

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.22.005

新生儿 B 族链球菌定植菌株与侵袭性感染菌株血清型、 α 样蛋白基因及菌毛岛基因特征分析*

刘建瑜¹, 陈继昌², 傅锦坚^{2△}

1. 桂平市人民医院检验科, 广西贵港 537200; 2. 柳州市妇幼保健院预防保健科, 广西柳州 545001

摘 要:目的 探讨新生儿 B 族链球菌(GBS)定植菌株和侵袭性感染菌株的分子特征。方法 对 2017 年 1 月至 2020 年 6 月检出的新生儿 GBS 菌株进行抗菌药物敏感性试验、耐药基因、α 样蛋白基因、菌毛岛基因和血清型检测。结果 共检出 44 例 GBS 菌株, 其中感染组 12 例(27.3%), 定植组 32 例(72.7%)。感染组早产儿比例高于定植组($P=0.004$)。GBS 菌株的多重耐药率为 88.6%。感染组携带菌毛岛基因 PI2b 和 α 样蛋白基因 rib 的比例高于定植组($P<0.05$); 定植组携带菌毛岛基因 PI2a 和 α 样蛋白基因 alphaC 的比例高于感染组($P<0.05$)。定植组血清型 I a 型比例高于感染组($P<0.05$), 而感染组血清型 III 型比例高于定植组($P<0.05$)。四环素耐药基因 tetT 更常见于血清型 I a 型菌株($P=0.043$); alphaC 基因常见于血清型 I a 型菌株($P<0.001$); rib 基因常见于血清型 III 型菌株($P<0.001$)。对应分析结果显示, α 样蛋白基因 rib、alp2/3 常见于血清型 III 型菌株, 而 α 样蛋白基因 alphaC 更常见于血清型 I a 型菌株($P<0.001$); 血清型 III 型菌株更容易携带菌毛岛基因 PI2b, 而血清型 I a 型菌株更容易携带菌毛岛基因 PI2a($P=0.004$)。结论 新生儿 GBS 菌株的多重耐药率较高, GBS 菌株的 α 样蛋白基因和菌毛岛基因在不同的血清型菌株中分布存在差异性。

关键词: B 族链球菌; 新生儿; 耐药基因; 血清型; 抗菌药物耐药性

中图分类号: R446.5

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)22-3041-05

Serotype, α-like protein gene and pilus islands gene characteristics of colonization and invasive infection strains of neonatal group B streptococci*

LIU Jianyu¹, CHEN Jichang², FU Jinjian^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory, Guiping People's Hospital, Guigang, Guangxi 537200, China;

2. Department of Prevention and Health, Liuzhou Maternal and Child Health Hospital,

Liuzhou, Guangxi 545001, China

Abstract: **Objective** To explore the molecular characteristics of group B streptococci (GBS) isolated from neonatal colonization and invasive infection strains. **Methods** Antibacterial drug sensitivity test, drug resistance gene, α-like protein gene, pilus islands gene and serotype test were carried out for GBS strains of newborns from January 2017 to June 2020. **Results** A total of 44 cases of GBS were detected, of which 12 cases (27.3%) were in the infection group, 32 cases were in the colonization group (72.7%). The proportion of premature infants in the infection group was higher than that in the colonization group ($P=0.004$). The multiple drug resistance rate of GBS strains was 88.6%. The proportion of pilus islands gene PI2b and α like protein gene rib in the infection group was higher than that in colonization group ($P<0.05$). The proportion of pilus islands gene PI2a and α like protein gene alphaC in the colonization group was higher than that in the infection group ($P<0.05$). The proportion of serotype I a in the colonization group was higher than that in the infection group, while the proportion of serotype III in the infection group was higher than that in the colonization group ($P<0.05$). Tetracycline resistance gene tetT was more common in serotype I a strains ($P=0.043$), alphaC gene was common in serotype I a strains ($P<0.001$), and rib gene was common in serotype III strains ($P<0.001$). The corresponding analysis results show that, α like protein gene rib was more common in serotype III strains, while α like protein gene alphaC was more common in serotype I a strains ($P<0.001$). Serotype III strains were more likely to carry pilus islands gene PI2b, while serotype I a strains were more likely to carry pilus islands gene PI2a ($P=0.004$). **Conclusion** The multiple drug resistance rate of neonatal GBS

* 基金项目: 广西壮族自治区自然科学基金项目(2019GXNSFAA185021); 广西壮族自治区柳州市科技局科技攻关与新产品试制项目(2019BJ10601)。

作者简介: 刘建瑜, 男, 副主任技师, 主要从事多重耐药菌的分子生物学研究。 △ 通信作者, E-mail: fujinjianaa@126.com。

strains is high, and the distribution of α -like protein gene and pilus islands gene in GBS strains with different serotypes is different.

Key words: group B Streptococcus; infants; genotyping; serotype; antimicrobial resistance

B 族链球菌 (GBS) 是革兰阳性球菌, 约 15%~30% 的健康女性生殖道或胃肠道中有 GBS 定植^[1-2]。GBS 可由孕产妇垂直传播给新生儿, 导致新生儿发生 GBS 侵袭性感染^[3-4]。新生儿 GBS 侵袭性感染一直备受关注, 因为 GBS 一旦入侵到新生儿无菌体液后, 可导致患儿发生危及生命的脑膜炎、肺炎和败血症^[5-6]。也有研究表明, 一旦新生儿发生 GBS 侵袭性感染, 其长期结局不容乐观, 可增加包括死亡和慢性病 (如脑瘫、癫痫病和各种神经系统后遗症) 的发病风险^[7-9]。多糖荚膜是 GBS 最重要的毒力因子, 基于表面多糖结构的差异, 目前的分子方法已鉴定出 10 种公认的荚膜多糖血清型, 即血清型 I a、I b、II 至 IX^[10]。由于 GBS 血清型分布和携带率存在地理区域差异性, 因而获取本地 GBS 菌株的分子流行病学关键信息可为开发 GBS 疫苗及实施 GBS 预防策略的模型算法提供依据。本研究回顾性收集桂平市人民医院分娩的新生儿以及外地转诊的感染性新生儿的 GBS 标本, 并对 GBS 菌株抗菌药物敏感性、血清型和分子特征进行分析, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2020 年 6 月在桂平市人民医院出生或由外院转诊至桂平市人民医院的新生儿, 出生时立刻采集标本 (涂抹新生儿的耳朵、口腔和脐带后放入转运培养基中)。经外院转诊的新生儿, 到本院新生儿科后, 马上使用无菌拭子采集咽部标本放入转运培养基中, 送至检验科微生物实验室进行培养。若出生后/经由外院转诊至桂平市人民医院进行救治的新生儿出现了气促、呻吟、发绀或肤色苍白等感染性症状, 或体温 $\geq 37.3^{\circ}\text{C}$, 对此类患儿抽取 2 mL 血液进行培养, 对出现神经系统症状体征的患儿抽取脑脊液 (床旁接种) 进行培养, 并将上述患儿转到新生儿重症监护室 (NICU) 中进行治疗。对分离鉴定为 GBS 的菌株, 进一步分为定植菌株 (定植组) 和侵袭性感染菌株 (感染组), 即从血液、脑脊液等无菌体液中分离培养出的 GBS 菌株纳入感染组^[11], 从非无菌体液 (新生儿的耳朵、口腔和脐带) 中检出 GBS 菌株, 且新生儿本身无感染症状、体征, 该菌株纳入定植组。本研究已经得到桂平市人民医院伦理委员会的审批 (批文 20170010)。

1.2 GBS 标本的分离鉴定 标本送至桂平市人民医院医学检验科临床微生物学检验室后, 半小时内将标本接种于肉汤增菌培养基, 在含有 5% CO_2 培养箱内、 37°C 培养 18~24 h, 再转种至 GBS 显色培养基中, 经 37°C 培养 18~24 h 之后, 挑选粉色、紫色、红色等可疑阳性菌落至 VITECK Compact 2 鉴定仪 (仪器

购自法国生物梅里埃公司) 中进行鉴定, 确定分离株为 GBS。对于脑脊液和血液等无菌体液的标本, 放置血培养箱 (仪器购自法国生物梅里埃公司) 内培养, 报阳后抽出标本进行革兰染色并转种至哥伦比亚血平板, 进一步进行分离鉴定, 过程同上。

1.3 抗菌药物敏感性试验和耐药基因检测 K-B 纸片法用于 GBS 的抗菌药物敏感性试验, 药敏纸片的选择和折点的判读参照美国临床与实验室标准化协会提出的标准^[12]。选择青霉素、头孢曲松、左氧氟沙星、克林霉素、红霉素、氯霉素、利奈唑胺和万古霉素进行抗菌药物敏感性试验。多重耐药的判定标准为菌株对 ≥ 3 种不同类别的抗菌药物产生耐药。此外, 四环素耐药基因型 (tetM、tetO、tetL、tetK、tetT 和 tetS), 大环内酯类耐药基因型 (ermA、ermB、ermC 和 mefA/E) 和林可酰胺耐药基因型 (linB) 的检测使用聚合酶链反应 (PCR), 操作程序和引物的设计方法等参考文献^[3]。

1.4 GBS 的分子特征分析 采用多重 PCR 方法检测 GBS 的血清型, α 样蛋白基因 [Alpha-C 蛋白 (alpA) 基因、rib 基因、epsilon 基因、 α 样蛋白 2/3 (alp2/3) 基因和 α 样蛋白 4 (alp4) 基因] 和菌毛岛基因 (PI1、PI2a 和 PI2b), 引物的设计见参考文献^[3], 选择生工生物工程 (上海) 股份有限公司合成上述基因引物后, 根据文献^[3]的 PCR 扩增步骤, 对目的基因进行扩增。

1.5 统计学处理 采用 IBM23.0 软件进行数据处理及统计分析。不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用非参数检验; 计数资料采用频数或百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。对血清型与 α 样蛋白基因、菌毛岛基因之间的关系, 采用对应分析比较两者之间的分布差异性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 感染组和定植组的人口学和临床特征分析 共从 44 例新生儿标本中分离出 GBS, 经分析其临床症状和特征, 其中 12 例 (27.3%) 被纳入感染组, 其余 32 例 (72.7%) 被纳入定植组。对上述两组新生儿的人口学特征和临床特征进行分析, 结果显示, 感染组早产儿比例高于定植组 ($P = 0.004$)。见表 1。

2.2 定植组与感染组的耐药表型、耐药基因型、 α 样蛋白基因、菌毛岛基因与血清型分析 所有的菌株对青霉素、头孢曲松、万古霉素和利奈唑胺均敏感, 对红霉素和克林霉素均耐药, 对四环素、左氧氟沙星和氯霉素的耐药率分别为 79.5%、38.6% 和 6.8%, 多重耐药率达 88.6%。感染组携带菌毛岛基因 PI2b 和 α 样蛋白基因 rib 的比例高于定植组 ($P < 0.05$)。定植

组携带菌毛岛基因 PI2a 和 α 样蛋白基因 alphaC 的比例高于感染组($P<0.05$)。定植组血清型 I a 型比例高于感染组($P<0.05$)。见表 2。

表 1 感染组和定植组的人口学和临床特征分析

组别	<i>n</i>	男婴[<i>n</i> (%)]	年龄 [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), <i>d</i>]	剖宫产分娩 [<i>n</i> (%)]	胎膜早破 [<i>n</i> (%)]	早产儿 [<i>n</i> (%)]	住院天数 [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), <i>d</i>]
定植组	32	14(43.8)	4.05(0.86,9.74)	10(31.3)	5(15.6)	2(6.3)	8.52(4.48,18.83)
感染组	12	9(75.0)	4.13(0.92,10.18)	6(50.0)	4(33.3)	5(41.7)	8.89(4.87,14.77)
χ^2/Z		3.42	−0.25	1.33	1.68	8.18	−0.40
<i>P</i>		0.065	0.803	0.250	0.195	0.004	0.690

表 2 定植组与感染组的耐药表型、耐药基因型、 α 样蛋白基因、菌毛岛基因与血清型分析[*n*(%)]

特征	定植组(<i>n</i> =32)	感染组(<i>n</i> =12)	χ^2	<i>P</i>
耐药表型				
氯霉素	2(6.3)	1(8.3)	0.06	0.807
左氧氟沙星	12(37.5)	5(41.7)	0.06	0.800
四环素	25(78.1)	10(83.3)	0.35	0.703
耐药基因型				
tetM	15(46.9)	9(75.0)	2.78	0.095
tetO	7(21.9)	2(16.7)	0.15	0.703
tetT	6(18.8)	1(8.3)	0.71	0.400
tetS	4(12.5)	1(8.3)	0.15	0.698
ermA	8(25.0)	6(50.0)	2.51	0.113
ermB	9(28.1)	1(8.3)	1.95	0.163
ermC	1(3.1)	0(0.0)	0.38	1.000
mefA/E	7(21.9)	1(8.3)	1.08	0.300
linB	9(28.1)	2(16.7)	0.61	0.434
菌毛岛基因				
PI1	14(43.8)	4(33.3)	0.39	0.531
PI2a	23(71.9)	2(16.7)	10.84	<0.001
PI2b	9(28.1)	10(83.3)	10.84	<0.001
α 样蛋白基因				
alphaC	13(40.6)	1(8.3)	4.19	0.041
rib	5(15.6)	8(66.7)	10.92	0.001
epsilon	13(40.2)	2(16.7)	2.23	0.135
alp2/3	1(3.1)	1(8.3)	0.55	0.476
血清型				
I a 型	18(56.3)	2(16.7)	5.51	0.019
I b 型	4(12.5)	1(8.3)	0.15	0.698
Ⅲ 型	10(31.3)	9(75.0)	6.81	0.016

2.3 新生儿 GBS 菌株血清型与耐药基因型、 α 样蛋白基因和菌毛岛基因的特征分析 四环素耐药基因 tetT 更常见于血清型 I a 型菌株($P=0.043$); α 样蛋白基因 alphaC 基因常见于血清型 I a 型菌株($P<0.001$); α 样蛋白基因 rib 基因常见于血清型 Ⅲ 型菌株($P<0.001$)。见表 3。

高于感染组($P<0.05$),而感染组血清型 Ⅲ 型比例高于定植组($P<0.05$)。见表 2。

表 3 GBS 菌株血清型与耐药基因型、 α 样蛋白基因和菌毛岛基因的特征分析

特征	I a 型 (<i>n</i> =20)	I b 型 (<i>n</i> =5)	Ⅲ 型 (<i>n</i> =19)	χ^2	<i>P</i>
耐药表型					
氯霉素	0(0.0)	1(20.0)	2(10.5)	4.11	0.128
左氧氟沙星	7(35.0)	4(80.0)	6(31.6)	4.11	0.128
四环素	14(70.0)	4(80.0)	17(89.5)	2.27	0.321
耐药基因型					
tetM	7(35.0)	3(60.0)	14(73.7)	5.95	0.051
tetO	3(15.0)	1(20.0)	5(26.3)	0.77	0.681
tetT	6(30.0)	0(0.0)	1(5.3)	6.29	0.043
tetS	2(10.0)	0(0.0)	3(15.8)	1.58	0.454
ermA	7(35.0)	1(20.0)	6(31.6)	0.42	0.812
ermB	4(20.0)	2(40.0)	4(21.1)	0.96	0.617
ermC	1(5.0)	0(0.0)	0(0.0)	1.61	0.448
mefA/E	4(20.0)	2(40.0)	2(10.5)	2.39	0.302
linB	6(30.0)	1(20.0)	4(21.1)	0.49	0.782
菌毛岛基因					
PI1	5(25.0)	4(80.0)	9(47.4)	5.58	0.061
PI2a	14(70.0)	4(80.0)	7(36.8)	5.60	0.061
PI2b	6(30.0)	1(20.0)	12(63.2)	5.73	0.057
α 样蛋白基因					
alphaC	12(60.0)	2(40.0)	0(0.0)	21.39	<0.001
rib	0(0.0)	0(0.0)	13(68.4)	29.71	<0.001
epsilon	8(40.0)	3(60.0)	4(21.1)	3.24	0.198
alp2/3	0(0.0)	0(0.0)	2(10.5)	3.48	0.175

2.4 GBS 菌株血清型与 α 样蛋白基因、菌毛岛基因的对 应分析 对应分析结果显示, α 样蛋白基因在不同血清型菌株中的分布差异有统计学意义($\chi^2=33.02,P<0.001$),表现为 α 样蛋白基因 rib、alp2/3 更常见于血清型 Ⅲ 型菌株,而 alphaC 更常见于血清型 I a 型菌株,见图 1。菌毛岛基因在不同血清型菌株中的分布差异有统计学意义($\chi^2=15.42,P=0.004$),表现为血清型 Ⅲ 型菌株更容易携带 PI2b,而

血清型 I a 型菌株更容易携带 PI2a, 见图 2。

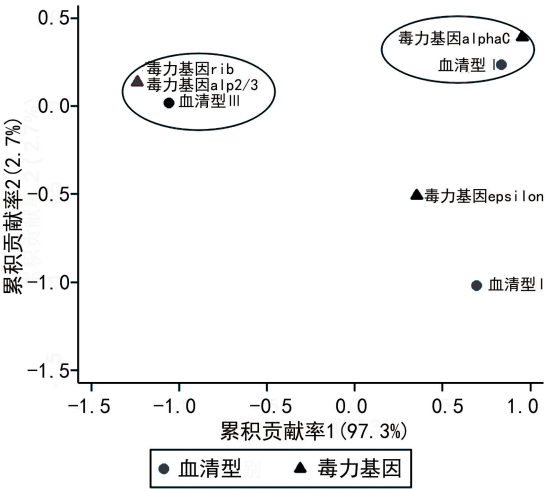


图 1 GBS 菌株血清型与 α 样蛋白基因分布的对应分析

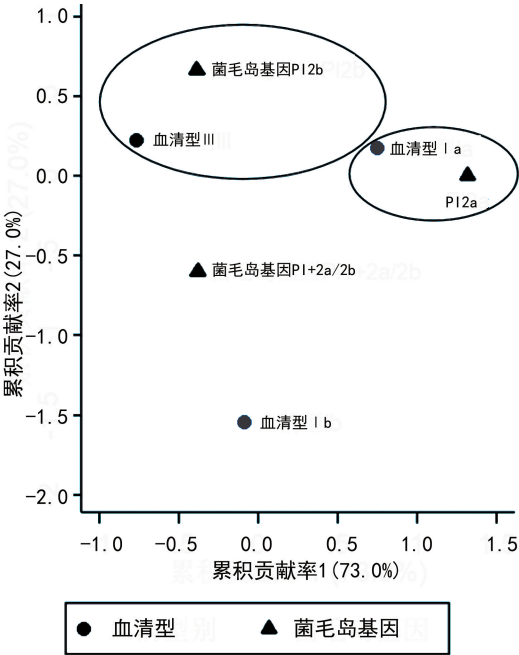


图 2 GBS 菌株血清型与菌毛岛基因分布的对应分析

3 讨 论

一项纳入 5 315 例 GBS 感染引起的新生儿迟发性菌血症/脑膜炎病例的 meta 分析结果显示, 早产与 GBS 感染引起的新生儿迟发性菌血症/脑膜炎风险显著相关($OR=5.66, 95\%CI: 4.43\sim7.22$)^[11]。此外, 一项在丹麦和荷兰进行的流行病学调查研究显示, 早产不仅可以导致 GBS 侵袭性感染的风险增加, 且 GBS 感染与早产两个危险因素叠加, 致使新生儿发生脑神经发育受损和死亡的风险明显增加^[13]。本研究结果与上述研究结果基本一致, 感染组早产儿比例高于定植组($P=0.004$), 提示 GBS 侵袭性感染的发生风险与早产儿的出生有关, 早产是新生儿发生 GBS 感染的危险因素之一, 未来的 GBS 疫苗研究应尝试确定母体在妊娠期间接种 GBS 疫苗, 且选择最佳时间, 以保护早产儿免受 GBS 侵袭性感染。

有研究显示, GBS 对大环内酯类和克林霉素耐药

率在世界范围均有逐步升高的趋势^[14-15], 且某些 GBS 菌株对万古霉素和庆大霉素产生了耐药^[3]。有研究报道, GBS 菌株对红霉素和克林霉素产生耐药的主要分子遗传背景基础与血清型 III 型/序列型别 ST17 流行高度相关^[16]。本研究结果显示, 所有的 GBS 菌株均对红霉素和克林霉素耐药, 这与以往的研究报道相似^[4]。我国报道的 GBS 菌株对大环内酯类抗菌药物的耐药率为 58.0%~70.8%, 而欧洲和北美洲报道的 GBS 菌株对大环内酯类抗菌药物的耐药率仅为 11.5%和 36.0%^[4]。本研究结果表明, 本地区临床医生不能使用红霉素和/或克林霉素进行预防性用药, 在抗菌药物选择性压力下, 本地区的 GBS 菌株在不久的将来有可能对氨苄青霉素、青霉素和/或头孢类抗菌药物产生耐药性, 最终会导致对青霉素不耐受患者的用药选择十分有限。

有研究结果显示, 从定植菌株和侵袭性感染菌株分离的 GBS 血清型的频率相似^[17], 但本研究结果显示, 定植组更容易携带血清型 I a 型而感染组更容易携带血清型 III 型。GBS 血清型 III 型已成为亚洲最为流行的菌株之一, 在所有的 GBS 侵袭性感染中所占的比例为 32.2%~77.9%^[16]。尽管 GBS 菌株的血清型随时间和空间分布容易发生变化, 但血清型 III 型在新生儿群体分离的 GBS 菌株中比例一直在增加^[16]。孕妇接种 GBS 疫苗是预防新生儿发生侵袭性感染的有效策略之一^[18]。世界卫生组织提出了加快 GBS 疫苗的研发速度以便降低新生儿 GBS 侵袭性感染的发病率和病死率^[19], 在此情况下, 本研究的结果为本地区 GBS 菌株的分子流行病学特征和血清型分布提供了基础依据。

迄今为止, 基于表型和分子特征区分 GBS 克隆的数据较少。本研究观察到某些血清型与 α 样蛋白基因之间存在良好的一致性, 且 α 样蛋白基因与血清型的分布存在差异, 如血清型 III-rib 和血清型 I a-alphaC, 与此前的研究报道 GBS 的特定血清型-alp 基因组合(如血清型 V-alp2/3, 血清型 III-rib、血清型 I a-epsilon、血清型 II-rib 和血清型 I b-alp2/3)的结果相似^[3, 20]。此外, 本研究观察到 alphaC 存在于非血清型 III 型的 GBS 菌株中。因此, 若能研究出由 alphaC 和血清型 III 型组成的结合疫苗即有可能对大多数 GBS 感染具有保护作用。

本研究观察到每株 GBS 菌株至少可检测出一种菌毛岛基因, 且根据对应分析结果, 特定的血清型与菌毛岛基因的分布具有一致性, 如血清型 III 型的 GBS 菌株更易携带菌毛岛基因 PI2b, 血清型 I a 型的 GBS 菌株更易携带菌毛岛基因 PI2a, 此发现与之前的研究报道结果一致^[21]。有研究报道表明, 菌毛岛基因的存在可能会增加某些菌株在人体中的适应性和定植潜力, 菌毛岛基因可使 GBS 菌株锚定在孕产妇阴道内并增加了随后 GBS 垂直传播的机会^[22-23]。结合本研

究结果和以往研究结论,可加深临床医生对不同标本来源和不同地区来源菌株的菌毛岛基因分布模式和菌株遗传背景多样性的了解,并对未来基于菌毛岛基因开发新的 GBS 疫苗提供启示。

综上所述,本研究结果显示本地区分离的新生儿 GBS 菌株对红霉素和克林霉素有较高的耐药性,强调了持续性监测 GBS 菌株抗菌药物敏感性的必要性。此外,本研究发现 GBS 菌株特定的血清型- α 样蛋白基因和血清型-菌毛岛基因的组合,即 GBS 菌株的 α 样蛋白基因和菌毛岛基因在不同血清型菌株中的分布存在差异性,凸显了监测 GBS 菌株的分子特征以发现 GBS 新的流行病学趋势的价值,并为制订新的 GBS 疫苗提供了本土流行病学依据。

参考文献

- [1] 周锦龙,唐文燕.孕晚期阴道 B 族链球菌定植对母婴预后的影响[J].江西医药,2019,54(11):1412-1413.
- [2] 王远流,陈继昌,韦拔,等.新生儿 B 族溶血性链球菌阳性的流行病学调查[J].中国妇幼保健,2017,32(11):2440-2442.
- [3] GUO D,CAO X,LI S,et al. Neonatal colonization of group B Streptococcus in China: prevalence, antimicrobial resistance, serotypes, and molecular characterization [J]. Am J Infect Control,2018,46(3):e19-e24.
- [4] MADRID L,SEALE A C,KOHLI-LYNCH M,et al. Infant GBS disease investigator group. infant group B streptococcal disease incidence and serotypes worldwide: systematic review and meta-analyses [J]. Clin Infect Dis,2017,65(Suppl 2):S160-S172.
- [5] 林新祝,祝垚,林雅茵,等. B 族链球菌不同侵袭性感染类型临床特征及药敏试验的多中心研究[J]. 中华围产医学杂志,2019,22(8):597-603.
- [6] 关小珊,雷娟梅,钟华敏,等. 广州低龄婴儿侵袭性 B 族链球菌血清型分布[J]. 国际检验医学杂志,2019,40(6):735-737.
- [7] OUCHENIR L,RENAUD C,KHAN S,et al. The epidemiology, management, and outcomes of bacterial meningitis in infants[J]. Pediatrics,2017,140(1):e20170476.
- [8] METCALF B J,CHOCHUA S,GERTZ R E,et al. Short-read whole genome sequencing for determination of antimicrobial resistance mechanisms and capsular serotypes of current invasive Streptococcus agalactiae recovered in the USA[J]. Clin Microbiol Infect,2017,23(8):e7-e14.
- [9] SERENIUS F,EWALD U,FAROOQI A,et al. Neurodevelopmental outcomes among extremely preterm infants 6.5 years after active perinatal care in Sweden[J]. JAMA Pediatr,2016,170(10):954-963.
- [10] 林雅茵,林新祝,郑欣怡,等. B 族链球菌血清型和基因型及耐药性的研究[J]. 中华医院感染学杂志,2020,30(9):1292-1296.
- [11] KARAMPATAS 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(4):206-219.
- [12] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: nineteenth informational supplement: M100-S19[S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2021.
- [13] HORVÁTH-PUHÓ E,SNOEK L,VAN KASSEL M N, et al. GBS Danish and Dutch Collaborative Group for long-term outcomes. prematurity modifies the risk of long-term neurodevelopmental impairments after invasive Group B streptococcus infections during infancy in Denmark and the Netherlands[J]. Clin Infect Dis,2022,74(Suppl_1):S44-S53.
- [14] 李娟,高坎坎,容莉莉,等. 新生儿侵袭性感染 B 族链球菌的耐药表型及耐药机制[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2018,12(1):20-27.
- [15] 张敬蕊,许红,许彩虹,等. 某妇产医院 B 族链球菌临床分布特征及耐药性变迁[J]. 中国感染控制杂志,2019,18(8):751-755.
- [16] 宋武,汤芝丽,万斌. 孕晚期 B 族链球菌筛查与新生儿早发型感染的相关性[J]. 中国妇幼保健,2020,35(4):636-638.
- [17] KAO Y, TSAI M H, LAI M Y, et al. Emerging serotype III sequence type 17 group B streptococcus invasive infection in infants: the clinical characteristics and impacts on outcomes[J]. BMC Infect Dis,2019,19(1):538.
- [18] DUTRA V G, ALVES V M, OLENDZKI A N, et al. Streptococcus agalactiae in Brazil: serotype distribution, alpha-like protein determinants and antimicrobial susceptibility[J]. BMC Infect Dis,2014,14:323.
- [19] HEATH P T. Status of vaccine research and development of vaccines for GBS[J]. Vaccine,2016,34:2876-2879.
- [20] VEKEMANS J, MOORTHY V, FRIEDE M, et al. Maternal immunization against group B Streptococcus: World Health Organization research and development technological roadmap and preferred product characteristics[J]. Vaccine,2018,36(17):1359-1362.
- [21] LI S, WEN G, CAO X, et al. Molecular characteristics of Streptococcus agalactiae in a mother-baby prospective cohort study: implication for vaccine development and insights into vertical transmission [J]. Vaccine,2018,36(15):1941-1948.
- [22] LAZZARIN M, MU R, FABBRINI M, et al. Contribution of pilus type 2b to invasive disease caused by a Streptococcus agalactiae ST-17 strain[J]. BMC Microbiol,2017,17(1):148.
- [23] GUO H, FU M, PENG Q, et al. Antimicrobial resistance and molecular characterization of Streptococcus agalactiae from pregnant women in southern China[J]. J Infect Dev Ctries,2019,13(9):802-809.