

围产期孕妇 B 族链球菌感染情况 及药敏试验结果分析

陶娅琳 毛德超 王宁 王星花 孙继芹 代娇

作者单位: 655000 云南曲靖, 曲靖市第二人民医院医学检验科(陶娅琳、毛德超、王宁、王星花、孙继芹)

655000 云南曲靖, 曲靖市高等医学专科学校(代娇)

通信作者: 陶娅琳, Email: taozi3166520@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2020.04.015

【摘要】 目的 分析围产期孕妇检出 B 族链球菌(GBS)阳性菌株的耐药情况及妊娠不良结局发生情况,指导临床正确使用抗菌药物进行干预或治疗。**方法** 观察 2019 年 1—12 月于曲靖市第二人民医院产科就诊的 1 706 例围产期孕妇的 GBS 感染情况,对检出的 GBS 阳性菌株进行耐药性分析,同时记录并分析 282 例于本院住院围产期孕妇发生妊娠不良结局的情况。**结果** 共检出 71 例 GBS 阳性菌株,其中分布于 25~30 岁年龄段的比例最高[50.7%(36/71)],其次为 19~24 岁[23.9%(17/71)]和 31~35 岁[15.5%(11/71)]年龄段;71 例 GBS 阳性菌株对青霉素、氨苄西林、万古霉素、利奈唑胺均未产生耐药,对红霉素和克林霉素耐药率均较高,分别为 85.9% 和 78.9%;其中红霉素诱导克林霉素耐药发生率为 39.3%,为诱导型耐药,对左氧氟沙星和环丙沙星的耐药率均为 47.9%,对莫西沙星的敏感率为 53.4%。282 例本院住院孕产妇中,GBS 阳性组先兆流产和胎膜早破发生率均明显高于 GBS 阴性组[先兆流产:26.10%(6/23)比 2.32%(6/259),胎膜早破:21.70%(5/23)比 5.02%(13/259),均 $P < 0.05$]。**结论** GBS 感染可能会增加先兆流产和胎膜早破的发生率,临床应重视抗菌药物的正确使用,进行有效干预与治疗,改善妊娠结局。

【关键词】 围产期; B 族链球菌; 耐药; 妊娠不良结局

Analysis on infection status and drug sensitivity of group B streptococcus in perinatal period

Tao Yalin, Mao Dechao, Wang Ning, Wang Xinghua, Sun Jiqin, Dai Jiao. Clinical Laboratory, Qujing Second People's Hospital, Qujing 655000, Yunnan, China (Tao YL, Mao DC, Wang N, Wang XH, Sun JQ); Qujing Higher Medical College, Qujing 655000, Yunnan, China (Dai J)

Corresponding author: Tao Yalin, Email: taozi3166520@126.com

【Abstract】 Objective To analyze the drug resistance of group B streptococcus (GBS) positive strains in pregnant women during the perinatal period and the occurrence of adverse pregnancy outcomes, so as to guide the correct clinical use of antibiotics for intervention or treatment. **Methods** The GBS infection status of 1 706 perinatal pregnant women who visited the obstetrics department of Qujing Second People's Hospital from January to December 2019 was observed, and the GBS positive strains were analyzed for drug resistance. At the same time, 282 cases of hospitalized perinatal women in our hospital were analyzed for adverse pregnancy outcomes. **Results** A total of 71 strains of GBS positive strains were detected. The highest proportion of GBS positive strains was found in 25–30 years old group [50.7% (36/71)], followed by 19–24 years old [23.9% (17/71)] and 31–35 years old [15.5% (11/71)]. The 71 strains of GBS positive strains were not resistant to penicillin, ampicillin, vancomycin and linezolid, the drug resistance rates to erythromycin and clindamycin were relatively high, at 85.9% and 78.9%, respectively. Among them, the incidence of clindamycin resistance induced by erythromycin was 39.3%, which was induced drug resistance. The drug resistance rates to levofloxacin and ciprofloxacin were both 47.9%, and that to moxifloxacin was 53.4%. In 282 cases of hospitalized pregnant women, the incidence of threatened abortion and premature rupture of membranes in GBS positive group was significantly higher than that in GBS negative group [26.10% (6/23) vs. 2.32% (6/259), 21.70% (5/23) vs. 5.02% (13/259), both $P < 0.05$]. **Conclusions** GBS infection may increase the incidence of premature delivery and premature rupture of membranes. Clinical attention should be paid to the correct use of antibiotics, in order to effectively intervene and treat GBS infection and improve pregnancy outcomes.

【Key words】 Perinatal period; Group B streptococcus; Drug resistance; Adverse pregnancy outcomes

B 族链球菌 (group B streptococcus, GBS) 临床上也称为无乳链球菌 (*Streptococcus agalactiae*)。GBS 作为条件致病菌主要存在于女性生殖道及胃肠道,当孕产妇机体免疫力降低时,GBS 感染可严重威胁母婴健康,影响妊娠及分娩结局,甚至可诱发母体合并多种疾病,影响孕妇产后恢复。近年来,GBS 感染开始广泛引起重视^[1]。随着对疾病研究的深入,有学者发现,母体感染 GBS 后,新生儿的感染发生率较低,然而一旦发生感染病死率和早产率均较高^[2]。因此,需加强对妊娠晚期孕产妇的 GBS 感染筛查,从而尽早给予治疗,避免造成不良结局。对于 GBS 感染目前国内主要采用抗菌药物防治,可有效降低孕产妇感染率,阻断母婴传播,改善妊娠结局。本研究综合分析 2019 年就诊于我院的孕产妇 GBS 感染率及耐药情况,旨在为合理使用抗菌药物提供病原学依据,改善妊娠结局,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择 2019 年 1—12 月就诊于本院妇产科的 1 706 例围产期孕产妇作为研究对象,其中 282 例在本院住院分娩。

1.2 仪器与试剂 梅里埃生物科技有限公司生产的 VITEK2-Compact 细菌鉴定药敏仪、CO₂ 培养箱和原装配套革兰阳性 (Gram positive, G⁺) 球菌药敏卡 (GP67); 5% 绵羊血琼脂平板、GBS 显色培养基 (郑州安图生物工程股份有限公司), 纸片扩散法 (K-B) 药敏纸片 (浙江泰康生物科技有限公司)。

1.3 检测方法

1.3.1 菌株来源 目的菌株来源于 2019 年 1—12 月送检 1 706 份标本中的 GBS 阳性标本,质量控制(质控)菌株来源于国家卫生健康委员会临床检验中心。

1.3.2 GBS 培养及鉴定 将送检标本立即接种于血平板及 GBS 显色平板上,置于 (35±2)℃、5% CO₂ 培养箱中培养 24 h,筛选血平板上发生 β 溶血、GBS 显色平板上为红色且 GBS 鉴别试验 (CAMP 试验) 为透明箭头形状的菌落,分离培养 18~24 h 后使用 VITEK2-Compact 细菌鉴定药敏仪进行细菌鉴定。使用的标准菌株为金黄色葡萄球菌 (ATCC25923)、铅黄肠球菌 (ATCC700327)。

1.3.3 体外药敏试验及耐药表型检测试验 将鉴定为 GBS 阳性的菌株配制为菌悬液,采用 G⁺ 球菌药敏卡 (GP67) 及 VITEK2-Compact 细菌鉴定药敏仪进行药敏试验,同时将 0.5 麦氏单位的细菌悬液用无菌棉签涂抹血平板,进行红霉素诱导克林霉素耐

药试验 (D 试验), 24 h 后判读结果,当红霉素耐药、克林霉素敏感、克林霉素抑菌圈呈 “D” 形状则判定 D 试验阳性,为诱导型耐药^[3],报告应修正克林霉素为耐药,若抑菌圈为圆形则判定阴性,为泵出型耐药。质控菌株为金黄色葡萄球菌 (ATCC25923)、无乳链球菌 (ATCC12386)。

1.4 追踪妊娠结局 记录于本院住院分娩的 282 例孕产妇的妊娠结局。

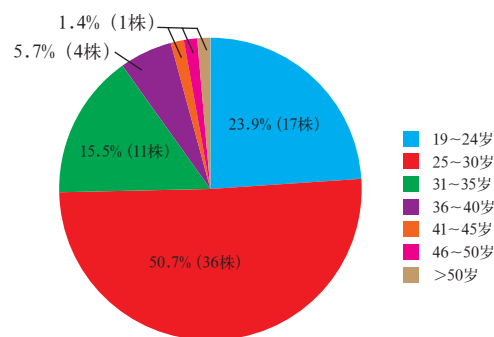
1.5 伦理学 本研究符合医学伦理学标准,经本单位伦理批准 (审批号: 20200812)。

1.6 统计学方法 使用 WHONET 5.6 软件进行数据录入,使用 SPSS 15.0 统计软件分析数据,符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示; 计数资料以例 (百分比) 或株表示,采用 χ^2 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 1 706 例围产期孕产妇共检出 71 例 GBS 阳性患者,年龄 19~47 岁,平均 (26.7±0.8) 岁; 其中住院患者 23 例,门诊患者 48 例。

2.2 检出 71 株 GBS 阳性菌株在不同年龄段的分布情况 GBS 阳性菌株分布于 25~30 岁年龄段的比例最高,为 50.7%,其次为 19~24 岁和 31~35 岁年龄段,符合我国婚育年龄现状。见图 1。



注: GBS 为 B 族链球菌

图 1 71 株 GBS 阳性菌株在不同年龄段的分布

2.3 检出 71 株 GBS 阳性菌株的耐药情况 未发现 GBS 阳性菌株对青霉素、氨苄西林、万古霉素、利奈唑烷等抗菌药物产生耐药,对红霉素的耐药率为 85.9%,克林霉素为 78.9%,对左氧氟沙星和环丙沙星的耐药率均为 47.9%,莫西沙星为 46.6%。见表 1。

2.4 红霉素和克林霉素的耐药表型分析及 D 试验结果 71 株 GBS 阳性菌株中对红霉素、克林霉素同时耐药 55 株 (含修正结果),同时敏感 10 株;对红霉素耐药克林霉素敏感 5 株 (泵出型耐药率为 8.2%),红霉

素和克林霉素耐药表型一致 ($\chi^2=1.214$, $P=0.271$)。见表 2。在 56 株对红霉素、克林霉素同时耐药的 GBS 阳性菌株中,通过 D 试验检测其中 22 株为阳性,诱导型耐药率为 39.3%,使用克林霉素治疗无效。

表 1 71 株 GBS 阳性菌株对常用抗菌药物的耐药情况

抗菌药物	耐药株数(株)	耐药率(%)	抗菌药物	耐药株数(株)	耐药率(%)
青霉素	0	0	四环素	46	64.8
氨苄西林	0	0	万古霉素	0	0
左氧氟沙星	34	47.9	利奈唑烷	0	0
环丙沙星	34	47.9	莫西沙星	33	46.6
红霉素	61	85.9	喹努普汀 / 达福普汀	0	0
克林霉素	56	78.9			

注: GBS 为 B 族链球菌

表 2 71 株 GBS 阳性菌株的红霉素和克林霉素耐药表型检测结果

克林霉素	株数(株)	红霉素(株)		χ^2 值	P 值
		敏感	耐药		
敏感	15	10	5	1.214	0.271
耐药	56	0	56		
合计	71	10	61		

注: GBS 为 B 族链球菌;空白代表无此项

2.5 妊娠不良结局发生率 入住本院产科的 282 例围产期孕产妇中 23 例检测为 GBS 阳性, 259 例为阴性。GBS 阳性组先兆流产和胎膜早破发生率均明显高于 GBS 阴性组 (均 $P<0.05$)。见表 3。

表 3 282 例本院孕产妇的妊娠不良结局发生情况

组别	例数(例)	早产 [例(%)]	先兆流产 [例(%)]	胎膜早破 [例(%)]	产褥感染 [例(%)]
GBS 阳性组	23	2(8.70)	6(26.10)	5(21.70)	0(0)
GBS 阴性组	259	9(3.47)	6(2.32)	13(5.02)	5(1.93)
χ^2 值		1.54	29.30	14.92	0.45
P 值		0.1970	0.0013	0.0025	0.5011

注: GBS 为 B 族链球菌

3 讨论

GBS 是围产期感染性疾病的主要致病菌之一,在妇产医学中的地位不容忽视^[4]。GBS 主要通过阴道上行扩散至子宫与胎膜,在孕产妇受激素影响和免疫力低下时,可由定植状态转化为感染,可能使孕产妇发生早产、胎膜早破、宫内感染、产褥感染,造成不良妊娠结局^[5]。有研究显示,GBS 可通过垂直传播感染新生儿,引起新生儿脓毒症、肺炎、脑膜炎等^[1]。为降低 GBS 感染的发生率,改善妊娠结局,目前的有效措施为使用抗菌药物预防,即针对孕产妇进行大规模 GBS 筛查,对 GBS 阳性且具有高危因素的孕产妇进行抗菌药物干预^[6]。

本研究结果显示,我院检出的 GBS 对青霉素、氨苄西林、万古霉素、利奈唑烷、喹努普汀 / 达福普汀等抗菌药物的敏感率均为 100%,对红霉素和克林霉素有较高的耐药率,对喹诺酮类抗菌药物也存在一定耐药性,本研究中我们还对红霉素和克林霉素进行耐药表型检测及 D 诱导试验,发现两者的耐药情况一致,红霉素诱导克林霉素耐药发生率为 39.3%,两者存在交叉耐药,即使克林霉素敏感,治疗也可能无效。2010 年美国疾病预防控制中心 (Centers for Disease Control, CDC) 在预防指南中建议使用青霉素和氨苄西林作为首选药物对 GBS 阳性的孕产妇进行预防和治疗^[7]。有研究表明,约 10% 的孕产妇对青霉素过敏,需要选择其他药物进行治疗^[8]。本研究中 GBS 阳性菌株对红霉素的耐药率高达 85.9%,对克林霉素的耐药率高达 78.9%,已经远远高于其他国家 (例如美国的红霉素和克林霉素耐药率分别为 54%、33%,韩国的红霉素和克林霉素耐药率分别为 37%、43%)^[9],显示大环内酯类抗菌药物的耐药率呈逐年上升趋势,这可能是由于我国报道的支原体感染患者病情及预后不如西方国家严重,病死率也低于国外报道,预后相对较好^[10],因此未使用抗菌药物进行预防,而在其他生殖道病原体如支原体、衣原体等的治疗中选用大环内酯类,致使本院红霉素和克林霉素的耐药率高于其他医院或地区,且两者之间存在交叉耐药。高水平的耐药率为 GBS 的预防和治疗带来了一定的困难,故不推荐使用大环内酯类作为 GBS 感染的预防用药。本研究中 GBS 阳性菌株对万古霉素和利奈唑烷的敏感率均为 100.0%,但万古霉素不能通过胎盘,且具有肝肾毒性,同时价格较昂贵,因此不适合孕产妇和新生儿使用;对于危重症孕产妇或新生儿,如不清楚其他抗菌药物的药敏情况,可使用利奈唑烷作为急症用药^[11]。目前有研究表明,四环素类和氟喹诺酮类抗菌药物的耐药率也在不断增加^[12-13],应引起临床医师的重视,因此不推荐作为 GBS 感染的预防用药。针对本院药敏情况,基于目前国内抗菌药物的使用现状,建议可参照美国临床和实验室标准化协会 (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) 推荐的《M100 抗微生物药物敏感性试验执行标准》^[14]和《桑德福抗微生物治疗指南》^[15],对青霉素不过敏者,推荐使用青霉素进行预防和治疗,对于青霉素低危过敏者,可选用一代头孢菌素如头孢唑啉替代,其具有较低的过敏率且能达到较高的血液浓度^[16]。

如果对青霉素高危过敏,且分离株为泵出型耐药时,才建议使用克林霉素治疗,但 1 个月以内的新生儿不建议使用克林霉素^[17]。

另外, Lamagni 等^[18]认为在所有导致感染的病原体中,GBS 对绒毛膜的吸附与穿透能力最强,其造成的危害也最大。Baker 等^[19]认为感染是引发胎膜早破的主要原因之一。张丽范等^[20]研究妊娠晚期孕妇 GBS 带菌状况与早产的关系,结果显示反复流产、多/双胎病史、胎膜早破、产前出血、子痫前期、胎儿窘迫及孕妇 GBS 带菌均为早产的独立危险因素。陈向利等^[21]研究孕妇 GBS 感染与胎膜早破的关系,结果显示因胎膜早破、早产、晚期先兆流产住院患者的 GBS 感染率明显高于健康孕妇。唐江萍等^[22]研究妊娠晚期孕妇阴道 GBS 感染与不良妊娠结局的关系,结果显示 GBS 感染孕妇发生胎膜早破的风险比健康孕妇增加了 13.4 倍。本研究对入住我院产科的 282 例孕产妇的妊娠结局进行分析,结果显示 GBS 阳性组产妇先兆流产和胎膜早破发生率均明显高于 GBS 阴性组,差异均有统计学意义,两组产褥感染和早产发生率比较差异均无统计学意义,尚未发现 GBS 感染导致孕妇宫内感染和新生儿感染及死亡。因此,可认为 GBS 感染是导致本院先兆流产和胎膜早破的主要原因之一。

一旦发生孕晚期不良妊娠结局,对产妇及婴儿的身体健康将产生较大影响,同时也会延长患者的住院时间、增加治疗费用^[23],所以临床上需高度重视孕晚期 GBS 的感染情况,发现高危孕产妇 GBS 阳性时,要正确使用抗菌药物进行干预,降低不良妊娠结局的发生率,同时减少耐药菌株的产生,更好地为广大民众健康服务。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- 杨树新. 围生期孕妇 B 族链球菌感染的检测及其防治的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2018, 15 (5): 743-745. DOI: 10.13493/j.issn.1672-7878.2018.05-002.
- 陶娅琳, 毛德超, 王宁, 等. 3 种方法检测围产期孕妇阴道分泌物 B 群链球菌的效果分析 [J]. 实用检验医师杂志, 2020, 12 (2): 106-109. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2020.02.012.
- 雷蜜, 倪维. 产道定植 B 群链球菌的耐药性及耐药表型分析 [J]. 海南医学, 2016, 27 (19): 3121-3123. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2016.19.008.
- 张丽华, 杨维青, 张丽, 等. 广东东莞地区 2009-2014 年围产期孕妇 B 群链球菌的分离与耐药性分析 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2015, 15 (6): 575-578. DOI: 10.3969/j.issn.1009-7708.2015.06.015.
- 成玲, 陈颖. 下生殖道病原微生物感染对孕妇妊娠结局的影响 [J]. 中国微生态学杂志, 2008, 20 (6): 582-583, 585. DOI: 10.3969/j.issn.1005-376X.2008.06.023.
- Calzas C, Goyette-Desjardins G, Lemire P, et al. Group B *Streptococcus* and *Streptococcus suis* capsular polysaccharides induce chemokine production by dendritic cells via Toll-like receptor 2- and MyD88-dependent and -independent pathways [J]. Infect Immun, 2013, 81 (9): 3106-3118. DOI: 10.1128/IAI.00113-13.
- Verani JR, McGee L, Schrag SJ, et al. Prevention of perinatal group B streptococcal disease-revised guidelines from CDC, 2010 [J]. MMWR Recomm Rep, 2010, 59 (RR-10): 1-36.
- Paccione KA, Wiesenfeld HC. Guideline adherence for intrapartum group B streptococci prophylaxis in penicillin-allergic patients [J]. Infect Dis Obstet Gynecol, 2013, 2013: 917304. DOI: 10.1155/2013/917304.
- 旷寒寒, 江咏梅, 张力. 孕妇产道 20 株 B 群链球菌耐药性分析 [J]. 现代预防医学, 2016, 43 (5): 832-835.
- 杨小兰, 李娟, 李伟强, 等. 围产期孕妇感染 B 群链球菌对母婴预后的临床影响研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26 (20): 4698-4700. DOI: 10.11816/cn.ni.2016-160935.
- 罗芳. 武汉地区生殖道支原体对四环素类药物的耐药性分析 [J]. 中外医学研究, 2013, 11 (6): 69-70. DOI: 10.3969/j.issn.1674-6805.2013.06.048.
- 陈旭宾. 围生期孕妇生殖道 B 族链球菌感染情况与耐药性研究 [J]. 哈尔滨医药, 2017, 37 (1): 29-31.
- 田徐琴, 吴芬英, 孙琦. 阴道 B 群链球菌感染对产妇胎膜早破的影响研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27 (9): 2107-2110. DOI: 10.11816/cn.ni.2017-163402.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing [M]. Twenty Nine Informational Supplement M 100-S29. Wayne: Pennsylvania, 2019.
- 范洪伟. 桑福德抗微生物治疗指南 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2019: 73.
- Couldwell DL, Lewis DA. Mycoplasma genitalium infection: current treatment options, therapeutic failure, and resistance-associated mutations [J]. Infect Drug Resist, 2015, 8: 147-161. DOI: 10.2147/IDR.S48813.
- 王芬芳, 杨坤祥, 钟泽艳. 围产期孕妇及新生儿 B 群链球菌感染类型及耐药性分析 [J]. 中国卫生检验杂志, 2016, 26 (23): 3469-3470, 3473.
- Lamagni TL, Keshishian C, Efstratiou A, et al. Emerging trends in the epidemiology of invasive group B streptococcal disease in England and Wales, 1991-2010 [J]. Clin Infect Dis, 2013, 57 (5): 682-688.
- Baker CJ, Carey VJ, Rench MA, et al. Maternal antibody at delivery protects neonates from early onset group B streptococcal disease [J]. J Infect Dis, 2014, 209 (5): 781-788. DOI: 10.1093/infdis/jit549.
- 张丽范, 郭小芳, 门小英. 妊娠晚期孕妇阴道 B 族链球菌带菌状况与早产的相关性研究 [J]. 岭南急诊医学杂志, 2014, 19 (1): 37-38, 43. DOI: 10.3969/j.issn.1671-301X.2014.01.016.
- 陈向利, 李萌, 黄超妹. 妊娠晚期孕妇 B 族链球菌感染与胎膜早破的关联及对母婴预后的影响研究 [J]. 北方药学, 2016, 13 (6): 91-92.
- 唐江萍, 邓娟, 奚杰, 等. 妊娠晚期 B 族链球菌感染对孕妇阴道清洁度及不良妊娠结局的影响 [J]. 中国临床医学, 2017, 24 (1): 56-59. DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20160887.
- 杨建芬. 孕产妇阴道分泌物无乳链球菌感染和耐药性分析 [J]. 实用检验医师杂志, 2020, 12 (1): 16-18. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2020.01.006.

(收稿日期: 2020-07-03)

(本文编辑: 邵文)