

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20221773

· 论 著 ·

猩红热患儿 A 族链球菌 *emm* 基因分型及地域与毒力基因分布相关研究禹定乐¹, 梁云梅², 卢清华¹, 马耀玲³, 沈叙庄⁴, 王传清⁵, 郑跃杰¹, 杨永弘^{1,4}

(1. 深圳市儿童医院呼吸科, 广东 深圳 518038; 2. 首都医科大学附属北京朝阳医院儿科, 北京 100043; 3. 华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院急诊科, 湖北 武汉 430000; 4. 国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院 北京市儿科研究所微生物研究室, 北京 100045; 5. 上海复旦大学附属儿童医院细菌实验室, 上海 201102)

[摘要] 目的 探讨猩红热儿童分离来源的 A 族链球菌(GAS)*emm* 分型、地域与毒力基因分布的相关性。

方法 采集北京和上海地区猩红热患儿标本进行 GAS 分离鉴定, 应用聚合酶链式反应(PCR)方法检测 *emm* 基因型以及 13 种毒力基因 (*speA*、*speB*、*speC*、*speF*、*speG*、*speH*、*speI*、*speJ*、*speK*、*speL*、*speM*、*ssa* 和 *smeZ*) 携带情况, 分析 GAS 菌株毒力基因分布与地域、*emm* 基因型的关系。结果 114 株 GAS 分离株中, *emm*1.0 型 60 株, *emm*12.0 型 54 株; 52 株分离自北京(*emm*1.0 型 31 株, *emm*12.0 型 21 株), 62 株分离自上海(*emm*1.0 型 29 株, *emm*12.0 型 33 株)。*speA*、*speC*、*speG*、*speH*、*speI*、*speJ*、*speK*、*ssa* 和 *smeZ* 基因携带率分别为 52.6%、76.3%、80.7%、43.9%、55.3%、57.0%、75.4%、97.4%、93.0%, *speB* 和 *speF* 携带率均为 98.2%, 未检出 *speL*、*speM* 基因。北京地区 *emm*1.0 型与 *emm*12.0 GAS 菌株 *speA*、*speH*、*speI* 和 *speJ* 基因携带率比较, 上海地区 *emm*1.0 型与 *emm*12.0 GAS 菌株 *speA*、*speH*、*speI*、*speJ* 和 *speK* 基因携带率比较, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。*emm*1.0 型 GAS 菌株 *speC*、*speH*、*speJ* 和 *speK* 基因携带率北京与上海两地区比较, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), *emm*12.0 型 GAS 菌株 *speC*、*speH*、*speI*、*speJ* 和 *speK* 基因北京与上海两地区比较, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。结论 GAS 菌株毒力基因的分布状态因 *emm* 基因分型及地域不同存在差异。

[关键词] 猩红热; A 族链球菌; *emm* 基因分型; 地域; 超抗原

[中图分类号] R181.3 R515.1

Relationship among *emm* gene typing, regional and virulence gene distribution of group A *Streptococcus* strains isolated from children with scarlet feverYU Ding-le¹, LIANG Yun-mei², LU Qing-hua¹, MA Yao-ling³, SHEN Xu-zhuang⁴, WANG Chuan-qing⁵, ZHENG Yue-jie¹, YANG Yong-hong^{1,4} (1. Department of Respiratory Diseases, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 518038, China; 2. Department of Pediatrics, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100043, China; 3. Department of Emergency, Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430000, China; 4. Microbiology Laboratory, Beijing Pediatric Research Institute, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China; 5. Department of Bacteria Laboratory, Shanghai Children's Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 201102, China)[Abstract] Objective To investigate the relationship between *emm* typing, regional and virulence gene distribution of group A *Streptococcus* (GAS) isolated from children with scarlet fever. Methods Specimens from children with scarlet fever in Beijing and Shanghai were collected for GAS isolation and identification, *emm* genotype and carrying

[收稿日期] 2021-08-12

[基金项目] 深圳市医学重点学科建设经费(SZJK032); 广东省医学科研基金(A2021437); 广东省高水平临床重点专科(深圳市配套建设经费)(SZGSP012)

[作者简介] 禹定乐(1985-), 女(汉族), 河南省驻马店市人, 主治医师, 主要从事儿科感染性疾病研究。梁云梅为共同第一作者。

[通信作者] 杨永弘 E-mail: yyh628628@sina.com; 郑跃杰 E-mail: yuejie@sina.com

status of 13 kinds of virulence genes (*speA*, *speB*, *speC*, *speF*, *speG*, *speH*, *speI*, *speJ*, *speK*, *speL*, *speM*, *ssa* and *smeZ*) were detected by polymerase chain reaction (PCR), relationship between distribution of virulence gene and region as well as *emm* genotype of GAS strains was analyzed. **Results** Among 114 GAS strains, 60 were *emm1.0* and 54 were *emm12.0*; 52 strains were isolated from Beijing (31 strains were *emm1.0* and 21 were *emm12.0*), and 62 strains were from Shanghai (29 were *emm1.0* and 33 were *emm12.0*). The carrying rates of *speA*, *speC*, *speG*, *speH*, *speI*, *speJ*, *speK*, *ssa* and *smeZ* were 52.6%, 76.3%, 80.7%, 43.9%, 55.3%, 57.0%, 75.4%, 97.4%, and 93.0% respectively, carrying rates of *speB* and *speF* were both 98.2%, *speL* and *speM* genes were not found. There were significant difference in carrying rates of *speA*, *speH*, *speI* and *speJ* genes of *emm1.0* and *emm12.0* GAS strains in Beijing as well as *speA*, *speH*, *speI*, *speJ* and *speK* genes of *emm1.0* and *emm12.0* GAS in Shanghai (all $P < 0.05$). Carrying rates of *speC*, *speH*, *speJ* and *speK* of *emm1.0* GAS strain, as well as carrying rates of *speC*, *speH*, *speI*, *speJ* and *speK* of *emm12.0* strain between Beijing and Shanghai were all significant (all $P < 0.05$). **Conclusion** Distribution of virulence genes of GAS strains is different with *emm* genotyping and region.

[Key words] scarlet fever; group A *Streptococcus*; *emm* gene typing; region; superantigen

A 族链球菌 (group A *Streptococcus*, GAS) 又称为酿脓链球菌或化脓性链球菌, 作为一种重要的人类病原体, 在世界范围内广泛分布, 与多种疾病有关, 如咽扁桃体炎、败血症、坏死性筋膜炎、蜂窝织炎、脑膜炎、链球菌感染后肾小球肾炎和风湿性心脏病等多种疾病^[1]。上呼吸道黏膜和皮肤上皮是 GAS 的主要定植区域^[2]。我国乙类法定传染病—猩红热即是由 GAS 引起的 5~15 岁儿童常见的急性呼吸道传染病, 临床上以发热、咽峡炎及皮疹为典型症状, 严重者可引起链球菌中毒休克综合征 (STSS) 等侵袭性感染, 甚至死亡^[3-4]。近些年, 猩红热在世界范围内卷土重来^[5-8], 加之仍无可上市使用的疫苗, 已引起国内外学者的关注。而猩红热“再现”的原因尚未完全明确, 推测与 GAS 遗传变异, 产生新的感染性更强、致病力更高的 GAS 菌株或克隆群有关^[9]。分型是微生物流行病学研究的重要方法。毒力因子在微生物致病性中起着关键作用^[10]。超抗原是由 GAS 合成分泌的细胞外毒力因子蛋白, 可诱导多种细胞因子释放和免疫反应, 从而引发严重的临床症状^[11]。GAS 毒力因子分布与其 *emm* 基因分型和流行的地域之间存在密切的关系^[12-13], 但国内尚未充分重视菌株流行地域对 GAS 毒力因子和 *emm* 基因型分布的影响。本研究分析北京和上海两地区猩红热患儿所携带的 *emm1.0* 型和 *emm12.0* 型 GAS 菌株超抗原基因分布、*emm* 分型及其流行地域, 比较超抗原、*emm* 分型与地域之间的关系, 为指导 GAS 疾病尤其是猩红热的防控提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 GAS 菌株分离自 2007 年在北京和上海两所儿童专科医院门诊就诊的猩红热患儿咽拭子标本, 标本采集后常温下 2 h 内送至微生物研究室。本研究纳入的猩红热患儿均无猩红热相关的严重并发症及死亡情况。

1.2 菌株分离与鉴定 咽拭子标本采集后常温下 2 h 内送至微生物研究室, 微生物研究室收到咽拭子标本后立即接种于含 5% 脱纤维羊血的胰酶琼脂 (TRYPTIC SOY AGAR, TSA) 平皿上, 于含 5% CO₂ 的恒温孵育箱中 37℃ 条件下孵育 18~24 h。根据 TSA 血平皿中菌落的形态及 β 溶血环对标本初筛, 应用英国 OXOID 公司的链球菌分群诊断试剂盒进行 GAS 菌株鉴定。经分离与鉴定后的 GAS 菌株收集到冻存管中冻存备用。

1.3 DNA 提取 按照北京生工生物工程公司 DNA 提取试剂盒说明书操作。

1.4 *emm* 基因分型 采用美国疾病控制与预防中心 (CDC) (<https://www2a.cdc.gov/ncidod/biotech/strepblast.asp>) 的方法, 对 GAS 分离株进行 *emm* 分型检测。将扩增合格的产物送至华大基因进行一代测序。将获得的 5' 端可变区序列上传至 CDC 数据库 (<https://www2.cdc.gov/vaccines/biotech/strepblast.asp>), 进行 *emm* 基因序列同源性比较, 确定 *emm* 基因分型。

1.5 种毒力基因检测 通过聚合酶链式反应

(Polymerase chain reaction, PCR) 扩增 11 种超抗原 (*speA*、*speC*、*speG*、*speH*、*speI*、*speJ*、*speK*、*speL*、*speM*、*ssa* 和 *smeZ*), 以及 2 种既往被误认为超抗原, 目前常常和超抗原一起被研究的毒力因子蛋白—链球菌半胱氨酸蛋白酶(*streptococcal cysteine proteinase*, *speB*) 和有丝分裂因子(mitogenic factor, *speF*) 基因。PCR 反应混合物体系(25 μ L) 包含 20 mmol DNA 模板 1 μ L, 10 mmol 上、下游引物各 1 μ L(由广州生工生物技术有限公司合成), 12.5 μ L 的 Taq PCR Mix 和 9.5 μ L 双蒸水。扩增反应: 94 $^{\circ}$ C 预变性 1 min, 94 $^{\circ}$ C 变性 1 min, 退火 30 s(温度为每个引物相应的退火温度), 72 $^{\circ}$ C 延伸 30 s, 共 30 个循环, 最后 72 $^{\circ}$ C 延伸 5 min。毒力因子基因的引物序列参照文献报道^[14]。取 PCR 扩增后产物 5 μ L, 并在含有 GoldView 核酸染色剂(购自广州生工生物技术有限公司)的 1.5% 琼脂糖凝胶上, 0.5 \times TAE 缓冲液中, 120 V 条件下进行电泳分离 30 min, 然后进

行可视化和图像采集。

1.6 统计学处理 应用 SPSS 22.0 软件对数据进行 Mann-Whitney U test 统计分析, 以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 对 114 株 GAS 菌株进行 *emm* 分型, 其中 *emm1.0* 型 60 株, *emm12.0* 型 54 株; 52 株分离自北京(*emm1.0* 型 31 株, *emm12.0* 型 21 株), 62 株分离自上海(*emm1.0* 型 29 株, *emm12.0* 型 33 株)。GAS 菌株 *speA*、*speC*、*speG*、*speH*、*speI*、*speJ*、*speK*、*ssa* 和 *smeZ* 超抗原基因携带率分别为 52.6%、76.3%、80.7%、43.9%、55.3%、57.0%、75.4%、97.4%、93.0%, *speB* 和 *speF* 超抗原基因携带率均为 98.2%, 未检出 *speL*、*speM* 超抗原基因。见表 1。

表 1 北京和上海地区不同 *emm* 型 GAS 菌株超抗原基因携带情况[株(%)]

Table 1 Carrying status of superantigen genes of different *emm* GAS strains isolated from Beijing and Shanghai (No. of isolates[%])

超抗原基因	北京		上海		合计($n=114$)	携带率(%)
	<i>emm1.0</i> ($n=31$)	<i>emm12.0</i> ($n=21$)	<i>emm1.0</i> ($n=29$)	<i>emm12.0</i> ($n=33$)		
<i>speA</i>	29(93.5)	2(9.5)	23(79.3)	6(18.2)	60	52.6
<i>speB</i>	31(100.0)	21(100.0)	29(100.0)	31(93.9)	112	98.2
<i>speC</i>	19(61.3)	12(57.1)	28(96.6)	28(84.8)	87	76.3
<i>speF</i>	31(100.0)	21(100.0)	29(100.0)	31(93.9)	112	98.2
<i>speG</i>	25(80.6)	19(90.5)	23(79.3)	25(75.8)	92	80.7
<i>speH</i>	2(6.5)	20(95.2)	9(31.0)	19(57.6)	50	43.9
<i>speI</i>	15(48.4)	20(95.2)	9(31.0)	19(57.6)	63	55.3
<i>speJ</i>	30(96.8)	2(9.5)	20(69.0)	13(39.4)	65	57.0
<i>speK</i>	21(67.7)	19(90.5)	27(93.1)	19(57.6)	86	75.4
<i>speL</i>	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0	0.0
<i>speM</i>	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0	0.0
<i>smeZ</i>	31(100.0)	20(95.2)	29(100.0)	31(93.9)	111	97.4
<i>ssa</i>	29(93.5)	20(95.2)	27(93.1)	30(90.9)	106	93.0

2.2 北京、上海地区不同 *emm* 型 GAS 菌株超抗原基因携带情况 北京地区:*emm1.0* 型、*emm12.0* 型 GAS 菌株 4 种(*speA*、*speH*、*speI* 和 *speJ*) 超抗原基因携带率各组比较, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 其他毒力基因比较均未见统计学差异(均 $P > 0.05$);

上海地区:*emm1.0* 型、*emm12.0* 型 GAS 菌株 5 种(*speA*、*speH*、*speI*、*speJ* 和 *speK*) 超抗原基因携带率各组比较, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 其他毒力基因比较, 均未见明显统计学差异(均 $P > 0.05$)。见表 2。

表 2 北京、上海地区不同 *emm* 型 GAS 菌株超抗原基因携带情况比较

Table 2 Comparison of carrying status of superantigen genes of different *emm* GAS strains from Beijing and Shanghai

超抗原基因	北京		U	Z	P	上海		U	Z	P
	<i>emm</i> 1.0 (n = 31)	<i>emm</i> 12.0 (n = 21)				<i>emm</i> 1.0 (n = 29)	<i>emm</i> 12.0 (n = 33)			
<i>speA</i>	29	2	52.000	-6.001	<0.001	23	6	186.000	-4.774	<0.001
<i>speB</i>	31	21	325.500	0.000	1.000	29	31	449.500	-1.337	0.181
<i>speC</i>	19	12	312.000	-0.296	0.767	28	28	422.500	-1.543	0.123
<i>speF</i>	31	21	325.500	0.000	1.000	29	31	449.500	-1.337	0.181
<i>speG</i>	25	19	293.500	-0.955	0.340	23	25	461.500	-0.331	0.741
<i>speH</i>	2	20	36.500	-6.297	<0.001	9	19	351.500	-2.078	0.038
<i>speI</i>	15	20	173.000	-3.500	<0.001	9	19	351.500	-2.078	0.038
<i>speJ</i>	30	2	41.500	-6.284	<0.001	20	13	337.000	-2.310	0.021
<i>speK</i>	21	19	251.500	-1.891	0.059	27	19	308.500	-3.164	0.002
<i>speL</i>	0	0	325.500	0.000	1.000	0	0	478.500	0.000	1.000
<i>speM</i>	0	0	325.500	0.000	1.000	0	0	478.500	0.000	1.000
<i>smeZ</i>	31	20	310.000	-1.215	0.224	29	31	449.500	-1.337	0.181
<i>ssa</i>	29	20	320.000	-0.254	0.800	27	30	468.000	-0.314	0.753

2.3 *emm*1.0、*emm*12.0 型 GAS 菌株不同地区超抗原基因携带情况 北京与上海来源的 *emm*1.0 型 GAS 菌株 *speC*、*speH*、*speJ* 和 *speK* 超抗原基因携带率比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);北京

与上海来源的 *emm*12.0 型 GAS 菌株 *speC*、*speH*、*speI*、*speJ* 和 *speK* 超抗原基因携带率比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 3。

表 3 *emm*1.0、*emm*12.0 型 GAS 菌株不同地区超抗原基因携带情况比较

Table 3 Comparison of carrying status of superantigen genes between *emm*1.0 strains and *emm*12.0 GAS strains from different regions

超抗原基因	<i>emm</i> 1.0		U	Z	P	<i>emm</i> 12.0		U	Z	P
	北京 (n = 31)	上海 (n = 29)				北京 (n = 21)	上海 (n = 33)			
<i>speA</i>	29	23	385.500	-1.608	0.108	2	6	316.500	-0.865	0.387
<i>speB</i>	31	29	449.500	0.000	1.000	21	31	325.500	-1.139	0.255
<i>speC</i>	19	28	291.000	-3.285	0.001	12	28	250.500	-2.244	0.025
<i>speF</i>	31	29	449.500	0.000	1.000	21	31	325.500	-1.139	0.255
<i>speG</i>	25	23	443.500	-0.128	0.898	19	25	295.500	-1.345	0.179
<i>speH</i>	2	9	339.000	-2.439	0.015	20	19	216.000	-2.984	0.003
<i>speI</i>	15	9	371.500	-1.360	0.174	20	19	216.000	-2.984	0.003
<i>speJ</i>	30	20	324.500	-2.864	0.004	2	13	243.000	-2.367	0.018
<i>speK</i>	21	27	335.500	-2.434	0.015	19	19	232.500	-2.557	0.011
<i>speL</i>	0	0	449.500	0.000	1.000	0	0	346.500	0.000	1.000
<i>speM</i>	0	0	449.500	0.000	1.000	0	0	346.500	0.000	1.000
<i>smeZ</i>	31	29	449.500	0.000	1.000	20	31	342.000	-0.201	0.841
<i>ssa</i>	29	27	447.500	-0.068	0.945	20	30	331.500	-0.587	0.557

3 讨论

GAS 可引起多种临床表现,从轻度局部感染到危及生命的侵袭性感染,对公共卫生产生重大影响。GAS 感染是儿童患病和死亡的主要原因^[15]。2011 年在中国香港暴发的猩红热事件中,多例患儿出现 STSS、败血症、咽后壁脓肿等并发症,且有 2 例并发 STSS 患儿死亡^[3]。儿童猩红热为 GAS 所致疾病中最常见的病种之一,具有传染性,易引起暴发流行,且接触过猩红热患者的家庭成员患侵袭性 GAS 感染的风险增加^[4]。在过去的十余年中,猩红热在亚洲、欧洲多个国家出现严峻的“再现”现象^[5-7],已引起国内外学者的关注。中国 GAS 的整体流行趋势和欧美国家一致,2008—2017 年中国 6 ~ 22 岁群体患猩红热病例数翻了一番^[16],但在分析中国研究数据时应考虑地域因素,中国幅员辽阔,拥有 34 个省级行政区,猩红热发病率的区域性数据与整体数据之间会略有差异,如 2011—2015 年上海地区猩红热年发病率为 7.5 ~ 19.4/10 万人口^[17],远高于 2011—2016 年全国平均水平(4.1/10 万)^[18]。猩红热是细菌感染性疾病研究的热点课题,关注、研究和防控儿童感染 GAS 导致的猩红热成为降低儿童感染性疾病发生、发展及降低儿童死亡率的重点。

GAS 作为具有全球重要性的人类特异性细菌病原体,具有多种分型方法,可以分泌多种毒力因子。*emm* 基因分型是目前全世界公认的 GAS 分型的现代分子方法,是基于对指示 M 血清型的 *emm* 基因进行的序列分析。不同年代及地区流行的 GAS 有不同的 *emm* 型别。本团队前期研究结果显示,1993—1994 年中国大陆流行的 GAS 型别依次为 M3、M1、M4 和 M12,2005—2006 年 M12 和 M1 成为最流行型别^[19]。本研究数据显示,虽然 *emm1* 型和 *emm12* 型是 2007 年北京和上海两地区导致儿童猩红热的主要 GAS 菌株克隆群,但北京地区以 *emm1* 型位居首位,上海地区则是 *emm12* 型。在 2011 年猩红热暴发期间,北京地区流行的首位 GAS 菌株 *emm* 型别却为 *emm12* 型(76.4%)^[20]。且自 2012 年开始,北京地区 *emm1* 型 GAS 菌株数量开始上升,并于 2013—2014 年超过 *emm12* 型,再次成为北京地区首位 GAS 菌株流行克隆群,直至 2018 年^[21]。自 2011 年开始,上海地区导致 15 岁以下儿童发生猩红热的 *emm1* 型 GAS 分离株数量呈上升趋势,在 2014 年达到顶峰,于 2015 年趋于下降,但最终没能

超越 *emm12* 型成为上海首位流行克隆群^[17]。2011—2018 年国家疾病预防控制中心整体数据显示,*emm12* 型是我国猩红热流行的主要型别^[22-23]。上述数据证实,GAS 流行 *emm* 型别具有时间和地域的差异性,北京地区 GAS 菌株的 *emm* 型别波动性高于上海地区。

链球菌毒力因子在 GAS 感染的发病机制中起关键作用。目前常见的链球菌毒力因子包括 11 种高效促细胞分裂原(*speA*、*C*、*G*、*H*、*I*、*J*、*K*、*L*、*M*、*smeZ* 和 *ssa*)和两种蛋白质(*speB*^[24] 和 *speF*^[25])。超抗原基因的分布在不同 *emm* 基因分型之间存在很大差异^[12, 26]。本研究结果显示,在 *emm1.0* 型和 *emm12.0* 型 GAS 菌株之间,无论是北京地区,还是上海地区,*speA*、*speH*、*speI* 和 *speJ* 的携带率比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。本研究中北京地区 GAS 菌株的分析结果与 2012—2013 年^[27] 及 2015—2017 年^[28] 北京地区 GAS 菌株超抗原的携带特点一致,但上海地区 GAS 菌株的分析结果与同期北京地区 GAS 菌株超抗原的携带特点存在差别,也不同于 2012—2016 年天津地区 GAS 菌株超抗原的携带特点^[29],GAS 菌株获取年代、地域也可能影响其超抗原基因的分布。

GAS 超抗原基因的分布不仅与其克隆流行的地域密切相关,还与疾病种类密切相关^[30]。本次猩红热单病种(为排除疾病病种因素对结论的影响)两地区研究结果表明,北京与上海 GAS 菌株之间,*emm1.0* 型菌株中 *speC*、*speH*、*speJ* 和 *speK* 携带率比较差异有统计学意义,但在 *emm12.0* 型 GAS 菌株中,此种差异发生在 *speC*、*speH*、*speI*、*speJ* 和 *speK* 基因中。在 *emm1.0* 与 *emm12.0* 型 GAS 菌株之间,北京地区 GAS 菌株 *speA*、*speH*、*speI* 和 *speJ* 携带率比较差异有统计学意义,而上海地区 GAS 菌株 *speA*、*speH*、*speI*、*speJ* 和 *speK* 携带率比较则差异无统计学意义,说明不同地理位置 GAS 毒力基因分布存在差异。

本文不足之处在于,既往研究表明时间迁移可影响 GAS 毒力因子的分布。本研究未对两地区 GAS 菌株进行连续动态监测,未能体现时间对毒力特征的影响。

综上所述,本研究发现不同地域及 *emm* 基因型 GAS 菌株毒力因子基因分布状态存在差异,此结论对猩红热的防控及疫苗的研制有一定的理论指导意义。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢:感谢上海复旦大学附属儿童医院王艺教授对本研究所作出的贡献。

[参考文献]

- [1] Chaudhary P, Kumar R, Sagar V, et al. Assessment of Cpa, Scl1 and Scl2 in clinical group A *Streptococcus* isolates and patients from north India: an evaluation of the host pathogen interaction[J]. Res Microbiol, 2018, 169(1): 11 - 19.
- [2] Rouchon CN, Ly AT, Noto JP, et al. Incremental contributions of FbaA and other impetigo-associated surface proteins to fitness and virulence of a classical group A streptococcal skin strain[J]. Infect Immun, 2017, 85(11): e00374 - 17.
- [3] Luk EYY, Lo JYC, Li AZL, et al. Scarlet fever epidemic, Hong Kong, 2011[J]. Emerg Infect Dis, 2012, 18(10): 1658 - 1661.
- [4] Watts V, Balasegaram S, Brown CS, et al. Increased risk for invasive group A *Streptococcus* disease for household contacts of scarlet fever cases, England, 2011 - 2016[J]. Emerg Infect Dis, 2019, 25(3): 529 - 537.
- [5] Liu YH, Chan TC, Yap LW, et al. Resurgence of scarlet fever in China: a 13-year population-based surveillance study [J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(8): 903 - 912.
- [6] Lamagni T, Guy R, Chand M, et al. Resurgence of scarlet fever in England, 2014 - 16: a population-based surveillance study[J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(2): 180 - 187.
- [7] Brockmann SO, Eichner L, Eichner M. Constantly high incidence of scarlet fever in Germany[J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(5): 499 - 500.
- [8] 沈艳, 邱海岩, 陈海明, 等. 2005—2018 年张家港市猩红热流行特征及趋势预测[J]. 中国感染控制杂志, 2020, 19(9): 791 - 797.
Shen Y, Qiu HY, Chen HM, et al. Epidemiological characteristics and trend prediction of scarlet fever in Zhangjiagang city from 2005 to 2018[J]. Chinese Journal of Infection Control, 2020, 19(9): 791 - 797.
- [9] Barnett TC, Bowen AC, Carapetis JR. The fall and rise of group A *Streptococcus* diseases[J]. Epidemiol Infect, 2018, 147: e4.
- [10] Kozłńska A, Sitkiewicz I. Detection of *Streptococcus pyogenes* virulence factors[J]. Methods Mol Biol, 2020, 2136: 3 - 16.
- [11] Shannon BA, McCormick JK, Schlievert PM. Toxins and superantigens of group A *Streptococci* [J]. Microbiol Spectr, 2019, 7(1): 1 - 15.
- [12] Gergova R, Muhtarova A, Mitov I, et al. Relation between *emm* types and virulence gene profiles among Bulgarian *Streptococcus pyogenes* clinical isolates[J]. Infect Dis, 2019, 51(9): 668 - 675.
- [13] 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.
- [14] Rivera A, Rebollo M, Miró E, et al. Superantigen gene profile, *emm* type and antibiotic resistance genes among group A streptococcal isolates from Barcelona, Spain[J]. J Med Microbiol, 2006, 55(Pt 8): 1115 - 1123.
- [15] Walker MJ, Barnett TC, McArthur JD, et al. Disease manifestations and pathogenic mechanisms of group A *Streptococcus* [J]. Clin Microbiol Rev, 2014, 27(2): 264 - 301.
- [16] Dong YH, Wang LP, Burgner DP, et al. Infectious diseases in children and adolescents in China: analysis of national surveillance data from 2008 to 2017[J]. BMJ, 2020, 369: m1043.
- [17] Chen ML, Cai JH, Davies MR, et al. Increase of *emm1* isolates among group A *Streptococcus* strains causing scarlet fever in Shanghai, China[J]. Int J Infect Dis, 2020, 98: 305 - 314.
- [18] You YH, Davies MR, Protani M, et al. Scarlet fever epidemic in China caused by *Streptococcus pyogenes* serotype M12: epidemiologic and molecular analysis[J]. EBioMedicine, 2018, 28: 128 - 135.
- [19] Yu DL, Liang YM, Ma YL, et al. Changes in M types of *Streptococcus pyogenes* in Chinese children with scarlet fever [J]. Lancet Infect Dis, 2020, 20(7): 780.
- [20] Yang P, Peng XM, Zhang DT, et al. Characteristics of group A *Streptococcus* strains circulating during scarlet fever epidemic, Beijing, China, 2011 [J]. Emerg Infect Dis, 2013, 19(6): 909 - 915.
- [21] You YH, Peng XM, Yang P, et al. 8-year M type surveillance of *Streptococcus pyogenes* in China [J]. Lancet Infect Dis, 2020, 20(1): 24 - 25.
- [22] You YH, Qin Y, Walker MJ, et al. Increased incidence of scarlet fever-China, 1999 - 2018[J]. China CDC Wkly, 2019, 1(5): 63 - 66.
- [23] You YH, Song YY, Yan XM, et al. Molecular epidemiological characteristics of *Streptococcus pyogenes* strains involved in an outbreak of scarlet fever in China, 2011[J]. Biomed Environ Sci, 2013, 26(11): 877 - 885.
- [24] 张波, 李学如, 江南屏, 等. 链球菌致热外毒素 SpeB 致病性研究进展[J]. 中国感染控制杂志, 2012, 11(4): 316 - 318.
Zhang B, Li XR, Jiang NP, et al. Advances in pathogenesis of streptococcal exotoxin B in *Streptococcus pyogenes* [J]. Chinese Journal of Infection Control, 2012, 11(4): 316 - 318.
- [25] Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA. *Streptococcus pyogenes*: basic biology to clinical manifestations [M]. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center, 2016.
- [26] Abraham T, Sistla S. Decoding the molecular epidemiology of group A *Streptococcus*-an Indian perspective[J]. J Med Microbiol, 2019, 68(7): 1059 - 1071.
- [27] 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, 33(10): 611 - 614.
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]. Chinese Journal of Infectious Diseases, 2015, 33(10): 611 - 614.

- [28] 马春娜, 彭晓旻, 吴双胜, 等. 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[J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39(10): 1375 - 1380.

Ma CN, Peng XM, Wu SS, et al. 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[J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2018, 39(10): 1375 - 1380.

- [29] 阴杰莹, 张维, 杨东靖, 等. 2012—2016 年天津市猩红热患儿 A 组链球菌病原学特征分析[J]. 中华预防医学杂志, 2018, 52(10): 1045 - 1049.

Yin JY, Zhang W, Yang DJ, et al. Etiological characteristics of *Streptococcus pyogenes* isolated from children with scarlet fever in Tianjin from 2012 to 2016[J]. Chinese Journal of Preventive Medicine, 2018, 52(10): 1045 - 1049.

- [30] Meehan M, Murchan S, Gavin PJ, et al. Epidemiology of an upsurge of invasive group A streptococcal infections in Ireland, 2012 - 2015[J]. J Infect, 2018, 77(3): 183 - 190.

(本文编辑:文细毛)

本文引用格式:禹定乐, 梁云梅, 卢清华, 等. 猩红热患儿 A 族链球菌 *emm* 基因分型及地域与毒力基因分布相关研究[J]. 中国感染控制杂志, 2022, 21(1): 55 - 61. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20221773.

Cite this article as: YU Ding-le, LIANG Yun-mei, LU Qing-hua, et al. Relationship among *emm* gene typing, regional and virulence gene distribution of group A *Streptococcus* strains isolated from children with scarlet fever[J]. Chin J Infect Control, 2022, 21(1): 55 - 61. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20221773.