

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2018.12.003

· 论 著 ·

2011—2017 年孕妇生殖道无乳链球菌检出及其耐药性变化

刘 洁¹, 凌 勇¹, 邱芳华², 陈柳勤¹, 陈晓丽¹, 梁洁玲¹

(1 广东省人民医院, 广东 广州 510080; 2 广州市中医医院, 广东 广州 510130)

[摘要] **目的** 了解某地区孕妇生殖道无乳链球菌的感染及其耐药状况, 为临床诊断与治疗提供依据。**方法** 收集 2011 年 1 月—2017 年 12 月广东省人民医院产科病区及门诊孕妇送检的生殖道分泌物培养的结果, 比较分析各年份无乳链球菌检出情况及耐药率变化趋势。**结果** 共送检 31 569 份生殖道分泌物标本, 检出病原菌 1 940 株, 其中无乳链球菌 591 株, 占 30.46%。无乳链球菌在生殖道分泌物标本中的检出率为 1.87%; 2011—2017 年无乳链球菌药敏结果中, 未发现对青霉素、氨苄西林、奎奴普汀/达福普汀、利奈唑胺、替考拉宁、万古霉素耐药菌株; 对环丙沙星、左氧氟沙星、克林霉素、红霉素的耐药率较高, 分别为 19.80%~28.97%、19.80%~28.95%、26.73%~39.29%、44.05%~66.34%; 对四环素的耐药率最高, 为 80.37%~94.29%, 但有逐年下降的趋势 ($P < 0.05$)。**结论** 无乳链球菌为孕妇生殖道感染的主要病原菌, 分析其耐药性, 合理、规范的使用抗菌药物, 可减少孕妇及新生儿无乳链球菌感染的发生。

[关键词] 无乳链球菌; 生殖道; 耐药性; 孕妇; 临床特点

[中图分类号] R181.3⁺2 R691.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2018)12-1046-04

Isolation and change in antimicrobial resistance of *Streptococcus agalactiae* from genital tract of pregnant women from 2011 to 2017LIU Jie¹, LING Yong¹, QIU Fang-hua², CHEN Liu-qin¹, CHEN Xiao-li¹, LIANG Jie-ling¹

(1 Guangdong General Hospital, Guangzhou 510080, China; 2 Guangzhou Hospital of TCM, Guangzhou 510130, China)

[Abstract] **Objective** To understand the infection and antimicrobial resistance of *Streptococcus agalactiae* (*S. agalactiae*) isolated from genital tract of pregnant women in an area, and provide basis for clinical diagnosis and treatment. **Methods** Genital tract secretion culture results of pregnant women in the obstetric wards and outpatient department of Guangdong General Hospital from January 2011 to December 2017 were collected, prevalence and changing trend of antimicrobial resistance of *S. agalactiae* in different years were compared and analyzed. **Results** A total of 31 569 genital tract specimens were detected, 1 940 strains of pathogens were isolated, 591 of which were *S. agalactiae*, accounting for 30.46%. Isolation rate of *S. agalactiae* in genital tract specimens was 1.87%; antimicrobial susceptibility testing results of *S. agalactiae* from 2011 to 2017 showed that no strains were resistant to penicillin, ampicillin, quinupristin/dalfopristin, linezolid, teicoplanin, and vancomycin; resistance rates of *S. agalactiae* to ciprofloxacin, levofloxacin, clindamycin, and erythromycin were 19.80% - 28.97%, 19.80% - 28.95%, 26.73% - 39.29%, and 44.05% - 66.34% respectively; resistance rate of *S. agalactiae* to tetracycline was the highest (80.37% - 94.29%), but with a decreasing trend year by year ($P < 0.05$). **Conclusion** *S. agalactiae* is the main pathogen of genital tract infection in pregnant women, analysis of antimicrobial resistance and rational use of antimicrobial agents can reduce the occurrence of *S. agalactiae* infection in pregnant women and newborns.

[收稿日期] 2018-04-16

[基金项目] 广州市卫生局医药卫生科技项目(2014A011016); 广州市卫生局中医药科技项目(20152A011010)

[作者简介] 刘洁(1988-), 女(汉族), 吉林省扶余市人, 技师, 主要从事生殖免疫研究。

[通信作者] 凌勇 E-mail: ling2431@126.com

[Key words] *Streptococcus agalactiae*; genital tract; drug resistance; pregnant woman; clinical characteristic

[Chin J Infect Control, 2018, 17(12): 1046-1049]

无乳链球菌(*Streptococcus agalactiae*)又称 B 群链球菌(group B *Streptococcus*, GBS), 主要定植于女性的泌尿生殖道或下消化道, 成年女性的泌尿生殖道与下消化道内无乳链球菌的检出率高达 10%~30%^[1], 无乳链球菌是孕妇生殖道感染以及新生儿感染的重要条件致病菌之一, 在女性孕期中, 由于机体抵抗力下降, 母体容易感染无乳链球菌, 从而引起孕妇流产、早产、胎膜早破及宫内感染等一系列妊娠并发症, 对孕妇造成严重的影响, 并通过母婴垂直传播给新生儿, 出现新生儿肺炎、血流感染、脑膜炎等严重的感染性疾病, 严重者可造成新生儿死亡^[2-4]。因此, 本研究通过对 2011 年 1 月—2017 年 12 月广东省人民医院产科病区及门诊孕妇生殖道分泌物标本检出的无乳链球菌进行分析, 探讨无乳链球菌的分离情况及其耐药状况, 从而为临床合理、规范使用抗菌药物提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 菌株来源 菌株来自于 2011 年 1 月—2017 年 12 月广东省人民医院产科病区及门诊孕妇送检的生殖道分泌物, 剔除同一患者重复分离株。标本来自于 35~37 周孕期生殖健康的孕妇。

1.2 标本采集 送检标本均由临床医生使用一次性无菌阴道拭子在受检孕妇的阴道下段 1/3 处采集, 立即送检。

1.3 病原菌鉴定及药敏试验 标本接种到血琼脂平板, 放置于 CO₂ 培养箱(5% CO₂, 35~37℃)中, 培养 18~24 h, 对发生 β-溶血的可疑菌落进行分离纯化培养, 涂片革兰染色, 并通过全自动微生物分析仪进行细菌鉴定及药敏试验。药敏试验判读标准依据美国临床实验室标准化协会(CLSI) 2017 年标准^[5]。

1.4 仪器及试剂 一次性无菌阴道拭子、血琼脂平板均购自江门凯琳有限公司, Vitek 2 Compact 全自动微生物鉴定药敏分析仪购自法国梅里埃公司。

1.5 统计学方法 应用 WHONET 5.6 软件进行数据分析, 应用 SPSS 17.0 统计软件对 2011—2017 年无乳链球菌的耐药率进行 χ^2 检验, $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 病原菌检出情况 2011 年 1 月—2017 年 12 月共送检 31 569 份生殖道分泌物标本, 剔除同一患者检出相同菌株后共检出 1 940 株病原菌, 其中无乳链球菌分离出 591 株, 占 30.46%。详见表 1。

表 1 2011—2017 年孕妇生殖道分泌物分离病原菌构成
Table 1 Constituent of pathogens isolated from genital tract secretion of pregnant women in 2011—2017

病原菌	菌株数	构成比(%)
无乳链球菌	591	30.46
大肠埃希菌	500	25.77
白假丝酵母菌	230	11.86
粪肠球菌	212	10.93
金黄色葡萄球菌	71	3.66
其他病原菌	336	17.32
合计	1 940	100.00

2.2 无乳链球菌检出情况 2011—2017 年在生殖道分泌物培养中无乳链球菌的检出率为 1.87% (591/31 569), 各年份的检出率分别为 1.62% (70/4 332)、1.34% (69/5 152)、2.04% (84/4 126)、2.06% (84/4 080)、1.80% (76/4 227)、2.19% (107/4 876)、2.11% (101/4 776)。

2.3 无乳链球菌的耐药性 2011—2017 年无乳链球菌药敏试验结果中, 未发现对青霉素、氨苄西林、奎奴普汀/达福普汀、利奈唑胺、替考拉宁、万古霉素耐药株; 对环丙沙星、左氧氟沙星、克林霉素、红霉素的耐药率较高, 分别为 19.80%~28.97%、19.80%~28.95%、26.73%~39.29%、44.05%~66.34%; 对四环素的耐药率最高, 为 80.37%~94.29%, 但有呈逐年下降的趋势($P < 0.05$)。详见表 2。

表 2 2011—2017 年孕妇生殖道无乳链球菌对常见抗菌药物的耐药率(%)

Table 2 Antimicrobial resistance rates of *S. agalactiae* from genital tract of pregnant women in 2011—2017(%)

抗菌药物	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年	2017 年	χ^2	<i>P</i>
青霉素 G	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	—	—
氨苄西林	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	—	—
万古霉素	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	—	—
替考拉宁	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	—	—
奎奴普丁/达福普汀	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	—	—
利奈唑胺	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	—	—
四环素	94.29	88.41	94.05	85.71	85.53	80.37	83.17	12.64	<0.05
红霉素	52.86	55.07	48.81	44.05	48.68	50.47	66.34	11.43	0.08
克林霉素	27.14	34.78	39.29	28.57	30.26	37.38	26.73	6.30	0.39
左氧氟沙星	24.29	24.64	21.43	27.38	28.95	28.04	19.80	3.47	0.75
环丙沙星	22.86	26.09	21.43	27.38	28.95	28.97	19.80	4.02	0.60

3 讨论

生殖道感染是孕妇妊娠期最常见的疾病,正常女性阴道壁的上皮细胞、细菌均为负电荷而相斥,缺乏黏附性。一旦妊娠,孕妇体内激素代谢发生改变,内环境紊乱导致阴道内糖原合成增加,乳杆菌属的平衡被打破,从而导致生殖道微生态失调,促进其他病原菌的过度生长繁殖。无乳链球菌常定植于女性生殖泌尿道,是围产期感染的主要条件致病菌。本次研究中,共检出 1 940 株病原菌,其中无乳链球菌 591 株,居于分离病原菌的第一位,占 30.46%。

无乳链球菌是一种 β -溶血链球菌,属于条件致病菌,正常定植于生殖道和胃肠道。生育期妇女阴道内常定植无乳链球菌,导致间歇带菌、短暂带菌或慢性带菌,故同一孕妇不同妊娠阶段无乳链球菌的检测结果可能不同。无乳链球菌对特殊人群如孕妇、新生儿有较强的致病性。无乳链球菌可以通过产道上行扩散感染子宫,侵入绒毛膜,并通过炎症细胞的吞噬作用及细菌产生的蛋白水解酶的直接侵袭等机制,造成胎膜早破;另外无乳链球菌会诱导前列腺素、磷脂酶 A 及细胞因子如肿瘤坏死因子、白细胞介素等的释放,刺激子宫收缩导致晚期流产、早产;无乳链球菌也可引起产褥感染、子宫内膜炎、羊膜腔感染等疾病。无乳链球菌还可以通过垂直传播引起新生儿感染,从而导致新生儿肺炎、血流感染、脑膜炎等,也可能遗留长期病理状态如智力发育障碍迟缓、视觉听觉丧失以及脑瘫等,使新生儿病死率达到 20%~50%^[6-7]。孕妇产前筛查无乳链球菌尤为重要,目前我国,无乳链球菌引起的孕妇和新生儿感染已逐步引起围产医学界的重视,关于无乳链球菌引起新生儿感染的报道也屡见不鲜,本研究中

2011—2017 年新生儿科共收治 10 例无乳链球菌血流感染新生儿,需引起高度重视。

本研究显示,2011—2017 年孕妇生殖道分泌物培养中无乳链球菌的检出率为 1.87%,且各年份的检出率变化不大。2010 年美国疾病控制与预防中心(CDC)《围产期 GBS 预防指南》^[1]和中华医学会妇产科学分会颁布的孕前和孕期保健指南^[8]均指出:标本采集建议采集阴道下 1/3 和直肠(通过直肠括约肌)拭子进行细菌培养,本研究中孕妇生殖道标本仅采集阴道分泌物或宫颈阴道拭子,无乳链球菌的检出率普遍不高,或者对孕妇阴道分泌物以及直肠肛门拭子进行双份标本送检,将两种检测方法结合起来,可提高无乳链球菌的检出率。

美国 2010 年 GBS 医疗指南指出,GBS 对青霉素和大部分 β -内酰胺类抗生素敏感,青霉素是治疗 GBS 感染的首选药物,广谱抗生素氨苄西林为备选药物,青霉素过敏者可根据药敏试验结果选择克林霉素。本研究中,无乳链球菌对青霉素、氨苄西林的敏感率为 100%,且副作用小,青霉素可作为治疗 GBS 感染的首选药物。红霉素和克林霉素曾作为治疗无乳链球菌感染的二线抗菌药物被广泛使用,现国内外均有相关报道其耐药率逐渐上升^[9-10],且我国报道的耐药率高于国外相关报道^[11-12]。本研究无乳链球菌对红霉素、克林霉素均有较高的耐药性,且耐药率变化不明显,临床应重新评价其药物应用价值。孕妇的临床用药治疗需谨慎,本研究虽未发现对奎奴普丁/达福普汀、利奈唑胺、万古霉素及替考拉宁耐药的菌株,但由于万古霉素、替考拉宁的肝肾毒性限制了糖肽类抗生素应用于孕妇,利奈唑胺、奎奴普丁/达福普汀也不适合作为孕妇的预防性用药。无乳链球菌对四环素的耐药率最高,为 80.37%~94.29%,与国内外相关报道无乳链球菌

对四环素耐药率高达 90% 基本相符^[11, 13], 但耐药率有下降的趋势($P < 0.05$), 可能与临床开始减少四环素的使用有关。无乳链球菌对喹诺酮类药物耐药率为 19.80%~28.97%, 药敏结果与王辉等^[14]报道的药敏结果基本相符。临床治疗时, 如果药敏试验中病原菌对喹诺酮类抗菌药物出现耐药, 需谨慎使用同类抗菌药物, 避免出现耐药。目前, 我国无乳链球菌对喹诺酮类抗菌药物的耐药机制主要为 *parC* 基因、*gyrA* 基因的变异^[15-16], 但仍有待进一步深入探讨。本研究仅对无乳链球菌进行药敏分析, 对于感染的孕妇及新生儿并未进行跟踪随访调查, 未能了解其感染后药物使用及临床预后。本研究也未对无乳链球菌的耐药机制进行进一步的探讨分析, 不能精准治疗, 研究具有一定的局限性。

综上所述, 青霉素可作为治疗无乳链球菌感染的一线抗菌药物, 孕妇青霉素过敏则需进行药敏试验, 根据药敏试验结果选择合适的抗菌药物。临床应重视孕妇无乳链球菌的筛查检测, 了解孕妇无乳链球菌的感染情况, 并通过药敏试验监测无乳链球菌耐药性的变化, 从而合理、规范使用抗菌药物, 以降低孕妇及新生儿无乳链球菌感染的发病率, 减少耐药菌株的产生。

[参 考 文 献]

- [1] Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal group B streptococcal disease-revised guidelines from CDC, 2010. Recommendations and reports; Morbidity and mortality weekly report[J]. MMWR Recomm Rep, 59(RR-10): 1-36.
- [2] 仇英, 应春妹. B 族链球菌检测在围产期孕妇感染诊断中的意义[J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39(6): 410-412.
- [3] 王欣, 韩渊明, 魏超君. B 族链球菌感染、预防及检测研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(4): 521-523.
- [4] 刘泽滨, 陆学东, 林立鹏, 等. 无乳链球菌的研究现状及进展[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(14): 2057-2058.
- [5] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance

standards for antimicrobial susceptibility testing, twenty-fourth informational supplement [S]. CLSI, M100 - S27, 2017.

- [6] Verani JR, Spina NL, Lynfield R, et al. Early-onset group B streptococcal disease in the United States: potential for further reduction[J]. Obstet Gynecol, 2014, 123(4): 828-837.
- [7] 钟华敏, 关小珊, 谢永强, 等. 婴幼儿无乳链球菌的感染分布及药物敏感性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(19): 2907-2909.
- [8] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 孕前和孕期保健指南[J]. 中华妇产科杂志, 2011, 46(2): 150-153.
- [9] 高晶, 刘晓艳. 女性泌尿生殖道无乳链球菌的耐药性分析[J]. 检验医学, 2015, 30(1): 13-16.
- [10] 林宇岚, 陈守涛, 荀振, 等. 179 株无乳链球菌的标本分布及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 37(10): 1376-1378.
- [11] Elikwu C, Oduyebo O, Anorlu R, et al. Antibiotic susceptibility/resistant gene profiles of Group B streptococci isolates from pregnant women in a tertiary institution in Nigeria[J]. J Clin Sci, 2016, 13(3): 132.
- [12] Minami M, Nishiyama H, Ikegami S, et al. Trend of invasive *Streptococcus agalactiae* at tertiary care hospital in Japan[J]. J Biosci Med, 2016, 4(3): 15-20.
- [13] Emaneini M, Jabalameli F, Mirsalehian A, et al. Characterization of virulence factors, antimicrobial resistance pattern and clonal complexes of group B streptococci isolated from neonates[J]. Microb Pathog, 2016, 99: 119-122.
- [14] 王辉, 宁永忠, 陈宏斌, 等. 常见细菌药物敏感性试验报告规范中国专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39(1): 18-22.
- [15] Wang YH, Chen CL, Hou JN, et al. Serotype distribution and resistance genes associated with macrolide and fluoroquinolone resistance in *Streptococcus agalactiae* isolates from a hospital in southern Taiwan[J]. Biomed J, 2015, 38(3): 215-220.
- [16] 赵丽琴. 育龄妇女分离无乳链球菌对氟喹诺酮类抗生素的耐药性及耐药机制研究[J]. 医学研究杂志, 2015, 44(8): 149-151.

(本文编辑: 陈玉华)