

妊娠期 B 族链球菌定植现状及防治新进展

徐君碧, 赵颖, 杜敏敏, 王晓霞, 黄以萍

浙江大学医学院附属第四医院, 浙江 义乌 322000

摘要: B 族链球菌(group B *Streptococcus*, GBS)是导致新生儿感染的主要病原体之一。在世界范围内, GBS 在孕妇体内广泛定植, 可定植在孕妇的消化道和泌尿生殖道, 并在一定条件下由定植状态转变为感染状态, 对孕产妇和新生儿的健康造成巨大影响。本研究介绍了 GBS 的生物学特征和流行病学特点, 并对孕妇妊娠期 GBS 筛查、分娩时应用抗生素预防, 以及 GBS 疫苗研制的现状进行了阐述, 提出孕期 GBS 疫苗接种或将成为降低新生儿 GBS 病的有效手段, 且结合规范、有效的筛查及产时抗生素预防, 有望大幅减少孕产妇和新生儿的 GBS 感染。

关键词: B 族链球菌; 产时抗生素预防; 免疫预防; 疫苗

DOI: 10.19757/j.cnki.issn1674-7763.2024.04.013

Current status of maternal colonization with group B *Streptococcus* and new advances in prevention and treatment

XU Jun Bi, ZHAO Ying, DU Min Min, WANG Xiao Xia, HUANG Yi Ping

The Fourth Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Abstract: Group B *Streptococcus* (GBS) is the leading cause of newborn infection. GBS colonizes pregnant women worldwide and GBS can colonize in their maternal genitourinary and urogenital tracts. GBS can transit from an asymptomatic commensal member of the mucosal biome to a pathogenic bacterium under certain conditions, causing a high burden of neonatal and infant disease globally. Although antepartum screening for GBS and intrapartum antibiotic prophylaxis reduced the incidence of perinatal GBS disease, there are still many problems in practice, such as long testing time, delayed antibiotics use, and antibiotic resistance. This review introduces GBS colonization, biological characteristics, epidemiology, antepartum screening, intrapartum antibiotic prophylaxis, and the current status of vaccine development. Implementing vaccination for pregnant women may be a promising strategy to prevent neonatal and infant GBS disease. In combination with standardized and effective screening and intrapartum antibiotic prophylaxis, vaccination is expected to significantly reduce the morbidity of maternal and neonatal GBS disease.

Key words: group B *Streptococcus*; intrapartum antibiotic prophylaxis; immune prevention; vaccine

B 族链球菌(group B *Streptococcus*, GBS)又称无乳链球菌, 是一种兼性厌氧的革兰阳性球菌, 可间断性、一过性或持续性定植于消化道和生殖道。孕妇 GBS 定植是指孕妇于孕期在阴道、直肠或肛周取样培养 GBS 呈阳性。侵袭性 GBS 病是指在正常情况下无菌部位取样(如血液及脑脊液)培养呈 GBS 阳性, 并伴随相关临床症状^[1]。在一定条件下 GBS 可由定植状态转为条件致病菌, 导致孕妇出现无症状性菌尿、膀胱炎、肾盂肾炎、菌血症、羊膜腔感染、

肺炎、早产、产后子宫内膜炎、产后脓毒血症, 以及胎儿宫内死亡^[2]。对于孕妇 GBS 定植, 若不加以干预, 50% 的患者会垂直传播至胎儿或新生儿, 是导致新生儿早发型 GBS 病(GBS early-onset disease, GBS-EOD)的重要原因^[2]。GBS 的孕晚期筛查和产时抗生素的应用主要是为了切断产时的垂直传播, 降低围产期新生儿感染 GBS 的可能性。目前, 仍缺乏有效手段减少孕期 GBS 定植, 多为定植转为感染状态、出现症状后才采取治疗措施。本文将回顾性分

析孕妇妊娠期 GBS 定植及防治现状,以探寻更好的防治策略,降低 GBS 对孕母及新生儿的危害。

1 GBS 的生物学特征和流行病学特点

GBS 在全球范围内广泛分布,不同国家和地区的孕妇 GBS 定植率有所不同。2017 年的一项系统评价纳入了来自 85 个国家的 390 篇研究,共涉及 299 924 例孕妇,研究显示全球孕产妇 GBS 定植率为 18%(95% CI: 17% ~ 19%),不同区域定植率存在差异,变化范围为 11% ~ 35%,其中南亚地区和东亚地区定植率较低,分别为 12.5%(95% CI: 10.0% ~ 15.0%)和 11.0%(95% CI: 10.0% ~ 12.0%)^[3]。一项纳入我国 2001 — 2020 年 52 篇文章,涉及 195 303 例妊娠期女性的 meta 分析显示,我国孕妇 GBS 的总定植率为 8.1%(95% CI: 7.2% ~ 8.9%)^[4]。

B 族链球菌作为一种革兰阳性球菌,具有富含唾液酸的荚膜多糖(capsular polysaccharide, CPS)。CPS 是一种主要的毒力因子,通过抑制补体调节和通过与唾液酸结合免疫球蛋白型凝集素相互作用调节宿主免疫应答来保护 GBS 免受吞噬^[5]。新生儿的原始免疫细胞可能将 GBS 的唾液酸识别为人类细胞的唾液酸,并允许细菌在体内存活,导致感染^[6]。CPS 除了在与宿主细胞表面的抗原表位结合侵入细胞发挥了巨大作用外,还是 GBS 血清学分类的依据。目前,GBS 可识别的类型多达 10 种血清型。这些血清型的分布和优势株受变异影响,并且可以随时间改变。妊娠期间可能发生不同血清型类型的定植^[7]。血清型 I ~ V 型占全球已确定的定植 GBS 分离株的 98%^[3]。血清型 III 型与侵袭性疾病相关,GBS 定植率占 25%(95% CI: 23% ~ 28%),但该流行株在一些南美和亚洲国家较少见。血清型 VI ~ IX 型则在亚洲更为常见^[3]。

GBS 作为一种阴道定植菌,阴道环境从酸性生态位到中性生态位的转变开启了 GBS 毒力相关基因,有利于 GBS 从共生细菌病原体向侵入性细菌病原体的转变。当女性合并阴道炎时会增加 GBS 的定植风险。2020 年, Mohamed 等^[8]发现细菌性阴道病孕妇的阴道微生态失调伴随着链球菌患病率的增加。2014 — 2015 年,在伦敦一个种族多元化地区,当地非洲裔孕妇的 GBS 定植率占 39.5%,英国白人占 27.4%,南亚人占 23.3%^[9],这种差异可能与不同种族人群阴道微生物群的不同有关^[10],非洲裔女性的乳酸菌定植率则较低。此外,糖尿病、癌症、肾脏疾病、肥胖、高龄和免疫功能低下是妇女患侵袭性 GBS 病的高危因素^[11]。

GBS 在一定条件下可导致孕产妇及新生儿患侵袭性 GBS 病。孕妇 GBS 定植,若不加以干预,50% 的患者会垂直传播给胎儿或新生儿,约 98% 的定植新生儿预后良好,而 1% ~ 3% 的定植新生儿患有 GBS-EOD^[2],可造成新生儿败血症和新生儿脑膜炎等^[12]。GBS-EOD 发生在新生儿出生至产后 6 d 内(≤ 6 d)。新生儿晚发型 GBS 病(GBS late-onset disease, GBS-LOD)发生在产后 7 d 至产后 3 月内。GBS 在孕产妇中一般以定植状态存在,对孕产妇造成严重侵袭性疾病的几率较低。目前,尚缺乏孕产妇侵袭性 GBS 病发病率的具体数据。但在新生儿中,GBS 感染是新生儿死亡的重要原因之一,目前临床上对于 GBS 的防治重点在于阻断孕妇与胎儿/新生儿间的垂直传播。全球新生儿 GBS 患病率分析显示,非洲新生儿 GBS 的感染率最高,约占活产新生儿的 1.12%,亚洲新生儿 GBS 的感染率最低,约占活产新生儿的 0.3%^[13]。一项对 2000 — 2017 年报告的流行病学研究的荟萃分析显示,全球侵袭性新生儿 GBS 疾病的总体发病率占活产新生儿的 0.49%,与之相关的死亡率达 8.4%^[14]。母体 GBS 定植状态被认为是新生儿败血症的预测因素,并已纳入新生儿败血症的预测模型^[15-16]。

全球每年有 > 50 万的新生儿死于早产,占 5 岁以下儿童死亡总数的 44%^[17]。大多数早产是由微生物感染引起的,其中 10% 是由 GBS 引起的^[18-19]。在队列研究和横断面研究中,怀孕期间有 GBS 定植的妇女与没有 GBS 定植的妇女相比,早产的风险比为 1.21。在病例对照研究中,与非定植组早产发生率比较,GBS 定植组孕妇早产发生率较高,OR 值为 1.85。在患有 GBS 菌尿的妇女中观察到发生早产的风险比更高,OR 值为 1.98^[20]。有关研究显示,产时抗生素预防(intrapartum antibiotic prophylaxis, IAP)可使 GBS 定植妇女所生婴儿的 GBS-EOD 风险降低 86% ~ 89%^[21],是目前预防新生儿 GBS 病的重要手段。

除早产外,GBS 感染也是死产的重要原因之一。根据美国感染病协会在统计全球发病率及结合模型中的计算,每年至少有 409 000 例孕产妇/胎儿/婴儿病例和 147 000 例死产和婴儿死亡^[22],GBS 是孕产妇和新生儿不良结局的主要因素。

2 妊娠期孕妇 GBS 筛查

孕妇 GBS 定植多无自觉症状,目前临床上关于 GBS 的防治工作重点在于预防新生儿定植和感染,而非预防孕妇 GBS 定植,而产时抗生素的预防是阻断垂直传播的主要手段。产时抗生素的使用主要基

于 GBS 筛查结果或临床存在 GBS 感染的高危险因素。美国疾病控制与预防中心建议孕妇在妊娠晚期普遍采用核酸检测的方法或培养的方法来筛查 GBS 定植,以降低新生儿 GBS 的感染风险^[21]。有多中心研究及系统综述提示,与基于风险的预防方案相比,基于普遍筛查的预防方案与 GBS-EOD 疾病的发病率较低相关,且没有明显地使妇女过度地暴露于抗生素^[23-24]。目前,我国主要采用普遍筛查模式,即基于 GBS 筛查结果,对于筛查阳性者在阴道分娩时预防性应用抗生素以减少新生儿感染。

2021 年版《预防围产期 B 链球菌病(中国)专家共识》建议在妊娠 35~37 周时对孕妇进行普通筛查取样,在不用窥阴器的情况下,同一拭子取阴道下 1/3 和直肠内样本^[25],取样后需 24 h 内尽快送检,可采用培养及核酸扩增实验(nucleic acid amplification testing, NAAT)的方式来检测鉴定 GBS,而国内一般采用富集培养的方法来筛查 GBS。如用 NAAT 法来筛查 GBS,据称有 100% 的敏感度和 97.5% 的特异度^[26],1~2 h 就能得到检测结果,且在分娩开始时成为可行的筛查方案^[27]。该方式可以有效筛查存在感染风险的孕妇,并且减少非 GBS 携带者因无并发症发热(通常继发于硬膜外麻醉^[28]而不是绒毛膜炎)而接受分娩时抗生素预防的妇女人数。但 NAAT 法的缺点是比棉签培养法昂贵得多,且无法做药敏。因此,NAAT 法可用于未行产前 GBS 筛查孕妇的产程中即时检测,而不能代替常规 GBS 产前筛查。

除了推荐的孕晚期阴道及肛门采样,2020 年美国妇产科医师协会发布的预防新生儿 GBS-EOD 的指南中^[2]还指出妊娠期任何时间检测到的任何浓度的 GBS 菌尿都代表母体阴道-直肠 GBS 的大量定植,这表明需要在妊娠 36⁺⁰~37⁺⁶ 周进行 IAP,而不需要进行 GBS 筛查阴道-直肠培养。妊娠期间任何时间发现菌尿浓度 $\geq 10^5$ CFU/mL 时,都应在产前及时给予母体抗生素治疗,并在分娩时给予 IAP^[2]。如果浓度 $< 10^5$ CFU/mL,产前则不需要母体抗生素治疗,但在分娩时需要 IAP。当无症状菌尿 GBS 菌落计数 $< 10^5$ CFU/mL 时,并没有证据表明产前母体应用抗生素可以改善孕母和新生儿的结局^[2]。妊娠期 GBS 尿培养取样比阴道及肛门取样更方便,是对妊娠 35~37 周阴道及肛门采样培养的有益补充,可减少筛查假阴性的发生。

3 GBS 防治

3.1 分娩时应用抗生素预防的现状

对于有 GBS 定植的孕妇,产时应用抗生素可显

著减少新生儿 GBS-EOD^[29-31]。产时静脉抗生素应用优于产前静脉抗生素应用,优于产时口服或肌内注射抗生素^[32],且应用时首选青霉素类抗生素。

研究发现,预防性使用抗生素 2 h 后阴道 GBS 计数明显减少,使用 4 h 后预防效果更佳^[33-34]。临床上在确认临产后即可开始使用抗生素。虽然使用时机明确,但临床工作中临产的开始有时难以准确把控,并非所有孕妇临产时都有典型的规律宫缩,而且产程时间有时难以准确预计,存在用药过度或用药难以满足有效预防时限的问题。

GBS 筛查阳性孕妇启用 IAP 方案时,若产程过快,则药物难以充分达到有效时间。除了自然临产,临床上还面临着催产临产;且对于有妊娠合并症的妇女,通常在自然临产前便开始产科指征的引产。有时催产素诱发的规律宫缩与实际临产的宫缩难以界定,若催产出现规律宫缩即应用抗生素预防感染,则面临着过度使用抗生素、增加细菌耐药的风险。此外,临床上也存在孕妇未规律产检、未行 GBS 筛查的情况,以及 GBS 筛查结果未出而孕妇胎膜早破或临产的情况。在非胎膜早破的情况下,排除 GBS 感染高危因素,目前没有证据表明 GBS 筛查结果未知的孕妇临产前预防性应用抗生素有获益。

此外,抗生素耐药也是产时预防性应用抗生素所面临的问题,青霉素虽然是首选用药,但临床上不可避免地会遇到青霉素过敏或皮试阳性的患者,需要选择其他药物。一项纳入 20 篇中国研究的系统性综述显示,GBS 对四环素的耐药率为 98.0%,克林霉素为 73.3%,红霉素为 64.4%,环丙沙星为 25.0%,却尚未报道 GBS 对青霉素、阿莫西林、万古霉素和利奈唑胺的耐药情况^[1]。有关报道显示,GBS 的耐药性呈上升趋势,一项纳入国内 52 篇文献,涉及 195 303 例妊娠期女性的 meta 分析显示,我国东北地区 GBS 菌株对克林霉素耐药率最高,为 74.3%(95% CI: 69.4%~79.3%),其次是西北地区和西南地区,分别为 65.1% 和 61.5%(95% CI: 62.4%~67.8%, 95% CI: 59.2%~63.7%),华北地区 GBS 耐药率最低,为 33.6%(95% CI: 30.7%~36.4%)^[4,35]。且有研究指出,与引起侵袭性疾病的菌株相比,定植菌株的耐药性明显更高^[36]。

一项研究中 26 个国家和地区的研究提供了病原菌感染数据,其中 9 个实验室收集了 GBS 感染数据,并将 2020 年的感染数据与 2018、2019 年数据相对比,发现新发传染病疫情后并未增加侵袭性 GBS 的感染风险^[37]。一项来自巴西的研究指出,虽然在新发传染病疫情前后的 GBS 易感性没有发现显著

差异,但在大流行期间观察到红霉素和四环素的耐药率呈上升趋势,这可能与大环内酯类药物在很多国家或地区作为治疗新发传染病的第二大处方药有关^[38]。综合来看,世界范围内的 GBS IAP 方案面临着抗生素耐药增加的风险。

总的来说,目前 IAP 治疗存在以下 3 个问题:第一,若孕晚期 GBS 筛查结果未知,IAP 的应用则存在不及时性;第二,对难以预见的早产和急产孕妇会出现应用不及时的情况;第三,抗生素的耐药情况日益突出。虽然分娩前及分娩时使用抗生素预防降低了早发型新生儿感染的发生率,但这些措施并不能预防妊娠早期可能发生的逆行性感染以及其导致的早产、死产和晚发型新生儿感染^[13,39]。虽然普遍筛查后采用 IAP 给药在预防 GBS-EOD 方面非常有效,但有关研究显示,21 世纪初 GBS-EOD 的发病率明显下降,之后趋于平稳^[21],到达一定瓶颈,且 IAP 并不能很有效地预防 GBS-LOD。另有研究指出,61% 的 GBS-EOD 足月婴儿母亲 GBS 筛查结果为阴性,这表明在筛查试验后和分娩之间发生了 GBS 定植,或者筛查结果为假阴性^[35]。母乳中也可培养得到 GBS,并可通过母乳喂养传给婴儿,增加其患 GBS-LOD 及复发的风险。但目前尚不清楚这种感染是由于婴儿吸吮的乳汁受到污染,还是由于婴儿口腔到母乳的逆行感染所致。目前,与母乳相关的 GBS-LOD 的预防和管理尚未建立共识^[40]。

虽然快速有效的筛查手段和规范的抗生素使用可以减少临床抗生素耐药情况的发生,但目前 IAP 策略在降低宫内 GBS 感染及 GBS 相关早产、死胎,预防新生儿 GBS-LOD 方面仍存在明显不足,后续 GBS 相关疫苗的研制及临床应用或许可以弥补现阶段的不足。

3.2 GBS 疫苗研制

现已有研究表明,针对 GBS 的免疫球蛋白 G 抗体可以透过胎盘传给新生儿^[41],GBS 疫苗的研制可能是未来预防新生儿 GBS 感染的一个发展方向。世界卫生组织(World Health Organization, WHO) 2016 年专门就开发孕产妇免疫疫苗进行磋商后,宣布迫切需要一种 GBS 疫苗,以保护全球婴儿的健康和生命^[42]。根据 2015 年全球疾病估计建立的模型预测,GBS 疫苗的有效率为 80%,孕产妇覆盖率为 90% 的 GBS 疫苗可以预防世界上 107 000 名婴儿死亡和死产^[22]。另一项研究对比了 1980—2010 年不同血清型在欧洲、美洲、非洲、西太平洋地区和东地中海地区的分布情况,发现并没有太大变化^[43];且孕产妇 GBS 病、孕母定植和新生儿 GBS-EOD 中 GBS

血清型分布相似^[14],这些使得疫苗的研制更具可行性。

从卫生经济学的角度出发,普及 GBS 疫苗意义重大。美国一项以人口为基础的经济分析得出以下结论:有 80% 的孕妇接种疫苗,就可以减少在 34 周及以后出生的婴儿中 80% 的病例,相当于每年预防约 4 100 例新生儿病例的发生,净节省 1.31 亿美元^[44]。南非的一项研究也得出类似结论,根据 WHO 的指导方针,孕妇接种 GBS 疫苗将具有很高的成本效益^[45]。

一种有效的疫苗需要针对目前 90% 以上的侵袭性疾病分离株,需克服 GBS 荚膜类型的多样性或是针对蛋白质表达的多态性和患病率^[46-47]。目前在研的疫苗主要分为 2 种:第一种是针对大多数致病血清型设计的多价 CPS 结合疫苗,另一种是蛋白质亚单位疫苗^[48]。Bianchi-Jassir 等^[49]认为,CPS 蛋白结合疫苗可以针对大多数致病血清型,因此,其有可能预防 95% 的产妇 GBS 侵袭性病例,99% 的 GBS 相关性死产,以及 99% 的新生儿 GBS。

I a、I b 和 III 血清型是世界范围内主要的 GBS 定植类型。目前基于 I a、I b 和 III 血清型的三价 GBS 结合疫苗的安全性和免疫原性已在 I 期和 II 期试验中进行了评估,并对 III 期试验进行了考虑^[50-55]。此外,目前 GBS 六价疫苗在研(包含血清型 I a、I b、II、III、IV 和 V),若研制成功可使得约 98% 的 GBS 侵袭性感染患者受益^[56]。

在蛋白疫苗亚单位疫苗研究领域,Fisher 等^[57]于 2021 年发表了一种 GBS 蛋白亚单位疫苗(a protein GBS vaccine based on the highly immunogenic N-terminal domains, GBS-NN)的一期临床试验。GBS-NN 由 2 种普遍存在的 GBS α 样表面蛋白的 n 端结构域组成的融合蛋白衍生而来,即 α C 和 Rib。编码 α C 和 Rib 的基因相对保守,存在于美国 70% 以上的 GBS 侵袭性分离株中^[58]。研究者在报告中指出 GBS-NN 的疫苗在 240 名健康成年女性的队列研究中被证明是安全且具有免疫原性的^[57]。

3.3 其他辅助防治措施

除了 GBS 疫苗及 IAP 策略外,也有其他一些治疗方案可降低 GBS 定植。比如:阴道炎会增加女性 GBS 定植的风险,可采取益生菌干预,通过酸化、免疫调节和黏附等机制对 GBS 产生拮抗作用。一项临床试验的荟萃分析结果显示,益生菌是一种中等有效的干预措施,可减少产前 GBS 定植^[59]。在抗生素治疗期间也可使用益生菌以减少抗生素相关性腹泻,但每次益生菌的使用要间隔 2~4 h^[60]。有研究显示,大蒜对于治疗 GBS 感染也有帮助^[61]。这些或许都可以成为临床上的辅助治疗方式。

综上所述,孕妇 GBS 筛查及分娩时应用抗生素预防促进了世界范围内新生儿死亡率的降低。在美国,国家产时抗生素预防策略的实施使得 GBS-EOD 的发生率降低了超过 80%,从 20 世纪 90 年代的每千名活产新生儿 1.8 名 GBS-EOD 患者下降到 2015 年的每千名活产新生儿 0.23 名患者^[62]。解决 GBS 围产期定植的全球负担已被列入 WHO 议程,该议程确定的目标包括^[63]:第一,到 2023 年,完成 GBS 传播和风险因素的完整研究;第二,到 2026 年,除了为 GBS 定植和感染的诊断提供有效和可获得的方案外,至少获得 1 种许可用于怀孕期间免疫的疫苗;第三,到 2030 年,在至少 80% 的国家实施这些措施。随着 GBS 疫苗的不断研究与应用,孕期 GBS 疫苗接种或将成为预防孕产妇和新生儿侵袭性 GBS 病的有效手段,结合规范、有效的筛查及产时抗生素预防,有望大幅减少孕产妇和新生儿的 GBS 感染,且 GBS 疫苗的广泛接种也可使其他非妊娠高危人群获益。

参考文献

- [1] Ding Y, Wang Y, Hsia Y, et al. Systematic review and meta-analyses of incidence for group B *Streptococcus* disease in infants and antimicrobial resistance, China [J]. *Emerg Infect Dis*, 2020, 26(11): 2651-2659.
- [2] American Congress of Obstetricians and Gynecologists. Prevention of group B *Streptococcal* early-onset disease in newborns: ACOG committee opinion summary, Number 797 [J]. *Obstet Gynecol*, 2020, 135(2): 489-492.
- [3] Russell NJ, Seale AC, O'driscoll M, et al. Maternal colonization with group B *Streptococcus* and serotype distribution worldwide: systematic review and meta-analyses[J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 65(Suppl 2): S100-S111.
- [4] Wang J, Zhang Y, Lin M, et al. Maternal colonization with group B *Streptococcus* and antibiotic resistance in China: systematic review and meta-analyses[J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2023, 22(1): 5.
- [5] Doran KS, Nizet V. Molecular pathogenesis of neonatal group B *Streptococcal* infection: no longer in its infancy[J]. *Mol Microbiol*, 2004, 54(1): 23-31.
- [6] Hanna M, Noor A. *Streptococcus* group B [EB/OL]. (2023-01-26)[2023-11-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553143/>.
- [7] Kwatra G, Adrian PV, Shiri T, et al. Serotype-specific acquisition and loss of group B *Streptococcus* recto-vaginal colonization in late pregnancy[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e98778.
- [8] Mohamed I, Zakeer S, Azab M, et al. Changes in vaginal microbiome in pregnant and nonpregnant women with bacterial vaginosis: toward microbiome diagnostics?[J]. *OMICS*, 2020, 24(10): 602-614.
- [9] Gopal Rao G, Hiles S, Bassett P, et al. Differential rates of group B *Streptococcus* (GBS) colonisation in pregnant women in a racially diverse area of London, UK: a cross-sectional study[J]. *BJOG*, 2019, 126(11): 1347-1353.
- [10] Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(Suppl): S4680-S4687.
- [11] Graux E, Hites M, Martiny D, et al. Invasive group B *Streptococcus* among non-pregnant adults in Brussels-capital region, 2005 – 2019[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2021, 40(3): 515-523.
- [12] Huang J, Lin XZ, Zhu Y, et al. Epidemiology of group B *Streptococcal* infection in pregnant women and diseased infants in mainland China[J]. *Pediatr Neonatol*, 2019, 60(5): 487-495.
- [13] Center for Disease Control and Prevention. Perinatal group B *Streptococcal* disease after universal screening recommendations--United States, 2003 – 2005 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2007, 56(28): 701-705.
- [14] Madrid L, Seale AC, Kohli-Lynch M, et al. Infant group B *Streptococcal* disease incidence and serotypes worldwide: systematic review and meta-analyses[J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 65(Suppl 2): S160-S172.
- [15] Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE, et al. Management of neonates born at ≥ 35 0/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis[J]. *Pediatrics*, 2018, 142(6): e20182894.
- [16] Puopolo KM, Draper D, Wi S, et al. Estimating the probability of neonatal early-onset infection on the basis of maternal risk factors[J]. *Pediatrics*, 2011, 128(5): e1155-e1163.
- [17] Mokdad AH, Forouzanfar MH, Daoud F, et al. Global burden of diseases, injuries, and risk factors for young people's health during 1990 – 2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013[J]. *Lancet*, 2016, 387(10036): 2383-2401.
- [18] Digiulio DB, Romero R, Amogan HP, et al. Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during preterm labor: a molecular and culture-based investigation[J]. *PLoS One*, 2008, 3(8): e3056.
- [19] Han YW, Shen T, Chung P, et al. Uncultivated bacteria as etiologic agents of intra-amniotic inflammation leading to preterm birth[J]. *J Clin Microbiol*, 2009, 47(1): 38-47.

- [20] Bianchi-Jassir F, Seale AC, Kohli-Lynch M, et al. Pre-term birth associated with group B *Streptococcus* maternal colonization worldwide: systematic review and meta-analyses[J]. Clin Infect Dis, 2017, 65(Suppl 2): S133-S142.
- [21] 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.
- [22] Seale AC, Bianchi-Jassir F, Russell NJ, et al. Estimates of the burden of group B *Streptococcal* disease worldwide for pregnant women, stillbirths, and children[J]. Clin Infect Dis, 2017, 65(Suppl 2): S200-S219.
- [23] Hasperhoven GF, Al-Nasiry S, Bekker V, et al. Universal screening versus risk-based protocols for antibiotic prophylaxis during childbirth to prevent early-onset group B *Streptococcal* disease: a systematic review and meta-analysis[J]. BJOG, 2020, 127(6): 680-691.
- [24] Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, et al. Prevention of perinatal group B *Streptococcal* disease. Revised guidelines from CDC[J]. MMWR Recomm Rep, 2002, 51(RR-11): 1-22.
- [25] 中华医学会围产医学分会, 中华医学会妇产科学分会产科学组. 预防围产期 B 族链球菌病(中国)专家共识[J]. 中华围产医学杂志, 2021, 24(8): 6.
- [26] Helmig RB, Gertsen JB. Diagnostic accuracy of polymerase chain reaction for intrapartum detection of group B *Streptococcus* colonization[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2017, 96(9): 1070-1074.
- [27] Helmig RB, Gertsen JB. Intrapartum PCR-assay for detection of group B *Streptococci* (GBS)[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X, 2019, 4: 100081.
- [28] Sultan P, Segal S. Epidural-related maternal fever: still a hot topic, but what are the burning issues?[J]. Anesth Analg, 2020, 130(2): 318-320.
- [29] Russell NJ, Seale AC, O'sullivan C, et al. Risk of early-onset neonatal group B *Streptococcal* disease with maternal colonization worldwide: systematic review and meta-analyses[J]. Clin Infect Dis, 2017, 65(Suppl 2): S152-S159.
- [30] Boyer KM, Gadzala CA, Kelly PD, et al. Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B *Streptococcal* early-onset disease. III. Interruption of mother-to-infant transmission[J]. J Infect Dis, 1983, 148(5): 810-816.
- [31] Boyer KM, Gotoff SP. Prevention of early-onset neonatal group B *Streptococcal* disease with selective intrapartum chemoprophylaxis[J]. N Engl J Med, 1986, 314(26): 1665-1669.
- [32] Weeks JW, Myers SR, Lasher L, et al. Persistence of penicillin G benzathine in pregnant group B *Streptococcus* carriers[J]. Obstet Gynecol, 1997, 90(2): 240-243.
- [33] Peng L, Fu J, Ming Y, et al. The long-term efficacy of STN vs GPi deep brain stimulation for Parkinson disease: a meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(35): e12153.
- [34] Turrentine MA, Greisinger AJ, Brown KS, et al. Duration of intrapartum antibiotics for group B *Streptococcus* on the diagnosis of clinical neonatal sepsis[J]. Infect Dis Obstet Gynecol, 2013, 2013: 525878.
- [35] 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.
- [36] Jones S, Newton P, Payne M, et al. Epidemiology, antimicrobial resistance, and virulence determinants of group B *Streptococcus* in an Australian setting[J]. Front Microbiol, 2022, 13: 839079.
- [37] Brueggemann AB, Jansen Van Rensburg MJ, Shaw D, et al. Changes in the incidence of invasive disease due to streptococcus pneumoniae, haemophilus influenzae, and neisseria meningitidis during the COVID-19 pandemic in 26 countries and territories in the invasive respiratory infection surveillance initiative: a prospective analysis of surveillance data[J]. Lancet Digit Health, 2021, 3(6): e360-e370.
- [38] Costa NS, Rio-Tinto A, Pinto IBF, et al. Changes in group B *Streptococcus* colonization among pregnant women before and after the onset of the COVID-19 pandemic in Brazil[J]. Pathogens, 2022, 11(10): 1104.
- [39] Vornhagen J, Adams Waldorf KM, Rajagopal L. Perinatal group B *Streptococcal* infections: virulence factors, immunity, and prevention strategies[J]. Trends Microbiol, 2017, 25(11): 919-931.
- [40] Miselli F, Creti R, Lugli L, et al. Group B *Streptococcus* late-onset neonatal disease: an update in management and prevention[J]. Pediatr Infect Dis J, 2022, 41(6): e263-e266.
- [41] Le Doare K, Jarju S, Darboe S, et al. Risk factors for group B *Streptococcus* colonisation and disease in Gambian women and their infants[J]. J Infect, 2016, 72(3): 283-294.
- [42] Kobayashi M, Schrag SJ, Alderson MR, et al. WHO consultation on group B *Streptococcus* vaccine development: report from a meeting held on 27 – 28 April 2016 [J]. Vaccine, 2019, 37(50): 7307-7314.
- [43] Edmond KM, Kortsalioudaki C, Scott S, et al. Group B *Streptococcal* disease in infants aged younger than 3 months: systematic review and meta-analysis[J]. Lancet, 2016, 387(10022): 1031-1040.

- 2012, 379(9815): 547-556.
- [44] Mohle-Boetani JC, Schuchat A, Plikaytis BD, et al. Comparison of prevention strategies for neonatal group B *Streptococcal* infection. A population-based economic analysis[J]. *JAMA*, 1993, 270(12): 1442-1448.
- [45] Kim SY, Russell LB, Park J, et al. Cost-effectiveness of a potential group B *Streptococcal* vaccine program for pregnant women in South Africa[J]. *Vaccine*, 2014, 32(17): 1954-1963.
- [46] 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*, 2019, 37(50): 7391-7393.
- [47] Lin SM, Zhi Y, Ahn KB, et al. Status of group B *Streptococcal* vaccine development[J]. *Clin Exp Vaccine Res*, 2018, 7(1): 76-81.
- [48] Nuccitelli A, Rinaudo CD, Maione D. Group B *Streptococcus* vaccine: state of the art[J]. *Ther Adv Vaccines*, 2015, 3(3): 76-90.
- [49] Bianchi-Jassir F, Paul P, To KN, et al. Systematic review of group B *Streptococcal* capsular types, sequence types and surface proteins as potential vaccine candidates[J]. *Vaccine*, 2020, 38(43): 6682-6694.
- [50] Melin P, Efstratiou A. Group B *Streptococcal* epidemiology and vaccine needs in developed countries[J]. *Vaccine*, 2013, 31(Suppl 4): S31-S42.
- [51] Donders GG, Halperin SA, Devlieger R, et al. Maternal immunization with an investigational trivalent group B *Streptococcal* vaccine: a randomized controlled trial[J]. *Obstet Gynecol*, 2016, 127(2): 213-221.
- [52] Heyderman RS, Madhi SA, French N, et al. Group B *Streptococcus* vaccination in pregnant women with or without HIV in Africa: a non-randomised phase 2, open-label, multicentre trial[J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(5): 546-555.
- [53] Kobayashi M, Vekemans J, Baker CJ, 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.
- [54] Leroux-Roels G, Maes C, Willekens J, et al. A randomized, observer-blind phase Ib study to identify formulations and vaccine schedules of a trivalent group B *Streptococcus* vaccine for use in non-pregnant and pregnant women[J]. *Vaccine*, 2016, 34(15): 1786-1791.
- [55] Madhi SA, Cutland CL, Jose L, et al. Safety and immunogenicity of an investigational maternal trivalent group B *Streptococcus* vaccine in healthy women and their infants: a randomised phase 1b/2 trial[J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(8): 923-934.
- [56] Dauby N. Vaccination for the prevention of group B *Streptococcus* infection in nonpregnant adults[J]. *JAMA Intern Med*, 2019, 179(7): 998-999.
- [57] Fischer P, Pawlowski A, Cao D, et al. Safety and immunogenicity of a prototype recombinant alpha-like protein subunit vaccine (GBS-NN) against group B *Streptococcus* in a randomised placebo-controlled double-blind phase 1 trial in healthy adult women[J]. *Vaccine*, 2021, 39(32): 4489-4499.
- [58] Mcgee L, Chochua S, Li Z, et al. Multistate, population-based distributions of candidate vaccine targets, clonal complexes, and resistance features of invasive group B *Streptococci* within the United States, 2015 – 2017[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 72(6): 1004-1013.
- [59] Hanson L, Vandevusse L, Malloy E, et al. Probiotic interventions to reduce antepartum group B *Streptococcus* colonization: a systematic review and meta-analysis[J]. *Midwifery*, 2022, 105: 103208.
- [60] Boyanova L, Mitov I. Coadministration of probiotics with antibiotics: why, when and for how long?[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2012, 10(4): 407-409.
- [61] Torres KAM, Lima S, Torres LMB, et al. Garlic: an alternative treatment for group B *Streptococcus*[J]. *Microbiol Spectr*, 2021, 9(3): e0017021.
- [62] Nanduri SA, Petit S, Smelser C, et al. Epidemiology of invasive early-onset and late-onset group B *Streptococcal* disease in the United States, 2006 to 2015: multistate laboratory and population-based surveillance [J]. *JAMA Pediatr*, 2019, 173(3): 224-233.
- [63] Venkatesan P. Defeating meningitis by 2030: the WHO roadmap[J]. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21(12): 1635.