

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671—9638. 20194362

· 论 著 ·

10 例孕母 GBS 筛查阴性新生儿 GBS 败血症或合并脑膜炎病例临床分析

赵江红¹, 杨 晗¹, 周坤文², 余艳萍¹

(南方医科大学附属小榄医院 1. 妇产科; 2. 新生儿科, 广东 中山 528415)

[摘要] **目的** 分析孕母筛查 B 族链球菌(GBS)阴性而新生儿发生 GBS 败血症或合并脑膜炎的诊治及预后情况。**方法** 回顾性分析 2014 年 6 月—2016 年 10 月某院新生儿科收治的 10 例母亲 GBS 筛查阴性, 新生儿 GBS 败血症或合并脑膜炎的临床资料。**结果** 10 例新生儿中, 早发型 7 例, 晚发型 3 例。新生儿降钙素原均升高, 其中 7 例为败血症合并脑膜炎, 2 例头颅 MRI 平扫示脑膜强化, 1 例脑白质密度减低。1 例单用阿莫西林/舒巴坦治疗, 其余均联合用药。1 例出生 24 h 后死亡, 其余随访 24 个月, 2 例发育落后, 其余 7 例正常。检出的 10 株 GBS 对氨苄西林、万古霉素、呋喃妥因、替加环素、青霉素均敏感, 对克林霉素、四环素均耐药, 对左氧氟沙星、环丙沙星均有 3 株耐药。**结论** 孕期产前 GBS 筛查仍有漏诊可能, 新生儿 GBS 败血症或合并脑膜炎病情重, 进展迅速, 需及时发现并针对性抗感染治疗, 必要时联合抗感染治疗。

[关键词] B 族链球菌; 新生儿感染; 败血症; 脑膜炎

[中图分类号] R722. 13

Clinical analysis on GBS septicemia or combined with meningitis in 10 newborns whose mothers were negative for GBS screening during pregnancy

ZHAO Jiang-hong¹, YANG Han¹, ZHOU Kun-wen², YU Yan-ping¹ (1. Department of Obstetrics and Gynecology; 2. Neonatal Department, Xiaolan Hospital, Southern Medical University, Zhongshan 528415, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the diagnosis, treatment and prognosis of group B streptococcus (GBS) septicemia or combined with meningitis in newborns whose mothers were with negative GBS screening during pregnant period. **Methods** Clinical data of 10 cases of maternal negative GBS screening but neonatal GBS septicemia or combined with meningitis in department of neonatology from June 2014 to October 2016 were retrospectively analyzed. **Results** Of the 10 newborns, 7 had early onset and 3 had late onset. Neonatal procalcitonin increased in all cases, including 7 cases of septicemia or combined with meningitis, brain MRI showed 2 cases were with meningeal enhancement, and 1 case had decreased white matter density. One case was treated with amoxicillin/sulbactam alone, others were treated with combination of drugs. One case died 24 hours after birth, others were followed up for 24 months, 2 cases were underdeveloped and the other 7 cases were normal. Ten strains of GBS were sensitive to ampicillin, vancomycin, furantoin, tigecycline and penicillin, but resistant to clindamycin and tetracycline, levofloxacin and ciprofloxacin-resistant isolates were both 3 strains. **Conclusion** Prenatal screening during pregnancy is still likely to be missed, neonatal GBS septicemia or combined with meningitis is serious and progresses rapidly, it is necessary to detect and give targeted anti-infective treatment, give combined anti-infective treatment if necessary.

[收稿日期] 2018-10-30

[基金项目] 中山市科技计划项目(2014A1FC025)

[作者简介] 赵江红(1986-), 男(汉族), 湖北省黄冈市人, 主治医师, 主要从事妇科肿瘤、病理妊娠及妇科内分泌研究。

[通信作者] 赵江红 E-mail: huangbuoying@163.com

[Key words] group B *streptococcus*; neonatal infection; septicemia; meningitis

近年来,新生儿 B 族链球菌(group B *streptococcus*, GBS)感染的相关研究逐年增多^[1-2],尤其关于新生儿 GBS 脑膜炎或败血症病例报道越来越受到关注^[3-5]。研究^[6-7]表明,GBS 母亲筛查阳性者其新生儿 GBS 带菌率高于母亲筛查阴性者,新生儿筛查 GBS 阳性者其肺炎、上呼吸道感染率高于新生儿筛查阴性者,然而孕母 GBS 筛查阴性新生儿发生 GBS 脑膜炎或败血症的报道尚较少见,实验室药敏试验结果显示青霉素类抗生素尚敏感,但临床治疗效果有差异。

2014 年 6 月—2016 年 10 月某院共出生 24 237 例新生儿,其母亲筛查 GBS 阳性者 2 135 例,GBS 携带率 8.81%。新生儿未行常规筛查,仅对新生儿因考虑感染转入新生儿科治疗者常规行血培养检查,发现 10 例新生儿其母亲孕晚期筛查 GBS 阴性,但其在新生儿期发生 GBS 引起的败血症甚至合并脑膜炎。为了解其感染原因、临床特点及预后,本研究收集该 10 例新生儿及其孕母的临床资料进行回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 研究资料 收集 2014 年 6 月—2016 年 10 月在中山市小榄人民医院新生儿科收治的 10 例母亲 GBS 筛查阴性,但新生儿发生 GBS 败血症或合并脑膜炎新生儿的临床资料。回顾性分析 10 例新生儿及其母亲的病历资料,包括母亲的检查情况与合并症,新生儿的发病时间、一般情况、临床表现、辅助检查、抗菌药物治疗方案及随访情况等。

1.2 诊断标准 GBS 败血症合并脑膜炎诊断标准参照第 7 版《实用新生儿学》:(1)具有败血症和化脓性脑膜炎脑脊液改变;(2)具有败血症和化脓性脑膜炎的临床表现;(3)双份血培养和/或脑脊液培养出无乳链球菌。

1.3 孕妇 GBS 检测方法 对孕 35~37 周产检孕妇进行 GBS 标本采集,先拭去外阴分泌物,第 1 根无菌拭子于阴道下 1/3 处旋转 1 周采集阴道分泌物,再同一拭子插入孕妇肛门,在肛门括约肌上方约 2~3 cm 处轻轻旋转采集直肠分泌物。标本均立即按照珠海华澳生物科技有限公司提供的链球菌(A、B 族)鉴定卡说明书进行检测。新生儿血常规、脑脊

液常规检测采用西斯美康全自动血球分析仪,生化检查采用罗氏 C702 全自动分析仪检测。

1.4 病历收集方法 通过利用数据挖掘技术中的联机分处理等功能,提取 2014 年 6 月—2016 年 10 月医院病案管理系统新生儿科出院病案首页中微生物培养出 GBS,并主要诊断为新生儿 GBS 败血症或合并脑膜炎的 10 例病例,同时追踪产妇住院产检及分娩资料进行分析。

1.5 数据分析 文中计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 病例基本情况 10 例新生儿中,7 例诊断为败血症合并脑膜炎,另外 3 例无脑膜炎表现,仅血培养出 GBS,诊断为 GBS 败血症。7 例败血症并化脓性脑膜炎新生儿的 2 份血培养均培养出 GBS,其中有 1 例脑脊液培养出 GBS。10 例新生儿中男性 6 例,女性 4 例;发病时间平均(77.6 ± 125.79)h,早发型(出生 48 h 内发病)7 例,晚发型(出生 3 d 后发病)3 例;早产儿 3 例,足月儿 7 例,出生时孕周平均(37.2 ± 3.26)W;出生体重平均为(2.9 ± 0.74)kg;顺产及剖宫产各 5 例,其中 1 例胎膜早破因临产后头盆不称剖宫产。分娩前母亲均身体健康,1 例因胎膜早破入院,母亲孕期均常规于 35~37 周行 GBS 筛查^[8],该 10 例新生儿母亲孕期 GBS 筛查均阴性,因此临产前均未使用抗菌药物治疗。10 例新生儿起病时临床症状及体征包括:3 例发热,3 例拒乳,5 例呻吟,1 例抽搐,1 例出生后肺出血 24 h 后死亡。

2.2 实验室检查 该 10 例新生儿外周血白细胞计数(WBC)平均为(10.7 ± 6.55) $\times 10^9$ /L。降钙素原(PCT)检查结果平均为(13.33 ± 27.05)ng/mL。外周血 pH 值平均为 7.19 ± 0.08 ,所有新生儿外周血乳酸脱氢酶均明显升高,其数值平均为(311.5 ± 227.3)mmol/L。除 1 例新生儿短期内死亡外所有患儿脑脊液潘氏试验均为阳性,氯化物均降低。见表 1。

2.3 药敏试验结果 分离培养出的 GBS 菌株药敏结果见表 2,10 株 GBS 对氨苄西林、万古霉素、呋喃妥因、替加环素、青霉素均敏感,对克林霉素、四环素均耐药,对左氧氟沙星、环丙沙星均有 3 株耐药。

表 1 10 例 GBS 败血症或合并脑膜炎新生儿发病时间、实验室检查结果及预后

Table 1 Disease onset time, laboratory examination results, and prognosis of 10 newborns with GBS septicemia or combined with meningitis

病例	诊断	发病时间 (h)	血			脑脊液			MR 检查	结局
			WBC ($\times 10^9/L$)	PCT (ng/mL)	血气 pH 值	WBC ($\times 10^6/L$)	糖 (mmol/L)	蛋白 (mg/L)		
1	败血症并脑膜炎	3	5.2	9.48	7.25	440	1.80	1 885	脑膜强化	治愈
2	败血症并脑膜炎	1	11.6	0.21	7.18	380	1.30	1 560	硬膜下积液, 脑积水	运动发育落后
3	败血症并脑膜炎	7	5.5	3.38	7.18	230	2.70	753	硬膜下积液	治愈
4	败血症并脑膜炎	120	3.4	20.56	7.14	6 459	0.74	2 740	右侧颞枕顶区脑白质密度稍减低	继发癫痫
5	败血症并脑膜炎	240	21.8	6.51	7.20	675	0.78	785	脑膜强化	治愈
6	败血症	24	5.0	5.23	7.09	未查	未查	未查	硬膜下积液	死亡
7	败血症	360	15.8	0.06	7.28	450	0.50	1 980	硬膜下积液	治愈
8	败血症并脑膜炎	0.5	17.7	0.48	7.08	3	2.50	644	双侧大脑半球白质密度较低	语言发育落后
9	败血症	20	4.8	11.49	7.19	4	2.40	875	脑白质密度稍低	治愈
10	败血症并脑膜炎	0.5	13.9	0.09	7.34	78	2.20	1 257	硬膜下出血	治愈

表 2 10 株 GBS 对常用抗菌药物的药敏结果

Table 2 Antimicrobial susceptibility testing results of 10 GBS strains to commonly used antimicrobial agents

抗菌药物	药敏结果	MIC($\mu g/mL$)
青霉素 G	均 S	均 ≤ 0.12
氨苄西林	均 S	均 ≤ 0.25
克林霉素	均 R	均 ≥ 8
环丙沙星	3 株 R, 7 株 S	7 株 ≤ 0.5 , 3 株 ≥ 8
左氧氟沙星	3 株 R, 7 株 I	3 株 ≥ 8 , 5 株 = 0.5, 2 株 = 1
莫西沙星	7 株 S, 3 株 I	7 株 ≤ 0.25 , 3 株 = 4
利奈唑胺	均 I	6 株 = 2, 4 株 = 1
四环素	均 R	均 > 16
替加环素	均 S	均 ≤ 0.12
万古霉素	均 S	均 ≤ 0.5
呋喃妥因	均 S	均 ≤ 16

S:敏感;I:中介;R:耐药;MIC:最低抑菌浓度

2.4 治疗经过 新生儿 GBS 感染发病时常以败血症为首发表现,病程初期一般多选用亚胺培南进行抗感染治疗,待血或脑脊液培养报告阳性球菌,并复查血及脑脊液指标,根据临床表现、药敏及实验室检查结果调整治疗方案。5 例患者单用亚胺培南,2 例联用美罗培南 + 青霉素,1 例联用亚胺培南 + 阿莫

西林/舒巴坦,1 例单用阿莫西林/舒巴坦,1 例联用哌拉西林/舒巴坦 + 青霉素。治疗过程中,新生儿外周血 WBC、PCT 迅速恢复正常,脑脊液 WBC 先恢复正常,脑脊液蛋白恢复慢,其后的治疗过程依据临床经验调整抗感染治疗方案,复查血、脑脊液培养,恢复正常后痊愈出院。

2.5 预后及随访情况 临床治疗中亚胺培南、美罗培南治疗 GBS 所致的严重感染效果理想。7 例治愈出院,1 例出生 24 h 肺出血休克死亡,2 例分别治疗 11 d 及 14 d 好转自动出院。自动出院新生儿出院时外周血各项指标均恢复正常,出院 1 个月内随访脑脊液检查结果恢复正常。1 例新生儿 22 月龄时随访语言发育落后,1 例 23 月龄时运动发育落后,MRI 显示累及少许脑实质,其余 7 例新生儿发育同同龄儿。

3 讨论

新生儿 GBS 感染引起的败血症合并脑膜炎报道^[9-10]逐渐增多,而母亲 GBS 筛查阴性新生儿发生 GBS 感染报道较少,国内不少专家已对孕期 GBS 筛查有所重视,但仍尚无依据我国国情的孕期 GBS 筛查诊疗规范。

本研究中 10 例母亲 GBS 筛查阴性,新生儿发生严重 GBS 感染,分析原因有以下几点:(1)使用的筛查方案为胶体金层析技术,该方法的优点是简便迅速,而敏感性和特异性偏低,容易出现假阴性结果,GBS 菌量较少时难以检测出阳性结果,有漏筛风险。(2)孕妇筛查时间为孕 35~37 周,而分娩时间可能与筛查时间间隔 1~3 周,若孕 35~37 周时筛查阴性,筛查至分娩期间孕妇发生 GBS 携带而未行抗感染治疗,则可能显示为母亲 GBS 筛查阴性但新生儿发生 GBS 感染。(3)新生儿早发型 GBS 感染是指新生儿出生后通常 1 周内甚至更短时间发病,而迟发型 GBS 感染指出生后 1 周~1 个月发病^[11],本文中 7 例早发型发生时间均在出生后 24 h 内,另外 3 例均在出生 5 d 后发病,而早发型感染途径主要为垂直传播,出生 3 d 后发生 GBS 感染的多为医院感染所致^[12]。新生儿 GBS 感染 80% 由母亲产道获得,孕期或分娩时使用抗菌药物是防止新生儿 GBS 感染的有效举措,但仅预防部分早发 GBS 感染,而未减少晚发感染。GBS 的感染机制大致包括:GBS 黏附于内皮细胞、穿过宿主细胞屏障、逃避免疫清除、引起机体炎症反应等关键步骤。新生儿由于吸入带有 GBS 的羊水或阴道内液体,GBS 首先侵入新生儿肺部,破坏内皮细胞诱发肺出血以及大量蛋白渗出,并由此进入血流到达其他组织和器官^[13]。已有研究^[14]表明,在孕 35~37 周 GBS 阳性的孕妇中,有 17%~25% 的产妇在分娩时会出现 GBS 阴性,而孕 35~37 周 GBS 阴性的孕妇大约 5%~7% 在分娩时 GBS 阳性。本研究中母亲 GBS 筛查阴性,新生儿发生 GBS 感染,一方面考虑是由于筛查方法本身虽然快速简便,但漏筛率高;另一方面考虑筛查时间与分娩时间不同,孕 35 周筛查时阴性,但孕 40 周分娩时有可能阳性。晚孕期开展 GBS 筛查的方法有 GBS 培养法、抗原检测、PCR 检测,其中最为敏感和特异的为 PCR 检测法^[15-16]。GBS 对妊娠妇女而言影响较大的感染部位是宫颈、阴道、直肠、肛门和泌尿道,但因其独特的多糖、蛋白等结构能侵入人体上皮细胞、肺的内皮细胞等特性^[17],不排除在人体局部表皮短暂定植可能,即不排除母乳喂养时母亲乳头表皮局部存在 GBS 或者乳头皲裂哺乳时导致新生儿吸入消化道或呼吸道造成的 GBS 感染等水平传播甚至医院感染的情况存在,但不推荐因此而拒绝母乳喂养。

GBS 为条件致病菌,新生儿、早产儿发生感染可导致严重不良结局,现不少专家已开始重视其感染病因及治疗^[18-19],就目前诊疗水平,推荐使用有较高敏感度、特异性并耗时较血培养短的 PCR 筛查方法作为筛查手段。PCR 筛查时限需 4~12 h 不等,若能临产前获得母亲阴道 GBS 携带或感染的依据,可减少孕妇抗菌药物使用的同时避免新生儿 GBS 的感染,同时因 GBS 对青霉素类、 β -内酰胺类、氨基苄西林、万古霉素类尚敏感,抗感染方案可适当降低抗菌药物等级,必要时联合用药,减少不必要的新生儿过早发生高级别抗菌药物耐药问题。现阶段依据各地区经济卫生条件建立健全妊娠期 GBS 筛查诊疗规范,对减少新生儿无乳链球菌感染引起的败血症、脑膜炎具有一定的社会效益。

[参 考 文 献]

- [1] 朱煜, 阙清, 周晓玉. 新生儿 B 组链球菌感染的危险因素及预防[J]. 中国新生儿科杂志, 2016, 31(3):231-234.
- [2] 陈红波, 孟祥莲, 王谢桐. 围生期 B 族链球菌感染的研究现状[J]. 现代妇产科进展, 2015, 24(2):149-151.
- [3] 戴怡衡, 曾立军, 高平明. 新生儿 B 族链球菌败血症 16 例临床分析[J]. 中国新生儿科杂志, 2012, 27(1):44-46.
- [4] Michael Wessels, 蒋佩茹, 曹云. 围生期新生儿 B 族链球菌感染[J]. 中国循证儿科杂志, 2011, 6(4):241-244.
- [5] 王海东, 王爱华, 尹立琴, 等. 新生儿血清 B 族链球菌表面蛋白 SCPB 抗体检测[J]. 临床儿科杂志, 2010, 28(3):233-236.
- [6] 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]. 中国综合临床, 2014, 30(7):764-767.
- [7] 张梅娟, 卢洪萍, 袁天明. 妊娠晚期 B 族溶血性链球菌带菌状况对产妇和新生儿的影响[J]. 中国新生儿科杂志, 2017, 32(5):365-367.
- [8] 陈学兵, 王沛. 孕妇生殖道 B 群链球菌快速诊断方法探讨[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(3):443-444.
- [9] 侯海静. 无乳链球菌感染致新生儿化脓性脑膜炎、败血症 1 例[J]. 温州医科大学学报, 2016, 46(11):856-857.
- [10] 陈丽, 吴本清, 程涵蓉, 等. 新生儿 B 族链球菌败血症合并化脓性脑膜炎五例临床分析[J]. 中国全科医学, 2013, 16(8B):2750-2752.
- [11] 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, 2012, 379(9815):547-566.
- [12] 潘千, 余加林. 新生儿早发型 B 组链球菌感染的预防和管理[J]. 儿科学杂志, 2016, 22(11):48-52.

[13] 王爱华, 沈叙庄. 新生儿 B 族链球菌感染分子机制研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2008, 35(2):134 - 136.

[14] Hughes RG, Brocklehurst P, Steer PJ, et al. Stenson BM on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease[S]. Green-top Guideline, 2017, 124: 280 - 305.

[15] Baker CJ, Byington CL, Polin RA, et al. Policy statement-recommendations for the prevention of perinatal group B streptococcal(GBS) disease[J]. Pediatrics, 2011, 128(3): 611 - 616.

[16] 何国才, 白清, 李高. 妊娠晚期孕妇 B 族链球菌感染的研究状况[J]. 医学综述, 2012, 18(14):2255 - 2257.

[17] 沈定树, 周雪艳. 无乳链球菌的研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2008, 20(5):518 - 519.

[18] 苏锦珍, 吴本清. 新生儿溶血链球菌感染的流行病学与病因学进展[J]. 广东医学, 2016, 37(16):2505 - 2507.

[19] 申阿东, 张桂荣, 杨永弘. 新生儿 B 族链球菌感染发病机制及

治疗[J]. 实用儿科临床杂志, 1996, 11(6):360 - 361.

(本文编辑:陈玉华)

本文引用格式:赵江红, 杨晗, 周坤文, 等. 10 例孕母 GBS 筛查阴性新生儿 GBS 败血症或合并脑膜炎病例临床分析[J]. 中国感染控制杂志, 2019, 18(7):633 - 637. DOI:10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20194362.

Cite this article as: ZHAO Jiang-hong, YANG Han, ZHOU Kun-wen, et al. Clinical analysis on GBS septicemia or combined with meningitis in 10 newborns whose mothers were negative for GBS screening during pregnancy [J]. Chin J Infect Control, 2019, 18(7): 633 - 637. DOI:10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20194362.

读者·作者·编者

更正声明

本刊 2019 年 6 月第 18 卷第 6 期发表的《脓毒症诊断标准变迁及热点问题探讨》一文中,作者黄勋介绍有误,更正如下:黄勋为中华预防医学会医院感染控制分会第五届常委及秘书长。

特此更正。

本刊编辑部