

• 综 述 •

围生期 B 群链球菌感染临床意义及检测方法研究进展*

吾慧瑛¹, 宫志萍², 陈 玮¹, 祝丽晶³综述, 侯盼飞^{3△}审校

(乳山市人民医院: 1. 产科; 2. 儿科, 山东乳山 264500; 3. 涟水县人民医院检验科, 江苏淮安 223400)

摘 要: B 群链球菌是引起胎膜早破、绒毛膜羊膜炎、产褥感染、早产及新生儿早发型疾病的重要病原菌, 其检测方法主要包括微生物培养法、免疫学方法和分子生物学方法等。该文对 B 群链球菌的临床意义、检测方法做一综述, 以提高医务工作者对该菌的认识和重视。

关键词: B 群链球菌; 临床意义; 检测方法

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2018. 16. 028

文章编号: 1673-4130(2018)16-2038-03

中图法分类号: R378. 1+2

文献标识码: A

B 群链球菌(GBS)又名无乳链球菌, 为革兰阳性链球菌, 常寄生于人体的下消化道和泌尿生殖道, 为条件致病菌。GBS 在健康人群中带菌率可达 15%~30%, 可引起围生期妇女泌尿生殖道感染、新生儿重症肺炎、败血症和脑膜炎等, 近年来受到临床医生和研究者越来越多的重视。本文对 GBS 的临床意义、检测方法作如下综述。

1 临床意义

1.1 对孕产妇的影响 阴道内各种微生物菌群共处于阴道的微生态环境中, 保持着协调平衡的状态。幼年女性阴道 GBS 定植较少, 青春后期常见。妊娠期由于雌孕激素水平升高、免疫功能降低、阴道酸碱度改变等, 可引起菌群失调, GBS 大量繁殖。当孕妇有肥胖、妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、多次妊娠、低龄或高龄等危险因素时, 则更容易感染 GBS^[1]。少数孕妇在妊娠期间感染 GBS 后发生胎膜早破、绒毛膜羊膜炎、产褥感染、早产、子宫内膜炎、败血症等。

完整的胎膜对病原体的入侵能起到很好的屏障保护作用, 但若胎膜受到感染, 往往会导致胎膜早破。胎膜早破是产科常见的并发症之一。在国外, 胎膜早破的发生率为 5%~15%, 国内稍低, 为 2.7%~7.0%^[2-3]。研究发现, GBS 阳性产妇胎膜早破发生率显著高于 GBS 阴性者, 而胎膜早破的产妇中 GBS 阳性率也高于正常产妇。国内学者王兆莉等^[4]也有类似报道。胎膜早破的发生可能与 GBS 产生的蛋白水解酶侵袭, 导致胎膜局部张力减低有关。

当孕妇在产前或生产时, 由于胎膜早破等原因, GBS 可上行入侵羊膜腔, 引起羊水、胎膜及胎盘的感染。TEVDORASHVILI 等^[5]报道, 216 例 GBS 阳性的孕妇中有 21% 发生绒毛膜羊膜炎。另有研究显示, GBS 阳性是导致绒毛羊膜炎独立存在的重要危险因素, 其危险程度和女性生殖道的带菌情况呈正比^[6]。

产褥感染发病率为 1.0%~7.2%, 是产妇死亡的四大原因之一。GBS 是导致产妇在产褥期发生外源性感染的主要致病菌。DANIELS 等^[7]报道, 有 20%~25% 的产褥感染由 GBS 引起。GBS 产生的外毒素、溶组织酶有极强的致病力, 是导致产褥感染的主要原因。

GBS 引发感染后会引磷脂酶 A、前列腺素及细胞因子, 如肿瘤坏死因子、白细胞介素等释放, 刺激子宫收缩而引起早产, 另外 GBS 造成的胎膜早破也是早产率发生的原因之一。国内有学者通过对 4 285 例孕妇回顾性调查分析显示, GBS 阳性者早产发生率为 14.6%, 显著高于 GBS 阴性者(0.8%)^[8]。王芬芳等^[9]也报道了 GBS 阳性产妇早产发生率较 GBS 阴性者高。

1.2 对新生儿的影响 新生儿 GBS 感染多经母体垂直传播, 阴道分娩新生儿 GBS 垂直传播率为 45.2%, 剖宫产为 25.9%^[10-11]。邓江红等^[12]对北京 234 例死亡新生儿的肺组织石蜡标本进行了 GBS 检测, 检出率为 65%, 指出 GBS 为导致新生儿肺炎死亡的主要病原菌。

新生儿 GBS 感染根据发病时间的不同分为早发型感染(EOD)和晚发型感染(LOD)。EOD 是指 GBS 引起新生儿出生后 1 周内发病, 尤其是 24 h 以内^[13], 多因母亲生殖系统携带的 GBS 通过已破的羊膜腔上行感染胎儿或分娩时从母体阴道和直肠等垂直传播的方式进入新生儿的肺部, 引起新生儿肺炎。主要表现为发绀、呼吸困难、低血压、嗜睡甚至呼吸暂停等症状。在美国, GBS 是新生儿早发型败血症的主要原因^[14]。国外有学者研究显示, 围生期携带 GBS 的孕妇导致新生儿早发型疾病比非携带 GBS 的孕妇高 25 倍^[15]。

LOD 发生于出生后 7 d 至 3 个月^[16], 约占新生儿 GBS 感染的 20%, 主要通过母亲与婴儿之间、婴儿与婴儿之间、其他人与婴儿之间水平传播的方式产生, 多由医院感染造成, 其病程隐匿及症状不典型, 给临床诊断治疗带来很大困难。早期主要表现为发热、昏睡、呕吐、

* 基金项目: 山东省自然科学基金资助项目(ZR2014HP061); 山东省保健科技协会项目(ZLZXBJ20170006)。

△ 通信作者, E-mail: panfeihou@163. com。

本文引用格式: 吾慧瑛, 宫志萍, 陈玮, 等. 围生期 B 群链球菌感染临床意义及检测方法研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(16):

凶门张力大等,少数患儿出现蜂窝织炎或骨关节炎^[17],预后一般较差。

2 检测方法

美国疾病控制中心 2010 年更新修订了《围生期 B 族链球菌感染筛查及防治指南》,该指南提出,对所有孕妇于妊娠 35~37 周采集阴道及直肠拭子进行 GBS 筛查^[18]。2014 年,意大利、英国、俄罗斯等国共同制定了《产时 GBS 筛查和抗生素预防欧洲共识》^[19]。我国对 GBS 的研究起步较晚,20 世纪 90 年代才开始围生期 GBS 感染的研究工作。2011 年中华医学会妇产科学分会产科学组《孕前和孕期保健指南(第 1 版)》中将孕晚期 GBS 筛查列为备查项目^[20]。目前 GBS 检测方法主要包括微生物培养法、免疫学方法、分子生物学方法。

2.1 微生物培养法 微生物培养法是确诊 GBS 感染的金标准,可同时进行药敏检测,指导临床用药,是 GBS 感染的首选检测方法^[21]。直接培养法由于时间较长、对培养液的要求较高,且由于阴道及肛门周围粪肠球菌等杂菌混杂,检测结果的假阳性率和假阴性率均较高^[22]。美国疾病控制中心推荐应用含庆大霉素和奈啶酸的肉汤对标本中的 GBS 进行选择性的增菌,以提高 GBS 的检测阳性率^[18]。

2.2 免疫学方法 免疫学检测方法属于快速检测方法,检测的是 GBS 抗原或相应抗体。检测 GBS 抗原的方法包括:乳胶凝集法和免疫层析法,抗原检测法检测迅速,但敏感性和特异性稍低,易出现假阴性结果,当菌量较少时难以检测出来。检测 GBS 特异性抗体的方法包括酶联免疫试验、免疫荧光试验等,但因 GBS 血清型较多(包括 Ia、Ib、II、III、IV、V 等),易漏检,从而限制了其临床使用,目前主要适用于社区医院筛查。免疫学法检测 GBS 具有快速的特点,但检出率较低,敏感性差。有报道免疫学法与增菌肉汤联合使用可增加其灵敏度,提高检出率^[23]。

2.3 分子生物学方法 分子生物学方法主要有荧光原位杂交法、实时荧光定量 PCR(RT-PCR)法等。郑雪艳等^[24]在妊娠晚期孕妇和新生儿 GBS 价值的系统评价和 Meta 分析中发现,RT-PCR 技术检测 GBS 的灵敏度和特异度均较高,具有较好的诊断效能。王丽等^[25]对 308 例生殖道-肛肠拭子分别采用培养法和 RT-PCR 方法检测,阳性率分别为 5.8%和 9.4%,差异有统计学意义($P<0.05$)。RT-PCR 筛选的优点是快速、准确、实时,适用于孕产妇 GBS 快速筛查和新生儿感染的快速诊断,缺点是对实验室和操作要求较高,成本昂贵,不能提供药敏数据,不适合在中小医院推广^[26]。

3 结 语

GBS 感染可引起胎膜早破、绒毛膜羊膜炎、子宫内膜炎、产褥感染、早产、新生儿肺炎、败血症等多种疾病,严重威胁母婴健康,孕晚期 GBS 筛查势在必行。RT-PCR 快速准确、灵敏度、特异性较高,适合于围生期筛查和新生儿感染的快速诊断。

参考文献

[1] LE DOARE K, HEATH P T. An overview of global GBS ep-

idemiology[J]. Vaccine, 2013, 31(Suppl 4):7-12.

[2] 王建红. B 群链球菌感染与胎膜早破[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(18):2459-2460.

[3] EDMOND K M, KORTSALILOUDAKI C, SCOTT S, et al. Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months: systematic review and meta-analysis [J]. Lancet, 2012, 379(9815):547-556.

[4] 王兆莉, 卢德梅, 颜胜援, 等. 孕妇分娩期 B 族链球菌溶血性链球菌带菌与母婴感染的关系[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2009, 30(24):3078-3079.

[5] TEVDORASHVILI G, TEVDORASHVILI D, ANDGHU-LADZE M, et al. Prevention and treatment strategy in pregnant women with group B streptococcal infection[J]. Georgian Med News, 2015, 4(241):15-23.

[6] YANCEY M K, DUFF P, CLARK P, et al. Peripartum infection associated with vaginal group B streptococcal colonization [J]. Obstet Gynecol, 1994, 84(5):816-819.

[7] DANIELS J, GRAY J, PATTISON H, et al. Rapid testing for group B streptococcus during Labour: a test accuracy study with evaluation of acceptability and cost-effectiveness [J]. Health Technol Assess, 2009, 13(42):1-154.

[8] 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.

[9] 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):3469-3471.

[10] WHIDBEY C, VORNHAGEN J, GENDRIN C, et al. A streptococcal lipid toxin induces membrane permeabilization and pyroptosis leading to fetal injury[J]. EMBO Mol Med, 2015, 7(4):488-505.

[11] MONEY D M, DOBSON S, CANADIAN PAEDIATRIC SOCIETY, INFECTIOUS DISEASES COMMITTEE. The prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease [J]. J Obstet Gynaecol Can, 2004, 26(9):826-840.

[12] 邓江红, 姚开虎, 胡惠丽, 等. 新生儿肺炎死亡病例中 B 族链球菌的检测[J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(11):850-854.

[13] EDMOND K M, KORTSALILOUDAKI C, SCOTT S, et al. Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months: systematic review and meta-analysis [J]. Lancet, 2012, 379(9815):547-556.

[14] CAGNO C K, PETTIT J M, WEISS B D. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: updated CDC guideline [J]. Am Fam Physician, 2012, 86(1):59-65.

[15] BOYER K M, GOTOFF S P. Strategies for chemoprophylaxis of GBS early-onset infections [J]. Antibiot Chemother (1971), 1985, 35(35):267-280.

[16] LANDWEHR-KENZEL S, HENNEKE P. Interaction of streptococcus agalactiae and cellular innate immunity in colonization and disease[J]. Front Immunol, 2014, 5(5):519.

[17] LIBSTER R, EDWARDS K M, LEVENT F, et al. Long-term outcomes of group B streptococcal meningitis[J]. Pediatrics, 2012, 130(1):8-15.

[18] VERANI J R, MCGEE L, SCHRAG S J, et al. Prevention of perinatal group B streptococcal disease—revised guidelines from CDC, 2010 [J]. MMWR Recomm Rep, 2010, 59 (RR/

10):1-36.

[19] 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.

[20] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 孕前和孕期保健指南 (第 1 版)[J]. 中华妇产科杂志, 2011, 46(2):150-153.

[21] 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.

[22] RANDIS T M, POLIN R A. Early-onset group B Streptococcal sepsis: new recommendations from the Centres for Disease Control and Prevention[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2012, 97(4):291-294.

[23] MATSUI H, KIMURA J, HIGASHIDE M, et al. Immuno-

• 综 述 •

chromatographic detection of the group B streptococcus antigen from enrichment cultures[J]. Clin Vaccine Immunol, 2013, 20(9):1381-1387.

[24] 郑雪艳, 韦红. 实时荧光定量聚合酶链反应检测妊娠晚期孕妇和新生儿 B 族溶血性链球菌价值的系统评价和 Meta 分析[J]. 中国循证儿科杂志, 2015, 10(3):187-192.

[25] 王丽, 叶巍, 马杰. 实时荧光 PCR 技术和细菌培养法检测妊娠晚期孕妇定植 B 群链球菌临床分析[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(16):2220-2221.

[26] MONEY D, ALLEN V M. Society of obstetrician and gynaecologists of Canada. the prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2013, 35(10):939-951.

(收稿日期:2017-12-20 修回日期:2018-02-25)

高效液相色谱法在不同疾病研究中的应用*

陈 优, 夏 妍 综述, 张淑云[△] 审校
(哈尔滨医科大学附属第二医院科研实验中心, 黑龙江哈尔滨 150086)

摘 要: 高效液相色谱法(HPLC)是一种在液相柱色谱技术的基础上, 引入气相色谱理论发展而来的先进的快速分离技术。该方法与传统检测方法相比, 具有分离效率高、分离周期短、操作简便和检测灵敏度高的特点, 适合于实验室研究和临床常规检测, 在临床疾病的研究中有着广泛的应用。本文对 HPLC 的相关知识、新方法及技术进行了简要介绍, 并且对其在临床消化内科、内分泌科、心血管科、重症创伤科、感染科及肿瘤科疾病研究中的应用进行了综述。

关键词: 高效液相色谱法; 临床疾病; 应用
DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2018. 16. 029 **中图法分类号:** R446. 1
文章编号: 1673-4130(2018)16-2040-03 **文献标识码:** A

高效液相色谱法(HPLC)是一种以液相柱色谱技术为基础, 引入气相色谱理论发展而来的快速分离技术。随着质谱分析技术的快速发展, HPLC 已经实现与其他技术的联合应用, 为解决复杂组成物质的结构分析提供了新思路, 在医学实验研究与临床常规检测方面, 有着广泛的应用。本文对 HPLC 法的相关知识、新技术及其在不同临床疾病研究中的应用进行了综述。

1 HPLC 的萌芽及发展史

早在古罗马时代, 人们就已经采用将含有混合色素的溶液滴在 1 块布上, 利用随着溶液的扩散, 出现同心圆的方法来分析燃料和色素了, 这是最早的液相色谱分离技术。而色谱法真正的建立是在 1903 年, 由俄国植物化学家茨维特首次提出, 1906 年他将一植物色素的石油醚溶液从 1 根主要装有碳酸钙吸附剂的玻璃管上端加入, 沿管滤下, 后用纯石油醚淋洗, 结果按照不同色素的吸附顺序在管内观察到它们像光谱一样的相应色带, 定义为色谱图^[1]。1941 年, 马丁和辛格建立了液液

分配色谱方法, 他们应用 1 根装满硅胶微粒的色谱柱, 成功地将乙酰氨基酸混合物进行了分离。1944 年, 康斯坦因和马丁建立了纸色谱法。1952 年, 马丁和辛格成功分离了脂肪酸和脂肪胺系列, 发明了气液色谱法, 建立了塔板理论^[2-3]。这一系列色谱技术理论的发展都为 HPLC 的问世奠定了扎实的基础。

2 HPLC 的新技术及其应用

近年来, 随着质谱分析技术的快速发展及为解决日益复杂的分析任务, HPLC 已实现与其他技术的联用, 在解决复杂组成物质的结构分析中, 成为强有力的工具^[4]。

2.1 HPLC-蒸发光检测技术 这项新技术可对紫外线末端吸收或者对无紫外线吸收的有机化合物进行灵敏检测, 并且弥补了传统检测器易受到温度波动和溶剂成分影响的缺点, 可用于药品的检验。

2.2 高压液相色谱-质谱联用技术 高效液相色谱-质谱联用技术(LC-MS)是以 HPLC 为分离方法, 以质谱

* 基金项目: 黑龙江省教育厅科学技术研究项目(12521186); 黑龙江省卫计委科研课题(2017-085)。
[△] 通信作者, E-mail: 13214501198@163. com。
本文引用格式: 陈优, 夏妍, 张淑云. 高效液相色谱法在不同疾病研究中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(16): 2040-2042.