

## B 族链球菌疫苗研究现状及展望

殷晓辰<sup>1,2</sup>, 林雅华<sup>1,3</sup> 综述, 王鑫<sup>1,3</sup>, 赵勤俭<sup>1,3</sup> 审校

1. 厦门大学国家传染病诊断试剂与疫苗工程技术研究中心, 厦门大学分子疫苗学与分子诊断学国家重点实验室 福建 厦门 361102; 2. 厦门大学生命科学学院 福建 厦门 361102; 3. 厦门大学公共卫生学院 福建 厦门 361102

**摘要:** B 族链球菌(group B streptococcus, GBS)主要危害新生儿、孕妇以及免疫力低下人群,能够引发早产、死产,还能引起脓毒症、菌血症和脑膜炎等多种疾病。使用抗生素是预防 GBS 的主要手段,但随着抗生素耐药性的逐渐增强,急需发展一种安全、有效的 GBS 疫苗,用于预防 GBS 感染。目前已有部分 GBS 候选疫苗进入临床试验阶段,同时也有部分疫苗处于临床前研究阶段。本文就这些具有临床使用潜力的 GBS 疫苗的研究现状进行综述。

**关键词:** B 族链球菌 疫苗 临床试验 临床前研究

中图分类号: R183.9 文献标识码: A 文章编号: 1004-5503(2018)11-1274-06

DOI:10.13200/j.cnki.cjb.002373

### Status and prospect of research on group B streptococcus vaccine

YIN Xiao-chen, LIN Ya-hua, WANG Xin, ZHAO Qin-jian

National Institute of Diagnostics and Vaccine Development in Infectious Diseases, State Key Laboratory of Molecular Vaccinology and Molecular Diagnostics, Xiamen 361102, Fujian Province, China

Corresponding author: ZHAO Qin-jian, E-mail: qinjian\_zhao@xmu.edu.cn

**Abstract:** Group B streptococcus (GBS) infection remains to be the leading cause of disease of infants, pregnant women and immunocompromised adults, and a significant cause of premature birth or stillbirth. The GBS infection also induces numerous pathological states, such as sepsis, bacteremia, and meningitis. At present, the use of antibiotics is a major measure to prevent GBS infection. Because of the increase of antibiotic resistance of GBS, the development of a safe and effective vaccine against GBS infection is urgently needed. There are several candidate vaccines in clinical trials, while another part of vaccines in pre-clinical study. This paper reviews the status and prospect of GBS vaccines with potential in clinical application.

**Key words:** Group B streptococcus; Vaccine; Clinical trial; Preclinical study

B 族链球菌(group B streptococcus, GBS)是一种革兰阳性 β 溶血性链球菌<sup>[1]</sup>,主要危害孕妇、3 月龄以下的新生儿以及免疫力低下的成年人。GBS 感染能引起早产、死产、新生儿的早发型 GBS 疾病(出生 0 ~ 6 d)和迟发型 GBS 疾病(出生 7 ~ 89 d)以及免疫力低下人群的心内膜炎及脑膜炎<sup>[2,3]</sup>。

目前,抗生素是预防 GBS 感染的重要手段。由于抗生素的使用,从 1990 年到 2010 年,新生儿患早发型 GBS 疾病的比例从 1.7%降至 0.37%以下<sup>[4]</sup>。然而,抗生素有以下不足:容易引发孕妇的过敏反应;仅对新生儿早发型 GBS 疾病较为有效;由于物资条件的限制,该项预防措施难以在发展中国家实

施。随着抗生素的大量使用,GBS 菌株对抗生素产生严重耐受,降低了抗生素的保护效力。为了减少抗生素的使用并简化检查预防措施,GBS 疫苗应运而生<sup>[5-8]</sup>。目前,部分 GBS 疫苗已进入临床试验阶段,还有一部分处于临床前研究阶段,见图 1。本文主要综述近几年内 GBS 疫苗的研究情况。

### 1 GBS 血清型及其流行病学

荚膜多糖(capsular polysaccharide, CPS)是 GBS 表面重要的毒力因子,由 4 种单糖重复排列构成。依据单糖的不同排列方式,CPS 被分为 10 种,每种对应一个血清型(a、b、-X)<sup>[9]</sup>。其中血清型 I 是引起新生儿发病的最主要型别,其次是血清型 a 和 V。对于成年人,血清型 V 是最主要的致病型,其次是

基金项目:国家基金(81471934);分子疫苗学和分子诊断学国家重点实验室自主研究课题资助项目(课题编号 2016ZY005)。

通讯作者:赵勤俭, E-mail: qinjian\_zhao@xmu.edu.cn

和 b<sup>[10]</sup>。世界卫生组织(Word Health Organization ,WHO)数据显示 ,因地理位置的差异 ,10% ~ 40%的健康女性子宫颈和阴道中均有 GBS 定植<sup>[11]</sup>。孕妇感染 GBS 的概率是其他人群的 2 倍 ,分娩后通过母婴传播的方式传染给新生儿的概率是其他传播方式的 10 倍 ,12%的死产与 GBS 感染有关<sup>[12]</sup>。2012 年的统计数据表明 ,出生 3 个月以内的新生儿发病率最高的地区为非洲 ,每 1 000 名新生儿中有 1.2 人患

病 ;其次为美国 ,新生儿发病率为 0.67‰ ;东南亚地区发病率较低 ,为 0.02‰<sup>[13]</sup>。WHO 对英国及爱尔兰地区的监测数据显示 ,早发型及迟发型 GBS 疾病发生率持续上升 ,与 2000 ~ 2001 年相比 2014 ~ 2015 年每 1 000 名新生儿中有 0.95 人患病<sup>[12]</sup>。2000 ~ 2010 年的数据表明 ,60 岁以上的成年人尤其是糖尿病患者感染 GBS 的几率不断升高 ,65 岁以上成年人感染 GBS 后的死亡率超过 10%<sup>[2,14]</sup>。

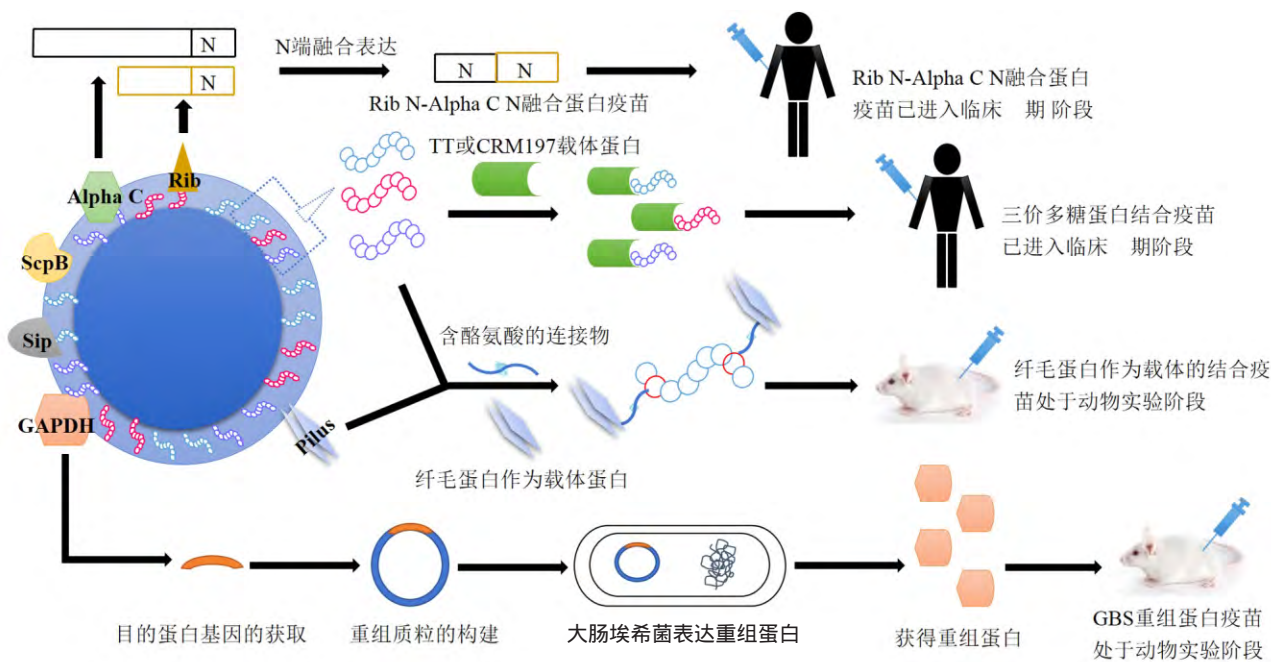


图 1 GBS 疫苗的发展现状

Fig 1. Current status of group B streptococcus vaccines

## 2 临床试验阶段的 GBS 疫苗

### 2.1 外源蛋白作为载体的 GBS 多糖结合疫苗

研究发现 ,CPS 免疫原性弱 ,免疫反应持久性差 ,并且不同血清型 CPS 之间无交叉保护作用<sup>[8]</sup>。为了克服这些缺陷 ,多糖蛋白结合型疫苗逐渐成为研究的热点。破伤风类毒素(tetanus toxoid ,TT)以及白喉毒素无毒突变体 197(non-toxic diphtheria-toxin mutant 197 ,CRM197)作为载体 ,能够增强 CPS 的免疫原性。

自 20 世纪 90 年代以来 ,对 TT 与 型 CPS 以共价结合的方式组成的单价结合疫苗( -TT)在未孕健康女性中进行了临床试验<sup>[15]</sup>。随后 ,多种多糖蛋白单价结合疫苗相继进入临床试验阶段<sup>[16-17]</sup> ,见表 1。目前 ,葛兰素史克公司正在南非的健康女性及孕妇中进行 CRM197 与 a、 b 和 型 CPS 的三价结合疫苗的临床 b/ 期评估。以上临床试验

结果均表明 ,这些多糖结合疫苗能够刺激健康成年人产生针对 CPS 的特异性 IgG 抗体 ,预防 GBS 感染 ,而母体内产生的特异性 IgG 抗体能够通过胎盘传递给胎儿 ,使 GBS 感染引起的新生儿早发型及迟发型疾病得到有效预防<sup>[18-19]</sup>。另外 ,当体内缺乏特异性抗体时 ,CPS 侧链末端的唾液酸残基能抑制补体替代途径的活化 ,抑制调理吞噬作用 ,导致吞噬细胞无法清除 GBS<sup>[20]</sup>。体外调理吞噬试验证明 ,受试者接种 a-TT、 -TT、 V-TT 及 V-CRM197 单价结合疫苗后 ,产生的大量特异性 IgG 抗体 ,能在体内持续有效长达 18 个月到 2 年的时间 ,明显削弱了由 CPS 引起的调理吞噬抑制作用<sup>[21]</sup>。单价及三价多糖结合疫苗临床试验的成功 ,为 a、 b、 和 V 型 CPS 共价结合成为五价疫苗的研究奠定了基础<sup>[22]</sup>。

### 2.2 仅含蛋白的 GBS 疫苗

丹麦 MinervaX 公司将

GBS 表面蛋白 Alpha C 和 Rib 的 N-端融合作为疫苗。Alpha C 和 Rib 在所有血清型中几乎均可表达,与多糖结合疫苗相比,保护范围更广泛。目前这种融合蛋白正在 240 名健康女性中进行一期临床试验。最新结果显示,2 针免疫 14 d 后,受试者体内抗体几何平均滴度达到 19 μg/mL,2 针免疫 85 d 后,抗体滴度仍能保持在 17 μg/mL。机体产生的抗体不仅能够通过调理吞噬作用杀死 GBS,而且抗体浓度达到 25 ng/mL 时,即可抑制 GBS 侵染上皮细胞。母体产生的 IgG 类抗体能够通过胎盘传递给胎儿,而母体产生的 IgA 类抗体则可以通过乳汁传递给新生儿,对新生儿起到持续保护的作用,预防 GBS 对新生儿的侵染<sup>[23-24]</sup>。

### 3 临床前研究的 GBS 疫苗

#### 3.1 以 GBS 表面蛋白为载体的多糖结合疫苗

虽然以 TT 或 CRM197 作为载体的 GBS 多糖结合疫苗临床效果良好,但这类疫苗受血清型的限制,载体蛋白的提前暴露会削弱对 CPS 的免疫反应,因此以 GBS 表面蛋白为载体的多糖结合疫苗逐渐得到开发。利用反向疫苗学,通过计算机筛选出最有可能成为候选疫苗的基因,并对基因上所有编码的蛋白质进行评估,筛选得到的纤毛蛋白(Pilus)成为研究的重点<sup>[25]</sup>。纤毛蛋白是 GBS 表面的重要结构,与黏附和侵染密切相关。基因序列研究发现,GBS 上

的纤毛蛋白有三个独立的基因位点,分别编码纤毛簇、纤毛簇 2a 和纤毛簇 2b,其中纤毛簇 (GBS80) 最具有开发成疫苗的潜力。NILO 等<sup>[26]</sup>通过铜离子催化的炔炔叠氮环加成方式,在酪氨酸的连接作用下使 GBS80 与 Ⅱ型 CPS 冷凝结合。这种点击化学的结合方式与传统的共价随机结合方式相比,能够很好地保留 GBS80 蛋白的表位,使其同时发挥载体和抗原的双重作用。含铝佐剂 GBS80 多糖结合疫苗腹腔免疫雌鼠,能够分别产生针对 Ⅱ型 CPS 和 GBS80 的特异性 IgG 抗体,通过调理吞噬作用杀死表达 Ⅱ型 CPS 和 GBS80 的菌株。新生小鼠侵染模型证明,免疫后雌鼠产生 2 两种抗体能够传递给子代,使新生小鼠免受 GBS 侵染。实验证明,GBS80 作为多糖载体的效果与 CRM197 不相上下,而且 GBS80 本身也可以作为一种抗原,扩大疫苗的保护范围。

#### 3.2 基于重组蛋白的 GBS 疫苗

##### 3.2.1 表面免疫原性蛋白(surface immunogenic protein Sip)

Sip 是 GBS 表面高度保守的蛋白之一,也是 GBS 重要的黏附和定植因子之一,在 GBS 所有血清型中均能表达<sup>[16]</sup>。SOTO 等<sup>[27]</sup>利用重组 Sip 蛋白结合 AbISCO-100 佐剂免疫阴道感染 GBS 的小鼠,结果发现 GBS 的定植量下降。免疫重组 Sip 蛋白后,小鼠体内针对 Sip 的 IgA、IgG2a、IgG 抗体水平以及抗原特异性的 IFN $\gamma$  和 IL-2 水平均有显著上升,同时产生体液免疫和细胞免疫,且细胞免疫的效果更强。

表 1 GBS 荚膜多糖蛋白结合疫苗的临床试验进展

Tab 1. Clinical trial of GBS capsular polysaccharide protein conjugate vaccines

载体蛋白	GBS 荚膜多糖的类型	荚膜多糖浓度 (μg/mL)	受试人群及临床阶段	第 8 周 IgG 的 GMC(μg/mL) (95%置信区间)	第 8 周受试者产生 4 倍抗体浓度的比例(%)
TT		3.60	未孕健康女性(Ⅰ期)	11.20(6.10 ~ 20.80)	87
TT		12.50	健康成年人(Ⅰ期)	16.20(7.40 ~ 35.80)	80 ~ 90
TT	V	50.00	未孕健康女性(Ⅰ期)	8.20(3.10 ~ 21.10)	93 ~ 100
TT	a	15.00	未孕健康女性(Ⅰ期/Ⅱ期)	18.30(6.00 ~ 55.40)	80
TT	b	15.75	未孕健康女性(Ⅰ期/Ⅱ期)	11.10(3.30 ~ 37.00)	80
TT	、	16.10(3.60 + 12.50)	健康成年人(Ⅰ期)	13.10(5.60 ~ 30.60)	80 ~ 90
CRM197	V	50.00	未孕健康女性(Ⅰ期)	6.90(3.20 ~ 14.90)	93 ~ 100
CRM197	a, b,	5.00(1.67 a + 1.67 b + 1.67)	未孕健康女性(Ⅱ期)	5.70(2.20 ~ 14.90)	93 ~ 100
				1a <sup>#</sup> 20.00(9.35 ~ 45.00)	-
				b <sup>#</sup> 6.68(2.86 ~ 16.00)	-
				# 5.09(2.40 ~ 11.00)	-
CRM197	a, b,	5.00(1.67 a + 1.67 b + 1.67)	孕妇(Ⅱ期/Ⅲ期)	1a <sup>†</sup> 22.00 (13.00 ~ 35.00)	-
				b <sup>†</sup> 2.64(1.50 ~ 4.66)	-
				* 2.91(1.84 ~ 4.58)	-

注：“\*”表示孕妇分娩时的检测结果;“#”表示第 61 天的检测结果;“GMC”表示浓度的几何平均值。

**3.2.2 C5 $\alpha$  肽酶(streptococcal C5 $\alpha$  peptidase ScpB)** ScpB 是 GBS 产生的高度保守的丝氨酸蛋白酶,分布于 GBS 所有菌株中,具有抗原活性<sup>[16]</sup>。ScpB 能够抑制人体 C5 $\alpha$  蛋白活性,从而减弱人体募集中性粒细胞的能力<sup>[28]</sup>。岳丽琴等<sup>[29]</sup>利用生物信息学方法预测出 ScpB 蛋白的抗原表位,分段表达出 4 种重组蛋白,并分析其生物学及免疫学特性。其中, F1、FE 和 Fn 3 个重组蛋白的免疫原性较强,可能与三者均含有 Fn 区域有关,Fn 区域可能是重要的免疫优势表位功能区之一,这为研制 GBS 亚单位疫苗奠定了基础。SANTILLAN 等<sup>[30]</sup>利用装载有 ScpB 并且表面包被甘露糖的半透性微球聚乳酸羟基乙酸共聚物[poly(lactic-co-glycolic acid) PLGA]免疫小鼠,结果发现该制剂可以刺激小鼠产生 ScpB 特异性 IgG 抗体,并能长期有效地阻止 GBS 在小鼠阴道内定植<sup>[30]</sup>。DESHEVA 等<sup>[31]</sup>将包括截短的 ScpB 蛋白在内的 4 种 GBS 重组多肽与流感病毒 H7N3 重配株混合,制成结合疫苗,对小鼠进行滴鼻免疫,结果发现该疫苗能够刺激小鼠产生针对流感病毒以及 GBS 的 IgG 类抗体,并能有效控制流感病毒感染及 GBS 扩散。这为预防 GBS 和流感病毒共感染提供了新思路。

**3.2.3 甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glycolytic enzyme glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase GAPDH)** GAPDH 是糖酵解过程中的关键酶,在动物、植物以及微生物中广泛存在。对 GBS 而言,GAPDH 是位于其胞外基质中、结构高度保守的重要毒力因子,相对分子质量为 45 000,在 GBS 所有血清型中均可表达。GBS 侵染宿主后,GAPDH 能够诱导产生大量的免疫抑制因子 IL-10,抑制中性粒细胞的募集,最终导致宿主无法清除受侵染部位的 GBS。MADUREIRA 等<sup>[32]</sup>发现,利用重组 GAPDH 结合氢氧化铝佐剂腹腔免疫雌鼠,可保护后代抵御致死剂量的 GBS 侵染,通过母体获得的 IgG 类抗体能够中和 IL-10,并能诱导中性粒细胞在新生小鼠体内产生。用重组 GAPDH 的特异性 IgG 抗体或 IgG 抗体的 Fab 片段被动免疫新生小鼠,结果证明重组 GAPDH 的特异性 IgG 抗体不依赖于调理吞噬作用即可起到杀菌效果<sup>[1,32]</sup>。

ALVES 等<sup>[3]</sup>的实验表明,感染  $\alpha$  和 V 型 GBS 的成年小鼠以及感染 V 型 GBS 且患有糖尿病的成年小鼠接种重组 GAPDH 后,能够产生特异性 IgG 类抗体,减少 GBS 在大脑、血液、心脏等器官中的定植量,控制 GBS 侵染引起的细菌性心脑血管疾病的发生。临床前毒理试验和组织病理学试验证明,重组 GAPDH 疫苗安全无毒,稳定性试验证明 4  $^{\circ}$ C 储存

12 个月,疫苗仍具有效力。MADUREIRA 等<sup>[33]</sup>的实验证明,抗细菌 GAPDH 的抗体不会作用于人源、鼠源、兔源 GAPDH。重组 GAPDH 疫苗解决了多糖结合疫苗对于 65 岁以上成年人免疫持久性差的问题,能安全有效地保护不同人群免受 GBS 的侵染,有望成为在全球范围内适用的 GBS 疫苗。

**3.2.4 具有抗生素性质的活性肽 EP67** CAVACO 等<sup>[34]</sup>基于人源 C5 $\alpha$  补体的 C-端序列,设计了具有生物活性的多肽 EP67,使用 9-苄甲氧羰基(FMOC)固相法合成 EP67。EP67 与 ScpB 具有高度同源性,然而组成 EP67 的 10 个氨基酸中不含“组氨酸-赖氨酸”这种连接方式,这一细微差别使得 EP67 的敏感性与 ScpB 完全不同。EP67 能够与巨噬细胞等抗原提呈细胞表面的 C5 $\alpha$  受体(CD88)结合,募集中性粒细胞,并能刺激机体产生 Th1 类免疫反应。对于 GBS 而言,减少 GBS 侵染的主要原因并不是 EP67 引发的一系列免疫反应,而是 EP67 破坏细菌的细胞膜,直接杀死寄主体内的 GBS。CAVACO 等<sup>[34]</sup>预先在 CD88 缺陷型小鼠的阴道内定植 GBS,再对其使用 EP67,结果发现,EP67 能在 3 h 内清除 95%的  $\alpha$  和 V 型 GBS,该实验结果证实了 EP67 的直接杀菌作用,因此 EP67 有望成为抗生素的替代品,预防 GBS 侵染。

#### 4 总结与展望

外源蛋白作为载体的 GBS 多糖结合疫苗不仅能够抑制 GBS 在孕妇体内的定植,而且能够预防新生儿早发型及迟发型 GBS 疾病。以 CRM197 为载体的 GBS 三价结合疫苗正在准备开展 III 期临床试验,试验中还将持续关注感染 HIV 的孕妇接种该疫苗后的效果<sup>[35]</sup>。

除 GBS 多糖蛋白结合类疫苗外,基于 GBS 表面蛋白的蛋白类疫苗正在迅速发展。近年来,随着对 GBS 基因组的研究不断深入,越来越多的 GBS 表面蛋白被发现。例如,丹麦 MinervaX 公司开发的融合蛋白疫苗已完成 I 期临床试验,正在进行 II 期临床试验。除此之外,Srr、FbsC、PbsP 等与 GBS 黏附和侵染密切相关的蛋白经重组表达后,经动物实验证明,该类重组蛋白均可以作为 GBS 候选疫苗。因此,GBS 多糖蛋白结合类疫苗以及基于 GBS 表面蛋白的疫苗将会成为未来 GBS 疫苗的发展方向。

另外,免疫方式对于 GBS 疫苗预防效果有重要影响,动物实验证明,GBS 疫苗经黏膜免疫的方式进入体内后,能更好地清除定植在阴道内的 GBS,这也

为今后 GBS 疫苗的给药方式提供了重要思路<sup>[36]</sup>。

2016 年 4 月 27 ~ 28 日 ,WHO 首次召开 GBS 疫苗研发技术商讨会 ,强调了 GBS 疫苗在全球范围内尤其是在低收入国家的应用价值<sup>[37]</sup>。随着预防管理措施的不断完善、潜力候选疫苗的不断出现以及 GBS 疫苗研发技术路线的不断规范 ,相信安全高效的 GBS 疫苗有望早日投入市场。

#### 参考文献

- [1] HENDERSON B. Moonlighting proteins : novel virulence factors in bacterial infections [M]. New Jersey : Wiley-blackwell , 2017 : 149-281.
- [2] CHEN V L , AVCI F Y , KASPER D L. A maternal vaccine against group B streptococcus : past , present , and future [J]. Vaccine , 2013 , 31 (Suppl 4) : D13-D19.
- [3] ALVES J , MADUREIRA P , BALTAZAR M T , *et al.* A safe and stable neonatal vaccine targeting GAPDH confers protection against group B streptococcus infections in adult susceptible mice[J]. PLoS One , 2015 , 10(12) : e0144196. doi : 10.1371/journal.pone.0144196.
- [4] LI Y P , KUOK C M , LIN S Y , *et al.* Group B streptococcus antimicrobial resistance in neonates born to Group B Streptococcus colonized mothers : single-center survey [J]. J Obstet Gynaecol Res , 2016 , 42 (11) : 1471-1475.
- [5] DANGOR Z , KWATRA G , IZU A , *et al.* Review on the association of group B Streptococcus capsular antibody and protection against invasive disease in infants [J]. Expert Rev Vaccines , 2015 , 14 (1) : 135-149.
- [6] BURNS G , PLUMB J. GBS public awareness , advocacy , and prevention-what's working , what's not and why we need a maternal GBS vaccine [J]. Vaccine , 2013 , 31 (Suppl 4) : D58-D65.
- [7] HEATH P T. An update on vaccination against group B streptococcus [J]. Expert Rev Vaccines , 2011 , 10 (5) : 685-694.
- [8] SCHRAG S J , VERANI J R. Intrapartum antibiotic prophylaxis for the prevention of perinatal group B streptococcal disease : experience in the United States and implications for a potential group B streptococcal vaccine [J]. Vaccine , 2013 , 31 (Suppl 4) : D20-D26.
- [9] DUTRA V G , ALVES V M N , OLENDZKI A N , *et al.* *Streptococcus agalactiae* in Brazil : serotype distribution , virulence determinants and antimicrobial susceptibility [J]. BMC Infect Dis , 2014 , 14 (1) : 323.
- [10] GUDJÓNSDÓTTIR M J , HENTZ E , BERG S , *et al.* Serotypes of group B streptococci in western Sweden and comparison with serotypes in two previous studies starting from 1988 [J]. BMC Infect Dis , 2015 , 15 (1) : 507. doi : 10.1186/s12879-015-1266-4.
- [11] World Health Organization. WHO preferred product characteristics (PPC) for malaria vaccines. 2014 [EB/OL]. (2010-03-16)[2017-07-28]. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/149822/1/WHO\\_IVB\\_14.09\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/149822/1/WHO_IVB_14.09_eng.pdf) .
- [12] SCHRAG S. Maternal immunization to prevent group B streptococcal disease in LMIC : considerations for PDVAC [EB/OL]. (2016-06-xx) [2017-01-13]. [http://www.who.int/entity/immunization/research/meetings\\_workshops/6.Group\\_B\\_Streptococcus\\_\(GBS\)\\_Stephanie\\_Schrag\\_PDVAC\\_2016.pdf?ua=1](http://www.who.int/entity/immunization/research/meetings_workshops/6.Group_B_Streptococcus_(GBS)_Stephanie_Schrag_PDVAC_2016.pdf?ua=1).
- [13] KOBAYASHI M , VEKEMANS J , BAKER C J , *et al.* Group B

streptococcus vaccine development : present status and future considerations , with emphasis on perspectives for low and middle income countries [J]. F1000 Res , 2016 , 5 : 2355. doi : 10.12688/f1000research.9363.1

- [14] BALLARD M S , SCHØNHEYDER H C , KNUDSEN J D , *et al.* The changing epidemiology of group B streptococcus bloodstream infection : a multi-national population-based assessment [J]. Infect Dis (Lond) , 2016 , 48 (5) : 386-391.
- [15] KASPER D L , PAOLETTI L C , WESSELS M R , *et al.* Immune response to type III Group B Streptococcal polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine [J]. J Clin Invest , 1996 , 98 (10) : 2308-2314.
- [16] HEATH P T , FELDMAN R G. Vaccination against group B streptococcus [J]. Expert Rev Vaccines , 2005 , 4 (2) : 207-218.
- [17] BAKER C J , RENCH M A , FERNANDEZ M , *et al.* Safety and immunogenicity of a bivalent group B streptococcal conjugate vaccine for serotypes II and III [J]. J Infect Dis , 2003 , 188 (1) : 66-73.
- [18] MADHI S A , CUTLAND C L , JOSE L , *et al.* Safety and immunogenicity of an investigational maternal trivalent Group B Streptococcus vaccine in healthy women and their infants : a randomised phase 1b/2 trial [J]. Lancet Infect Dis , 2016 , 16 (8) : 923-934.
- [19] LEROUX-ROELS G , MAES C , WILLEKENS J , *et al.* A randomized , observer-blind phase 1b study to identify formulations and vaccine schedules of a trivalent group B streptococcus vaccine for use in non-pregnant and pregnant women [J]. Vaccine , 2016 , 34 (15) : 1786-1791.
- [20] YANG Y F , LIANG L L , SUN X N , *et al.* Culture of group B Streptococcus and its optimization [J]. J Microbiol , 2006 , 26 (3) : 31-34. (in Chinese)  
杨育芳 , 梁琳琳 , 孙雪南 , 等. B 群链球菌的培养及优化研究 [J]. 微生物学杂志 , 2006 , 26 (3) : 31-34.
- [21] EDWARDS M S , LANE H J , HILLIER S L , *et al.* Persistence of functional antibodies to group B streptococcal capsular polysaccharides following immunization with glycoconjugate vaccines [J]. Vaccine , 2012 , 30 (28) : 4123-4126.
- [22] BAKER C J , PAOLIETTI L C , RENCH M A , *et al.* Use of capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine for type II Group B Streptococcus in healthy women [J]. J Infect Dis , 2000 , 182 (4) : 1129-1138.
- [23] HEATH P T. Status of vaccine research and development of vaccines for GBS [J]. Vaccine , 2016 , 34 (26) : 2876-2879.
- [24] Minervax. MinervaX announces positive data from Phase I clinical trial [EB/OL]. (2017-01-05) [2017-01-13]. <http://minervax.com/news/2017/1/5/minervax-announces-positive-data-from-phase-i-clinical-trial.html>.
- [25] SONG J L , ZHANG L. Reverse vaccinology and its applications [J]. J Pathogen Biol , 2015 , 10 (9) : 845-847 , 851. (in Chinese)  
宋佳林 , 张雷. 反向疫苗学及其应用研究新进展 [J]. 中国病原生物学杂志 , 2015 , 10 (9) : 845-847 , 851.
- [26] NILO A , MORELLI L , PASSALACQUA I , *et al.* Anti-group B streptococcus glycan-conjugate vaccines using pilus protein GBS80 as carrier and antigen : comparing lysine and tyrosine-directed conjugation [J]. ACS Chem Biol , 2015 , 10 (7) : 1737-1746.
- [27] SOTO J A , VASQUEZ A E , DIAZ-DINAMARCA D , *et al.* Immunization with surface immunogenic protein induces a decrease of vaginal colonization by group B streptococcus in an experimental mouse model [OL]. (2006-06-xx) [2017-07-28]. Vaccine Technol VI , 2016. [http://de.engconfintl.org/vaccine\\_vi/111/](http://de.engconfintl.org/vaccine_vi/111/).

(下转第 1282 页)

- [8] LEI H, PENG X, OUYANG J, *et al.* Intranasal immunization of recombinant *Lactococcus lactis* induces protection against H5N1 virus in ferrets [J]. *Virus Res*, 2015, 196 (1) : 56-59.
- [9] ZHANG X, HU S, DU X, *et al.* Heterologous expression of carcinoembryonic antigen in *Lactococcus lactis* via LcsB-mediated surface displaying system for oral vaccine development [J]. *J Microbiol Immunol Infect.* 2016, 49 (6) : 851-858.
- [10] LIU K F, LIU X R, LI G L, *et al.* Oral administration of *Lactococcus lactis*-expressing heat shock protein 65 and tandemly repeated IA2P2 prevents type 1 diabetes in NOD mice [J]. *Immunol Lett*, 2016, 174 (1) : 28-36.
- [11] REESE K A, LUPFER C, JOHNSON R C, *et al.* A novel lactococcal vaccine expressing a peptide from the M2 antigen of H5N2 highly pathogenic avian influenza A virus prolongs survival of vaccinated chickens [J]. *Vet Med Int*, 2013, 2013 : 316926. doi : 10.1155/2013/316926.
- [12] KOBIERECKA P A, OLECH B, KSIAZEK M, *et al.* Cell wall anchoring of the campylobacter antigens to *Lactococcus lactis* [J]. *Front Microbiol*, 2016, 7 : 165. doi : 10.3389/fmicb.2016.00165.
- [13] GAO S, LI D, LIU Y, *et al.* Oral immunization with recombinant hepatitis E virus antigen displayed on the *Lactococcus lactis* surface enhances ORF2-specific mucosal and systemic immune responses in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 24 (1) : 140-145.
- [14] LI X, XING Y, GUO L, *et al.* Oral immunization with recombinant *Lactococcus lactis* delivering a multi-epitope antigen CTB-UE attenuates *Helicobacter pylori* infection in mice [J]. *Pathog Dis*, 2014, 72 (1) : 78-86.
- [15] AUDOUY S A, VAN SELM S, VAN ROOSMALEN M L, *et al.* Development of lactococcal GEM-based pneumococcal vaccines [J]. *Vaccine*, 2007, 25 (13) : 2497-2506.
- [16] RAMIREZ K, DITAMO Y, RODRIGUEZ L, *et al.* Neonatal mucosal immunization with a non-living, non-genetically modified *Lactococcus lactis* vaccine carrier induces systemic and local Th1-type immunity and protects against lethal bacterial infection [J]. *Mucosal Immunol*, 2010, 3 (2) : 159-171.
- [17] VAN BRAECKEL-BUDIMIR N, HAIJEMA B J, LEENHOUTS K. Bacterium-like particles for efficient immune stimulation of existing vaccines and new subunit vaccines in mucosal applications [J]. *Front Immunol*, 2013, 4 : 282.
- [18] SHAKYA A K, CHOWDHURY M Y, TAO W, *et al.* Mucosal vaccine delivery : current state and a pediatric perspective [J]. *J Control Release*, 2016, 240 (10) : 394-413.
- [19] SCHULZE K, EBENSEN T, BABIUK L A, *et al.* Intranasal vaccination with an adjuvanted polyphosphazenes nanoparticle-based vaccine formulation stimulates protective immune responses in mice [J]. *Nanomedicine*, 2017, 13 (7) : 2169-2178.
- [20] RIESE P, SCHULZE K, EBENSEN T, *et al.* Vaccine adjuvants : key tools for innovative vaccine design [J]. *Curr Top Med Chem*, 2013, 13 (20) : 2562-2580.
- [21] SRIVASTAVA A, GOWDA D V, MADHUNAPANTULA S V, *et al.* Mucosal vaccines : a paradigm shift in the development of mucosal adjuvants and delivery vehicles [J]. *Acta Pathol, Microbiol et Immunol Scandinavica*, 2015, 123 (4) : 275-288.
- [22] SALUJA V, AMORIJ J P, VAN ROOSMALEN M L, *et al.* Intranasal delivery of influenza subunit vaccine formulated with GEM particles as an adjuvant [J]. *AAPS J*, 2010, 12 (2) : 109-116.
- [23] NGANOU-MAKAMDOP K, VAN ROOSMALEN M L, AUDOUY S A, *et al.* Bacterium-like particles as multi-epitope delivery platform for *Plasmodium berghei* circumsporozoite protein induce complete protection against malaria in mice [J]. *Malar J*, 2012, 11 : 50. doi : 10.1186/1475-2875-11-50.
- [24] RIGTER A, WIDJAJA I, VERSANTVOORT H, *et al.* A protective and safe intranasal RSV vaccine based on a recombinant prefusion-like form of the F protein bound to bacterium-like particles [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (8) : e71072. doi : 10.1371/journal.pone.0071072.
- [25] LIU W, TAN Z, LIU H, *et al.* Nongenetically modified *Lactococcus lactis*-adjuvanted vaccination enhanced innate immunity against *Helicobacter pylori* [J]. *Helicobacter*, 2017, 22 (5). doi : 10.1111/hel.12426.
- [26] HOU L T, CHEN J, QIAO X W, *et al.* Design and immunogenicity evaluation for the bacteria-like particle vaccine against swine type O foot-and-mouth disease virus [J]. *Chin J Biotech*, 2017, 33 (2) : 217-227. (in Chinese)  
侯立婷, 陈瑾, 乔绪稳, 等. 猪 O 型口蹄疫病毒细菌样颗粒疫苗的制备与免疫原性鉴定 [J]. *生物工程学报*, 2017, 33 (2) : 217-227.

收稿日期 2018-03-24 编辑 何巍

## (上接第 1278 页)

- [28] JOHRI A K, PAOLETTI L C, GLASER P, *et al.* Group B streptococcus : global incidence and vaccine development [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2006, 4 (12) : 932-942.
- [29] YUE L Q, ZHOU Y S, ZHANG S M, *et al.* Epitope prediction, fractional expression and immunogenicity of Strptococcal C5a peptidase from group B Streptococcus [J]. *Chin J Biologicals*, 2010, 23 (5) : 460-465. (in Chinese)  
岳丽琴, 周育森, 张庶民, 等. B 族链球菌 C5a 肽酶表位的预测、分段表达及其免疫原性 [J]. *中国生物制品学杂志*, 2010, 23 (5) : 460-465.
- [30] SANTILLAN D, HUNTER S, SALEM A, *et al.* 429 : Micro-particles surface functionalized with mannose generate strong initial IgG responses against group B streptococcus [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2014, 210 (1) : S217-S217.
- [31] DESHEVA Y A, LEONTIEVA G F, KRASKAYA T A, *et al.* Evaluation in mouse model of combined virus-bacterial vaccine based on attenuated influenza A (H7N3) virus and the group B streptococcus recombinant polypeptides [J]. *Open Microbiol J*, 2016, 10 : 168-175.
- [32] MADUREIRA P, BAPTISTA M, VIEIRA M, *et al.* *Streptococcus agalactiae* GAPDH is a virulence-associated immunomodulatory protein [J]. *J Immunol*, 2007, 178 (3) : 1379-1387.
- [33] MADUREIRA P, ANDRADE E B, GAMA B, *et al.* Inhibition of IL-10 production by maternal antibodies against group B streptococcus GAPDH confers immunity to offspring by favoring neutrophil recruitment [J]. *PLoS Pathog*, 2011, 7 (11) : e1002363. doi : 10.1371/journal.ppat.1002363.
- [34] CAVACO C K, PATRAS K A, ZLAMAL J E, *et al.* A novel C5a-derived immunobiotic peptide reduces *Streptococcus agalactiae* colonization through targeted bacterial killing [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57 (11) : 5492-5499.
- [35] MADHI S A, DANGOR Z, HEATH P T, *et al.* Considerations for a phase-III trial to evaluate a Group B Streptococcus polysaccharide-protein conjugate vaccine in pregnant women for the prevention of early- and late-onset invasive disease in young-infants [J]. *Vaccine*, 2013, 31 (Suppl 4) : D52-D57.
- [36] BAKER J A, LEWIS E L, BYLAND L M, *et al.* Mucosal vaccination promotes clearance of *Streptococcus agalactiae* vaginal colonization [J]. *Vaccine*, 2017, 35 (9) : 1273-1280.
- [37] KOBAYASHI M, SCHRAG S J, ALDERSON M R, *et al.* WHO consultation on group B Streptococcus vaccine development : Report from a meeting held on 27-28 April 2016 [J]. *Vaccine*, 2016, pii : S0264-410X (16)31236-1. doi : 10.1016/j.vaccine.2016.12.029. tries [J]. *F1000 Res*, 2016, 5 : 2355.IL-10 production by maternal antibodies against group B streptococcus GAPDH confers immunity to offspring by favoring neutrophil recruitment [J]. *Plos Pathog*, 2011, 7 (11) : 514-522.

收稿日期 2018-03-15 编辑 何巍