

综述

婴儿晚发型B族链球菌感染及其预防的研究进展

李一白¹, 崔瑞及², 高珊², 胡嘉晋³, 郭晓英⁴

1. 中国医科大学第一临床学院, 沈阳 110122; 2. 辽宁省沈阳市妇幼保健院新生儿科, 沈阳 110014; 3. 辽宁省肥胖与糖脂代谢性疾病重点实验室/中国医科大学健康科学研究院, 沈阳 110122; 4. 中国医科大学公共卫生学院, 沈阳 110122

[摘要] B族链球菌 (group B *Streptococcus*, GBS) 是革兰阳性链球菌家族的主要成员, 在新生儿和小婴儿感染谱中占有重要地位。出生<7 d的新生儿发生的GBS感染被称为GBS早发型病 (GBS early-onset disease, GBS-EOD), 7~89 d的新生儿和婴儿发生的GBS感染被称为GBS晚发型病 (GBS late-onset disease, GBS-LOD)。随着产时抗生素的预防性使用, 新生儿GBS-EOD发生率大幅下降, 然而GBS-LOD却没有获得很好的预防控制效果, 给临床诊疗和护理带来压力和挑战。虽然GBS传播引发新生儿和婴儿患病的具体机制还没有被完全阐明, 但研究已发现母体GBS定植、产妇的特征 (如年龄、体质量和种族)、早产、多胞胎中有GBS感染, 以及暴露于人类免疫缺陷病毒环境等是导致GBS-LOD的危险因素。接种疫苗、调节肠道微生态、补充乳铁蛋白作为预防母婴GBS感染的措施在不断发展完善中。此外, 加强孕产妇保健和健康教育、强化看护者的手卫生意识、做好环境和设备的消毒工作、实施隔离等常规感染控制策略在预防GBS-LOD中也发挥了重要作用。该文综述了婴儿GBS-LOD的流行病学特征、传播方式、危险因素及预防措施, 以期帮助临床医护人员提高对疾病的认识和临床实践能力。

[关键词] 婴儿; 晚发型; B族链球菌; 感染; 预防

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2024.08.014 **[中图分类号]** R725.1 **[文献标志码]** A

Research progress in late-onset group B *Streptococcus* infection in infants and its preventionLI Yibai¹, CUI Ruiji², GAO Shan², HU Jiajin³, GUO Xiaoying⁴

1. The First Hospital of China Medical University, Shenyang 110122, China; 2. Department of Neonatology, Shenyang Maternity and Child Health Hospital, Liaoning Province, Shenyang 110114, China; 3. Key Laboratory of Obesity and Glucose, Lipid Associated Metabolic Diseases of Liaoning Province/Health Sciences Institute, China Medical University, Shenyang 110122, China; 4. School of Public Health, China Medical University, Shenyang 110122, China

[Abstract] Group B *Streptococcus* (GBS) is a major member of the Gram-positive *Streptococcus* family, which occupies a dominant position in the infection spectrum of newborns and young infants. GBS infections occurring 0–6 days after birth are called GBS early-onset disease (GBS-EOD), and those occurring 7–89 days are called GBS late-onset disease (GBS-LOD). With the use of intrapartum antibiotic prophylaxis, the incidence of neonatal GBS-EOD has declined without a notable impact on GBS-LOD, which brings great pressure and challenge to clinical diagnosis and nursing work. However, the specific mechanisms by which GBS transmission triggers illness in newborns and young infants are not fully elucidated. Some factors, such as maternal GBS colonization, maternal characteristics (age, weight and ethnicity), preterm birth, GBS infection in multiple births, and exposure to human immunodeficiency virus, have been identified as risk factors for GBS-LOD. To prevent maternal and infant GBS infection, some measures, such as vaccination of pregnant women, gut microbiota regulation and lactoferrin supplementation, are developing. In addition, strengthening maternal health care and health education, along with some other conventional infection control strategies (including enhancing hand hygiene awareness among caregivers and making good disinfection of the environment and equipment) is also effective in the prevention of GBS-LOD. This review elaborates the prevalence, transmission, risk factors and prevention of GBS-LOD in infants, aiming to improve the understanding and clinical practice ability of the medical staff.

[Key words] infant; late-onset; group B *Streptococcus* (GBS); infection; prevention

[基金项目] 国家自然科学基金 (82103860); 辽宁省大学生创新训练项目 (S202310159023)。

[作者简介] 李一白 (2003—), 女, 学士; 电子信箱: 2842219504@qq.com。

[通信作者] 郭晓英, 电子信箱: guoxy@cmu.edu.cn。

[Funding Information] National Natural Science Foundation of China (82103860); Undergraduate Innovative Training Program of Liaoning Province (S202310159023).

[Corresponding Author] GUO Xiaoying, E-mail: guoxy@cmu.edu.cn.



B族链球菌 (group B *Streptococcus*, GBS) 又称为无乳链球菌, 是革兰阳性链球菌家族的主要成员, 在新生儿和小婴儿感染谱中占有重要地位。根据GBS感染的发病时间, 通常将出生<7 d的新生儿发生的GBS感染称为早发型GBS病 (GBS early-onset disease, GBS-EOD), 而将出生7~89 d的新生儿和小婴儿发生的GBS感染称为晚发型GBS病 (GBS late-onset disease, GBS-LOD)。近些年, 随着产时抗生素的预防性使用, GBS-EOD得到有效控制, 但这一措施对GBS-LOD的预防控制效果不理想^[1], 给临床诊疗和护理工作带来压力和挑战。随着儿童感染性疾病研究的不断深入, 婴儿期GBS-LOD越来越引起人们的重视。本文从GBS-LOD在婴儿中的流行病学特征、传播方式、危险因素及预防策略4个方面进行综述, 旨在为GBS-LOD的综合管理和制订相关公共卫生干预策略提供依据。

1 流行病学特征

据统计数据显示, 全球活产儿GBS感染的发病率为0.49/1 000, 其中GBS-LOD为0.26/1 000, GBS-LOD患儿的病死率为7.0%^[2]。因卫生资源分布不均衡, 世界范围内GBS的流行情况差异较大, 其中撒哈拉以南的非洲地区最为严重, 全球近一半的GBS相关死亡发生在该地区^[1]。JI等^[3]于2016年5月—2017年12月在中国东北、北部、西部、东部、中部和南部的哨点医院开展了一项多中心调查, 结果显示, 活产儿GBS感染的发病率为0.31/1 000, 其中GBS-LOD为0.13/1 000, 病死率为2.3%。DING等^[4]分析了2000—2018年发表的64项中国研究的数据。与上一个的研究相比, 该研究纳入的研究范围更广, 除大陆/内地外, 还将我国台湾、香港和澳门的研究纳入。该研究分析结果显示, 我国活产儿GBS感染的总发病率高于全球平均水平, 为0.55/1 000; 其中GBS-LOD为0.18/1 000, GBS-LOD患儿的病死率为4.0%。

根据菌体表面荚膜多糖种类的不同, 目前已被识别的GBS血清型多达10种, 分别为I a、I b和II~IX; 全球97%的小婴儿侵袭性GBS感染是由I a、I b、II、III、V和VI型引起的^[2]。其中, 血清型III是引起婴儿GBS病的主要类型。全球有近一半的GBS-EOD患儿和73.0%的GBS-LOD患儿感染血清型

III^[2], 美国约有56%的GBS-LOD患儿感染血清型III^[5]。有学者分析比较我国南部地区GBS-EOD和GBS-LOD患儿的血清型, 结果显示常见的血清型有I a、I b、II、III和V, GBS-EOD和GBS-LOD的血清型分布基本一致, 均以III型最多见, 其次为I a和I b型^[6]。

2 传播方式

垂直传播是最常见的GBS-LOD的传播方式。GBS常定植于成人的消化道和泌尿生殖道, 可通过母体传播给婴儿^[7]。但是母乳喂养是否与GBS-LOD风险增加有关, 目前还未得到一致性结论^[8-9]。一部分观点认为, 母乳喂养可能会导致GBS反复传播给新生儿, 这会促使GBS在新生儿肠道内易位和侵入其血液系统。另有观点认为, 母乳中含有免疫调节和抗菌作用的分泌型免疫球蛋白 (secretory immunoglobulin A, sIgA), 以及GBS特异性IgG, 在保护婴儿免受感染方面发挥关键作用。

此外, 水平传播在婴儿GBS-LOD中的作用不容忽视。人们已经认识到, 垂直传播不是GBS-LOD唯一的感染方式, GBS的母婴传播可在分娩后持续数周。然而, 并非所有GBS-LOD患儿都与母体定植有关, 除母亲以外的其他感染源 (如接触GBS污染的环境、婴儿的看护者和社区医疗工作者等) 也可能是导致小婴儿发病的原因^[10]。在婴儿被娩出时或出生后, 来自母体或其他来源的GBS定植在婴儿皮肤黏膜表面, 一旦GBS克服上皮屏障和先天细胞免疫的防御, 即可能诱发GBS-LOD。曾有学者分析新生儿重症监护室GBS-LOD爆发的原因, 认为患儿间隔空间过小、工作人员和家属的手部卫生执行不规范、患儿共用的某些医疗设备消毒不彻底等是造成GBS水平传播的因素^[11]。这些因素在预防社区的GBS水平传播时也同样值得关注。

GBS-LOD的传播机制目前尚未被完全阐明。研究人员利用围产期和出生后GBS定植的小鼠模型, 观察到GBS消化道定植的动力学以及GBS侵袭性疾病的演变历程, 成功地模拟了GBS-LOD的水平和垂直传播过程^[12]。然而, 从婴儿黏膜免疫和局部微生物水平来看, 哪些特定因素促使GBS克服上皮屏障和细胞先天免疫而导致GBS-LOD, 仍然是亟待解决的问题。

3 GBS-LOD的危险因素

3.1 母体GBS定植

胃肠道和泌尿生殖道黏膜是GBS定植于人体的主要部位^[13]。据美国儿科学会传染病委员会2021—2024年报告^[14]显示,全球有15%~35%的孕妇发生无症状阴道、直肠定植。研究^[15]已证实,母体GBS菌尿是GBS定植的重要标志,检测结果阳性提示应及时对此类患者进行抗生素治疗。流行病学调查已确定母体GBS阳性是婴儿GBS-LOD的危险因素^[16]。新生儿可通过体液、黏膜、呼吸道等多种途径感染与产妇相同的GBS菌株^[17]。TOYOFUKU等^[18]曾追踪监测婴儿出生后1周和1个月时的GBS定植情况,结果发现带菌产妇所产婴儿的GBS阳性检出率约为非带菌产妇的3倍。

3.2 产妇年龄、体质量和种族

产妇的年龄与婴儿GBS患病的风险可能相关。有调查^[16]显示,年轻产妇(<20岁)GBS阳性的检出率更高,其子女也存在更高的患病风险。值得注意的是,这部分人大多不在GBS筛查和产时抗生素预防性使用的范围内,很容易导致该人群GBS定植情况被低估和婴儿GBS发病的流行。不仅如此,产妇产前肥胖也会影响妊娠期母体GBS定植状况。美国一项队列研究^[19]显示,孕前正常体质量组女性妊娠期GBS定植率为19.3%,超重组、I级肥胖组、II级肥胖组和III级肥胖组的GBS定植率分别为20.8%、23.0%、26.1%和27.7%;该研究结果表明,随着孕前肥胖程度加剧,妊娠期母体GBS定植率增高,两者密切相关。此外,研究还发现,不同种族的GBS定植率有差异。例如,美国的一项研究^[20]结果显示,非洲裔美国人与其他种族相比GBS感染率高,非洲裔产妇其子女GBS阳性率是其他种族的2.142倍。新加坡的一项研究^[21]还发现,相比于GBS-EOD,华裔婴儿更易患GBS-LOD,后者的患病率是前者的27.1倍。

3.3 早产儿

在免疫功能正常的孕妇中,GBS特异性抗体经胎盘转移是新生儿易感性的重要调节因子。孕晚期母体将大量IgG转移给胎儿,尤其怀孕的最后4周是大多数抗体转移的窗口期。新生儿体内GBS特异性母

源抗体水平高,可降低GBS-EOD和GBS-LOD的发病风险。早产儿具有免疫系统发育不成熟、经胎盘转移的母体抗体数量低、肠道通透性增加,以及长期住院易诱发院内感染等特点,这使得早产儿和低体质量婴儿对GBS有较高的易感性^[16]。此外,早产儿出生后频繁接触抗生素、饮用配方奶粉等,均不利于正常肠道菌群建立,因此更易获得GBS-LOD^[22]。相关统计数据显示,胎龄每减少1周,婴儿GBS-LOD的发病风险提高1.34倍^[23]。据调查,2006—2015年美国有41.8%的GBS-LOD患儿为早产儿,且早产儿GBS-LOD的病死率(7.8%)也高于足月儿(3.4%)^[5]。然而,我国学者^[24]和新加坡学者^[21]分别对各自医院分娩的婴儿进行GBS感染相关调查,结果未显示GBS-LOD组比GBS-EOD组的早产比例高,该结果可能受单中心研究样本所限。

3.4 多胞胎中有GBS感染者

有研究^[25]搜集欧洲多国GBS-LOD病例,发现如果多胞胎中的一名婴儿患有GBS病,其同胞发病的风险增高至17%。研究^[25]估计,多胎妊娠产下的婴儿被同胞感染的风险,比因产妇阴道、直肠定植而被感染的风险高约10倍。多胞胎婴儿在垂直或水平感染途径上都有相同的潜在GBS定植的暴露环境,所以其患病风险与单胎婴儿相比大大提高。

3.5 暴露于人类免疫缺陷病毒

研究^[26]发现,暴露于人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)环境的新生儿发生GBS-EOD的风险虽未见增加,但其婴儿期患GBS-LOD的风险却较未暴露于HIV环境的新生儿高4~5倍。与HIV阴性的孕妇相比,虽然人们并未在HIV阳性孕妇中检测到更高的GBS直肠、阴道定植率^[27],但是患有艾滋病的孕产妇免疫力较弱,与正常人相比更易被致病菌感染,因此暴露于该环境中的婴儿更应受到关注。

4 预防措施

4.1 接种疫苗

疫苗是对抗传染性疾病最有力的手段。由于婴儿的GBS感染主要来自母体传播,因而孕妇接种疫苗成为首选的预防措施。妊娠中期或晚期似乎是孕妇接

种疫苗的最佳时机,既可以降低致畸的风险,也可以确保其在分娩前有足够的抗体^[28-29]。动物实验^[12]表明,孕鼠接种GBS全细胞灭活疫苗后,机体会产生内源性特异性IgG,并经胎盘转移给仔鼠,可减少新生幼鼠GBS-LOD的发生,并降低死产或早产风险。相关人群研究^[30]也证实,婴儿患GBS病的风险随母体IgG水平的增加而降低,这从另一个侧面说明孕妇接种疫苗的可行性。因此,近些年陆续开发了多种GBS疫苗。

4.1.1 荚膜多糖疫苗 荚膜多糖(capsular polysaccharide, CPS)是GBS重要的毒力因子,与激发保护性免疫反应有关。CPS可以防止GBS被免疫细胞吞噬,有助于其逃避宿主的免疫防御机制^[31]。CPS疫苗是GBS的第1代疫苗。由于CPS的免疫原性与免疫反应性普遍较低,且为胸腺非依赖性抗原,刺激机体免疫系统后产生的大多数抗体不能通过胎盘,并且为胎儿提供的保护时效短,因此,在胎儿出生后对GBS-LOD很难起到保护作用。

4.1.2 CPS结合疫苗 CPS结合疫苗是第2代GBS疫苗,与CPS疫苗相比增加了适当修饰。在健康成人中,血清型I a、I b和Ⅲ的三价结合疫苗主要诱导IgG抗体的产生并可使其转移至胎盘;此抗体在胎儿出生后可存留于血清中长达2个月,与CPS疫苗相比具有更强的免疫原性^[32]。正在开发的六价GBS CPS结合疫苗以CRM197为蛋白载体,覆盖I a、I b、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ和Ⅴ共6种血清型,相关临床试验已在未怀孕的健康成人中完成,结果显示人类对该疫苗具有良好的耐受性和免疫效应^[33]。尽管多价结合疫苗在生产、安全性和免疫原性方面取得满意效果,但类似的结合疫苗(包括b型流感嗜血杆菌、脑膜炎球菌和肺炎球菌结合疫苗)可能对其有免疫干扰,并且可能影响血清型之间的免疫反应,进而会对多价结合疫苗的免疫效果造成影响。另外,不同地理区域之间或同一区域内血清型分布尚待进一步研究论证。

4.1.3 蛋白疫苗 研究者对GBS进行蛋白质组学分析,发现Rib蛋白是GBS中含量最多的表面蛋白^[34],Alp蛋白的某些结构域可能与其显示出高度的序列相似性,这为它们与同一宿主的受体相互作用和交叉保护免疫提供了结构基础^[35]。GBS表面的蛋白成分存在多样性,不同血清型的菌株表面蛋白成分差异较大,即使相同血清型的菌株其表面蛋白成分也各有不同。因此,仅含有一种蛋白的疫苗对GBS菌株感染

的预防效果不佳。当前,人们正致力于研制含有多种GBS表面蛋白的组合疫苗。

4.2 调节肠道微生态

已有研究^[36]证实,纯母乳喂养的同时补充乳酸菌和双歧杆菌组合的益生元可以降低早产儿GBS-LOD的患病风险。早产是导致新生儿GBS-LOD的危险因素之一。早产儿大多经剖宫产出生,多数24 h内接受抗生素治疗,并常常采用人工喂养方式。长时间使用抗生素不仅会导致新生儿对某些二线抗生素耐药^[37],更会改变生命最初2~3年内的肠道微生物群,干扰肠道微生态,导致患病风险升高^[38]。益生元具有多种健康益处,为减少水平和垂直传播,孕妇口服益生菌也可能是限制或消除GBS定植的一种方法。但由于现有研究设计的原因,如样本量低、妊娠期人群招募时间晚、干预时间短、益生菌剂量不足等因素,目前研究还未在人群干预中得到确切结论。

4.3 补充乳铁蛋白

乳铁蛋白是一种有多种生物活性的铁结合糖蛋白,是哺乳动物乳汁中最主要的乳清蛋白之一,具有强大的抗感染、抗炎、免疫调节、组织生长和再生特性,以及益生元活性。鉴于乳铁蛋白在应答GBS感染的宿主免疫反应和抗菌活性方面发挥着重要的中介作用,人们已尝试用肠内补充乳铁蛋白的方式来预防或减轻与GBS相关的感染。一项meta分析^[39]提供的证据显示,肠内补充乳铁蛋白可降低早产儿发生GBS-LOD的风险;然而,该研究的作者也提出由于搜集到的临床试验结果存在诸多不一致,且存在异质性和偏倚,因此尚需要进一步研究证实补充乳铁蛋白对GBS-LOD的预防作用。

4.4 其他方法

考虑到引发GBS-LOD的一些因素均与孕产妇有关,如母体GBS定植、孕前肥胖、早产等均是可控和预防的,因此,做好孕产妇保健和健康教育工作显得尤为重要。对于早产儿、低出生体质量儿和多胞胎等高危患儿,除了以上措施之外,强化看护者的手卫生意识、做好环境和设备的消毒工作、实施隔离等常规感染控制策略也发挥重要作用。例如,如果双胞胎中的一个发展为GBS-LOD,而另一个的发病时间间隔尚无规律可循,此时对尚未发病者进行预防性抗

生素治疗是不合理的。这时应加强患儿父母和看护者的教育,做好消毒、隔离和手卫生工作可以有效避免GBS水平传播。

5 结语

综上所述,GBS是导致新生儿和小婴儿严重细菌感染,甚至死亡的主要病原体。研究人员应与临床医护加强合作,积极开展多领域研究,深入理解GBS如何克服上皮屏障和先天免疫导致GBS-LOD的具体机制,从而指导相关药物的研发和临床实践。GBS-LOD的预防措施还在不断探索中,目前尚未得出哪种预防措施更适用于某个高危因素,或者多种措施联用是否效果更好。一些常规的感染控制措施和健康教育对预防GBS-LOD水平传播很关键。母体是婴儿感染GBS-LOD的主要来源,因此护理人员在对婴儿进行各项操作时应规范执行,避免造成水平传播。在做好围产期保健的同时,接种疫苗是当前最有可能通过母体免疫预防婴儿GBS垂直感染的措施。随着

对GBS认识的加深,安全高效的GBS疫苗被陆续研发,相应的预防措施也在不断完善,GBS-LOD必定能得到很好的控制和预防,有助于儿童健康成长。

利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors disclose no relevant conflict of interests.

作者贡献/Authors' Contributions

李一白和崔瑞及参与论文构思并撰写论文初稿,胡嘉晋和郭晓英指导文章撰写,李一白、高珊和郭晓英负责论文审阅和修订。所有作者均阅读并同意最终稿件的提交。

LI Yibai and CUI Ruiji contributed to the conceptualization of the paper and drafted the initial manuscript. HU Jiajin and GUO Xiaoying provided guidance on the writing. LI Yibai, GAO Shan and GUO Xiaoying were responsible for reviewing and revising the paper. All the authors have read the last version of paper and consented for submission.

- Received: 2024-02-23
- Accepted: 2024-07-05
- Published online: 2024-08-28

参 考 文 献

- [1] GONÇALVES B P, PROCTER S R, PAUL P, et al. Group B *Streptococcus* infection during pregnancy and infancy: estimates of regional and global burden[J]. *Lancet Glob Health*, 2022, 10(6): e807-e819.
- [2] MADRID L, SEALE A C, 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.
- [3] JI W J, LIU H Y, MADHI S A, et al. Clinical and molecular epidemiology of invasive group B *Streptococcus* disease among infants, China[J]. *Emerg Infect Dis*, 2019, 25(11): 2021-2030.
- [4] DING Y J, WANG Y J, 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.
- [5] NANDURI S A, 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.
- [6] ZHU Y, WU J Y, ZHENG X Y, et al. Etiological serotype and genotype distributions and clinical characteristics of group B *Streptococcus*-inducing invasive disease among infants in South China[J]. *BMC Pediatr*, 2020, 20(1): 146.
- [7] LIU P, FENG Q L, LIANG Y H, et al. Maternal group B streptococcal rectovaginal colonization after intrapartum antibiotic prophylaxis[J]. *Children (Basel)*, 2022, 9(12): 1848.
- [8] CHING N S, BUTTERY J P, LAI E, et al. Breastfeeding and risk of late-onset group B streptococcal disease[J]. *Pediatrics*, 2021, 148(3): e2020049561.
- [9] LI A Y, FANG M, HAO D J, et al. Late-onset sepsis in a premature infant mediated by breast milk: mother-to-infant transmission of group B *Streptococcus* detected by whole-genome sequencing[J]. *Infect Drug Resist*, 2022, 15: 5345-5352.
- [10] DELARA M, VADLAMUDI N K, SADARANGANI M. Strategies to prevent early and late-onset group B streptococcal infection via interventions in pregnancy[J]. *Pathogens*, 2023, 12(2): 229.
- [11] MACFARQUHAR J K, JONES T F, WORON A M, et al. Outbreak of late-onset group B *Streptococcus* in a neonatal intensive care unit[J]. *Am J Infect Control*, 2010, 38(4): 283-288.
- [12] VAZ M J, PURRIER S A, BONAKDAR M, et al. The impact of circulating antibody on group B *Streptococcus* intestinal colonization and invasive disease[J]. *Infect Immun*, 2020, 89(1): e00348-e00320.
- [13] VAN KASSEL M N, JANSSEN S W C M, KOFMAN S, et al. Prevalence of group B streptococcal colonization in the healthy non-pregnant population: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2021, 27(7): 968-980.
- [14] Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics, KIMBERLIN D W, BARNETT E D, et al. Red book: 2021—2024 report of the Committee on Infectious Diseases[M]. 32nd ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics, 2021.
- [15] DOTTERS-KATZ S K, KULLER J, HEINE R P, et al. Group B *Streptococcus* and pregnancy: critical concepts and management nuances[J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2022, 77(12): 753-762.
- [16] 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(7): 1255-1264.
- [17] UEDA N K, NAKAMURA K, GO H, et al. Neonatal meningitis and recurrent bacteremia with group B *Streptococcus* transmitted by own mother's milk: a case report and review of previous cases[J]. *Int J Infect Dis*, 2018, 74: 13-15.

- [18] TOYOFUKU M, MOROZUMI M, HIDA M, et al. Effects of intrapartum antibiotic prophylaxis on neonatal acquisition of group B *Streptococcus*[J]. J Pediatr, 2017, 190: 169-173. e1.
- [19] VENKATESH K K, VLADUTIU C J, STRAUSS R A, et al. Association between maternal obesity and group B *Streptococcus* colonization in a national U.S. cohort[J]. J Womens Health (Larchmt), 2020, 29(12): 1507-1512.
- [20] CAPRARO G A, LALA S, KHALED K, et al. Association of sexually-transmitted infection and African-American race with *Streptococcus agalactiae* colonization in pregnancy[J]. Antimicrob Resist Infect Control, 2020, 9(1): 174.
- [21] KAM K Q, THOON K C, TEE W S N, et al. Serotype distribution and incidence of invasive early onset and late onset group B streptococcal disease amongst infants in Singapore[J]. BMC Infect Dis, 2021, 21(1): 1221.
- [22] KOLTER J, HENNEKE P. Codevelopment of microbiota and innate immunity and the risk for group B streptococcal disease[J]. Front Immunol, 2017, 8: 1497.
- [23] LIN F Y C, WEISMAN L E, TROENDLE J, et al. Prematurity is the major risk factor for late-onset group B *Streptococcus* disease[J]. J Infect Dis, 2003, 188(2): 267-271.
- [24] 彭海波, 詹媛丽, 吴丽娟, 等. 71例小婴儿B族链球菌败血症早发型和晚发型临床分析[J]. 临床儿科杂志, 2020, 38(7): 524-529.
PENG H, ZHAN Y, WU L, et al. Clinical analysis of early-onset and late-onset group B *Streptococcus* sepsis in 71 infants[J]. Journal of Clinical Pediatrics, 2020, 38(7): 524-529.
- [25] FREUDENHAMMER M, KARAMPATSAS K, DOARE K L, et al. Invasive group B *Streptococcus* disease with recurrence and in multiples: towards a better understanding of GBS late-onset sepsis[J]. Front Immunol, 2021, 12: 617925.
- [26] COOLS P, VAN DE WIJGERT J H H M, JESPERS V, et al. Role of HIV exposure and infection in relation to neonatal GBS disease and rectovaginal GBS carriage: a systematic review and meta-analysis[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 13820.
- [27] MAKINDE O, OKUSANYA B O, OSANYIN G. Group B *Streptococcus* vaginal colonization in pregnant women living with HIV infection: prevalence and antibiotic susceptibility at HIV referral centers in Lagos, Nigeria[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2022, 35(25): 9098-9104.
- [28] LEROUX-ROELS G, MAES C, WILLEKENS J, et al. A randomized, observer-blind Phase I b 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.
- [29] HEATH P T. Status of vaccine research and development of vaccines for GBS[J]. Vaccine, 2016, 34(26): 2876-2879.
- [30] LE DOARE K, FAAL A, JAITEH M, et al. Association between functional antibody against Group B *Streptococcus* and maternal and infant colonization in a Gambian cohort[J]. Vaccine, 2017, 35(22): 2970-2978.
- [31] SONG J Y, LIM J H, LIM S, et al. Progress toward a group B streptococcal vaccine[J]. Hum Vaccin Immunother, 2018, 14(11): 2669-2681.
- [32] HILLIER S L, FERRIERI P, EDWARDS M S, et al. A phase 2, randomized, control trial of group B *Streptococcus* (GBS) type III capsular polysaccharide-tetanus toxoid (GBS III-TT) vaccine to prevent vaginal colonization with GBS III [J]. Clin Infect Dis, 2019, 68(12): 2079-2086.
- [33] ABSALON J, SEGALL N, BLOCK S L, et al. Safety and immunogenicity of a novel hexavalent group B *Streptococcus* conjugate vaccine in healthy, non-pregnant adults: a phase 1/2, randomised, placebo-controlled, observer-blinded, dose-escalation trial[J]. Lancet Infect Dis, 2021, 21(2): 263-274.
- [34] BIANCHI-JASSIR F, PAUL P, TO K N, 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.
- [35] MAELAND J A, AFSET J E, LYG R V, et al. Survey of immunological features of the alpha-like proteins of *Streptococcus agalactiae*[J]. Clin Vaccine Immunol, 2015, 22(2): 153-159.
- [36] RAO S C, ATHALYE-JAPE G K, DESHPANDE G C, et al. Probiotic supplementation and late-onset sepsis in preterm infants: a meta-analysis[J]. Pediatrics, 2016, 137(3): e20153684.
- [37] HAYES K, O'HALLORAN F, COTTER L. A review of antibiotic resistance in group B *Streptococcus*: the story so far[J]. Crit Rev Microbiol, 2020, 46(3): 253-269.
- [38] TADROS J S, LLERENA A, SARKAR A, et al. Postnatal growth and gut microbiota development influenced early childhood growth in preterm infants[J]. Front Pediatr, 2022, 10: 850629.
- [39] RAZAK A, HUSSAIN A. Lactoferrin supplementation to prevent late-onset sepsis in preterm infants: a meta-analysis[J]. Am J Perinatol, 2021, 38(3): 283-290.

[本文编辑] 包 玲

