

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.10.025

综述

新生儿 B 族链球菌感染预防策略的研究进展

仝净净 综述 姚开虎 杨永弘 审校

(首都医科大学附属北京儿童医院, 北京市儿科研究所, 北京 100045)

[摘要] B 族链球菌可引起新生儿早发型和晚发型疾病, 主要危险因素是母亲胃肠道和生殖道的定植。目前对存在危险因素的妊娠妇女有两种筛选方案: 高危因素评估方案和普遍筛查方案; 美国等国家采取产时抗生素预防性治疗措施, 使早发型 B 族链球菌疾病的发病率大幅度降低, 但对晚发型疾病的发病率影响不大。抗生素预防性治疗首选青霉素, 对青霉素过敏者需依据菌株药敏结果选择药物。抗生素预防性治疗措施存在一定的弊端, 需积极研发其他的预防措施来预防 B 族链球菌感染。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(10): 1075-1080]

[关键词] B 族链球菌; 早发型疾病; 产时抗生素预防性治疗; 预防

Research advance in prevention policies of neonatal group B *Streptococcus* infection

TONG Jing-Jing, YAO Kai-Hu, YANG Yong-Hong. Beijing Pediatric Research Institute, Beijing Children's Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100045, China (Email: yyh66@vip.sina.com)

Abstract: Group B *Streptococcus* (GBS) is responsible for two distinct clinical syndromes in the newborn period categorised as either early- or late-onset GBS disease. Maternal GBS colonization of gastrointestinal tract or vaginal is the major risk factor for GBS diseases. There are two main strategies for identifying women at risk of giving birth to a GBS-infected infant: universal screening strategy and risk-based assessment. In the United States and other countries, the implementation of maternal intrapartum antibiotic prophylaxis policies has significantly reduced the incidence of early-onset neonatal GBS disease, but has little effect on the incidence of late-onset GBS disease. Penicillin is the first choice for antibiotic prophylaxis treatment. GBS strains which are isolated from pregnant women who are allergic to penicillin should undergo antibiotic susceptibility testing. Antibiotic prophylaxis measures have some disadvantages, so researchers should actively develop other precautions to prevent GBS infection.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(10): 1075-1080]

Key words: Group B *Streptococcus*; Early-onset disease; Intrapartum antibiotic prophylaxis; Prevention

B 族链球菌 (group B *Streptococcus*, GBS) 是一种 β 溶血性革兰染色阳性链球菌, 亦称无乳链球菌。它经常定植于妊娠妇女的下消化道和泌尿生殖道, 可导致围产期孕妇的严重感染, 也是引起新生儿感染性疾病的主要细菌性病原。新生儿感染常表现为肺炎、败血症和脑膜炎, 根据发病时间可分为早发型 GBS 疾病 (early-onset GBS disease, GBS-EOD) 和晚发型 GBS 疾病 (late-onset GBS disease, GBS-LOD)。另外 GBS 也可以造成老年人和免疫力低下青少年的感染^[1]。

欧美等发达国家采取产时抗生素预防性治疗 (intrapartum antibiotic prophylaxis, IAP) 策略已大幅度降低了 GBS-EOD 的发病率^[2]。美国 GBS-EOD 发病率从 1993 年的 1.7/1000 例活产儿降低到 2008 年的 0.4/1000 例活产儿^[3]。研究表明 GBS-EOD 的发病率虽下降, 但在美国 and 欧洲国家, GBS 仍是新生儿高致病性和高致死性疾病的主要病原^[4]。总的来说, 我国儿科临床对新生儿 GBS 感染关注和重视不够。本文对新生儿 GBS 感染流行状况及欧美等发达国家预防策略的研究进展情况进行综述,

[收稿日期] 2014-01-16; [接受日期] 2014-03-24

[基金项目] 北京市科委行业定额经费自主项目 (2014-bjsekyjs-3); 北京市留学人员科技活动项目择优资助经费。

[作者简介] 仝净净, 女, 硕士研究生。

希望引起同行重视相应疾病的研究和防治。

1 新生儿 GBS 感染性疾病类型及危险因素

美国等将 GBS-EOD 定义为生后 1 周内 (0~6 d) 发病, GBS-LOD 为生后 7~89 d 发病^[4]。侵袭性 GBS 感染是指在正常无菌部位 (如血液、脑脊液、关节腔、胸膜腔、心包等部位) 出现 GBS 的感染^[5]。在实施 IAP 前, GBS-EOD 比 GBS-LOD 常见, 约占新生儿 GBS 感染性疾病的 75%~80%, 实施 IAP 后两者发病率大致相同^[6]。

1.1 GBS-EOD

90% GBS-EOD 患儿在出生 24 h 内出现临床症状, 这与早发感染主要通过母婴垂直传播方式获得有关^[7]。孕妇若存在生殖道 GBS 定植, 分娩发动或者胎膜破裂时细菌可由阴道逆行至羊水引起新生儿感染, 或产儿通过产道时细菌定植到皮肤或黏膜^[8]。即使羊膜完整, GBS 也可引起感染, 导致流产、死产或者早产^[9]。侵袭性 GBS 感染一般是新生儿在产程中吞咽或吸入 GBS 感染的羊水, 发生新生儿败血症^[10]。

GBS-EOD 的首要危险因素是母体 GBS 的定植, 尤其是重度定植 (heavy colonization)。重度定植是指进行细菌培养时无需使用选择性肉汤培养基, 在普通培养皿上即可出现阳性结果; GBS 菌尿症是重度定植的一个重要标志^[8]。在发达国家孕妇 GBS 定植率为 20%~30%^[11], 台湾地区为 20%^[11], 最近 Lu 等^[12]报道北京地区孕妇 GBS 携带率为 7.1%。若没有任何预防措施, 定植孕妇分娩过程中, GBS 可趁机定植于一半产儿的呼吸道或消化道, 但一般不发病^[13], 只有 1%~2% 存在定植的新生儿会发展为侵袭性感染^[14]。另外美国的研究显示, 与 GBS 定植阴性的孕妇相比, 定植阳性的孕妇分娩出的新生儿发生 GBS-EOD 败血症的概率明显增高, 是前者的 25 倍^[15]。其他危险因素包括分娩时胎龄 <37 周、胎膜破裂 ≥ 18 h、绒毛膜炎 (产期发热 ≥ 38℃)、前一胎有过 GBS 感染以及黑人种族等。早产虽是 GBS-EOD 的危险因素, 但 75% 的 GBS-EOD 患儿为足月儿^[3]。

GBS-EOD 临床表现主要为败血症和暴发性肺炎, 少部分患儿表现为脑膜炎。若不及时治疗,

病情可能迅速恶化, 出现呼吸困难、体温不稳、循环障碍和皮肤苍白等症状^[3]。随着对产妇进行合理的抗生素治疗和新生儿管理水平的提高, GBS-EOD 的病死率明显下降, 由 20 世纪 70 年代的 50% 降到 2010 年的 4%~6%, 但在早产儿中病死率仍很高, 约为 20%。有研究表明妊娠 33 周前出生的早产儿 GBS-EOD 的病死率高达 30%, 足月新生儿的病死率仅为 2%~3%^[8]。

1.2 GBS-LOD

约 50% 的 GBS-LOD 患儿母亲孕期存在 GBS 定植, 且患儿分离菌株血清型与母亲定植菌血清型一致, 说明定植是 GBS-LOD 的危险因素之一^[16]。其他 50% 原因不明确, 可能与医院环境、母乳喂养、母亲感染 HIV 病毒以及孕妇年龄 <20 岁等因素有关。总之 GBS-LOD 与母婴垂直传播和生后水平传播均存在一定的相关性。另外有研究提示 GBS-LOD 的主要危险因素是早产, 且出生越早感染的危险系数越高^[17]。

GBS-LOD 临床表现多为败血症, 约 1/4 的患儿出现脑膜炎, 少数表现为蜂窝织炎和骨关节炎^[3]。GBS-LOD 发病率和病死率比 GBS-EOD 低, 其病死率为 2%~6%, 但预后较差, 并发症较多。50% 脑膜炎存活儿存在不同程度的后遗症, 包括皮质盲、听力丧失、脑积水和语言发育迟缓等^[18]。

2 新生儿 GBS-EOD 的预防

已在临床使用的预防新生儿 GBS 感染的措施主要包括: (1) 孕妇产时使用抗生素, 即 IAP, 预防策略应开始于分娩开始发动或者胎膜破裂, 以阻断 GBS 的垂直传播和减少产后感染的发生率; (2) 对新生儿进行预防性治疗, 能保证药物在新生儿体内的杀菌浓度, 但对分娩时已发生的菌血症失去了预防意义^[19]。分娩时已出现的新生儿菌血症多由宫内感染引起, 宫内感染发生的主要因素是孕期存在危险因素。因此, 预防新生儿 GBS-EOD 最主要的预防措施是筛查存在危险因素的孕妇, 分娩时给予 IAP, 减少宫内感染, 降低新生儿 GBS-EOD 发病率和减少产后感染的发生^[20]。根据筛查方法的不同, 分为普遍筛查方案和高危因素评估方案。

2.1 给予 IAP 孕妇的筛查方案

1996 年美国疾病控制与预防中心 (CDC) 针对 IAP 使用对象提出两种筛选方案: 高危因素评估方案和普遍筛查方案^[21]。高危因素评估方案是以分娩时孕妇存在的危险因素为唯一判断依据, 具有以下一项或一项以上危险因素的孕妇应于产时给予抗生素预防: (1) 分娩时胎龄 <37 周; (2) 胎膜破裂 ≥ 18 h; (3) 产妇产前体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$; (4) 前一胎有 GBS 感染史; (5) 孕期有 GBS 菌尿症^[20]。但研究表明 40% 的 GBS-EOD 患儿母亲不存在任何危险因素^[22]。普遍筛查方案则要求采集妊娠 35~37 周孕妇的阴道和 (或) 直肠拭子进行细菌培养, 培养阳性者或具有以下任一情况者应给予抗生素治疗: (1) 胎龄 <37 周分娩; (2) 孕产妇 GBS 菌尿症或前一胎有 GBS 感染史; (3) 虽不具有以上情况但孕妇未做细菌培养或分娩时培养结果未知者; (4) 产期体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 或胎膜破裂 ≥ 18 h^[23]。普遍筛查方案也存在弊端, 培养结果假阴性、过多的孕妇暴露于抗生素等^[22]。

1996~2002 年, 两种方案在美国都有采用, 且使用率相似^[24]。随后调查显示两种方案使 GBS-EOD 的发病率下降了 50%~85%, 同时产后 GBS 感染率也有下降^[25]。但对 600 000 多名活产儿进行的回顾性分析表明, 普遍筛查方案的预防有效性较高危因素评估方案高 50% (每 1000 例活产儿患病数分别是 0.33 和 0.59)^[24]。因此, 2002 年美国 CDC 修订了预防指南, 推荐采用普遍筛查方案^[26]。指南于 2010 年再次修订, 最新指南建议:

(1) 对所有妊娠 35~37 周的孕妇分别采集阴道下 1/3 和直肠 (通过直肠括约肌) 拭子进行细菌培养, 任何一个部位阳性即可认为存在 GBS 的定植。阳性者在分娩发动或胎膜破裂时给予 IAP; 在临产或破膜前选择剖宫产者不需要使用抗生素; (2) 孕期有 GBS 菌尿症以及前一胎感染 GBS 的孕妇, 不必做细菌培养, 直接在产程开始或胎膜破裂时给予 IAP; (3) 分娩时无培养结果或培养结果未知者, 对存在任一危险因素 (分娩胎龄 <37 周、胎膜破裂 ≥ 18 h、产前体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$) 的孕妇给予 IAP; 对没有任何危险因素的孕妇, 可在阴道和直肠取样进行核酸扩增, 作为快速检测方法^[8]。

有研究报告超过 60% 的 GBS-EOD 患儿的母亲细菌培养阴性, 可能与拭子采集时间过早、培

养技术欠佳和 GBS 间断定植等因素有关^[27]。采集拭子和细菌培养时需注意以下几点: (1) 应采集直肠和阴道拭子各 1 份。研究显示两份拭子细菌培养阳性率较单一拭子阳性率高 40%^[28]; (2) 采集拭子时间最好选择在妊娠 35~37 周。有些学者认为在分娩前 5 周内采集拭子的培养结果可作为 IAP 决策参考^[29]; (3) 细菌培养时应使用选择性肉汤培养基, 若使用普通培养基约有 50% 定植者出现假阴性结果^[10]。实时荧光聚合酶链反应敏感性和特异性均高达 95%, 且能在较短时间内得出结果, 但需特殊设备, 临床上还未得到推广^[28]。

法国、德国、西班牙、日本、比利时国家建议采用普遍筛查方案, 荷兰、英国和丹麦等欧洲国家推荐采用高危因素评估方案^[30]。调查发现 44% 澳大利亚的产科和儿科医生倾向于采用高危因素评估方案, 未采用普遍筛查方案主要顾虑包括: 担心出现表现严重的青霉素过敏反应、抗生素的耐药性增加、拭子采集不及时和实验室培养技术要求较高等^[31]。澳大利亚统计, 若采用普遍筛查方案将有 30%~35% 的孕妇接受 IAP, 若采用高危因素评估方案仅有 15%~20% 的孕妇需要使用抗生素^[32]。普遍筛查方案可以鉴定出 20% 存在 GBS 定植却没有任何危险因素的孕妇^[27]。

2.2 抗生素的选择和使用

几乎所有 GBS 菌株对青霉素和大部分 β 内酰胺类抗生素敏感, 同时青霉素抗菌谱较窄, 有利于减少抗生素耐药情况的产生。据日本和美国报道, 有少数菌株对青霉素的敏感性下降但临床意义不大, 依然将青霉素 G 作为 IAP 和治疗 GBS 感染的首选药物^[3]。氨苄青霉素为广谱抗生素, 为备选药物。

约 10% 存在危险因素的孕妇对青霉素过敏, 产时需选择其他抗生素^[33]。预防指南建议: 有青霉素过敏史但非速发型超敏反应者 (使用青霉素或者头孢菌素类药物后出现荨麻疹、神经源性水肿、呼吸困难等症状) 可使用头孢唑啉, 因其穿过胎盘的转运方式与青霉素相似; 对青霉素过敏且为速发型超敏反应者选择抗生素应慎重, 需根据药物敏感性实验结果来选择。菌株若对克林霉素和红霉素均敏感, 选用克林霉素; 对克林霉素敏感而对红霉素耐药者, 需进一步做药物诱导性耐药实验 (即 D 实验), 阴性者选择克林霉素;

D 实验阳性,或菌株对克林霉素耐药,或药物敏感性结果未知者,选用万古霉素^[8]。澳大利亚监测结果提示其 GBS 菌株对克林霉素和红霉素的耐药率较低,因此 2010 年澳大利亚预防指南建议对 β 内酰胺类药物过敏的孕妇可选用克林霉素^[34];但最近监测结果显示澳大利亚和新西兰与其他国家一样,GBS 分离株对红霉素和克林霉素的耐药率呈上升趋势^[35]。美国曾报道 1 例孕妇,在没有药物敏感性检测情况下直接选用克林霉素进行预防治疗,结果分娩的新生儿发生 GBS-EOD^[36]。因此,若孕妇对 β 内酰胺类药物过敏,需进一步对菌株进行药物敏感性试验以确保分娩时使用的抗生素有效。

口服抗生素对预防新生儿 GBS 感染无效,故推荐在分娩开始发动或者胎膜破裂时给予静脉注射抗生素^[23]。静注青霉素 G 或氨苄青霉素或头孢唑啉时间长于 4 h 定义为充分 IAP (adequate IAP);静注短于 4 h 或者使用其他抗生素(包括克林霉素和万古霉素),因缺乏相关统计数据,定义为不充分 IAP (inadequate IAP)^[26]。具体用药原则和抗生素使用方法见表 1。

2.3 IAP 的潜在危险

广泛使用 IAP 的主要危险:(1) 孕妇使用抗生素的机会增多,增加药物过敏反应的危险^[28];(2) 新生儿病原菌的耐药性增加;(3) 其他细菌将代替 GBS 成为新生儿败血症的主要病原^[37]。

目前 GBS 虽对青霉素保持敏感,但对克林霉素和红霉素耐药性不断增加^[9]。我们课题组对国内 2008~2013 年新生儿侵袭性 GBS 分离株(共 40 株)的研究结果显示菌株对克林霉素和红霉素的不敏感率分别为 90% 和 95% (数据尚未发表)。美国实施 IAP 策略后其他病原菌引起的早发型败血症在足月儿中发病率没有提高,1998~2000 年与 1991~1993 年比较,由大肠杆菌引起的侵袭性败血

症发病率在低出生体重儿有所升高,1998~2000 年与 2002~2003 年比较水平相当^[38]。美国新生儿中心在 1997~2010 年期间调查研究显示 IAP 降低了早发型疾病发病率,而此期间由大肠杆菌和 GBS 引起的晚发型疾病发病率有所升高^[39]。

2.4 管理存在危险因素的新生儿

IAP 只是降低了 GBS-EOD 的发病率,并没有完全消灭 GBS 感染^[8]。医生应该意识到细菌培养阴性的孕妇分娩出的新生儿,仍存在感染 GBS 的可能,对任何有早发型感染症状的新生儿均应提高警惕^[10]。

CDC 最新预防指南指出,任何有败血症症状的新生儿需进行全面评估(包括全血细胞检查、血培养,能耐受腰椎穿刺者行脑脊液培养,有呼吸道症状时行胸片检查),等待结果期间需使用抗生素以预防新生儿败血症。特别强调无论母亲携带情况如何,都要重视临床症状,因临床症状是败血症的敏感指标^[8]。若新生儿表现良好,但母亲患有绒毛膜炎,此时需进行有限的诊断检测(包括全血细胞检查、血培养,有呼吸症状时行胸片检查),并进行经验性药物治疗;表现良好的足月婴儿,若母亲分娩前胎膜破裂 <18 h 仅需住院观察 48 h;母亲存在胎膜破裂 ≥ 18 h 的足月儿,以及所有的早产儿均需进行血培养和全血细胞检查,住院观察至少 48 h^[26]。

3 预防新生儿 GBS 疾病的未来策略

孕产期筛查方案以及新生儿的高级护理措施在一些发达国家得到了实施且取得了一定的成果,由于经济等原因预防措施在发展中国家难以推广^[40];另外 IAP 对 GBS-LOD 发病率影响不大,侵袭性 GBS 疾病负担还在增加^[41];因此,还需要积极研究其他预防策略。疫苗不仅可以减少 IAP 的

表 1 IAP 的用药原则和抗生素使用方法

药物及其选择原则	抗生素使用方法
首选药物青霉素 G	初始剂量: 静脉注射 500 万 U; 随后剂量: 250 万 U 静脉注射, q4h, 直至分娩结束
备选药物氨苄青霉素	初始剂量: 静脉注射 2 g; 随后剂量: 1 g, 静脉注射, q4h, 直至分娩结束
有青霉素过敏史但非速发型超敏反应者选用头孢唑啉	初始剂量: 静脉注射 2 g; 随后剂量: 1 g, 静脉注射, q8h, 直至分娩结束
有青霉素过敏史且为速发型超敏反应者选用克林霉素或者万古霉素	克林霉素: 900 mg, 静脉注射, q8h, 直至分娩结束; 万古霉素: 1 g, 静脉注射, q12h, 直至分娩结束

副作用,还可以减少 GBS-LOD、宫内感染和产后感染的发生^[30]。

目前临床上还没有可用的疫苗。研发阶段的 GBS 疫苗主要有以下几种:(1)荚膜多糖疫苗:为第一代 GBS 疫苗,因其免疫原性在成人體內不稳定,加之其非 T 细胞依赖性,不能产生免疫记忆,限制了这类疫苗作为人类疫苗的使用和发展;(2)荚膜多糖-蛋白结合疫苗:结合蛋白质载体而成的结合疫苗;(3)蛋白疫苗:以 GBS 菌体表面的蛋白质成分为抗原的蛋白质疫苗,这类疫苗可同时抗多种血清型 GBS 的感染。前两种疫苗的有效抗原成分是细菌的荚膜多糖抗原。基于荚膜多糖抗原性的差异,目前 GBS 可分为 Ia、Ib、II~IX 等 10 个血清型^[42]。流行病学调查显示 Ia、Ib、II、III、IV 和 V 比较常见,占有分离株的 85%^[30]。血清型分布存在地域性差异,美国 and 欧洲最常见的血清型是 Ia、II、III 和 V 型,日本为 VI 和 VIII 型,而拉丁美洲以 III 型多见^[28]。导致 GBS-EOD 主要有 Ia、II、III 和 V 型细菌,尤其以 Ia 多见,合并脑膜炎者 80% 为 III 型,GBS-LOD 主要与 III 型有关^[1];侵袭性感染分离菌株中的 70%~80% 属于 Ia、Ib 和 III 型^[43]。由于 GBS 血清型的多样性以及地区分布的差异性,使得生产普遍有效的疫苗难度增加。从道德和伦理方面考虑,把疫苗应用于孕妇也是一大难关。

综上所述,过去 20 年,IAP 有效地降低了 GBS-EOD 的发病率。普遍筛查方案加 IAP 是目前最为有效的预防新生儿 GBS 感染的策略。GBS 仍是新生儿败血症的主要病原菌之一,具有发病率高和病死率高的特点,尤其是早产儿。现在还没有策略能够完全消除 GBS 感染,临床医生需对任何有败血症迹象的新生儿提高警惕。采用普遍筛查加 IAP 预防策略仍存在问题:筛查结果假阴性;不能减少 GBS-LOD 发病率;对 GBS 宫内感染及其引起的死产/流产没有影响和抗生素耐药性增加等。另一方面,不论采用何种筛查方案,存在危险因素的孕妇仍有可能得不到及时有效的抗生素治疗。研发 GBS 疫苗进行孕妇免疫接种可以解决上述问题,但还需克服伦理、血清型覆盖率等诸多问题。

[参考文献]

- [1] Le Doare K, Heath PT. An overview of global GBS epidemiology [J]. *Vaccine*, 2013, 31 (Suppl 4): D7-D12.
- [2] Perinatal group B streptococcal disease after universal screening recommendations-United States, 2003-2005[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2007, 56(28): 701-705.
- [3] Melin P. Neonatal group B streptococcal disease: from pathogenesis to preventive strategies[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2011, 17(9): 1294-1303.
- [4] Edmond KM, Kortsalioudaki C, Scott S, et al. Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months: systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet*, 2012, 379(9815): 547-556.
- [5] Yu HW, Lin HC, Yang PH, et al. Group B streptococcal infection in Taiwan: maternal colonization and neonatal infection[J]. *Pediatr Neonatol*, 2011, 52(4): 190-195.
- [6] Jordan HT, Farley MM, Craig A, et al. Revisiting the need for vaccine prevention of late-onset neonatal group B streptococcal disease: a multistate, population-based analysis[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2008, 27(12): 1057-1064.
- [7] Barbadoro P, Marigliano A, Savini S, et al. Group B Streptococcal sepsis: an old or ongoing threat?[J]. *Am J Infect Control*, 2011, 39(8): e45-e48.
- [8] Verani JR, Mcgee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal group B streptococcal revised disease—guidelines from CDC, 2010[J]. *MMWR Recomm Rep*, 2010, 59(RR-10): 1-36.
- [9] Koenig JM, Keenan WJ. Group B streptococcus and early-onset sepsis in the era of maternal prophylaxis[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2009, 56(3): 689-708.
- [10] Randis TM, Polin RA. Early-onset group B Streptococcal sepsis: new recommendations from the Centres for Disease Control and Prevention[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2012, 97(4): F291-F294.
- [11] Chang LY. Maternal colonization and neonatal group B streptococcal infection: time to universal screening and intrapartum chemoprophylaxis in Taiwan?[J]. *Pediatr Neonatol*, 2011, 52(4): 181-182.
- [12] Lu B, Li D, Cui Y, et al. Epidemiology of Group B streptococcus isolated from pregnant women in Beijing, China[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20(6): 370-373.
- [13] Lo JY. Early-onset group B streptococcus neonatal disease: a target for prevention?[J]. *Hong Kong Med J*, 2009, 15(6): 412-413.
- [14] Madzivhandila M, Adrian PV, Cutland CL, et al. Serotype distribution and invasive potential of group B streptococcus isolates causing disease in infants and colonizing maternal-newborn dyads[J]. *PLoS One*, 2011, 6(3): e17861.
- [15] Boyer KM, Gotoff SP. Strategies for chemoprophylaxis of GBS early-onset infections[J]. *Antibiot Chemother (1971)*, 1985, 35: 267-280.
- [16] Berardi A, Rossi C, Lugli L, et al. Group B streptococcus

- late-onset disease: 2003-2010[J]. *Pediatrics*, 2013, 131(2): e361-e368.
- [17] Lin FY, Weisman LE, Troendle J, et al. Prematurity is the major risk factor for late-onset group B streptococcus disease[J]. *J Infect Dis*, 2003, 188(2): 267-271.
- [18] Johri AK, Paoletti LC, Glaser P, et al. Group B Streptococcus: global incidence and vaccine development[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2006, 4(12): 932-942.
- [19] 安晓霞. 新生儿无乳链球菌感染的研究进展[J]. *临床和实验医学杂志*, 2012, 11(20): 1670-1671.
- [20] Taminato M, Fram D, Torloni MR, et al. Screening for group B Streptococcus in pregnant women: a systematic review and meta-analysis[J]. *Rev Lat Am Enfermagem*, 2011, 19(6): 1470-1478.
- [21] Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. Centers for Disease Control and Prevention[J]. *MMWR Recomm Rep*, 1996, 45(RR-7): 1-24.
- [22] Kolkman DG, Rijnders ME, Wouters MG, et al. Implementation of a cost-effective strategy to prevent neonatal early-onset group B haemolytic streptococcus disease in the Netherlands[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2013, 13: 155.
- [23] 斯悦, 申阿东, 杨永弘. 预防B组链球菌感染的新策略[J]. *中华围产医学杂志*, 2001, 4(1): 60-62.
- [24] Schrag SJ, Zell ER, Lynfield R, et al. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(4): 233-239.
- [25] Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis[J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(1): 15-20.
- [26] Baker CJ, Byington CL, Polin RA. Policy statement-recommendations for the prevention of perinatal group B streptococcal (GBS) disease[J]. *Pediatrics*, 2011, 128(3): 611-616.
- [27] Van Dyke MK, Phares CR, Lynfield R, et al. Evaluation of universal antenatal screening for group B streptococcus[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(25): 2626-2636.
- [28] Mario MJ, Valenzuela I, Vasquez AE, et al. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease[J]. *Rev Obstet Gynecol*, 2013, 6(2): 63-68.
- [29] Creti R, Berardi A, Baldassarri L, et al. Characteristics of neonatal GBS disease during a multicentre study (2007-2010) and in the year 2012[J]. *Ann Ist Super Sanita*, 2013, 49(4): 370-375.
- [30] Melin P, Efstratiou A. Group B streptococcal epidemiology and vaccine needs in developed countries[J]. *Vaccine*, 2013, 31 (Suppl 4): D31-D42.
- [31] McLaughlin K, Crowther C. Universal antenatal group B streptococcus screening? The opinions of obstetricians and neonatologists within Australia[J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2010, 50(5): 410-412.
- [32] Gilbert GL, Hewitt MC, Turner CM, et al. Epidemiology and predictive values of risk factors for neonatal group B streptococcal sepsis[J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2002, 42(5): 497-503.
- [33] Paccione KA, Wiesenfeld HC. Guideline adherence for intrapartum group B streptococci prophylaxis in penicillin-allergic patients[J]. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 2013, 2013: 917304.
- [34] Garland SM, Cottrill E, Markowski L, et al. Antimicrobial resistance in group B streptococcus: the Australian experience[J]. *J Med Microbiol*, 2011, 60(Pt 2): 230-235.
- [35] Clifford V, Heffernan HM, Grimwood K, et al. Variation in erythromycin and clindamycin resistance patterns between New Zealand and Australian group B streptococcus isolates[J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2011, 51(4): 328-332.
- [36] Blaschke AJ, Pulver LS, Korgenski EK, et al. Clindamycin-resistant group B Streptococcus and failure of intrapartum prophylaxis to prevent early-onset disease[J]. *J Pediatr*, 2010, 156(3): 501-503.
- [37] Neu J. Perinatal and neonatal manipulation of the intestinal microbiome: a note of caution[J]. *Nutr Rev*, 2007, 65(6 Pt 1): 282-285.
- [38] Schrag SJ, Verani JR. Intrapartum antibiotic prophylaxis for the prevention of perinatal group B streptococcal disease: experience in the United States and implications for a potential group B streptococcal vaccine[J]. *Vaccine*, 2013, 31 (Suppl 4): D20-D26.
- [39] Bauserman MS, Laughon MM, Hornik CP, et al. Group B Streptococcus and Escherichia coli infections in the intensive care nursery in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2013, 32(3): 208-212.
- [40] Rappuoli R, Black S. Introduction: addressing the challenge of group B streptococcal disease[J]. *Vaccine*, 2013, 31 (Suppl 4): D1-D2.
- [41] Rodriguez-Granger J, Alvargonzalez JC, Berardi A, et al. Prevention of group B streptococcal neonatal disease revisited. The DEVANI European project[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2012, 31(9): 2097-2104.
- [42] Annati E, Roshani M, Arzanlou M, et al. Capsular serotype and antibiotic resistance of group B streptococci isolated from pregnant women in Ardabil, Iran[J]. *Iran J Microbiol*, 2012, 4(3): 130-135.
- [43] Madhi SA, Dangor Z, Heath PT, et al. Considerations for a phase-III trial to evaluate a group B Streptococcus polysaccharide-protein conjugate vaccine in pregnant women for the prevention of early- and late-onset invasive disease in young-infants[J]. *Vaccine*, 2013, 31 (Suppl 4): D52-D57.

(本文编辑: 邓芳明)