临床研究 文章编号:0253-3626(2010)03-0408-04

重庆地区扁桃体炎患儿 GAS 分离株 emm 分型、红霉素耐药基因与超抗原基因关系研究

黎 敏,罗征秀,何国琴,符 州

(重庆医科大学附属儿童医院呼吸中心,重庆 400014)

【摘 要】目的:分析重庆地区扁桃体炎患儿 A 族链球菌(Group A streptococcus,GAS)分离株 emm 分型、红霉素耐药基因和超抗原基因相关性。方法:收集 2007 年重庆地区扁桃体炎患儿 GAS 分离株 44 株。对 44 株菌株进行 emm 分型,红霉素耐药基因 ermB、ermTR 和 mefA 以及 8 种超抗原基因(ssa、SMEZ、speA、speC、speG、speH、speI、speJ)检测。结果:儿童扁桃体炎 GAS 分离株 emm 分型以 emm12 最多见,共 26 株(占 59.1%);其次为 emm1,共 7 株(占 15.9%);少见的 emm 型为 emm22 有 2 株,emm6 有 2 株,emm3 有 2 株,emm80、emm63、emm102、stG485 和 st1815 分别各有 1 株。44 株 GAS 菌株均检出耐药基因 ermB(100%),33 株检出耐药基因 ermTR(75.0%),3 株检出耐药基因 mefA(6.8%)。44 株菌株均检出 ssa、SMEZ 和 speH 超抗原基因,其余 5 种超抗原基因检出率依次为 speG37 株(84.1%),speC36 株(81.8%),speI28 株(63.6%),speA22 株(50%),speJ7 株(15.9%)。7 株 emm1 菌株有 6 株检出 speA 基因(占 85.7%),26 株 emm12 菌株有 7 株检出 speA 基因(占 26.9%),speA 基因分布在 emm1、emm12 分布中的差异具有统计学意义(P=0.008,<0.05);耐药基因 ermB、ermTR 和 mefA 在不同的 emm 型中分布是随机的,emm 分型和耐药基因之间未发现明显相关性。结论:重庆地区儿童扁桃体炎 GAS 分离株 emm 分型以 emm12 和 emm1 为主;对红霉素的耐药机制以 ermB 编码为主的 23SrRNA 甲基化酶致靶位改变为主;emm 型与大环内酯类抗生素耐药基因分布无明显相关性;speA 超抗原基因分布主要与 emm1 相关。

【关键词】A 族链球菌;红霉素;超抗原;emm 分型

【中国图书分类法分类号】R725.6 【文献标识码】A 【收稿日期】2009-04-21

Emm type, macrolide-resistance genes and superantigen gene profile among GAS isolate from children with pharyngitis in Chongqing

LI Min, et al

(*Department of Respiratory, the Children's Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To analyze emm type, macrolide-resistance genes and superantigen gene profile of GAS isolates from children with pharyngitis in Chongqing. *Methods*: A total of 44 clinical isolates of GAS were obtained from children with pharyngeal diseases in 2007, Chongqing. The macrolide-resistant genotype (ermB, ermTR and mefA) and superantigen gene of group A streptococcal isolates(ssa、SMEZ、speA、speC、speG、speH、speI and speJ)were detected by PCR. Emm types were applied by PCR and sequencing. *Results*: Emm12 was the most common emm type (26 isolates, 59.1%). Emm1 was the second (7 isolates, 15.9%). Emm22 had 2 isolates, emm6 had 2 isolates, emm3 had 2 isolates, and emm80, emm63, emm102, stG485 and st1815 had 1 isolate respectively. All 44 isolates were detected ermB gene (100%), 33 isolates were detected erm TR gene (75.0%), and 3 isolates were detected mefA gene (6.8%). All of the isolates were detected ssa, SMEZ and speH. The detection rates of other superantigen genes were speG (84.1%), spec (81.2%), speI (63.6%), speA (50%)and speJ (15.9%). Six in 7 isolates of emm1 type were detected speA gene (85.7%), and 7 in 26 isolates of emm12 type were detected speA gene (26.9%). The distribution of speA in emm1 and emm12 had a statistically significant difference (P=0.008, <0.05).The distribution of macrolide-resistant genotypes was at random, and had no correlation with emm types. *Conclusion*: The most prevalent emm types in pharyngeal isolates in Chongqing were emm12 and emm1. The macrolide-resistant mechanism was mostly determined by the change of target site in the 23SrRNA methylase encoded by erythromycin resistance methylase B (ermB) genes. Emm type was not apparantly related to macrolide-resistance genes, and the distribution of speA was mainly related to emml.

【Key words】Group A streptococcus; Erythromycin; Superantigen; Emm type

作者介绍:黎 敏(1982-),女,硕士,

研究方向:A 族链球菌的流行病学调查与临床研究。

通讯作者:符 州,男,教授,E-mail: fu-zhou79@yahoo.com.cn。

基金项目:国家科技部 863 项目(编号:2006AA02Z417)。

A 族链球菌（Group A streptococcus，GAS）是引起儿童急性细菌感染性疾病的重要病原菌，主要引起小儿的急性扁桃体炎、猩红热，严重者可引起坏死性筋膜炎、败血症、链球菌中毒休克综合征和链球菌感染后的肾炎。GAS 的致病力与它们的分子结构、活性酶和毒素等许多因素有关。GAS 具有多种的表面结构，其中主要包括 M 蛋白、透明质酸酶和间质结合蛋白，通过间接粘附、定植和侵入人体皮肤粘膜致病[1]。由于 emm 基因（编码 M 蛋白）的 N- 末端具有变异性，目前已经发现了 225 个明确的 emm 型和逐渐增多的亚型[2]。超抗原能够激活人体的免疫刺激反应，其效力是一般抗原的 1 000 倍，因此超抗原被认为是 GAS 感染的重要致病因素[1]。GAS 对红霉素的耐药率的提高已经受到许多国家的重视，对其耐药机制也有了较深入的研究。国外研究发现 GAS emm 分型与耐药基因和超抗原基因密切相关，不同的 emm 型具有不同的耐药和超抗原基因分布[3,4]，目前国内有跨年龄阶层不同 GAS 感染疾病的 GAS 分离株 emm 分型与超抗原关系的研究报道[5]，尚缺乏针对儿童咽部 GAS 感染的 emm 分型与耐药基因和超抗原基因三者相关性的研究报道。本文主要研究儿童扁桃体炎 GAS 分离株 emm 分型、耐药基因和超抗原基因分布特点及三者相关性，阐明重庆地区儿童扁桃体炎 GAS 分离株常见流行克隆，为临床治疗及 GAS 疫苗的研制提供参考。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 菌株来源 2007 年重庆医科大学附属儿童医院收集的 GAS 临床分离株 44 株，均来自急性扁桃体炎患儿。收集扁桃体分泌物接种于 5% 羊血 Mueller-Hinton 琼脂培养平皿，挑选 β 溶血菌落进行杆菌肽检测，阳性株采用 Lancefield 族特异性抗血清分型确定为 GAS。

1.1.2 细菌鉴定 购自 OXIOD 公司链球菌分型诊断试剂盒。

1.1.3 细菌 DNA 提取 购自天根生化科技有限公司细菌 DNA 提取试剂盒。

1.1.4 Taq 酶、dNTP 购自天根生化科技有限公司。

1.1.5 PCR 引物 委托英骏生物技术有限公司合成。

1.2 方法

1.2.1 DNA 模板的制备 用普通羊血培养基复苏、转种冻存细菌，转种后于 35℃，5%CO_2 孵箱培养 18 h，然后用细菌 DNA 提取试剂盒提取 A 族链球菌染色体 DNA。

1.2.2 Emm 分型 Emm 分型参照疾病控制及预防中心（CDC，http://www.cdc.gov/ncidod/biotech/strep/protocols.html）所记录的方法。CDC 中所记录的 Primers 1 and 2(5'-TATTCGC TTAGAAAATTAA-3' and5'-GCAAGTTCTTCAGCTTGTTT-3') 用来扩增 emm 基因的氨基末端的区域。使用专门的 PCR 试剂盒用于扩增 emm 基因。委托上海生工生物工程技术服务有限公司对每个 DNA 产物进行测序。在 CDC 网站（http://www.cdc.gov/ncidod/biotech/strep/doc.htm）进行比对分型。所测得的 emm 序列必须与相应的参考序列至少有 95% 的同源性。

1.2.3 耐药基因的检测 对分离株进行红霉素耐药基因 ermB、ermTR 和 mefA 检测。使用的引物、退火温度和扩增的片段大小如表 1 所示。应用 50 μl PCR 反应体系扩增红霉素耐药基因 ermB、ermTR 和 mefA，包括 2 × HotStart Taq PCR Master-Mix 25 μl，每微升各个成分含量（0.1 U hotStart Taq polymerase /μl，4 种 dNTP 每种 500 μmol/L，20 mmol/L Tris-Hcl（pH 8.3），100 mmol/L KCl，3 mmol/L $MgCl_2$），DNA 模板 4.0 μl，上游引物 2.0 μl（20 pmol/μl），下游引物 2.0 μl（20 pmol/μl），双蒸水 17 μl；PCR 反应条件：预变性 94℃ 5 min，变性 94℃ 30 s，退火 30 s（退火温度如表 1 所示），72℃ 1 min，30 个循环后再延伸 5 min。1.5% 琼脂糖凝胶在 0.5 × TAE 电泳缓冲液中 100 V 电泳 40 min，溴化乙锭染色成像。分别随机抽取 2 株基因扩增阳性菌株的 PCR 产物送至上海生工生物工程技术服务有限公司进行测序分析，确定扩增产物为目的片断。

1.2.4 超抗原基因的检测 PCR 检测 GAS 的超抗原基因。使用的引物，退火温度和扩增的片段大小如表 1 所示。应用 50 μl PCR 反应体系分别扩增 ssa、SMEZ、speA、speC、speG、speH、speI 和 speJ8 种超抗原基因，包括 2 × HotStart Taq PCR MasterMix 25 μl，每微升各个成分含量（0.1 U hotStart Taq poly merase/μl，4 种 dNTP 每种 500 μmol/L，20 mmol/L Tris-Hcl（pH 8.3），100 mmol/L KCl，3 mm $MgCl_2$），DNA 模板 4.0 μl，上游引物 2.0 μl（20 pmol/μl），下游引物 2.0 μl（20 pmol/μl），双蒸水 17 μl；PCR 反应条件：预变性 94℃ 5 min，变性 94℃ 30 s，退火 30 s（退火温度如表 1 所示），72℃ 1 min，30 个循环后再延伸 5 min。1.5% 琼脂糖凝胶在 0.5 × TAE 电泳缓冲液中 100 V 电泳 40 min，溴化乙锭染色成像。分别随机抽取两株基因扩增阳性菌株的 PCR 产物送至上海生工生物工程技术服务有限公司进行测序分析，确定扩增产物为目的片断。

1.2.5 数据统计 采用四表格资料的 χ^2 检验方法对数据进行分析统计。$P<0.05$ 时差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 emm 分型分布特点

44 株 GAS 分离株共发现 10 个 emm 型。emm12 共 26 株，占 59.1%，为最多见的 emm 型；emm1 共 7 株，占 15.9%；少见的 emm 分型有 emm6 为 2 株，emm22 为 2 株，emm3 为 2 株，emm80、emm63、emm102、stG485、st1815 各 1 株。

2.2 耐药基因分布特点

44 株 GAS 分离株均检出 ermB 基因（100%），33 株检出 ermTR 基因（75%），仅 3 株检出 mefA 基因（6.8%），有 3 株菌株（6.8%）检出了 3 种耐药基因。

2.3 超抗原基因分布特点

44 株 GAS 分离株均检出 ssa、SMEZ、speH 基因（100%），

37 株检出 speG 基因(84.1%)，36 株检出 speC 基因(81.8%)，28 株检出 speI 基因(63.6%)，22 株检出 speA 基因(50.0%)，7 株检出 speJ 基因(15.9%)。其中 32 株(72.7%)菌株检测出了不低于 6 种的超抗原基因，22 株(50.0%)检出了 6 种超抗原基因，8 株(18.2%)检出了 7 种超抗原基因，2 株(4.5%)菌株检测出 8 种超抗原基因。

2.4 emm 分型与耐药基因相关性

分析检出较多的 emm12、emm1 菌株与耐药基因的关系发现，emm12 型菌株 ermB、ermTR 和 mefA 检出率分别为 100%、69.2%和 3.8%，emm1 型菌株 ermB 和 ermTR 检出率均为 100%，未检出 mefA 基因。ermTR 基因在 emm1 菌株的检出率高于 emm12 菌株，但差别无统计学意义(P=0.154，>0.05)。见表 2。

2.5 emm 分型与超抗原基因相关性

emm12 型菌株 ssa、SMEZ、speC、speG、speH 和 speI 超抗原基因检出率达 73.1%以上，speA(26.9%)和 speJ(7.7%)检出率较低；emm1 型菌株 ssa、SMEZ、speA、speC、speG、speH 超抗原基因的阳性率达 85.7%以上，speI(57.1%)和 speJ(28.6%)检出率较低。其余 8 个 emm 型因菌株量少不能反映超抗原基因分布特征。speA 基因在 emm12 型检出率为 26.9%，在 emm1 型检出率为 85.7%，speA 超抗原基因检出率在 emm1 型明显高于 emm12 型，经统计学分析 P=0.008(P<0.05)，二者分布差异具有统计学意义。Emm12 和 emm1 的其他超抗原基因分布特点经统计学分析其分布差别不大。见表 3。

3 讨 论

44 株 GAS 临床分离株 emm 分型主要为 emm12 型 26 株(占 59.1%)，emm1 型 7 株(占 15.9%)，提示重庆地区儿童扁桃体炎 GAS 菌株以 emm12 型为主。2001 年意大利罗马报道儿童咽部感染 GAS 主要以 emm12 型为主[6]，2005 年非洲报道儿童咽部感染 GAS 主要以 emm12 和 emm1 为主[7]，与重庆地区儿童扁桃体炎 GAS 流行的 emm 型基本一致的，提示 emm12、emm1 是儿童扁桃体炎主要 emm 型。

尽管 GAS 对青霉素、β－内酰胺类抗生素仍然敏感，但对红霉素的耐药率却逐年上升[8]。GAS 对抗生素的耐药尤其

表 1 用于扩增超抗原基因和耐药基因的引物

Gene	Forword primer(5'~3')	Reverse pimer(5'~3')	Amplicon size (bp)	Annealing temperature (℃)
speA	CTTTATTCTTAGGTATGAAC	CCAAGCCAACTTCACAGATC	523	50
speC	TGTCTTATGAGGCCTCTC	ATCTGATCTAGTCCCTTC	386	50
speG	GATGAAAATTTAAAAGATTTAA	GGGGGGAGAATAGCACTAGT	648	50
speH	CACATATTGATAAGAAAATCTACAGC	GAAATTGAGTTGAGTCTATTCTCTCG	666	59
speI	ATGAGTAGTGTGGGAGTTATTAA	TTATTTATTAAATTTAACTAAG	678	50
speJ	GATAGTGAAAATATTAAAGACG	TTATTTAGTCCAAAGGTAAATATC	630	55
SMEZ	TAGAAGTAGATAATAATTCC	TTAGGAGTCAATTTCTATAT	629	48.5
ssa	GTGCACAATTATTATCGATTAGTG	GGTGAACCTCTATAGCTATAGCTGAAG	723	60
ermB	GAAAAGGTACTCAACCAAATA	AGTAACGGTACTTAAATTGTTTAC	639	54
ermTR	GCATGACATAAACCT TCA	AGG TTA TAA TGA AAC AGA	208	49
mefA	AGTATCATTAATCACTAGTGC	TTCTTCTGGTACTAAAAGTGG	348	56

表 2 emm 分型与耐药基因相关性

Emm 分型	菌株数	ermB	ermTR	mefA
12	26	26	18	1
1	7	7	7	0
3	2	2	1	0
6	2	2	2	1
22	2	2	1	0
63	1	1	1	0
80	1	1	1	0
102	1	1	1	0
st1815	1	1	0	0
stG485	1	1	1	1
合计	44	44	33	3

表 3 emm 分型和超抗原基因分布的关系

Emm 分型	菌株数	ssa	SMEZ	speC	speG	speA	SpeJ	speI	speH
12	26	26	26	19	24	7	2	23	26
1	7	7	7	7	6	6	2	4	7
3	2	2	2	2	1	2	1	0	2
6	2	2	2	1	1	2	0	0	2
22	2	2	2	2	2	1	0	0	2
63	1	1	1	1	1	1	0	1	1
80	1	1	1	1	1	0	0	0	1
102	1	1	1	1	0	1	1	0	1
stG485	1	1	1	1	0	1	1	0	1
st1815	1	1	1	1	1	1	0	0	1
合计	44	44	44	36	37	22	7	28	44

是对大环内酯类的耐药能够增强细菌对宿主的适应能力，是导致治疗失败的主要原因[9]。本研究中 44 株 GAS 菌株均检测出红霉素耐药基因，其中 ermB 基因的检出率为 100%，ermTR 的检出率为 75%，mefA 的检出率为 6.8%，提示目前重庆地区儿童扁桃体炎 GAS 分离株对红霉素耐药主要以 ermB 和 ermTR 基因为主，与国内学者报道 GAS 红霉素耐药基因以 ermB 和 ermTR 为主基本一致[10,11]，而西班牙、芬兰和意大利等国[12-14]报道 GAS 对大环内酯类耐药以 mefA 基因介导的主动外排机制为主，提示不同国家、不同地区 GAS 对红霉素耐药模式和机制存在差异。

本研究发现 speA 检出率为 50%，speC 检出率为 81.8%，两者在儿童咽部 GAS 感染菌株的分布均较高。2002 年美国报道儿童咽部 GAS 感染菌株 speA 检出率为 78%，speC 检出率为 89%[15]，2005 年意大利报道儿童咽部感染 GAS 菌株 speA 检出率为 16.8%，speC 检出率为 55.4%[3]。尽管不同地区超抗原基因的分布有高有底，但是咽部 GAS 感染菌株中 speC 的比例明显高于 speA。有研究证明 GAS 与人咽部细胞共同培养时，GAS 能够正调节和分泌 speC 毒素[16]，提示 speC 在非侵袭性 GAS 感染尤其是咽部感染中分布较高。2007 年意大利研究侵袭性 GAS 感染菌株发现 speA 为 50%，speC 为 47.2%[13]，提示 speA 可能在侵袭性 GAS 感染中分布较高。8 种超抗原基因中，speJ 的检出率仅 15.9%，speJ 的检出率远低于其他 7 种超抗原基因，推测它与 GAS 咽部感染的关系不大，是否与其他部位感染存在相关性需要进一步研究分析。

2003 年意大利 Zampaloni 等报道[4]GAS 耐药表型与 emm 型相关，推测细菌通过 M 蛋白侵袭宿主时增强了细菌获得某种耐药基因决定簇的能力，同时阻碍了其他耐药基因的获得，2005 年 Creti 等[3]研究发现 GAS ermB 耐药基因主要分布在 emm12、emm22 和 emm89 中，而 mefA 基因主要分布在 emm2 和 emm12 中。但是本研究发现儿童扁桃体炎 GAS 耐药基因在不同的 emm 型中分布是随机的，emm 型和耐药基因之间无明显相关性。分析 emm 型和超抗原基因的相关性发现，超抗原基因 ssa、SMEZ 和 speH 检出率与 emm 分型无明显相关性；speA 超抗原基因检出率在 emm1 菌株明显高于 emm12 菌株，二者分布差异具有统计学意义，提示 speA 的分布主要与 emm1 有关。2006 年西班牙报道[14]speA 主要分布在 emm1，emm3 和 emm6 中，与本文研究结果 speA 分布主要在 emm1 菌株基本一致。也有文献报道[3]speA 和 emm1 型与GAS 侵袭性感染密切相关，本研究发现咽部 GAS 分离株speA 分布与 emm1 有关，由此可见 emm1 不仅是咽部感染较常见的 emm 型，也是侵袭性感染常见的 emm 型[7]，推测 emm1 编码 M 蛋白和 speA 编码致热外毒素 A 协同作用于咽部可能仅仅是全身侵袭性感染的开始，如不及时治疗将发展成为侵袭性感染。

综上所述，重庆地区儿童扁桃体炎 GAS 菌株 emm 分型以 emm12，emm1 为主，GAS 对大环内酯类的耐药机制以 ermB 编码为主的 23SrRNA 甲基化酶致靶位改变为主，咽部 GAS 感染菌株中超抗原基因 speC 的分布高于 speA，emm 型与大环内酯类抗生素耐药基因分布无明显相关性，speA 的分布主要与 emm1 有关。

参 考 文 献

[1] Luca-Harari B, Ekelund K, van der Linden M, et al.Clinical and epidemiological aspects of invasive Streptococcus pyogenes infections in Denmark during 2003 and 2004[J].Journal of Clinical Microbiology, 2008, 46(1): 79-86.

[2] Li Z, Sakota V, Jackson D, et al.Array of M protein gene subtypes in 1064 recent invasive group A streptococcus isolates recovered from the active bacterial core surveillance[J].Infect Dis, 2003, 188(10): 1587-1592.

[3] Creti R, Gherardi G, Imperi M, et al.Association of group A streptococcal emm types with virulence traits and macrolide-resistance genes is independent of the source of isolation[J].Journal of Medical Microbiology, 2005, 54(10): 913-917.

[4] Zampaloni C, Cappelletti P, Prenna M, et al. Emm gene distribution among erythromycin-resistant and -susceptible Italian isolates of Streptococcus pyogenes[J].Journal of Clinical Microbiology, 2003, 41(3): 1307-1310.

临床研究 文章编号：0253-3626(2010)03-0412-03

IL-2 与 IL-10 浓度变化对 Graves 病治疗效果的预测

李春北

（四川攀枝花市中心医院内分泌科，攀枝花 617067）

【摘 要】目的：探讨 IL-2 和 IL-10 变化对 Graves 病（Graves disease，GD）治疗转归的影响。方法：以 2007 年 1 月至 2008 年 12 月入我院治疗的 GD 患者 72 例，分别于治疗前及治疗后 5 月检测 IL-2 和 IL-10 及甲状腺素水平，评价 IL-2 和 IL-10 水平与治疗转归的关系。结果：72 例 GD 患者甲亢未控制者 21 例，甲亢控制者 35 例，早发性甲减者 16 例。IL-2 在甲亢未控制者水平最高，甲亢控制者次之，而早发性甲减者最低（$P<0.05$）；IL-10 水平则成反变趋势（$P<0.05$）。治疗后甲亢未控制者治疗后 IL-2 升高，甲亢控制者 IL-2 基本不变，而早发性甲减者 IL-2 下降（$P<0.05$）；IL-10 水平也成反变趋势（$P<0.05$）。IL-2/IL-10 水平在甲亢控制者水平最高，甲亢控制者次之，而早发性甲减者最低（$P<0.05$）；而治疗前后 IL-2/IL-10 水平基本相当（$P>0.05$）。结论：IL-2/IL-10 比值越高甲亢越难控制，比值越低越易产生甲减；IL-2/IL-10 是较好的 GD 治疗效果预测指标。

【关键词】Graves 病；细胞因子；IL-2；IL-10；疗效

【中国图书分类法分类号】R589.9 【文献标识码】A 【收稿日期】2009-07-29

Detecting IL-2 and IL-10 to predicate treatment outcome for Graves disease

LI Chun-bei

(*Department of Endocrinology, the Central Hospital of Panzhihua*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the IL-2 and IL-10 changes impact of treatment outcome in Graves disease (GD). *Methods*: From January 2007 to December 2008, 72 cases of patients with GD in our hospital were detected IL-2 and IL-10 and thyroid hormone levels before and after treatment respectively, the relationship between the IL-2 and IL -10 level with prognosis was evaluated. *Results*: There are 21 cases of GD in patients with uncontrolled hyperthyroidism, 35 cases with hyperthyroidism control, 16 cases of early-onset hypothyroidism. The level of IL-2 in uncontrolled hyperthyroidism were the highest, followed by hyperthyroidism control, and in early-onset hypothyroidism were the lowest ($P<0.05$); IL-10 levels into the trend of anti-change ($P<0.05$). After treatment, IL-2 increased

作者介绍：李春北（1963-），男，副主任医师，研究方向：糖尿病的诊治。

[5] Jing H B, Ning B A, Hao H J, et al. Epidemiological analysis of group A streptococci recovered from patients in China[J]. J Med Microbiol, 2006, 55(8): 1101-1107.

[6] Dicuonzo G, Gherardi G, Lorino G, et al. Group A streptococcal genotypes from pediatric throat isolates in Rome, Italy[J]. Journal of Clinical Microbiology, 2001, 39(5): 1687-1690.

[7] Tewodros W, Kronvall G. M protein gene (emm type) analysis of group A beta-hemolytic streptococci from Ethiopia reveals unique patterns[J]. Journal of Clinical Microbiology, 2005, 43(9): 4369-4376.

[8] Albertí S, García-Rey C, Domínguez MA, et al. Survey of emm Gene sequences from pharyngeal Streptococcus pyogenes isolates collected in Spain and their relationship with erythromycin susceptibility[J]. Journal of Clinical Microbiology, 2003, 41(6): 2385-2390.

[9] Freeman A F, Shulman S T. Macrolide resistance in group A streptococcus[J]. Pediatr Infect Dis J, 2002, 21(12): 1158-1160.

[10] 肖永红，刘 健，王 哲，等. 酿脓链球菌对大环内酯类抗菌药物耐药表型与基因型研究[J]. 中国抗生素杂志，2007，32(4)：855-856.

[11] 马耀玲，杨永弘，梁云梅，等. A 群 β-溶血性链球菌药敏试验及大环内酯类抗生素耐药基因检测[J]. 中国感染与化疗杂志，2008，8(5)：338-342.

[12] Kataja J, Huovinen P, Skurnik M Seppälä H. Erythromycin resistance genes in group A streptococci in Finland[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1999, 43(1): 48-52.

[13] Creti R, Imperi M, Baldassarri L, et al. emm types, virulence factors, and antibiotic resistance of invasive Streptococcus pyogenes isolates from Italy: What has changed in 11 years[J]? Journal of Clinical Microbiology, 2007, 45(7): 2249-2256.

[14] Rivera A, Rebollo M, Miro E, et al. Superantigen gene profile, emm type and antibiotic resistance genes among group A streptococcal isolates from Barcelona, Spain[J]. Journal of Medical Microbiology, 2006, 55(8): 1115-1123.

[15] Haukness HA, Tanz RR, Thomson RB Jr, et al. The heterogeneity of endemic community pediatric group a streptococcal pharyngeal isolates and their relationship to invasive isolates[J]. Infect Dis, 2002, 185(7): 915-920.

[16] Broudy TB, Pancholi V, Fischetti VA. Induction of lysogenic bacteriophage and phage-associated toxin from group A streptococci during coculture with human pharyngeal cells[J]. Infect Immun, 2001, 69(3): 1440-1443.

（责任编辑：冉明会）