

北京市2015—2017年猩红热及咽部感染患者A组链球菌超抗原基因特征研究

马春娜 彭晓旻 吴双胜 张代涛 赵佳琛 卢桂兰 潘阳 崔淑娟 刘医萌
石伟先 张漫 王全意 杨鹏

100013 北京市疾病预防控制中心 北京市预防医学研究中心

通信作者:杨鹏, Email: yangpengcdc@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.10.016

【摘要】 目的 分析2015—2017年北京市猩红热及咽部感染患者A组链球菌(GAS)超抗原基因特征。方法 采集猩红热及咽部感染患者咽拭子标本进行GAS分离鉴定,采用实时荧光PCR法检测超抗原基因(*speA*、*speC*、*speG*、*speH*、*speI*、*speJ*、*speK*、*speL*、*speM*、*smeZ*和*ssa*),PCR法扩增后测序确定GAS的*emm*基因型别。结果 2015年5月至2017年7月采集的6 801份咽拭子标本中共分离到377株GAS菌株(阳性率5.5%)。超抗原基因*speC*、*speG*、*speH*和*speK*的检出率3年间出现较明显变化。共检测到45种超抗原基因谱,占比较高的2种超抗原基因谱在*emm1*和*emm12*型间分布差异均有统计学意义($\chi^2=38.196, P<0.001$; $\chi^2=72.310, P<0.001$)。超抗原*speA*、*speH*、*speI*和*speJ*在*emm1*和*emm12*型GAS间分布差异均有统计学意义($\chi^2=146.154, P<0.001$; $\chi^2=52.31, P<0.001$; $\chi^2=58.43, P<0.001$; $\chi^2=144.70, P<0.001$)。结论 2015—2017年北京市猩红热及咽部感染患者GAS超抗原基因*speC*、*speG*、*speH*和*speK*的检出率有较明显变化,*speA*、*speH*、*speI*和*speJ*在*emm1*和*emm12*基因型之间的分布存在差异,GAS菌株所携带的超抗原基因谱更宽,但主要流行谱未发生改变。

【关键词】 A组链球菌;猩红热;超抗原;*emm*基因;咽部感染

基金项目:北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划项目(2013-3-098);北京市优秀人才培养资助青年拔尖个人项目(2014000021223ZK36)

Study on the super-antigen genes of group A *Streptococcus pyogenes* strains isolated from patients with scarlet fever and pharyngeal infection, in Beijing, 2015–2017 Ma Chunna, Peng Xiaomin, Wu Shuangsheng, Zhang Daitao, Zhao Jiachen, Lu Guilan, Pan Yang, Cui Shujuan, Liu Yimeng, Shi Weixian, Zhang Man, Wang Quanyi, Yang Peng

Beijing Municipal Center for Disease Control and Prevention, Beijing Research Center for Preventive Medicine, Beijing 100013, China

Corresponding author: Yang Peng, Email: yangpengcdc@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the characteristics of super-antigen (SAg) of group A *Streptococcus pyogenes* (GAS), isolated from patients with scarlet fever or pharyngeal infections in Beijing between 2015–2017. **Methods** Throat swab specimens from patients with scarlet fever or pharyngeal infections were collected and tested for GAS. Eleven currently known SAg genes including *SpeA*, *speC*, *speG*, *speH*, *speI*, *speJ*, *speK*, *speL*, *speM*, *smeZ* and *ssa* were tested by real-time PCR while M protein genes (*emm* genes) were amplified and sequenced by PCR. **Results** A total of 377 GAS were isolated from 6 801 throat swab specimens, with the positive rate as 5.5%. There were obvious changes noticed among *speC*, *speG*, *speH* and *speK* in three years. A total of 45 SAg genes profiles were observed, according to the SAg inclusion. There were significant differences appeared in the frequencies among two of the highest SAg genes profiles between *emm1* and *emm12* strains ($\chi^2=38.196, P<0.001$; $\chi^2=72.310, P<0.001$). There also appeared significant differences in the frequencies of *speA*, *speH*, *speI* and *speJ* between *emm1* and *emm12* strains ($\chi^2=146.154, P<0.001$; $\chi^2=52.31, P<0.001$; $\chi^2=58.43, P<0.001$; $\chi^2=144.70, P<0.001$). **Conclusions** Obvious changes were noticed among SAg genes including *speC*, *speG*, *speH* and *speK* from patients with scarlet fever or pharyngeal infections in Beijing between 2015–2017. SAg genes including *speA*, *speH*, *speI* and *speJ* appeared to be associated with the *emm 1* and *emm 12* strains. More kinds of SAg genes profiles were

isolated form GAS but with no significant differences seen in the main SA_g genes profiles, during the epidemic period.

【Key words】 Group A *Streptococcus pyogenes*; Scarlet fever; Superantigen; *emm* genes; Pharyngeal infection

Fund programs: Beijing Health System High Level Health Technology Talent Cultivation Plan (2013-3-098); Beijing Talents Fund (2014000021223ZK36)

A 组链球菌(GAS)疾病谱比较广泛,可引起咽扁扁桃体炎、猩红热、皮肤感染,严重者还可引起侵袭性疾病如坏死性筋膜炎、链球菌感染中毒休克综合征以及风湿热、急性链球菌性肾小球肾炎等后遗症^[1-2]。超抗原是迄今为止发现的能力最强的 T 细胞丝裂原,浓度不超过 0.1 pg/ml 的细菌超抗原就能够刺激 T 淋巴细胞引发机体发热,休克甚至死亡^[2]。目前,在 GAS 中陆续发现的超抗原已达 11 种,分别是链球菌致热外毒素(*streptococcal pyrogenic exotoxin, spe*) *speA*、*speC*、*speG*、*speH*、*speI*、*speJ*、*speK*、*speL*、*speM*、链球菌超抗原(*streptococcal superantigen, ssa*)、链球菌促有丝分裂外毒素(*streptococcal mitogenic exotoxin Z, smeZ*)^[3]。其中 *speG*、*speJ*、*speZ* 由细菌的染色体编码,其余则由细菌细胞内的噬菌体编码,且部分超抗原存在多个等位基因^[3]。*speB* 和 *speF* 之前也曾被认为是超抗原家族的成员,但随后的研究证明这两种蛋白并不具备超抗原的促进淋巴细胞增殖特性^[1,3]。GAS 致病力与链球菌超抗原密切相关^[4-5]。超抗原谱在不同人群中、不同地区有较大差异,*emm* 分型、PFGE 和多位点序列分型等常用的检测方法无法反映出超抗原基因在细菌间的水平传播。超抗原分析可作为 GAS 检测方法的补充,进一步描述、鉴别 GAS 毒力是否增强、与特定感染是否相关等特征^[3]。为了解北京市 GAS 超抗原携带现状及变化趋势,并分析其与 *emm* 基因型别及临床表现的相关性,本研究对 2015—2017 年北京市猩红热及咽部感染患者中分离到的 GAS 菌株进行 M 蛋白基因(*emm* 基因)分型和超抗原基因检测分析,为指导猩红热及咽部感染的防控工作提供科学依据。

材料与方法

1. 材料:标本来源于 2015—2017 年北京市猩红热监测网络。该监测网络由北京市 16 个区级 CDC 实验室和对应哨点医院组成,各区选择辖区内 1 家报告猩红热患者数较多的医院儿科门诊/急诊开展猩红热监测。监测对象为哨点医院诊断为猩红热(疑似/临床诊断/实验室确诊)和(链球菌感染/扁扁桃体炎/咽峡炎)的病例,哨点医院每周采集本院报告的全部猩红热病例咽拭子标本和 10 份诊断为链球

菌感染/扁扁桃体炎/咽峡炎的病例标本。采集的咽拭子浸入采样肉汤液中,在常温下 2~4 h,最迟 12 h 送达对应的实验室进行检测。

2. 实验室检测:

(1) GAS 菌株分离及鉴定:每周实验室接到咽拭子标本后,全部标本立即开展 GAS 菌株的分离和鉴定。咽拭子标本于振荡器上充分振荡 15~30 s,用接种环取 1~2 环处理过的咽拭子标本,划线接种于脱纤维羊血哥伦比亚血琼脂平板上。在 37 °C 含 5%CO₂ 的恒温箱中孵育 24 h。次日,观察菌落形态及溶血现象,挑选β溶血的灰白色、透明或不透明、表面光滑、圆形突起的小菌落进行纯培养。采用 VITEK-2 COMPACT 全自动细菌生化鉴定分析仪(法国生物梅里埃公司)进行生化鉴定,对生化符合的菌株用链球菌 A~F 分群鉴定试剂盒分群鉴定出 A 群。

(2) DNA 提取:每年采用 GAS 基因提取试剂盒(上海之江生物科技有限公司)对当年分离到的全部 GAS 菌株进行 DNA 提取。用无菌接种环挑取经鉴定的 GAS 菌落若干,直接加入 200 μl 核酸抽提液,充分混匀,沸水浴 10 min,13 000 r/min 离心 5 min,取上清。

(3) 超抗原基因检测:每年采用实时荧光 PCR 试剂盒(上海之江生物科技有限公司)对当年分离到的全部 GAS 菌株进行 11 种超抗原基因(*speA*、*speC*、*speG*、*speH*、*speI*、*speJ*、*speK*、*speL*、*speM*、*smeZ*、*ssa*)检测。PCR 检测条件为 94 °C 预变性 2 min,93 °C 高温变性 15 s,55 °C 低温退火 60 s,共 40 个循环。单点荧光检测在 55 °C。荧光通道检测选择 FAM 和 VIC/HEX 通道。*Ct* 值 ≤ 38 确定为阳性。

(4) *emm* 基因分型:采用美国 CDC 公布的方法,对当年分离到的全部 GAS 菌株进行 *emm* 分型。提取 DNA,PCR 产物纯化、测序后,将序列上传到美国 CDC 数据库进行 *emm* 基因序列比对,对菌株 *emm* 基因进行分型。

3. 统计学分析:使用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。研究对象构成比和超抗原基因携带率采用百分数表示,组间率和构成比的比较采用 χ^2 检验或 Fisher's 确切概率法。检验水准 $\alpha=0.05$,双侧检验。

结 果

1. GAS菌株及病例相关信息:在2015年5月至2017年7月采集诊断为猩红热病例的咽拭子标本603份,诊断为咽部感染病例6151份,诊断信息不明47份,共6801份。经实验室检测并分离到377株GAS菌株(分离阳性率为5.5%),其中,猩红热病例的GAS菌株分离阳性率为19.9%(120/603),咽部感染病例的阳性率为4.1%(252/6151),5个阳性菌株诊断信息缺失。2015—2017年,总的GAS菌株分离阳性率、猩红热病例和咽部感染患者的分离阳性率,2015年为5.1%(120/2364)、14.2%(32/225)和4.1%(88/2138);2016年为5.4%(117/2182)、23.6%(37/157)和3.8%(77/2005),其中3个菌株诊断信息缺失;2017年为6.2%(140/2255)、23.1%(51/221)和4.3%(87/2008),其中2个菌株诊断信息缺失。GAS菌株分离阳性率在2015—2017年间的差异无统计学意义($\chi^2=3.027, P=0.220$)。分离到377株GAS菌株的患者中,男性221例(58.6%),女性150例(39.8%),6例缺失性别信息;年龄 $M=6(1\sim 32)$ 岁。学龄前儿童(<7岁)208例(55.2%),学龄期儿童(7~18岁)164例(43.5%),青年人1例(0.3%),4例年龄信息缺失。3年间各年龄组构成差异无统计学意义(Fisher's值=2.522, $P=0.709$)。对377株GAS菌株进行超抗原基因和emm基因检测,结果显示,emm1型163株(43.5%),emm12型198株(52.8%),其他型别14株(3.7%),2例信息缺失。3年间emm基因型构成差异无统计学意义($\chi^2=0.410, P=0.979$)。

2. GAS超抗原基因分布情况及变化趋势:377株GAS菌株中,超抗原基因smeZ(99.7%,376/377)、

speG(97.6%,368/377)、speC(96.3%,363/377)和ssa(74.3%,280/377)的检出率较高,而speK(4.8%,18/377)、speM(0.8%,3/377)和speL(0.5%,2/377)的检出率较低(表1)。3年间speC、speG、speH和speK的检出率的出现较明显变化(Fisher, $P<0.001$; Fisher, $P=0.004$; $\chi^2=9.099, P=0.011$; $\chi^2=34.225, P<0.001$),speC、和speH检出率在不断降低,speG的检出率先升高后又降低,而speK的检出率先降低后又有所回升(表1)。

3. GAS超抗原基因谱分布情况:携带4~7个超抗原基因的菌株所占比例较高,仅4.2%(16/377)的菌株携带的超抗原基因 ≤ 3 个,1.1%(4/377)的菌株 ≥ 8 个。共检测到45种超抗原基因谱,分别命名为profile1~45,其中主要的8种基因谱编号分别为profile1~8(表2)。携带profile1和profile2的菌株所占比例最高,分别为24.7%(93/377)和24.4%(92/377),其他基因谱所占比例均 $\leq 7.2%$ 。profile1携带的超抗原为speC、speG、speH、speI、smeZ和ssa,profile2携带的超抗原为speA、speC、speG、speJ、smeZ和ssa(表2)。

致猩红热菌株中,30.0%(36/120)携带profile1,27.5%(33/120)携带profile2,与致咽部感染菌株中携带profile1(22.6%,57/252)或profile2(23.0%,58/252)的比例相比,差异均无统计学意义(profile1:30.0%比22.6%, $\chi^2=2.362, P>0.05$;profile2:27.5%比23.0%, $\chi^2=0.885, P>0.05$)(表2)。

emm1基因型菌株携带profile1的比例(15/163)低于emm12基因型菌株携带profile1的比例(74/198)(9.2% vs. 37.4%; $\chi^2=38.196, P<0.001$);而emm1基因型菌株携带profile2的比例(76/163)高于emm12基因型菌株携带profile2的比例(15/198)

表1 2015—2017年北京市猩红热及咽部感染患者GAS超抗原基因检出率(按年份、emm基因分型比较)

GAS超抗原基因	年份				χ^2 值	P值	emm基因分型			
	2015—2017年 (n=377)	2015年 (n=120)	2016年 (n=117)	2017年 (n=140)			emm1 (n=163)	emm12 (n=198)	χ^2 值	P值
speA	137(36.3)	58(48.3)	20(17.1)	59(42.1)	1.171	0.576	130(79.8)	32(16.2)	146.154	<0.001
speC	363(96.3)	120(100.0)	116(99.1)	127(90.7)	-	<0.001	154(94.5)	193(97.5)	2.15	0.142
speG	368(97.6)	119(99.2)	117(100.0)	132(94.3)	-	0.004	159(97.5)	194(98.0)	-	0.527
speH	172(45.6)	68(56.7)	50(42.7)	54(38.6)	9.099	0.011	40(24.5)	124(62.6)	52.31	<0.001
speI	124(32.9)	48(40.0)	33(28.2)	43(30.7)	0.234	0.892	19(11.7)	98(49.5)	58.43	<0.001
speJ	176(46.7)	58(48.3)	53(45.3)	65(46.4)	0.225	0.892	134(82.2)	37(18.7)	144.70	<0.001
speK	18(4.8)	17(14.2)	0(0.0)	1(0.7)	34.225	<0.001	5(3.1)	9(4.5)	0.52	0.469
speL	2(0.5)	2(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	-	0.196	1(0.6)	0(0.0)	-	0.452
speM	3(0.8)	3(2.5)	0(0.0)	0(0.0)	-	0.061	0(0.0)	3(1.5)	-	0.164
smeZ	376(99.7)	120(100.0)	117(100.0)	139(99.3)	-	1.000	162(99.4)	198(100.0)	-	0.452
ssa	280(74.3)	94(78.3)	81(69.2)	105(75.0)	2.631	0.264	124(76.1)	147(74.2)	0.16	0.689

注:括号外数据为例数,括号内数据为构成比(%);-为Fisher's确切概率法

表 2 2015—2017 年北京市猩红热及咽部感染患者 GAS 超抗原基因谱及其与临床特征、emm 分型的关系

基因谱 编号	超抗原基因										猩红热株 (n=120)	咽部感染株 (n=252)	emm1 基因 (n=163)	emm12 基因 (n=198)	菌株总数 (n=377)		
	speA	speC	speG	speH	speI	speJ	speK	speL	speM	smeZ							
profile1	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	36(30.0)	57(22.6)	15(9.2)	74(37.4)	93(24.7)
profile2	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	+	+	33(27.5)	58(23.0)	76(46.6)	15(7.6)	92(24.4)
profile3	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	5(4.2)	20(7.9)	1(0.6)	25(12.6)	27(7.2)
profile4	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	8(6.7)	18(7.1)	17(10.4)	8(4.0)	26(6.9)
profile5	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	5(4.2)	12(4.8)	4(2.5)	12(6.1)	17(4.5)
profile6	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	4(3.3)	12(4.8)	2(1.2)	14(7.1)	16(4.2)
profile7	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	2(1.7)	11(4.4)	3(1.8)	9(4.5)	13(3.4)
profile8	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	+	-	3(2.5)	9(3.6)	11(6.7)	1(0.5)	12(3.2)
profile9~45	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	81(21.5)

注: 括号外数据为携带该超抗原基因谱的 GAS 菌株数目, 括号内数据为构成比(%)

(46.6% vs. 7.6%; $\chi^2=72.310, P<0.001$)(表 2)。

4. 不同 emm 分型、不同临床特征病例(猩红热、咽部感染)病例 GAS 超抗原携带情况: 在 emm1 型与 emm12 型菌株之间, 携带 speA、speH、speI 和 speJ 基因的比例有差异 ($\chi^2=146.154, P<0.001$; $\chi^2=52.31, P<0.001$; $\chi^2=58.43, P<0.001$; $\chi^2=144.70, P<0.001$)。emm1 型携带 speA 和 speJ 基因的比例高达 79.8%(130/163)、82.2%(134/163), 而 emm12 型仅为 16.2%(32/198) 和 18.7%(37/198); emm1 型携带 speH 和 speI 基因的比例仅为 24.5%(40/163)、11.7%(19/163), 而 emm12 型较高, 达到 62.6%(124/198) 和 49.5%(98/198)(表 1)。在致咽部感染和致猩红热菌株之间, 携带超抗原基因的比例差异均无统计学意义 ($P>0.05$)(表 3)。

表 3 2015—2017 年北京市猩红热及咽部感染患者不同临床特征病例 GAS 超抗原基因检出率比较

GAS 超抗原 基因	猩红热临床特征 (n=120)	咽部感染临床特征 (n=252)	χ^2 值	P 值
speA	58(48.3)	107(42.5)	0.14	0.286
speC	117(97.5)	241(95.6)	-	0.285
speG	117(97.5)	246(97.6)	-	0.598
speH	59(49.2)	111(44.0)	0.86	0.354
speI	45(37.5)	78(31.0)	1.58	0.210
speJ	59(49.2)	116(46.0)	0.32	0.571
speK	3(2.5)	15(6.0)	2.10	0.147
speL	0(0.0)	2(0.8)	-	0.458
speM	1(0.8)	2(0.8)	-	0.690
smeZ	119(99.2)	252(100.0)	0.32	0.323
ssa	96(80.0)	181(71.8)	2.86	0.091

注: 括号外数据为例数, 括号内数据为构成比(%); - 为 Fisher's 确切概率法

讨 论

人类对链球菌及相关疾病的认识已有数百年的时间, 然而近些年来由于禽流感^[6]、黄热病^[7]、寨卡病

毒病^[8]等新发传染病引起公众较大关注, 而对于链球菌引起的猩红热、咽部感染等疾病的重视不够。GAS 依然是引起儿童感染性疾病的重要致病菌, 具有广泛的疾病谱^[9], 而对 GAS 超抗原的研究可以为相关疾病的治疗和预防提供重要的信息。

本研究发现超抗原基因 smeZ、speG、speC 和 ssa 的检出率较高, 而 speK、speM 和 speL 的检出率较低。检出率与国内一些地区 GAS 菌株超抗原基因构成一致, 但也有个别超抗原基因检出率存在一定或较大差异^[9-13], 如与马耀玲等^[9]研究相比, speH、speI 和 ssa 的检出率降低达 17% 以上, 与刘贞艳等^[13]研究相比, speI 的检出率下降达 21% 以上。可能原因有 4 个方面: ①方法学原因。超抗原基因存在多个等位基因, 探针不能扩增所有等位基因, 导致假阴性报告^[3-4]。②研究对象的差异。各研究纳入研究对象的临床表现、年龄组有所差异, 不同人群中 GAS 菌株的基因特征可能存在差异^[3]。③研究地点不同。各个城市流行的 GAS 菌株基因特征存在差异^[3]。④研究时间不同。不同年份同一地点流行的 GAS 菌株超抗原基因谱随时间发生变化^[14]。

smeZ 和 speG 是由染色体基因编码^[1,3], 本研究中 smeZ 和 speG 检出率较高, 与马耀玲等^[9]的研究结果相近, 高于国外部分研究^[1,3]。检测到的 11 种 emm 基因分型中, 均携带 smeZ, 而 speG 仅在 emm241 基因型中缺失。相对而言, speJ 也被认为由染色体基因编码^[1], 但 speJ 的检出率 < 50%, 远小于上述两种由染色体基因编码的超抗原, 且仅在 6 种 emm 基因型中有检出, 该结果与 Meisal 等^[15]和 Commons 等^[16]的研究结果一致, 高于 Berman 等^[17]的研究。原因可能为 speJ 基因从温和噬菌体获得, 但在基因组传代过程中丢失, 导致检出率低, 但也不排除其他原因的可能^[4]。

噬菌体编码的超抗原中, speC 检出率最高, 其次为 ssa, 明显高于 Meisal 等^[15]、Commons 等^[16]和 Berman

等^[17]的研究结果。其他由噬菌体编码的超抗原基因中, *speH*、*speA* 和 *speI* 检出率较高, 而 *speK*、*speM* 和 *speL* 的检出率较低, 与 Meisal 等^[15]和 Commons 等^[16]的研究结果一致, 高于 Berman 等^[17]的研究结果, 但检出率略有差别。有研究显示^[18], *speM* 和 *speL* 位于前噬菌体同一位点上, 总在同一毒株中被检出, 由于本研究中检出率极低, 无法进行比较。研究表明, *speH* 和 *speI* 位于同一噬菌体上^[19], 基因高度的一致, 但本研究中携带 *speH* 的 GAS 中, 65.7% 的菌株同时携带 *speI*, 一致性低于既往研究^[5], 原因可能为 *speI* 在噬菌体整合过程中丢失, 或存在一种只携带 *speH* 的噬菌体^[16]。*speA* 和 *speC* 为最早发现的超抗原基因, 可编码致热外毒素引起致热反应和皮肤红斑反应。本研究显示, *emm1* 型对 *speA* 基因的携带率明显高于 *emm12* 型, 但 *emm1* 型对 *speC* 基因的携带率与 *emm12* 型相比没有差异, 与本研究组 3 次在北京开展的研究结果一致^[5, 10-11]。

目前, 超抗原与 GAS 感染后所表现的临床症状需要进一步研究。本研究所检测的 11 种超抗原中, 均未发现在致猩红热和致咽部感染菌株间的分布存在差异。但 GAS 导致的疾病及相应的临床表现比较广泛^[1, 20], 导致除猩红热和咽部感染以外其他疾病的 GAS 菌株间的分布是否存在差异仍需进一步研究。检测到的 45 种超抗原基因谱中, 基因谱 profile1、profile2 所占比例高于 49%。与本研究组 3 次研究结果相比^[5, 10-11], 除 2014 年外, 超抗原基因谱种类不断增加, 占比最高的两种谱, 所占比例有所降低, 但谱的构成未发生变化, 基因谱 profile1、profile2 分别在 *emm12* 型、*emm1* 型 GAS 中最常见这一特点也未发生变化。该结果表明, 北京市致猩红热和致咽部感染的 GAS 菌株所携带的超抗原基因谱更宽, 但主要流行谱未发生改变。占比最高的超抗原基因谱与北京地区开展的研究一致^[21], 与国外研究差异明显^[3, 15, 17], 可能原因之一为 GAS 菌株的时间、地点来源不同导致基因特征存在差异, 其二为患者性质不同, 国外一些研究纳入了侵袭性感染患者。

综上所述, 对北京市猩红热患者和咽部感染者分离出的 GAS 菌株进行超抗原分析发现, 11 种超抗原基因中 *smeZ*、*speG*、*speC*、*ssa* 检出率较高, 而 *speK*、*speM*、*speL* 检出率较低, 2015—2017 年超抗原基因 *speC*、*speG*、*speH* 和 *speK* 的检出率有较明显变化。*speA*、*speH*、*speI* 和 *speJ* 在 *emm1* 和 *emm12* 基因型之间的分布存在差异; 11 种超抗原均未发现在致猩红热和咽部感染菌株间的分布存在差异。GAS 菌

株所携带的超抗原基因谱变得更宽, 但主要流行谱未发生改变。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA. *Streptococcus pyogenes*: Basic Biology to Clinical Manifestations [Internet] [M]. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center.
- [2] Proft T, Fraser JD. Bacterial superantigens [J]. Clin Exp Immunol, 2003, 133 (3): 299-306. DOI: 10.1046/j.1365-2249.2003.02203.x.
- [3] Friães A, Pinto FR, Silva-Costa C, et al. Superantigen gene complement of *Streptococcus pyogenes* — relationship with other typing methods and short-term stability [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2013, 32 (1): 115-125. DOI: 10.1007/s10096-012-1726-3.
- [4] Schmitz FJ, Beyer A, Charpentier E, et al. Toxin-gene profile heterogeneity among endemic invasive European group A streptococcal isolates [J]. J Infect Dis, 2003, 188 (10): 1578-1586. DOI: 10.1086/379230.
- [5] 彭晓旻, 刘爽, 杨鹏, 等. 2011 年北京地区儿童病例 A 链组球菌超抗原基因特征研究 [J]. 中华流行病学杂志, 2014, 35 (3): 299-302. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.03.018. Peng XM, Liu S, Yang P, et al. Study on the distribution of superantigen of group A streptococcus isolated from children in Beijing, 2011 [J]. Chin J Epidemiol, 2014, 35 (3): 299-302. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.03.018.
- [6] 郑向梅, 王喜云, 梅玉发, 等. 湖北省首例人感染 H5N6 禽流感病例流行病学调查 [J]. 国际病毒学杂志, 2017, 24 (2): 85-89. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4092.2017.02.004. Zheng XM, Wang XY, Mei YF, et al. Epidemiological on the first human case with avian influenza A (H5N6) virus in Hubei province [J]. Int J Virol, 2017, 24 (2): 85-89. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4092.2017.02.004.
- [7] 窦相峰, 田丽丽, 吕燕宁, 等. 中国首次输入性黄热病疫情处置及相关问题探讨 [J]. 国际病毒学杂志, 2016, 23 (4): 217-219. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4092.2016.04.001. Dou XF, Tian LL, Lyu YN, et al. The control and management of the first confirmed case of yellow fever in China [J]. Int J Virol, 2016, 23 (4): 217-219. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4092.2016.04.001.
- [8] 窦相峰, 郑阳, 陈艳伟, 等. 北京市寨卡病毒病输入疫情处置及经验探讨 [J]. 国际病毒学杂志, 2017, 24 (2): 104-106. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4092.2017.02.008. Dou XF, Zheng Y, Chen YW, et al. The management of the imported patients of Zika virus disease in Beijing and the discussion on related issues [J]. Int J Virol, 2017, 24 (2): 104-106. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4092.2017.02.008.
- [9] 马耀玲, 杨永弘, 俞桑洁, 等. 中国儿童 A 链组球菌感染菌株 *emm* 分型及超抗原基因谱分布 [J]. 基础医学与临床, 2009, 29 (11): 1166-1169.

Ma YL, Yang YH, Yu SJ, et al. *Emm* types and superantigen analysis of *Streptococcus pyogenes* isolated from Chinese children [J]. Basic Clin Med, 2009, 29(11): 1166-1169.

[10] 吴双胜, 彭晓旻, 马春娜, 等. 北京市猩红热患者 A 组链球菌 M 蛋白基因型别与超抗原基因特征的相关性研究[J]. 中华传染病杂志, 2015 (10) : 611-614. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2015.10.006.

Wu SS, Peng XM, Ma CN, et al. Study on the relationship between M protein gene-types and superantigen genes of Group A *Streptococcus pyogenes* strains isolated from scarlet fever patients in Beijing [J]. Chin J Infect Dis, 2015 (10) : 611-614. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2015.10.006.

[11] 卢桂兰, 张代涛, 赵佳琛, 等. 2014 年北京市儿童 A 组链球菌感染分离株超抗原基因谱分析[J]. 中华预防医学杂志, 2015, 49 (11): 990-994. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2015.11.012.

Lu GL, Zhang DT, Zhao JC, et al. Study on the superantigen gene profiles of group A *streptococcus* isolated from children in Beijing, 2014 [J]. Chin J Prev Med, 2015, 49 (11) : 990-994. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2015.11.012.

[12] 任宏, 王晔, 陈明亮, 等. 上海市 2005-2012 年猩红热流行特征和发病趋势分析[J]. 中华流行病学杂志, 2013, 34(7) : 706-710. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.07.010.

Ren H, Wang Y, Chen ML, et al. Study on the epidemiological characteristics and incidence trend of scarlet fever in Shanghai, 2005-2012 [J]. Chin J Epidemiol, 2013, 34(7) : 706-710. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.07.010.

[13] 刘贞艳, 房明, 胡彬, 等. 山东省 2013 年致猩红热及无症状携带者 A 群链球菌分子分型研究[J]. 中华流行病学杂志, 2014, 35 (12) : 1375-1378. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.12.014.

Liu ZY, Fang M, Hu B, et al. Molecular types of group A *streptococcus* isolated from scarlet fever patients and asymptomatic carriers in Shandong province, 2013 [J]. Chin J Epidemiol, 2014, 35 (12) : 1375-1378. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.12.014.

[14] 赵成松, 马耀玲, 林弘睿, 等. 儿童链球菌感染分离株 *emm* 分型及超抗原基因谱的变迁[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2012, 27 (22) : 1730-1732, 1744. DOI: 10.3969/j.issn.1003-515X.2012.22.010.

Zhao CS, Ma YL, Lin HR, et al. Changes of *emm* types and superantigens of *Streptococcus pyogenes* isolated from children [J]. J Appl Clin Pediatr, 2012, 27(22) : 1730-1732, 1744. DOI: 10.3969/j.issn.1003-515X.2012.22.010.

[15] Meisal R, Andreasson IKG, Hoiby EA, et al. *Streptococcus pyogenes* isolates causing severe infections in Norway in 2006 to 2007: *emm* types, multilocus sequence types, and superantigen profiles [J]. J Clin Microbiol, 2010, 48 (3) : 842-851. DOI: 10.1128/JCM.01312-09.

[16] Commons R, Rogers S, Gooding T, et al. Superantigen genes in group A streptococcal isolates and their relationship with *emm* types [J]. J Med Microbiol, 2008, 57 (10) : 1238-1246. DOI: 10.1099/jmm.0.2008/001156-0.

[17] Berman HF, Tartof SY, Reis JN, et al. Distribution of superantigens in group A streptococcal isolates from Salvador, Brazil [J]. BMC Infect Dis, 2014, 14: 294. DOI: 10.1186/1471-2334-14-294.

[18] Smoot LM, McCormick JK, Smoot JC, et al. Characterization of two novel pyrogenic toxin superantigens made by an acute rheumatic fever clone of *Streptococcus pyogenes* associated with multiple disease outbreaks [J]. Infect Immun, 2002, 70 (12) : 7095-7104. DOI: 10.1128/IAI.70.12.7095-7104.2002.

[19] Ferretti JJ, Mcshan WM, Ajdic D, et al. Complete genome sequence of an M1 strain of *Streptococcus pyogenes* [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98 (8) : 4658-4663. DOI: 10.1073/pnas.071559398.

[20] Ralph AP, Carapetis JR. Group a streptococcal diseases and their global burden [J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2013, 368: 1-27. DOI: 10.1007/82_2012_280.

[21] Ma Y, Yang Y, Huang M, et al. Characterization of *emm* types and superantigens of *Streptococcus pyogenes* isolates from children during two sampling periods [J]. Epidemiol Infect, 2009, 137(10) : 1414-1419. DOI: 10.1017/S0950268809002118.

(收稿日期: 2018-04-03)

(本文编辑: 斗智)

中华流行病学杂志第七届编辑委员会通讯编委名单

(按姓氏汉语拼音排序)

- | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 陈曦 | 党少农 | 窦丰满 | 高婷 | 高立冬 | 还锡萍 | 贾曼红 | 金连梅 | 荆春霞 | 李琦 | 李十月 |
| 李秀央 | 林玫 | 林鹏 | 刘莉 | 刘玮 | 刘爱忠 | 马家奇 | 倪明健 | 欧剑鸣 | 潘晓红 | 彭晓旻 |
| 彭志行 | 任泽舫 | 施国庆 | 汤奋扬 | 田庆宝 | 王丽 | 王璐 | 王金桃 | 王丽敏 | 王志萍 | 武鸣 |
| 谢娟 | 解恒革 | 严卫丽 | 阎丽静 | 么鸿雁 | 余运贤 | 张宏伟 | 张茂俊 | 张卫东 | 郑莹 | 郑素华 |
| 周脉耕 | 朱益民 | 祖荣强 | | | | | | | | |