

新生儿侵袭性 B 族链球菌感染的临床特点及防治策略

陈 誉^{1,2}, 李 敏², 唐彬秋²

(1. 成都中医药大学医学与生命科学学院儿科, 四川 成都 610072;

2. 四川省医学科学院·四川省人民医院/电子科技大学临床医学院儿科, 四川 成都 610072)

【摘要】B 族链球菌(GBS)是引起围产期孕妇和新生儿侵袭性感染的重要病原菌,新生儿侵袭性 GBS 感染主要表现为脓毒血症、肺炎、脑膜炎,发病机制与宿主免疫功能和菌株毒力相关,产前 GBS 筛查和预防性使用抗生素是减少新生儿侵袭性 GBS 感染的重要措施。本文就新生儿侵袭性 GBS 感染的临床特点及防治策略进行综述,为临床及时诊断及治疗 GBS,以改善其预后提供参考。

【关键词】B 族链球菌;新生儿;侵袭性感染

【中图分类号】R722.1 **【文献标识码】**A **DOI:** 10.11851/j.issn.1673-1557.2024.03.016

B 族链球菌(group B streptococcus, GBS)隶属 β 溶血链球菌,为革兰阳性细菌。侵袭性 GBS 感染是指从正常无菌部位取标本培养呈 GBS 阳性,同时伴有相应的临床表现,如肺炎、败血症、脑膜炎、脑病、骨髓炎等。GBS 根据其细胞壁上的荚膜多糖特异性可分为 10 个血清型(I a、I b、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX),目前最常见的荚膜多糖类型是 I b 型(44.4%),其次是 III 型(40.7%)、II 型(11.1%)和 I a 型(3.7%)。除以上 4 种外, V 型在新生儿侵袭性 GBS 感染中逐渐增加,并且毒力极强^[1]。GBS 是一种条件致病菌,人群中 15%~35% 为健康携带者,全球孕妇 GBS 定植率约 18%,定植部位基本为阴道、尿道、肠道,可在分娩期间通过污染的羊水及产道垂直感染新生儿,也可通过产后母婴水平传播^[2]。全球新生儿侵袭性 GBS 总体发病率为 0.49‰,以非洲地区最高(1.12‰),亚洲地区最低(0.3‰),我国发病率为 0.55‰,高于全球平均水平^[3]。本文就新生儿侵袭性 GBS 感染的临床特点及防治策略进行综述,为临床及时诊断及治疗 GBS,以改善其预后提供参考。

1 新生儿侵袭性 GBS 感染的发病机制

1.1 GBS 与宿主细胞黏附 GBS 定植与侵入感染宿主细胞前需借助其表面蛋白的黏附作用。细胞表面的免疫原性细菌黏附素可促进 GBS 与人宫颈和肺上皮细胞表面的黏附,以及纤维蛋白原结合蛋白、富丝氨酸重复蛋白、层粘连蛋白结合蛋白与细胞质基质成分的结合。此外,表面蛋白酰基载体蛋白通过与宿主细胞表面的黏多糖和整合素相互作用,促进 GBS 与细胞结合,以上作用可为 GBS 进一步入侵细胞提供途径^[4,5]。

1.2 GBS 入侵宿主细胞 与宿主细胞相结合后,GBS 释放 β 溶血素和环磷酸腺苷因子溶解细胞膜。 β 溶血素通过干扰细胞膜正常功能和结构,使细胞膜溶解、自噬、死亡^[6]。环磷酸腺苷因子有协同溶血作用,通过在细胞膜表面聚合形成孔隙,促进溶血素对细胞膜的裂解。同时,透明质酸酶通过破坏结缔组织间质中的透明质酸,分解结缔组织中的蛋白多糖,减少细菌在组织中的穿梭阻力,协助致病菌传播扩散。有研究发现,GBS 可以产生膜囊泡,膜囊泡中含有多种细胞外基质,能降解蛋白酶和成孔毒素,这些有毒物质可能导致绒毛膜胶原降解,从而引发早产^[7]。

1.3 与宿主免疫反应 荚膜多糖含有唾液酸残基结构,与人细胞表面糖化物类似,可保护细胞免于被吞噬清除。荚膜多糖通过免疫逃逸,最终使细菌在宿主体内大量繁殖。CspA 为 GBS 的表面蛋白,能聚集 GBS 和降解纤维蛋白原,使 GBS 表面被纤维蛋白原覆盖,模拟宿主细胞成分进入宿主免疫细胞^[5],并经血液循环扩散至各个组织,激活机体免疫应答程序,引发炎症反应。孕妇阴道发生 GBS 感染时,主要由肥大细胞、中性粒细胞、巨噬细胞参与抗炎反应^[8]。胎儿和新生儿体内则多由树突状细胞、中性粒细胞、巨噬细胞介导免疫应答。胎儿发生炎症并不完全由细菌入侵性感染所致,如 GBS 诱导的绒毛膜羊膜炎则是无菌性损伤。

2 新生儿侵袭性 GBS 感染的发病类型及临床特点

2.1 早发型 GBS 疾病(GBS early-onset disease, GBS-EOD) GBS-EOD 指出生后 7 d 内发病的 GBS 感染性疾病,是新生儿侵袭性 GBS 感染最常见类型。母体 GBS 定植是新生儿 GBS-EOD 的主要危险因素,胎膜早

破、早产、绒毛膜羊膜炎、产时发热、母体低龄、既往有侵袭性 GBS 感染史、黑色人种、母体免疫力低下、妊娠期间明确诊断 GBS 菌尿是次要危险因素^[9]。GBS-EOD 症状以肺炎、脓毒血症多见^[10]，临床表现缺乏特异性，与新生儿呼吸窘迫综合征难以区分。新生儿吸入污染羊水后，GBS 在 β 溶血素介导的炎症级联反应下，损害肺泡及毛细血管屏障功能，引发间质性肺水肿，出现气促、发绀、呻吟等呼吸窘迫改变，严重者可继发肺出血、循环功能衰竭、持续性肺动脉高压等，病情凶险，危及生命^[11]。GBS 脓毒血症一般可由 GBS 肺炎演变而来，疾病早期可与 GBS 肺炎重叠，但血培养呈 GBS 阳性，一般感染后 24 ~ 48 h 内病情逐渐进展，出现嗜睡、反应差、少哭少动、心动过速、体温过高或降低、呼吸困难、抽搐等。一项纳入 71 例小婴儿 GBS-EOD 和晚发型 GBS 疾病 (GBS late-onset disease, GBS-LOD) 脓毒血症的回顾性分析显示，GBS-EOD 脓毒血症以呼吸道症状为首要表现^[12]。因此，对于有 GBS 感染合并肺炎的新生儿，应尽早采取治疗措施，防止病情恶化，降低脓毒血症发生风险。通过病史、临床表现及实验室检查对早期识别病情有重要意义，但目前对 GBS 脓毒血症的研究偏少，缺乏对 GBS-EOD 特异性诊断的循证医学依据。

2.2 GBS-LOD GBS-LOD 是出生后 7 d 至 3 个月内通过母婴水平传播、社区获得、医院感染途径而发生的 GBS，以脑膜炎发病居多，其他发病形式如化脓性关节炎、骨髓炎、肺炎、蜂窝织炎也有报道^[13]。早产、低出生体重儿和母体 GBS 定植是 GBS-LOD 的主要危险因素。早产儿和低出生体重儿免疫功能低下，从母体获得的特异性抗体浓度低，肠管壁薄弱，长时间住院导致院感风险增加，对 GBS 的易感性也增加。早产儿肠道微生态发育欠成熟，肠道菌群环境易受抗生素、配方奶喂养干扰，可能会影响 GBS 对新生儿宿主环境的适应性，增加由定植 GBS 转变为 GBS-LOD 的风险^[14]。有研究发现，日龄越大的小鼠肠道菌群表型越发达，患 GBS 感染的风险越低，表明 GBS 肠道易感性与肠道微生态有关^[15]。通过分娩期吞咽污染羊水或哺乳期接受含有 GBS 母乳的途径，GBS 可定植于新生儿胃肠道，侵入肠上皮并进入血液，最终透过血脑屏障导致发生脑膜炎。GBS 入侵血脑屏障机制尚不完全清楚，可能与细菌黏附、破坏和炎症反应有关。GBS 脑膜炎表现无特异性，以颅内高压和神经系统受损常见。在 GBS 疾病中，脑膜炎的发生多提示预后不良，往往继发癫痫、听力或智力障碍、语言运动发育落后等后遗症。有研究显示，GBS 感染脑膜炎与儿童后期死亡和神经功能发育障碍风险增加相关，相应的家庭经济负担和

社会医疗负担也加重^[16]。

3 新生儿侵袭性 GBS 感染的诊断

3.1 脐血生物标志物 脐血生物标志物可以在 GBS 疾病早期提供诊断信息，甚至早于临床体征。采集脐血标本操作简单、无痛、非侵入性，同时可减少医源性贫血。脐血中可用作检测的标志物有 C-反应蛋白、降钙素原、白细胞介素、肿瘤坏死因子- α 、干扰素 γ 、血清淀粉样蛋白 A、前蛋白等。C-反应蛋白在区分 GBS 感染和非感染方面表现不佳，灵敏度较低 (约 50%)，而降钙素原和白细胞介素-6 识别早期 GBS 疾病的灵敏度和特异度均较高。有研究显示，白细胞介素-6 识别早产儿 GBS 感染的灵敏度和特异度均 > 95%，高于识别足月新生儿 GBS 感染^[17]。

3.2 病原学检查 血培养是诊断 GBS 感染的金标准，但等待结果时间较长，且受细菌载量低、标本量不足和抗生素使用影响，其灵敏度较低。美国儿科学会关于评估早发型和迟发型脓毒症的指南建议血培养标本采集量应至少为 1 ml^[18]。分子技术具有高灵敏度和阴性预测值，可应用于早期 GBS 病原学证据检查，标本类型较血培养广泛，外周血、脑脊液、气道深部吸出物等均可用于检测，但采集过程中应尽可能减少有菌部位正常菌群导致标本的污染，进而提高可信度^[19]。

3.3 脑脊液检查 GBS 并发脓毒血症和脑膜炎风险极高，即使血培养结果呈阴性，也无法完全排除脓毒血症和脑膜炎感染。因此，应在严重感染、抗生素治疗效果不佳时及时进行腰椎穿刺。

3.4 影像学检查 胸部 X 线、头颅 MRI、肺部超声等虽对 GBS 疾病诊断无特异性，但可用于早期识别病情，对判断病情进展和及时处理并发症有积极意义^[20]。

4 新生儿侵袭性 GBS 感染的治疗

新生儿侵袭性 GBS 感染的基本治疗策略包括产时抗生素预防 (intrapartum antibiotic prophylaxis, IAP) 和对症支持治疗。IAP 是 GBS 感染最常用的治疗手段，分娩前 4 h 给予 GBS 感染孕妇抗生素，可有效防止新生儿 GBS-EOD。对于已发生侵袭性 GBS 感染的新生儿，也可以使用抗生素治疗。美国儿科协会推荐新生儿 GBS 感染管理法则如下：(1) 新生儿出生后出现脓毒血症迹象，即全身各系统综合表现，如气促、呻吟、低血压、发热或低体温、反应低下、拒奶等，结合血常规、血培养、脑脊液等检查，行全面诊断性评估后予以抗生素治疗。(2) 无脓毒血症表现，但孕妇合并绒毛

膜羊膜炎,评估新生儿出生后血培养和血常规结果后行抗生素治疗。(3)孕妇有 IAP 指征但未处理,非早产或胎膜早破 < 18 h 且出生后临床表现良好的新生儿,则加强护理监护,观察 ≥ 48 h;若为早产或胎膜早破 ≥ 18 h 的新生儿,需结合血常规或血培养行有限诊断性评估后观察 ≥ 48 h。(4)孕妇接受正规 IAP 处理、临床表现良好者,则观察 ≥ 48 h。观察期间若出现脓毒血症症状,处理方式同(1)^[21]。关于新生儿侵袭性 GBS 感染抗生素治疗的指南文献较少,我国 2021 年《预防围产期 B 族链球菌病(中国)专家共识》^[22]指出,青霉素是治疗 GBS 感染的首选抗生素,氨苄西林是青霉素合适的替代品,但抗菌谱较窄。目前尚无对青霉素或氨苄西林耐药的 GBS 病例,若青霉素过敏,首选头孢唑林,或根据 GBS 菌株耐药性选择;若头孢类抗生素也过敏,则根据 GBS 菌株对克林霉素的药敏情况进行选择:对克林霉素敏感者选用克林霉素,对克林霉素不敏感者选用万古霉素^[21-22]。但有研究认为,围产期使用抗生素会影响新生儿肠道菌群,干扰肠道巨噬细胞发育,降低血液中中性粒细胞水平,不利于新生儿免疫功能的建立^[23]。新生儿侵袭性 GBS 感染的治疗方式还包括其他对症支持治疗,如呼吸支持、纠正内环境紊乱、营养支持,严重脓毒症者可予以糖皮质激素调节免疫和使用血管活性药物纠正休克等。

5 新生儿侵袭性 GBS 感染的预防

5.1 GBS 筛查和 IAP 实施 孕妇 GBS 定植是新生儿 GBS 疾病的主要危险因素,降低发病率的关键在于孕期筛查 GBS 和实施 IAP。2020 年美国妇产科学会对新生儿 GBS 疾病预防新建议指出:(1)已明确诊断 GBS 菌尿,或既往有 GBS 感染新生儿分娩史的孕妇,无须行 GBS 筛查,可直接接受 IAP;非以上两种情况的孕妇均需在孕 36 ~ 37 周行 GBS 筛查,结果阳性或有新生儿 GBS 疾病高危因素的孕妇需接受 IAP。(2)GBS 培养阳性的孕妇,若在胎膜完整、择期剖宫产情况下,则无须实施 IAP。(3)若 GBS 培养结果未知,但存在以下任一危险因素的孕妇应实施 IAP:早产、胎膜早破 ≥ 18 h、产时体温 ≥ 38 °C;如无上述指征,可根据既往是否有妊娠期 GBS 定植作为实施 IAP 的参考。2020 年一项研究指出,以上预防策略实施以来,欧美国家 GBS-EOD 发病率显著降低,但 GBS-LOD 发病率无显著变化。该策略存在抗生素耐药、低收入国家难以开展等弊端,故有待进一步优化^[24]。

5.2 疫苗 疫苗是预防 GBS 定植最有效的干预措施,目前已有 GBS 疫苗逐步研发被运用于临床试验。荚膜多糖母源抗体可降低 GBS 感染风险,但荚膜多糖

疫苗的免疫原性低,其产生的 IgM 抗体无法通过胎盘传输,故对新生儿出生后 GBS 感染无明显保护作用。此外,GBS 菌株可以转换荚膜血清型,从而逃避疫苗接种后宿主的免疫清除^[25]。荚膜多糖联合蛋白疫苗可提高免疫原性和反应性,诱导 B 细胞产生 IgG 抗体,具有 T 细胞和 B 细胞记忆,产生长期保护作用。血清型 I a、I b、II、III 和 V 是 GBS 感染的主要致病菌,靶向血清型 I a、I b、II、III 和 V 的五价疫苗正处于临床前开发中,但仍有尚未分型的菌株可导致疾病发生。各类型菌株均有共同表面蛋白,针对这些表面蛋白如 Alpha C/Rib 的蛋白疫苗可改善疫苗局限性,目前有部分临床 I 期试验证实了其安全性和有效性,具有一定临床应用前景^[26]。

5.3 益生菌 GBS 定植与肠道/生殖道微生态环境有关,有研究发现,孕 35 ~ 37 周的孕妇接受罗伊乳杆菌和鼠李糖乳杆菌治疗后,GBS 定植率下降,且减少了 GBS 的母婴垂直传播风险^[27-28]。但此项研究样本量少,治疗时间较短,结论存在局限性,益生菌是否可减少新生儿 GBS 疾病的发生有待进一步探讨。

6 小结与展望

侵袭性 GBS 感染在新生儿中发病率较高,尤其在新生儿早发型脓毒症中,GBS 感染是导致脓毒症最常见原因。孕期病原学筛查、IAP 是预防此病的有效措施,可极大降低新生儿侵袭性 GBS 感染的发病风险。GBS 感染新生儿出生后应积极开展实验室检查,使用有效抗生素,给予常规对症支持治疗,早期识别并评估病情严重程度,防止恶化。未来仍需解决抗生素应用于新生儿的安全性问题,疫苗虽可广泛应用于新生儿主动免疫,但因 GBS 菌株种类多且复杂,研发有效疫苗应用于临床仍需较长的时间。益生菌可降低 GBS 定植,但缺乏有效循证支持,且在新生儿 GBS 疾病中疗效不明,未来可继续研究探讨。

参考文献:

- [1] PAOLETTI L C, KASPER D L. Surface structures of group B streptococcus important in human immunity [J]. Microbiology Spectrum, 2019, 7(2): 13.
- [2] DING Y J, WANG Y J, HSIA Y, et al. Systematic review and meta-analyses of incidence for group B streptococcus disease in infants and antimicrobial resistance, China [J]. Emerg Infect Dis, 2020, 26(11): 2651-2659.
- [3] MADRID L, SEALE A C, 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(2): 160-172.

- [4] LIU Y X, LIU J H. Group B *streptococcus*: virulence factors and pathogenic mechanism [J]. *Microorganisms*, 2022, 10(12): 2483.
- [5] YUAN X Y, LIU H Z, LIU J F, et al. Pathogenic mechanism, detection methods and clinical significance of group B *streptococcus* [J]. *Future Microbiol*, 2021, 16(11): 671-685.
- [6] KUPERWASER F, AVITAL G, VAZ M J, et al. Host inflammatory dynamics reveal placental immune modulation by group B *streptococcus* during pregnancy [J]. *Mol Syst Biol*, 2023, 19(3): e11021.
- [7] SURVE M V, ANIL A, KAMATH K G, et al. Membrane vesicles of group B *streptococcus* disrupt fetomaternal barrier leading to preterm birth [J]. *PLoS Pathog*, 2016, 12(9): e1005816.
- [8] VORNHAGEN J, ADAMSWALDORF K M, RAJAGOPAL L. Perinatal group B *streptococcal* infections: virulence factors, immunity, and prevention strategies [J]. *Trends Microbiol*, 2017, 25(11): 919-931.
- [9] SCHINDLER Y, RAHAV G, NISSAN I, et al. Type VII secretion system and its effect on group B *streptococcus* virulence in isolates obtained from newborns with early onset disease and colonized pregnant women [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13(11): 1168530.
- [10] ROSA-FRAILE M, ALÓS J I. Group B *streptococcus* neonatal infections, the ongoing history [J]. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*, 2022, 40(7): 349-352.
- [11] ANDRADE E B, MAGALHÃES A, PUGA A A, et al. A mouse model reproducing the pathophysiology of neonatal group B *streptococcal* infection [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 3138.
- [12] 彭海波, 詹媛丽, 吴丽娟, 等. 71例小婴儿B族链球菌败血症早发型和晚发型临床分析[J]. *临床儿科杂志*, 2020, 38(7): 524-529.
- [13] DEL VALLE PENELLA A, PRETORIUS C C, BAKER C J, et al. Group B *streptococcal* cellulitis-adenitis syndrome in infants: insights from 24 years of experience [J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2022, 11(8): 375-378.
- [14] KARAMPATSAS K, DAVIES H, MYNAREK M, et al. Clinical risk factors associated with late-onset invasive group B *streptococcal* disease: systematic review and meta-analyses [J]. *Clin Infect Dis*, 2022, 75(7): 1255-1264.
- [15] TRAVIER L, ALONSO M, ANDRONICO A, et al. Neonatal susceptibility to meningitis results from the immaturity of epithelial barriers and gut microbiota [J]. *Cell Rep*, 2021, 35(13): 109319.
- [16] HORVÁTH-PUHÓ E, VAN KASSEL M N, GONÇALVES B P, et al. Mortality, neurodevelopmental impairments, and economic outcomes after invasive group B *streptococcal* disease in early infancy in Denmark and the Netherlands: a national matched cohort study [J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2021, 5(6): 398-407.
- [17] FROESCHLE G M, BEDKE T, BOETTCHER M, et al. T cell cytokines in the diagnostic of early-onset sepsis [J]. *Pediatr Res*, 2021, 90(1): 191-196.
- [18] HUBER S, HETZER B, CRAZZOLARA R, et al. The correct blood volume for paediatric blood cultures: a conundrum? [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2020, 26(2): 168-173.
- [19] NUSMAN C M, SNOEK L, VAN L L M, et al. Group B *streptococcus* early-onset disease: new preventive and diagnostic tools to decrease the burden of antibiotic use [J]. *Antibiotics*, 2023, 12(3): 489.
- [20] BAKER C J, BYINGTON C L, POLIN R A, et al. Recommendations for the prevention of perinatal group B *streptococcal* (GBS) disease [J]. *Pediatrics*, 2011, 128(3): 611-616.
- [21] ALOTAIBI N M, ALROQI S, ALHARBI A, et al. Clinical characteristics and treatment strategies for group B *streptococcus* (GBS) infection in pediatrics: a systematic review [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2023, 59(7): 1279.
- [22] 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.
- [23] SNOEK L, KARAMPATSAS K, BIJLSMA M W, et al. Risk stratification, prevention and therapy of invasive GBS disease [J]. *Vaccine*, 2023, 41(42): 6137-6142.
- [24] KING T, KING T L, SILVERMAN N S, et al. Prevention of group B *streptococcal* early-onset disease in newborns [J]. *Obstetrics and Gynecology*, 2020(2): 135.
- [25] MADHI S A, ANDERSON A S, ABSALON J, et al. Potential for maternally administered vaccine for infant group B *streptococcus* [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(3): 215-227.
- [26] 郭孟杨, 高薇, 袁林. 新生儿B族链球菌感染流行病学和预防策略近十年来的研究进展[J]. *中国当代儿科杂志*, 2023, 25(5): 534-540.
- [27] KASAI Y R A, KOMATSU M, TOYAMA Y, et al. Effect of probiotics on mother-to-neonate vertical transmission of group B *streptococci*: A prospective open-label randomized study [J]. *Pediatr Neonatol*, 2023(23): 1875.
- [28] HO M, CHANG Y Y, CHANG W C, et al. Oral lactobacillus rhamnosus GR-1 and lactobacillus reuteri RC-14 to reduce group B *streptococcus* colonization in pregnant women: a randomized controlled trial [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2016, 55(4): 515-518.

(收稿日期: 2023-09-28)