· 标准 · 方案 · 指南 ·

中国儿童 A 族链球菌感染相关疾病的诊断、治疗与预防专家共识

扫码阅读电子版

禹定乐[1,2]　卢清华[1,2]　尤元海[3]　张海邻[4]　陆敏[5,6]　徐保平[7]　刘钢[8]　马琳[9]　梁云梅[10]　刘盈[9]
马耀玲[11]　何颜霞[12]　姚开虎[2]　俞桑洁[2]　乔红梅[13]　刘琮[14]　刘小荣[15]　樊剑锋[15]　高立伟[7]
叶继锋[16]　王传清[17]　马香[18]　邓江红[19]　卢根[20]　成焕吉[13]　张文双[21]　徐佩茹[22]　殷俊[23]　符州[24]
常贺生[10]　张国成[25]　郑跃杰[1]　申昆玲[1,7]　杨永弘[1,2]

[1]深圳市儿童医院呼吸科，深圳 518038；[2]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；[3]传染病预防控制国家重点实验室，中国疾病预防控制中心传染病预防控制所传染病诊断室，北京 102206；[4]温州医科大学附属育英儿童医院儿童呼吸科，温州 325027；[5]上海交通大学附属儿童医院呼吸科，上海 200062；[6]上海和睦家医院儿科，上海 200336；[7]国家儿童医学中心，国家呼吸系统疾病临床医学研究中心，首都医科大学附属北京儿童医院呼吸一科，北京 100045；[8]国家儿童医学中心，首都医科大学附属北京儿童医院感染内科，北京 100045；[9]国家儿童医学中心，首都医科大学附属北京儿童医院皮肤科，北京 100045；[10]首都医科大学附属北京朝阳医院儿科，北京 100020；[11]华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院急诊科，武汉 430019；[12]深圳市儿童医院重症医学科，深圳 518038；[13]吉林大学第一医院小儿呼吸科，长春 130021；[14]深圳市儿童医院心血管内科，深圳 518038；[15]国家儿童医学中心，首都医科大学附属北京儿童医院肾内科，北京 100045；[16]温州医科大学附属育英儿童医院药学部，温州 325027；[17]国家儿童医学中心，复旦大学附属儿科医院临床检验中心细菌实验室，上海 201102；[18]山东大学附属儿童医院（济南市儿童医院）呼吸科，济南 250022；[19]国家儿童医学中心，首都医科大学附属北京儿童医院风湿科，北京 100045；[20]广州市妇女儿童医疗中心呼吸科，广州 510620；[21]天津市儿童医院感染科，天津 300074；[22]新疆医科大学儿科学院，乌鲁木齐 830011；[23]安徽医科大学第一附属医院感染病科，合肥 230022；[24]国家儿童健康与疾病临床研究中心，重庆医科大学附属儿童医院呼吸科，重庆 400014；[25]陕西中医药大学第二附属医院儿童医院重症医学科，咸阳 712046

通信作者：杨永弘，Email：yyh628628@sina.com；郑跃杰，Email：yuejiez@sina.com；申昆玲，Email：kunlingshen1717@163.com

【摘要】 A 族链球菌（Group A *Streptococcus*，GAS）是最常见的病原体之一，尤其对于儿童。在全球范围内，GAS 感染是导致发病和死亡的重要原因。但 GAS 造成的疾病负担在我国尚未知，也未得到足够的重视。为此，本专家共识在儿童 GAS 疾病诊断、治疗和预防方面进行了全面阐述，涵盖了呼吸病学、感染病学、免疫学、微生物学、心脏病学、肾脏病学、重症医学和预防医学的相关方面，旨在改善中国儿童 GAS 疾病的管理策略。

【关键词】 A 族链球菌；诊断；治疗；预防

基金项目：国家卫生健康委抗菌药物临床应用与耐药评价专家委员会项目（KJYWZWH-OT-02-2021-06）；广东省高水平临床重点专科（深圳市配套建设经费）（SZGSP012）；深圳市医学重点学科建设经费（SZXK032）

DOI：10.3760/cma.j.cn101070-20220815-00974

Chinese experts' consensus statement on diagnosis, treatment and prevention of Group A *Streptococcus* infection related diseases in children

Yu Dingle[1,2], Lu Qinghua[1,2], You Yuanhai[3], Zhang Hailin[4], Lu Min[5,6], Xu Baoping[7], Liu Gang[8], Ma Lin[9], Liang Yunmei[10], Liu Ying[9], Ma Yaoling[11], He Yanxia[12], Yao Kaihu[2], Yu Sangjie[2], Qiao Hongmei[13], Liu Cong[14], Liu Xiaorong[15], Fan Jianfeng[15], Gao Liwei[7], Ye Jifeng[16], Wang Chuanqing[17], Ma Xiang[18], Deng Jianghong[19], Lu Gen[20], Cheng Huanji[13], Zhang Wenshuang[21], Xu Peiru[22], Yin Jun[23], Fu Zhou[24], Chang Hesheng[10], Zhang Guocheng[25], Zheng Yuejie[1], Shen Kunling[1,7], Yang Yonghong[1,2]

[1]Department of Respiration, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 518038, China; [2]Microbiology Laboratory, Beijing Pediatric Research Institute, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China; [3]Department of Diagnosis for Communicable Diseases, State Key Laboratory for Infectious Disease Prevention and Control, National Institute for Communicable Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China; [4]Department of Respiration, Yuying Children's Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325027, China; [5]Department of Respiration, Children's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong School of Medicine, Shanghai 200062, China; [6]Department of Pediatrics, Shanghai United Family Hospital, Shanghai 200336, China; [7]Department of Respiratory Disease I, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, China National Clinical Research Center of Respiratory Diseases, National Center for Children's Health, Beijing 100045, Chi-

na; [8] *Department of Infectious Diseases, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China*; [9] *Department of Dermatology, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China*; [10] *Department of Pediatrics, Beijing Chaoyang Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100020, China*; [11] *Department of Emergency, Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430019, China*; [12] *Pediatric Intensive Care Unit, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 518038, China*; [13] *Pediatric Respiratory Department, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China*; [14] *Department of Cardiovascular Internal Medicine, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 518038, China*; [15] *Department of Nephrology, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China*; [16] *Department of Pharmacy, Yuying Children's Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325027, China*; [17] *Department of Bacteria Laboratory, Clinical Laboratory Center, Shanghai Children's Hospital Affiliated to Fudan University, National Center for Children's Health, Shanghai 201102, China*; [18] *Department of Respiration, Children's Hospital Affiliated to Shandong University (Jinan Children's Hospital), Jinan 250022, China*; [19] *Department of Rheumatology, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China*; [20] *Department of Respiration, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou 510620, China*; [21] *Department of Infectious Disease, Tianjin Children's Hospital, Tianjin 300074, China*; [22] *School of Pediatrics, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China*; [23] *Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China*; [24] *Department of Respiration, Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Children's Health and Disease, Chongqing 400014, China*; [25] *Department of Intensive Care Unit, Children's Hospital of the Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712046, China*

Corresponding author: Yang Yonghong, Email: yyh628628@sina.com; Zheng Yuejie, Email: yuejiez@sina.com; Shen Kunling, Email: kunlingshen1717@163.com

【Abstract】 Group A *Streptococcus* (GAS) is a very important pathogen, especially for children. On a global scale, GAS is an important cause of morbidity and mortality. But the burden of disease caused by GAS is still unknown in China and also has not obtained enough attention. For this purpose, the expert consensus is comprehensively described in diagnosis, treatment and prevention of GAS diseases in children, covering related aspects of pneumology, infectiology, immunology, microbiology, cardiology, nephrology, critical care medicine and preventive medicine. Accordingly, the consensus document was intended to improve management strategies of GAS disease in Chinese children.

【Key words】 Group A *Streptococcus*; Diagnosis; Treatment; Prevention

Fund program: The Project of the Expert Committee on Clinical Application and Drug Resistance Evaluation of Antimicrobial Drugs of the National Health Commission (KJYWZWH-OT-02-2021-06); the Shenzhen Fund for Guangdong Provincial High-Level Clinical Key Specialties (SZGSP012); the Shenzhen Key Medical Discipline Construction Fund (SZXK032)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20220815-00974

A 族链球菌(Group A *Streptococcus*, GAS)是一种非常重要的致病菌,是造成全球儿童死亡的十大感染性疾病病原之一[1]。近年来,猩红热在世界范围内卷土重来,引起了国内外学者的再度关注。美国最新研究数据显示,爱达荷州 GAS 侵袭性疾病发病率已从 1.04/10 万人年升高至 4.76/10 万人年[2]。国内对 GAS 的关注不够,甚至存在认识误区。为提高我国儿科医师对 GAS 感染相关疾病诊治与防控的认识,特制定本共识。

1 病原学及感染致病机制

1.1 病原学 链球菌是 1874 年由奥地利外科医师 Billroth 在丹毒和伤口感染患者中首次描述。Louis Pasteur 于 1879 年从产褥热妇女的子宫和血液中首次分离出该菌[3]。1932 年 Andrewes 和 Christie[4] 统一将以上不同疾病观察到的链状球菌命名为化脓性链球菌(*Streptococcus pyogenes*)。

化脓性链球菌分类学上归于链球菌属,该属细菌传统的分类依据溶血反应和携带的兰氏抗原等[5-7]命名。包括:(1)根据溶血反应分为:①甲(α)型溶血(不完全溶血);②乙(β)型溶血(完全溶血);③丙(γ)型溶血(不溶血)。化脓性链球菌通常为 β-溶血。(2)根据族特异性抗原(Lancefield 分型):1933 年 Lancefield[8] 根据链球菌表面的多糖抗原差异将链球菌分为 18~20 个族(组或群),该方法仍沿用至今。其中对人体致病的以 A 族为主,还有 B、C、D、F、G 族等。

化脓性链球菌即为 A 族,结合溶血特征又常称为 A 族 β-溶血性链球菌,本文采用国内外文献中普遍采用的"A 族链球菌"名称。

临床常见的其他链球菌还有 B 族链球菌(Group B *Streptococcus*, GBS),即无乳链球菌(*Streptococcus agalactiae*),多为 β-溶血;肺炎链球菌则表现为 α-溶血。

GAS 常定植于人体咽部,也可以在不洁皮肤表面,引起浅表性感染、侵袭性感染、毒素介导性疾病以及感染后免疫性疾病。人类是 GAS 的唯一宿主,主要通过空气飞沫、皮肤黏膜接触传播,卫生条件差、居住拥挤等均有利于 GAS 传播,引发感染。此外,GAS 也可通过污染的食物传播。人群对 GAS 普遍易感,发病者多为 5~15 岁儿童、老年人及免疫力低下者。2005 年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)评估报告全球有

严重 GAS 感染 1 800 万,每年新增 1.1 亿脓疱疮、6.1 亿 GAS 急性咽/扁桃体炎、178 万严重感染病例和 51.7 万死亡病例,目前世界上发达国家 GAS 感染发病率已显著下降,低收入和贫穷国家疾病负担仍较高[9]。

1.2　GAS 感染致病机制　GAS 的致病性与其产生的多种毒力因子有关,这些毒力因子通过促进细菌与宿主细胞的黏附,侵入深层组织、导致疾病的发生。目前已发现的毒力因子可分为菌体成分和分泌成分两类。

菌体成分是菌体结构性毒力因子,主要包括细菌表面蛋白、荚膜、菌毛等,与增强病原体对宿主细胞的黏附能力、促进细菌逃避宿主免疫防御机制有关。表面蛋白主要为 M 蛋白,是最重要的菌体蛋白成分,也是 GAS 最主要的毒力因子之一和血清分型依据,是由 Mga 调节子内的 *emm* 基因编码。*emm* 基因分型是目前全世界公认的 GAS 分子分型方法,是基于编码 M 蛋白的 *emm* 基因多态性进行的序列分析。M 蛋白的一些特定区域也可能作为共同抗原,与人体某些抗原成分发生交叉反应,引起自身免疫性疾病,如风湿热等[10]。荚膜主要成分为透明质酸,具有抗吞噬作用及连接宿主上皮细胞 CD_{44} 的能力,是定植咽部的重要黏附因子[11]。菌毛具有连接噬菌体、转运 DNA、形成生物被膜、侵袭宿主细胞等功能。

分泌成分是指 GAS 产生的多种分泌性毒力因子,如链球菌致热外毒素、胞壁蛋白酶、分泌性脂酶、链球菌溶血素、透明质酸酶等,多与此菌破坏宿主细胞、干扰免疫系统有关。超抗原是 GAS 研究中最受关注的一类毒力因子,分子质量相对较低,分泌后裂解释放成熟毒素,是已知最强有力的 T 细胞激活剂之一,在链球菌感染致病过程中发挥重要作用,可促进链球菌的定植、增殖和传播。链球菌超抗原与一系列 GAS 疾病有关,包括侵袭性感染(如坏死性筋膜炎)、链球菌中毒性休克综合征(Streptococcal toxic - shock syndrome, STSS)、川崎病、银屑病和急性风湿热(acute rheumatic fever, ARF)等[12]。

2　实验室诊断

目前诊断 GAS 感染主要依据细菌培养。最常用的方法为血琼脂培养法,先鉴别出有 β-溶血表型的菌落,然后用其他几种方法鉴定其是否为 GAS。急性 GAS 感染的病原学诊断还可采用核酸检测、快速抗原检测。链球菌感染后继发疾病,如肾小球肾炎、ARF 的诊断主要使用特异性抗体检测。

2.1　GAS 分离培养　培养法仍为 GAS 感染诊断的金标准[13]。常用革兰阳性菌培养基(如哥伦比亚血琼脂),在 35 ~ 37 ℃、5% 二氧化碳(CO_2)或厌氧环境下培养 24 h,可观察到典型菌落为圆形、直径 >0.5 mm、灰白色、表面光滑湿润、边缘清晰、周围被 2 ~ 4 倍于菌落直径的透明溶血环包围。光学显微镜下为革兰阳性球菌,链状排列。培养挑出的可疑菌落可用兰氏抗原测定、杆菌肽敏感性试验和吡咯烷基芳酰胺酶(pyrrolyl aromatic amidase, PYR)活性试验进行鉴定[14]。GAS 分离培养主要是依靠识别 β-溶血性菌落,溶血性主要由其 *sls* 基因编码的溶血素产生,但临床上不携带 *sls* 基因的非溶血性 GAS 菌株已有报道,这类菌株用常规培养方法无法检出。非溶血性 GAS 也可引起急性咽/扁桃体炎和侵袭性感染,其实际流行情况和疾病负担尚不清楚[15-16]。

2.2　GAS 抗原检测　对 GAS 感染进行快速诊断,并早期应用抗菌药物可以减轻临床症状、避免并发症发生、降低传播率。快速抗原检测(rapid antigen detection test, RADT)通过乳胶凝集或胶体金法等免疫检测方法,直接从咽拭子中检测 GAS 族特异性抗原,是最常用的 GAS 快速诊断方法,可为临床早期治疗提供重要参考。需要注意的是,某些菌种,如停乳链球菌似马亚种、咽峡炎链球菌表面也能表达兰氏 A 抗原[17-18],因此对兰氏 A 抗原阳性菌株还需加做其他检测,如杆菌肽敏感性实验、PYR 试验,鉴定其是否为化脓性链球菌。另外 RADT 为阴性者仍需通过培养确认[13]。国内报道 RADT 的敏感度为 89% ~91%,特异度为 57% ~94%[19-20]。

2.3　GAS 抗体检测　GAS 急性感染后需要 1 ~ 2 周才可产生抗体并被检测到,故血清学检测不用于 GAS 急性感染诊断,而常用于风湿热和肾小球肾炎的辅助诊断。抗体滴度出现 4 倍升高可确定有 GAS 前驱感染,抗体滴度通常在出现风湿热和肾小球肾炎临床症状时达到峰值。抗体水平还受多种因素影响,如感染部位、患者年龄、特定地区链球菌感染的背景水平、季节变化等[21]。年龄是决定抗体水平的最重要因素,与婴幼儿和成年人相比,6 ~ 15 岁儿童因频繁的 GAS 暴露,抗体滴度最高,因此该年龄段儿童的抗体水平要高于成人。抗体升高仅见于 GAS 感染者,携带者抗体滴度一般不升高[22]。

链球菌感染最常用的诊断抗体为抗链球菌溶血素 O(anti - streptolysin O, ASO)和抗 DNA 酶 B(DNase B)。链球菌溶血素 O(streptolysin O, SLO)是 GAS 产生的一种胆固醇依赖性溶血素。ASO 抗体一般于感染 1 周后开始上升,3 ~ 6 周后达到最高水平。通常呼吸道 GAS 感染产生的 ASO 抗体水平高于皮肤感染的抗体水平。C 族链球菌(Group C *Streptococcus*, GCS)和 G 族链球菌(Group G *Streptococcus*, GGS)也可产生 SLO,因此 ASO 滴度升高并非 GAS 感染的特异性检测指标。DNase B 是 GAS 产生的一种核酸酶,对细菌免疫逃逸至关重要。抗 DNase B 抗体滴度一般在感染 2 周后出现,与 ASO 相比,抗 DNase B 抗体滴度维持时间更长,6 ~ 8 周可能仍未达到峰值,且 DNase B 是 GAS 特异性的成分,在 GCS 和 GGS 中不存在,所以,对于前驱皮肤感染的确认较 ASO 更可靠。风湿热患者出现 ASO 滴度升高的比例一般只占 80% ~85%,故 ASO 联合使用抗 DNase B 抗体

有助于确诊,若二者均升高,提示为 GAS 感染;若 ASO 升高而抗 DNase B 抗体不变,有可能为 GAS 感染或 GCS 或 GGS 感染[22]。

2.4 GAS 分子检测

2.4.1 核酸检测 单链化学发光核酸探针法可从咽拭子标本中直接识别 GAS 特异 rRNA 序列,与培养法相比,有较好的一致性,可用于 GAS 感染的初筛,也可用于对咽拭子培养物的批量筛检。

基于 PCR 的方法主要包括环介导等温扩增法和实时荧光定量 PCR 法,前者特异性和敏感性均可达 99% 以上[23-24],后者尚无可靠评价数据。

宏基因组分析主要是基于下一代基因组测序技术,测定样品中的全部病原体序列的方法,与 PCR 相比,其成本较高,对操作和数据分析要求较高。目前已有报道称,宏基因组分析在重症监护病房(ICU)收治的重症患者及不明原因疫情暴发中对 GAS 的识别等方面发挥一定作用[25]。

基于核酸序列分析的 GAS 分子分型方法已取代传统的血清分型方法,在分子流行病学研究、暴发溯源调查中发挥重要作用。(1)*emm* 基因分型:通过测序分析编码 M 蛋白 N 末端核酸序列多样性对 GAS 进行分型,与传统 M 血清分型方法一致,已成为 GAS 分型的金标准。国际公共数据库中已有 260 种以上 *emm* 基因型[26]。(2)多位点序列分型(multilocus sequence typing, MLST):扩增 GAS 7 个管家基因的内部片断进行序列比对,并通过不同等位基因的排列组合来确定基因型。目前 GAS 的 MLST 数据库已有约超过 4 000 株不同来源的菌株[27]。(3)核心基因组分型(core genome sequence typing, cgST):利用核心基因组单核苷酸多态性(SNPs)对 GAS 进行种群结构分析或暴发溯源,可以精准确定菌株克隆谱系。

2.4.2 质谱检测 利用基质辅助激光解析电离飞行时间质谱(matrix - assisted laser desorption ionization - time of flight mass spectrometry, MALDI-TOF MS)进行菌种鉴定具有快速、低成本的特点,但不易直接对临床标本进行检测,需要培养出菌落后鉴定。该方法对 GAS 鉴定具有较高的特异性,可用于菌落快速筛查鉴定[28]。

3 抗感染治疗及预防原则

3.1 抗感染治疗及耐药情况 抗感染是 GAS 的主要治疗方法。GAS 作为革兰阳性球菌,β-内酰胺类、大环内酯类、林可酰胺类、四环素类、喹诺酮类、磺胺类、糖肽类等抗菌药物对其均有疗效。β-内酰胺类抗菌药物具有安全和价廉的优点,是 GAS 感染的首选药物,目前未发现对青霉素耐药的 GAS[29]。对 β-内酰胺类抗菌药物过敏者在国外推荐大环内酯类抗菌药物治疗,但我国 GAS 对大环内酯类及克林霉素的耐药率一直较高。研究显示,2005 年至 2008 年我国 5 个城市(北京、上海、重庆、深圳、广州)来源的 GAS 菌株对阿奇霉素和克林霉素的耐药率分别高达 98% 和 97%[30-31],2016 年至 2018 年我国深圳地区 GAS 对阿奇霉素、克林霉素的耐药率分别为 91.5%、90.6%[32],均高于北美及部分欧洲国家[33-34],且 GAS 菌株对抗菌药物耐药性及其相关表型在不同年代和/或地区具有很大差别[35]。因此,在我国用大环内酯类及克林霉素作为对 β-内酰胺类抗菌药物过敏个体的替代治疗可能面临治疗失败的风险[36-38]。如做了药敏试验,可据药敏结果选择敏感的抗菌药物。对青霉素类或头孢类抗菌药物过敏患者,可考虑万古霉素和利奈唑胺作为备选药物[39-40]。临床需依据个体化原则合理应用抗菌药物,具体见表 1。因磺胺类和糖肽类有肾毒性,四环素类及喹诺酮类对儿童牙釉质及骨骼发育有影响,这都不同程度限制了其在儿科的应用。如在上述推荐的各种抗菌药物治疗效果欠佳时,在征得家长同意后,可考虑选择使用。

GAS 对 14~16 元环大环内酯类、林可酰胺类及链霉素 B 类抗菌药物耐药机制主要包括由 *mefA* 编码的主动外排泵和由 *ermB* 或 *ermA* 亚型 *ermTR* 编码的红霉素核糖体甲基化酶靶点修饰两种机制,分别表达 M、cMLSB 和 iMLSB 耐药表型[41]。此外,由 *lsaE-lnuB* 基因岛介导的 GAS 菌株表达对林可酰胺耐药、大环内酯敏感的 L 耐药表型[42]。GAS 相关的四环素耐药性是由核糖体保护基因(如 *tetM* 或 *tetO*)和外排泵基因(*tetK*)产生的[43]。且四环素和大环内酯类耐药基因常共存于同一 GAS 菌株中,*tetO* 常与 *mefA* 共存[44],*tetM* 常与 *ermB* 共存[45]。GAS 对氯霉素、喹诺酮类抗菌药物、磺胺甲噁唑-甲氧苄啶和对万古霉素耐药机制各不相同,耐药问题相对较少见[32,46-47]。GAS 对 β-内酰胺类抗菌药物始终保持高度敏感性[29,33,48]。但近年来,多位学者先后发现了与青霉素结合蛋白 2X 基因突变相关的对 β-内酰胺类抗菌药物体外敏感性降低的 GAS 菌株[49-51]。GAS 对 β-内酰胺类抗菌药物敏感性降低问题不容小觑[52]。

3.2 预防

3.2.1 一般预防 良好的手卫生和呼吸卫生可以减少各类 GAS 感染的传播。手卫生要求用肥皂和流动水洗手至少 20 s,也可以使用含酒精成分的免洗洗手液。特别是在咳嗽或打喷嚏后和准备食物或进食前,手卫生尤为重要。呼吸卫生是指当咳嗽或打喷嚏时,用纸巾捂住口鼻,把用过的纸巾放进废纸篓;如果没有纸巾,咳嗽或打喷嚏时要用衣袖或手肘(而不是手)遮掩口鼻[53]。如进入人多密集的场所、封闭或空气流通不好的空间时,注意佩戴口罩,并与其他人尽量保持 1 m 以上社交距离。

尽量改善居住环境,避免过度拥挤[54]。注意个人卫生也是控制传播的关键。家庭成员之间应避免共用

毛巾、床上用品以及可能与唾液有关的物品,如水瓶、玻璃杯、器皿等,以减少 GAS 感染的传播机会[55]。

对于医疗机构等疾病传播的高风险区域,应注意保持环境卫生,包括表面和公共接触区域的清洁和卫生[56]。GAS 对 1% 次氯酸钠、4% 甲醛、2% 戊二醛、70% 乙醇、70% 丙醇、2% 过氧乙酸、3% ~6% 过氧化氢和 16% 碘均敏感[57]。应对医院的共用设备进行持续消毒和清洁。医疗机构预防 GAS 感染的关键还包括加强感染控制机构的建设和相关教育,如正确使用个人防护设备、无菌管理伤口和正确处置医疗废物等[58]。在医院或疗养院感染 GAS 的患者或居民应当及时隔离。必要时可对卫生工作者、社会面无症状者(包括社会面接触者和感染者家庭成员)进行筛查,并对弱势群体采取接触后预防措施[59]。早期准确诊断和治疗、尽早使用抗菌药物对缩短传播窗口、预防感染和感染相关的并发症至关重要。

3.2.2　特异性预防　GAS 疫苗的研究已持续近百年,但迄今尚无上市疫苗。GAS 疫苗研发主要障碍包括:(1)M 蛋白是研发 GAS 疫苗最主要的候选抗原,但其与人心肌肌球蛋白、原肌球蛋白结构类似,M 蛋白源性疫苗有导致自身免疫性疾病的风险;(2)GAS 血清型(基因型)众多,不同地区流行的血清型(基因型)各异,而不同型别引起的免疫反应之间缺乏交叉保护。

3.2.3　ARF 和风湿性心脏病(rheumatic heart disease, RHD)的预防　见本文“4.7”章节部分。

4　GAS 感染相关疾病

GAS 致病谱广,从无症状携带者、浅表部位感染(如急性咽/扁桃体炎、脓疱疮、丹毒、阴道炎、产后感染等)、深部感染[如蜂窝组织炎、急性坏死性筋膜炎(acute necrotizing fasciitis, ANF)、急性肌炎、菌血症、败血症、心包炎、脑膜炎、肺炎、化脓性关节炎、骨髓炎等],到毒素介导性疾病(如猩红热、STSS、暴发性紫癜等)、感染后免疫性疾病[如风湿热、急性链球菌感染后肾小球肾炎(acute poststreptococcal glomerulonephritis, APSGN)、链球菌感染相关的儿童自身免疫性神经精神疾病(pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections, PANDAS)等][60-63]。

4.1　GAS 无症状携带者　咽部分离的 β-溶血性链球菌中,最常见的是 GAS,咽部 GAS 感染易发展为慢性携带状态。GAS 无症状携带很常见,特别是在冬春季。不同国家和地区、不同年龄组 GAS 无症状携带率不同,健康成人携带率较低(<5%),健康儿童咽部携带率为 2% ~17%[64-65],在流行期可高达 21.4%[66]。我国上海市一项针对 3 ~15 岁儿童 2011 年至 2015 年咽部 GAS 带菌率的调查显示为 7.6%[67];我国新疆一项针对 9 ~12 岁儿童咽部 GAS 带菌率检查显示为 8.7% ~12.6%[66]。GAS 携带者无症状且几乎不产生免疫反应,传播的概率很低。除了侵袭性疾病暴发流行等情况,通常不建议对携带者进行抗菌治疗[68]。

4.2　急性咽/扁桃体炎

4.2.1　流行病学　GAS 感染中最常见的为急性咽/扁桃体炎,该病是门急诊儿童和青少年咽痛的主要就诊原因之一。美国监测报告显示儿童急性咽炎病例中有 15% ~30% 由 GAS 引起[13,69],GAS 也是小年龄儿童感染的主要病原之一[70]。冬春季是急性 GAS 咽/扁桃体炎的发病高峰,此时儿童急性咽/扁桃体炎中 35% ~40% 是由 GAS 引起。国内对 GAS 引起的咽炎尚缺乏系统性监测和评估,北京市一项对 0 ~14 岁儿童急性咽炎的病原学监测研究显示,2012 年至 2014 年儿童急性 GAS 咽炎 3 年发病率为 2 685.1/10 万人年[71]。

4.2.2　临床表现　急性 GAS 咽/扁桃体炎的潜伏期为 2 ~4 d,典型症状为突发高热、咽部剧痛、颈前部淋巴结肿痛[13],可以有 GAS 感染接触史[72]。年幼儿童还可出现不典型症状,如低热、易激惹、厌食、恶心、呕吐和腹痛等[73]。重症表现可有中毒症状、高热、乏力、头痛等。多无咳嗽、流涕、声嘶等。临床体征可包括咽部充血、水肿,悬雍垂红肿,腭部出血点,草莓舌,扁桃体充血、肿大、可见斑片状黄白色渗出物[13,74]。

4.2.3　诊断与鉴别诊断　依据上述临床症状及体征,不难作出急性咽/扁桃体炎的诊断,但病因诊断需借助于 RADT、核酸检测或细菌培养法等。该病大多无病毒性上呼吸道感染症状,如咳嗽、流涕、声音嘶哑或结膜炎等,另外需注意与病毒感染引起的传染性单核细胞增多症等鉴别。

4.2.4　治疗要点　急性 GAS 咽/扁桃体炎的治疗目标包括降低症状的严重程度和持续时间、预防 ARF 的发生、减少化脓性并发症、减少向密切接触者传播的机会[75]。一旦确诊 GAS 咽/扁桃体炎,建议进行抗感染治疗。若临床和流行病学证据强烈提示感染病原为 GAS,也可在病原确认之前即开始抗感染治疗,但如抗原检测或培养结果回报为阴性,则停止抗感染治疗[68]。如治疗有效,临床症状通常会在 24 ~48 h 内改善,如症状持续超过 5 d,则要注意有无并发症(包括扁桃体周围脓肿、颈部淋巴结炎、肺炎以及可能的侵袭性感染)的发生或其他疾病,如传染性单核细胞增多症等。为预防并发症,应在出现症状 9 d 内开始治疗。具体剂量和疗程见表 1。频繁发生的 GAS 咽炎(1 年内发生咽炎 >3 次)患者应接受进一步评估,必要时转诊至耳鼻喉科[76]。

4.3　皮肤和软组织感染　GAS 是皮肤和软组织感染最重要的细菌原因之一。GAS 会导致浅表角蛋白层(脓疱疮)、浅表表皮和淋巴管(丹毒)、皮下组织(蜂窝组织炎)、筋膜(ANF)或肌肉(急性肌炎和肌坏死)感染。研究表明,家庭环境拥挤、有 ARF 病史、既往诊断过湿疹

等是 GAS 皮肤感染的危险因素[77]。以下重点介绍脓疱疮、丹毒和蜂窝组织炎。

4.3.1 脓疱疮 脓疱疮是一种常见的细菌感染性皮肤病,病原菌主要为金黄色葡萄球菌、GAS 或二者混合感染[78]。据报道,在欠发达国家 15 岁以下儿童 GAS 脓疱疮的病例数估计为 1.11 亿[9]。历史上 GAS 曾是脓疱疮的主要病原,后来逐渐被金黄色葡萄球菌所取代。在我国北京地区,脓疱疮患者 GAS 检出率仅为 0.4% ~ 4.8%,平均为 1.9%[79]。该病的发病率受多种因素影响,如气候、卫生等,多发于 2 ~ 5 岁儿童。在性别及种族上无差异。

脓疱疮具有高度的传染性,可通过直接接触感染,容易在儿童中流行。GAS 主要侵犯表皮,引起化脓性炎症。由 GAS 引起的脓疱疮主要表现为非大疱型脓疱疮,可发生于任何部位,但以口周、外鼻孔、耳廓和四肢等暴露部位为多。皮损初起为红色斑点或小丘疹,迅速转变成脓疱,周围有明显的红晕,疱壁薄,易破溃、糜烂,脓液干燥后形成蜜黄色厚痂。自觉瘙痒,一般痂皮于 6 ~ 10 d 后脱落,不留瘢痕。深脓疱疮又称臁疮,是一种主要由 GAS 所致的急性炎症性化脓性疾病,多累及营养不良的儿童或老人,好发于小腿或臀部。皮损初起为脓疱,渐向皮肤深部发展。典型皮损为坏死表皮和分泌物形成的蛎壳状黑色厚痂,周围红肿明显,去除痂后可见边缘陡峭的碟状溃疡,患者自觉疼痛明显,病程 2 ~ 4 周或更长。

4.3.2 丹毒 丹毒是指由 GAS 感染引起的皮肤、皮下组织内淋巴管及其周围软组织的急性炎症。好发于小腿及头面部,婴儿常发于腹部。该病在婴儿、幼儿和老年人中更常见,几乎均由 GAS 引起。本病起病急剧,常有全身不适、畏寒、发热、头痛、恶心、呕吐等前驱症状。患者常有足癣、感染病灶或皮肤外伤史。典型皮损为局部边界清楚的水肿性红斑,表面紧张发亮,并迅速向四周蔓延,有时红斑基础上可发生水疱、大疱或血疱,自觉灼热、疼痛,伴局部淋巴结大。皮损及全身症状多在 4 ~ 5 d 达高峰,消退后局部留有轻度色素沉着及脱屑。下肢丹毒由于诱因未消除,常反复发作,导致皮肤淋巴管受损被阻塞,淋巴液回流不畅,受累组织肥厚,形成象皮肿[80]。

4.3.3 蜂窝组织炎 蜂窝组织炎是一种皮肤和皮下疏松结缔组织的弥漫性化脓性炎症,通常由烧伤、伤口或手术切口感染引起,但也可能由轻度创伤引起。该病可由金黄色葡萄球菌或 GAS 感染引起。临床表现包括局部疼痛、压痛、肿胀和红斑。该过程可能会迅速扩展涉及大面积皮肤。皮损好发于四肢、颜面、足背、指/趾、外阴及肛周等部位。初起为局部弥漫性浸润性红斑,界限不清,迅速扩散至周围组织,表面皮温高,疼痛明显。严重者可发生水疱、深部化脓和组织坏死。常伴高热、寒战和全身不适,可有淋巴结炎、淋巴管炎,甚至败血症。慢性蜂窝组织炎又称硬结性蜂窝织炎,皮肤呈硬化萎缩改变,类似硬皮病,有色素沉着或潮红、灼热,但疼痛不明显。发生于指、趾的蜂窝织炎局部有明显搏动痛及压痛,炎症向深部组织蔓延可累及肌腱及骨。眶周蜂窝织炎可由局部外伤、虫咬感染或副鼻窦炎扩散所致,表现为眼眶周围潮红、肿胀,播散至眼窝内及中枢神经系统时,可出现眼球突出及眼肌麻痹。患者往往伴有发热、畏寒、不适等全身症状,可伴有局部淋巴管炎及淋巴结炎。重者可发生坏疽、转移性脓肿或脓毒症[81]。

4.3.4 治疗要点 GAS 皮肤感染强调皮肤管理,患儿可正常洗澡,淋浴为佳。感染者使用的衣服和毛巾等应每天清洗,且不与他人共用。同时积极去除诱因,保持良好的手卫生来预防疾病复发。对皮损分泌物、脓液进行细菌培养及药敏试验,有助于疾病的诊断及治疗。局限的轻、中度感染局部治疗即可,当皮损广泛,尤其是有发热、淋巴结炎等时,需要联合系统抗感染治疗。局部外用药以杀菌、收敛、防止感染进一步扩散为原则,常用的有莫匹罗星软膏、夫西地酸软膏或复方多黏菌素 B 软膏等。丹毒或蜂窝织炎皮损中间软化并有波动感时,则需要及时手术切开引流。当病原体明确是 GAS 时[13,82],系统治疗具体方案见表 1。

4.4 ANF

4.4.1 流行病学 ANF 是由 GAS、金黄色葡萄球菌和厌氧菌等病原入侵皮下组织、筋膜引起的急性坏死性感染。ANF 病例罕见,美国报告年发病率约为 0.4/10 万,欧洲约为 1/10 万。从患者年龄分布来看,ANF 多发生于 40 ~ 70 岁患者,儿童发病率较低,约为 0.08/10 万,但病死率可高达 20% ~ 30%。根据感染病原种类情况,ANF 可分为两型,Ⅰ型由 GAS 等多种需氧和厌氧微生物混合感染引起,是 ANF 病例的主要类型,占 70% ~ 90%;Ⅱ型多由单独的 GAS 或金黄色葡萄球菌感染引起,占 10% 左右。ANF 病例常存在糖尿病、酗酒、免疫抑制、营养不良/肥胖、新生儿、老年人、静脉药物滥用、外周血管疾病和肝肾衰竭等高危因素[83-84]。

4.4.2 临床表现 ANF 发病前,患者常有皮肤损伤、外科手术、软组织感染等诱因,多发生在四肢,但也可发生在颈部、腹部或隐蔽部位,如会阴或口腔等。首先出现的临床表现常为发热和剧烈疼痛,局部可出现红斑、压痛、皮肤肿胀、皮温升高。随着时间推移,感染局部还可出现水泡、皮肤捻发音、坏死和疼痛麻木等晚期症状。除上述局部表现外,还可出现恶心、呕吐、纳差、乏力、全身肌肉疼痛、电解质紊乱、低蛋白、贫血等全身表现。晚期患者可能会出现中毒性休克、弥散性血管内凝血、多器官功能衰竭、酸中毒等并发症[84]。ANF 病程可呈超急性或亚急性进展过程,超急性病程可快速进展、出现

脓毒症、多器官衰竭等严重表现[85-86]。

4.4.3　诊断与鉴别诊断　ANF 少见,但需保持对此病的警惕性。一旦怀疑 ANF,手术探查和活检是诊断的关键。术中可用手指探查坏死组织,由于筋膜和皮下组织坏死,容易通过钝性剥离将筋膜与其他组织分离,局部可能有液化。增强 CT 检查发现,缺乏筋膜强化对辅助诊断 ANF 具有一定特异性[87]。确定 ANF 的病原有时较为困难,需要反复多次或多点采样进行病原学检测,务必同时进行需氧和厌氧条件下的细菌分离培养。该病需与蜂窝组织炎、附睾炎、气性坏疽、睾丸炎、睾丸扭转、中毒性休克综合征等相鉴别。

4.4.4　治疗要点　治疗 ANF 的主要措施为手术广泛清创(甚至截肢)、使用抗菌药物和增加感染组织供氧的三联疗法。首要任务是进行彻底手术清创或行筋膜切开术,尽早使用抗菌药物。因本病多为 GAS 等多种病原混合感染所致,应经验性选择覆盖革兰阳性菌、阴性菌和厌氧菌的广谱抗菌药物。抗菌药物具体治疗剂量及疗程见表 1[88-89]。高压氧是重要辅助手段,可通过增加感染部位氧自由基的形成,发挥广谱杀菌/抑菌作用[88-89]。高龄、具有 2 种或以上合并症、手术清创延迟超过 24 h 者治疗效果欠佳。ANF 清创手术并发症也较多,部分患者必须反复进行大范围清创,后期即使皮肤移植,也可能发生明显瘢痕和毁容等不良结局[88-89]。

4.5　猩红热

4.5.1　流行病学　猩红热是由 GAS 引起的急性呼吸道传染病,以托幼儿童及学龄儿童为高发年龄段,冬春季为高发季节,男童相对多见。20 世纪 50 年代后,猩红热发病率、重症发生率和致死率已显著降低,但其传播迅速、易引起暴发或流行,在我国被列入法定报告乙类传染病。过去数十年间全球多地报道猩红热有复燃态势。2009 年越南报道猩红热发病率上升 40%,报告发病率明显上升的国家还有韩国、新加坡、德国等[90-92]。2011 年香港发病率达到 24/10 万,较既往升高 9 倍[93]。我国内地猩红热 2011 年至 2019 年呈周期性上升趋势,最高为 5.85/10 万。对部分地区的监测结果显示,我国猩红热病原学是以 GAS M12 和 M1 血清型为主的交替流行模式。2020 年至 2021 年因新型冠状病毒肺炎疫情采取严格防控措施,我国内地猩红热发病率大幅下降[94-95]。英国于 2014 年报道猩红热发病率上升,达到 1960 年以来的最高发病率,一些地区达到 49/10 万[96],基因组流行病学研究显示,此次复燃与一种新现的 M1 谱系($M1_{UK}$)有关,该谱系菌株 *SpeA* 外毒素表达水平显著升高[97]。

4.5.2　临床表现　临床表现以发热、咽部症状和皮疹为主要临床特征。其中急性咽/扁桃体炎可表现为咽痛、咽部充血、扁桃体大,部分患儿可见到扁桃体表面黄白色的渗出物,患儿可见舌乳头红肿,后期表现为味蕾明显呈颗粒状,似杨梅,称为“杨梅舌”。患儿可有高热,婴幼儿症状可不典型而仅表现为低热,部分患儿可无发热。皮疹是猩红热的特征性改变,主要表现为发病 1 d 出现充血性(按压时变白)、猩红色的细小的斑丘疹,似鸡皮样,触摸呈砂纸样。皮疹始见于耳后、颈部及上胸部,并迅速蔓延至躯干及四肢。在皮肤皱褶处,尤其是在肘窝和腋下皱襞处常呈现出线状淤点,称为“帕氏线”。颜面部皮疹不明显,有充血,但口鼻周围因无充血而表现为“口周苍白圈”。患儿多于 1 周左右皮疹消退,并伴有脱屑。部分患儿手足心在后期出现膜状脱皮。

临床上,不典型皮疹的患儿同样占据一定比例,如“口周苍白圈”、“帕氏线”等特征性改变可不明显。不同文献报道,皮疹出现的时间可以在疾病的 3 ~6 d,通过流行病学史、后期出现的脱皮以及病原有助于最终确诊。既往全身大片脱落和手足手套袜套样脱皮等现象临床上已少见,典型的皮疹仅占其中 58%。临床症状更倾向于轻症化,但掌握典型皮疹特征性改变仍具有诊断价值。

4.5.3　诊断与鉴别诊断　根据与猩红热或咽峡炎患者接触的流行病学史,临床有发热、咽峡炎及典型皮疹,疹退后有脱屑等表现,结合外周血白细胞及中性粒细胞升高,咽拭子培养出 GAS 可诊断。主要与以下疾病相鉴别:(1)其他咽峡炎:在出皮疹前咽峡炎与一般咽峡炎较难区别,如疱疹性咽峡炎及其他细菌感染,需行病原学检测进行鉴别。(2)金黄色葡萄球菌感染:有些金黄色葡萄球菌可产生红疹毒素,引起猩红热样皮疹,但此皮疹消退快,无脱屑现象,病原学检测为金黄色葡萄球菌。(3)其他出疹性疾病,如麻疹、风疹、幼儿急疹、传染性单核细胞增多症等,一般少有猩红热样皮疹,且各自有相应的临床特征。(4)川崎病:多见低龄儿童,持续发热 1 ~2 周,可出现“杨梅舌”、猩红热样皮疹,手足指趾末端硬性肿胀及膜状脱皮,伴血小板增多。(5)药疹:可呈猩红热样皮疹,出疹前有服药史,无咽峡炎及“杨梅舌”。

4.5.4　治疗要点　同急性咽/扁桃体炎。

4.6　STSS

4.6.1　流行病学　STSS 是一种与 GAS 感染相关的严重疾病,病死率高达 23% ~81%[68]。STSS 可发生于任何年龄,有研究显示,其中位年龄为 5.8 岁(2.2 ~9.4 岁),大多数(83%)患者年龄 <10 岁,其中 2/3 的病例发生于冬春季,这与监测报告中指出的季节性趋势一致[63,98]。

4.6.2　临床表现　STSS 通常发生在病毒感染(如流感)、咽炎和局部软组织创伤后,与较深的感染部位有关(如穿透性损伤后的感染、坏死性筋膜炎)[99]。在严重低血压发生前 24 ~48 h,通常表现为高热、畏寒、头痛、肌痛等流感样症状,在此阶段也可能出现非特异性消化道症状,如恶心、呕吐和腹泻。部分患儿还可出现神志不清、谵妄、昏迷等神经系统症状。器官功能障碍和休

克虽然类似于其他脓毒性休克的表现,但皮疹、脱屑、胃肠道症状、肌肉受累、咽和结膜充血以及肾衰竭是 STSS 常有的具有提示意义的表现。血清肌酐对该病有较好的提示作用,因为常在低血压发生前,肾功能已明显受损[100]。当儿童皮肤和软组织出现红斑、皮温增高和硬肿并伴有持续发热时,应考虑 STSS 诊断[101]。需要注意的是原发感染部位疼痛是 STSS 最具提示性的症状,与 GAS 相关的软组织感染通常非常疼痛(痛觉过敏),常与临床查体所见不平行[102]。疼痛可局限在肢体,也可局限在腹部、骨盆或胸部,原发感染灶局部的红、肿、热、痛表现突出,常伴有压痛[103]。如果疼痛超过临床所见的预期,尤其是出现紫癜或瘀斑时,则需要怀疑坏死性筋膜炎[104]。坏死性筋膜炎通常与 STSS 有关。

4.6.3 诊断与鉴别诊断 在获得病原学证据之前,STSS 的诊断主要依据临床表现。发热、循环障碍,同时存在结膜充血、皮疹、皮肤软组织感染或损伤征象,原发感染部位疼痛剧烈,提示 STSS 可能,最终确诊需正常无菌部位的病原学证据。软组织疼痛的部位,CT、磁共振成像(MRI)及超声检查有助于确定感染源,必要时需动态观察。MRI 对筋膜炎的诊断具有特异性。

STSS 需与葡萄球菌中毒休克综合征鉴别,后者软组织感染、局部疼痛等少见,而皮疹、呕吐、腹泻等较常见[105]。STSS 还应与重症川崎病以及其他有皮疹表现的疾病鉴别,如病毒感染、猩红热、斑疹伤寒、风湿热等。

4.6.4 治疗要点 儿童 STSS 的治疗中,早期识别、及时去除感染灶、尽早应用敏感抗菌药物、维持血流动力学稳定、抗休克和保护重要脏器是治疗成功的关键[106]。

STSS 从发病到多器官衰竭进展迅速,需立即采取治疗和液体复苏措施。抗休克的治疗与其他脓毒性休克治疗相似,几乎所有 STSS 患者都需要气管插管机械通气治疗以及需要肾脏替代方法治疗肾衰竭[12]。积极使用适当的抗菌药物和控制感染源是治疗该病的基础,因克林霉素可抑制超抗原的产生,且比青霉素具有更好的组织渗透性和更长的抗菌药物后作用,联合克林霉素与 β-内酰胺类抗菌药物已达成广泛共识[107-108]。应在识别后 1 h 内尽快静脉注射抗菌药物。在对细菌进行鉴定和敏感性试验之前,建议对出现脓毒症和脓毒性休克的患者使用 1 种或多种抗菌药物,以覆盖所有可能的病原体。STSS 患者的抗菌药物治疗剂量及疗程见表 1。需要强调的是抗菌药物对感染组织、软组织和肌肉坏死部位的渗透性低,单用抗菌药物不足以治愈 STSS,需对感染和坏死组织进行外科手术干预,如坏死性筋膜炎,早期积极进行手术清创及切开减压至关重要,有助于确诊和改善预后,清创需要反复进行,必要时可能需要截肢[102]。不同类型皮肤、软组织感染的处理见本文“4.3”各治疗部分。静脉注射丙种球蛋白(IVIG)能中和细菌产生的外毒素及单核细胞等活化时产生的细胞因子,可抑制超抗原所引起的 T 细胞免疫应答反应,改变 STSS 的疾病过程,但其有效性尚未得到充分验证。鉴于 STSS 相关的高病死率,本共识支持使用 IVIG 作为 STSS 的辅助治疗。

4.7 ARF 和 RHD

4.7.1 流行病学 ARF 是 GAS 感染后引起的一种自身免疫性疾病,通常在咽部感染 2 ~ 3 周后发生。在世界范围内,每年大约有 50 万新发病例,至少 1 500 万人患有慢性 RHD[9]。据报道,在 20 世纪 20 年代,ARF 是 5 ~ 20 岁人群的主要死因[109]。ARF 和 RHD 在发展中国家,特别是缺乏充足医疗和健康设施的贫穷地区发病率更高。一项系统性综述报告 1967 年至 1996 年全球 ARF 平均发病率为 19/10 万,最高为印度,最低为欧美、东欧、亚洲、澳洲及中东地区[110]。另一项 1996 年至 2015 年的调查报告显示,全球 ARF 和 RHD 发病率最高的是新西兰毛利人[111]。我国 20 世纪 90 年代调查数据显示,ARF 年发病率为 20.05/10 万,发病率地区差异较大,南方高于北方,农村高于城市[112]。最新研究显示,有 ARF 家族史者,患 ARF 的风险高出 5 倍[113]。

4.7.2 临床表现 ARF 临床表现轻重不一,主要取决于疾病侵犯部位和程度,发病前 1 ~ 5 周常有 GAS 咽部感染病史[114]。多急性起病,若不进行预防,可反复周期性发作。

风湿热的炎性病变主要累及心脏和关节,其他器官,如皮肤、浆膜、中枢神经系统及肺、肾等亦可受累,但以心脏损害最为严重且多见。临床症状还可有全身不适、精神不振、乏力、面色苍白、腹痛等表现。

有 50% ~ 60% 的患儿出现关节炎或关节痛,特点为游走性、多发性关节炎,主要累及大关节,可出现红、肿、热、痛等局部表现,活动受限,有时有渗出,但无化脓。关节疼痛通常 2 周内经治疗后可完全缓解,不遗留关节畸形,但常反复发作[115]。

ARF 患儿心脏炎占 40% ~ 50%,可累及心肌、心内膜、心包,轻者症状不明显,大约 20% 的患者患有严重心脏病,可发生充血性心力衰竭,甚至死亡,是 ARF 的主要死因[116]。要注意以下几点:(1)心肌炎严重程度可不同,从无症状到心悸、呼吸困难、心力衰竭的危重表现。心动过速是心肌炎的早期症状,此外有心界扩大、心音减弱、可闻及奔马律,心尖部偶可闻及吹风样收缩期杂音,心电图显示 P-R 间期延长以及心律失常[117]。重症可呈弥漫性心肌炎并发心力衰竭。(2)心内膜炎以二尖瓣膜受累最多见,其次是主动脉瓣。心尖部可闻及二尖瓣关闭不全引起的吹风样收缩期杂音以及二尖瓣相对狭窄引起的舒张中期杂音[118]。(3)心包炎时,患儿有心前区疼痛,少量积液时可有心包摩擦音,量多时有听

表 1　GAS 感染相关疾病的抗菌药物治疗方案

Table 1　Antimicrobial treatment regimens for GAS infection – related diseases

疾病	一线选择	对青霉素过敏者（非严重过敏反应）	对 β 内酰胺类抗菌药物过敏者（严重过敏反应）	其他
急性咽/扁桃体炎	阿莫西林:50 mg/(kg·d),qd 或 bid（最大剂量 1 000 mg/d),口服,疗程 10 d; 阿莫西林克拉维酸钾(7∶1):45 mg/(kg·d),q12 h,口服,疗程 10 d; 青霉素 V 钾:2.5 ~ 9.3 mg/(kg·次),q4 h 或 3.75 ~ 14.00 mg/(kg·次),q6 h,或 5.0 ~ 18.7 mg/(kg·次),q8 h	优选: 头孢呋辛酯:20 mg/(kg·d),bid,口服,疗程 10 d; 头孢泊肟酯:20 mg/(kg·d),q12 h,口服,疗程 5 ~ 10 d; 头孢地尼:9 ~ 18 mg/(kg·d),q12 h,口服,疗程 5 ~ 10 d;或 q24 h,口服,疗程 10 d(最大剂量 600 mg/d) 也可选: 头孢氨苄:40 mg/(kg·d),bid（最大剂量 1 000 mg/d),口服,疗程 10 d; 头孢羟氨苄:15 mg/(kg·次),q12 h(最大剂量 1 g/d),口服,疗程 10 d; 头孢丙烯:15 mg/(kg·d),q12 h,口服,疗程 10 d	有β 内酰胺类抗菌药物过敏史者,可选大环内酯类抗菌药物替代 阿奇霉素:12 mg/(kg·d), qd(最大剂量 500 mg/d) ,口服,疗程 5 d; 克拉霉素 15 mg/(kg·d),bid/qid(最大剂量 250 mg/次),口服,疗程 10 d; 克林霉素 20 ~ 30 mg/(kg·d),q8 h(最大剂量 300 mg/次),口服,疗程 10 d; 注意:国内大环内酯类耐药率高,选择大环内酯类有治疗失败的风险,必要时可选万古霉素或利奈唑胺 万古霉素:40 mg/(kg·d),q6 h,疗程 10 d;或利奈唑胺:≥12 岁:0.6 g,q12 h;<12 岁:10 mg/kg,q12 h,疗程 10 d	/
猩红热	同急性咽/扁桃体炎			/
皮肤和软组织感染	青霉素 G:6 万 ~ 10 万 U/(kg·d),q6 h;或头孢唑林:100 mg/(kg·d),q8 h	同急性咽/扁桃体炎		局部用药:莫匹罗星软膏、夫西地酸软膏或复方多黏菌素 B 软膏等
急性坏死性筋膜炎	明确 GAS 感染时:青霉素 G:20 万 ~ 40 万 U/(kg·d),静脉滴注,q4 h ~ q6 h,最大剂量 2 400 万 U/d 加克林霉素:40 mg/(kg·d),q6 h 或 q8 h,静脉滴注,最大剂量 2.7 g/d 联合使用	同急性咽/扁桃体炎		当疑诊急性坏死性筋膜炎时,抗菌药物从最后一次外科清创培养结果阳性算起,治疗至少持续 14 d 有耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染危险因素的患儿,口服给药可选择单用克林霉素或 β-内酰胺抗菌药物 + SMZ-TMP/多西环素(SMZ-TMP 用于 2 个月以上、多西环素用于 8 岁以上),胃肠外给药可选择克林霉素和万古霉素
链球菌中毒性休克综合征	同急性坏死性筋膜炎	头孢曲松:50 mg/(kg·次),q12 h ~ q24 h,最大剂量 2 g/d; 头孢唑林:50 ~ 100 mg/(kg·d),q8 h,最大剂量 12 g/d	万古霉素:45 mg/(kg·d),q8 h,疗程至少 14 d; 达托霉素:<6 岁:10 mg/kg,qd;7 ~ 11 岁:7 mg/kg,qd;≥12 岁:4 ~ 6 mg/kg,qd,疗程至少 14 d	对克林霉素耐药者,选择青霉素联合利奈唑胺:≥12 岁 0.6 g,q12 h;<12 岁 10 mg/(kg·次),q8 h;最大剂量 0.6 g/次 克林霉素联合用药者,一旦体温正常、全身症状改善,无中毒性休克综合征表现时,应停用克林霉素
急性风湿热	单次肌内注射苄星青霉素:<27 kg:60 万 U;≥27 kg:120 万 U; 肌内注射青霉素 40 万 U,2 次/d,疗程 10 ~ 14 d; 咽部 GAS 感染后 9 d 内使用能有效预防风湿热发生: 口服青霉素 V 钾,儿童 250 mg/次,2 次/d;青春期 500 mg/次,2 ~ 3 次/d,疗程 10 d	同急性咽/扁桃体炎		/
急性链球菌感染后肾小球肾炎	血常规及炎性指标提示有急性感染时,用青霉素或头孢菌素等常规治疗 7 ~ 10 d	同急性咽/扁桃体炎		/
链球菌感染相关的儿童自身免疫性神经精神障碍	同急性咽/扁桃体炎			/

注:GAS:A 族链球菌;SMZ-TMP:磺胺甲噁唑-甲氧苄啶　GAS:Group A *Streptococcus*;SMZ – TMP:Sulfamethoxazole – Trimethoprim

诊心音遥远、颈静脉怒张、肝脾大等心包压塞表现[119]。重症患儿可出现心包炎,多伴心内膜炎及心肌炎。

此外,ARF 还可表现为舞蹈病,常在 GAS 感染后 1 ~ 6 个月出现,多发生于 4 ~ 7 岁女童,主要为单侧表现,表现为无目的、不自主的、无意识的以及非典型的躯干或肢体动作,面部可有挤眉弄眼、歪嘴等表现,还可出现耸肩、书写困难、微细动作不协调、书写能力下降、坐立不安、笨拙、步态不稳及语言障碍等表现,在兴奋及集

中注意力时加重,入睡后症状可消失。病程大约 3 个月[114]。ARF 还可出现环形红斑和皮下结节,前者见于 2% ~5% 的 ARF 患儿,主要位于躯干及四肢近端屈侧,呈环形或半环形淡红色红斑,发热时更明显,环内皮肤正常,时隐时现,可一过性,可持续数周[120];后者可见于 5% ~10% 的 ARF 患儿,为圆形、稍硬、无痛性、可活动小结节,与表面皮肤无黏连,无红肿等炎症,主要位于肘、腕、膝、踝等关节伸侧的皮下组织[120]。

RHD 是 ARF 严重或反复发作后引起的一种以瓣膜损伤为主的心脏病[121],是全世界儿童及青少年获得性心脏病最常见的病因,是发展中国家心血管疾病发病和死亡的重要原因。RHD 心电图异常者以窦性心动过速、P-R 间期延长最为常见,其次为期前收缩及 ST 段改变。超声心动图可发现早期、轻症以及亚临床心脏炎。肌钙蛋白、肌酸同工酶、α-羟丁酸脱氢酶水平异常升高对 RHD 诊断有一定价值,尤其是肌钙蛋白对心肌受损具有较高的灵敏度,是心肌微小损伤的急性期标志物,对提高风湿性心脏炎诊断的准确率有一定意义[122]。

4.7.3 诊断标准 风湿热的诊断至今仍然基于修正的 Jones 标准。该标准第 1 版由 T. Duckett-jones 于 1944 年制定,随后 1992 年由美国心脏协会(AHA)进行修订[123],主要包括 3 个部分,即主要临床表现、次要临床表现和链球菌感染证据。主要表现分别有心脏炎、游走性多发性关节炎、舞蹈病、环形红斑及皮下结节;次要表现分别有关节痛、发热、风湿热既往史、红细胞沉降率增高、血清 C 反应蛋白增高、心电图 P-R 间期延长。感染证据主要包括近期猩红热病史,GAS 咽拭子培养阳性、快速链球菌抗原试验阳性及 ASO 滴度升高。患儿在明确存在链球菌感染的证据下,具备 2 项主要表现,或具备 1 项主要表现和 2 项次要表现,即可诊断 ARF。2015 年 AHA 再次修订 Jones 标准(表 2[124]),将亚临床心脏炎纳入 ARF 的主要临床表现之中,并且 AHA 提出单一的 ARF 诊断标准不能满足所有地域、所有人群,所以该标准分别适用于中高/低风险人群。风险分为:学龄期儿童(5 ~14 岁)ARF 年发病率≤2/10 万或 RHD 综合患病率≤0.1% 为低风险人群;儿童不能明确是否来自低风险人群,则定义为中/高风险人群[125]。

4.7.4 治疗要点 治疗原则包括:去除病因,消灭 GAS 感染灶;抗风湿治疗,迅速控制临床症状;治疗并发症和合并症,改善预后;实施个体化处理原则。

(1)一般治疗:适当休息,避免劳累和受刺激。急性期风湿性心脏炎患者建议卧床休息 4 ~6 周,限制活动直至心力衰竭控制。

(2)抗菌药物应用:目的是消除咽部 GAS 感染,避免 ARF 反复发作,可单次肌内注射苄星青霉素,也可口服青霉素或阿莫西林(疗程 10 d)。

(3)抗风湿治疗:单纯关节受累,首选非甾体类抗炎药,常用阿司匹林,开始剂量成人为 3 ~4 g/d,儿童为 80 ~100 mg/(kg · d),最大量不能超过 3 g/d,分 3 ~4 次口服。亦可用其他非甾体类抗炎药。发生心脏炎者,一般采用糖皮质激素治疗,常用泼尼松,开始剂量成人为 30 ~40 mg/d,儿童为 1.0 ~1.5 mg/(kg · d),分 3 ~4 次口服,病情缓解后减量至 10 ~15 mg/d 维持治疗。有心包炎、心脏炎并急性心力衰竭者可静脉注射地塞米松 5 ~10 mg/d 或静脉滴注氢化可的松 200 mg/d,至病情改善后改为口服糖皮质激素治疗。单纯关节炎治疗 6 ~8 周,心脏炎最少治疗 12 周。有心功能不全者,综合考虑选择性使用扩血管药、利尿剂、正性肌力药物改善心脏功能。风湿性心脏炎心脏瓣膜损伤,尤其是狭窄或者严重关闭不全时,可考虑实行心脏瓣膜外科手术。

舞蹈病:首选丙戊酸,该药无效或严重舞蹈病,如瘫痪的患者,可应用卡马西平治疗。其他多巴胺受体拮抗药物,如氟哌啶醇也可能有效。

4.7.5 ARF 和 RHD 的预防

4.7.5.1 一级预防 一级预防包括预防 GAS 感染及感染后出现的 ARF,可以减少基于社区的风险因素,以防止疾病的发生。预防策略是准确识别诊断和及时治疗 GAS 咽炎和皮肤感染[124]。识别 GAS 感染并提供适当的

表 2 2015 年修订的 Jones 标准[124]

Table 2 Jones standard revised 2015[124]

前驱链球菌感染相关证据		主要表现		次要表现	
初发风湿热	复发风湿热	低风险人群	中/高风险人群	低风险人群	中/高风险人群
2 项/1 项主要表现 + 2 项次要表现	2 项主要表现,1 项主要表现 + 2 项次要表现,3 项次要表现	心脏炎(临床/亚临床)	心脏炎(临床/亚临床)	多关节痛	多关节痛
		关节炎(多发)	关节炎(单关节炎/多关节痛)	发热(≥38.5 ℃)	发热(≥38.5 ℃)
		舞蹈病	舞蹈病	红细胞沉降率≥60 mm/1 h,或 CRP≥3.0 mg/dL	红细胞沉降率≥60 mm/1 h,或 CRP≥3.0 mg/dL
		环形红斑	环形红斑		
		皮下结节	皮下结节	P-R 间期延长	P-R 间期延长

注:CRP:C 反应蛋白;中/高风险人群列为主要表现的多关节痛应排除其他原因所致;CRP 数值应大于实验室上限,红细胞沉降率在病程中不断改变,应取峰值;P-R 间期延长均除外年龄的影响,除外心脏炎作为主要标准时 CRP:C reactive protein;polyarthralgia as the main manifestation in intermediate/high - risk groups should be excluded from other causes;the CRP value should be greater than the upper limit of the laboratory, and the erythrocyte sedimentation rate is constantly changing in the course of the disease, and the peak value should be taken;P - R interval prolongation was excluded from the effect of age, except when carditis was the main criterion

抗菌药物治疗以预防 ARF[126]。ARF 高危人群也需要使用抗菌药物治疗咽喉痛,首选青霉素[114]。使用青霉素可有效降低 GAS 咽喉部感染后 ARF 的发病率,在症状出现的 9 d 内都可受益,疗程为 10 d,尽早使用有效抗菌药物可能会降低风险[127]。此外,识别、治疗和预防 GAS 皮肤感染可能有助于减轻 ARF 负担[128]。

ARF 和 RHD 的高危人群划分如下[114]:(1)高危:生活在 ARF 流行的地方;生活在农村或偏远环境中的居民以及生活在拥挤和/或较低社会经济地位影响的城市;有 ARF/RHD 的个人史且年龄 <40 岁;(2)可能高危:家庭有 ARF/RHD 史;家庭过度拥挤(>2 人/卧室)或社会经济地位低下,来自中低收入家庭的人群及其子女;(3)增加高危的额外情况:曾在高 ARF 风险环境中居住;经常或最近前往高 ARF 风险环境;年龄 5 ~20 岁(ARF 高峰年龄段)。对于高危人群出现咽喉痛时需要使用抗菌药物进行一级预防治疗;对于可能高危、增加高危的额外情况,尽早完善病原学检测[125]。

4.7.5.2　二级预防　一旦 ARF 或 RHD 诊断明确,应尽早实施二级预防,防止 ARF 的再次发作,包括定期使用抗菌药物,以防止未来 GAS 感染导致的 ARF 复发和加重 RHD。AHA 的建议如下:(1)ARF 伴心脏炎及心脏后遗症(持久瓣膜病)者,应持续预防 10 年或直至 40 岁后(取时间较长者);(2)ARF 伴心脏炎但无心脏后遗症者,应持续预防 10 年或直至 21 岁后(取时间较长者);(3)ARF 无心脏炎者,应持续预防 5 年或直至 21 岁后(取时间较长者)[74]。首选苄星青霉素 G(≤27 kg:60 万 U;>27 kg:120 万 U),每 3 ~4 周肌内注射 1 次,或青霉素 V 口服(0.25 g,2 次/d),但口服预防疗效较肌内注射差。已进入青春后期或成年且至少 5 年内未患 ARF 者,可由肌内注射改为口服预防[129]。

4.8　APSGN

4.8.1　流行病学　APSGN 是一种多继发于咽部或皮肤 GAS 感染后,以血尿、蛋白尿、高血压、水肿、少尿和补体降低为临床特点的疾病。不同地域年发病率有显著差异。据报道,发达国家和发展中国家的年发病率分别为 0.3/10 万 ~6.0/10 万和 24.3/10 万 ~28.5/10 万[9,130-131]。同一国家内部,不同地区、不同人群发病率亦有不同,中国大陆年发病率为 13.2/10 万,而中国香港为 2.6/10 万[130-131]。近年来,WHO 数据显示,尽管发达国家 APSGN 总体发病率呈下降趋势,但全球每年仍有大约 47 万新发病例,而这些病例 97% 集中在发展中国家[131]。即使在发达国家,某些特殊地区的特殊人群内 APSGN 也时有暴发流行[132]。我国人口基数大,各地经济发展和医疗水平差异很大,APSGN 目前仍是常见的儿科肾脏疾病,容易由某些特定 *emm* 型菌株(所谓"致肾炎株")引起暴发或流行,如 *emm*1、*emm*4、*emm*12、*emm*49、*emm*55、*emm*57、*emm*60、*emm*63 型。拥挤、卫生条件差、贫穷等是暴发的危险因素[68]。APSGN 好发于 5 ~12 岁的男童,春秋季多见,可以散发,亦可以流行。该病患儿常有前驱 GAS 感染史,前驱期长短与 GAS 感染的部位有关,咽部感染后多为 1 ~3 周,皮肤感染后多为 2 ~4 周,甚至 3 ~6 周[133]。

4.8.2　临床表现　APSGN 的临床表现轻重不一,轻者无相关临床症状,称为"亚临床型急性肾小球肾炎";重者可有高血压脑病、循环充血状态及急性肾衰竭等严重并发症。典型的 APSGN 以急性出现的水肿、血尿和高血压最为多见。水肿的特点为非可凹性,首先出现晨起时眼睑水肿,随之躯干和肢体水肿,严重时可有胸腔和腹腔积液;水肿持续约 1 ~2 周,之后逐渐消退。患儿多出现肉眼血尿,茶色或咖啡色尿,也有仅表现为镜下血尿者。高血压一般为轻到中度,少数严重病例出现头痛、恶心呕吐,甚至抽搐谵妄等高血压脑病表现。APSGN 患儿亦可出现不同程度的蛋白尿,通常为轻到中度,很少达到肾病综合征水平,且蛋白尿多为一过性。如果蛋白尿持续存在,要警惕转向慢性病程的可能。多数患儿尿量减少,部分出现少尿、无尿和急性肾功能异常。患儿在急性期还可能伴有乏力、厌食、腰酸、腰痛等非特异症状[134-135]。

4.8.3　诊断与鉴别诊断　(1)诊断要点包括:学龄期患儿,急性起病,具有前驱 GAS 感染史和 GAS 感染后的血清学证据,如 ASO、抗链球菌激酶、抗 DNA 酶 B 和抗透明质酸酶,有 1 项或多项增高;有血尿和/或蛋白尿、水肿、高血压等临床症状;血清 C_3 浓度一过性下降,病程 8 周内恢复正常。典型病例诊断多无困难,症状不典型或病情较重的患儿,可考虑肾组织活检,如果病理改变为毛细血管内细胞增生肾小球肾炎有助于诊断[136]。

(2)鉴别诊断:应除外其他病原感染后肾小球肾炎,包括病毒(如水痘病毒、柯萨奇病毒、麻疹病毒、人巨细胞病毒和 EB 病毒等)感染、其他细菌(金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、伤寒、脑膜炎球菌等)感染、肺炎支原体、真菌和寄生虫感染。还应与 C_3 肾小球病鉴别,后者是补体旁路途径异常活化而导致肾小球免疫荧光 C_3 沉积为主(且免疫荧光强度较其他免疫球蛋白、补体成分强度≥2 +)的一组疾病,病程迁延或反复,补体 C_3 降低为持续或反复性。而 APSGN 和 GAS 感染后免疫反应相关,肾小球免疫荧光有 C_3 和 IgG 沉积,病程多为自限性,血补体 C_3 降低为一过性[137-138]。

4.8.4　治疗要点　以支持对症为主,针对急性期出现的合并症,积极予以处理。

(1)休息:肉眼血尿、水肿及高血压症状显著者,应完全卧床休息,一般以 2 ~3 周为宜。3 周后可适当活动,若稍活动即引起症状反复,则仍以卧床为宜。

(2)饮食:饮食控制在发病初期甚为重要,原则上给予低盐饮食并限制水的摄入;少尿有氮质血症者应按急性肾衰竭处理,蛋白质限量为 0.5 g/(kg·d),液量以 400 mL/(m^2·d) +前一日丢失量为宜。

(3)控制感染:应积极清除尚留存的感染灶。血常规及炎性指标提示有急性感染时,亦主张用青霉素(或头孢菌素、红霉素)等常规治疗 7~10 d。

(4)利尿:轻者适当限液量及休息即可,水肿明显、经控制入量仍少尿者需用利尿剂,可选用噻嗪类利尿剂氢氯噻嗪 1~2 mg/(kg·d),分次口服,无效者可用呋塞米 1~2 mg/(kg·d),口服或静脉滴注。

(5)降压:高血压经休息和限盐利尿无效者需应用降压药。以钙通道阻滞剂首选,通常使用硝苯地平舌下含服。血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)急性期可能导致血钾升高,需慎用。对于有发生高血压脑病可能者,应用硝普钠持续静脉滴注,迅速降低血压。若发生高血压脑病,需应用安定静脉注射止抽,并监测神志及呼吸情况[139]。

(6)处理并发症:严重循环充血及肺水肿者,应积极快速利尿,减轻体内水负荷,可静脉注射呋塞米。呼吸困难时给予血管扩张剂,如硝普钠或酚妥拉明静脉滴注,仍无好转时,建议予血液净化措施清除体内多余水分,缓解肺水肿。大量蛋白尿不缓解和急性进展的肾功能不全者,除了上述对症治疗外,是否应用糖皮质激素和免疫抑制剂治疗尚无明确的循证依据,一般认为,加用激素治疗可以明显缩短肾功能异常持续的时间。如果出现难以纠正的高钾血症,可考虑血液净化治疗。

4.9 PANDAS

4.9.1 临床表现 PANDAS 是一组 GAS 引发的独特的儿童神经精神疾病临床特征的症候群,包含以下 5 个方面:(1)具有强迫障碍(obsessive - compulsive disorders, OCD)和/或抽动障碍(tic disorders, TD);(2)青春期前发病(首次发作通常发生在 3~12 岁);(3)症状突然发作或现有症状在短时间内恶化,具有锯齿模式复发-缓解的病程;(4)症状急性发作、加重与 GAS 感染之间存在时间关联性;(5)存在特定的神经精神症状,如焦虑、情绪不稳定、学校学习表现或学习能力突然下降、异常运动、运动过多、坐立不安、难以集中注意力、发育退化、感觉运动异常和躯体症状,其中最显著的是注意力缺陷/多动障碍、情感障碍和焦虑[140-141]。

4.9.2 治疗要点 PANDAS 治疗通常包括:(1)抗菌药物治疗 GAS 感染;(2)行为认知疗法联合精神活性药物缓解神经精神症状;(3)非甾体类抗炎药物或类固醇和免疫调节治疗(血浆置换和免疫球蛋白),以解决免疫系统功能障碍[140]。

PANDAS 治疗存在明显的异质性,可单独使用一种手段(如抗菌药物)治疗,也可是多种手段同时进行[140]。针对心理、行为的干预是 PANDAS 治疗策略的核心[142]。

4.9.3 预后 大多数 PANDAS 患儿可通过早期抗菌药物治疗后完全恢复。但有些患儿,尽管早期治疗,仍会出现持续的神经精神症状,需要长期治疗,如行为认知疗法联合精神活性药物缓解神经精神症状以及非甾体类抗炎药物或类固醇和免疫调节治疗等。未经治疗或未被认识的 PANDAS 发展为成人 OCD 和 TD 的风险增加[140]。

参与本共识编写的学术组织:国家呼吸系统疾病临床医学研究中心;国家儿童医学中心;中华医学会儿科学分会呼吸学组;中国医师协会呼吸医师分会儿科呼吸工作委员会;中国医药教育协会儿科专业委员会;中国研究型医院学会儿科学专业委员会;中国非公立医疗机构协会儿科专业委员会;中国初级卫生保健基金会儿科专家委员会;全球儿科呼吸联盟;中国医药新闻信息协会儿童安全用药分会;中国中药协会儿童健康与药物研究专业委员会

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Bessen D, Smeesters PR, Beall BW. Molecular epidemiology, ecology, and evolution of group A *streptococci*[J]. Microbiol Spectr, 2018, 6(5): 177-203. DOI: 10.1128/microbiolspec.CPP3-0009-2018.

[2] Dunne EM, Hutton S, Peterson E, et al. Increasing incidence of invasive group A *streptococcus* disease, Idaho, USA, 2008-2019[J]. Emerg Infect Dis, 2022, 28(9): 1785-1795. DOI: 10.3201/eid2809.212129.

[3] Alouf JE, Horaud T. Streptococcal research at Pasteur Institute from Louis Pasteur's time to date[J]. Adv Exp Med Biol, 1997, 418: 7-14. DOI: 10.1007/978-1-4899-1825-3_4.

[4] Andrewes FW, Christie EM. The Haemolytie *Streptococci*: their grouping by agglutination[Z]. Special Report Series Medical Research Council, 1932.

[5] Carroll KC, Pfaller MA. 王辉,马筱玲,钱渊,等译. 临床微生物学手册[M]. 12 版. 北京:中华医学电子音像出版社,2021:1770-1781.
Carroll KC, Pfaller MA. Wang H, Ma XL, Qian Y, et al. Translate. Manual of Clinical Microbiology[M]. 12th ed. Beijing: China Medical Electronic Audio Video Press, 2021: 1770-1781.

[6] Lancefield RC. Current knowledge of type-specific M antigens of group A *streptococci*[J]. J Immunol, 1962, 89(3): 307-313.

[7] Efstratiou A. Group A streptococci in the 1990s[J]. J Antimicrob Chemother, 2000, (Suppl): S3-12. DOI: 10.1093/jac/45.suppl_1.3.

[8] Lancefield RC. Specific relationship of cell composition to biological activity of hemolytic *streptococci*[J]. Harvey Lect, 1941, 36(251): 1940-1941.

[9] Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, et al. The global burden of group A streptococcal diseases[J]. Lancet Infect Dis, 2005, 5(11): 685-694. DOI: 10.1016/S1473-3099(05)70267-X.

[10] Bessen D, Jones KF, Fischetti VA. Evidence for two distinct classes of streptococcal M protein and their relationship to rheumatic fever[J]. J Exp Med, 1989, 169(1): 269-283. DOI: 10.1084/jem.169.1.269.

[11] Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections[J]. Clin Microbiol Rev, 2000, 13(3): 470-511. DOI: 10.1128/CMR.13.3.470.

[12] Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VAE. *Streptococcus pyogenes*: basic biology to clinical manifestations[M]. Oklahoma City: University of Oklahoma Health Sciences Center, 2016.

[13] Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2012, 55(10): e86-102. DOI: 10.1093/cid/cis629.

[14] Varosy P, Newman T. Acute pharyngitis[J]. N Engl J Med, 2001, 344(19): 1479. DOI: 10.1056/nejm200105103441917.

[15] Yoshino M, Murayama SY, Sunaoshi K, et al. Nonhemolytic *streptococcus pyogenes* isolates that lack large regions of the sag operon mediating streptolysin S production[J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(2): 635-638. DOI: 10.1128/JCM.01362-09.

[16] Jantsch J, Gerlach RG, Ensser A, et al. Severe soft tissue infection caused by a non-beta-hemolytic *Streptococcus pyogenes* strain harboring a premature stop mutation in the sagC gene[J]. J Clin Microbiol, 2013, 51(6): 1962-1965. DOI: 10.1128/JCM.00175-13.

[17] Brandt CM, Haase G, Schnitzler N, et al. Characterization of blood culture isolates of *Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis* possessing Lancefield's group A antigen[J]. J Clin Microbiol, 1999, 37(12): 4194-4197. DOI: 10.1128/JCM.37.12.4194-4197.1999.

[18] Facklam R. What happened to the streptococci: overview of taxonomic and nomenclature changes[J]. Clin Microbiol Rev, 2002, 15(4): 613-630. DOI: 10.1128/CMR.15.4.613-630.2002.

[19] 孙丽芳,马东礼,陈虹宇,等. A 群链球菌抗原快速检测法在儿童 A 群链球菌感染性疾病诊断中的应用[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(1): 46-49. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-2020422-00705.

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

Sun LF, Ma DL, Chen HY, et al. Diagnosis application of rapid detection of group A *Streptococcus* antigen in group A *Streptococcus* infection in children[J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2021, 36(1): 46-49. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-2020422-00705.

[20] 陈荷英, 刘钢, 袁林, 等. StrepA 快速诊断试剂在 A 族溶血性链球菌感染疾病快速诊断中的应用评价[J]. 北京医学, 2009, 31(12): 717-719.
Chen HY, Liu G, Yuan L, et al. Evaluation of quick Vue StrepA rapid diagnosis agent in the diagnosis of acute group A *streptococcus* pharyngealtonsillitis and scarlet fever[J]. Beijing Med J, 2009, 31(12): 717-719.

[21] Ayoub EM, Nelson B, Shulman ST, et al. Group A streptococcal antibodies in subjects with or without rheumatic fever in areas with high or low incidences of rheumatic fever[J]. Clin Diagn Lab Immunol, 2003, 10(5): 886-890. DOI: 10.1128/cdli.10.5.886-890.2003.

[22] Shet A, Kaplan EL. Clinical use and interpretation of group A streptococcal antibody tests: a practical approach for the pediatrician or primary care physician[J]. Pediatr Infect Dis J, 2002, 21(5): 420-426. DOI: 10.1097/00006454-200205000-00014.

[23] Anderson NW, Buchan BW, Mayne D, et al. Multicenter clinical evaluation of the illumi gene group A *Streptococcus* DNA amplification assay for detection of group A *Streptococcus* from pharyngeal swabs[J]. J Clin Microbiol, 2013, 51(5): 1474-1477. DOI: 10.1128/JCM.00176-13.

[24] Buchan BW, Ledeboer NA. Emerging technologies for the clinical microbiology laboratory[J]. Clin Microbiol Rev, 2014, 27(4): 783-822. DOI: 10.1128/CMR.00003-14.

[25] He W, Wu C, Zhong Y, et al. Case report: therapeutic strategy with delayed debridement for culture-negative invasive group A streptococcal infections diagnosed by metagenomic next-generation sequencing[J]. Front Public Health, 2022, 10: 899077. DOI: 10.3389/fpubh.2022.899077.

[26] Centers for Disease Control and Prevention. Group A Streptococcal (GAS) Disease [EB/OL]. (2022-06-27)[2022-07-09]. https://www.cdc.gov/groupastrep/lab.html.

[27] Public databases for molecular typing and microbial genome diversity. *Streptococcus pyogenes* typing database [DB/OL]. [2022-07-09]. https://pubmlst.org/bigsdb? db=pubmlst_spyogenes_seqdef.

[28] Xiao D, You Y, Bi Z, et al. MALDI-TOF mass spectrometry-based identification of group A *Streptococcus* isolated from areas of the 2011 scarlet fever outbreak in China[J]. Infect Genet Evol, 2013, 14: 320-326. DOI: 10.1016/j.meegid.2012.12.007.

[29] Yu D, Zheng Y, Yang Y. Is there emergence of β-Lactam antibiotic-resistant *streptococcus pyogenes* in China? [J]. Infect Drug Resist, 2020, 13: 2323-2327. DOI: 10.2147/IDR.S261975.

[30] Liang Y, Shen X, Huang G, et al. Characteristics of *streptococcus pyogenes* strains isolated from Chinese children with scarlet fever[J]. Acta Paediatr, 2008, 97(12): 1681-1685. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2008.00983.x.

[31] Liu X, Shen X, Chang H, et al. High macrolide resistance in *Streptococcus pyogenes* strains isolated from children with pharyngitis in China[J]. Pediatr Pulmonol, 2009, 44(5): 436-441. DOI: 10.1002/ppul.20976.

[32] Yu D, Liang Y, Lu Q, et al. Molecular characteristics of *streptococcus pyogenes* isolated from Chinese children with different diseases[J]. Front Microbiol, 2021, 12: 722225. DOI: 10.3389/fmicb.2021.722225.

[33] Johnson AF, Larock CN. Antibiotic treatment, mechanisms for failure, and adjunctive therapies for infections by group A *streptococcus*[J]. Front Microbiol, 2021, 12: 760255. DOI: 10.3389/fmicb.2021.760255.

[34] Stevens DL, Bryant AE. Necrotizing soft-tissue infections[J]. N Engl J Med, 2018, 378(10): 971. DOI: 10.1056/NEJMc1800049.

[35] Ubukata K, Wajima T, Morozumi M, et al. Changes in epidemiologic characteristics and antimicrobial resistance of *Streptococcus pyogenes* isolated over 10 years from Japanese children with pharyngotonsillitis[J]. J Med Microbiol, 2020, 69(3): 443-450. DOI: 10.1099/jmm.0.001158.

[36] Kebede D, Admas A, Mekonnen D. Prevalence and antibiotics susceptibility profiles of *Streptococcus pyogenes* among pediatric patients with acute pharyngitis at Felege Hiwot Comprehensive Specialized Hospital, Northwest Ethiopia[J]. BMC Microbiol, 2021, 21(1): 135. DOI: 10.1186/s12866-021-02196-0.

[37] Yu D, Liang Y, Zheng Y, et al. Clindamycin-resistant *Streptococcus pyogenes* in Chinese children[J]. Lancet Infect Dis, 2021, 21(12): 1631-1632. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00699-X.

[38] Li H, Zhou L, Zhao Y, et al. Molecular epidemiology and antimicrobial resistance of group A *streptococcus* recovered from patients in Beijing, China[J]. BMC Infect Dis, 2020, 20(1): 507. DOI: 10.1186/s12879-020-05241-x.

[39] Behnamfar Z, Shahkarami V, Sohrabi S, et al. Cost and effectiveness analysis of the diagnostic and therapeutic approaches of group A *Streptococcus* pharyngitis management in Iran[J]. J Family Med Prim Care, 2019, 8(9): 2942-2949. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_487_19.

[40] Arensman K, Shields M, Beganovic M, et al. Fluoroquinolone versus beta-lactam oral step-down therapy for uncomplicated streptococcal bloodstream infections[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2020, 64(11): e01515-e01520. DOI: 10.1128/AAC.01515-20.

[41] Grivea IN, Syrogiannopoulos GA, Michoula AN, et al. *emm* types and clusters and macrolide resistance of pediatric group A streptococcal isolates in Central Greece during 2011-2017[J]. PLoS One, 2020, 15(5): e0232777. DOI: 10.1371/journal.pone.0232777.

[42] Berbel D, Cùmara J, García E, et al. A novel genomic island harbouring *lsa*(*E*) and *lnu*(*B*) genes and a defective prophage in a *Streptococcus pyogenes* isolate resistant to lincosamide, streptogramin A and pleuromutilin antibiotics[J]. Int J Antimicrob Agents, 2019, 54(5): 647-651. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2019.08.019.

[43] Chopra I, Roberts M. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance[J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2001, 65(2): 232-260. DOI: 10.1128/MMBR.65.2.232-260.2001.

[44] del Grosso M, Camilli R, Barbabella G, et al. Genetic resistance elements carrying *mef* subclasses other than *mef*(*A*) in *Streptococcus pyogenes*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(7): 3226-3230. DOI: 10.1128/AAC.01713-10.

[45] Tsai WC, Shen CF, Lin YL, et al. Emergence of macrolide-resistant *Streptococcus pyogenes emm*12 in southern Taiwan from 2000 to 2019[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2021, 54(6): 1086-1093. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.08.019.

[46] Hashiyama T, Mori N, Fukushima Y, et al. Non-necrotizing soft tissue infection and streptococcal toxic shock syndrome caused by a novel *streptococcus pyogenes* subtype (*emm*76.10)[J]. Jpn J Infect Dis, 2020, 73(5): 373-376. DOI: 10.7883/yoken.JJID.2020.006.

[47] Shen Y, Cai J, Davies MR, et al. Identification and characterization of fluoroquinolone non-susceptible *streptococcus pyogenes* clones harboring tetracycline and macrolide resistance in Shanghai, China[J]. Front Microbiol, 2018, 9: 542. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00542.

[48] Hayes A, Lacey JA, Morris JM, et al. Restricted sequence variation in *streptococcus pyogenes* penicillin binding proteins[J]. mSphere, 2020, 5(2): e00020-e00090. DOI: 10.1128/mSphere.00090-20.

[49] Musser JM, Beres SB, Zhu L, et al. Reduced *in vitro* susceptibility of *streptococcus pyogenes* to β-Lactam antibiotics associated with mutations in the pbp2x gene is geographically widespread[J]. J Clin Microbiol, 2020, 58(4): e01919-e01993. DOI: 10.1128/JCM.01993-19.

[50] Ikeda T, Suzuki R, Jin W, et al. Isolation of group A *streptococci* with reduced *in vitro* β-lactam susceptibility harboring amino acid substitutions in penicillin-binding proteins in Japan[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2021, 65(12): e0148221. DOI: 10.1128/AAC.01482-21.

[51] Beres SB, Zhu L, Pruitt L, et al. Integrative reverse genetic analysis identifies polymorphisms contributing to decreased antimicrobial agent susceptibility in *streptococcus pyogenes*[J]. MBio, 2022, 13(1): e0361821. DOI: 10.1128/mbio.03618-21.

[52] 禹定乐, 郑跃杰, 杨永弘. 重视 A 群链球菌对 β 内酰胺类抗生素敏感性降低的问题[J]. 中国感染与化疗杂志, 2022, 22(3): 371-374. DOI: 10.16718/j.1009-7708.2022.03.025.
Yu DL, Zheng YJ, Yang YH. Focus on the decreased susceptibility of group A *Streptococcus* to β-lactam antibiotics[J]. Chin J Infect Chemother, 2022, 22(3): 371-374. DOI: 10.16718/j.1009-7708.2022.03.025.

[53] Avire NJ, Whiley H, Ross K. A review of *streptococcus pyogenes*: public health risk factors, prevention and control[J]. Pathogens, 2021, 10(2): 248. DOI: 10.3390/pathogens10020248.

[54] Oliver JR, Pierse N, Stefanogiannis N, et al. Acute rheumatic fever and exposure to poor housing conditions in New Zealand: a descriptive study[J]. J Paediatr Child Health, 2017, 53(4): 358-364. DOI: 10.1111/jpc.13421.

[55] Francis JR, Gargan C, Remenyi B, et al. A cluster of acute rheumatic fever cases among Aboriginal Australians in a remote community with high baseline incidence[J]. Aust N Z J Public Health, 2019, 43(3): 288-293. DOI: 10.1111/1753-6405.12893.

[56] Winter G. Curtains hide risks to health and hygiene[J]. Nurs Stand, 2014, 28(46): 27. DOI: 10.7748/ns.28.46.27.s28.

[57] Block SS. Disinfection, Sterilization, and Preservation[M]. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

[58] Beaudoin AL, Torso L, Richards K, et al. Invasive group A *Streptococcus* infections associated with liposuction surgery at outpatient facilities not subject to state or federal regulation[J]. JAMA Intern Med, 2014, 174(7): 1136-1142. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.1875.

[59] Cohen R, Cohen S, Afraimov M, et al. Screening asymptomatic households for *Streptococcus pyogenes* pharyngeal carriage as a part of in-hospital investigation of puerperal sepsis[J]. Am J Infect Control, 2019, 47(12): 1493-1499. DOI: 10.1016/j.ajic.2019.05.029.

[60] Barnett TC, Bowen AC, Carapetis JR. The fall and rise of Group A *Streptococcus* diseases[J]. Epidemiol Infect, 2018, 147: e4. DOI: 10.1017/S0950268818002285.

[61] Okuzono S, Ishimura M, Kanno S, et al. *Streptococcus pyogenes*-purpura fulminans as an invasive form of group A streptococcal infection[J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2018, 17(1): 31. DOI: 10.1186/s12941-018-0282-9.

[62] Leung TN, Hon KL, Leung AK. Group A *streptococcus* disease in Hong Kong children: an overview[J]. Hong Kong Med J, 2018, 24(6): 593-601. DOI: 10.12809/hkmj187275.

[63] Deniskin R, Shah B, Muñoz FM, et al. Clinical manifestations and bacterial genomic analysis of group A *streptococcus* strains that cause pediatric toxic shock syndrome[J]. J Pediatric Infect Dis Soc, 2019, 8(3): 265-268. DOI: 10.1093/jpids/piy069.

[64] Oliver J, Malliya Wadu E, Pierse N, et al. Group A *Streptococcus* pharyngitis and pharyngeal carriage: a *meta*-analysis[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2018, 12(3): e0006335. DOI: 10.1371/journal.pntd.0006335.

[65] Othman AM, Assayaghi RM, Al-Shami HZ, et al. Asymptomatic carriage of *Streptococcus pyogenes* among school children in Sana'a city, Yemen[J]. BMC Res Notes, 2019, 12(1): 339. DOI: 10.1186/s13104-019-4370-5.

[66] 沙坎,徐佩茹,多力坤,等. 新疆吐鲁番及布尔津两地学龄儿童上呼吸道 A 族链球菌带菌情况调查[J]. 中国当代儿科杂志, 2010, 12(8): 616-618.
Sha K, Xu PR, Duo LK, et al. Prevalence of upper respiratory tract group A *Streptococcus* carriage in school-age children from Tulufan City and Buerjin County of Xinjiang Province[J]. Chin J Contemp Pediatr, 2010, 12(8): 616-618.

[67] Chen M, Cai J, 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. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.06.053.

[68] 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. DOI: 10.1128/CMR.00101-13.

[69] Kronman MP, Zhou C, Mangione-Smith R. Bacterial prevalence and antimicrobial prescribing trends for acute respiratory tract infections[J]. Pediatrics, 2014, 134(4): e956-e965. DOI: 10.1542/peds.2014-0605.

[70] Danchin MH, Rogers S, Kelpie L, et al. Burden of acute sore throat and group A streptococcal pharyngitis in school-aged children and their families in Australia[J]. Pediatrics, 2007, 120(5): 950-957. DOI: 10.1542/peds.2006-3368.

[71] Wu SS, Peng XM, Yang ZY, et al. Estimated burden of group A streptococcal pharyngitis among children in Beijing, China[J]. BMC Infect Dis, 2016, 16(1): 1-9. DOI: 10.1186/s12879-016-1775-9.

[72] Woods WA, Carter CT, Schlager TA. Detection of group A *streptococci* in children under 3 years of age with pharyngitis[J]. Pediatr Emerg Care, 1999, 15(5): 338-340. DOI: 10.1097/00006565-199910000-00011.

[73] Powers GF, Boisvert PL. Age as a factor in streptococcosis[J]. J Pediatr, 1944, 25(6): 481-504.

[74] Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics[J]. Circulation, 2009, 119(11): 1541-1551. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.191959.

[75] Vazquez MN, Sanders JE. Diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis and associated complications[J]. Pediatr Emerg Med Pract, 2017, 14(12): 1-20.

[76] Ng GJ, Tan S, Vu AN, et al. Antibiotics for preventing recurrent sore throat[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015, 2015(7): CD008911. DOI: 10.1002/14651858.CD008911.pub2.

[77] Bennett J, Moreland NJ, Zhang J, et al. Risk factors for group A streptococcal pharyngitis and skin infections: a case control study[J]. Lancet Reg Health West Pac, 2022, 26: 100507. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2022.100507.

[78] Liu Y, Kong F, Zhang X, et al. Antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus* aureus isolated from children with impetigo in China from 2003 to 2007 shows community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to be uncommon and heterogeneous[J]. Br J Dermatol, 2009, 161(6): 1347-1350. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09376.x.

[79] 马琳,赵佩云,杨永弘,等. 脓疱疮的病原菌分离及耐药性分析[J]. 中华皮肤科杂志, 2000, 33(6): 389-391. DOI: 10.3760/j.issn.0412-4030.2000.06.004.
Ma L, Zhao PY, Yang YH, et al. The study of microbiology and antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with impetigo[J]. Chin J Dermatol, 2000, 33(6): 389-391. DOI: 10.3760/j.issn.0412-4030.2000.06.004.

[80] Gunderson CG, Martinello RA. A systematic review of bacteremias in cellulitis and erysipelas[J]. J Infect, 2012, 64(2): 148-155. DOI: 10.1016/j.jinf.2011.11.004.

[81] Raff AB, Kroshinsky D. Cellulitis: a review[J]. JAMA, 2016, 316(3): 325-337. DOI: 10.1001/jama.2016.8825.

[82] Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America[J]. Clin Infect Dis, 2014, 59(2): 147-159. DOI: 10.1093/cid/ciu296.

[83] Al Shukry S, Ommen J. Necrotizing fasciitis - report of ten cases and review of recent literature.[J]. J Med Life, 2013, 6(2): 189-194.

[84] 赵长安,杨永弘. A 族链球菌严重全身性感染[J]. 临床儿科杂志, 2006, 24(6): 450-452. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2006.06.005.
Zhao CA, Yang YH. Severe generalized infection caused by Group A *streptococcus*[J]. J Clin Pediatr, 2006, 24(6): 450-452. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2006.06.005.

[85] Luo R, Sickler J, Vahidnia F, et al. Diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis in the United States, 2011-2015[J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1): 193. DOI: 10.1186/s12879-019-3835-4.

[86] Goh T, Goh LG, Ang CH, et al. Early diagnosis of necrotizing fasciitis[J]. Br J Surg, 2014, 101(1): e119-e125. DOI: 10.1002/bjs.9371.

[87] Carbonetti F, Cremona A, Carusi V, et al. The role of contrast enhanced computed tomography in the diagnosis of necrotizing fasciitis and comparison with the laboratory risk indicator for necrotizing fasciitis (LRINEC)[J]. Radiol Med, 2016, 121(2): 106-121. DOI: 10.1007/s11547-015-0575-4.

[88] Bonne SL, Kadri SS. Evaluation and management of necrotizing soft tissue infections[J]. Infect Dis Clin North Am, 2017, 31(3): 497-511. DOI: 10.1016/j.idc.2017.05.011.

[89] Chen LL, Fasolka B, Treacy C. Necrotizing fasciitis: a comprehensive review[J]. Nursing, 2020, 50(9): 34-40. DOI: 10.1097/01.NURSE.0000694752.85118.62.

[90] Park DW, Kim SH, Park JW, et al. Incidence and characteristics of scarlet fever, South Korea, 2008-2015[J]. Emerg Infect Dis, 2017, 23(4): 658-661. DOI: 10.3201/eid2304.160773.

[91] Yung CF, Thoon KC. A 12 year outbreak of scarlet fever in Singapore[J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(9): 942. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30464-X.

[92] Brockmann SO, Eichner L, Eichner M. Constantly high incidence of scarlet fever in Germany[J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(5): 499-500.

[93] Luk EY, Jy L, Li AZ, et al. Scarlet fever epidemic, Hong Kong, 2011[J]. Emerg Infect Dis, 2012, 18(10): 1658-1661. DOI: 10.3201/eid1810.111900.

[94] You Y, Qin Y, Walker MJ, et al. Increased incidence of scarlet fever - China, 1999-2018[J]. China CDC Wkly, 2019, 1(5): 63-66. DOI: 10.46234/ccdcw2019.019.

[95] You Y, Peng X, Yang P, et al. 8-year M type surveillance of *Streptococcus pyogenes* in China[J]. Lancet Infect Dis, 2020, 20(1): 24-25. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30694-2.

[96] Guy R, Williams C, Irvine N, et al. Increase in scarlet fever notifications in the United Kingdom, 2013/2014[J]. Euro Surveill, 2014, 19(12): 20749. DOI: 10.2807/1560-7917.es2014.19.12.20749.

[97] 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. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30693-X.

[98] Nelson GE, Pondo T, Toews KA, et al. Epidemiology of invasive group A streptococcal infections in the United States, 2005-2012[J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(4): 478-486. DOI: 10.1093/cid/ciw248.

[99] Gottlieb M, Long B, Koyfman A. The evaluation and management of toxic shock syndrome in the emergency department: a review of the literature[J]. J Emerg Med, 2018, 54(6): 807-814. DOI: 10.1016/j.jemermed.2017.12.048.

[100] Torimitsu S, Abe H, Makino Y, et al. Streptococcal toxic shock syndrome with fatal outcome: report on four forensic autopsy cases[J]. Leg Med (Tokyo), 2021, 50: 101851. DOI: 10.1016/j.legalmed.2021.101851.

[101] Carvalho HT, Fioretto JR, Ribeiro CF, et al. Diagnosis and treatment of streptococcal toxic shock syndrome in the pediatric intensive care unit: a case report[J]. Rev Bras Ter Intensiva, 2019, 31(4): 586-591. DOI: 10.5935/0103-507X.20190068.

[102] Schmitz M, Roux X, Huttner B, et al. Streptococcal toxic shock syndrome in the intensive care unit[J]. Ann Intensive Care, 2018, 8(1): 88. DOI: 10.1186/s13613-018-0438-y.

[103] Chuang YY, Huang YC, Lin TY. Toxic shock syndrome in children: epidemiology, pathogenesis, and management[J]. Paediatr Drugs, 2005, 7(1): 11-25. DOI: 10.2165/00148581-200507010-00002.

[104] Karimi K, Odhav A, Kollipara R, et al. Acute cutaneous necrosis: a guide to early diagnosis and treatment[J]. J Cutan Med Surg, 2017, 21(5): 425-437. DOI: 10.1177/1203475417708164.

[105] Center for Disease Control and Prevention. Toxic Shock Syndrome (Other Than Streptococcal): 2011 Case definition[EB/OL]. (2018-03-12)[2022-07-09]. https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/toxic-shock syndrome-other-than-streptococcal/case-definition/2011/.

[106] Wong CJ, Stevens DL. Serious group A streptococcal infections[J]. Med Clin North Am, 2013, 97(4): 721-736, xi-xii. DOI: 10.1016/j.mcna.2013.03.003.

[107] Wilkins AL, Steer AC, Smeesters PR, et al. Toxic shock syndrome - the seven Rs of management and treatment[J]. J Infect, 2017, 74(Suppl 1): S147-S152. DOI: 10.1016/S0163-4453(17)30206-2.

[108] Note S, Soentjens P, van Laer M, et al. Streptococcal toxic shock syndrome in a returning traveller[J]. Acta Clin Belg, 2019, 74(6): 430-434. DOI: 10.1080/17843286.2018.1539634.

[109] Bland EF. Rheumatic fever: the way it was[J]. Circulation, 1987, 76(6): 1190-1195. DOI: 10.1161/01.cir.76.6.1190.

[110] Tibazarwa KB, Volmink JA, Mayosi BM. Incidence of acute rheumatic

fever in the world: a systematic review of population-based studies [J]. Heart, 2008, 94 (12): 1534-1540. DOI: 10. 1136/hrt. 2007. 141309.

[111] Jaine R, Baker M, Venugopal K. Epidemiology of acute rheumatic fever in New Zealand 1996-2005[J]. J Paediatr Child Health, 2008, 44 (10): 564-571. DOI: 10. 1111/j. 1440-1754. 2008. 01384. x.

[112] 黄震东,饶栩栩,岑润超,等. 我国中小学生风湿热流行状况的调查[J]. 中华心血管病杂志, 1998, 26 (2): 94-97. DOI: 10. 3760/j. issn. 0253-3758. 1998. 02. 004.
Huang ZD, Rao XX, Cen RC, et al. An updated epidemiologic survey of acute rheumatic fever among school-age children in China[J]. Chin J Cardiol, 1998, 26 (2): 94-97. DOI: 10. 3760/j. issn. 0253-3758. 1998. 02. 004.

[113] Baker MG, Gurney J, Moreland NJ, et al. Risk factors for acute rheumatic fever: a case-control study[J]. Lancet Reg Health West Pac, 2022, (2022-07-04) [2022-08-10]. https://www. sciencedirect. com/science/article/pii/S2666606522001237. DOI: 10. 1016/j. lanwpc. 2022. 100508. [published online ahead of print].

[114] Ralph AP, Noonan S, Wade V, et al. The 2020 Australian guideline for prevention, diagnosis and management of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease[J]. Med J Aust, 2021, 214 (5): 220-227. DOI: 10. 5694/mja2. 50851.

[115] Karthikeyan G, Guilherme L. Acute rheumatic fever[J]. Lancet, 2018, 392 (1142): 161-174. DOI: 10. 1016/S0140-6736(18)30999-1.

[116] Olivier C. Rheumatic fever--is it still a problem? [J]. J Antimicrob Chemother, 2000, 45 (Suppl): 13-21. DOI: 10. 1093/jac/45. suppl_1. 13.

[117] Corsenac P, Heenan RC, Roth A, et al. An epidemiological study to assess the true incidence and prevalence of rheumatic heart disease and acute rheumatic fever in New Caledonian school children[J]. J Paediatr Child Health, 2016, 52 (7): 739-744. DOI: 10. 1111/jpc. 13185.

[118] Fauchier T, Tafflet M, Filitoga G, et al. Acute rheumatic fever: a population-based study in wallis, a South pacific island[J]. Int J Cardiol, 2015, 181: 30-31. DOI: 10. 1016/j. ijcard. 2014. 11. 193.

[119] Arvind B, Ramakrishnan S. Rheumatic fever and rheumatic heart disease in children[J]. Indian J Pediatr, 2020, 87 (4): 305-311. DOI: 10. 1007/s12098-019-03128-7.

[120] Burke RJ, Chang C. Diagnostic criteria of acute rheumatic fever[J]. Autoimmun Rev, 2014, 13 (4/5): 503-507. DOI: 10. 1016/j. autrev. 2014. 01. 036.

[121] Martin WJ, Steer AC, Smeesters PR, et al. Post-infectious group A streptococcal autoimmune syndromes and the heart[J]. Autoimmun Rev, 2015, 14 (8): 710-725. DOI: 10. 1016/j. autrev. 2015. 04. 005.

[122] Ozdemir O, Oguz D, Atmaca E, et al. Cardiac troponin T in children with acute rheumatic carditis[J]. Pediatr Cardiol, 2011, 32 (1): 55-58. DOI: 10. 1007/s00246-010-9814-6.

[123] Special Writing Group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. Jones Criteria, 1992 update[J]. JAMA, 1992, 268 (15): 2069-2073.

[124] Wyber R, Bowen AC, Ralph AP, et al. Primary prevention of acute rheumatic fever[J]. Aust J Gen Pract, 2021, 50 (5): 265-269. DOI: 10. 31128/AJGP-02-21-5852.

[125] 王天有,申昆玲,沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2022: 824.
Wang TY, Shen KL, Shen Y. Zhu Futang Practice of Pediatrics[M]. 9th ed. Beijing: People's Health Publishing House, 2022: 824.

[126] Ali SK, Engel ME, Zühlke L, et al. Primary prevention of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease[M] // Dougherty S, Carapetis J, Zühlke L, et al. Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. Amsterdam: Elsevier, 2021: 195-206.

[127] Spinks A, Glasziou PP, del Mar CB. Antibiotics for sore throat[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 2013 (11): CD000023. DOI: 10. 1002/14651858. CD000023. pub4.

[128] Thornley S, Marshall R, Jarrett P, et al. Scabies is strongly associated with acute rheumatic fever in a cohort study of Auckland children [J]. J Paediatr Child Health, 2018, 54 (6): 625-632. DOI: 10. 1111/jpc. 13851.

[129] Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ. Acute rheumatic fever[J]. Lancet, 2005, 366 (9480): 155-168. DOI: 10. 1016/S0140-6736(05)66874-2.

[130] Organization WH. The current evidence for the burden of group A streptococcal diseases[Z]. World Health Organization, 2005.

[131] Kanjanabuch T, Kittikowit W, Eiam-Ong S. An update on acute postinfectious glomerulonephritis worldwide[J]. Nat Rev Nephrol, 2009, 5 (5): 259-269. DOI: 10. 1038/nrneph. 2009. 44.

[132] Chaturvedi S, Boyd R, Krause V. Acute Post-Streptococcal glomerulonephritis in the Northern Territory of Australia: a review of data from 2009 to 2016 and comparison with the literature[J]. Am J Trop Med Hyg, 2018, 99 (6): 1643-1648. DOI: 10. 4269/ajtmh. 18-0093.

[133] Alhamoud MA, Salloot IZ, Mohiuddin SS, et al. A comprehensive review study on glomerulonephritis associated with post-streptococcal infection[J]. Cureus, 2021, 13 (12): e20212. DOI: 10. 7759/cureus. 20212.

[134] Han KH, Lee KH, Park SJ, et al. Hypocomplementemia (C_3) as an independent predictor for children with acute post-streptococcal glomerulonephritis: a long-term observation[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2021, 25 (18): 5674-5683. DOI: 10. 26355/eurrev_202109_26786.

[135] Idhate T, Zaki S, Shanbag P. Cardiac status in children with acute poststreptococcal glomerulonephritis[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2017, 28 (4): 830-835.

[136] 中国人民解放军医学会儿科分会肾脏病学组. 急性肾小球肾炎的循证诊治指南[J]. 临床儿科杂志, 2013, 31 (6): 561-564. DOI: 10. 3969 j. issn. 1000-3606. 2013. 06. 017.
Pediatrics Nephrology Group of the People's Liberation Army Medical Association. Evidence-based guideline for diagnosis and therapy of acute glomerulonephritis[J]. J Clin Pediatr, 2013, 31 (6): 561-564. DOI: 10. 3969 j. issn. 1000-3606. 2013. 06. 017.

[137] Demircioglu KB, Akbalik KM, Buyukcelik M, et al. Pediatric poststreptococcal glomerulonephritis: clinical and laboratory data[J]. Pediatr Int, 2018, 60 (7): 645-650. DOI: 10. 1111/ped. 13587.

[138] Skrzypczyk P, Ofiara A, Zacharzewska A, et al. Acute post-streptococcal glomerulonephritis-immune-mediated acute kidney injury--case report and literature review[J]. Cent Eur J Immunol, 2021, 46 (1): 516-523. DOI: 10. 5114/ceji. 2021. 112244.

[139] Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents[J]. Pediatrics, 2017, 140 (3): e20171904. DOI: 10. 1542/peds. 2017-1904.

[140] Pabst C, Subasic K. CE: PANDAS: pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection[J]. Am J Nurs, 2020, 120 (8): 32-37. DOI: 10. 1097/01. NAJ. 0000694332. 85367. d0.

[141] Rea I, Guido CA, Spalice A. Clinical features in patients with PANDAS/PANS and therapeutic approaches: a retrospective study [J]. Front Neurol, 2021, 12: 741176. DOI: 10. 3389/fneur. 2021. 741176.

[142] Cocuzza S, Maniaci A, La Mantia I, et al. Obsessive-compulsive disorder in PANS/PANDAS in children: in search of a qualified treatment--a systematic review and *meta* analysis[J]. Children (Basel), 2022, 9 (2): 155. DOI: 10. 3390/children9020155.

(收稿日期: 2022-08-15)
(本文编辑: 李建华)

附录　英文缩略词一览表

英文缩写	英文全称	中文译名
ANF	acute necrotizing fasciitis	急性坏死性筋膜炎
anti-DNase B	anti – DNase B	抗 DNA 酶 B
APSGN	acute poststreptococcal glomerulonephritis	急性链球菌感染后肾小球肾炎
ARF	acute rheumatic fever	急性风湿热
ASO	anti – streptolysin O	抗链球菌溶血素 O
cgST	core genome sequence typing	核心基因组分型
GAS	Group A *Streptococcus*	A 族链球菌
GBS	Group B *Streptococcus*	B 族链球菌
GCS	Group C *Streptococcus*	C 族链球菌
GGS	Group G *Streptococcus*	G 族链球菌
IVIG	intravenous immune globulin	静脉注射丙种球蛋白
MALDI-TOF MS	matrix – assisted laser desorption ionization – time of flight mass spectrometry	基质辅助激光解析电离飞行时间质谱
MLST	multilocus sequence typing	多位点序列分型
OCD	obsessive – compulsive disorders	强迫障碍
PANDAS	pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections	链球菌感染相关的儿童自身免疫性神经精神障碍
RADT	rapid antigen detection test	快速抗原检测
RHD	rheumatic heart disease	风湿性心脏病
SLO	streptolysin O	链球菌溶血素 O
SMZ – TMP	Sulfamethoxazole – Trimethoprim	磺胺甲噁唑-甲氧苄啶
STSS	streptococcal toxic – shock syndrome	链球菌中毒性休克综合征
TD	Tic disorders	抽动障碍
WHO	World Health Organization	世界卫生组织