

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671—9638. 20246128

· 论 著 ·

儿童 B 群链球菌耐药性分析及血清型分布

陈梅, 董方, 陈寰, 甄景慧, 孟庆盈

(国家儿童医学中心首都医科大学附属北京儿童医院检验中心, 北京 100045)

[摘要] **目的** 对儿童患者中分离的 B 群链球菌(GBS)耐药性及血清型进行分析, 为防治儿童 GBS 感染及疫苗研发提供参考。**方法** 收集首都医科大学附属北京儿童医院 2016 年 1 月 1 日—2023 年 12 月 31 日检出的不重复 GBS 163 株, 进行菌株耐药性分析及血清型检测。**结果** 163 株 GBS 中, 侵袭性感染分离株 121 株, 非侵袭性感染分离株 42 株。未发现对青霉素、头孢曲松、头孢吡肟、利奈唑胺和万古霉素耐药的菌株, 对红霉素、克林霉素及左氧氟沙星的耐药率分别为 91.4%、90.8%、53.4%, 非侵袭性感染分离株对左氧氟沙星的耐药率高于侵袭性感染分离株。菌株血清型分布从高到低依次为: Ib 型 75 株(46.0%), III 型 65 株(39.9%), V 型 13 株(8.0%), Ia 型 6 株(3.7%), II 型 2 株(1.2%), IV 型及 VI 型各 1 株(各占 0.6%)。侵袭性感染分离株与非侵袭性感染分离株血清型分布差异有统计学意义($P < 0.05$), 对红霉素和克林霉素耐药的 GBS 菌株血清型分布两组间差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 而对左氧氟沙星耐药的 GBS 菌株血清型分布两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 北京地区儿童 GBS 感染菌株对红霉素和克林霉素耐药率较高, 血清型以 Ib 型及 III 型较为常见, 流行率高的血清型耐药率更高。持续监测 GBS 感染流行病学, 对临床防治儿童 GBS 感染及疫苗研发至关重要。

[关键词] B 群链球菌; 儿童; 耐药性; 血清型; 无乳链球菌

[中图分类号] R378.1[†]2

Drug resistance and serotype distribution of Group B *Streptococcus* isolated from children

CHEN Mei, DONG Fang, CHEN Huan, ZHEN Jing-hui, MENG Qing-ying (Clinical Laboratory Center, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children Health, Beijing 100045, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the drug resistance and serotype of Group B *Streptococcus* (GBS) isolated from pediatric patients, provide reference for the prevention and treatment of GBS infection as well as vaccine development in children. **Methods** 163 non-repetitive GBS strains detected at Beijing Children's Hospital of Capital Medical University from January 1, 2016 to December 31, 2023 were collected. Strains were conducted resistance analysis and serotype testing. **Results** Among the 163 GBS strains, 121 and 42 were invasive and non-invasive infection isolates, respectively. No strains were found to be resistant to penicillin, ceftriaxone, cefepime, linezolid, and vancomycin, and resistance rates to erythromycin, clindamycin, and levofloxacin were 91.4%, 90.8%, and 53.4%, respectively. Non-invasive infection isolates had a higher resistance rate to levofloxacin than invasive infection isolates. The distribution of bacterial serotypes from high to low was as follows: type Ib ($n = 75$, 46.0%), type III ($n = 65$, 39.9%), type V ($n = 13$, 8.0%), type Ia ($n = 6$, 3.7%), type II ($n = 2$, 1.2%), type IV and VI ($n = 1$, 0.6%, each). There was a statistically significant difference in the distribution of serotypes between invasive and non-invasive infection isolates ($P < 0.05$). Serotype distributions of erythromycin- and clindamycin-resistant GBS strains were both statistically different between two groups (both $P < 0.05$), while serotype distribution of levofloxacin-resistant GBS strains was not statistically different between two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** GBS strains

[收稿日期] 2024-02-18

[基金项目] 北京市自然科学基金项目(L232070)

[作者简介] 陈梅(1985-), 女(汉族), 北京市人, 主管检验师, 主要从事病原微生物检验及研究。

[通信作者] 董方 E-mail: fangd32@163.com

in children in Beijing have high resistance rates to erythromycin and clindamycin, with serotypes I b and III being more frequent. Serotypes with high prevalence have higher resistance. Continuously monitoring on the epidemiology of GBS infection is crucial for the clinical prevention and treatment of GBS infection in children as well as the development of vaccines.

[Key words] Group B *Streptococcus*; child; drug resistance; serotype; *Streptococcus agalactiae*

无乳链球菌(*Streptococcus agalactiae*)因 20 世纪 30 年代分离自患乳腺炎的奶牛而得名。由于该菌细胞壁所含多糖物质属于 lancefield 抗原分类中的 B 群, 现也称 B 群链球菌(Group B *Streptococcus*, GBS)。GBS 是一种条件致病菌, 通常定植于健康成人下消化道及泌尿生殖道, 定植率为 10%~30%^[1]。新生儿可直接自母体感染 GBS, 或分娩时被母体生殖道定植菌感染, 引起新生儿败血症、脑膜炎、肺炎等相关疾病, 死亡风险高^[2]。据世界卫生组织(WHO)统计, 全球约 15% 的孕妇存在 GBS 阴道定植, 每年导致约 15 万例婴儿死亡, 超 50 万例婴儿早产^[3]。我国一项多中心调查^[4]指出, GBS 感染率为 0.3%, 病死率为 2.3%。GBS 感染已成为全球范围内威胁儿童健康的难题, 国内对儿童 GBS 感染也越来越重视。因此, 本文着重对 GBS 菌株的耐药性及血清型进行分析, 为临床防治 GBS 感染及疫苗研发提供参考。

1 材料与方 法

1.1 材 料

1.1.1 菌株来源 收集首都医科大学附属北京儿童医院 2016 年 1 月 1 日—2023 年 12 月 31 日就诊患儿(<18 岁)检出的不重复 GBS 163 株。来自血液及脑脊液 GBS 菌株定义为侵袭性感染分离株, 来自呼吸道、泌尿道、伤口及创面分泌物的 GBS 菌株定义为非侵袭性感染分离株。

1.1.2 质控菌株 使用肺炎链球菌 ATCC 49619 进行药敏试验质控。

1.1.3 仪器与试剂 血液及脑脊液标本培养使用美国 BD 公司 BACTEC FX 全自动血培养仪, 菌种鉴定使用法国梅里埃公司 VITEK MS 质谱仪, 药敏试验使用英国 OXOID 公司药敏纸片, GBS 血清分型使用丹麦 SSI 公司血清分型试剂盒, 菌株分离培养使用英国 OXOID 公司哥伦比亚血琼脂平板。

1.2 方 法

1.2.1 菌株分离培养 按照《全国临床检验操作规程》^[5], 将标本接种于哥伦比亚血平皿, 35℃, 5%

CO₂ 孵育 20~24 h。

1.2.2 菌株鉴定 依据菌落形态, 挑取血平板上呈圆形、边缘整齐、湿润、灰白半透明, 且有 β 溶血环, 革兰染色为阳性的链状球菌菌落, 进行 VITEK MS 质谱仪鉴定。

1.2.3 药敏试验 采用纸片扩散法, 选取青霉素、头孢曲松、左氧氟沙星、克林霉素、红霉素、头孢吡肟、利奈唑胺和万古霉素 8 种药物进行药敏试验。药敏结果参照美国临床实验室标准化协会(Clinical Laboratory Standards Institute, CLSI)2023 年推荐标准判定。

1.2.4 血清分型 使用丹麦 SSI 公司血清分型试剂盒进行血清分型, 20 μL 菌悬液与 5 μL 乳胶凝集分型血清 Ia、Ib、II、III、IV、V、VI、VII、VIII 和 IX 分别充分混匀, 轻摇 15~30 s, 出现凝集为阳性, 若菌株与上述 10 种乳胶凝集分型血清均不发生凝集, 则定义为不可分型。

1.2.5 统计方法 应用 WHONET 5.6 和 SPSS 27.0 统计学软件进行数据分析, 计数资料以例数和百分比表示, 菌株间比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率检验, 以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 GBS 菌株分布 共获得侵袭性感染分离株 121 株, 非侵袭性感染分离株 42 株。分离部位分布显示, 侵袭性感染分离株中, 单血培养阳性 71 株(58.7%), 单脑脊液培养阳性 16 株(13.2%), 两部位同时阳性 34 株(28.1%); 非侵袭性感染分离株多来源于呼吸道标本(19 株, 45.2%), 其次为伤口及创面分泌物标本(15 株, 35.7%)和泌尿道标本(8 株, 19.1%)。

性别分布显示, 侵袭性感染分离株男女患儿比例为 1:1.0, 非侵袭性感染分离株为 1:1.5。年龄分布中, 侵袭性感染分离株主要来源于 0~1 岁患儿, 婴儿占 53.7%, 新生儿占 46.3%; 非侵袭性感染分离株各年龄段患儿均有分布, 学龄期最多(33.3%), 其次为婴儿期(26.2%), 见表 1。

表 1 临床分离 GBS 菌株患儿性别及年龄分布[株(%)]

Table 1 Gender and age distribution of children who were clinically isolated GBS (No. of isolates [%])

组别	侵袭性感染分离株 (n = 121)	非侵袭性感染分离株 (n = 42)
性别		
男	61(50.4)	17(40.5)
女	60(49.6)	25(59.5)
年龄		
新生儿期(0~28 d)	56(46.3)	10(23.8)
婴儿期(>28 d~1 岁)	65(53.7)	11(26.2)
幼儿期(>1~3 岁)	0(0)	2(4.8)
学龄前期(>3~6 岁)	0(0)	3(7.1)
学龄期(>6~12 岁)	0(0)	14(33.3)
青春期(>12~<18 岁)	0(0)	2(4.8)

2.2 GBS 耐药性 临床分离 GBS 菌株对红霉素、克林霉素、左氧氟沙星的耐药率分别为 91.4%、90.8%、53.4%；未发现对青霉素、头孢曲松、头孢吡肟、利奈

唑胺和万古霉素耐药的菌株。非侵袭性感染分离株对左氧氟沙星耐药率高于侵袭性感染分离株，差异有统计学意义($P = 0.006$)。见表 2。菌株对红霉素 + 克林霉素 + 左氧氟沙星多重耐药，占 47.9%；对红霉素 + 克林霉素双药耐药(40.5%)。非侵袭性感染分离株与侵袭性感染分离株对红霉素 + 克林霉素 + 左氧氟沙星、红霉素 + 克林霉素耐药率两组间比较，差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)，见表 3。

表 2 临床分离 GBS 菌株对红霉素、克林霉素、左氧氟沙星的耐药情况[株(%)]

Table 2 Resistance of clinically isolated GBS to erythromycin, clindamycin, and levofloxacin (No. of isolates [%])

抗菌药物	全部 (n = 163)	侵袭性感染分离株 (n = 121)	非侵袭性感染分离株 (n = 42)	χ^2	P
红霉素	149(91.4)	109(90.1)	40(95.2)	1.055	0.248
克林霉素	148(90.8)	108(89.3)	40(95.2)	1.335	0.203
左氧氟沙星	87(53.4)	57(47.1)	30(71.4)	7.411	0.006

表 3 临床分离 GBS 菌株耐药谱分布[株(%)]

Table 3 Drug resistance patterns of clinically isolated GBS (No. of isolates [%])

耐药谱	全部(n = 163)	侵袭性感染分离株(n = 121)	非侵袭性感染分离株(n = 42)	χ^2	P
红霉素	5(3.1)	3(2.5)	2(4.8)	0.546	0.384
左氧氟沙星	5(3.1)	5(4.1)	0(0)	-	-
红霉素 + 克林霉素	66(40.5)	56(46.3)	10(23.8)	6.534	0.011
克林霉素 + 左氧氟沙星	4(2.5)	2(1.7)	2(4.8)	1.259	0.274
红霉素 + 克林霉素 + 左氧氟沙星	78(47.9)	50(41.3)	28(66.7)	8.025	0.005

注：- 表示数据不存在。

2.3 血清分型 临床 GBS 分离株血清型分布从高到低依次为：I b 型(46.0%)、III 型(39.9%)、V 型(8.0%)、I a 型(3.7%)、II 型(1.2%)、IV 型及 VI 型(各占 0.6%)，未发现 VII 型、VIII 型、IX 型。侵袭性感染分离株与非侵袭性感染分离株血清型分布两组间比较，差异有统计学意义($\chi^2 = 13.035$, $P < 0.001$)，见表 4。

2.4 临床分离 GBS 耐药菌株血清型分布 对红霉素、克林霉素耐药的 GBS 菌株中，侵袭性感染分离株与非侵袭性感染分离株血清型分布比较，差异均有统计学意义(χ^2 值分别为 13.035、11.577，均 $P < 0.001$)；对左氧氟沙星耐药的 GBS 菌株血清型分布两组间比较，差异无统计学意义($\chi^2 = 1.557$, $P = 0.212$)。见表 5。

表 4 临床分离 GBS 菌株血清型分布[株(%)]

Table 4 Serotype distribution of clinically isolated GBS (No. of isolates [%])

血清型	全部 (n = 163)	侵袭性感染分离株 (n = 121)	非侵袭性感染分离株 (n = 42)
I a	6(3.7)	6(5.0)	0(0)
I b	75(46.0)	53(43.8)	22(52.4)
II	2(1.2)	1(0.8)	1(2.4)
III	65(39.9)	55(45.5)	10(23.8)
IV	1(0.6)	1(0.8)	0(0)
V	13(8.0)	5(4.1)	8(19.0)
VI	1(0.6)	0(0)	1(2.4)

表 5 临床分离 GBS 耐药菌株血清型分布[株(%)]

Table 5 Serotype distribution of clinically isolated GBS resistance strains (No. of isolates [%])

血清型	红霉素耐药		克林霉素耐药		左氧氟沙星耐药	
	侵袭性感染菌株 (n = 109)	非侵袭性感染菌株 (n = 40)	侵袭性感染菌株 (n = 108)	非侵袭性感染菌株 (n = 40)	侵袭性感染菌株 (n = 57)	非侵袭性感染菌株 (n = 30)
I a	4(3.7)	0(0)	4(3.7)	0(0)	1(1.7)	0(0)
I b	51(46.8)	22(55.0)	51(47.2)	21(52.5)	42(73.7)	14(46.7)
II	1(0.9)	1(2.5)	1(0.9)	1(2.5)	0(0)	1(3.3)
III	48(44.0)	8(20.0)	47(43.5)	9(22.5)	14(24.6)	9(30.0)
V	5(4.6)	8(20.0)	5(4.7)	8(20.0)	0(0)	5(16.7)
VI	0(0)	1(2.5)	0(0)	1(2.5)	0(0)	1(3.3)

3 讨论

GBS 是全球危害母婴健康的重要病原菌,是导致新生儿死亡的重要因素之一。GBS 也可导致儿童非侵袭性感染,虽然临床并不常见,但却有独特的临床意义。因此,研究感染儿童 GBS 的耐药性特征及血清型分布,对临床预防和治疗儿童 GBS 感染十分重要。

美国疾病控制与预防中心 2019 年监测报告^[6]显示,1 岁及以下婴儿的发病率为 57/10 万,而 1 岁以上儿童的 GBS 发病率仅为 (0.1~0.7)/10 万。本研究中,1 岁及以下婴儿 GBS 感染分离菌株 142 株(87.1%),其中新生儿 66 株(46.5%),占比较高,这是由于 1 岁及以下婴儿免疫系统尚未完全发育,肠道菌群也处于动态平衡的建立过程中,这使得他们更容易受到 GBS 感染^[7]。GBS 侵袭性感染菌株中,单脑脊液阳性占比为 13.2%,血培养和脑脊液培养同时阳性占比为 28.1%,共占 41.3%。截至 2015 年,美国新生儿 GBS 感染所致脑膜炎已达到所有侵袭性 GBS 感染病例的 90% 以上^[8]。WHO 2021 年提出“到 2030 年战胜脑膜炎”计划^[3],这也加快了 GBS 疫苗上市进程。

全国细菌耐药监测网 2021 年监测数据^[9]显示,全国各省市共监测 5 052 株 GBS,对青霉素、万古霉素、利奈唑胺、头孢噻肟和头孢吡肟均敏感,对红霉素、克林霉素、左氧氟沙星的耐药率分别为 74.5%、59.7%、47.9%。本研究中,均未发现对青霉素、头孢曲松、头孢吡肟、利奈唑胺、万古霉素耐药的 GBS,对红霉素、克林霉、左氧氟沙星的耐药率分别为 91.4%、90.8%、53.4%,高于全国平均水平。非侵袭性感染分离株对左氧氟沙星耐药率高于侵袭性

感染分离株,差异有统计学意义($P = 0.006$),但两者对红霉素及克林霉素耐药率的差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。侵袭性感染分离株对红霉素 + 克林霉素双药耐药率为 46.3%,高于非侵袭性感染分离株(23.8%),多重耐药检出率为 41.3%,低于非侵袭性感染分离株(66.7%),差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。可见,不同分离部位的 GBS 耐药性存在差异。持续监测 GBS 耐药性,对合理指导临床经验用药十分重要。

荚膜多糖是 GBS 重要的毒力因子,可作为血清学分类依据,了解 GBS 血清型对确定其致病性非常重要^[10]。目前暂有 I a、I b、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX 共 10 个血清型^[11]。全球范围内,不同国家及地区因地理位置、气候因素、遗传因素等不同,GBS 血清型存在明显差异。欧美国家最常见的血清型为 V、II、III、I a 型,澳大利亚以 I a、III、II 型占比最高,亚洲最流行菌株为血清型 III 型,但日本血清型 VI~IX 型占比最高^[12-15]。本研究中,北京地区儿童 GBS 感染以 III 型及 I b 型多见,III 型、I b 型在侵袭性感染分离株中占比分别为 45.5%、43.8%,在非侵袭性感染分离株中分别为 23.8%、52.4%。侵袭性感染分离株与非侵袭性感染分离株的血清型分布存在差异($P < 0.05$)。对红霉素、克林霉素耐药的 GBS 菌株中,侵袭性感染分离株与非侵袭性感染分离株血清型分布存在一定差异(均 $P < 0.05$),但对左氧氟沙星耐药的菌株血清型分布两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。由此可见,儿童 GBS 血清型分布具有感染部位特异性。

综上所述,本研究结果显示北京地区分离的 GBS 菌株对红霉素和克林霉素有较高的耐药性,青霉素类药物仍可作为治疗无乳链球菌感染的一线用药,而红霉素和克林霉素作为二线用药已不合适。

此外,儿童 GBS 的血清型分布存在差异。持续监测 GBS 感染流行病学特征,对临床防治儿童 GBS 感染及疫苗研发至关重要。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] 梁正, 聂署萍. 2 141 例孕妇阴道和直肠 B 族链球菌的定植率、血清型及生物膜形成能力[J]. 山东医药, 2023, 63(26): 62 - 64.
Liang Z, Nie SP. The colonization rate, serotype and biofilm-forming ability of Group B *Streptococcus* in vagina and rectum of 2 141 pregnant women [J]. Shandong Medical Journal, 2023, 63(26): 62 - 64.
- [2] 李长春, 苏立杰, 杨毓灵, 等. B 群链球菌母婴垂直传播风险及分子流行病学研究[J]. 中国初级卫生保健, 2023, 37(3): 46 - 49.
Li CC, Su LJ, Yang YL, et al. Risk and molecular epidemiology of mother-to-child vertical transmission of Group B *Streptococcus* [J]. Chinese Primary Health Care, 2023, 37(3): 46 - 49.
- [3] World Health Organization. Urgent need for vaccine to prevent deadly group B *Streptococcus* [EB/OL]. (2021 - 11 - 02) [2022 - 11 - 04]. <https://www.who.int/news/item/02-11-2021-urgent-need-for-vaccine-to-prevent-deadly-group-b-streptococcus>.
- [4] Ji WJ, Liu HY, Madhi SA, et al. Clinical and molecular epidemiology of invasive Group B *Streptococcus* disease among infants, China [J]. Emerg Infect Dis, 2019, 25(11): 2021 - 2030.
- [5] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程 [M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
Shang H, Wang YS, Shen ZY. National guide to clinical laboratory procedures [M]. 4th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015.
- [6] Centers for Disease Control and Prevention. Active bacterial core surveillance (ABCs) report emerging infections program network Group B *Streptococcus*, 2019 [EB/OL]. [2022 - 03 - 09]. https://www.cdc.gov/abcs/downloads/GBS_Surveillance_Report_2019.pdf.
- [7] 王双杰, 岑贞娇, 曾尚娟, 等. 孕晚期孕妇与婴儿 B 群链球菌感染情况分析 [J]. 广西医学, 2017, 39(12): 1925 - 1927, 1942.
Wang SJ, Cen ZJ, Zeng SJ, et al. Analysis of Group B *Streptococcus* infection in late pregnant women and infants [J]. Guangxi Medical Journal, 2017, 39(12): 1925 - 1927, 1942.
- [8] Salman O, Procter SR, McGregor C, et al. Systematic review on the acute cost-of-illness of sepsis and meningitis in neonates and infants [J]. Pediatr Infect Dis J, 2020, 39(1): 35 - 40.
- [9] 全国细菌耐药监测网. 2021 年全国细菌耐药监测报告 (简要版) [EB/OL]. (2022 - 11 - 09) [2023 - 01 - 10]. <https://www.carss.cn/Report/Details/862>.
China Antimicrobial Resistance Surveillance System. 2021 National bacterial drug resistance monitoring report (Brief edition) [EB/OL]. (2022 - 11 - 09) [2023 - 01 - 10]. <https://www.carss.cn/Report/Details/862>.
- [10] 刘洁, 彭永正. 孕产妇生殖道无乳链球菌的血清型分布及耐药基因分析 [J]. 中国感染控制杂志, 2022, 21(12): 1215 - 1221.
Liu J, Peng YZ. Serotype distribution and drug resistance genes of *Streptococcus agalactiae* isolated from the reproductive tract of pregnant women [J]. Chinese Journal of Infection Control, 2022, 21(12): 1215 - 1221.
- [11] Raabe VN, Shane AL. Group B *Streptococcus* (*Streptococcus agalactiae*) [J]. Microbiol Spectr, 2019, 7(2): 10.
- [12] Ferrieri P, Lynfield R, Creti R, et al. Serotype IV and invasive Group B *Streptococcus* disease in neonates, Minnesota, USA, 2000 - 2010 [J]. Emerg Infect Dis, 2013, 19(4): 551 - 558.
- [13] Yanni M, Stark M, Francis L, et al. Neonatal Group B streptococcal infection in Australia: a case-control study [J]. Pediatr Infect Dis J, 2023, 42(5): 429 - 435.
- [14] Sorano S, Procter SR, Seale AC. Cost-effectiveness analysis of maternal vaccination against Group B *Streptococcus* in Japan [J]. Vaccine X, 2023, 14: 100332.
- [15] Hirai J, Kinjo T, Haranaga S, et al. A case report of cerebral meningitis caused by penicillin-non-susceptible Group B *Streptococcus* in an immunocompromised adult patient [J]. Infect Drug Resist, 2020, 13: 2155 - 2160.

(本文编辑: 翟若南)

本文引用格式: 陈梅, 董方, 陈寰, 等. 儿童 B 群链球菌耐药性分析及血清型分布 [J]. 中国感染控制杂志, 2024, 23(10): 1236 - 1240. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20246128.

Cite this article as: CHEN Mei, DONG Fang, CHEN Huan, et al. Drug resistance and serotype distribution of Group B *Streptococcus* isolated from children [J]. Chin J Infect Control, 2024, 23(10): 1236 - 1240. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20246128.