

· 临床研究 ·

妊娠晚期B族链球菌感染和治疗对妊娠结局的影响

周 妍,周 欣,陈世荣*

南京医科大学第一附属医院产科,江苏 南京 210000

[摘要] 目的:探讨南京医科大学第一附属医院妊娠晚期孕妇B组链球菌(*group B Streptococcus*, GBS)的感染情况及产时抗生素预防性治疗(*intrapartum antibiotic prophylaxis*, IAP)的应用对妊娠及新生儿结局的影响。方法:回顾性分析2018年1—12月在南京医科大学第一附属医院行产前检查,于孕35~37周行阴道和直肠分泌物GBS筛查,并最终在本院分娩的5 606例孕妇的临床资料,其中GBS培养阳性并给予IAP治疗的孕妇共计69例为GBS阳性组,另选同时期GBS培养阴性的孕妇70例为GBS阴性组,比较两组的围产结局。结果:5 606例研究对象中,GBS培养阳性78例,阳性率1.40%。GBS阳性组早产和胎膜早破发生率均高于GBS阴性组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。而两组间羊水污染、宫内感染、中转剖宫产、产后出血、产褥期感染、胎儿窘迫、新生儿窒息、新生儿感染和病理性黄疸发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:孕晚期GBS筛查及分娩期IAP治疗能显著改善不良围产结局。故应重视对孕晚期孕妇常规GBS筛查和进行规范化治疗。

[关键词] B组链球菌;孕妇;分娩期;抗生素预防性治疗;围产结局

[中图分类号] R714

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)10-1537-04

doi:10.7655/NYDXBNS20201025

B族链球菌(*group B Streptococcus*, GBS)是女性泌尿生殖道常见的一种革兰阳性球菌,又被称为无乳链球菌,属于机会致病菌,主要定植于人类消化道、泌尿生殖道,女性围产期感染和新生儿死亡的首要病原菌^[1-2]。目前,GBS分为I a、I b、II、III、IV、V、VI、VII、VIII和IX型,其中III型毒力最强,感染发病率最高^[3]。大量研究表明,GBS阳性的孕妇易发生胎膜早破、早产和绒毛膜羊膜炎,而后GBS经过羊水或产道传播给新生儿,导致新生儿感染,临床最常见的是新生儿肺炎^[4]。2010年美国疾病预防控制中心(CDC)制订了《围产期B族链球菌疾病预防指南》,指南推荐孕妇常规在孕35~37周进行阴道-直肠拭子GBS筛查,并对筛查阳性的孕妇给予产时抗生素预防性治疗(*intrapartum antibiotic prophylaxis*, IAP),可以有效减少新生儿GBS的产道感染,从而降低早发型GBS疾病的发病率^[1]。然而,对于GBS围产期感染,我国认识不足,尚缺乏统一的筛查方法及IAP指南。故本单位参考美国CDC推荐的方法,对在南京医科大学第一附属医院建卡产检的孕妇常规于孕35~37周进行GBS筛查和IAP治疗。本研究通过回顾性分析,总结对

[基金项目] 江苏省妇幼健康重点人才(2017FRC)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:118694215@qq.com

GBS筛查阳性的孕妇临产或胎膜早破后IAP治疗对围产结局的影响。

1 对象和方法

1.1 对象

回顾2018年1—12月在本院产前检查,于孕35~37周行阴道和直肠分泌物GBS筛查,并最终在本院分娩的5 606例孕妇的临床资料中发现GBS培养阳性78例。纳入标准:单胎头位、标本采集前1周末使用抗菌药物,符合阴道试产条件且最终选择阴道试产,分娩前无外阴及阴道瘙痒、尿路感染等其他泌尿生殖系感染症状。排除标准:全身急慢性感染;分娩前曾使用抗菌药物治疗;择期剖宫产;妊娠并发症或合并症(如心脏病、高血压、糖尿病等)。最终纳入GBS培养阳性且分娩前至少4 h IAP的孕妇共69例作为GBS阳性组,GBS培养阴性的孕妇70例作为GBS阴性组。本方案经医院伦理委员会审核通过,两组孕妇均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 标本采集及检测

标本采集依据《围产期B族链球菌疾病预防指南》中所推荐的取材方法进行^[1],在孕35~37周先采集阴道标本:擦去外阴分泌物,用无菌棉拭子置入

孕妇阴道下1/3旋转1周;再采集直肠标本:用另一根无菌棉拭子插入肛门括约肌上2~3 cm处旋转1周。每次均需停留10~30 s。微生物培养选用美国GBS显色肉汤培养基,结果阳性即可诊断GBS感染。所有取样均由同一名产科医生操作。

1.2.2 临床处理

GBS阳性组临产或胎膜早破后首选青霉素G静脉滴入,首次剂量500万U,随后250万U/4 h,直至分娩结束;备选氨苄青霉素静脉滴入,首剂2 g,随后1 g/4 h,直至分娩结束;有青霉素过敏史可选用头孢唑啉静脉滴入,首剂2 g,随后1 g/8 h;若青霉素和头孢均过敏者,选用克林霉素900 mg/8 h静脉滴入,直至分娩结束。

1.2.3 观察指标

观察并比较GBS阳性组和GBS阴性组孕妇的妊娠结局(早产、胎膜早破、羊水污染、宫内感染、产后出血、产褥期感染和中转剖宫产)及新生儿结局(胎儿窘迫、新生儿感染和病理性黄疸)。

1.3 统计学方法

采用SPSS24.0统计软件进行分析,计量资料使用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述,组间比较应用t检验;计数资料用率(%)表示,采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 孕妇GBS定植情况

研究期间本院共筛查孕妇5 606例,GBS培养阳性78例,阳性率1.40%。

2.2 两组孕组一般资料比较

两组孕妇的年龄、分娩孕周、孕次、产次比较差异均无统计学意义(表1)。

2.3 两组孕妇的妊娠结局比较

GBS阳性组孕妇早产、胎膜早破发生率高于

GBS阴性组,差异有统计学意义。但羊水污染、宫内感染、中转剖宫产、产后出血和产褥期感染发生率比较,差异无统计学意义(表2)。

表2 GBS阳性组和GBS阴性组妊娠结局比较
[n(%)]

妊娠结局	GBS阳性组 (n=69)	GBS阴性组 (n=70)	χ^2 值	P值
早产	7(10.14)	1(1.43)	4.87	0.03
胎膜早破	16(23.19)	3(4.29)	10.52	<0.01
宫内感染	1(1.45)	1(1.43)	0.00	0.99
羊水污染	6(8.70)	5(7.14)	0.12	0.74
中转剖宫产	3(4.35)	2(2.86)	0.22	0.64
产后出血	5(7.25)	3(4.29)	0.56	0.45
产褥感染	3(4.35)	3(4.29)	0.00	0.99

2.4 两组新生儿结局比较

GBS阳性组和GBS阴性组胎儿窘迫、新生儿窒息、新生儿感染和病理性黄疸的发生率比较差异无统计学意义(表3)。

表3 GBS阳性组和GBS阴性组新生儿结局比较
[n(%)]

新生儿结局	GBS阳性组 (n=69)	GBS阴性组 (n=70)	χ^2 值	P值
胎儿窘迫	3(4.35)	2(2.86)	0.22	0.64
新生儿窒息	4(5.80)	3(4.29)	0.17	0.68
新生儿感染	7(10.14)	5(7.14)	0.40	0.53
病理性黄疸	6(8.70)	5(7.14)	1.12	0.74

3 讨论

3.1 GBS流行病学状况

不同国家和地区报道的妊娠期妇女围产期GBS的定植率有较大差异。国外的文献报道GBS定植率为6.5~36.0%,总体定植率为17.9%^[5]。由于我国目前尚未制定统一的GBS防治策略,所以国内报道差异也较大,为3.4%~33.0%^[6-8]。本院从2016年开始常规对孕35~37周孕妇进行GBS筛查,GBS阳性的孕妇临产或胎膜早破后给予IAP。研究显示,按上述推荐的培养方法,本院2018年孕妇GBS定植率为1.40%,略低于上述结果,可能与本地区社会经济及卫生保健水平良好有关。GBS定植率的差异可能与社会经济与卫生状况,人种差异,取样时间、部位和方法及检测方法等有密切关系。普通培养基易受杂菌干扰,链球菌不易生长和分离,导致假阴性率高等,美国CDC推荐使用GBS显色肉汤培养基以提高检出率,而国内常用普通培养基,且抗菌药物耐

表1 GBS阳性组和GBS阴性组一般资料比较

一般资料	GBS阳性组 (n=69)	GBS阴性组 (n=70)	t/χ^2 值	P值
平均年龄(岁)	29.22 ± 3.25	28.45 ± 3.26	1.38	0.17
孕周(周)	38.97 ± 1.32	38.92 ± 1.11	0.20	0.84
孕次[n(%)]			0.17	0.68
1次	32(46.40)	30(42.90)		
>1次	37(53.60)	40(57.10)		
产次[n(%)]			1.36	0.24
1次	47(68.10)	41(58.60)		
>1次	22(31.90)	29(63.40)		

药情况比较严重,容易造成漏诊。这也提示我国应有适合国情的相对统一的特异性GBS检测方法,进而研究我国孕妇GBS定植的流行病现状,以了解在中国孕产妇中GBS的定植率,进而制定筛查、预防和治疗策略。

3.2 GBS感染与胎膜早破和早产

大量研究提示GBS已经成为孕产期感染的最主要病原菌,孕妇感染GBS与胎膜早破、早产、绒毛膜羊膜炎、产后出血、产褥感染等密切相关^[9]。目前认为GBS对绒毛膜吸附、穿透力很强,容易通过巨噬细胞等炎症细胞的吞噬作用以及磷酸酯酶的大量释放,引起胎膜组织局部水肿和张力降低,从而刺激胎膜早破;同时,GBS感染后造成前列腺素、细胞因子如白介素、肿瘤坏死因子等释放,导致子宫平滑肌收缩,引发早产^[2,10-11]。国外研究表明,发生胎膜早破的孕妇GBS阳性率为30.0%,发生早产的阳性率为25.2%,同时发生的阳性率为17.8%^[12]。国内大部分研究结果也提示了GBS阳性组早产和胎膜早破发生率均明显高于GBS阴性组^[7-8,13-15]。本研究得出了类似的结论,结果有统计学意义。但同时需要注意的是,本研究对孕35~37周的孕妇进行取样,而在35周之前早产和胎膜早破的孕妇已被排除在外,而对于其也应注意GBS的筛查,结果需要进一步研究。

3.3 IAP策略及对围产结局的影响

对于GBS阳性孕妇,美国CDC和欧洲地区均推荐在胎膜早破后或临产后应给予IAP治疗,可显著改善母婴预后^[1,16]。且国外文献报道,母体用药至少需4h,才能使胎儿血药浓度达有效药物浓度,明显降低母体感染、GBS垂直传染和新生儿GBS早发型感染^[3,17]。Turrentine等^[18]研究发现,开始使用抗生素至分娩间隔短于4h者,新生儿发生败血症的概率为1.1%,而使用时间超过4h者,其感染率仅0.4%。林新祝等^[13]的研究包含了2472例GBS阳性的孕妇,其中,IAP治疗时间<4h,则GBS垂直感染率为10.34%;治疗时间>4h时,垂直感染率为0.94%。本研究GBS阳性组的孕妇均接受了充分的IAP治疗,结果提示,GBS阳性组的母体结局(产妇产水污染、宫内感染、中转剖宫产、产后出血和产褥期感染发生率等)和新生儿结局(胎儿窘迫、新生儿窒息、感染和黄疸发生率等)与GBS阴性组间差异没有统计学意义,与大多数文献的研究结论一致^[6-7,13,19]。以上结论提示充分的IAP与围产期母婴结局密切相关。此外,需要格外注意的是早产儿是GBS疾病发

生的高危人群,但由于筛查定于孕35~37周导致很多早产孕妇产前未及时筛查,也未得到有效的治疗,母儿结局缺乏相应研究及数据,而针对这类人群目前尚无更好的建议,这也是早产者最易缺失筛查机会的主要因素^[20]。本组资料不足之处是单中心的回顾性研究,样本量有限,亟需多中心、大样本、统一筛查方法和入组标准的GBS临床研究,为制订适合中国的筛查治疗策略提供依据,以降低GBS对母婴健康的危害。

3.4 GBS疫苗

研究发现,虽然IAP在一定程度上能预防母儿不良结局,但仅限于新生儿早发型GBS感染,对晚发型GBS感染并无明显效果,而且IAP的应用导致了GBS耐药问题日益严重。因此,最有效的预防方法可能是使孕妇对GBS产生免疫力^[21]。孕妇接种GBS疫苗后,会对GBS产生免疫,减少GBS在生殖道的繁殖,并将抗体经胎盘传输给胎儿,这对降低新生儿GBS感染性疾病的发病率及病死率非常重要^[4]。GBS疫苗的研发经历了数个阶段。第一代GBS疫苗为单一疫苗,以纯化后的荚膜多糖作为抗原,抗体浓度影响免疫效果^[4]。第二代GBS疫苗是结合疫苗,以GBS的荚膜多糖为核心,共价结合蛋白质为载体,可增强其免疫原性,但其缺陷是无法针对所有分型的GBS产生免疫,且制作过程复杂、价格昂贵,一定程度上限制了临床应用。有一种第二代疫苗正在研制,其基于融合蛋白标记物,该类蛋白几乎存在于所有分型的GBS菌体表面^[4]。此外,尚在研发的三价(Ia、Ib和III型)疫苗已进入一期和二期临床试验,而五价(Ia、Ib、II、III、V)疫苗已进入早期动物试验阶段。第三代针对GBS表面菌毛蛋白的反向序列疫苗的研制已进入动物试验阶段^[22]。遗憾的是,我国目前尚缺乏高发型GBS感染的研究,只有明确我国高发型GBS的分型,才能更有针对性地研发适合我国孕妇的GBS疫苗。

综上所述,晚期妊娠孕妇GBS定植对于妊娠结局具有不利影响,在GBS疫苗尚未临床使用的阶段,对有指征使用IAP的孕妇,充分IAP可以改善母婴结局。为制定符合我国国情的GBS防治策略,我们需要更多大样本的临床试验及流行病学调查以指导GBS的筛查和IAP治疗,最终降低GBS感染相关不良妊娠结局的发生率。

[参考文献]

- [1] VERANI J R, MCGEE L, SCHRAG S J, et al. Prevention of perinatal group B streptococcal disease-revised guide-

- lines from CDC, 2010 [J]. *MMWR Recomm Rep*, 2010, 59(RR/10):1-36
- [2] BAKER C J. The spectrum of perinatal group B streptococcal disease [J]. *Vaccine*, 2013, 31(4):D3-D6
- [3] 李 棧, 杨慧霞. 我国围产期B族链球菌感染的现状及筛查策略 [J]. *中华围产医学杂志*, 2017, 20(8):560-563
- [4] KOBAYASHI M, SCHRAG S J, ALDERSON M R, et al. WHO consultation on group B *Streptococcus* vaccine development: report from a meeting held on 27-28 April 2016 [J]. *Vaccine*, 2016(16):31236
- [5] KWATRA G, CUNNINGTON M C, MERRALL E, et al. Prevalence of maternal colonisation with group B *Streptococcus*: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(9):1076-1084
- [6] 郑建琼, 陈海迎, 倪菲菲, 等. 产时抗生素预防对B族溶血性链球菌定植产妇产后新生儿结局影响研究 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2018, 34(6):675-679
- [7] 普筱敏, 张 力, 旷凌寒, 等. 成都地区妊娠晚期B群链球菌定植情况调查及围产结局分析 [J]. *现代妇产科进展*, 2018, 27(1):33-36
- [8] 梅 艳, 张 萍, 金敏菲, 等. 妊娠相关B族链球菌感染的研究进展 [J]. *中华围产医学杂志*, 2017, 20(12):895-898
- [9] 张 婕. 142例胎膜早破致病因素及其妊娠结局分析 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2015, 35(5):717-718
- [10] SURVE M V, ANIL A, KAMATH K G, et al. Membrane vesicles of group B streptococcus disrupt foeto-maternal barrier leading to preterm birth [J]. *PLoS Pathog*, 2016, 12(9):e1005816
- [11] VORNHAGEN J, QUACH P, BOLDENOW E, et al. Bacterial hyaluronidase promotes ascending GBS infection and preterm birth [J]. *MBio*, 2016, 7(3):1-16
- [12] NOMURA M L, PASSINI J R, OLIVEIRA U M, et al. Group B streptococcus maternal and neonatal colonization in preterm rupture of membranes and preterm labor [J]. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2009, 31(8):397-403
- [13] 林新祝, 吴健宁, 张雪芹, 等. 晚孕期阴道B族链球菌定植与新生儿感染的关系 [J]. *中华围产医学杂志*, 2016, 19(7):491-496
- [14] 骆俏珍, 陈 健. 孕晚期妇女B族溶血性链球菌感染对妊娠及新生儿结局的影响 [J]. *中国性科学*, 2017, 26(12):108-110
- [15] 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, 253
- [16] DI RENZO G C, MELIN P, BERARDI A, et al. Intrapartum GBS screening and antibiotic prophylaxis: a European consensus conference [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2015, 28(7):766-782
- [17] BIENENFELD S, RODRIGUEZ - RIESCO L G, HEYBORNE K D. Avoiding inadequate intrapartum antibiotic prophylaxis for group B *Streptococci* [J]. *Obstet Gynecol*, 2016, 128(3):598-603
- [18] TURRENTINE M A, GREISINGER A J, BROWN K S, et al. Duration of intrapartum antibiotics for group B *Streptococcus* on the diagnosis of clinical neonatal sepsis [J]. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 2013, 3016:525878
- [19] 罗力冰, 周镇邦, 劳锦辉, 等. 孕晚期B族链球菌筛查及分娩期预防性抗生素治疗效果的临床分析 [J]. *中华围产医学杂志*, 2018, 21(8):537-540
- [20] VAN DYKE M K, PHARES C R, LYNFIELD R, et al. Evaluation of universal antenatal screening for group B *Streptococcus* [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(25):2626-2636
- [21] HEATH P T. Status of vaccine research and development of vaccines for GBS [J]. *Vaccine*, 2016, 34(26):2876-2879
- [22] KOBAYASHI M, VEKEMANS J, BAKER C J, et al. Group B *Streptococcus* vaccine development: present status and future considerations, with emphasis on perspectives for low and middle income countries [J]. *F1000Res*, 2016, 5:2355

[收稿日期] 2019-04-27