

A群链球菌病原学与流行病学研究进展

刘贞艳 毕振强

【关键词】 链球菌; 病原学; 流行病学

A review on the advancement of etiology and epidemiology of group A *Streptococcus* Liu Zhenyan¹, Bi Zhenqiang^{1,2}.

1 Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Shandong University, Jinan 250012, China;

2 Shandong Provincial Center for Disease Control and Prevention, Shandong Key Laboratory of Infectious Disease Prevention and Control, Institute of Preventive Medicine, Shandong University

Corresponding author: Bi Zhenqiang, Email: bzq63@163.com

This work was supported by a grant from the National Science and Technology Key Projects of China (No. 2012ZX10004-201-002).

【Key words】 *Streptococcus pyogenes*; Etiology; Epidemiology

A群链球菌(GAS)所致疾病谱广泛,轻者如咽炎、扁桃体炎、猩红热等,重者如坏死性筋膜炎、急性肾小球肾炎、链球菌中毒性休克综合征(STSS)等。本文从GAS的病原学和流行病学两方面进行综述。

一、概况

GAS疾病主要包括直接感染性疾病(皮肤和软组织感染如脓皮病、脓包病、蜂窝组织炎和丹毒、咽炎、扁桃体炎、骨和关节感染、菌血症和其他侵入性感染)、免疫介导性疾病(急性风湿热、急性肾小球肾炎)以及中毒性疾病(猩红热、STSS、坏死性筋膜炎)。目前对人类健康影响较大的GAS疾病主要为:①STSS、坏死性筋膜炎、菌血症、脓毒性关节炎、产后脓毒病、脑膜炎、脓肿、骨髓炎、心内膜炎、腹膜炎等。临床症状因病种不同有所差异。如STSS表现为高热、突发低血压和多器官衰竭;坏死性筋膜炎为发热伴有广泛而迅速的皮下组织和筋膜坏死;菌血症为发热、恶心和呕吐^[1]。②猩红热,临床表现主要为发热、咽峡炎、皮疹;发热后第二天起疹,皮肤呈弥漫性充血潮红,其间有针尖大小充血性红疹,压之褪色,伴有痒感;还可伴有“草莓舌”。严重者可出现毒血症或败血症^[2]。

二、病原学

GAS为革兰阳性菌,显微镜下呈球形或卵圆形,直径为0.5~1.0 μm。呈链状排列,长短不一,在液体培养基中易形

成长链,无芽孢,无鞭毛。

目前GAS已有49个基因组序列,包括M1、2、3、4、5、6、12、18、28和49等血清型^[3-7]。以M1型菌株(SF370)为例,基因组大小为1 852 442 bp,G+C含量为38.5%,基因组中共有1 752个开放阅读框(ORF),近10%的ORF与前噬菌体RNA或转座子基因有关,前噬菌体基因组共有4个,分别携带及编码不同的毒力基因如链球菌致热外毒素(*spe*)^[8]。目前已发现的*spe*基因有A、B、C、F、G、H、I、J、K、L、M 11种型别,其中A、C、H、I、J、K、L、M位于噬菌体基因组中,其余位于染色体基因组中。

GAS基因组中普遍存在的前噬菌体基因组可以使毒力基因不仅在GAS间,也可在相似的链球菌间发生水平转移,这种转移不仅可以产生高致病性菌株,也可以促进GAS进化。此外,研究显示,GAS毒力调控感受基因(*covRS*)调控约10%~15%的GAS基因^[9],*covRS*突变可上调毒力相关基因表达,如透明质酸荚膜、链球菌溶血素O、链球菌补充抑制剂等,或是减少*speB*的表达,从而使疾病严重化。

GAS发病机制主要分为两步^[10]:第一,GAS定植在上皮细胞,通过细菌的黏附素与人体细胞外基质蛋白(主要包括纤粘连蛋白、层粘连蛋白、胶原等)相结合,固定在细胞壁上。黏附素:①透明质酸荚膜和脂磷壁酸,前者可保护细菌免受宿主免疫机制的破坏,同时还有抗吞噬作用。后者可以与细胞质膜上的糖脂共价耦合。②菌毛样结构。③M蛋白,是最早发现的GAS黏附素,也是多功能的毒力因子^[11]。编码M蛋白的基因即为*emm*基因,其可用于分型。④纤粘连蛋白结合蛋白,包括链球菌纤粘连蛋白结合蛋白(Sfb) I/F1,果糖二磷酸醛缩酶(Fba)A, FbaB等^[12]。第二,侵袭和播散,细菌通过逃避人体固有免疫(主要是中性粒细胞和补充免疫发挥作用),在血液中存活并增殖,并通过血液向全身各器官播散,侵袭机体细胞,引起全身性特定感染,即为侵袭性GAS疾病。GAS的侵袭素(Sfb I/F1和M蛋白)可帮助其侵袭非吞噬细胞。GAS耐受中性粒细胞的作用,可能与其在血液中的播散有关。而GAS的外毒素、蛋白酶以及细胞毒素因子可导致病理炎症反应和组织损伤^[13]。此外,有学者在巨噬细胞内发现GAS,可能是GAS“劫持”单核/巨噬细胞进行迁移(特洛伊理论^[14])。

三、流行病学

1. 概况:

(1)国外:从20世纪80年代开始,欧美各国相继报道了GAS引起的侵袭性疾病病例增加,病死率提高,受到医学界的广泛关注。美国疾病预防控制中心(CDC)根据对4个州的监测结果推算,1989—1991年全美重型GAS感染的病例

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.06.031

基金项目:国家科技重大专项(2012ZX10004-201-002)

作者单位:250012 济南,山东大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系(刘贞艳、毕振强);山东省疾病预防控制中心 山东省传染病预防控制重点实验室 山东大学预防医学研究院(毕振强)

通信作者:毕振强, Email: bzq63@163.com

数约为1万~2万^[15]。1995—1999年根据美国5个州的实验室及人口检测结果推测,侵袭性GAS疾病在美国的发病率为每年3/10万~6/10万人,每年大约有9 600~9 700名病例,其中1 100~1 300名病例死于GAS感染^[16]。2005年发达国家侵袭性GAS疾病的发病率为1.5/10万~3.9/10万^[17]。另有研究显示,侵袭性GAS疾病的1周病死率为19%^[18]。欧盟为改善这一现状,专门建立了欧洲重型GAS疾病专项(Strep-EURO)^[19],监测侵袭性GAS疾病,研究其流行病学和病原学特点。有关侵袭性GAS疾病的报道在发展中国家较为少见。

(2)国内:目前流行且对健康造成威胁的GAS疾病主要为猩红热。猩红热为法定报告乙类传染病。自1949年以来,猩红热疫情呈周期性波动,但总体呈下降趋势。北京地区1956—1959年、1966年、1970—1971年为发病高峰^[20]。广东地区1974—1987年为流行期,年平均发病率为15.16/10万^[21]。2010年后我国猩红热发病率急剧上升,到2011年全国年发病率达4.7/10万,其中北京年发病率为30/10万,疫情较严重^[22]。另外,在香港猩红热疫情中^[23],导致2名儿童死亡,引起社会极大关注。

2. GAS的传播:人类是GAS的唯一自然宿主,GAS主要定植于人体黏膜表面,口咽黏膜为主要定植部位,另外GAS也可以定植于胃肠道黏膜,以及男性生殖器等部位。无症状健康儿童口咽部GAS的携带率为3%~26%,<5岁儿童携带率为3%~17%^[24]。因此患者及带菌者是主要传染源。GAS疾病的潜伏期因病种不同而有所不同。例如,GAS咽炎潜伏期一般为1~5 d,猩红热潜伏期为1~7 d,一般为2~3 d,而侵袭性GAS疾病潜伏期又互不相同。根据潜伏期,可进一步追踪传染源和传播途径。

其传播仅在人與人之间通过直接接触、空气飞沫以及污染的食物进行传播。个别情况下,也可通过皮肤黏膜接触传播。

人群对GAS普遍易感。好发于<15岁的儿童、老年人及免疫力低下者。

3. 分子流行病学特点:

(1)emm分型:有关GAS世界范围内emm分型的一项Meta分析显示,emm型别主要为emm 1和emm 12^[25]。

在时间分布上,emm型别变化在不同地区其长期趋势不同。研究显示,2000—2009年和1990—1999年相比,发达国家的emm型别分布变化不大^[25]。而在亚洲和拉丁美洲,emm型别中现排名前十的仅4种。意大利的一项研究显示,emm 89在1994—1996年间引起了25%侵袭性GAS疾病,随后逐年下降,在2003—2005年间仅引起少数病例^[26]。表明emm型别变化在总体上处于稳中有变的态势。

多项研究显示,emm分型与疾病有着密切的联系,尤其是侵袭性GAS型别。2003—2004年有关欧洲11个欧盟国家调查显示,侵袭性GAS疾病中最常见的emm型别为emm 1、28、3^[27]。而在美国,2000—2004年间收集到的侵袭性GAS菌株中,emm 1、3、28、12和89占了其中的55%^[28]。另有研究表明,emm 1和emm 3与坏死性筋膜炎、STSS相关,而emm 28

与产后脓毒症病相关^[29]。也有研究认为emm分型与疾病无必然关联^[30,31],这有待于进一步研究证实。

(2)超抗原基因:葡萄牙的研究显示,GAS中有丝分裂外毒素(sme)Z(96.0%)和speG(86.9%)最为常见,其余的依次为speC、超抗原(ssa)、speJ、speA、speK、speH、speI、speL、speM^[32]。中国广东省的22株GAS中均含有speB、speC、speF、speG^[33]。中国的一项多中心(北京、上海、重庆、深圳)研究显示,31.1%的GAS菌株中含有speA,而speC则为58.6%^[34]。

超抗原基因与emm分型存在明显的相关关系。多项研究显示,emm 1型别的菌株中大多含有speA、speG、smeZ、speJ,通常不含有ssa、speH、speI;emm 4型菌株与speC、ssa、smeZ存在相关关系,通常不含有speA、speJ;emm 12型菌株中大多含有speC、speG、speH,不含有speA、speJ;大多数emm 28型菌株中含有speC、speG、speJ,不含有speH、ssa^[34,35]。

(3)耐药:青霉素是GAS感染的首选治疗药物,研究显示,GAS对青霉素普遍敏感,这可能是与GAS没有表达内酰胺酶的能力或GAS青霉素结合蛋白的亲合力较低有关^[36]。

大环内酯类药物及四环素则是青霉素过敏者及首次治疗失败时的常用替代药物。大环内酯类药物的耐药情况在许多国家均有报道^[37-43]。欧美大多数国家、巴西、智利、韩国等的红霉素耐药率很低(<10%),而西班牙(32.8%)、意大利(25%)、中国香港(28%)等地区红霉素耐药率较高。此外,有研究显示,GAS耐药与大环内酯类药物的消费量有强相关性^[44]。由于我国抗生素的大量滥用,抗生素耐药率逐年攀升,耐药情况十分严峻。研究显示,红霉素耐药率高达96.8%^[45],上海来源于猩红热的GAS菌株100%对阿奇霉素和克林霉素耐药^[46],表明在临床上选用红霉素及克林霉素可能使治疗失败。

四、防治措施

应改善社会卫生条件,GAS在环境中可附着于一些无生命的物体上如灰尘,衣物上,存活时间长达4周^[47],一些环境因素例如过度拥挤,卫生条件差可导致GAS流行。积极研发疫苗,加强人群免疫。对非侵袭性GAS疾病采用抗生素治疗,首选青霉素;而侵袭性GAS疾病可能还需要支持治疗和手术干预^[48]。

五、存在问题

无症状GAS携带者虽不会对携带者机体健康造成影响,但可成为GAS传播的潜在传染源。对这一人群如何分辨和控制尚需解决^[17]。我国GAS的耐药情况较严重。另外,由于GAS感染所致疾病的复杂性,尚未研发出有效可用的疫苗。

参 考 文 献

- [1] Cole JN, Barnett TC, Nizet V, et al. Molecular insight into invasive group A streptococcal disease [J]. Nat Rev Microbiol, 2011, 9 (10): 724-736.
- [2] Ministry of Health of the People's Republic of China. Diagnostic criteria for scarlet fever [S]. Beijing: Ministry of Health of the People's Republic of China, 2008. (in Chinese) 中华人民共和国卫生部. 猩红热诊断标准 [S]. 北京: 中华人民共和国卫生部, 2008.
- [3] Miyoshi-Akiyama T, Watanabe S, Kirikae T. Complete genome sequence of *Streptococcus pyogenes* M 1476, isolated from a patient with streptococcal toxic shock syndrome [J]. J Bacteriol, 2012, 194(19): 5466.

- [4] McShan WM, Ferretti JJ, Karasawa T, et al. Genome sequence of a nephritogenic and highly transformable M49 strain of *Streptococcus pyogenes* [J]. J Bacteriol, 2008, 190(23): 7773-7785.
- [5] McDonald RR, Golding GR, Irvine J, et al. Draft genome sequence of *Streptococcus pyogenes* strain 06BA18369, a human pathogen associated with skin and soft tissue infections in northern Canada [J]. Genome Announc, 2013, 1(3): e00387-00313.
- [6] Port GC, Paluscio E, Caparon MG. Complete genome sequence of *emm* type 14 *Streptococcus pyogenes* strain HSC5 [J]. Genome Announc, 2013, 1(4): e00612-00613.
- [7] Holden MTG, Scott A, Cherevach I, et al. Complete genome of acute rheumatic fever-associated serotype M5 *Streptococcus pyogenes* strain manfredo [J]. J Bacteriol, 2007, 189(4): 1473-1477.
- [8] 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.
- [9] Sumby P, Whitney AR, Graviss EA, et al. Genome-wide analysis of group A streptococci reveals a mutation that modulates global phenotype and disease specificity [J]. PLoS Pathog, 2006, 2(1): e5.
- [10] Rohde M, Chhatwal GS. Adherence and invasion of Streptococci to eukaryotic cells and their role in disease pathogenesis [J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2013(368): 83-110.
- [11] McMillan DJ, Dréze PA, Vu T, et al. Updated model of group A *Streptococcus* M proteins based on a comprehensive worldwide study [J]. Clin Microbiol Infect, 2013, 19(5): e222-229.
- [12] Henderson B, Nair S, Pallas J, et al. Fibronectin: a multidomain host adhesin targeted by bacterial fibronectin-binding proteins [J]. FEMS Microbiol Rev, 2011, 35(1): 147-200.
- [13] Johansson L, Norrby-Teglun A. Immunopathogenesis of streptococcal deep tissue infections [J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2013, 368: 173-188.
- [14] Zlotkin A, Chilmonczyk S, Eyngor M, et al. Trojan horse effect: phagocyte-mediated *Streptococcus iniae* infection of fish [J]. Infect Immun, 2003, 71(5): 2318-2325.
- [15] Lamagni TL, Neal S, Keshishian C, et al. Severe *Streptococcus pyogenes* infections, United Kingdom, 2003-2004 [J]. Emerg Infect Dis, 2008, 14(2): 202.
- [16] O'Brien KL, Beall B, Barrett NL, et al. Epidemiology of invasive group A *Streptococcus* disease in the United States, 1995-1999 [J]. Clin Infect Dis, 2002, 35(3): 268-276.
- [17] Ralph AP, Carapetis JR. Group A streptococcal diseases and their global burden [J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2013, 368: 1-27.
- [18] Lamagni TL, Darenberg J, Luca-Harari B, et al. Epidemiology of severe *Streptococcus pyogenes* disease in Europe [J]. J Clin Microbiol, 2008, 46(7): 2359-2367.
- [19] Lamagni TL, Efstratiou A, Vuopio-Varkila J, et al. The epidemiology of severe *Streptococcus pyogenes* associated disease in Europe [J]. Euro Surveill, 2005, 10(9): 179-184.
- [20] Shen YH, Wang QY, Wu J, et al. Epidemiologic characteristics of scarlet fever in Beijing, 1949-2006 [J]. Strait J Prev Med, 2008, 14(2): 30-31. (in Chinese)
- [21] 沈艳辉, 王全意, 吴疆, 等. 北京市 1949-2006 年猩红热流行特征分析 [J]. 海峡预防医学杂志, 2008, 14(2): 30-31.
- [22] Yang F, Zhong HJ, Hong T, et al. Incidence tendency and epidemiological characteristics of scarlet fever in Guangdong province, 1950-2011 [J]. South Chin J Prev Med, 2013, 39(1): 1-5. (in Chinese)
- [23] 杨芬, 钟豪杰, 洪腾, 等. 广东省 1950-2011 年猩红热发病趋势变化及流行特征分析 [J]. 华南预防医学, 2013, 39(1): 1-5.
- [24] Li LL, Jiang XH, Sui X, et al. Epidemiologic characteristics of scarlet fever in China, 2005-2011 [J]. Chin J Public Health, 2012, 28(6): 826-827. (in Chinese)
- [25] 李雷雷, 蒋希宏, 隋霞, 等. 中国 2005-2011 年猩红热疫情流行病学分析 [J]. 中国公共卫生, 2012, 28(6): 826-827.
- [26] Tse H, Bao JY, Davies MR, et al. Molecular characterization of the 2011 Hong Kong scarlet fever outbreak [J]. J Infect Dis, 2012, 206(3): 341-351.
- [27] Shaikh N, Leonard E, Martin JM. Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a meta-analysis [J]. Pediatrics, 2010, 126(3): e557-564.
- [28] Steer AC, Law I, Matatolu L, et al. Global *emm* type distribution of group A streptococci: systematic review and implications for vaccine development [J]. Lancet Infect Dis, 2009, 9(10): 611-616.
- [29] Creti R, Imperi M, Baldassarri L, et al. *emm* types, virulence factors, and antibiotic resistance of invasive *Streptococcus pyogenes* isolates from Italy: what has changed in 11 years? [J]. J Clin Microbiol, 2007, 45(7): 2249-2256.
- [30] Luca-Harari B, Darenberg J, Neal S, et al. Clinical and microbiological characteristics of severe *Streptococcus pyogenes* disease in Europe [J]. J Clin Microbiol, 2009, 47(4): 1155-1165.
- [31] O' Loughlin RE, Roberson A, Cieslak PR, et al. The epidemiology of invasive group A streptococcal infection and potential vaccine implications: United States, 2000-2004 [J]. Clin Infect Dis, 2007, 45(7): 853-862.
- [32] Raymond J, Schlegel L, Garnier F, et al. Molecular characterization of *Streptococcus pyogenes* isolates to investigate an outbreak of puerperal sepsis [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2005, 26(5): 455-461.
- [33] Meisal R, Andreasson IK, Høiby 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.
- [34] Lepoutre A, Doloy A, Bidet P, et al. Epidemiology of invasive *Streptococcus pyogenes* infections in France in 2007 [J]. J Clin Microbiol, 2011, 49(12): 4094-4100.
- [35] Friães A, Pinto FR, Silva-Costa C, et al. Group A streptococci clones associated with invasive infections and pharyngitis in Portugal present differences in *emm* types, superantigen gene content and antimicrobial resistance [J]. BMC Microbiol, 2012, 12: 280.
- [36] Ke BX, Li BS, Tan HL, et al. Tiological characteristics of *Streptococcus pyogenes* isolated from children with Scarlet fever in Guangdong province, China [J]. Chin J Microbiol Immunol, 2013, 33(5): 360-363. (in Chinese)
- [37] 柯碧霞, 李柏生, 谭海玲, 等. 广东省猩红热患儿脓液链球菌病原学特征分析 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2013, 33(5): 360-363.
- [38] Liang Y, Liu X, Chang H, et al. Epidemiological and molecular characteristics of clinical isolates of *Streptococcus pyogenes* collected between 2005 and 2008 from Chinese children [J]. J Med Microbiol, 2012, 61(Pt 7): 975-983.
- [39] 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(Pt 10): 1238-1246.
- [40] Horn DL, Zabriskie JB, Austrian R, et al. Why have group A streptococci remained susceptible to penicillin? Report on a symposium [J]. Clin Infect Dis, 1998, 26(6): 1341-1345.
- [41] Green MD, Beall B, Marcon MJ, et al. Multicentre surveillance of the prevalence and molecular epidemiology of macrolide resistance among pharyngeal isolates of group A streptococci in the USA [J]. J Antimicrob Chemother, 2006, 57(6): 1240-1243.
- [42] Pavlovic L, Grego E, Sipetic-Grujicic S. Prevalence of macrolide resistance in *Streptococcus pyogenes* collected in Serbia [J]. Jpn J Infect Dis, 2010, 63(4): 275-276.
- [43] Luca-Harari B, Straut M, Cretoiu S, et al. Molecular characterization of invasive and non-invasive *Streptococcus pyogenes* isolates from Romania [J]. J Med Microbiol, 2008, 57(11): 1354-1363.
- [44] Koh E, Kim S. Decline in erythromycin resistance in group A Streptococci from acute pharyngitis due to changes in the *emm* genotypes rather than restriction of antibiotic use [J]. Korean J Lab Med, 2010, 30(5): 485-490.
- [45] Rodríguez C, Rojas P, Wozniak A, et al. Resistance phenotypes and genotypes of *Streptococcus pyogenes* clinical isolates in Chile over a 10-year period [J]. Rev Med Chil, 2011, 139(9): 1143-1149.
- [46] Torres RS, Torres RP, Smeesters PR, et al. Group A *Streptococcus* antibiotic resistance in southern Brazil: a 17-year surveillance study [J]. Microb Drug Resist, 2011, 17(2): 313-319.
- [47] Rubio-López V, Valdezate S, Alvarez D, et al. Molecular epidemiology, antimicrobial susceptibilities and resistance mechanisms of *Streptococcus pyogenes* isolates resistant to erythromycin and tetracycline in Spain (1994-2006) [J]. BMC Microbiol, 2012, 12: 215.
- [48] Gagliotti C, Nobilio L, Milandri M, et al. Macrolide prescriptions and erythromycin resistance of *Streptococcus pyogenes* [J]. Clin Infect Dis, 2006, 42(8): 1153-1156.
- [49] Chang H, Shen X, Fu Z, et al. Antibiotic resistance and molecular analysis of *Streptococcus pyogenes* isolated from healthy schoolchildren in China [J]. Scand J Infect Dis, 2010, 42(2): 84-89.
- [50] Chen M, Yao W, Wang X, et al. Outbreak of scarlet fever associated with *emm* 12 type group A streptococcus in 2011 in Shanghai, China [J]. Pediatr Infect Dis J, 2012, 31(9): e158-162.
- [51] Wagenvoort JH, Penders RJ, Davies BI, et al. Similar environmental survival patterns of *Streptococcus pyogenes* strains of different epidemiologic backgrounds and clinical severity [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2005, 24(1): 65-67.
- [52] Cole JN, Henningham A, Gillen CM, et al. Human pathogenic streptococcal proteomics and vaccine development [J]. Proteomics Clin Appl, 2008, 2(3): 387-410.

(收稿日期: 2014-01-03)

(本文编辑: 王玉立)