

• 论 著 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.02.010

孕晚期 B 族链球菌定植的危险因素及与不良妊娠结局的关系*

宦 宇¹, 张宇雨², 张春利¹, 齐结华¹, 奚 杰², 蔡徐山^{1△}

上海市嘉定区妇幼保健院: 1. 检验科; 2. 产科, 上海 201821

摘要:目的 探讨该院孕晚期孕妇 B 族链球菌(GBS)定植的危险因素及与不良妊娠结局的关系。方法 选取 2019 年 10 月至 2020 年 1 月到该院就诊的 439 例孕晚期孕妇为研究对象。所有孕妇均取阴道及肛周分泌物标本进行实时荧光定量 PCR 检测 GBS。采用多因素 Logistic 回归分析影响孕妇 GBS 定植的独立危险因素, 并比较 GBS 阳性与阴性孕妇不良妊娠结局。结果 与 GBS 阴性孕妇相比, GBS 阳性孕妇有流产史人数比例、解脲支原体阳性率、真菌阳性率、唾液酸苷酶阳性率较高, 白带清洁度Ⅲ~Ⅳ度所占比例较高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。白带清洁度Ⅲ~Ⅳ度、唾液酸苷酶阳性、解脲支原体阳性、有流产史是影响孕晚期孕妇 GBS 定植的独立危险因素($P < 0.05$)。GBS 阳性孕妇产程中发热、胎儿宫内窘迫、新生儿感染的发生率高于 GBS 阴性孕妇, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 影响该院孕晚期孕妇 GBS 定植的独立危险因素为有流产史、白带清洁度Ⅲ~Ⅳ度、唾液酸苷酶阳性、解脲支原体阳性, 临床可针对上述因素加强对孕妇的健康宣教, 有效预防孕妇 GBS 定植, 改善母婴结局。

关键词: B 族链球菌; 不良妊娠结局; 孕妇; 孕晚期

中图分类号: R446.5

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)02-0179-04

Risk factors of group B Streptococcus colonization in late pregnancy and its relationship with adverse pregnancy outcomes*

HUAN Yu¹, ZHANG Yuyu², ZHANG Chunli¹, QI Jiehua¹, XI Jie², CAI Xushan^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Obstetrics, Maternal and Child Health Hospital of Jiading District, Shanghai 201821, China

Abstract: **Objective** To explore the risk factors of group B Streptococcus (GBS) colonization and its relationship with adverse pregnancy outcomes of pregnant women in late pregnancy in the hospital. **Methods** A total of 439 pregnant women in late pregnancy who visited the hospital from October 2019 to January 2020 were selected as the research objects. All pregnant women took samples of vaginal and perianal secretions for real-time fluorescent quantitative PCR to detect GBS. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the independent risk factors affecting GBS colonization in pregnant women, and the adverse pregnancy outcomes of GBS positive and negative pregnant women were compared. **Results** Compared with GBS negative pregnant women, the proportion of pregnant women with a history of miscarriage, the positive rate of Ureaplasma urealyticum, the positive rate of mold, the positive rate of sialidase, and the proportion of leucorrhea cleanliness Ⅲ—Ⅳ degree in GBS positive pregnant women were higher, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The leucorrhea cleanliness Ⅲ—Ⅳ degree, sialidase positive, Ureaplasma urealyticum positive, and a history of miscarriage were independent risk factors affecting GBS colonization of pregnant women in late pregnancy ($P < 0.05$). The incidence of fever during labor, fetal distress, and neonatal infection in GBS positive pregnant women was higher than those in GBS negative pregnant women, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The leucorrhea cleanliness Ⅲ—Ⅳ degree, sialidase positive, Ureaplasma urealyticum positive, and a history of miscarriage are independent risk factors affecting GBS colonization of pregnant women in late pregnancy in the hospital. The clinic could strengthen the health education of pregnant women in response to the above factors, effectively prevent the colonization of GBS in pregnant women, and improve the maternal and infant outcomes.

* 基金项目: 上海市嘉定区第五批医学重点学科建设项目(2020-jdyxzdxcxk-03)。

作者简介: 宦宇, 女, 主管技师, 主要从事临床微生物和分子检验研究。△ 通信作者, E-mail: cai139149@126.com。

本文引用格式: 宦宇, 张宇雨, 张春利, 等. 孕晚期 B 族链球菌定植的危险因素及与不良妊娠结局的关系[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(2): 179-181.

Key words: group B Streptococcus; adverse pregnancy outcomes; pregnant women; late pregnancy

B 族链球菌(GBS)也被称为无乳链球菌,是寄居于人体生殖道和胃肠道的革兰阳性链球菌。GBS 是一种条件致病菌,在健康人群体内定植时不会引起疾病,而孕晚期孕妇体内定植 GBS 时可致早产、胎膜早破和产褥期感染等不良妊娠结局。GBS 主要通过羊水或经产道分娩时传播给胎儿或新生儿,引起新生儿肺炎、胎儿宫内窘迫等^[1]。目前,孕妇孕晚期 GBS 定植情况越来越受重视,2010 年美国疾病控制与预防中心发布的《围产期 GBS 疾病预防指南》中规定孕晚期孕妇应进行 GBS 检测。在我国,有报道称 GBS 是引起上海、广东、广西新生儿细菌性脑膜炎的最常见细菌之一^[2-3],中华医学会起草的《孕前和孕期保健指南》自 2011 年版开始就将 GBS 纳入筛查项目。与此同时,探讨 GBS 定植的危险因素也成为国内研究的热点^[4]。本研究通过分析影响孕晚期孕妇 GBS 定植的相关因素并探讨 GBS 定植对母婴结局的影响,以为 GBS 定植的早期预防及治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 10 月至 2020 年 1 月到本院就诊的 439 例孕晚期孕妇为研究对象,年龄 17~44 岁,孕周 34~37 周。所纳入孕妇均取阴道及肛周分泌物标本进行了实时荧光定量 PCR 检测 GBS。

1.2 仪器与试剂 北京博尔诚科技有限公司生产的 GBS 核酸检测试剂盒;美国赛默飞世尔公司生产的 ABI 7500 实时荧光定量 PCR 仪。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 取两根无菌拭子,1 根在孕妇阴道下 1/3 处旋转取分泌物;另 1 根在孕妇肛周旋转取分泌物,两份标本均需带有上皮细胞,于室温保存,2 h 内送检。

1.3.2 检测方法 DNA 提取方法、扩增条件及分析方法严格参照 GBS 核酸检测试剂盒说明书操作。将分泌物标本溶于生理盐水,取含有分泌物的生理盐水 1 mL,以 13 000 r/min 离心 10 min,弃上清液,沉淀加 50 μ L DNA 提取液充分混匀,100 $^{\circ}$ C 加热 10 min,13 000 r/min 离心 10 min,取上清液 5 μ L 和 PCR 反应液 35 μ L 加入反应管中,95 $^{\circ}$ C 15 s,60 $^{\circ}$ C 35 s,45 个循环扩增。阳性结果判定标准:Ct 值 $\leq$ 38,且曲线呈对数生长状,Ct 值为 38~45 时需复测确认。阴道或肛周分泌物标本任意一种检测出 GBS 即判断为 GBS 定植。

1.3.3 资料收集 收集孕妇年龄、产次、流产史、试管婴儿情况,与 GBS 检测同时期的解脲支原体、真菌、滴虫感染情况,以及白带清洁度、唾液酸苷酶检测结果;收集产程中发热、胎儿宫内窘迫、新生儿感染、早产、胎膜早破等妊娠结局资料。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据分

析。计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归进行危险因素分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 孕晚期孕妇 GBS 定植的单因素分析 共检出 GBS 阳性 36 例,阴性 403 例。与 GBS 阴性孕妇相比,GBS 阳性孕妇有流产史人数比例、解脲支原体阳性率、真菌阳性率、唾液酸苷酶阳性率较高,白带清洁度 III~IV 度所占比例较高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 孕晚期孕妇 GBS 定植的单因素分析结果

因素	GBS 阳性 (n=36)		GBS 阴性 (n=403)		χ^2	P
	例数	构成比	例数	构成比		
	(n)	(%)	(n)	(%)		
年龄(岁)					0.391	0.822
>35	4	11.1	41	10.2		
20~35	31	86.1	356	88.3		
<20	1	2.8	6	1.5		
产次					1.451	0.228
初产	22	61.1	285	70.7		
经产	14	38.9	118	29.3		
流产史					7.921	0.005
有	21	58.3	140	34.7		
无	15	41.7	263	65.3		
解脲支原体					10.666	0.001
阳性	18	50.0	100	24.8		
阴性	18	50.0	303	75.2		
真菌					19.228	<0.001
阳性	9	25.0	22	5.5		
阴性	27	75.0	381	94.5		
滴虫					0.090	0.765
阳性	0	0.0	1	0.2		
阴性	36	100.0	402	99.8		
白带清洁度(度)					35.270	<0.001
I~II	17	47.2	347	86.1		
III~IV	19	52.8	56	13.9		
唾液酸苷酶					85.701	<0.001
阳性	15	41.7	12	3.0		
阴性	21	58.3	391	97.0		
试管婴儿					0.298	0.585
是	2	5.6	15	3.7		
否	34	94.4	388	96.3		

2.2 孕晚期孕妇 GBS 定植的多因素 Logistic 回归分析 将单因素分析中差异有统计学意义的指标纳入

多因素 Logistic 回归分析模型进行分析,结果表明,白带清洁度Ⅲ~Ⅳ度、唾液酸苷酶阳性、解脲支原体阳性、有流产史是影响孕晚期孕妇 GBS 定植的独立危险因素($P<0.05$)。见表 2。

2.3 GBS 阳性与阴性孕妇不良妊娠结局比较 GBS 阳性孕妇产程中发热、胎儿宫内窘迫、新生儿感染的发生率高于 GBS 阴性孕妇,差异有统计学意义($P<0.05$); GBS 阳性与阴性孕妇早产、胎膜早破的发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 2 孕晚期孕妇 GBS 定植的多因素 Logistic 回归分析结果

因素	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
真菌	0.084	0.664	0.016	0.899	0.919	0.250~3.376
白带清洁度	1.296	0.520	6.212	0.013	3.655	1.319~10.130
唾液酸苷酶	2.420	0.528	21.029	<0.001	11.243	3.997~31.625
解脲支原体	0.899	0.417	4.655	0.031	2.456	1.086~5.557
流产史	0.976	0.408	5.714	0.017	2.654	1.192~5.910

表 3 GBS 阳性与阴性孕妇不良妊娠结局比较[n(%)]

组别	n	早产	胎膜早破	产程中发热	新生儿感染	胎儿宫内窘迫
GBS 阳性	36	7(19.4)	10(27.8)	9(25.0)	4(11.1)	9(25.0)
GBS 阴性	403	59(14.6)	120(29.8)	44(10.9)	11(2.7)	47(11.7)
χ^2		0.597	0.063	6.173	7.035	5.282
P		0.440	0.901	0.013	0.008	0.022

3 讨 论

GBS 是引起围产期母婴感染的重要致病菌。KAREN 等^[5]的 1 项 Meta 分析发现,GBS 引起的新生儿相关疾病的发病率存在很大的地区差异,如非洲 GBS 引起的新生儿相关疾病发病率为 12.1%,东南亚为 2.0%,出现这样的差异可能与各国家及地区对 GBS 感染的重视程度不同有关。CARIS 等^[6]的报道称南非大多数医生(68.0%)和护士(94.3%)无法正确列举出 GBS 定植的危险因素,大多数医生(80.0%)不知道孕妇感染 GBS 时推荐的抗菌药物使用时间。在我国,GBS 的筛查和防治还处于起步阶段,因此,探讨 GBS 定植的危险因素,针对这些因素采取有效的预防措施具有重要的临床意义。

多项研究显示,有流产史是 GBS 定植的高危因素^[7-9],本研究结果与其一致,分析原因如下:有流产史的孕妇生殖道微环境平衡被破坏,对感染的抵抗能力降低,从而增加了 GBS 定植的风险。PIDWILL 等^[10]报道白色念珠菌感染是 GBS 定植的独立危险因素,两种微生物之间有相互协同关系,GBS 的 Bsp 黏附素和白色念珠菌的 Als3 基因是与该协同作用有关的重要分子决定簇。杨训俊等^[11]也报道了真菌阳性和细菌性阴道炎是围产期孕妇 GBS 定植的独立危险因素。本研究中,通过对两组孕妇阴道分泌物的常规检测结果分析发现,白带清洁度Ⅲ~Ⅳ度、唾液酸苷酶阳性是孕晚期孕妇 GBS 定植的独立危险因素($P<0.05$),而真菌阳性率虽然在 GBS 阳性和阴性孕妇间比较,差异有统计学意义($P<0.05$),但并非 GBS 定植的独立危险因素($P>0.05$)。考虑这可能与孕晚期孕妇体内激素水平和阴道微环境改变相关,这种改变不利于阴道正常菌群生长,而更利于解脲支原体、真菌及其他细菌的生长。

目前认为,孕妇 GBS 定植是早产、胎膜早破、新生儿感染、胎儿宫内窘迫等不良妊娠结局发生的主要原因。在本研究中,GBS 阳性孕妇产程中发热、胎儿宫内窘迫、新生儿感染的发生率高于 GBS 阴性孕妇($P<0.05$);而早产、胎膜早破的发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),这与冯莹等^[12]及颜巍等^[13]的研究结果一致。分析其主要原因可能是孕晚期检出 GBS 定植的孕妇临床给予了抗菌药物治疗,从而有效减少了胎膜早破、早产的发生。

国外关于 GBS 定植的分子机制研究较多,如 SPENCER 等^[14]发现,成簇规律间隔短回文重复序列(CRISPR)/成簇规律间隔短回文重复序列关联蛋白(Cas)系统中的 Cas9 与 GBS 定植具有潜在的相关性;DENG 等^[15]报道了 GBS 染色体中基因的破坏导致 GBS 在体外对人脑微血管内皮细胞的侵袭性显著加强,促炎细胞因子白细胞介素(IL)-8、CXC 趋化因子配体 1、IL-6 分泌增加,而这些反应可能影响 GBS 与宿主间的相互作用,从而促进 GBS 感染的持久性和疾病进程。

综上所述,影响孕晚期孕妇 GBS 定植的独立危险因素为有流产史、白带清洁度Ⅲ~Ⅳ度、唾液酸苷酶阳性、解脲支原体阳性。临床应加强对孕妇的健康宣教并采取相关措施,从而有效预防孕妇 GBS 定植,改善母婴结局。

参考文献

- [1] 丁赔赔,李艳君,丁毅伟,等.围生期孕妇无乳链球菌的临床感染情况及耐药性分析[J].检验医学与临床,2021,18(5):603-606.
- [2] XU M, HU L, HUANG H Y, et al. Etiology and clinical features of full-term neonatal bacterial meningitis: a multicenter retrospective cohort study[J]. Frontiers in pediatrics, 2019, 7: 31.

(下转第 185 页)

- value of human leukocyte antigen HLA-DRB1 subtypes associated to Graves' disease in Romanian population[J]. Immunol Invest, 2014, 43(5): 479-490.
- [4] 葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 685-692.
- [5] KAHALY G J. Management of Graves thyroidal and extra-thyroidal disease: an update[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(12): 3704-3720.
- [6] BLIDDAL S, NIELSEN C H, FELDT-RASMUSSEN U. Recent advances in understanding autoimmune thyroid disease: the tallest tree in the forest of polyautoimmunity[J]. F1000Res, 2017, 6: 1776.
- [7] ANTONELLI A, FALLAHI P, ELIA G, et al. Graves' disease: clinical manifestations, immune pathogenesis (cytokines and chemokines) and therapy[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2020, 34(1): 101388.
- [8] SHIINA T, BLANCHER A, INOKO H, et al. Comparative genomics of the human, macaque and mouse major histocompatibility complex[J]. Immunology, 2017, 150(2): 127-138.
- [9] SHIN D H, BAEK I C, KIM H J, et al. HLA alleles, especially amino-acid signatures of HLA-DPB1, might contribute to the molecular pathogenesis of early-onset autoimmune thyroid disease[J]. PLoS One, 2019, 14(5): e0216941.
- [10] SASAZUKI T, INOKO H, MORISHIMA S, et al. Gene map of the HLA region, Graves' disease and Hashimoto thyroiditis, and hematopoietic stem cell transplantation[J]. Adv Immunol, 2016, 129: 175-249.
- [11] CHO W K, SHIN H R, LEE N Y, et al. GPR174 and ITM2A gene polymorphisms rs3827440 and rs5912838 on the X chromosome in Korean children with autoimmune thyroid disease[J]. Genes (Basel), 2020, 11(8): 858.
- [12] LOMBARDI A, MENCONI F, GREENBERG D, et al. Dissecting the genetic susceptibility to Graves' disease in a cohort of patients of Italian origin[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2016, 7: 21.
- [13] VEJRAZKOVA D, VCELAK J, VACLAVIKOVA E, et al. Genetic predictors of the development and recurrence of Graves' disease[J]. Physiol Res, 2018, 67(Suppl 3): S431-S439.
- [14] ANTONELLI A, FERRARI S M, RAGUSA F, et al. Graves' disease: epidemiology, genetic and environmental risk factors and viruses[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2020, 34(1): 101387.
- [15] THOMSEN H, LI X, SUNDQUIST K, et al. Familial risks between Graves disease and Hashimoto thyroiditis and other autoimmune diseases in the population of Sweden[J]. J Transl Autoimmun, 2020, 3: 100058.
- [16] TABRIZ N, GRUBEN A, USLAR V, et al. Risk factors for Graves' orbitopathy in surgical patients—results of a 10-year retrospective study with review of the literature[J]. Endocrinol Diabetes Metab, 2020, 4(1): e00210.

(收稿日期: 2021-03-10 修回日期: 2021-09-11)

(上接第 181 页)

- [3] 新生儿细菌性脑膜炎多中心研究协作组. 华南部分地区新生儿细菌性脑膜炎多中心流行病学研究[J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(6): 421-428.
- [4] 吴丽娜, 黄丽芳, 黄翠梅, 等. 本地区孕晚期妇女 B 族链球菌带菌率及相关因素分析[J]. 中国医学创新, 2019, 16(24): 149-152.
- [5] KAREN M E, KORTSALIOUDAKI C, SCOTT S, et al. Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months: systematic review and Meta-analysis[J]. Elsevier Ltd, 2012, 379(9815): 547-556.
- [6] CARIS A P, GREEN-THOMPSON L, VIJAY G M, et al. Knowledge gaps among South African healthcare providers regarding the prevention of neonatal group B streptococcal disease[J]. PLoS One, 2018, 13(10): e0205157.
- [7] 廖宗琳, 陈丽霞, 沈宏志, 等. 围产期孕妇生殖道 B 族链球菌感染的影响因素分析及对妊娠结局的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(2): 247-249.
- [8] 王晓娜, 丛桂敏, 冯小静, 等. 围产期孕妇生殖道 B 族链球菌感染高危因素分析及母婴结局探讨[J]. 微生物学免疫学进展, 2019, 47(1): 44-48.
- [9] 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.
- [10] PIDWILL G R, REGO S, JENKINSON H F, et al. Coassociation between group B Streptococcus and candida albicans promotes interactions with vaginal epithelium[J]. Infect Immun, 2018, 86(4): e00669-17.
- [11] 杨训俊, 丁红香, 倪莉. 围产期孕妇生殖道 B 群链球菌感染临床特征[J]. 温州医科大学学报, 2019, 49(12): 914-917.
- [12] 冯莹, 许成芳, 饶燕珍, 等. 孕晚期孕妇 B 族链球菌感染筛查与妊娠结局的临床研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(3): 440-442.
- [13] 颜巍, 赵巧燕, 王凌云, 等. 孕晚期孕妇 B 族链球菌感染状况及其对妊娠结局的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(15): 1894-1897.
- [14] SPENCER B L, DENG L W, PATRAS K A, et al. Cas9 contributes to group B Streptococcal colonization and disease[J]. Front Microbiol, 2019, 10: 1930.
- [15] DENG L W, MU R, WESTON T A, et al. Characterization of a two-component system transcriptional regulator, LtdR, that impacts group B Streptococcal colonization and disease[J]. Infect Immun, 2018, 86(7): e00822-17.

(收稿日期: 2021-04-16 修回日期: 2021-10-19)