

cin resistance in Mycobacterium tuberculosis; a systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Microbiol, 2014, 52(1): 15-19.

[7] Torrea G, Coeck N, Desmaretz C, et al. Bedaquiline susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis in an automated liquid culture system[J]. J Antimicrob Chemother, 2015, 70(8): 2300-2305.

[8] Kalantri S, Pai M, Pascopella L, et al. Bacteriophage-based tests for the detection of Mycobacterium tuberculosis in clinical specimens; a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Infect Dis, 2005, 5(1): 59.

[9] Bwanga F, Hoffner S, Haile M, et al. Direct susceptibility testing for multi drug resistant tuberculosis; a meta-analysis[J]. BMC Infect Dis, 2009, 9(1): 67.

[10] Jafari C, Thijsen S, Sotgiu G, et al. Bronchoalveolar lavage enzyme-linked immunospot for a rapid diagnosis of tuberculosis: a TBNET study[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 180(7): 666-673.

[11] Maschmann Rde A, Sá Spies F, Nunes Lde S, et al. Performance of the GenoType MTBDR plus assay directly on sputum specimens from Brazilian patients with tuberculosis treatment failure or relapse[J]. J Clin Microbiol, 2013, 51(5): 1606-1608.

[12] Steingart KR, Dendukuri N, Henry M, et al. Performance of purified antigens for serodiagnosis of pulmonary tuberculosis; a meta-analysis[J]. Clin. Vaccine Immunol, 2009, 16(1): 260-276.

[13] Lange C, Pai M, Drobniewski F, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of active tuberculosis; sensible or silly? [J]. Eur Respir J, 2009, 33(6): 1250-1253.

[14] Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based

assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection; an update [J]. Ann Intern Med, 2008, 149(3): 177-184.

[15] Farhat M, Greenaway C, Pai M, et al. False-positive tuberculin skin tests; what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? [J] Int J Tuberc Lung Dis, 2006, 10(11): 1192-1204.

[16] Bergstedt W, Tingskov PN, Thierry-Carstensen B. First-in-man open clinical trial of a combined rESAT-6 and rCFP-10 tuberculosis specific skin test reagent[J]. PLoS One, 2010, 5(6): 11277.

[17] Mori T. Usefulness of interferon-gamma release assays for diagnosing TB infection and problems with these assays[J]. J Infect Chemother, 2009, 15(3): 143-155.

[18] Nemeth J, Winkler HM, Zwick RH, et al. Recruitment of Mycobacterium tuberculosis specific CD4+ T cells to the site of infection for diagnosis of active tuberculosis[J]. J Intern Med, 2009, 265(1): 163-168.

[19] Agranoff D, Fernandez-Reyes D, Papadopoulos MC, et al. Identification of diagnostic markers for tuberculosis by proteomic fingerprinting of serum[J]. Lancet, 2006, 368(9540): 1012-1021.

[20] Daley P, Michael JS, Hmar P, et al. Blinded evaluation of commercial urinary lipoarabinomannan for active tuberculosis; a pilot study[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2009, 13(8): 989-995.

[21] Shah M, Variava E, Holmes CB, et al. Diagnostic accuracy of a urine lipoarabinomannan test for tuberculosis in hospitalized patients in a high HIV prevalence setting[J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2009, 52(2): 145-151.

(收稿日期: 2015-10-28)

• 综 述 •

B 族链球菌感染、预防及检测研究进展

王 欣¹, 韩渊明²综述, 魏超君^{1△} 审校

(1. 甘肃省人民医院临床检验中心, 甘肃兰州 730000;

2. 甘肃省兰州市第一人民医院泌尿外科, 甘肃兰州 730050)

关键词: B 族链球菌; 感染; 预防; 疫苗

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2016. 04. 038

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)04-0521-03

B 族链球菌 (GBS) 即无乳链球菌感染是造成孕产妇生殖道感染的重要原因, 严重时更可引起如泌尿系感染、绒毛膜羊膜炎、产褥感染等。早产、胎膜早破和新生儿败血症等均与其感染有密切关系^[1]。王兆莉等^[2]的研究发现未发生胎膜早破的正常产妇其生殖道中 GBS 感染率远低于发生胎膜早破的产妇。孙瑜等^[3]研究认为阴道感染 GBS 后, 该菌可继续上行造成宫腔内感染, 引起绒毛膜羊膜炎, 甚至造成胎儿死亡。

1 GBS 对孕产妇的影响

1.1 GBS 与胎膜早破 (PROM) 临床研究证实, 泌尿生殖道的 GBS 感染可引起 PROM、早产、绒毛膜羊膜炎^[4-5], 且由于 PRDM 而引起早产的孕妇组 GBS 感染率明显高于足月产的孕妇组^[6]。

1.2 GBS 与早产 当 GBS 数量多且毒力强、孕妇免疫力低下或引起阴道炎的 GBS 上行造成 PROM 时, 机体释放的磷脂酶 A2 可刺激羊膜等组织产生细胞因子及前列腺素, 它们引起子宫收缩导致早产发生^[7-9]。Klebanoff 等^[10]研究表明, 感染

GBS 的孕妇较健康孕妇发生早产的可能性增加 20%~60%, 且其分娩的胎儿为低或极低出生体质量儿的概率也相应增加。

1.3 GBS 与羊膜腔感染 孕妇患细菌性阴道炎等疾病后致病菌上行造成胎盘、胎膜及羊水等感染即为羊膜腔感染。由于 GBS 对绒毛膜的穿透能力远大于其他可引起生殖道感染的致病菌如大肠埃希菌等, 故由 GBS 造成的羊膜腔感染病情也更严重。

2 GBS 与新生儿及婴儿感染

目前普遍以患儿发病时间及临床表现的差异为分类依据, 将新生儿和婴儿 GBS 感染分为两型。(1) 早发型感染: 患儿出生后 7 d 内发生且以生后 24 h 内发生多见, 主要临床表现为肺炎和败血症, 其中 GBS 肺炎可有发绀、呼吸暂停及呼吸窘迫等严重症状。(2) 晚发型感染: 患儿出生 7 d 后至出生后 3 个月发生, 多见于足月儿, 常呈隐匿性发病, 主要临床表现为发热、嗜睡和颅内高压等, 若伴发败血症则预后较差。

3 GBS 的检测

3.1 微生物学检验方法 GBS 培养是检测 GBS 感染的重要

方法之一。虽然 GBS 培养所需时间较其他检测方法长且阳性率不高,但可利用培养出的细菌进行进一步深入研究,并且可根据药敏试验结果选择敏感抗菌药物治疗。

3.2 免疫学检验方法

3.2.1 乳胶凝集法 实验原理为检测 GBS 荚膜多糖抗原,采用吸附了抗 GBS 荚膜多糖抗体的胶乳混悬液进行检验。此种方法敏感度高,操作简便且成本低廉,适合进行快速检测时使用。

3.2.2 免疫层析法 免疫层析法是一种快速且步骤简单的检测 GBS 抗原的方法。当标本含有 GBS 抗原时,其可与染料或胶体金等标记的针对 GBS 的单克隆抗体特异性结合形成抗原抗体复合物,此复合物可被固相化的多克隆抗体捕获从而产生有色条带^[11]。

3.3 分子生物学检验方法

3.3.1 斑点印迹法 Mavengwa 等^[12]将 GBS 被热十二烷基硫酸盐溶液裂解的裂解物经过聚丙烯酰胺凝胶电泳转移至 PVDF 膜后,依次与抗-R3 单克隆抗体以及耦联过氧化物酶的抗 IgM 抗体反应,产物与底物显色后产生有色斑点。此方法特异性较高,但对操作人员及实验设备要求严格。

3.3.2 PCR 技术

3.3.2.1 常规 PCR Jordan 等^[13]采用单一 PCR 技术,Rallu 等^[14]使用实时荧光定量 PCR 技术分别检测 GBS 的 16S rDNA 以及编码 C5a 肽酶的 *scpB* 基因。Parham 等^[15]通过定量 PCR 技术检测被探针捕获到的 GBS 基因组 DNA,该寡核苷酸探针长度不同,以 *cfb* 基因为靶基因。此方法可将特异性的 GBS 基因片段浓集、纯化,使得高效检测 GBS 成为可能。

3.3.2.2 多重 PCR Poyart 等^[16]采用以荚膜多糖 *cps* 基因为靶基因的多重 PCR 技术检测已知的多种 GBS 荚膜多糖。Zeng 等^[17]、Zhao 等^[18]使用从 I a 到 VIII 共 9 个 GBS 血清特异性基因以及 7 个表面蛋白抗原基因和 *cfb* 菌种特异性基因为靶基因,设计出 33 种引物和 34 种探针,这种多重 PCR-反向线点杂交技术(mPCR/RLB)可同时检测 GBS 的分子血清型和表面蛋白基因。此技术与多重 PCR 方法相比提高了 GBS 检测的灵敏度和特异性以及检测效率,可避免交叉反应,在大规模的 GBS 流行病学调查研究时更加适宜使用。此外,Wen 等^[19]采用 DNA 芯片技术检测 9 种 GBS 血清型,可用于 GBS 血清特异性疫苗的研制以及 GBS 的发病机制研究。

4 GBS 预防策略的进展

从妊娠期抗菌药物预防(IAP)到疫苗,美国疾病预防控制中心于 2010 年颁布了《围产期 GBS 预防指南》,针对妊娠期 GBS 的预防和控制提出了两种方案,该方案已被美国妇产科学院、护士助产士协会、药理学学会、流行病学学会、儿科学会及微生物学会认可。方案一:对所有孕妇于妊娠 35~37 周时进行 GBS 筛查。方法是将阴道前端及直肠采集的标本进行细菌培养。因使用平板直接接种与使用增菌肉汤接种相比约有 50% 的 GBS 携带者出现假阴性结果,故推荐使用增菌肉汤培养来提高检出率。对培养结果为阳性的孕妇进行青霉素预防性治疗。方案二:对下列高危情况者直接给予青霉素预防性治疗:妊娠 37 周之前分娩、产时体温大于或等于 38 °C、破膜时间大于或等于 18 h、上次新生儿 GBS 感染史,以及本次妊娠有 GBS 菌尿。

研究表明,近年来 GBS 对青霉素耐药率随着抗菌药物广泛使用而逐渐升高,而对红霉素和克林霉素的耐药率已从小于 5% 升至 20%~30%^[20-21]。Pettersson 等^[22]认为,IAP 虽能使

新生儿早发型 GBS 感染率降低,但新生儿晚发型 GBS 感染率不能降低。IAP 还可能通过母体影响新生儿肠道内环境,增加了由于耐药的革兰阴性菌引起的新生儿脓毒症的发病率和病死率。因此,目前认为疫苗接种是预防 GBS 感染的一种更加有效的方法,其不仅可防止新生儿发生 GBS 感染,而且也可预防诸如流产、死产和产妇产菌血症^[23-24]等其他 GBS 相关疾病的发生。

5 结 论

目前,新生儿 GBS 感染已引起全球公共卫生机构的广泛关注。GBS 疫苗是预防感染的有效途径,研发安全有效的 GBS 疫苗已成为热点^[25-26],但仍有部分问题尚未解决^[27],例如如何延长疫苗保护时间以及研制针对不同 GBS 血清型的疫苗。针对致病性强的 GBS 血清型如 I a 型、I b 型、II 型、III 型和 V 型制备多效价 GBS 疫苗的技术仍处于临床 I 期、II 期实验阶段^[28]。GBS 疫苗研制的重点主要集中在如何选用 GBS 表面蛋白方面,如 C 蛋白复合体中的 A、B 抗原^[29]、RIB 蛋白、R 蛋白等;此外,载体蛋白与荚膜多糖耦联的结合疫苗,以及基因工程疫苗等均在研制过程中。Valentin-Hansen 等^[30]的研究结果显示目前 GBS 的蛋白-多糖疫苗已进入三期临床实验阶段,这将对 GBS 感染的预防起到重大作用。

参考文献

- [1] 时春艳,曲首辉,杨磊,等. 妊娠晚期孕妇 B 族链球菌带菌状况的检测及带菌对妊娠结局的影响[J]. 中华妇产科杂志, 2010, 45(1):12-16.
- [2] 王兆莉,卢德梅,颜胜. 孕妇分娩期 B 族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.
- [3] 孙瑜,陈倩,边旭明,等. 北京市七家三级甲等医院宫内感染病例分析[J]. 中华围产医学杂志, 2009, 12(5):342-345.
- [4] Katz VL, Moos MK, Cefalo RC. Group B streptococci: results of a protocol of antepartum screening and intrapartum treatment[J]. Am J Obstet Gynecol, 1994, 170(2):521-526.
- [5] Regan JA, Chao S, James LS. Premature rupture of membranes, preterm delivery, and group B streptococcal colonization of mothers[J]. Am J Obstet Gynecol, 1981, 141(2):184-186.
- [6] Morales WJ, Lim DV, Walsh AF. Prevention of neonatal group B streptococcal sepsis by the use of a rapid screening test and selective intrapartum chemoprophylaxis[J]. Am J Obstet Gynecol, 1986, 155(5):979-983.
- [7] Dudley DJ, Edwin SS, Van Wagoner J, et al. Regulation of decidual cell chemokine production by group B streptococci and purified bacterial cell wall components[J]. Am J Obstet Gynecol, 1997, 177(3):666-672.
- [8] Dudley DJ, Hunter C, Mitchell MD, et al. Elevations of amniotic fluid macrophage inflammatory protein-1 alpha concentrations in women during term and preterm labor[J]. Obstet Gynecol, 1996, 87(1):94-98.
- [9] Romero R, Yoom HB, Mazor M. A comparative study of the diagnostic performance of amniotic fluid glucose, white blood cell count, interleukin-6, and gram stain in the detection of microbial invasion in patients with preterm premature rupture of membranes[J]. Am J Obstet Gynecol, 1993, 169(4):839-851.
- [10] Klebanoff MA, Regan JA, Rao AV, et al. Outcome of the vaginal infections and prematurity study: results of a clinical trial of erythromycin among pregnant women colonized with group B streptococci[J]. Am J Obstet Gynecol, 1995, 172(5):1540-1545.
- [11] 许基平. B 群链球菌快速检测方法研究进展[J]. 检验医学与临

- 床, 2011, 8(19): 2380-2381.
- [12] Mavengwa RT, Macland JA, Moyo SR. Distinctive features of surface-anchored proteins of *Streptococcus agalactiae* strains from Zimbabwe revealed by PCR and dot blotting[J]. Clin Vaccine Immunol, 2008, 15(9): 1420-1424.
- [13] Jordan JA, Durso MB, Butchko AR, et al. Evaluating the near-term infant for early onset sepsis: progress and challenges to consider with 16S rDNA polymerase chain reaction testing[J]. J Mol Diagn, 2006, 8(3): 357-363.
- [14] Rallu F, Barriga P, Scivo C, et al. Sensitivities of antigen detection and PCR assays greatly increased compared to that of the standard culture method for screening for group B streptococcus carriage in pregnant women[J]. J Clin Microbiol, 2006, 44(3): 725-728.
- [15] Parham NJ, Picard FJ, Peytavi R, et al. Specific magnetic bead based capture of genomic DNA from clinical samples: application to the detection of group B streptococci in vaginal/anal swabs[J]. Clin Chem, 2007, 53(9): 1570-1576.
- [16] Poyart C, Tazi A, Réglie-Poupet H, et al. Multiplex PCR assay for rapid and accurate capsular typing of group B streptococci[J]. J Clin Microbiol, 2007, 45(6): 1985-1988.
- [17] Zeng X, Kong F, Morgan J, et al. Evaluation of a multiplex PCR-based reverse line blot-hybridization assay for identification of serotype and surface protein antigens of *Streptococcus agalactiae* [J]. J Clin Microbiol, 2006, 44(10): 3822-3825.
- [18] Zhao Z, Kong F, Gilbert GL. Reverse line blot assay for direct identification of seven *Streptococcus agalactiae* major surface protein antigen genes[J]. Clin Vaccine Immunol, 2006, 13(1): 145-149.
- [19] Wen L, Wang Q, Li Y, et al. Use of a serotype-specific DNA microarray for identification of group B *Streptococcus* (*Streptococcus agalactiae*) [J]. J Clin Microbiol, 2006, 44(4): 1447-1452.
- [20] Verani JR, Schrag SJ. Group B streptococcal disease in infants: progress in prevention and continued challenges[J]. Clin Perinatol, 2010, 37(2): 375-392.
- [21] Verani JR, McGee L, Schrag SJ, et al. Prevention of perinatal group B streptococcal disease—revised guidelines from CDC, 2010 [J]. MMWR Recomm Rep, 2010, 59(RR-10): 1-36.
- [22] Pettersson K. Perinatal infection with Group B streptococci[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2007, 12(3): 193-197.
- [23] Hansen PV, Johansen J, Rasmussen AA. Small RNAs controlling outer membrane porins[J]. Curr Opin Microbiol, 2007, 10(2): 152-155.
- [24] Gherardi G, Imperi M, Baldassarri L, et al. Molecular epidemiology and distribution of serotypes, surface proteins, and antibiotic resistance among group B streptococci in Italy[J]. J Clin Microbiol, 2007, 45(9): 2909-2916.
- [25] 时春艳, 杨慧霞. B 族溶血性链球菌围生期感染的预防和处理策略[J]. 中华围生医学杂志, 2008, 11(5): 315-318.
- [26] 安晓霞. 新生儿无乳链球菌感染的研究进展[J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(20): 1670-1671.
- [27] 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): 547-556.
- [28] 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.
- [29] Malin G, Paoletti LC. Use of a dynamic in vitro attachment and invasion system (DIVAS) to determine influence of growth rate on invasion of respiratory epithelial cells by group B *Streptococcus* [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001, 98(23): 13335-13340.
- [30] Valentin-Hansen P, Johansen J, Rasmussen AA. Small RNAs controlling outer membrane porins [J]. Curr Opin Microbiol, 2007, 10(2): 152-155.

(收稿日期: 2015-12-08)

• 综 述 •

狼疮性肾炎的研究进展

袁 红 综述, 曾雪曦 审校

(四川省医学科学院/四川省人民医院检验科, 四川成都 610072)

关键词: 狼疮性肾炎; 相关标志物; 细胞因子; 分类; 治疗**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.04.039**文献标识码:** A**文章编号:** 1673-4130(2016)04-0523-04

系统性红斑狼疮(SLE)是近年来逐渐受到社会关注的一种表现有多系统损害的慢性自身免疫疾病,主要累及心、脑、肾等全身多个重要脏器。2011年6月,中国系统性红斑狼疮研究协作组(CSTAR)在第十六次全国风湿病学学术会议上发布数据显示,SLE全球平均患病率为12~39/10万,我国人群患病率为30~70/10万,仅次于黑人(100/10万),位居全球第2位。研究表明,SLE患者并发狼疮性肾炎(LN)的概率高达50%左右,并且肾脏的受累程度将直接影响SLE的预后,因此深入认识LN的发病机制、相关标志物及治疗等的研究进展具有重要的现实意义。

1 LN的发病机制

LN的发生是由多种因素共同作用导致的,其中包括遗传易感性、表观遗传监管和环境的相互作用。目前,研究者已经

可以从基因组学、转录组学和蛋白质组学水平研究SLE和LN的相关变化。这些研究和发现使可以从分子水平更深入地认识疾病,早期发现疾病的潜在治疗靶点,有利于患者的早期治疗。

1.1 基因和LN易感性 SLE易感性是一个复杂的性状。一些连锁分析已经证明,许多候选基因可以诱发SLE的发生。在对兄妹间的患病风险做对比研究时,大量数据表明SLE具有很强的遗传基础^[1]。此外,免疫缺陷的近交系小鼠模型也强烈支持SLE易感性具有遗传基础^[2]。进一步的研究还表明,LN易感性的遗传基础主要表现在两个方面:(1)一些敏感性候选基因的等位基因与LN疾病的严重程度相关;(2)在肾脏存在一组特异性基因,可能导致LN的病理学改变^[3]。主要组织相容性复合体(MHC)已被证实与SLE、肾炎和自身抗体的