

- GenoType MTBDRsl test of complex mechanisms of resistance to second-line drugs and ethambutol in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates [J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(5): 1683-1689.
- [63] YADAV R, SAINI A, KAUR P, et al. Diagnostic accuracy of GenoType® MTBDRsl VER 2.0 in detecting second-line drug resistance to *M. tuberculosis* [J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2018, 22(4): 419-424.
- [64] WATTAL C, RAVEENDRAN R. Newer diagnostic tests and their application in pediatric TB [J]. Indian J Pediatr, 2019, 86(5): 441-447.
- [65] MUZZEY D, EVANS E A, LIEBER C. Understanding the basics of NGS: from mechanism to variant calling [J]. Curr Genet Med Rep, 2015, 3(4): 158-165.
- (编辑:邓境)
(收稿日期:2021-12-14 修回日期:2022-01-31)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2024.04.016

• 综述 •

A 族链球菌感染与儿童风湿性疾病发病机制研究进展

徐银玉,唐雪梅(重庆医科大学附属儿童医院,国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,儿童感染与免疫罕见病重庆市重点实验室,重庆 400014)

[中图分类号]R725.9

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2024)04-0063-04

Progress of Group A *Streptococcus* Infection and Pathogenesis of Rheumatic Diseases in Children

Xu Yinyu, Tang Xuemei (Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Child Rare Diseases in Infection and Immunity, Chongqing 400014, China)

A 族链球菌(group A *Streptococcus*, GAS)又称化脓性链球菌,是自然界中一种常见的致病菌,可引起多种疾病,包括浅表性感染、侵袭性感染、毒素介导的疾病以及感染后免疫反应性疾病等^[1]。风湿热是 GAS 感染相关免疫性疾病的典型代表,近年来研究发现,GAS 感染还与过敏性紫癜^[2]、川崎病^[3]、幼年特发性关节炎^[4]等多种风湿性疾病发病有一定关联,本文主要就 GAS 感染与儿童风湿性疾病发病机制进行阐述。

1 GAS 感染简述

GAS 是革兰阳性球菌,常定植在人类鼻咽部和皮肤,其主要致病机制^[5]:(1)GAS 的菌体成分及其分泌的多种毒力因子,促使链球菌粘附于宿主细胞表面,侵入宿主组织,破坏宿主防御机制,导致疾病的发生;(2)GAS 的某些抗原作为交叉反应抗原,通过分子模拟机制,触发对宿主组织的自身免疫反应。抗链球菌溶血素 O(anti-streptolysin O, ASO)是机体感染 GAS 后产生的相应抗体,其血清水平一般于感染 1 周后开始上升,3~6 周后达到峰值,常用于 GAS 感染后继发疾病如风湿热的辅助诊断^[1]。

临床上, β -内酰胺类抗生素是治疗 GAS 感染的首选药物。虽然目前未发现对青霉素耐药的 GAS^[6],但最近研究表明,GAS 可能通过青霉素结合蛋白 2x (penicillin binding protein 2x, PBP2x) 基因突变降低对 β -内酰胺类

抗生素的敏感性^[7]。对于青霉素过敏者,大环内酯类和林可酰胺类抗生素是常用的替代药物。自 20 世纪 90 年代以来,我国 GAS 对大环内酯类药物和克林霉素耐药率一直相对较高^[8],原因可能与 GAS 通过 *ermB* 或 *ermA* 亚型 *ermTR* 编码的红霉素核糖体甲基化酶靶点修饰,以及 *mef* 基因编码的主动外排泵对大环内酯类、林可霉素类抗生素产生耐药性有关。此外,GAS 对四环素类耐药的原因主要与核糖体保护基因(如 *tetM*、*tetO*)和外排泵基因(*tetK*)相关^[1]。

GAS 疫苗的开发历史悠久,但至今尚未获批上市。GAS 疫苗研发工作存在许多障碍,包括疫苗可能诱发自身免疫性疾病风险、GAS 血清型众多、缺乏合适 GAS 感染的动物模型进行疫苗评估、GAS 流行病学的复杂性等。

目前 GAS 疫苗主要分为 M 蛋白相关疫苗和非 M 蛋白相关疫苗。全球范围内 M 蛋白相关疫苗主要包括 StreptAnova、StreptInCor、J8/S2 combivax、P * 17/S2 combivax、PMA-P-J8、BP-p * 17-S2 等^[9-10]。其中 StreptAnova 覆盖 30 个 GAS 血清型,于 2020 年已完成 I 期临床试验。试验结果显示其具有良好的耐受性和免疫原性,同时没有诱发自身免疫性疾病的临床证据^[11]。StreptInCor 是来自 M 蛋白 C 末端区域的 55 个氨基酸组成,计划于 2023 年底前开始临床试验。J8/S2 combivax 及 P * 17/S2 combivax 是 M 蛋白抗原表位(J8 和 P * 17)与化脓性链球菌细胞包膜蛋白酶(*Streptococcus pyogenes* cell envelope proteinase, SpyCEP)的 B 细胞表位结合而成,已

基金项目:国家重点研发计划“生育健康及妇女儿童健康保障”重点专项,编号 2021YFC2702003。

作者简介:徐银玉(1998.10-),女,硕士,住院医师,主要从事儿童风湿免疫疾病研究,E-mail: x384324943@163.com。

通信作者:唐雪梅(1969.02-),女,博士,主任医师,主要从事儿童风湿免疫疾病研究,E-mail: tangxuemei2008@163.com。

获加拿大卫生部许可开始启动 I a 期临床试验^[9]。非 M 蛋白相关疫苗的靶抗原包括 A 族碳水化合物、链球菌溶血素 O、C5a 肽酶、精氨酸脱亚胺 (arginine deiminase, ADI)、SpyCEP 等, 几种非 M 蛋白相关疫苗如 Combo4、VAX-A1、Combo5、TeeVax 等目前正处于临床前试验中^[10]。

2 GAS 与风湿热

急性风湿热 (acute rheumatic fever, ARF) 是一种因 GAS 咽部感染后发生的全身结缔组织炎症, 主要累及心脏、关节、皮肤、皮下组织, 其中以心脏损害最为多见和严重, 反复发作可导致永久性心脏瓣膜损伤和风湿性心脏病 (rheumatic heart disease, RHD)。在低收入国家, 风湿热的疾病负担仍然很高^[12]。

风湿热通常继发于 GAS 咽部感染, 而链球菌皮肤感染与 ARF 之间的关系尚有争议, 最近研究表明, GAS 皮肤感染亦可以导致风湿热^[13]。风湿热发病的高峰年龄为 5~15 岁, ≤3 岁婴幼儿可以观察到 GAS 感染^[14], 但导致风湿热罕见^[15], 因此有学者认为需要反复的 GAS 感染“启动”免疫系统, 从而触发 ARF 的发生。Lorenz N 等^[16]研究通过检测血清中 M 蛋白特异性抗体分析既往 GAS 感染, 发现风湿热患者 GAS 感染次数为健康对照儿童的 3 倍, 提示反复 GAS 感染是导致 ARF 发病的重要因素。

目前 GAS 感染导致风湿热的发病机制尚不完全清楚, 分子模拟是目前广泛接受的发病机制之一。GAS 感染后, 粘附并侵入人体咽部或皮肤组织, 导致外周血中 B 细胞和 T 细胞活化。活化的 B 细胞产生针对 M 蛋白和 N-乙酰氨基葡萄糖 (N-acetylglucosamine, GlcNac) 的抗体, 这些抗体可以识别人体中具有相似表位的肌球蛋白、原肌球蛋白、层粘连蛋白、角蛋白、波形蛋白等结构并与之结合, 产生相应组织损伤。抗 GlcNac 抗体与瓣膜内皮结合, 导致血管细胞粘附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 上调, VCAM-1 的上调促使交叉反应性 T 细胞 (主要是 CD4⁺T 细胞) 浸润至瓣膜基质中, Th1、Th17 细胞活化并产生细胞因子, 进而导致瓣膜损伤^[5]。另一种假说^[17]则提出 ARF 的发病机制可能不涉及 GAS 抗原的分子模拟。该假说认为链球菌感染后, 其 M 蛋白 N 末端结构域与内皮下 IV 型胶原蛋白中 CB3 区域结合, 导致 CB3 结构域具有免疫原性, 启动对 IV 型胶原蛋白的自身抗体应答, 导致全身炎症, 这些抗体不会与 M 蛋白发生交叉反应。此外, 研究^[18]发现, GAS 可以激活黏膜相关恒定 T 细胞 (mucosal-associated invariant T cells, MAIT) 参与了 ARF 的发病过程。

抗 GlcNac 抗体与基底节中的神经元及多巴胺受体发生交叉反应, 导致免疫复合物沉积, 激活钙/钙调节蛋白依赖性蛋白激酶 II, 导致多巴胺过度释放, 最终导致舞蹈病^[5]。最近由 Kirvan C A 等^[19]进行的一项包括 23 例儿童的转化试验研究 (10 例 RHD、6 例舞蹈症、7 例 GAS 咽炎), 结果显示, GlcNac 特异性 IgG2 抗体可能是 GAS 感染的免疫后遗症发病初期的重要自身抗体, 有望成为 RHD、舞蹈病以及 ARF 的早期诊断生物标志物。

链球菌感染后反应性关节炎 (post-streptococcal

reactive arthritis, PSRA) 是由链球菌感染介导的变态反应性关节炎, 其症状与风湿性关节炎相似, 但未达到 ARF 的诊断标准。尽管两者有相似之处, 但在病程、潜伏期、关节受累以及非甾体抗炎药的治疗效果等方面存在差异。风湿性关节炎通常在 GAS 感染后 10~28 d 发生, 典型表现为多发性游走性关节炎, 主要影响膝、踝、腕等大关节, 病程通常不超过 3 周, 且对非甾体抗炎药治疗反应良好。相反, PSRA 通常在链球菌感染后 10 d 内发生, 多表现为持续性、进展性、不对称的非游走性多关节炎, 大小关节及中轴关节均可受累, 病程可 >2 个月, 同时非甾体抗炎药的治疗效果欠佳, 加强抗感染治疗可改善症状。此外, 与 ARF 患者相比, PSRA 患者的 C 反应蛋白和红细胞沉降率水平呈轻度升高, 并发心脏炎症也更少见^[20-21]。

3 GAS 与过敏性紫癜 (Henoch-Schönlein purpura, HSP)

HSP 又称 IgA 血管炎, 是主要累及毛细血管和小血管的 IgA 介导的系统性血管炎性疾病。临床特点为非血小板减少性紫癜、关节肿痛、腹痛、肾脏损害等, 是儿童时期最常见的血管炎。紫癜性肾炎 (Henoch-Schönlein purpura nephritis, HSPN) 是继发于 HSP 的肾脏损害, 也是决定 HSP 预后的关键因素。HSP 的具体病因及发病机制尚不十分明确, 但已有研究表明, 多种感染因素如细菌、病毒、支原体等可能参与其发病过程, 其中链球菌感染是儿童 HSP 最常见的感染触发因素之一^[2]。

HSP 的组织学特征是一种以 IgA 为主的免疫复合物沉积在小血管内或周围的白细胞破碎性血管炎。关于 HSP 的发病机制, 目前主要有两种假说。一种是类似于 IgA 肾病的“四重打击”假说^[22], 即循环中半乳糖缺陷型 IgA1 (galactose-deficient IgA1, Gd-IgA1) 增加, 机体产生针对 Gd-IgA1 的 IgG 抗体, 两者结合形成循环免疫复合物, 沉积于肾脏导致免疫炎症。另一种为“新多重打击”学说^[23], 即循环中 IgA1 型抗内皮细胞抗体 (anti-epithelial cell antibodies, ACEA) 水平升高, IgA1-ACEA 与血管内皮细胞结合, 诱导中性粒细胞浸润, 从而导致血管损伤。研究表明 GAS 与 HSP 及 HSPN 存在相关性。Schmitt R 等^[24]研究中对 17 例 HSP 患者进行皮肤和肾脏活检, 发现在 80% 皮肤活检和 54% 肾脏活检中均检测到 IgA 结合的链球菌 M 蛋白的沉积, 证实 GAS 与 HSP 发病相关。Masuda M 等^[25]在 HSPN 患者的肾组织中发现 GAS 抗原——肾炎相关纤溶酶受体 (nephritis associated plasmin receptor, NAPlr)。Chan H 等^[26]对 13 项病例对照研究的 Meta 分析提示, ASO 水平升高 (2 项研究, 347 例患儿, OR=2.17, 95%CI 1.29~3.64) 是 HSP 肾脏受累的危险因素之一。

GAS 诱发 HSP 及 HSPN 的机制尚不清楚, 可能涉及多个方面, 包括细胞免疫、体液免疫、补体、细胞因子等方面。多项研究^[27-30]发现 GAS 感染的 HSP 或 HSPN 患儿血清免疫球蛋白 IgA、IgG 水平更高, C3、C4 水平更低, 提示链球菌感染的 HSP 或 HSPN 患儿存在更严重的体液紊乱及低补体血症, 可能是因为链球菌感染可激活 B 淋巴细胞, 促进免疫球蛋白分泌, 同时通过凝集素途径和替代途径激活补体系统, 导致补体成分的消耗。但是

闫京京等^[31]发现与非链球菌感染的 HSP 相比,链球菌感染的 HSP 血清中 C3、C4 无明显差异。此外,研究^[31-32]发现,GAS 感染的 HSP 患儿外周血中 IL-4、IL-6、IL-10 水平更高,IL-2 水平更低,反映了链球菌感染的 HSP 患者存在更为严重的 T 细胞功能紊乱即 Th1 细胞功能降低, Th2 细胞优势活化。同时 IL-4、IL-6 可以影响 IgA1 的正常糖基化,使 Gd-IgA1 产生增加^[33],推测链球菌感染可能通过调控某些细胞因子水平影响 IgA1 糖基化过程参与 HSP 的发生发展。

GAS 感染与肾脏病理损伤之间的关系存在不同的报道。王紫薇等^[30]发现链球菌感染的 HSPN 患儿的估计肾小球滤过(estimated glomerular filtration rate, eGFR)更低,说明链球菌感染可能会加重 HSPN 儿童的肾损害。肾脏活检是判断肾脏损害程度的金标准,朱佳琳^[29]研究发现,链球菌感染的 HSPN 的病理分级显著高于无感染的 HSPN 患儿,且伴有 C3、C1q、纤维蛋白原沉积更明显,提示链球菌感染可能加重 HSPN 的病理损害,其机制推测可能与链球菌感染后激活补体系统、免疫复合物沉积及炎性细胞浸润等相关。但是 Fan G Z 等^[34]发现,链球菌感染组的 HSPN 的肾脏病理分级及免疫复合物的沉积与非感染组之间没有显著差异,提示 GAS 感染可能不会加重 HSP 的肾脏病理损伤。

4 GAS 与川崎病(Kawasaki disease, KD)

KD 又称皮肤黏膜淋巴结综合征,是一种以全身中小血管炎为主要病变的急性发热出疹性疾病,可并发冠状动脉改变。主要临床表现为发热、口唇黏膜改变、多形性皮疹、颈部非化脓性淋巴结肿大、双侧非渗出性结膜炎、掌跖红斑及指趾端硬肿等。目前 KD 病因不明,感染一直被认为与 KD 发病有关。李瑞燕等^[35]对 12 项研究的 Meta 分析提示,GAS 感染与 KD 的发生有一定的相关性。研究^[3]发现,GAS 产生的超抗原参与 KD 的发病,且 KD 患者的临床表现与超抗原引起的疾病如中毒性休克综合征、猩红热等临床表现相似。超抗原(superantigens, SAg)是一类在极低浓度下即可产生超强的免疫应答的物质,无需抗原呈递细胞的加工处理,可同时与主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) II 和 T 细胞受体结合,激活 T 细胞,释放大量细胞因子如 IL-2、IL-6、TNF- α 等,导致免疫紊乱^[36]。此外,在 KD 患者中,抗肌球蛋白抗体 IgM 型水平升高^[37],且肌球蛋白与 GAS 的 M 蛋白具有相似抗原表位,提示分子模拟机制可能参与 KD 的发病。Min D E 等^[38]研究发现高 ASO 的 KD 患者冠状动脉异常及首次静脉注射免疫球蛋白(IVIG)治疗无反应的发生率更高,提示 KD 伴链球菌感染可能具有更严重的临床特征及预后。

5 GAS 与幼年特发性关节炎(juvenile idiopathic arthritis, JIA)

JIA 是以慢性关节滑膜炎为主要特征,伴有不同程度器官、组织损害的全身性疾病。根据国际风湿病联盟 2001 年提出的分类标准^[39],JIA 分为 7 个亚类:全身型、少关节型、类风湿因子阳性多关节型、类风湿因子阴性

多关节型、银屑病性关节炎、与附着点炎症相关的关节炎(enthesis-related arthritis, ERA)、未分化关节炎等,其中少关节型又分为持续型及扩展型。JIA 的病因、发病机制尚未完全阐明,与大部分风湿性疾病一样,遗传因素、免疫机制和环境暴露之间的相互作用参与了大多数 JIA 的发病。研究^[4]发现细菌如沙门氏菌属、志贺氏菌属、弯曲杆菌属、化脓性链球菌等可能是引起 JIA 的致病因素。目前国内外关于链球菌感染与 JIA 之间的报道尚少。Riise Ø R 等^[40]统计了 173 例新诊断患有有关节炎的儿童中链球菌感染的频率,其中 33 例为 JIA 患儿,9% 的 JIA 患儿伴有链球菌感染。Barash J 等^[41]对 9 例 JIA 患儿进行临床观察,包括 6 例少关节型、1 例全身型、1 例多关节型、1 例扩展型少关节型,发现链球菌感染可能会诱使 JIA 复发。马靖等^[42]将 136 例 ERA 分为 ASO 阳性组、ASO 阴性组,发现 ASO 阳性组中 HLA-B27 和四字征阳性率更高,骶髂关节受累程度更严重,且 ASO 对数与骶髂关节影像改变有弱相关性,提示 GAS 可能在 ERA 骶髂关节破坏的发生发展中起到一定的作用。这些研究结果表明链球菌可能与 JIA 的发生发展存在相关性,但其具体机制尚不清楚,可能是 GAS 荚膜中的透明质酸与人体关节滑膜或胶原蛋白具有相似抗原表位,引起滑膜组织交叉免疫反应导致炎症发生^[43]。此外,GAS 感染后可能会改变细胞内外环境,直接或间接影响 HLA-B27 与抗原肽结合亲和力,促使内质网内及细胞表面 HLA-B27 同源二聚体形成,导致胞内蛋白负荷增加诱发未折叠蛋白反应参与 ERA 发病^[42]。

综上所述,链球菌感染在风湿性疾病如风湿热、HSP、KD、JIA 等的发病过程中起到一定作用,但其确切的致病机制尚未完全清楚,仍需进一步研究,深入了解链球菌感染如何触发或加剧风湿性疾病的发展对于相关疾病的预防和治疗具有重要意义。

参考文献:

- [1] 禹定乐, 卢清华, 尤元海, 等. 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[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2022, 8(21): 1604-1618.
- [2] WANG J J, XU Y, LIU F F, et al. Association of the infectious triggers with childhood Henoch-Schönlein purpura in Anhui Province, China [J]. J Infect Public Health, 2020, 13(1): 110-117.
- [3] NAGATA S. Causes of Kawasaki disease-from past to present [J]. Front Pediatr, 2019, 7: 18. doi: 10.3389/fped.2019.00018.
- [4] ZARIPOVA L N, MIDGLEY A, CHRISTMAS S E, et al. Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches [J]. Pediatr Rheumatol Online J, 2021, 19(1): 135-138.
- [5] CUNNINGHAM M W. Molecular mimicry, autoimmunity, and infection: the cross-reactive antigens of group A streptococci and their sequelae [J]. Microbiol Spectr, 2019, 7(4). doi: 10.1128/microbiolspec. GPP3-0045-2018.
- [6] 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.
- [7] VANNICE K S, RICARDI J, NANDURI S, et al. *Streptococcus pyogenes* PBP2x mutation confers reduced susceptibility to β -Lactam antibiotics [J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(1): 201-204.

- [8] YU D, LIANG Y, ZHENG Y, et al. Clindamycin-resistant *Streptococcus pyogenes* in Chinese children [J]. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21(12): 1631-1632.
- [9] WALKINSHAW D R, WRIGHT M, MULLIN A E, et al. The *Streptococcus pyogenes* vaccine landscape [J]. *NPJ Vaccines*, 2023, 8(1): 16-18.
- [10] WANG J, MA C, LI M, et al. *Streptococcus pyogenes*: pathogenesis and the current status of vaccines [J]. *Vaccines*, 2023, 11(9): 1510-1514.
- [11] PASTURAL É, MCNEIL S A, MACKINNON-CAMERON D, et al. Safety and immunogenicity of a 30-valent M protein-based group A streptococcal vaccine in healthy adult volunteers: a randomized, controlled phase I study [J]. *Vaccine*, 2020, 38(6): 1384-1392.
- [12] CARAPETIS J R, STEER A C, MULHOLLAND E K, et al. The global burden of group A streptococcal diseases [J]. *Lancet Infect Dis*, 2005, 5(11): 685-694.
- [13] OLIVER J, BENNETT J, THOMAS S, et al. Preceding group A *Streptococcus* skin and throat infections are individually associated with acute rheumatic fever: evidence from New Zealand [J]. *BMJ Glob Health*, 2021, 6(12): e007038.
- [14] WU S, PENG X, YANG Z, et al. Estimated burden of group A streptococcal pharyngitis among children in Beijing, China [J]. *BMC Infect Dis*, 2016, 16(1): 452.
- [15] 古洁若, 林智明, 王友莲, 等. 风湿热诊疗规范[J]. *中华内科杂志*, 2023, 62(9): 1052-1058.
- [16] LORENZ N, HO T, MCGREGOR R, et al. Serological profiling of group A *Streptococcus* infections in acute rheumatic fever [J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(12): 2322-2325.
- [17] TANDON R, SHARMA M, CHANDRASHEKHAR Y, et al. Revisiting the pathogenesis of rheumatic fever and carditis [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2013, 10(3): 171-177.
- [18] OZKAYA M, BAYKAN A, CAKIR M, et al. The number and activity of CD3+TCR Vα7.2+CD161+ cells are increased in children with acute rheumatic fever [J]. *Int J Cardiol*, 2021, 333(2): 174-183.
- [19] KIRVAN C A, CANINI H, SWEDO S E, et al. IgG2 rules: N-acetyl-β-D-glucosamine-specific IgG2 and Th17/Th1 cooperation may promote the pathogenesis of acute rheumatic heart disease and be a biomarker of the autoimmune sequelae of *Streptococcus pyogenes* [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1267920. doi: 10.3389/fcvm.2023.1267920.
- [20] BAWAZIR Y, TOWHEED T, ANASTASSIADES T. Post-streptococcal reactive arthritis [J]. *Curr Rheumatol Rev*, 2020, 16(1): 2-8.
- [21] CHUN C, KINGSBURY D J. Poststreptococcal reactive arthritis: diagnostic challenges [J]. *Perm J*, 2019, 23: 18.304. doi: 10.7812/TPP/18.304.
- [22] HASTINGS M C, RIZK D V, KIRYLUK K, et al. IgA vasculitis with nephritis: update of pathogenesis with clinical implications [J]. *Pediatr Nephrol*, 2022, 37(4): 719-733.
- [23] HEINEKE M H, BALLERIN A V, JAMIN A, et al. New insights in the pathogenesis of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein purpura) [J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16(12): 1246-1253.
- [24] SCHMITT R, CARLSSON F, MÖRGELIN M, et al. Tissue deposits of IgA-binding streptococcal M proteins in IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura [J]. *Am J Pathol*, 2010, 176(2): 608-618.
- [25] MASUDA M, NAKANISHI K, YOSHIZAWA N, et al. Group A streptococcal antigen in the glomeruli of children with Henoch-Schönlein nephritis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2003, 41(2): 366-370.
- [26] CHAN H, TANG Y L, LV X H, et al. Risk factors associated with renal involvement in childhood Henoch-Schönlein purpura: a Meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2016, 11(11): e0167346.
- [27] 徐丽, 常欣悦, 陈邦清. 过敏性紫癜患儿链球菌与幽门螺杆菌及肺炎支原体感染临床特征及治疗结局[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(23): 3662-3666.
- [28] CHEN J, WU J G, CHENG Y, et al. Epidemiology and clinical characteristics of Henoch-Schönlein purpura associated with streptococcal infection in 217 children in Hubei Province, China [J]. *Fetal Pediatr Pathol*, 2022, 41(6): 954-961.
- [29] 朱佳琳. 儿童链球菌感染相关的紫癜性肾炎 121 例临床分析[D]. 江苏苏州: 苏州大学, 2022.
- [30] 王紫薇, 李冈, 高慧, 等. 链球菌感染与过敏性紫癜肾炎患儿肾脏损害的相关性[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2022(6): 1-12.
- [31] 闫京京, 张京荣. 链球菌感染致过敏性紫癜患者血清免疫学及炎症指标分析[J]. *白求恩医学杂志*, 2020, 18(4): 346-348.
- [32] 齐海花, 黄占强, 何磊, 等. 链球菌感染对儿童过敏性紫癜 Th1/Th2 失衡及预后的影响[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2020, 34(10): 1131-1133.
- [33] PERSON T, KING R G, RIZK D V, et al. Cytokines and production of aberrantly O-glycosylated IgA1, the main autoantigen in IgA nephropathy [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2022, 42(7): 301-315.
- [34] FAN G Z, LI R X, JIANG Q, et al. Streptococcal infection in childhood Henoch-Schönlein purpura: a 5-year retrospective study from a single tertiary medical center in China, 2015-2019 [J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2021, 19(1): 79.
- [35] 李瑞燕, 李晓辉, 吴泰相. 川崎病与病原微生物关系的 Meta 分析[J]. *临床儿科杂志*, 2013, 31(1): 69-72.
- [36] 董立民, 姚开虎. 链球菌超抗原分类及其生物学作用研究进展[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2022, 8(21): 1674-1677.
- [37] CUNNINGHAM M W, MEISSNER H C, HEUSER J S, et al. Anti-human cardiac myosin autoantibodies in Kawasaki syndrome [J]. *J Immunol*, 1999, 163(2): 1060-1065.
- [38] MIN D E, KIM D H, HAN M Y, et al. High antistreptolysin O titer is associated with coronary artery lesions in patients with Kawasaki disease [J]. *Korean J Pediatr*, 2019, 62(6): 235-239.
- [39] PETTY R E, SOUTHWOOD T R, MANNERS P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001 [J]. *J Rheumatol*, 2004, 31(2): 390-392.
- [40] RIISE Ø R, LEE A, CVANCAROVA M, et al. Recent-onset childhood arthritis--association with *Streptococcus pyogenes* in a population-based study [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2008, 47(7): 1006-1011.
- [41] BARASH J, GOLDZWEIG O. Possible role of streptococcal infection in flares of juvenile idiopathic arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 57(5): 877-880.
- [42] 马靖, 张俊梅, 檀晓华, 等. 链球菌感染在儿童与附着点炎症相关关节炎中的临床意义[J]. *中华风湿病学杂志*, 2022, 26(7): 456-460.
- [43] KARTHIKEYAN G, GUILHERME L. Acute rheumatic fever [J]. *Lancet*, 2018, 392(10142): 161-174.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2024-01-01 修回日期:2024-03-04)