

肝炎病毒感染及其基因型与 S 区突变的研究[J]. 中国输血杂志, 2015, 28(5): 523-527.

- [16] 姚晴青, 董晓莲, 王学才, 等. 浙江省农村自然人群隐性乙型肝炎病毒感染(OBI)情况及进化特征分析[J]. 复旦学报: 医学版, 2013, 40(5): 534-540.
- [17] 吴正林, 刘玢, 肖桂初, 等. 乙型肝炎病毒表面大蛋白检测的临床应用研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2007, 17(6): 624-626.
- [18] Chai N, Gudima S, Chang J, et al. Immunoadhesins containing Pre-S domains of hepatitis B virus large envelope

protein are secreted and inhibit virus infection[J]. J Virol, 2007, 81(10): 4912-4918.

- [19] Patient R, Hourieux C, Sizaret PY, et al. Hepatitis B virus subviral envelope particle morphogenesis and intracellular trafficking[J]. J Virol, 2007, 81(8): 3842-3851.
- [20] 饶高峰, 陈恩福, 颜鸣鹤, 等. 乙型肝炎病毒基因型和 DNA 载量与外膜大蛋白关系研究[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2008, 22(5): 348-350.

(收稿日期: 2016-03-23 修回日期: 2016-06-09)

• 综 述 •

## 无乳链球菌的研究现状及进展

刘泽滨<sup>1</sup>综述, 陆学东<sup>2</sup>, 林立鹏<sup>1</sup>, 聂署萍<sup>2</sup>, 邓凤娟<sup>3</sup>审校

(1. 广东省深圳市福田区妇幼保健院检验科 518000; 2. 广东医学院附属福田医院检验医学部, 广东深圳 518033; 3. 广东医学院检验学院, 广东东莞 523808)

**关键词:** 无乳链球菌; 二胎; 孕妇; 新生儿

**DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.14.063 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)14-2057-03**

随着二胎政策的实施, 临床上将迎来众多孕产妇和新生儿, 在威胁孕产妇及新生儿健康的各种因素中, 感染是最重要的原因之一。而无乳链球菌(GBS)又是重要的病原体之一。自 1938 年, Fry 报道了 3 例死于无乳链球菌引起的产后心内膜炎的病例以来, GBS 在西方国家的感染率逐渐上升, 是引起孕产妇和新生儿感染的最常见致病菌, 更有报道称其是间接导致发达国家围生儿死亡的主要原因。在我国 GBS 感染率稍低, 但近年来研究显示其感染率有上升的趋势, 在临床上引起感染的比例不可忽视<sup>[1]</sup>。GBS 可引起孕产妇败血症, 子宫内膜炎, 产褥感染, 晚期流产、早产等疾病, 并可引起新生儿败血症, 脑膜炎, 肺炎等疾病<sup>[2]</sup>。本文就 GBS 生物学特性、对孕产妇及新生儿疾病的影响以及临床检测方法的研究现状及进展, 将以综述。

### 1 GBS 的生物学性状

$\beta$ -GBS 主要来自于牛和人, 人型毒力更强, 常可引起肺炎、泌尿系统感染、软组织感染等。GBS 为  $\beta$  溶血型链球菌, 常寄居于人类的下消化道和泌尿生殖道中, 为革兰染色阳性成对或短链状排列的条件致病菌, 大多数携带者无明显的症状。根据细胞壁型特异性荚膜多糖抗原(S 物质)将 GBS 分为 7 个血清型, 即 I a、I b、I c、II、III、IV 和 V 型。其中 III 型毒力最强<sup>[3]</sup>, 可产生多种外毒素和溶组织酶, 引起严重感染。

### 2 GBS 对孕产妇妊娠结局的影响的研究进展

由于孕期机体的免疫功能减低, 孕妇中的 GBS 的携菌率较高。美国和北欧等国家孕妇携菌率相似<sup>[4]</sup>, 约 5%~35%; 而国内研究表明, 国内孕妇 GBS 携菌率约 2.4%~10.1%。各年龄携菌率无明显差异, 但种族和地区的差异比较大, GBS 的检出率受较多因素的影响, 例如采集的样本质量、检测时间、检测方法等<sup>[5]</sup>。妊娠妇女感染 GBS 的高危因素包括肥胖、妊娠期糖尿病、妊娠期糖耐量减低、多次妊娠、多个性伴侣、肿瘤患者等。孕产妇 GBS 感染性疾病主要包括绒毛膜羊膜炎、子宫内膜炎、败血症、泌尿道感染、产褥感染、化脓性关节炎等。

**2.1 GBS 对胎膜早破和早产的影响** 胎膜破裂发生在正式产程之前称为胎膜早破, 是产科较为常见的并发症。对于

GBS 与胎膜早破和早产有无明显的因果关系, 仍存在争议。但有报道称, 感染是胎膜早破和早产的主要原因, 其中 GBS 的感染是导致的胎膜早破的最重要原因之一<sup>[6]</sup>。孕妇生殖道中的 GBS 可上行感染胎膜, 通过炎症细胞的吞噬作用和蛋白酶、胶原酶等物质的侵袭作用, 导致胎膜早破。朱敏等<sup>[7]</sup>研究数据表明, GBS 感染的孕妇易发生胎膜早破和早产, 胎膜早破的孕妇的 GBS 阳性率高于正常孕妇的, 但早产只与孕晚期的 GBS 感染有关, 与孕中期和孕早期无明显关系。但也有不少研究提示孕妇 GBS 感染与胎膜早破无直接关系, 王建红等<sup>[8]</sup>报道, 通过收集胎膜早破孕妇 875 例的阴道分泌物进行细菌培养等研究, 共检出 60 例 GBS 阳性孕妇, 阳性率为 6.9%。孙丹华等<sup>[9]</sup>研究也指出胎膜早破、早产、产褥感染与 GBS 没有明显的相关性, 这与国内其他文献对 GBS 与胎膜早破和早产的关系报道相似。对于 GBS 的感染是否与孕产妇胎膜早破和早产存在直接相关关系, 还有赖于进一步的研究。

**2.2 GBS 与产褥感染的研究进展** GBS 是产褥感染的重要致病菌之一。朱敏等研究表示, GBS 培养阳性的产妇, 其产后子宫内膜炎、盆腔炎及败血症的发生率均高于 GBS 培养阴性的产妇, 临床表现多为发热, 心率加快, 腹痛腹胀, 子宫复旧不佳等症状, 妇科检查发现子宫或附件压痛, 体温超过 38℃, 往往提示败血症的发生。在贺晶等<sup>[10]</sup>研究报道中, 在产科发热患者的血培养所分离到的细菌中, GBS 检出率高达 11%~21%, 在 GBS 培养阳性的妇女中行剖宫产, 产后子宫内膜炎发生率高达 61.1%, 显著高于 GBS 培养阴性的产妇。国外文献也表示, 绒毛膜羊膜炎与患者阴道中 GBS 携菌相关<sup>[11]</sup>。

**2.3 GBS 对晚期流产和死胎的影响** 资料显示, GBS 可引起孕产妇晚期流产, 其机制与早产相似, GBS 培养阳性率与孕妇产晚期流产率成正比例相关。在发达国家, GBS 感染引起的死胎占 10%~25%, 在发展中国家的比率明显增加。GBS、埃希菌及解脲支原体为引起死胎的三大病原体, 其发生机制可能与胎膜破坏、母体感染等因素有关。

### 3 GBS 对新生儿的影响的研究进展

新生儿感染 GBS 主要有两种途径, 一种是通过 GBS 培养

阳性的产妇垂直传播给新生儿,另一种是婴儿出生经产道直接感染获得,初生婴儿体表 GBS 携菌率与母体携菌率成正比例相关<sup>[12]</sup>。产前母亲携带 GBS 其新生儿携带率高达 65%<sup>[13]</sup>。研究显示在美国、英国、芬兰等国家中,GBS 感染已成为新生儿感染的首位病原菌,感染率分别高达 61%、28%、30%,病死率达 20%~50%。在国内,贺晶等研究发现,围生儿细菌感染中有 16%~61%是 GBS 的感染,GBS 也是引起新生儿感染的主要病原菌,但导致的后果较西方国家的好,且预后较好<sup>[14]</sup>。GBS 感染会引起新生儿肺炎、败血症、脑膜炎、中毒性休克等疾病,目前主要根据临床特征、发病时间等分为三型,包括早发型感染和迟发型感染及复发型感染,以前两者较多见。早发型感染,多在 7 天内发病,母婴垂直传播为其主要传播途径,主要临床表现为败血症。迟发型感染,多在 7 天后发病,传播途径包括母婴垂直传播和出生后水平感染获得,主要临床表现为脑膜炎。复发型感染是指新生儿 GBS 感染所致的败血症、脑膜炎、肺炎等治愈后,间隔一段时间又发生与 GBS 感染相关的疾病。

**3.1 GBS 引发新生儿肺炎** 新生儿肺炎是新生儿感染性疾病中最常见的疾病,早发感染率和死亡率均高于晚发型患儿<sup>[15]</sup>。GBS 是引发新生儿肺炎的重要病原菌之一,主要经过 GBS 培养阳性的产妇垂直传播或新生儿经产道时感染。GBS 引发的新生儿呼吸系统感染症状比较明显,可表现为呼吸困难、发绀、呼吸窘迫,若治疗不及时甚至导致窒息而死亡。

**3.2 GBS 引发新生儿败血症** 新生儿败血症多以呼吸道症状为主,包括气促、呻吟、青紫、吸气三凹征等临床症状,亦有发热、反应差、惊厥等现象。郑直等<sup>[16]</sup>对 12 例新生儿早发型败血症分析研究,新生儿 GBS 败血症 75%在出生后 6 h 内发病,91.7%在出生后 12 h 内发病。首发症状主要有气促、青紫、呻吟,病情多危重,可合并多种疾病,如呼吸衰竭、急性呼吸窘迫综合征、肺出血、休克。病程中均出现白细胞数量异常和 C 反应蛋白升高。研究数据均显示,新生儿感染 GBS 导致的败血症起病早,病情严重,病死率较高,因此在临床上应做好 GBS 筛查和防治工作。

**3.3 GBS 引发新生儿脑膜炎** GBS 引发的新生儿脑膜炎常伴有败血症或继发于败血症,新生儿脑膜炎在临床上主要表现为烦躁不安、哭闹尖叫、易激惹、严重者昏迷抽搐,有时伴反应低下、嗜睡、拒奶等症状<sup>[17]</sup>。临床数据显示<sup>[18]</sup>,新生儿 GBS 脑膜炎临床表现非特异性,住院时间长,易出现神经系统并发症和后遗症,前者包括颅内出血、脑室扩张、硬膜下积液、脑积水等,后者包括运动落后、癫痫等。

#### 4 孕产妇和新生儿 GBS 感染的药物治疗

CLSI 推荐 GBS 感染使用经验性青霉素抗菌性治疗<sup>[19]</sup>,青霉素类抗生素一直以来作为 GBS 感染预防和治疗的的首选药物,至今为止尚未发现对青霉素耐药的菌株。体外药敏试验表明,GBS 对于青霉素、氨苄青霉素、头孢曲松、头孢噻肟、万古霉素均敏感,敏感性可达 100%。但自 2001 年起,GBS 对克林霉素、红霉素的耐药性逐年上升,敏感率为 60.0%和 47.3%<sup>[20]</sup>。马爽等<sup>[21]</sup>对晚期妊娠感染的孕妇进行抗生素预防性治疗,结果表明孕妇感染 GBS 在妊娠晚期给予抗生素治疗对于胎膜早破和早产无明显作用,但可降低孕产妇宫内感染和产褥感染的概率,并降低新生儿感染的概率。GBS 携菌孕妇应用敏感抗生素做预防性治疗,可有效改善妊娠结局,用药时机应选在临产时或胎膜早破时。在对高风险产妇进行产时抗生素治疗,可有效地降低新生儿 GBS 败血症的发病率<sup>[22]</sup>。

#### 5 GBS 的检测方法

GBS 的检测方法最常用的主要是细菌培养,其他方法还包括免疫学方法、核酸探针检测、荧光原位杂交法、PCR 等。细菌培养作为传统的检测方法,因易于开展和价格便宜而广泛应用于各个医院,但耗时长,需 24~48 h,且灵敏度较低。免疫学方法主要是检测 GBS 的抗原,包括对流免疫电泳试验、乳胶微粒凝集试验,酶联免疫试验等,耗时短且操作简单,但灵敏度与细菌量相关,菌量少时检出率低。时春燕等<sup>[23]</sup>报道,实时 PCR 检测 GBS 的敏感度为 100.0%,特异度为 99.6%,实时 PCR 有望成为 GBS 常规的检测方法,同时国外研究也显示,实时荧光 PCR 检测方法与标准的细菌培养方法在 GBS 检测的敏感性和特异性方面均达 90%以上,已得到美国食品和药品管理局的批准并应用于临床。而环介导等温扩增技术<sup>[24]</sup>(LAMP)能特异性检测 GBSfas 基因,其检测灵敏度是常规 PCR 的 100 倍,并与实时荧光 PCR 方法相当,结果稳定且准确,有望成为 GBS 快速检测的一种方法,但实验要求高,价格较昂贵。目前,全自动微生物分析系统在各大医院中用于筛查细菌,平均 6~8 h 就能得出结果,但成本高,设备昂贵,在中小医院难以开展。因此,细菌培养仍是临床上最常用的方法。

#### 6 结 语

临床防治上,关键在于尽早筛查出 GBS 携菌的孕产妇和新生儿,减轻 GBS 感染对孕产妇和新生儿的危害,因此研发能满足临床筛查需要的试验方法也是目前的研究关键。同时在二胎政策全面放开的新时代,GBS 的感染与妊娠次数、产妇产龄、首胎新生儿及二胎新生儿之间是否存在相关性也是如今关注的新方向。在 GBS 的感染的治疗上,近年发现它的耐药率正在逐年上升。细菌疫苗<sup>[25]</sup>是预防细菌感染的一种有效方法,因此,相应的疫苗研究也是研究者一个努力方向。

#### 参考文献

- [1] Dagnev AF, Marianne C, Dube Q, et al. Cunningham, Quee Dube, Variation in Reported Neonatal Group B Streptococcal Disease Incidence in Developing Countries[J]. Clin Infect Dis, 2012, 55(1):91-102.
- [2] 张志强,钟继生,陈翔. 女性生殖道无乳链球菌带菌状况及药物敏感性分析[J]. 中国医疗前沿, 2013, 8(20):95.
- [3] Manning SD, Faxman B, Pierson CL, et al. Correlates of antibiotic-resistant group B streptococcus isolated from pregnant women[J]. Obstet Gynecol, 2003, 101(1):74-79.
- [4] 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.
- [5] 段小令,谷维,邢彦彦,等. 上海金山地区无乳链球菌带菌状况的检测及药敏分析[J]. 中国优生优育, 2014, 20(8):555-556.
- [6] 曾选. 江西 1 019 例孕妇生殖道 B 族链球菌感染情况分析[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(27):4457-4459.
- [7] 朱敏,范建霞,程利南. 围产期 B 族链球菌感染的研究进展[J]. 中国妇产科杂志, 2005, 40(2):137-141.
- [8] 王建红. B 族链球菌感染和胎膜早破[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(18):2459-2460.
- [9] 孙丹华,李宣,杨翠芳,等. 妊娠晚期 B 族链球菌带菌状况分析及其对妊娠结局的影响[J]. 中国综合临(下转封 3)

(上接第 2068 页)

生先对查房病例疾病知识全面认识,再系统分析,查阅相关资料、书籍、最后组织小组讨论等形式来加深对知识的理解及掌握,从而促进了护生理解和掌握知识的全面性。

PBL 结合 LBL 教学法提高了护生良好的沟通表达能力与团队合作精神。老年患者的特殊性需要患者、家属、医生、护士更密切的沟通、协作。在老年科实施 PBL 教学法恰能为护生搭建一个沟通、交流与协作的平台。护生收集资料,查阅文献等过程均要通过团队合作、组内成员分工、集体讨论,整合意见,最后达成共识。这种方式培养了护生的语言表达与沟通能力,更有利于医、护、患的沟通,营造了良好的医疗秩序,提高了患者的满意度<sup>[10]</sup>。笔者将 PBL 结合 LBL 教学法,在教学查房当天,提前半个小时由同学自己组织讨论,并且可选择一名学生作为主持人,主持各组间对提出的具体问题进行讨论、分析和总结,最后形成一致意见。这样充分锻炼了护生的沟通表达能力以及培养了良好的团队合作精神。

总之,PBL 结合 LBL 教学方法让实习护生既能发挥主观能动性又能兼顾知识的系统性及全面性<sup>[11]</sup>。所以针对具有特殊性的老年护理临床教学更适宜 PBL 与 LBL 教学方法相结合,以充分发挥两种教学法的优势,取长补短,让实习护生在学习过程中既全面、透彻的掌握了相关专业知识和技能,学会各种思维方式,又提高了自主分析、解决问题能力,还培养了实习护生组织、协调、沟通交流等各方面的综合能力,有效地提高了临床护理教学质量,可在临床护理教学中推广。

#### 参考文献

- [1] 王建荣,刘玉春,马燕兰.老年护理新观念及老年人特殊问题的护理[J].中华护理杂志,2003,38(12):959.
- [2] 杜小静,宋红霞,梁红玉,等.PBL 结合传统教学法在基础

护理学实验教学中的应用研究[J].护理实践与研究,2011,8(1):13-15.

- [3] 张桂兰.PBL 和 LBL 教学模式在护理教学中的效果评价[J].中国中医药现代远程教育,2012,10(23):64-66.
- [4] 许霞,李自亨,张囡囡.PBL 教学模式在《护理学基础》技能教学中的探索[J].现代生物医学进展,2010,10(7):1371-1373.
- [5] 金吉平.PBL 教学法在临床护理教学中的应用现状[J].解放军护理杂志,2008,25(3):37-38.
- [6] 章雪玲,黄美凌,邓燕红,等.PBL 教学法在妇产科护理教学中的应用[J].现代临床护理,2013,12(7):70.
- [7] Azer SA,Guerrero AP,Walsh A.Enhancing learning approaches:practical tips for students and teachers[J].Med Teach,2013,35(6):433-443.
- [8] Gurpinar E,Kulac E,Tetik C,et al.Do learning approaches of medical students affect their satisfaction with problem-based learning[J].Adv Physiol Educ,2013,37(1):85-88.
- [9] Huang B,Zheng L,Li C,et al.Effectiveness of problem-based learning in Chinese dental education:a meta-analysis[J].J Dent Educ,2013,77(3):377-383.
- [10] 朱洁群,刘紫燕.PBL 教学法在基层医院外科临床带教中的创新实践[J].临床医学工程,2012,19(8):1417-1418.
- [11] 曾金莲,谭湘德,罗春香,等.PBL 法和案例法相结合在儿科学教学中的应用[J].卫生职业教育,2008,26(2):65-67.

(收稿日期:2016-01-20 修回日期:2016-03-28)

(上接第 2058 页)

床,2014,30(7):764-767.

- [10] 贺晶,韩秀君.B 族链球菌感染的母婴传播及其预后[J].中国实用妇科和产科杂志,2005,21(6):343-345.
- [11] Yancey MK,Duff P,Clark P,et al.Peripartum infection associated with vaginal Group B Streptococcal colonization[J].Obstet Gynecol,1994,84(5):816-819.
- [12] Baker CJ,Edwards MS.Group B Streptococcus infection.Perinatal impact and prevention methods[J].Ann N Y Acad Sci,1988,549:193-202.
- [13] Anthony BF,Okada DM,Hobel CJ.Epidemiology of group B Streptococcus:longitudinal observations during pregnancy[J].J Infect Dis,1978,137(5):524-530.
- [14] 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.
- [15] Liao CH,Huang LM,Lu CY,et al.Group B Streptococcal infection in infancy:21-year experience[J].Acta Paediatr Taiwan,2002,43(6):326-329.
- [16] 郑直,黄静.新生儿早发型 B 族链球菌败血症 12 例临床分析[J].中国小儿急救医学,2014,21(3):161-163.
- [17] 赵宁,王萍,魏谋.无乳链球菌致新生儿脑膜炎的临床特点分析[J].中国小儿急救医学,2015,22(3):177-179.
- [18] 朱敏丽,朱将虎,李海静,等.新生儿 B 族链球菌脑膜炎

13 例临床分析和随访[J].中华儿科杂志,2014,52(2):133-136.

- [19] Matthew AW.Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing:Sixteenth Information Supplement [M].New York:CLSI,2006:66-68.
- [20] 李亚梅,张利侠,秦利,等.围产期孕妇 B 族链球菌的感染和耐药性检测及对妊娠结局的影响[J].现代检验医学杂志,2013,28(1):87-89.
- [21] 马爽,张晓静,李海娇.妊娠晚期 B 族链球菌带菌者预防性治疗的临床研究[J].医学研究杂志,2014,43(1):111-113.
- [22] Reisner DP,Hass MJ,Zinghein RW,et al.Performance of a group B Streptococcal prophylaxis protocol combining high-risk treatment and low-risk screening[J].Am J Obstet Gynecol,2000,182(6):1335-1343.
- [23] 时春艳,曲首辉,杨磊,等.妊娠晚期 B 族链球菌带菌状况的检测及带菌对妊娠结局的影响[J].中华妇产科杂志,2010,45(1):12-16.
- [24] 王永,赵新,景海春,等.LAMP 检测无乳链球菌方法的建立和应用[J].华北农业报,2009,24(5):234-238.
- [25] 傅国平.细菌疫苗的发展历史及研究现状[J].重庆医学,2013,42(26):3174-3177.

(收稿日期:2016-02-24 修回日期:2016-05-18)