

孕晚期妇女产道定植性 B 群链球菌的耐药性及耐药机制研究

旷凌寒, 母丽媛, 苏敏, 周伟, 江咏梅[△]

四川大学华西第二医院 临床检验科(成都 610041)

【摘要】 目的 了解孕晚期妇女产道内 B 群链球菌(group B *streptococci*, GBS)的耐药现状和相关耐药机制, 为国内孕妇产道 GBS 预防治疗及抗生素的合理应用提供理论及数据支持。**方法** 纳入 31 例产道有 GBS 定植的孕晚期妇女, 对分离出的 GBS 菌株进行药物敏感实验, 对红霉素和克林霉素耐药的菌株进行耐药表型分析和耐药基因检测。**结果** 21 株(67.7%)对红霉素耐药, 12 株(38.7%)对克林霉素耐药, 其中有 12 株为固有型耐药表型(cMLS 型), 9 株为主动外排型耐药表型(MS 型)。在红霉素耐药菌株中有 11 株检测到 *mef(A)* 基因, 12 株检测到 *erm(B)* 基因, 其中有 3 株同时检测到 *erm(C)* 基因。**结论** 孕晚期妇女产道内分离出的 GBS 菌株对大环内酯类抗生素耐药率较高, 对红霉素耐药的 GBS 菌株的耐药机制以 *erm(B)* 基因介导的核糖体靶位改变和 *mef(A)* 基因介导的特异大环内酯类外排机制增强为主。

【关键词】 无乳链球菌 孕妇 定植 耐药 耐药机制

Epidemiology and Resistance Mechanisms of Group B *Streptococci* in Late-pregnant Maternal Birth Canal KUANG Ling-han, MU Li-yuan, SU Min, ZHOU Wei, JIANG Yong-mei[△]. Department of Clinical Laboratory, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

[△] Corresponding author, E-mail: jiangyongmei-1@163.com

【Abstract】 Objective To study the antibiotic-resistant rate of group B *streptococci* (GBS) in obstetric canal of late-pregnant women, evaluate the antibiotic-resistant status and finally to support the GBS prevention and curing by proper antibiotics. **Methods** 31 pregnant women between 35 to 37 gestational weeks were included, for whom the antibiotic sensitivity as well as the drug (erythromycin and clindamycin) resistance genes of GBS in obstetric canal was analyzed. **Results** 12 (38.7%) strains of GBS were resistant to clindamycin, while 21 (67.7%) to erythromycin, within which 12 strains were intrinsic phenotype —cMLS type-clindamycin resistance, other 9 were active efflux phenotype —MS type-clindamycin sensitive and all of which were confirmed by Double disk diffusion method. Eleven strains were *mef(A)* positive, and 12 strains were *erm(B)* positive, in which 3 with *erm(C)*. **Conclusions** In our research the GBS strains show a high erythromycin and clindamycin resistance rate. The resistance of our GBS strains are mainly caused by the ribosomal target changes induced by *erm(B)* and the increased efflux of clindamycin induced by *mef(A)*.

【Key words】 *Streptococcus agalactiae* Pregnant woman Colonization Resistance Resistance mechanism

B 群链球菌(group B *streptococci*, GBS)又名无乳链球菌(*Streptococcus agalactiae*), 是一种革兰阳性的 β 溶血性链球菌, 是通过母婴垂直传播、导致新生儿感染的重要的条件致病菌^[1]。近年来, 临床分离的 GBS 对红霉素、克林霉素的耐药率不断增加, 耐药菌株成全球性分布^[2], 为 GBS 的预防和治疗带来一定的困难。本研究通过对成都地区妊娠 35~37 周的孕妇产道分离出的 GBS 菌株进行药敏试验和耐药机制研究, 了解其在孕妇体内的耐药现状和相关机制, 为国内孕妇 GBS 预防治疗及抗生素的合理应用提供理论及数据支持。

1 对象和方法

1.1 研究对象

2012 年 3 月至 2013 年 3 月四川大学华西第二医院产科根据美国疾病控制与预防中心(CDC)在 2010 年《围产期 B 群链球菌筛查》指南中推荐对妊娠 35~37 周的孕妇进行 GBS 常规筛查, 收集产道 GBS 筛查结果阳性的孕妇, 取 GBS 菌株进行试验。共筛查 458 例, GBS 筛查阳性 31 例, 共筛查出不同的 GBS 菌株 31 株。

1.2 体外药敏试验

采用纸片扩散法初步进行 GBS 的药物敏感试验, 根据美国临床和实验室标准协会(CLSI)制定的标准判读结果。其中所有菌株均采用微量肉汤稀释法检测青霉素的最小抑菌浓度(MIC), 同时对纸品扩散法结果显示为对红霉素、克林霉素耐药的 GBS 需进一步采用肉汤稀释法检测其 MIC。

1.3 耐药表型检测

[△] 通讯作者, E-mail: jiangyongmei-1@163.com

采用双纸片扩散法(D 试验)对红霉素耐药的 GBS 进行耐药表型分析,所有操作均按照 CLSI 的要求进行。MHA 平板购自广州市迪景生物科技有限公司。

1.4 大环内酯类抗生素耐药基因检测

引物设计及 DNA 提取:在 NCBI 基因库 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) 中查询 5 种目标基因序列,根据目标基因全长序列用 PrimerPrimer 5 软件设计引物(表 1),引物序列由美国 Invitrogen 上海分公司合成,细菌基因组 DNA

提取按试剂盒(购自天根生物有限公司)说明书进行。反应体系共 25 μL :模板 DNA 1 μL ,Platinum[®] Taq DNA 聚合酶 0.2 μL ,引物(正/反)1/1 μL ,10 mmol/L dNTP 混合液 0.5 μL ,50 mmol/L MgCl₂ 0.8 μL ,10 \times PCR 缓冲液 2.5 μL ,ddH₂O 18 μL 。反应条件:预变性 94 $^{\circ}\text{C}$,5 min,循环内(35 个循环)变性 94 $^{\circ}\text{C}$,30 s,退火 55 $^{\circ}\text{C}$,30 s,延伸 72 $^{\circ}\text{C}$,50 s。终末延伸 72 $^{\circ}\text{C}$,5 min。

1.5 扩增产物电泳及测序

PCR 扩增产物经琼脂糖电泳,凝胶成像系统软

表 1 GBS 耐药基因引物序列及产物大小

Table 1 The sequence of primer and the size of production for drug resistance gene of GBS

	Primer sequence	Product size	
<i>erm</i> (A)-1	F:5'-TTTTGAAGAAAACGTCCATCTGA-3'	R:5'-GAGTCTACACTTGGCTTAGGATGA-3'	694 bp
<i>erm</i> (A)-2	F:5'-GAGAAGGGATTTGCGAAAAGAT-3'	R:5'-AAAGGTGAAAGCACTCGTTAAGTA-3'	534 bp
<i>erm</i> (B)	F:5'-CCAAATTTACAAAAGCGACTCA-3'	R:5'-ACTTCAGGAGTGATTACATGAACA-3'	782 bp
<i>erm</i> (C)	F:5'-GGTTCGTGTTCTGTGCTGACT-3'	R:5'-ACAGAAGTTAAACGATTTGTTTGT-3'	373 bp
<i>erm</i> (TR)	F:5'-AATCAGTTGCATAAGGAGGAGTT-3'	R:5'-ACATTCGCATGCTTCAGCAC-3'	880 bp
<i>mef</i> (A)-1	F:5'-TTTCCAAATTGTATGTATGCAGAC-3'	R:5'-CAATCACAGCACCCAATACATC-3'	664 bp
<i>mef</i> (A)-2	F:5'-GTTAGTCCGGCGTTGCA-3'	R:5'-CGATTTTAGCAGGAAGAATTACA-3'	821 bp

件(Image LabTM Software, Version 3.0)检测目的条带后,由美国 Invitrogen 公司(上海)完成测序。测序结果与 GenBank 数据库中序列进行比对分析(BLAST, DNASIST 软件)。

2 结果

2.1 纸片扩散法药敏试验结果

31 株分离出的 GBS 菌株中,21 株(67.7%)对红霉素耐药,12 株(38.7%)对克林霉素耐药,28 株(90.3%)对四环素耐药,12 株(38.7%)对左氧氟沙星耐药,9 株(29.0%)对氯霉素耐药,未分离出对青霉素、万古霉素和利奈唑胺耐药的菌株。

2.2 微量肉汤稀释法药敏试验结果

对所有的 31 株 GBS 菌株均采用微量肉汤稀释法检测其对青霉素的 MIC 值,结果显示全部菌株对青霉素的 MIC 均 $\leq 0.0625 \mu\text{g}/\text{mL}$,未分离出青霉素敏感性降低的 GBS 菌株。

对 21 株红霉素/克林霉素耐药的菌株进一步用微量肉汤稀释法确定其 MIC 值,结果见表 2。根据 CLSI 的标准,红霉素和克林霉素敏感的标准为 $\leq 0.25 \mu\text{g}/\text{mL}$,由试验结果可见,21 株 GBS 菌株对红霉素的 MIC 值均 $> 0.25 \mu\text{g}/\text{mL}$,即均对红霉素耐药,其中有 12 株菌株对克林霉素耐药,9 株对克林霉素敏感。

2.3 耐药表型检测结果

由表 2 中结果可知,共计分离出 9 株菌株对红霉素耐药同时对克林霉素敏感,采用 D 试验对该 9 株 GBS 进行耐药表型分析,结果所有菌株均为主动外排型耐药表型(MS 型)耐药。故对红霉素耐药的 21 株 GBS 中,有 12 株为固有型耐药表型(cMLS 型),9 株为 MS 型耐药。

表 2 红霉素/克林霉素耐药 GBS 菌株肉汤稀释法结果(MIC)

Table 2 Erythromycin/clindamycin resistant GBS strains analysis by dilution method (minimal inhibitory concentration, MIC)

No.	Erythromycin ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Clindamycin ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
1	4	≤ 0.125
2	4	≤ 0.125
3	≥ 128	≥ 128
4	≥ 128	≥ 128
5	≥ 128	≥ 128
6	≥ 128	≥ 128
7	≥ 128	≥ 128
8	≥ 128	≥ 128
9	16	≥ 128
10	8	≤ 0.125
11	8	≤ 0.125
12	≥ 128	≥ 128
13	≥ 128	≥ 128
14	16	≤ 0.125
15	≥ 128	≥ 128
16	≥ 128	≥ 128
17	8	≤ 0.125
18	4	≤ 0.125
19	≥ 128	≤ 0.125
20	≥ 128	≥ 128
21	8	≤ 0.125

2.4 大环内酯类抗生素耐药基因检测结果

2.4.1 PCR 结果 在 12 株 cMLS 型耐药的菌株中,有 5 株检测到 *mef(A)* 基因,8 株检测到 *erm(B)* 基因,其中有 3 株检测出 *erm(B)* 基因的菌株同时检测到 *erm(C)* 基因。在 9 株 MS 型耐药的菌株中,有 6 株检测到 *mef(A)* 基因,4 株检测到 *erm(B)* 基因。21 株对红霉素耐药的 GBS 菌株均未检测到 *erm*

(A)和 *erm(TR)* 基因。不同 GBS 菌株的耐药基因检测详细结果见图 1~图 5。

2.4.2 测序结果 对产上述耐药基因阳性菌株的扩增产物进行测序,测序结果与 PubMed 数据库序列进行比对分析,确定 PCR 扩增所得的目标条带为 *erm(B)*、*erm(C)* 和 *mef(A)* 基因。*erm(B)*、*erm(C)* 和 *mef(A)* 基因序列图见图 6~图 8。

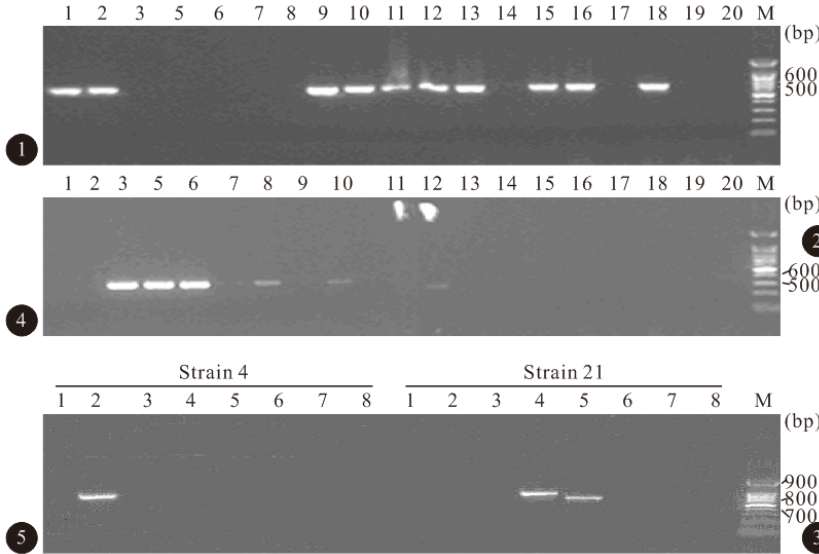


图 1 1~3,5~20 号红霉素耐药 GBS 菌株 *mef(A)*-1 基因检测结果

图 3 1~3,5~20 号红霉素耐药 GBS 菌株 *erm(C)* 基因检测结果

图 5 4,21 号红霉素耐药 GBS 菌株 5 种目的基因检测结果

Fig 1 *mef(A)*-1 gene analysis of EM-resistant GBS strains: 1-3, 5-20

Fig 3 *erm(C)* gene analysis of EM-resistant GBS strains: 1-3, 5-20

Fig 5 Gene analysis of EM-resistant GBS strains: 4, 21

M: Marker; 1-7 in fig 5: Gene *erm(TR)*, *erm(B)*, *erm(A)*-1, *mef(A)*-2, *mef(A)*-1, *erm(A)*-2 and *erm(C)*; 8 in fig 5: Negative control

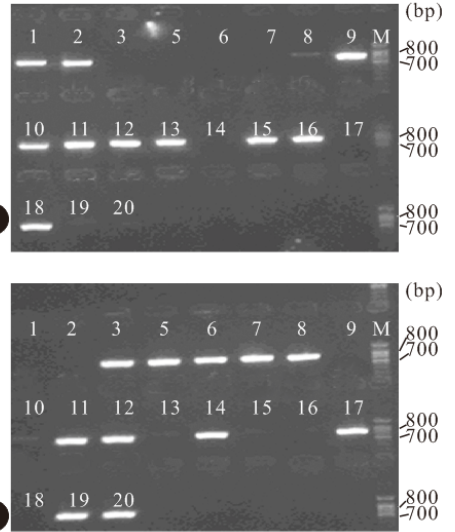


图 2 1~3,5~20 号红霉素耐药 GBS 菌株 *mef(A)*-2 基因检测结果

图 4 1~3,5~20 号红霉素耐药 GBS 菌株 *erm(B)* 基因检测结果

Fig 2 *mef(A)*-2 gene analysis of EM-resistant GBS strains: 1-3, 5-20

Fig 4 *erm(B)* gene analysis of EM-resistant GBS strains: 1-3, 5-20

3 讨论

GBS 是导致成人及新生儿感染的重要条件致病菌。近年来,GBS 已成为导致新生儿发生严重感染和死亡的主要病原菌之一^[1],可引起新生儿早发型感染和迟发型感染。研究表明,母婴垂直传播是导致新生儿 GBS 感染尤其是早发型感染的主要原因^[1]。约 6%~45% 的孕妇存在 GBS 的产道无症状定植,其中 50%~65% 阳性孕妇可在宫内或分娩时将 GBS 传播给新生儿,从而成为诱发新生儿感染的潜在因素^[3]。因此,早期干预孕妇 GBS 定植是降低新生儿感染的可能性和死亡率的重要措施。美国 CDC 在 2010 年的指南中推荐对妊娠 35~37 周的孕妇进行 GBS 常规筛查,且针对阳性孕妇进行产时抗生素预防治疗,以降低新生儿感染率和死亡率。

指南要求对筛查阳性的孕妇推荐使用的首选药物为青霉素,对于青霉素过敏的患者则采用红霉素和克林霉素治疗^[1,2,4]。美国的统计数据显示在进行常规筛查及预防治疗后,新生儿 GBS 的感染率由 1.5/1 000 下降至 0.3/1 000^[5,6]。但是,在感染率下降的同时,由于抗生素的大量使用,也带来了新的问题:出现了对常用抗生素耐药的 GBS 菌株。

流行病学资料显示该种耐药菌株呈全球性分布,且耐药率呈现不断增加的趋势^[7],为 GBS 的预防和治疗带来一定的困难。相比于国外,国内关于 GBS 的研究相对较少,由于还未作为孕期常规筛查的项目,因此缺乏有效的流行病学数据说明 GBS 在孕妇体内的定植及耐药情况,但仍有数据表明在北京和广州,GBS 对红霉素的耐药率已高达 28% 和 45%^[8],成为不可忽视的重要问题。本研究结果显

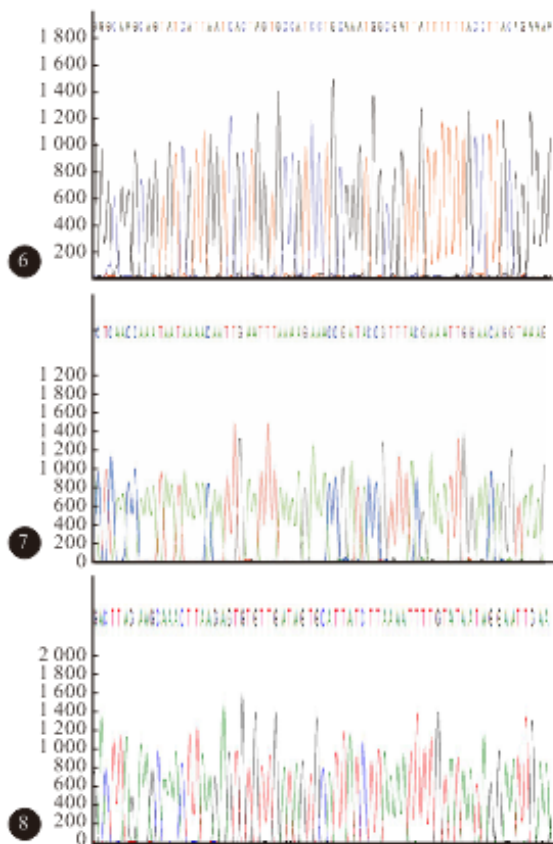
图 6 *mef(A)* 部分基因序列图图 7 *erm(B)* 部分基因序列图图 8 *erm(C)* 部分基因序列图Fig 6 Partial sequence diagram for *mef(A)* gene

Fig 7

Partial sequence diagram for *erm(B)* gene

Fig 8 Partial

sequence diagram for *erm(C)* gene

示,31 株分离出的 GBS 菌株中,红霉素耐药率高达 67.7%,高于文献^[7]中美国、中国台湾、韩国、法国、挪威、葡萄牙、日本的红霉素耐药率。克林霉素耐药率达 38.7%,接近耐药率最高的中国台湾的耐药水平。

本研究分离出的 21 株红霉素耐药的 GBS 菌株中,有 12 株为 cMLS 型,占据主导地位,其他 9 株均为 MS 型,未发现诱导型耐药表型(iMLS 型)。在国外的相关研究中,对红霉素耐药的 GBS 的耐药表型,在 1999 年以前以 MS 型为主,但到 2004 年时 cMLS 型达到 50%,且有 cMLS 型逐渐增多的趋势^[9]。但有中国湖北地区文献^[10]报道的 63 株红霉素耐药 GBS 菌株中,41 株为 MS 型,22 株为 cMLS 型,仍以 MS 型为主。说明 GBS 菌株的耐药表型仍存在地区和时间的差异。但大部分文献^[10]均较少发现 iMLS 型菌株,与本研究结果一致。

目前对 GBS 大环内酯类抗生素耐药机制较为明确,主要涉及以下两种机制:①由 *erm* 基因编码的甲基化酶通过使 GBS 的 23S rRNA 发生甲基化

而使作用于核糖体类抗生素(大环内酯类、林肯胺类、链阳菌素 b)的结合位点发生改变;②由 *mef* 基因编码产生了大环内酯类抗生素主动流出泵,而使其外排增加^[6]。上述两种耐药机制涉及的耐药基因包括 *erm(A)*、*erm(B)*、*erm(C)*、*erm(TR)*、*mef(A)* 等^[6,11]。国外研究表明,这些耐药基因的携带情况存在时空和地区差异。在台湾和韩国主要为 *erm(B)*,其次为 *mef(A)*、*erm(A)*^[12,13];比利时和意大利则依次是 *erm(B)*、*erm(A)*^[14,15];美国以 *mef(A)* 为主,加拿大则表现为 *erm(A)*^[16,17]。

本研究发现,对红霉素耐药的 GBS 菌株主要耐药基因为 *erm(B)* (57.1%),其次为 *mef(A)* (52.4%),这提示成都地区 *erm(B)* 基因介导的核糖体靶位改变在 GBS 耐药中可能起主导作用,其次是 *mef(A)* 基因介导的特异大环内酯类外排机制增强。有 14.3% 的菌株同时检测出了两种耐药基因,即 *erm(B)* 基因和 *erm(C)* 基因。

本研究结果显示,对红霉素高水平耐药(即 MIC \geq 128 μ g/mL)的 GBS 菌株共计 12 株,其中有 11 株为 cMLS 型,仅 1 株为 MS 型。且 11 株 cMLS 型的红霉素高水平耐药菌株对克林霉素也呈现高水平的耐药(MIC \geq 128 μ g/mL)。其中有 3 株同时检测到 *erm(C)* 基因和 *erm(B)* 基因,1 株同时检测到 *erm(B)* 基因和 *mef(A)* 基因;5 株仅检测到 *erm(B)* 基因,3 株仅检测到 *mef(A)* 基因,可见成都地区高水平耐药的 GBS 菌株,主要的耐药机制是由 *erm(B)* 基因介导的核糖体靶位改变引起。

随着研究的不断深入,在 GBS 中已发现了新的耐药基因 *mef(B)* 和 *mef(G)*^[18],本研究的耐药菌株中是否同时携带有以上的新型少见基因,尚待进一步的研究证实。

相比于红霉素、克林霉素的高耐药率,GBS 对其一线治疗药物青霉素及氨苄青霉素一直保持有较高的敏感性,但随着抗生素使用量的增加,其敏感性已然发生变化。尽管 CLSI 并没有明确给出青霉素耐药的标准,但已有报道表明 GBS 对 β -内酰胺类抗生素的 MIC 呈一个增高的趋势,多个国家已经分离出了青霉素敏感性减低的 GBS,表明 β -内酰胺类抗生素耐药的 GBS 是未来所面临的重要问题^[17,19,20]。本研究尚未分离出对青霉素耐药的菌株,也未分离出对万古霉素和利奈唑胺耐药的菌株。但成都地区是否存在对 β -内酰胺类抗生素敏感性降低的 GBS 菌株,仍待我们进一步扩大样本量予以证实。北京和广州的研究显示,由孕妇及新生儿分离的 GBS 对

青霉素及氨苄青霉素的中介率已达 17%^[21],提示对 β -内酰胺类抗生素敏感性下降的 GBS 在我国的分离率已逐渐增高。目前,导致 GBS 对青霉素敏感性减低的机制尚未明确,但日本的研究者首次通过对 14 株青霉素敏感性减低的 GBS 菌株(MIC: 0.25~1 μ g/L)进行 PBP_s 基因扩增及测序后发现由于 PBP1a、PBP2b、PBP2x 基因发生突变特别是 PBP2x,使得蛋白质氨基酸发生替换,形成了不稳定蛋白,最终导致了相关青霉素结合蛋白的减少和亲和力减弱而发生青霉素敏感性减低^[22,23],提示 PBP_s 相关基因的突变可能发挥了重要的作用。

参 考 文 献

- Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, et al. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. MMWR Recomm Rep, 2010; 51(RR-11): 1-22.
- Castor ML, Whitney CG, Como-Sabetti K, et al. Antibiotic resistance patterns in invasive group B streptococcal isolates. Infect Dis Obstet Gynecol, 2008; 2008: 727505. doi: 10.1155/2008/727505.
- Valkenburg-van den Berg AW, Houtman-Roelofsen RL, Oostvogel PM, et al. Timing of group B streptococcus screening in pregnancy: a systematic review. Gynecol Obstet Invest, 2010; 69(3): 174-183.
- Phares CR, Lynfield R, Farley MM, et al. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. JAMA, 2008; 299(17): 2056-2065.
- RANZCOG. Maternal Group B Streptococcus in Pregnancy: screening and management, RANZCOG statement C-Obs 19. Melbourne: Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists, 2012: 1-19.
- Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. Clin Infect Dis, 2002; 34(4): 482-492.
- Suzanne MG, Erin C, Lisa M, et al. Antimicrobial resistance in group B streptococcus: the Australian experience. J Med Microbiol, 2011; 60(Pt 2): 230-235.
- 杨永弘, 申张王. B 组链球菌的耐药性及红霉素耐药基因检测研究. 中华儿科杂志, 2005; 43(9): 661-663.
- Pérez-Trallero E, Montes M, Orden B, et al. Phenotypic and genotypic characterization of Streptococcus spyogenes isolates displaying the MLSB phenotype of macrolide resistance in Spain, 1999 to 2005. Antimicrob Agents Chemother, 2007; 51(4): 1228-1233.
- 周义正, 李高莲, 邱晓燕等. B 群链球菌耐药性及红霉素耐药机制的研究. 中国微生态学杂志, 2011; 23(1): 66-68.
- Klaassen CHW, Mouton JW. Molecular detection of the macrolide efflux gene: to discriminate or not to discriminate between *mef* (A) and *mef* (E). Antimicrob Agents Chemother, 2005; 49(4): 1271-1278.
- Uh Y, Hwang GY, Jang IH, et al. Macrolide resistance trends in beta-hemolytic streptococci in a tertiary Korean hospital. Yonsei Me J, 2007; 48(5): 773-778.
- Janapatla RP, Ho YR, Yan JJ, et al. The prevalence of erythromycin resistance in group B streptococcal isolates at a University Hospital in Taiwan. Microb Drug Resist, 2008; 14(4): 293-297.
- Decoster L, Frans J, Blanckaert H, et al. Antimicrobial susceptibility of group B streptococci collected in two Belgian hospitals. Acta Clin Belg, 2005; 60(4): 180-184.
- 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 Clin Microbiol, 2007; 45(9): 2909-2916.
- Biedenbach DJ, Stephen JM, Jones RN. Antimicrobial susceptibility profile among beta-haemolytic Streptococcus spp. Collected in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program—North America, 2001. Diagn Microbiol Infect Dis, 2003; 46(4): 291-294.
- de Azavedo JC, McGavin M, Duncan C, et al. Prevalence and mechanisms of macrolide resistance in invasive and noninvasive group B streptococcus isolates from Ontario, Canada. Antimicrob Agents Chemother, 2001; 45(12): 3504-3508.
- Cai Y, Kong F, Gilbert GL. Three new macrolide efflux (*mef*) gene variants in Streptococcus agalactiae. J Clin Microbiol, 2007; 45(8): 2754-2755.
- Hsueh PR, Teng LJ, Lee LN, et al. High incidence of erythromycin resistance among clinical isolates of Streptococcus agalactiae in Taiwan. Antimicrob Agents Chemother, 2001; 45(11): 3205-3208.
- Morikawa Y, Kitazato M, Katsukawa C, et al. Prevalence of cefotaxime resistance in group B streptococcus isolates from Osaka, Japan. J Infect Chemother, 2003; 9(2): 131-133.
- 杨永弘, 申张王. B 组链球菌的耐药性及红霉素耐药基因检测研究. 中华儿科杂志, 2005; 43(9): 661-663.
- Kimura K, Suzuki S, Wachino J, et al. First molecular characterization of group B streptococci with reduced penicillin susceptibility. Antimicrob Agents Chemother, 2008; 52(8): 2890-2897.
- Nagano N, Nagano Y, Kimura K, et al. Genetic heterogeneity in pbp genes among clinically isolated group B streptococci with reduced penicillin susceptibility. Antimicrob Agents Chemother, 2008; 52(12): 4258-4267.

(2015-03-21 收稿, 2015-07-02 修回)

编辑 沈进