

A 组乙型溶血性链球菌感染 90 例临床分析

陈阳 朱紫瑶 章婉 徐志伟*

(温州医科大学附属第二医院, 第二临床医学院, 温州 325000)

摘要: **目的** 分析总结 A 组乙型溶血性链球菌 (group A *Streptococcus pyogenes*, GAS) 感染患者的临床特点以提高诊疗水平。**方法** 收集温州医科大学附属第二医院自 2005—2016 年收住的 90 例证实为 GAS 感染患者的临床资料并进行统计分析。**结果** GAS 感染在儿童中最常见的疾病表现为扁桃体炎 (38.0%), 成人中则为局部皮肤软组织感染 (72.7%)。实验室指标, C 反应蛋白 (CRP)、白细胞 (WBC)、降钙素原 (PCT)、抗链球菌溶血素 O (ASO) 可有所升高。目前 GAS 对常用抗菌药物仍较敏感。预后 89 例治愈后出院, 1 例死亡病例。**结论** GAS 感染在儿童中以学龄期常见, 在成人中以中年期常见。GAS 感染患者在合理使用抗菌药物后, 预后良好, 少有危重症感染发生。

关键词: A 组乙型溶血性链球菌; 感染; 临床特点

中图分类号: R978.1 **文献标志码:** A

Analysis of 90 cases' clinical manifestation of group A *Streptococcus pyogenes* infections

Chen Yang, Zhu Zi-yao, Zhang Wan and Xu Zhi-wei

(The Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University Second Clinical Medical School, Wenzhou 325000)

Abstract Objective To analyse the clinical features in patients with Group A *Streptococcal* infection. **Methods** We collected the clinical data of 90 patients diagnosed with GAS infections isolates from 2005 to 2016 in The Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University for retrospective analysis. **Results** GAS infections in children mostly were seen as tonsillitis (38.0%), while in adults were partly skin infections (72.7%). Experimental markers including CRP, WBC, PCT and ASO can increase. At present, GAS is sensitive to most of the conventional antibiotics. **Conclusion** If taking good advantages of antibiotics, the prognosis of GAS infections can be really excellent and the dead case is rare.

Key words Group A *Streptococcus pyogenes*; Infections; Clinical features

链球菌是一种革兰阳性菌, 常根据其在血琼脂培养基上溶血环的大小, 分为甲、乙、丙三型, 其中乙型溶血性链球菌具有完全的溶血性, 大多数人或动物链球菌感染即属于此型, Lancefield^[1] 将乙型溶血性链球菌按 C 抗原性的不同, 将其分为 A-H 和 K-V 共 20 个族, 是临床上常用的分型。其中绝大多

数 (90%) 具有致病性的乙型溶血性链球菌属于 A 族, 即本文的研究对象。本文就 90 例 GAS 感染患者的临床表现、实验室检查特点、治疗及预后, 进行了回顾性总结分析, 旨在为临床提供帮助。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收稿日期: 2018-04-27

作者简介: 陈阳, 男, 生于 1992 年, 在读硕士研究生, 主要研究方向为感染医学, E-mail: 1974004098@qq.com

* 通讯作者, E-mail: 823534368@qq.com

选择温州医科大学附属第二医院自 2005 年 11 月—2016 年 12 月的 90 例根据临床表现、实验室炎症指标、细菌学证据 (非无菌标本的连续检出两次)、根据药敏试验结果抗感染治疗后症状明显好转的患者, 确定为链球菌感染的临床资料, 收集资料包括: 姓名、性别、年龄、症状、体征、CRP、WBC、PCT、ASO、药物敏感实验、疾病表现、抗菌药物选择和预后转归等。

1.2 方法

数据资料通过 Excel 录入, 标本采集均在入院后发热期及抗菌药物未使用前, 以减少抗菌药物使用对细菌培养的影响。标本来源包括咽拭子、皮肤及创口分泌物、痰液、血液、阴道分泌物、脑脊液、肺泡灌洗液、尿液等。使用 Siemens Healthcare Diagnostics Inc 产的全自动微生物鉴定及药敏分析系统, 规格型号: VITEK 2 Compact System。使用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析, 计数资料采用行乘列表及四格表 χ^2 检验, 检验水准 $\alpha=0.05$, 以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况及疾病种类

成人 11 例 (男 10 例, 女 1 例), 男女之比为 10:1; 儿童 79 例 (男 54 例, 女 25 例), 男女之比为 2.2:1; 成人平均年龄为 52.4(52.4±14.7) 岁; 儿童平均年龄为 5.2(5.2±2.8) 岁。成人病种有局部皮肤软组织感染 8 例 (72.7%), 支气管炎 1 例 (9.1%), 败血症 1 例 (9.1%), 尿路感染 1 例 (9.1%), 疾病诊断标准主要由临床医生根据临床表现及辅助检查判断并参考 2015 版实用内科学及第四版实用外科学决定。儿童疾病以扁桃体炎最多, 有 30 例 (38.0%) 且年龄段在 3 岁以下有 12 例 (15.2%), 其他病种为局部皮肤软组织感染 20 例 (25.3%), 肺炎 8 例 (10.1%), 支气管炎 6 例 (7.6%), 猩红热 5 例 (6.3%), 化脓性脑膜炎 3 例 (3.8%), 败血症 2 例 (2.5%), 中耳炎 2 例 (2.5%), 其他 3 例, 疾病诊断标准主要参考第八版诸福棠实用儿科学。

2.2 临床表现

成人临床表现包括: 发热 10 例 (90.9%), 皮肤红肿 9 例 (81.8%), 咳嗽 2 例 (18.2%), 排尿不适 1 例 (9.0%); 儿童非特异性感染的临床表现包括包括扁桃体肿大 50 例 (63.3%), 发热 48 例 (60.8%), 咳嗽 24 例 (30.4%), 咳痰 20 例 (25.3%), 咽痛 9 例 (11.4%), 特异性感染临床表现包括皮疹 10 例 (12.7%), 淋巴结肿大 9 例 (11.4%), 肢端脱皮 6 例 (7.6%), 杨梅舌 4

例 (5.1%)。

2.3 实验室检查

外周血白细胞升高 48 例 (53.3%), 正常 34 例 (37.8%), 降低 8 例 (8.9%); CRP 增高 68 例 (75.6%), 正常 22 例 (24.4%); 9 例病例检查了降钙素原, 升高 8 例 (88.9%), 正常 1 例 (11.1%)。PCT、WBC、CRP 采用 χ^2 检验 (2×C Fisher 精确检验) 采用进行两两比较, 提示 PCT 比白细胞和 CRP 更敏感 ($P<0.05$), 见表 1。成人查 ASO 3 例均升高 (100%); 儿童查 ASO 15 例, 升高 9 例 (60%), 正常 6 例 (40%)。ASO 与炎症指标之间无相关性 ($P=1.000$)。

2.4 药物敏感实验

目前 GAS 对四环素、红霉素已不敏感, 而近 10 年来, 对青霉素、头孢噻肟、左氧氟沙星、万古霉素仍较敏感, 且抗菌药物敏感率没有明显变化 ($P>0.05$), 见表 2。成人与儿童的抗菌药物敏感率亦无统计学差异 ($P=0.725$)。

2.5 治疗及预后

所有患者均使用抗菌药物, 其中使用头孢类抗菌药物有 48 例 (53.3%), 青霉素类抗菌药物 22 例 (24.4%), 阿奇霉素 5 例 (5.5%), 合用万古霉素 6 例 (6.7%), 合用美罗培南 4 例 (4.4%)。抗菌药物使用 3 天, 体温控制不佳的 4 例阿奇霉素升级, 其余首选抗菌药物均对 GAS 感染有效, 临床表现在 1 周内明显缓解, 2 周随访无并发症出现。90 例患者中有 89 例治愈后出院, 1 例死亡病例。此死亡病例, 为一名 3 岁男孩, 急性起病, 以“发热、咳嗽伴呕吐 3d”主

表 1 90 例患者血 PCT、CRP 和 WBC 之间的比较

Tab. 1 The comparision among PCT, CRP and WBC

类别	PCT	CRP	WBC	P
升高	8(88.9)	68(75.6)	48(53.3)	0
正常	1(11.1)	22(24.4)	34(37.8)	0

表 2 90 例 GAS 感染患者抗菌药物敏感率比较

Tab. 2 The comparision of antibiotic sensitivity rate

抗菌药物	敏感率 (2005—2010 年)	敏感率 (2010—2016 年)	P
四环素 ^a	3%(1)	5%(3)	0.562
红霉素 ^a	9%(3)	9%(5)	0.933
复方磺胺甲噁唑 ^b	89%(31)	82%(45)	0.389
青霉素 ^b	97%(34)	98%(54)	0.746
头孢噻肟 ^b	100%(35)	100%(55)	1.000
左氧氟沙星 ^b	100%(35)	100%(55)	1.000
万古霉素 ^b	100%(35)	100%(55)	1.000

注: ^a: 抗菌药物已不敏感; ^b: 抗菌药物敏感率没有明显变化; 括号内数值表示敏感人数

诉入院,入院时查血常规、CRP、肝肾功能、凝血功能、脑脊液、胸片、CT 检查提示明显异常,考虑 IGAS 并发 GAS 相关中毒性休克综合征 (*Streptococcus toxic shock syndrome*, STSS),最终因并发多器官功能衰竭导致死亡。

3 讨论

A 组乙型溶血性链球菌 (group A *Streptococcus pyogenes*, GAS), 也称化脓性链球菌, 是儿童重要的细菌性病原体, 在成人中亦很常见。GAS 常寄居在人的鼻咽部, 不同年龄组的健康人咽部的携带率为 0.8%~11.3%, 在 GAS 暴发流行时, 无症状的 GAS 人群甚至可检出 15%~50%^[2]。其可通过空气飞沫传播, 亦可通过自体转移。随着机体免疫功能的下降, GAS 能够侵犯临近或周围器官, 引起扁桃体炎、鼻窦炎、中耳炎、肺炎等, 细菌亦可入血, 引起败血症甚或远端无菌器官的感染。除此之外, GAS 还可引起一些非感染性疾病, 比如: 肾小球肾炎、风湿热、银屑病、结节性红斑, 甚至一些神经精神疾病也与 GAS 感染相关, 因此在临床上颇受重视。根据本文的调查显示, GAS 感染在儿童中多见于 5 岁左右, 尤其是男孩多发。患儿的临床主要表现为发热、咳嗽、咽痛、皮疹, 疾病谱上主要表现为扁桃体炎、局部皮肤软组织感染, 这基本符合国内的文献报道^[3]。我们的调查发现在此 90 例病例中, GAS 感染在 3 岁左右的患儿中并不少见 (15.2%), 此不符合以前的观点, 即认为 GAS 易感染 3 岁以上儿童引起咽炎和扁桃体炎, 3 岁以下患儿 GAS 性咽炎和扁桃体炎并不常见。据近几年文献报道, 发现 3 岁以下婴幼儿 GAS 感染引起的咽炎、扁桃体炎也日益增加, 需引起足够重视^[4]。而在成人中, GAS 感染多见于中老年人, 主要表现为局部皮肤软组织感染。可能因样本数的问题, 本文成人患者的统计并不完全符合法国 Lepoutre 等^[5]报道的主要表现为皮肤及软组织感染 (30%) 与无症状的菌血症 (22%), 值得扩大样本以进一步研究。

GAS 的致病性物质, 大致可分为菌体成分和胞外分泌物。前者包括 M 蛋白、黏附素、胞壁多糖; 后者包括溶血素 O 及 S、致热外毒素、链激酶、透明质酸酶等。与多数细菌感染一样, GAS 感染后会引起炎症指标升高。本文的调查结果表明 PCT 比 WBC 和 CRP 更敏感 ($P<0.05$), 因此早期检测降钙素原有着更重要的意义, 符合文献报道^[6]。关于 ASO, 根据本文提示, 与炎症指标之间无相关性 ($P>0.05$), 且成人与儿童之间无统计学差异 ($P>0.05$)。

现有学者指出, 在急性肾小球肾炎与风湿热的患者中, ASO 的值与 CRP 成正相关^[7], 但是在本文的研究中并未提示, 可能由于 GAS 感染后 ASO 升高需要 10~14d, 而本文的调查对象主要为急性期感染的患者; 也有可能 ASO 的变化与疾病种类有关, 因此结果有所差异。至于 ASO 的阳性率, 土耳其 Ozturk^[8] 的报道为 33%, 国内的报道多为 40%, 且尤以 6 岁以上儿童阳性率为高, 这与本文的调查均不符。除上述原因外, 可能另有几个方面的因素: 一是可能本文的样本数较少; 其二, ASO 的阳性率可能与患者性别、年龄、疾病种类与细菌培养方式有关, 所以各地报道略有不同; 其三, 可能与患者感染早期使用抗菌药物, 使 ASO 滴度下降有关^[9]。总之 ASO 易受到多种因素干扰, 容易产生假阴性与假阳性, 故并不利于疾病的早期诊断^[10]。

GAS 感染随着抗菌药物的广泛应用, 其感染率曾一度呈下降趋势, 但由于细菌的耐药及毒力的变异, 近年来其发病率有所上升, 尤其是侵袭性 GAS 感染逐渐增多, 其病死率甚至可高达 5%~10%^[11]。自日本学者分别于 1959、1969 及 1972 年发现了第 1 株耐四环素、氯霉素及红霉素的 GAS 菌株后, 关于 GAS 的抗菌药物耐药问题, 正日益受到关注。根据本文的调查显示, GAS 对常用的青霉素、头孢噻肟、左氧氟沙星、万古霉素仍较敏感, 且近 10 年来敏感率没有明显变化 ($P>0.05$)。青霉素一直是抗 GAS 感染性疾病的首选药物, 近年来虽有文献报道青霉素 MIC 值出现增高的趋势, 并出现了青霉素不敏感的菌株, 但本文调查并没有发现此现象。本文发现的耐药菌株主要为红霉素及四环素。四环素因会引起儿童骨质发育异常及不良反应较多, 不适用于儿童患者。可能因 GAS 感染的分布因时间和地域不同, 其血清型和耐药情况也不尽相同, 因此红霉素的敏感率并不符合文献报道的 30%, 其他的抗菌药物敏感率亦有所差异^[12-14]。现国内的文献大多报道耐红霉素的 GAS 主要为 emm1、12 分型^[15-17]。在合理使用抗菌药物后, 大多数的患者预后良好, 治疗 1 周左右临床症状已明显好转, 除非有提示严重或重要器官感染的证据, 否则应尽力避免无目的的抗菌药物升级。随着药物发展的不断革新, GAS 感染的严重并发症已明显下降, 但仍有发生链球菌相关中度休克综合征 (*Streptococcal toxic shock syndrome*, STSS) 的报道。STSS 病死率很高, 成人中报道可达 50%~70%^[18], 儿童的国内报道甚至可高达 87%^[19]。

在此 90 例患者中我们亦发现 1 例, 其突出的特点为病情进展快, 即较早出现休克及多脏器受累 (如凝血功能异常、昏迷、呼吸衰竭), 因此, 早期识别显得尤为重要。

综上所述, GAS 感染在儿童中常见的临床表现为发热、咳嗽、咽痛、皮疹, 疾病谱主要表现为扁桃体炎、局部皮肤软组织感染; 在成人中主要表现为发热、皮疹、咳嗽, 疾病谱主要表现为局部皮肤软组织感染; 需警惕 GAS 感染相关的其他疾病; 实验室指标降钙素原比 WBC 和 CRP 具有更高的参考价值, ASO 也有一定的指导意义。GAS 对于常用的抗菌药物如青霉素、头孢类抗菌药物仍敏感, 可作

为首选。GAS 感染预后大多较好, 少有死亡或后遗症的病例, 但仍需警惕 STSS 发生。

参考文献

- [1] Facklam R. What happened to the streptococci: Overview of taxonomic and nomenclature changes[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2002, 15(4): 613-630.
- [2] 刘钢. A 族链球菌感染引起的急性咽扁桃体炎和猩红热[J]. *临床儿科杂志*, 2006, 24(6): 447-448.
- [3] 刘贞艳, 毕振强. A 群链球菌病原学与流行病学研究进展[J]. *中华流行病学杂志*, 2014, 35(6): 752-754.
- [4] 曾锦婷, 刘爱胜, 房笃智, 等. 深圳宝安区儿童感染致病性 A 群链球菌流行现状及 *emm* 基因分型研究[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2016, (7): 123-125.
- [5] 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.
- [6] Christensen A M, Thomsen M K, Ovesen T, *et al.* Are procalcitonin or other infection markers useful in the detection of group A streptococcal acute tonsillitis[J]. *Scand J Infect Dis*, 2014, 46(5): 376-383.
- [7] 孙长俭, 王晓艳, 徐彩妹, 等. 临床抗链球菌溶血素 "O"、类风湿因子检测结果分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2012, 33(21): 2608-2609.
- [8] Ozturk C E, Yavuz T, Kaya D, *et al.* The rate of asymptomatic throat carriage of group A *Streptococcus* in school children and associated ASO titers in Duzce, Turkey[J]. *Jpn J Infect Dis*, 2004, 57(6): 271-272.
- [9] 陈荣策, 陈斌华, 石胜. 抗 DNA 酶 B 与 ASO 联合测定对小儿链球菌感染的诊断价值[J]. *实用医技杂志*, 2004, 11(22): 2392-2393.
- [10] 叶加建, 李丽丽, 薛小英. 抗 DNA 酶 B 与 ASO 联合测定对 A 群溶血性链球菌 (GAS) 感染的诊断价值[C]. 第一次全国中西医结合检验医学学术会议暨中国中西医结合学会检验医学专业委员会成立大会论文汇编, 2014.
- [11] 刘钧菲, 冯一川. 链球菌感染 756 例患儿临床分析[J]. *中国实用医药*, 2015, 10(35): 5-7.
- [12] Magnussen M D, Gaini S, Gislason H, *et al.* Antibacterial resistance in *Streptococcus pyogenes* (GAS) from healthy carriers and tonsillitis patients and association with antibacterial sale in the Faroe Islands[J]. *Apmis*, 2016, 124(4): 327-332.
- [13] Lotan D, Cunningham M, Joel D. Antibiotic treatment attenuates behavioral and neurochemical changes induced by exposure of rats to group A *Streptococcal antigen*[J]. *Plos One*, 2014, 9(6): e101257.
- [14] Ksia S, Smaoui H, Hraoui M, *et al.* Molecular characteristics of erythromycin-resistant *Streptococcus pyogenes* strains isolated from children patients in Tunis, Tunisia[J]. *Microb Drug Resist*, 2016, 23(5): 633-639.
- [15] Torres R S, Torres R P, Smeesters P R, *et al.* Group a *Streptococcus* antibiotic resistance in southern Brazil: A 17-year surveillance study[J]. *Microb Drug Resist*, 2011, 17(2): 313-319.
- [16] Shea P R, Ewbank A L, Gonzalez-Lugo J H, *et al.* Group A *Streptococcus emm* gene types in pharyngeal isolates, Ontario, Canada, 2002-2010[J]. *Emerg Infect Dis*, 2011, 17(11): 2010-2017.
- [17] 吴琼, 曾婷, 王全意, 等. 儿童 A 族链球菌 *emm* 分型变迁与大环内酯类耐药的关系[J]. *中国现代医学杂志*, 2014, 24(27): 18-23.
- [18] 王澎, 杨启文, 周翔, 等. 成人酿脓链球菌导致中毒休克综合征临床分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(10): 2251-2253.
- [19] 林苗苗, 何时军. 儿童链球菌中毒休克综合征临床分析[J]. *中国小儿急救医学*, 2013, 20(6): 641-643.