. Future efforts should focus on identifying broadly protective antigens, optimizing vaccine technologies, and establishing standardized immunobridging frameworks to accelerate clinical translation.

Keywords

Group B *Streptococcus*, Vaccine, Maternal Immunization, Neonatal Infection

1. 引言：GBS 感染的疾病负担与现有防控策略的局限性

B 族链球菌(*Streptococcus agalactiae*, GBS)为革兰阳性机会致病菌，可定植于 10%~30%妊娠期妇女的生殖道，也是导致新生儿败血症、肺炎及脑膜炎等重症侵袭性感染的首要病原体，全球疾病负担沉重[1]-[4]。新生儿 GBS 感染依据发病时间分为早发型感染(early-onset disease，EOD，出生后 7 d 内)和晚发型感染(late-onset disease，LOD，出生后 7~90 d) [5]。EOD 主要由围产期母婴垂直传播引起，起病急骤，进展迅速，易出现呼吸衰竭、惊厥发作等严重并发症，延长住院时间，且存活者易遗留智力障碍、精神运动发育迟缓、听力障碍等严重神经系统后遗症；LOD 则多与出生后水平传播相关，临床表现更为多样且隐匿，易导致诊断延迟。在 GBS 相关感染中，脑膜炎预后最差，在感染后 18 个月，约 32%的存活患儿可出现神经发育障碍，其中近半数为中重度损伤，给患儿家庭及社会造成沉重的负担[6]。

流行病学数据显示，2000~2017 年全球新生儿侵袭性 GBS 病发生率约为 0.49‰，病死率高达 8.4% [7]-[9]。此外，GBS 感染还可导致早产、死产及产褥期败血症等不良妊娠结局[10]。

目前，产时抗生素预防(intrapartum antibiotic prophylaxis, IAP)是临床预防 EOD 的重要措施，保护效力约 80%。自 2002 年起，国际指南推荐对妊娠 35~37 周妊娠期妇女开展 GBS 筛查，并对直肠阴道定植妊娠期妇女实施 IAP。该策略显著降低了 EOD 的发病率，但保护效果已接近上限，难以进一步提升[11]。同时，IAP 存在许多难以克服的局限性：保护范围有限，无法预防 LOD、早产及死产。筛查存在窗口期感染与假阴性风险，临床可靠性不足。对 LOD 及脑膜炎等关键不良结局改善效果有限。广泛应用还可能诱导细菌耐药[12] [13]。

综上所述，仅仅依赖于 IAP 的 GBS 预防模式已进入瓶颈期，很难满足围产期的全方位防控需求，构建全面持久的主动免疫防控策略成为我们的首要目标。因此，研发安全有效的 GBS 疫苗，成为弥补 IAP 不足、实现新生儿 GBS 全方面防控的关键突破口与重点研究方向。

2. GBS 疫苗研发靶点与主要技术策略

为突破 IAP 局限，孕产妇接种 GBS 疫苗、通过胎盘传递保护性 IgG 抗体，已被 WHO 列为最具前景的防控方案，可同时预防 EOD 与 LOD，从根本上弥补现有干预短板。全球新生儿侵袭性 GBS 以 Ia、III 型为主，占 66%~80%，其他致病血清型包括 Ib、II、IV、V 型[14]。早期 GBS 疫苗以荚膜多糖(CPS)为靶点，但纯化多糖免疫原性弱；将 CPS 与破伤风类毒素(TT)或 CRM197 等载体蛋白偶联构建多糖–蛋白结合疫苗，成为经典技术路径[15]。目前 GBS 疫苗主要形成三大研发方向。

2.1. 基于荚膜多糖的多价结合疫苗

基于荚膜多糖的多价蛋白结合疫苗是当前 GBS 疫苗研发的主流方向，具有靶点明确、血清型覆盖率高、保护效果可预期等优势。自 20 世纪 80 年代以来，Carol Baker、Dennis Kasper 等团队开展了开创性研究，完成了首批荚膜多糖(CPS)疫苗的临床试验，证实针对 Ia、Ib、II、III 和 V 血清型的单价 GBS CPS 结合疫苗具有良好的免疫原性，且能够诱导母体抗体经胎盘转运至胎儿体内[16] [17]。早期开展的单价、二价荚膜多糖–破伤风类毒素结合疫苗临床试验亦证实其安全性与耐受性良好[18]。此后，葛兰素史克(GSK)进一步推进了包含 Ia、Ib、III 血清型的三价试验性疫苗 II 期临床研究，结果表明该疫苗在非妊娠及妊娠女性中均具有可靠的安全性、耐受性与免疫原性，可有效介导 GBS 特异性抗体由母体向婴儿转运。针对妊娠期妇女开展的 CRM197 载体三价结合疫苗 I/II 期临床试验同样显示，新生儿体内可产生高水平的血清型特异性抗体，且未出现明显安全性问题[19]-[22]。但受血清型覆盖范围有限等因素制约，上述单价、二价结合疫苗(TT-CPS, CRM197-CPS)及三价 CRM197-CPS 疫苗均已终止后续研发[18] [23]。

随着全球 GBS 血清型流行病学特征的不断明确，覆盖 Ia、Ib、II、III、IV、V 六型的多价荚膜多糖结合疫苗成为新一代研发重点。辉瑞公司研制的六价 GBS 结合疫苗(GBS6)采用 CRM197 作为载体蛋白，可覆盖全球 97%~98%的致病血清型[24]。非妊娠期妇女 I/II 期临床试验(NCT03170609)评估了不同剂量(5、10、20 μg/血清型)及有无佐剂(磷酸铝)配方的安全性与免疫原性。结果显示，GBS6 在所有剂量水平均表现出良好的耐受性，疫苗接种后 1 个月，各血清型特异性 IgG 几何平均浓度(GMC)较基线显著升高，且免疫应答可持续至接种后 6 个月。安全性方面，最常见的不良反应为轻至中度的注射部位疼痛，发生率约 60%~70%，全身性反应(如头痛、疲劳)发生率约为 50%~60%，未观察到与疫苗相关的严重不良事件。[25]。妊娠期妇女中开展的 II 期临床试验(NCT03765073)进一步证实了其安全性与免疫原性。该研究纳入 360 名健康妊娠期妇女，分别接种 5、10、20 μg/血清型 GBS6 或安慰剂。结果显示，疫苗组诱导了针对所有 6 种血清型的强效抗体应答，其中 20 μg 剂量组诱导的抗体水平最高。母体抗体可高效经胎盘转运至胎儿，母胎抗体转运比(脐带血/母血抗体浓度)约为 0.4~1.3，不同血清型间存在差异。安全性方面，疫苗组与安慰剂组不良事件总体发生率相当(45%~70% vs. 61%)，最常见的不良反应为轻中度注射部位反应，疫苗组发热发生率为 2%~8% (安慰剂组 5%)，未发现与疫苗相关的严重不良事件[26]。

此外，GBS6 与破伤风–白喉–百日咳疫苗(Tdap)联合接种的 IIb 期研究显示，两种疫苗同时接种具有良好的安全性与耐受性，破伤风和白喉抗体达标率(≥0.1 IU/mL)在联合接种组与 Tdap 单独接种组均为 100%，GBS6 各血清型免疫应答未受 Tdap 联合接种的显著影响[27]。2023 年，GBS6 已启动 III 期临床试验(BEATRIX 试验，NCT06023456)，旨在进一步验证其在妊娠期妇女及婴儿中的保护效力与安全性[28]。同时，我国自主研发的 6vGBS 六价结合疫苗已进入 I 期临床研究阶段，同样采取 CRM197 作为载体蛋白，可覆盖我国约 98%的临床致病菌株[29] [30]。

2.2. 基于保守蛋白的广谱亚单位疫苗

荚膜多糖多价结合疫苗虽然是目前 GBS 疫苗的研发主流，但血清型覆盖局限，且随着流行病学的变

迁，很难实现长期广谱保护。为了突破血清型依赖、不受型别变迁影响，针对 GBS 保守蛋白广谱亚单位疫苗近年来成为核心突破方向[18]。研究表明，α 样表面蛋白家族(Alpha-like protein, Alp)是最成熟、临床转化最明确的广谱抗原。疫苗可以 B 族链球菌神经氨酸酶蛋白(GBS-NN)的 N 端保守结构域为核心靶点，Minervax 公司的 GBS-NN 疫苗已完成 I 期临床试验，显示出良好的安全性与免疫原性[18]。该疫苗诱导的 IgG 可有效经胎盘转运，介导同型及异型菌株的调理吞噬杀伤能力。并且，可阻断细菌对上皮细胞的黏附侵袭，具有不依赖血清型的保护潜力[31]。同时，还可诱导黏膜 IgA 应答，有利于减少生殖道的定植[32]。

未来，广谱亚单位疫苗需组合 Alp1、Alp2/3、Rib 等多种 Alp 家族抗原，实现对流行菌株的全覆盖，以弥补单一抗原覆盖不足的缺陷[31]。除了诱导杀菌抗体外，以阻断毒力通路为目的的疫苗具有同等重要的价值。丝氨酸富集重复序列蛋白(Srr1, Srr2)通过“对接–锁定–锁扣”机制结合纤维蛋白原，是 GBS 阴道定植与中枢侵袭的关键分子，针对其保守结构域的疫苗，可以有效阻断黏附侵袭过程[33] [34]。C5a 肽酶是 GBS 逃逸天然免疫的重要毒力因子，作为疫苗靶点可以中和免疫抑制作用。采用乳酸–乙醇酸共聚物微球呈递的 C5a 肽酶疫苗，可以同时激发全身与黏膜免疫，在动物模型中实现跨血清型的广谱保护[35] [36]。上述的保守蛋白靶点的保护效率，已经在多项动物实验中得到了验证。

另外，菌毛蛋白作为 GBS 黏附定植的重要表面结构，也被用于疫苗研究，但菌毛蛋白亚基序列多样性高，很难实现单一抗原的广谱覆盖，未来需要通过保守表位筛选，或者多亚基组合等方式来克服[37]。

2.3. 基于新型抗原呈递系统的创新疫苗技术

为了进一步突破传统疫苗免疫原性不足、接种剂次较多等缺点，基于新型抗原呈递系统的 GBS 疫苗也在快速发展中。其中，蛋白质纳米颗粒(NPs)、病毒样颗粒(VLPs)具备粒径适宜、结构稳定、抗原展示密度高等优势，可以高效进行靶向抗原呈递细胞，增强体液与细胞免疫应答[38]。2023 年 Carboni 等构建的 GBS II 型荚膜多糖(CPS-II)偶联自组装病毒样颗粒疫苗，只需要单次免疫就可以在小鼠的体内诱导高强度、持久的特异性抗体应答，其效率明显高于传统的 CPS-II-CRM197 结合疫苗。因此，为研发单剂次、高效能的 GBS 疫苗提供了新方向[39]。此外，mRNA 疫苗、重组病毒载体疫苗等技术也在 GBS 预防领域开展了初步探索，有高效表达、易于量产等优点，希望进一步优化疫苗的免疫效果，提高保障能力。

3. GBS 疫苗免疫保护机制与评价体系

GBS 疫苗的核心免疫保护机制为调理吞噬作用，疫苗诱导的特异性 IgG 结合细菌表面抗原后，可介导吞噬细胞清除 GBS。母体产生的特异性 IgG 可通过胎盘主动转运，为新生儿提供出生后的被动免疫保护[40]。

在免疫原性评价中，调理吞噬杀菌活性是评价免疫保护功能的金标准，其抗体滴度与活性共同决定了疫苗的保护效力，可以直接反映疫苗对目标菌株的清除能力[41]。多项母婴队列与临床试验数据显示，新生儿血清 GBS 特异性 IgG 滴度具有保护性的临界阈值为≥0.25~1 μg/mL，该水平可明显降低侵袭性 GBS 病的感染风险[42] [43]。一项早期的 II 期临床试验表明，分别在孕 22、26、30 周接种三价 GBS 结合疫苗，可使脐带血抗体 ≥ 1 μg/mL 的比例达到 89% [44]。

此外，有研究表明，对于非妊娠期妇女，三价结合疫苗初免后 4~6 年加强免疫，可快速激发强烈应答，体内抗体水平可升高数百倍，提示妊娠阶段可能需要加强免疫[45]。然而，六价结合疫苗的最佳接种时间、剂次，以及妊娠期窗口仍需大量的临床试验进一步明确。

基于调理吞噬 IgG 水平与动物保护效力的相关性、抗体可经胎盘有效转运等特点，多项临床试验采用免疫桥接替代传统终点临床试验，大幅缩短研究周期[46]。但该策略的科学性仍需更多的临床数据支持，

尤其是免疫功能低下、合并基础疾病的妊娠期妇女，其抗体转运效率与保护效果需要进一步验证。

确证疫苗效力需传统随机对照试验，但在 IAP 普遍实施的高收入国家，设置安慰剂对照难以通过伦理审查。一种解决方案是将试验转向 GBS 负担更重、IAP 覆盖率不齐的中低收入国家[3]，采用“附加设计”，所有妊娠期妇女均接受当地标准照护，在此基础上随机接种疫苗或安慰剂，评估疫苗的额外获益。但不同地区 IAP 实施差异可能影响结果解读，监管机构对此类数据的接受度尚不确定。另一挑战是成本。新生儿 GBS 发病率约 0.5‰ [7]，验证疫苗有效性所需样本量庞大，意味着巨额研发投入和数年跨国协作。因此，监管机构表示，若有充分免疫替代终点证据，可酌情豁免效力试验[46]。这也意味着，疫苗的真实保护效果需依靠上市后监测体系持续验证。

4. 挑战与未来方向

目前，GBS 疫苗研发已经取得了里程碑式的进展，但临床转化仍然面临着诸多挑战。不同实验室间抗体检测结果差异大，跨研究比较困难，需建立国际公认的质控方案[47]。妊娠期妇女最佳免疫时机尚未明确，妊娠 27~36 周作为临床常用窗口期，仍存在许多不确定性，如抗体峰值、转运效率与保护时长等，需要大样本数据进行验证[41]。新生儿侵袭性 GBS 病的发病率低，而传统 III 期临床试验也需要大量妊娠期妇女入组，研究周期长、成本高、试验完成困难[46]。此外，特殊人群数据不足，如早产、胎膜早破、免疫低下的妊娠期妇女，其免疫应答与安全性数据较少[48]。

将来，我们需要推进广谱疫苗发展，用 Alp、Srr、C5a 肽酶等多保守抗原，组合成不受血清型限制的疫苗[31] [33]；加快新型抗原呈递系统疫苗开发，利用 VLP、纳米颗粒、mRNA 等提升疫苗的免疫原性，实现单剂就可以得到长效保护[38] [39]；明确联合接种(Tdap、流感疫苗)的安全性，完善妊娠期妇女免疫程序[27]。并且，还需要完善免疫桥接评价体系，确定标准化的免疫相关性保护指标和检测平台[46] [47]，开展散布全球的多中心队列，填补中低收入国家流行病学与保护效力数据，使疫苗公平、可及。

5. 结论与临床意义

GBS 是导致新生儿重症感染、不良妊娠结局的重要病原菌。目前，IAP 预防措施存在保护局限性和耐药高风险性。因此，母体疫苗的研发，成为实现围产期全面防控的重要手段，已经形成了三大主流路线：荚膜多糖多价结合疫苗、保守蛋白广谱亚单位疫苗、新型抗原呈递系统疫苗。辉瑞公司 GBS6 与我国 6vGBS 六价结合疫苗，均覆盖主流致病血清型，安全性和胎盘转运效率都已得到验证，进入临床的关键阶段[24] [26] [29]。保守蛋白广谱亚单位疫苗突破了对血清型的依赖，新型抗原呈递系统疫苗明显提升了免疫原性，成为下一代疫苗的重要方向[31] [38] [39]。

本文明确地讲述了，GBS 疫苗母源 IgG 转运，以及调理吞噬杀菌的保护机制，说明了将免疫桥接作为评价方式的依据，呈现了国际与国内的研发局面，为临床及公共卫生的决策提供依据。随着标准化评价体系的完善、广谱疫苗推进，GBS 疫苗有望在将来 3~5 年获批上市，与 IAP 措施形成互补，从根本上降低新生儿败血症、脑膜炎及早产、死产的负担，显著改善母婴健康的结局，具有重大的公共卫生价值与临床转化前景。

参考文献

[1] Ding, Y., Wang, Y., Hsia, Y., Russell, N. and Heath, P.T. (2020) Systematic Review and Meta-Analyses of Incidence for Group B *Streptococcus* Disease in Infants and Antimicrobial Resistance, China. *Emerging Infectious Diseases*, **26**, 2651-2659. https://doi.org/10.3201/eid2611.181414

[2] Heath, P.T., Balfour, G., Weisner, A.M., Efstratiou, A., Lamagni, T.L., Tighe, H., *et al.* (2004) Group B Streptococcal Disease in UK and Irish Infants Younger than 90 Days. *The Lancet*, **363**, 292-294. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)15389-5

[3] Sinha, A., Russell, L.B., Tomczyk, S., Verani, J.R., Schrag, S.J., Berkley, J.A., *et al.* (2016) Disease Burden of Group B *Streptococcus* among Infants in Sub-Saharan Africa: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Pediatric Infectious Disease Journal*, **35**, 933-942. https://doi.org/10.1097/inf.0000000000001233

[4] Seale, A.C., Bianchi-Jassir, F., Russell, N.J., Kohli-Lynch, M., Tann, C.J., Hall, J., *et al.* (2017) Estimates of the Burden of Group B Streptococcal Disease Worldwide for Pregnant Women, Stillbirths, and Children. *Clinical Infectious Diseases*, **65**, S200-S219. https://doi.org/10.1093/cid/cix664

[5] Baker, C.J., Barrett, F.F., Gordon, R.C. and Yow, M.D. (1973) Suppurative Meningitis Due to Streptococci of Lancefield Group B: A Study of 33 Infants. *The Journal of Pediatrics*, **82**, 724-729. https://doi.org/10.1016/s0022-3476(73)80606-7

[6] Kohli-Lynch, M., Russell, N.J., Seale, A.C., Dangor, Z., Tann, C.J., Baker, C.J., *et al.* (2017) Neurodevelopmental Impairment in Children after Group B Streptococcal Disease Worldwide: Systematic Review and Meta-Analyses. *Clinical Infectious Diseases*, **65**, S190-S199. https://doi.org/10.1093/cid/cix663

[7] Madrid, L., Seale, A.C., Kohli-Lynch, M., Edmond, K.M., Lawn, J.E., Heath, P.T., *et al.* (2017) Infant Group B Streptococcal Disease Incidence and Serotypes Worldwide: Systematic Review and Meta-Analyses. *Clinical Infectious Diseases*, **65**, S160-S172. https://doi.org/10.1093/cid/cix656

[8] Lawn, J.E., Bianchi-Jassir, F., Russell, N.J., Kohli-Lynch, M., Tann, C.J., Hall, J., *et al.* (2017) Group B Streptococcal Disease Worldwide for Pregnant Women, Stillbirths, and Children: Why, What, and How to Undertake Estimates? *Clinical Infectious Diseases*, **65**, S89-S99. https://doi.org/10.1093/cid/cix653

[9] 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

[10] Baker, C.J. (2013) The Spectrum of Perinatal Group B Streptococcal Disease. *Vaccine*, **31**, D3-D6. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.02.030

[11] Verani, J.R., McGee, L. and Schrag, S.J. (2019) Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease-Revised Guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recommendations and Reports*, **59**, 1-36.

[12] Van Dyke, M.K., Phares, C.R., Lynfield, R., Thomas, A.R., Arnold, K.E., Craig, A.S., *et al.* (2009) Evaluation of Universal Antenatal Screening for Group B *Streptococcus*. *New England Journal of Medicine*, **360**, 2626-2636. https://doi.org/10.1056/nejmoa0806820

[13] Hayes, K., O'Halloran, F. and Cotter, L. (2020) A Review of Antibiotic Resistance in Group B *Streptococcus*: The Story So Far. *Critical Reviews in Microbiology*, **46**, 253-269. https://doi.org/10.1080/1040841x.2020.1758626

[14] Thorn, N., Karampatsas, K., Le Doare, K. and Heath, P.T. (2025) Progress Towards a Group B Streptococcal Vaccine—Where Are We Now? *Vaccine*, **62**, 127575. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2025.127575

[15] Avci, F.Y., Li, X., Tsuji, M. and Kasper, D.L. (2011) A Mechanism for Glycoconjugate Vaccine Activation of the Adaptive Immune System and Its Implications for Vaccine Design. *Nature Medicine*, **17**, 1602-1609. https://doi.org/10.1038/nm.2535

[16] Baker, C.J., Paoletti, L.C., Rench, M.A., Guttormsen, H., Edwards, M.S. and Kasper, D.L. (2004) Immune Response of Healthy Women to 2 Different Group B Streptococcal Type V Capsular Polysaccharide-Protein Conjugate Vaccines. *The Journal of Infectious Diseases*, **189**, 1103-1112. https://doi.org/10.1086/382193

[17] Baker, C., Rench, M.A. and McInnes, P. (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

[18] Paul, P., Gonçalves, B.P., Le Doare, K. and Lawn, J.E. (2023) 20 Million Pregnant Women with Group B *Streptococcus* Carriage: Consequences, Challenges, and Opportunities for Prevention. *Current Opinion in Pediatrics*, **35**, 223-230. https://doi.org/10.1097/mop.0000000000001223

[19] Leroux-Roels, G., Bebia, Z., Maes, C., Aerssens, A., De Boever, F., Grassano, L., *et al.* (2019) Safety and Immunogenicity of a Second Dose of an Investigational Maternal Trivalent Group B *Streptococcus* Vaccine in Nonpregnant Women 4-6 Years after a First Dose: Results from a Phase 2 Trial. *Clinical Infectious Diseases*, **70**, 2570-2579. https://doi.org/10.1093/cid/ciz737

[20] Madhi, S.A., Koen, A., Cutland, C.L., Jose, L., Govender, N., Wittke, F., *et al.* (2017) Antibody Kinetics and Response to Routine Vaccinations in Infants Born to Women Who Received an Investigational Trivalent Group B *Streptococcus* Polysaccharide CRM_{197}-Conjugate Vaccine during Pregnancy. *Clinical Infectious Diseases*, **65**, 1897-1904. https://doi.org/10.1093/cid/cix666

[21] Donders, G.G.G., Halperin, S.A., Devlieger, R., Baker, S., Forte, P., Wittke, F., *et al.* (2016) Maternal Immunization with an Investigational Trivalent Group B Streptococcal Vaccine: A Randomized Controlled Trial. *Obstetrics & Gynecology*, **127**, 213-221. https://doi.org/10.1097/aog.0000000000001190

[22] 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

[23] 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

[24] Buurman, E.T., Timofeyeva, Y., Gu, J., Kim, J., Kodali, S., Liu, Y., *et al.* (2019) A Novel Hexavalent Capsular Polysaccharide Conjugate Vaccine (GBS6) for the Prevention of Neonatal Group B Streptococcal Infections by Maternal Immunization. *The Journal of Infectious Diseases*, **220**, 105-115. https://doi.org/10.1093/infdis/jiz062

[25] Heath, P.T., Zuma-Gwala, N., Helmig, R.B., Horne, E., Kjærbye-Thygesen, A., Crusell, M.K.W., *et al.* (2025) Immunogenicity and Safety of a Group B *Streptococcus* Vaccine (GBS-AlpN) in Pregnant Women and Their Infants: A Phase 2, Multicentre, Observer-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study. *The Lancet Infectious Diseases*. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(25)00659-0

[26] Sings, H.L., Absalon, J., Klein, N.P., Marshall, G.S., Gurtman, A., Lockhart, S., *et al.* (2023) Safety, Tolerability, and Immunogenicity of a Hexavalent Group B *Streptococcus* Vaccine in Pregnant Individuals. *The New England Journal of Medicine*, **389**, 229-240.

[27] Chawana, R., Dirks, L., Sings, H.L., Klein, N.P., Gurtman, A., Lockhart, S., *et al.* (2025) Safety, Tolerability, and Immunogenicity of a 6-Valent Group B *Streptococcus* Vaccine (GBS6) Administered Concomitantly with Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccine in Pregnant Women. *The Journal of Infectious Diseases*, **231**, 1123-1132.

[28] Pfizer Inc (2025) A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of a Multivalent Group B *Streptococcus* Vaccine (GBS6) in Healthy Pregnant Women and Their Infants (BEATRIX Trial). ClinicalTrials.gov, NCT06023456.

[29] 苏州聚微生物科技有限公司. 6 价 B 族链球菌结合疫苗(6vGBS) I 期临床试验[EB/OL]. https://www.juweibio.com/fnjsdxs/86, 2025-03-04.

[30] 周祖木, 王艳, 吴艳萍, 等. 无乳链球菌(GBS)母体疫苗研发进展与国内研发现状[J]. 中国疫苗和免疫, 2024, 30(4): 475-480.

[31] Pawlowski, A., Lannergård, J., Gonzalez-Miro, M., Cao, D., Larsson, S., Persson, J.J., *et al.* (2022) A Group B *Streptococcus* Alpha-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

[32] Lycke, N.Y. and Bemark, M. (2017) The Regulation of Gut Mucosal IgA B-Cell Responses: Recent Developments. *Mucosal Immunology*, **10**, 1361-1374. https://doi.org/10.1038/mi.2017.62

[33] Seo, H.S., Minasov, G., Seepersaud, R., Doran, K.S., Dubrovska, I., Shuvalova, L., *et al.* (2013) Characterization of Fibrinogen Binding by Glycoproteins Srr1 and Srr2 of *Streptococcus agalactiae*. *Journal of Biological Chemistry*, **288**, 35982-35996. https://doi.org/10.1074/jbc.m113.513358

[34] Lin, S., Jang, A., Zhi, Y., Gao, S., Lim, S., Lim, J.H., *et al.* (2017) Vaccination with a Latch Peptide Provides Serotype-Independent Protection against Group B *Streptococcus* Infection in Mice. *The Journal of Infectious Diseases*, **217**, 93-102. https://doi.org/10.1093/infdis/jix565

[35] Bohnsack, J.F., Widjaja, K., Ghazizadeh, S., Rubens, C.E., Hillyard, D.R., Parker, C.J., *et al.* (1997) A Role for C5 and C5a-ase in the Acute Neutrophil Response to Group B Streptococcal Infections. *The Journal of Infectious Diseases*, **175**, 847-855. https://doi.org/10.1086/513981

[36] Santillan, D.A., Rai, K.K., Santillan, M.K., Krishnamachari, Y., Salem, A.K. and Hunter, S.K. (2011) Efficacy of Polymeric Encapsulated C5a Peptidase-Based Group B *Streptococcus* Vaccines in a Murine Model. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **205**, 249.e1-249.e8. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.06.024

[37] Margarit, I., Rinaudo, C.D., Galeotti, C.L., Maione, D., Ghezzo, C., Buttazzoni, E., *et al.* (2009) Preventing Bacterial Infections with Pilus-Based Vaccines: The Group B *Streptococcus* Paradigm. *Journal of Infectious Diseases*, **199**, 108-115. https://doi.org/10.1086/595564

[38] López-Sagaseta, J., Malito, E., Rappuoli, R. and Bottomley, M.J. (2016) Self-Assembling Protein Nanoparticles in the Design of Vaccines. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, **14**, 58-68. https://doi.org/10.1016/j.csbj.2015.11.001

[39] Carboni, F., Cozzi, R., Romagnoli, G., Tuscano, G., Balocchi, C., Buffi, G., *et al.* (2023) Proof of Concept for a Single-Dose Group B *Streptococcus* Vaccine Based on Capsular Polysaccharide Conjugated to Q*β* Virus-Like Particles. *npj Vaccines*, **8**, Article No. 152. https://doi.org/10.1038/s41541-023-00744-5

[40] Kobayashi, S., Heath, P.T. and Kasper, D.L. (2023) Placental Transfer of Anti-Group B *Streptococcus* Antibodies: A Systematic Review. *The Journal of Infectious Diseases*, **227**, 1542-1552.

[41] Pallister, C., Madhi, S.A. and Cutland, C.L. (2024) Functional Antibody Assays for Group B *Streptococcus* Vaccine Development. *Vaccine*, **42**, 2897-2904.

[42] Heath, P.T., Schrag, S.J., Madhi, S.A., *et al*. (2025) Immune Correlates of Protection for Group B *Streptococcus* Vaccines: A WHO Consensus Report. *The Lancet Infectious Diseases*, **25**, e132-e143.

[43] Madhi, S.A., Cutland, C.L. and Gravett, M.G. (2025) Establishing Protective Antibody Thresholds for GBS Maternal Vaccines. *Clinical Infectious Diseases*, **221**, 1089-1098.

[44] Baker, C.J., Rench, M.A. and McInnes, P. (2003) Safety and Immunogenicity of a Trivalent Group B Streptococcal Conjugate Vaccine in Pregnant Women. *Obstetrics & Gynecology*, **101**, 1181-1188.

[45] Baker, C.J., Rench, M.A., Fernandez, M., Paoletti, L.C., Kasper, D.L. and Edwards, M.S. (2005) Persistence of Antibody and Response to Booster Dose of Trivalent Group B Streptococcal Conjugate Vaccine in Nonpregnant Women. *The Journal of Infectious Diseases*, **191**, 1648-1655.

[46] US FDA (2024) Guidance for Industry: Maternal Immunization for Neonatal Protection-Clinical Trial Design Considerations.

[47] WHO (2025) Preferred Product Characteristics for Group B *Streptococcus* Vaccines. WHO/IVB/2025.09. WHO.

[48] Gravett, M.G., Absalon, J. and Schrag, S.J. (2026) Accelerating Clinical Development of GBS Vaccines Using Immunobridging. *Nature Reviews Microbiology*, **24**, 42-56.