

论著·临床研究

妊娠晚期感染 B 族链球菌孕妇早产的危险因素
及其 *pbp2x* 基因突变分析*文 强, 王 秀, 丁小莉, 胡芷晴, 徐志红[△]

(德阳市人民医院生殖医学中心/德阳市出生缺陷防控重点实验室, 四川 德阳 618000)

[摘要] 目的 分析某院感染 B 族链球菌(GBS)孕妇发生早产的危险因素及观察早产孕妇感染 GBS 的 *pbp2x* 基因突变情况。方法 选取 2022 年 1 月至 2023 年 5 月在该院分娩且感染 GBS 的孕妇 199 例, 根据早产与否分为观察组(41 例)和对照组(158 例)。采用二分类 logistic 回归模型和受试者操作特征(ROC)曲线分析感染 GBS 的孕妇发生早产的危险因素; 对早产孕妇的 GBS 样本进行 *pbp2x* 基因一代测序分析。结果 199 例感染 GBS 孕妇中发生早产 41 例, 发生率为 20.6%。Logistic 回归分析显示, 年龄[比值比(OR)=1.151, $P=0.004$]和口服葡萄糖耐量试验(OGTT)异常项数(OR=2.995, $P<0.001$)是感染 GBS 孕妇发生早产的独立危险因素。两危险因素联合预测早产的曲线下面积(AUC)为 0.783, 最佳敏感度为 75.6%, 特异度为 69.0%, 较单项危险因素预测价值高。*pbp2x* 基因测序发现 3 个错义突变(1129G>A, 1148T>G, 1528A>G), 未发现影响 GBS 对青霉素敏感性的基因突变。结论 年龄和 OGTT 异常项数是感染 GBS 孕妇发生早产的危险因素, 两者联合预测的效能优于单项, 早产孕妇感染的 GBS 中尚未发现影响青霉素敏感性的 *pbp2x* 基因突变。

[关键词] B 族链球菌; 孕妇; 早产; 危险因素; *pbp2x* 基因

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.13.010 中图法分类号:R714.2

文章编号:1009-5519(2024)13-2206-05

文献标识码:A

Analysis of risk factors for preterm birth and *pbp2x* gene mutation in pregnant women infected with group B streptococcus in the third trimester of pregnancy*WEN Qiang, WANG Xiu, DING Xiaoli, HU Zhiqing, XU Zhihong[△]

(Center of Reproductive Medicine, Deyang People's Hospital, Deyang/Deyang Key Laboratory of Birth Defects Prevention and Control, Deyang, Sichuan 618000, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the risk factors for preterm birth in pregnant women with group B streptococcus(GBS) infection in a hospital and investigate the *pbp2x* gene mutation of GBS in pregnant women with preterm birth. **Methods** A total of 199 pregnant women with GBS infection who delivered in the hospital from January 2022 to May 2023 were selected and divided into the observation group and the control group according to whether they were preterm or not. Binary logistic regression model and receiver operating characteristic curve(ROC) were used to analyze the risk factors of preterm birth in pregnant women with GBS infection. First generation sequencing of *pbp2x* gene was performed on GBS samples from pregnant women with preterm birth. **Results** Among the 199 cases pregnant women with GBS infection, 41 (20.6%) had preterm birth. Logistic regression analysis showed that age [odds ratio(OR)=1.151, $P=0.004$] and the number of abnormal items in oral glucose tolerance test(OGTT)(OR=2.995, $P<0.001$) were independent risk factors for preterm birth in pregnant women with GBS infection. The area under the curve(AUC) of the combination of the two risk factors for preterm birth was 0.783, the best sensitivity was 75.6%, and the specificity was 69.0%, which was higher than that of single risk factor. Three missense mutations(1129G>A, 1148T>G, 1528A>G) in *pbp2x* gene were found by Sanger sequencing. No mutation was found that could reduce the susceptibility of GBS to penicillin. **Conclusion** Age and the number of abnormal items in OGTT are risk factors for preterm birth in pregnant women with GBS infection, and the combination of the two factors is better than each one alone in predicting preterm birth. No mutation of *pbp2x* gene affecting penicillin sensitivity has been found in GBS from pregnant women with preterm birth.

[Key words] Group B streptococcus; Pregnant women; Preterm birth; Risk factors; *pbp2x* gene

* 基金项目:德阳市科技计划重点研发项目(2021SZZ070)。

作者简介:文强(1992-), 硕士研究生, 主管检验师, 主要从事生殖相关病原体方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail:1518133937@qq.com。

B 族链球菌(GBS)常定植于女性生殖道及肛门周围,为机会致病菌。孕期感染的 GBS,由于其对绒毛膜的穿透力强,可激活磷酸酯酶、前列腺素等因子,导致孕妇产宫收缩加剧,引起早产^[1]。此外,GBS 还易引起孕妇产胎膜早破、宫内感染等不良妊娠结局,可致新生儿发生肺炎、脑膜炎和败血症等^[2]。青霉素是当前临床产时防治 GBS 感染的首选抗生素,而对青霉素敏感性下降的 GBS 菌株近年来也常被报道^[3-5]。GBS 的 Pbp2x 蛋白的保守序列 402-SXN-404 和 552-KT(S)G-554 附近发生氨基酸替换,特别是 Q557E 和 V405A,可使 GBS 对青霉素的敏感性降低^[6],影响青霉素的治疗效果。早产,即孕 28 周至不足 37 周的分娩,是常见的妊娠并发症和新生儿死亡的主要原因。世界卫生组织(WHO)报道我国 2010 年的早产儿数量达 117 万^[7]。2012—2018 年监测数据显示我国早产发生率以每年约 1.3% 的速率增长^[8]。而早产儿的救治情况依旧不够理想,存活的早产儿可伴随认知障碍、脑瘫、进行性发育落后、神经系统后遗症等并发症,给家庭和社会带来沉重负担^[9]。由于其病因学复杂,早产的风险预测仍是当前产科亟须解决的难点。目前,我国孕妇的 GBS 定植率约为 11.3%^[10],这部分孕妇是早产的风险人群,对其进行早产的危险因素分析可以完善临床孕期管理,对早产的防治具有重要意义。本研究以孕期感染 GBS 的孕妇为对象,分析 GBS 感染情况下孕妇发生早产的危险因素。此外,由于早产孕妇往往未来得及进行 GBS 培养筛查和药敏试验,其对青霉素的敏感性还很少了解,因此本研究利用 GBS 核酸样本调查了 *pbp2x* 基因突变情况,为临床防治 GBS 感染下的早产提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2022 年 1 月至 2023 年 5 月在本院完成 GBS 核酸筛查且结果为阳性的孕妇 199 例为研究对象。纳入标准:(1)在本院分娩;(2)单胎活体妊娠。排除标准:(1)慢性感染性疾病患者;(2)产前未行口服葡萄糖耐量试验(OGTT)者;(3)有生殖系统外科手术史者;(4)有近期服用抗生素药物者;(5)阴道炎患者;(6)支原体感染患者。本研究通过医院伦理委员会批准(2022-04-088-K01)。在孕期 GBS 筛查阳性的孕妇中,以发生早产(孕 28 周至不足 37 周的分娩)的孕妇作为观察组,未发生早产的孕妇为对照组。

1.2 方法

1.2.1 筛查方法

对照组孕妇的 GBS 筛查:由临床医师按照 2021 年中华医学会围产医学分会发布的《预防围产期 B 族链球菌病(中国)专家共识》^[11] 的建议,在妊娠 35~37 周进行。观察组孕妇的 GBS 筛查:在孕妇因早产征兆而入院后,由临床医师在入院查体前完成 GBS 筛查的取样和送检。若 GBS 筛查至分娩的时间间隔超过 5 周,由临床医师对孕妇再次取样送

检。在不使用窥阴器的情况下,先用无菌拭子在阴道下 1/3 取样,然后用同一拭子通过直肠括约肌在直肠内取样,该拭子作为 GBS 筛查标本。标本检测步骤按照 GBS 核酸检测试剂盒(泰普生物科学有限公司)标准操作程序进行。

1.2.2 一代测序检测

利用 GBS 筛查的核酸样本进行与青霉素敏感性相关的 *pbp2x* 基因一代测序。扩增引物(5' to 3')如下。F:CGGAATTCGTGACTTTTTT-TAAAAAGCTAA, R:ACGTCGACTTAATCTCCTAT-TGTAATTTTG, 扩增片段 2 275 bp。聚合酶链反应(PCR)程序:98 °C 3 min;98 °C 10 s;55 °C 30 s;72 °C 30 s,38 个循环;72 °C 5 min;12 °C 永久循环。PCR 后,通过琼脂糖凝胶电泳实验确认目的产物。对目的产物完成一代测序(擎科生物科技股份有限公司)。

1.3 统计学处理

采用 SPSS27.0 软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验;计数资料以率或构成比表示,采用 χ^2 检验;影响因素采用二分类 logistic 多因素回归分析;预测价值采用受试者操作特征(ROC)曲线分析,联合预测实施二分类 logistic 多因素回归拟合,返回预测概率,将其作为独立检验变量。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

在 199 例感染 GBS 的孕妇中,41 例孕妇发生早产,发生率为 20.6%。发生早产的孕妇作为观察组,共 41 例;未发生早产的孕妇为对照组,共 158 例。2 组在孕次、产次、高血压、经产史、流产史、贫血和甲状腺功能减退症方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。2 组在孕妇年龄、孕周、高龄、妊娠糖尿病和 OGTT 异常项数上比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组孕妇一般资料比较

项目	观察组 (n=41)	对照组 (n=158)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	32.2 ± 4.0	29.7 ± 3.9	3.746	<0.001
孕周($\bar{x} \pm s$, 周)	35.6 ± 1.0	39.3 ± 1.0	-20.756	<0.001
孕次($\bar{x} \pm s$, 次)	2.2 ± 1.1	2.1 ± 1.3	0.363	0.717
产次($\bar{x} \pm s$, 次)	0.5 ± 0.5	0.4 ± 0.6	0.709	0.479
高龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	13(31.7)	21(13.3)	7.793	0.005
妊娠糖尿病[n(%)]	19(46.3)	22(13.9)	20.913	<0.001
OGTT 异常项数 ^a ($\bar{x} \pm s$, 个)	0.8 ± 0.9	0.2 ± 0.5	3.809	<0.001
高血压[n(%)]	1(2.4)	4(2.5)	0.001	0.973
经产妇[n(%)]	16(39.0)	57(36.1)	0.122	0.727
流产史[n(%)]	22(53.7)	87(55.1)	0.026	0.872
贫血[n(%)]	2(4.9)	25(15.8)	3.325	0.068
甲状腺功能减退症[n(%)]	9(22.0)	31(19.6)	0.110	0.740

注:^a指孕妇空腹及服糖后 1.2 h 的 3 项血糖值中不低于对应截断值(5.1、10.0、8.5 mmol/L)的项目数。

2.2 早产的多因素分析

在 2 组的一般资料比较中,除了孕周为 2 组的自身差异外,2 组在年龄、高龄、

OGTT 异常项数和妊娠糖尿病这 4 项上的差异具有统计学意义。由于年龄和高龄、OGTT 异常项数和妊娠糖尿病为 2 个相似意义的指标,因此在对早产进行二分类 logistic 回归模型分析中纳入了 2 类指标中的

定量指标,即表 1 中的年龄和 OGTT 异常项数。结果显示,OGTT 异常项数[比值比(OR)=2.995, $P < 0.001$]、年龄(OR=1.151, $P = 0.004$)均是感染 GBS 孕妇发生早产的独立危险因素,见表 2。

表 2 感染 GBS 孕妇发生早产的二分类 logistic 回归分析

因素	回归系数	标准误	Wald χ^2	P	OR	95%可信区间	
						下限	上限
OGTT 异常项数	1.097	0.269	16.656	<0.001	2.995	1.768	5.071
年龄	0.141	0.049	8.382	0.004	1.151	1.046	1.266

2.3 孕妇年龄和 OGTT 异常项数对早产发生概率的 ROC 曲线分析 以观察组为阳性样本,对照组为阴性样本,分别以孕妇年龄、OGTT 异常项数和两因素联合预测分别绘制 ROC 曲线,结果显示,孕妇年龄

和 OGTT 异常项数分别独立预测早产的曲线下面积(AUC)为 0.683 和 0.671。两因素联合预测早产的 AUC 为 0.783,联合预测的最佳敏感度为 75.6%,特异度为 69.0%,较单因素预测价值高,见图 1、表 3。

表 3 GBS 感染孕妇发生早产的 ROC 曲线分析

指标	AUC	95%可信区间	截断值	敏感度(%)	特异度(%)	P
年龄	0.683	0.592~0.774	30.5	70.7	62.0	<0.001
OGTT 异常项数	0.671	0.568~0.774	0.5	46.3	86.1	0.001
联合预测	0.783	0.712~0.855	0.2	75.6	69.0	<0.001

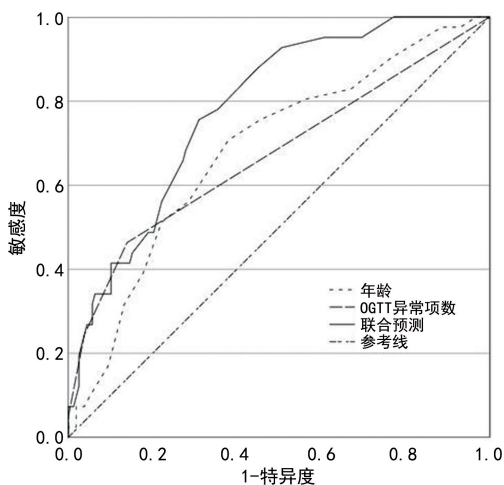


图 1 年龄和 OGTT 异常项数预测 GBS 感染孕妇发生早产的 ROC 曲线

2.4 pbp2x 基因一代测序 以 Streptococcus agalactiae NEM316(NC_004368)为参考序列进行比对,在 41 例早产孕妇的 GBS 核酸样本中共发现 pbp2x 基因突变位点 20 个,包括同义突变 17 个,错义突变 3 个(表 4)。未发现对青霉素敏感性下降的基因突变。

表 4 pbp2x 基因的一代测序(错义突变)情况

碱基突变	对应的氨基酸改变	占比[% (n/n)]
1129G>A	V377I	75.6(31/41)
1148T>G	V383G	2.4(1/41)
1528A>G	I510V	75.6(31/41)

3 讨论

当前,早产仍是围产医学领域最复杂的问题之一,早产的发生机制不清楚是阻碍早产治疗和预防的重要原因^[12]。与早产相关的高危因素有多种,包括社会因素、个人因素、病史因素和妊娠情况等。每一种高危因素都在不同程度上增加了早产的风险。对早产的预测,目前还未找到一种满意的模型来帮助临床防治早产的发生。事实上,还有超过一半的早产发生在无已知危险因素的孕妇上^[13]。因此,如何精准预测早产仍然是当前围产领域关注的重要内容。

本研究中,GBS 感染孕妇早产的发生率为 20.6%,高于我国的早产发生率(6.7%)^[14]。基于 GBS 感染是早产的高危因素之一,本研究在 GBS 感染的孕妇群体中进一步观察发现,高龄和妊娠糖尿病是 GBS 感染孕妇发生早产的危险因素。二分类 logistic 回归模型分析显示,在 GBS 感染的孕妇中,年龄每增长 1 岁,早产的风险增加 15%;OGTT 的异常项数每增加 1 项,早产的风险则增加 199%。在孕妇年龄上,高龄通常被认为是孕妇早产的危险因素之一^[15],随着“二孩”和“三孩”政策实施及当前社会的晚婚晚育现象流行,高龄孕妇越发常见。而高龄孕妇由于自身卵巢功能下降,子宫机能的减弱,加之心理压力等主观因素,更易诱发早产^[16]。此外,随着年龄的增长,子宫肌层血管的舒张能力降低,动脉硬化可能性增加,导致胎盘血管发生局部缺血或应激反应,从而增加了早产的发生风险^[17-18]。妊娠糖尿病是妊

娠不良结局的常见危险因素之一,可导致包括早产、羊水过多及产后出血等^[19]。索冬梅等^[20]回顾性分析发现,妊娠糖尿病患者比非妊娠糖尿病患者的早产风险高出了 0.777 倍,而在 MAÑÉ 等^[21]报道中,妊娠糖尿病患者的早产风险增加了 3.45 倍,与本研究在 GBS 感染状态下的妊娠糖尿病患者相似。然而,妊娠糖尿病导致早产的具体机制目前仍不清楚^[22],只有先了解早产的发生机制,也许才能更好地去探讨妊娠糖尿病在早产中的具体影响。

早产的预测在临床降低围产儿死亡率上具有重要价值。本研究讨论了在感染 GBS 的孕妇中,以 OGTT 异常项数和年龄作为危险因素来预测早产发生的价值。以年龄为独立危险因素做 ROC 曲线分析时,结果显示其 AUC 为 0.683,截断值为 30.5 岁,敏感度(70.7%)和特异度(60.2%)均较低;以 OGTT 异常项数为独立危险因素做 ROC 曲线分析时,AUC(0.671)与年龄因素相似,截断值为 0.5 项时的敏感度(46.3%)较低,特异度(86.1%)相对较优。而以两危险因素联合做预测模型,得到的 AUC 为 0.783,在最佳截断值时,敏感度为 75.6%,特异度为 69.0%,预测效能优于单一危险因素。刘晓敏等^[23]也发现在以妊娠年龄、月经初潮年龄、自然流产史、孕期身体质量指数、糖尿病家族史 5 个独立危险因素对早产预测进行 ROC 曲线分析时,多因素的联合预测效能优于单因素预测,联合预测的 AUC 为 0.873,而单项预测的最高 AUC 为 0.750。

本研究对早产孕妇感染 GBS 的核酸样本进行 *pbp2x* 基因测序,发现的突变位点共 20 个,包括 3 个错义突变,引起的氨基酸改变包括 V377I、V383G 和 I510V。未发现 *Pbp2x* 蛋白保守序列 402-SXN-404 和 552-KT(S)G-554 附近氨基酸改变。测序发现的 V377I 和 I510V 氨基酸改变,在日本、美国、意大利和莫桑比克等地区曾有报道^[6,24-27],对 GBS 的青霉素敏感性无直接影响。V383G 是德阳市新发现的氨基酸改变,尚未有文献报道。而其相邻的 V377I 和 F395L 氨基酸改变在已有的报道中被认为与青霉素敏感性降低无关^[6,28],故认为 V383G 可能同样与 GBS 对青霉素敏感性无直接联系,不过这需要更多的实验数据去验证。总的来说,本研究未在早产孕妇感染的 GBS 中发现对青霉素敏感性降低的基因突变。在 GBS 感染的早产生妇和早产儿中,青霉素仍可作为临床治疗的可选抗生素。不过,临床仍需关注 GBS 的耐药情况,阻止或延缓其向青霉素耐药方向发展,大量报道均表明对青霉素敏感性降低的 GBS 常为多重耐药菌株^[28-29]。

综上所述,年龄和 OGTT 异常项数均是感染 GBS 孕妇发生早产的独立危险因素,两因素联合在预测早产发生上有更好的预测价值。本院早产孕妇感染的 GBS 尚未发现影响青霉素敏感性降低的基因突

变,青霉素仍是 GBS 防治的首选抗生素。由于本研究为单中心回顾性研究,纳入的样本量较少,数据结果可能存在偏差,更准确的研究结果还需要在今后纳入更大的样本量及开展多中心研究方能得到。不过本研究仍然可提醒临床医师在感染 GBS 孕妇的妊娠管理上,年龄和妊娠糖尿病都是早产发生的危险因素,需要重点关注并做好临床应对方案,以改善产妇和早产儿的临床结局。

参考文献

- [1] VORNHAGEN J, ADAMS WALDORF K M, RAJAGOPAL L. Perinatal group B streptococcal infections: Virulence factors, immunity, and prevention strategies [J]. Trends Microbiol, 2017, 25(11): 919-931.
- [2] ZÜRN K, LANDER F, HUFNAGEL M, et al. Microarray analysis of group B streptococci causing invasive neonatal early- and late-onset infection [J]. Pediatr Infect Dis J, 2020, 39(5): 449-453.
- [3] KHADEMI F, SAHEBKAR A. Group B streptococcus drug resistance in pregnant women in Iran: A meta-analysis [J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2020, 59(5): 635-642.
- [4] GIZACHEW M, TIRUNEH M, MOGES F, et al. Streptococcus agalactiae maternal colonization, antibiotic resistance and serotype profiles in Africa: A meta-analysis [J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2019, 18(1): 14.
- [5] KAMINSKA D, RATAJCZAK M, SZUMAŁA-KAKOL A, et al. Increasing resistance and changes in distribution of serotypes of streptococcus agalactiae in poland [J]. Pathogens, 2020, 9(7): 526.
- [6] KIMURA K, SUZUKI S, WACHINO J, et al. First molecular characterization of group B streptococci with reduced penicillin susceptibility [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(8): 2890-2897.
- [7] BLENCOWE H, COUSENS S, OESTERGAARD M Z, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: A systematic analysis and implications [J]. Lancet, 2012, 379(9832): 2162-2172.
- [8] DENG K, LIANG J, MU Y, et al. Preterm births in China between 2012 and 2018: An observational study of more than 9 million women [J]. Lancet Glob Health, 2021, 9(9):

- e1226-e1241.
- [9] 闫淑媛,刘震宇,钱红艳,等.不同胎龄及出生体质量早产儿早期神经发育的纵向研究[J].临床儿科杂志,2017,35(6):425-429.
- [10] DING Y,WANG Y,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.
- [11] 中华医学会围产医学分会,中华医学会妇产科学分会产科学组.预防围产期 B 族链球菌病(中国)专家共识[J].中华围产医学杂志,2021,24(8):561-566.
- [12] 杨雅琴,李佳慧,赵莉萍,等.自发性早产预测的研究进展[J].中国生育健康杂志,2023,34(5):492-497.
- [13] 玛丽帕提·马尔旦,时春艳.早产预测的研究现状[J/CD].中华产科急救电子杂志,2018,7(4):208-211.
- [14] CHEN C,ZHANG J W,XIA H W,et al. Pre-term birth in China between 2015 and 2016[J]. Am J Public Health,2019,109(11):1597-1604.
- [15] 王晶,陈维,王子莲.早产的预测[J].中国实用妇科与产科杂志,2021,37(11):1095-1101.
- [16] 秦博文,应佳,雷倩,等.陕西省妇女既往生育史与末次妊娠早产的相关分析[J].中华流行病学杂志,2017,38(2):158-162.
- [17] MOORE S M,ZHANG H,MAEDA N,et al. Cardiovascular risk factors cause premature rarefaction of the collateral circulation and greater ischemic tissue injury[J]. Angiogenesis,2015,18(3):265-281.
- [18] TANUJA Y,MISHRA S,DAS S,et al. Anticendants and natural prevention of environmental toxicants induced accelerated aging of skin[J]. Environ Toxicol Pharmacol,2015,39(1):384-391.
- [19] 计静,魏君香,米阳,等.妊娠期糖尿病不良妊娠结局相关危险因素分析[J].中国妇幼健康研究,2021,32(11):1574-1578.
- [20] 索冬梅,郭绮棱,罗彩虹,等.6 230 例 GDM 临床危险因素分析及妊娠和分娩结局观察[J].中国妇幼健康研究,2019,30(4):442-447.
- [21] MAÑÉ L,FLORES-LE ROUX J A,BENAIGES D,et al. Impact of overt diabetes diagnosed in pregnancy in a multi-ethnic cohort in Spain [J]. Gynecol Endocrinol,2019,35(4):332-336.
- [22] SHAH B R,SHARIFI F. Perinatal outcomes for untreated women with gestational diabetes by IADPSG criteria:A population-based study [J]. Bjog,2020,127(1):116-122.
- [23] 刘晓敏,俎晓霞,张鸣华.妊娠期糖尿病患者发生自发性早产的危险因素和预防措施研究[J].中国妇幼保健,2020,35(9):1622-1625.
- [24] BANNO H,KIMURA K,SEKI T,et al. High isolation rate and multidrug resistance tendency of penicillin-susceptible group B Streptococcus with reduced ceftibuten susceptibility in Japan [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis,2018,37(8):1511-1519.
- [25] MCGEE L,CHOCHUA S,LI Z,et al. Multi-state, population-based distributions of candidate vaccine targets, clonal complexes, and resistance features of invasive group B streptococci within the United States,2015—2017[J]. Clin Infect Dis,2021,72(6):1004-1013.
- [26] SIGAÚQUE B,KOBAYASHI M,VUBIL D,et al. Invasive bacterial disease trends and characterization of group B streptococcal isolates among young infants in southern Mozambique, 2001—2015 [J]. PLoS One, 2018, 13 (1): e0191193.
- [27] PICCINELLI G,CARLENTINI G,GARGIULO F,et al. Analysis of point mutations in the *pbp2x*, *pbp2b*, and *pbp1a* Genes of Streptococcus agalactiae and their relation with a reduced susceptibility to cephalosporins[J]. Microb Drug Resist,2017,23(8):1019-1024.
- [28] KIMURA K,NAGANO N,NAGANO Y,et al. High frequency of fluoroquinolone- and macrolide-resistant streptococci among clinically isolated group B streptococci with reduced penicillin susceptibility [J]. J Antimicrob Chemother, 2013,68(3):539-542.
- [29] NISHIYAMA N,KINJO T,UECHI K,et al. Clinical and bacterial features of Group B streptococci with reduced penicillin susceptibility from respiratory specimens:A case-control study [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2022,41(1):1-8.

(收稿日期:2023-11-21 修回日期:2024-03-25)