

## 儿童A族链球菌感染中毒性休克综合征的研究进展

王红玉<sup>1</sup> 综述 周维<sup>2</sup> 黄丽素<sup>1</sup> 审校

(1. 浙江大学医学院附属儿童医院感染科/儿童少年健康与疾病国家临床医学研究中心, 浙江杭州 310052;  
2. 浙江大学医学院附属儿童医院肾内科/儿童少年健康与疾病国家临床医学研究中心, 浙江杭州 310052)

**[摘要]** 儿童链球菌中毒性休克综合征是一种由链球菌感染引发的严重并发症, 临床表现以急性休克和多器官功能障碍为主要特征。该病病情危重、病死率高, 早期诊断和治疗是改善预后的关键。儿童群体患病后致死风险更高, 且其发病机制复杂。该文旨在综述儿童A群链球菌感染所致链球菌中毒性休克综合征的发病机制及诊疗进展, 以期改善临床预后、降低病死率提供参考。 [中国当代儿科杂志, 2026, 28 (1): 120-127]

**[关键词]** 链球菌中毒性休克综合征; A族链球菌; 治疗; 儿童

### Research progress on toxic shock syndrome due to group A *Streptococcus* infection in children

WANG Hong-Yu, ZHOU Wei, HUANG Li-Su. Department of Infectious Diseases, Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine/National Clinical Research Center for Children and Adolescents' Health and Diseases, Hangzhou 310052, China (Huang L-S, Email: lisuhuang@zju.edu.cn)

**Abstract:** Streptococcal toxic shock syndrome in children is a severe complication of group A *Streptococcus* infection, characterized by acute shock and multiple organ dysfunction. It is a critical illness with high mortality, and early diagnosis and treatment are key to improving prognosis. Children with this syndrome have a higher risk of death, and the pathogenesis is complex. This review summarizes the pathogenesis and recent advances in the diagnosis and treatment of streptococcal toxic shock syndrome caused by group A *Streptococcus* infection in children, aiming to improve clinical outcomes and reduce mortality. [Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2026, 28(1): 120-127]

**Key words:** Streptococcal toxic shock syndrome; Group A *Streptococcus*; Treatment; Child

链球菌中毒性休克综合征 (streptococcal toxic shock syndrome, STSS) 是一种急性、严重的毒素介导性疾病。STSS的病因主要涉及细菌入侵、毒素释放及宿主免疫反应异常。链球菌释放的毒素可过度激活宿主免疫系统, 引发“细胞因子风暴”, 进而导致多器官功能障碍和休克。STSS通常由A族链球菌 (group A *Streptococcus*, GAS) 引起, 但也可能由其他组溶血链球菌导致。近年来, 由B族链球菌和G族链球菌致病的报道也日益增多<sup>[1-4]</sup>。本文针对GAS所致STSS的最新研究进展作一综述。

### 1 发病率及死亡率

STSS的发病率相对较低, 但其致死率高达30%~70%<sup>[5]</sup>。儿童GAS侵袭性感染的发病率约为每年1~3例/10万人, 1岁以下婴儿的发病率甚至更高, 每年3~5例/10万人<sup>[6]</sup>。在儿童侵袭性GAS感染病例中, 5%~15%会发展为STSS<sup>[7]</sup>。目前尚无针对链球菌的疫苗, 因此抗生素治疗至关重要。尽管GAS的抗菌药物耐药性总体低于其他病原体, 但其仍是全球范围内感染相关死亡的主要原因之一<sup>[8]</sup>。

[收稿日期] 2025-03-24; [接受日期] 2025-09-16

[作者简介] 王红玉, 女, 硕士研究生, 主治医师。

[通信作者] 黄丽素, 女, 主任医师。Email: lisuhuang@zju.edu.cn。

## 2 高危因素

儿童与成人发生 GAS 侵袭性感染的危险因素存在差异。儿童的常见危险因素包括水痘、上呼吸道感染（如咽扁桃体炎）、皮肤创伤、手术以及非甾体抗炎药的使用等<sup>[9-10]</sup>。一项针对成人的研究发现，侵袭性 GAS 感染的相关危险因素包括轻微创伤（如导致血肿、瘀斑、肌肉拉伤）、病毒感染（如流感、水痘）、使用非甾体抗炎药、近期手术、烧伤、肥胖、恶性肿瘤、免疫抑制（如使用皮质类固醇）、糖尿病、心脏疾病等<sup>[11]</sup>。

## 3 发病机制

### 3.1 链球菌的分类及其致病性

链球菌是一类革兰氏阳性球菌，根据溶血特性和细胞壁抗原的不同，主要分为 A、B、C、D、G 等多个群体。其中，GAS 是导致儿童 STSS 的主要病原体<sup>[12]</sup>。GAS 拥有多种致病因子，包括 M 蛋白、透明质酸荚膜及多种外毒素，这些因子协同作用，可导致宿主免疫系统过度反应和组织损伤<sup>[13]</sup>。此外，链球菌还能通过产生超抗原（如链球菌毒素 A）激活大量 T 细胞，诱发广泛免疫反应和细胞因子风暴，进一步加重病情并导致休克<sup>[14]</sup>。

链球菌通过黏附、侵袭及免疫逃逸等机制，成功在宿主体内定植并引发严重感染。

### 3.2 链球菌毒素的作用机制

STSS 的发病机制尚未完全明确，链球菌的致病性与其表面抗原、细胞外毒素及免疫逃逸机制密切相关（图 1）<sup>[15]</sup>。链球菌产生的外毒素在 STSS 发病中起关键作用。化脓性链球菌的主要超抗原外毒素包括链球菌热原外毒素 A、B、C 及链球菌超抗原 A<sup>[16]</sup>。此外，链球菌还分泌毒力因子以促进感染和逃避免疫系统清除，例如链球菌溶血毒素 O 和 S 可破坏宿主细胞，导致组织损伤和炎症反应<sup>[17]</sup>。细菌 T 细胞超抗原（superantigen, SA<sub>g</sub>）是一类微生物外毒素家族，可同时激活大量 T 细胞；其通过调控 T 细胞免疫反应，在 STSS 和猩红热等人类疾病中的核心作用已得到公认<sup>[14]</sup>。GAS 产生的超抗原毒素 A 和 C 可绕过正常抗原呈递过程，非特异性激活大量 T 细胞，诱发细胞因子风暴（如炎症小体、白细胞介素-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$  等），从而导致严重的多器官衰竭<sup>[18-20]</sup>。此外，GAS 分泌的因子通过 Gasdermin 激活直接诱导皮肤坏死，并借助复杂的免疫逃避策略维持在人体血液中的存活和复制<sup>[19]</sup>。M 蛋白作为化脓性链球菌的重要毒力因子，亦是多种候选疫苗的靶抗原<sup>[21]</sup>。上述毒素的协同作用是 STSS 发病的关键机制。

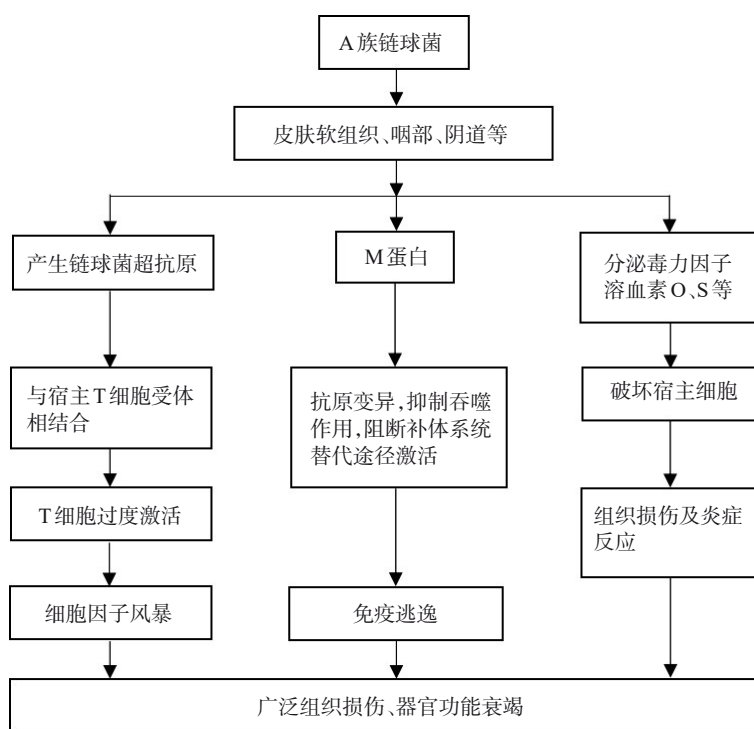


图 1 A 族链球菌感染中毒性休克综合征的发病机制示意图<sup>[15]</sup>

### 3.3 免疫逃避机制

GAS 引发疾病的能力取决于其破坏宿主防御、逃避免疫监视的能力。GAS 已进化出多种机制靶向宿主免疫球蛋白 G 的结构和功能，以规避抗体介导的免疫反应<sup>[22]</sup>。GAS 可侵入上皮细胞、内皮细胞及吞噬细胞，同时逃避免疫系统的先天免疫应答，包括吞噬作用、选择性自噬、轻链 3 相关吞噬作用及炎症反应等<sup>[23]</sup>。M 蛋白在 GAS 的免疫逃避策略中至关重要，主要通过两种关键机制抑制补体系统功能。研究发现，GAS 还可通过表面相关 S 蛋白捕获红细胞片段，该机制通过将 GAS 调理素靶标隐藏于天然宿主细胞成分中帮助 GAS 生存，从而有效地将细菌与宿主免疫系统分开。S 蛋白的存在对维持 GAS 毒力至关重要，其缺失会导致毒力降低，并影响针对病原体的免疫记忆的形成<sup>[24]</sup>。

## 4 临床表现

STSS 的临床表现复杂且严重，通常包括急性发热、低血压、皮疹及多脏器功能障碍<sup>[7]</sup>。典型

症状包括突发高热、寒战、恶心、呕吐、腹泻及肌肉疼痛。皮疹多为弥漫性红斑，与猩红热皮疹相似，通常在 1~2 周后可能出现脱皮。一项回顾性研究发现，约 48% 的患者无皮疹表现，约 40% 的患者存在精神状态改变<sup>[25]</sup>。此外，患者还可能出现意识模糊、昏迷、休克等严重症状。临床上，医生需高度警惕上述症状，尤其对于既往健康的儿童突发此类表现时。当患儿出现发热、快速进展的休克、意识改变，且伴有软组织感染时，应考虑 STSS 的可能性。早期识别和干预对降低病死率至关重要。新生儿和年幼婴儿感染后的早期表现往往不典型，这类患儿可能发热或体温正常；因此，需警惕体温过低或体温正常的年幼婴儿和儿童感染进展为 STSS<sup>[26]</sup>。GAS 感染最常见的侵入途径为皮肤、阴道及咽部黏膜。轻微创伤是引起 STSS 的常见原因，在皮肤感染的情况下，既往损伤或受伤区域可成为 GAS 穿透真皮屏障的通道，患者局部出现红肿、瘀斑及皮肤坏死，1~3 d 内可能发生深部感染<sup>[27]</sup>。STSS 还需与其他休克综合征进行鉴别，见图 2<sup>[28]</sup>。

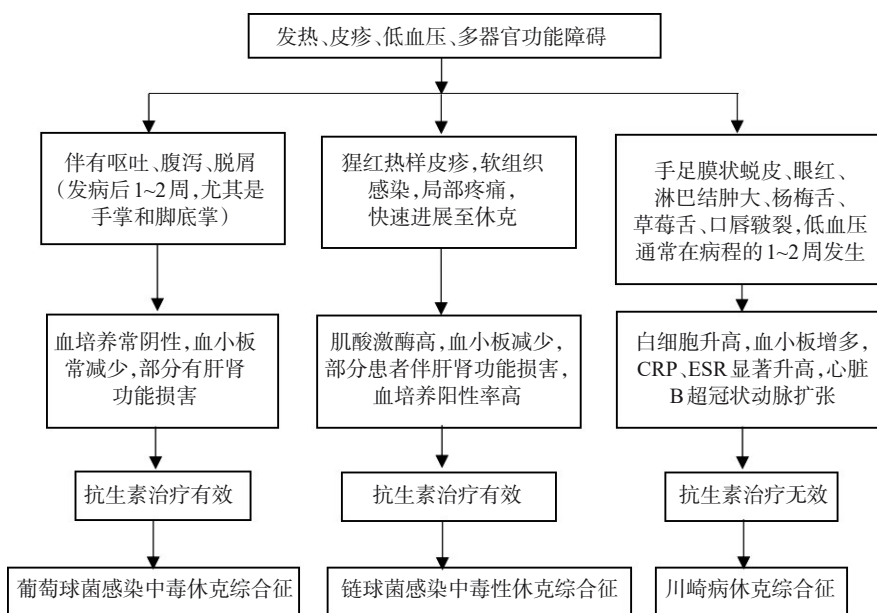


图 2 A 族链球菌感染中毒性休克综合征鉴别流程图<sup>[28]</sup> [CRP] C 反应蛋白; [ESR] 红细胞沉降率。

## 5 实验室检查与影像学评估

实验室检查在儿童链球菌感染 STSS 的诊断中具有关键作用。目前，GAS 感染的诊断主要依据细菌培养，但该方法耗时较长；对于急性 GAS 感染，病原学诊断还可采用核酸检测、快速抗原检

测。常规血液检查可能显示白细胞增多或减少、血小板减少及肝功能异常。日本一项全国性观察研究发现，白细胞计数  $<4 \times 10^9/L$  和肌酸激酶  $\geq 300 U/L$  是预测 STSS 的相关生物标志物<sup>[29]</sup>。C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 和前降钙素原通常显著升高<sup>[30]</sup>，提示存在严重炎症反应。一项回

回顾性研究显示, STSS 死亡患者 CRP 浓度与幸存者比较差异无统计学意义<sup>[31]</sup>, 这提示 CRP 水平不能作为 STSS 患者的预后预测指标。Torimitsu 等<sup>[27]</sup>对 STSS 死亡患者的尸检研究发现, 所有患者的 CRP 均升高, 而前降钙素原并未升高。影像学评估手段(如胸部 X 线、腹部超声)有助于评估 STSS 患者的多脏器受累情况, 其中胸部 X 线可辅助识别肺炎等肺部受累表现, 腹部超声可协助判断腹膜炎等腹腔脏器病变。当存在软组织感染时, 磁共振检查的诊断价值可能优于 CT 检查。综合上述检查结果, 有助于全面评估病情并制定针对性治疗策略。

## 6 诊断标准

STSS 的诊断标准由美国疾病控制与预防中心于 20 世纪 80 年代提出, 并于 2011 年修订。儿童链球菌感染 STSS 的诊断需结合临床表现和实验室检查结果, 确诊病例需满足以下条件<sup>[32-33]</sup>。(1) 从患者无菌部位分离出化脓性链球菌。(2) 低血压(收缩压低于对应年龄的第 5 个百分位数)。(3) 多器官受累, 且符合以下 2 项或 2 项以上特征。①肾功能损害: 血肌酐值 $\geq$ 对应年龄正常上限的 2 倍; 若患者已有肾脏疾病, 则较基线水平升高 $\geq 2$  倍; ②凝血功能障碍: 血小板 $\leq 100 \times 10^9/L$ , 或存在弥散性血管内凝血(定义为凝血时间延长、纤维蛋白原水平降低及纤维蛋白降解产物阳性); ③肝脏受累: 谷丙转氨酶、谷草转氨酶或总胆红素水平 $\geq$ 对应年龄正常上限的 2 倍; 若患者已有肝脏疾病, 则较基线水平升高 $\geq 2$  倍; ④急性呼吸窘迫综合征; ⑤红斑性黄斑皮疹(可能伴随脱屑); ⑥软组织坏死(如坏死性筋膜炎、肌炎或坏疽); ⑦神经系统症状: 存在定向障碍或意识水平改变, 且无局部神经症状(无发热和低血压时)。疑诊病例为从非无菌部位(如口咽、痰液、阴道、手术部位等)分离出 GAS。目前 STSS 的诊断仍面临挑战, 部分临床特征(如低血压)可能呈短暂性发作, 而部分特征(如皮疹)可能缺失。由于 STSS 与脓毒性休克、侵袭性 GAS 疾病在临床表现上存在共性(如低血压伴多器官衰竭、无菌部位 GAS 培养阳性), 临床常将 STSS 病例归入后 2 类疾病范畴。数据显示, STSS 实际发病率可能为当前诊断数量的 5.3 倍<sup>[34]</sup>。

## 7 STSS 的治疗现状

### 7.1 支持性治疗

首先, 必须及早发现疾病并立即启动复苏治疗。器官支持和对症治疗与其他脓毒性休克病例相似, 必要时使用液体复苏、早期使用血管加压药、气管插管、机械通气、肾脏替代疗法。

### 7.2 杀菌抗生素治疗

抗生素治疗是 STSS 治疗的基础, 常用药物包括青霉素、克林霉素和万古霉素。 $\beta$ -内酰胺类药物仍是 GAS 感染的一线治疗药物。一项研究显示, GAS 菌株对青霉素、氨苄西林、利奈唑胺、万古霉素和替加环素的敏感性为 100%<sup>[35]</sup>。另一项研究报告, 头孢曲松和万古霉素对 GAS 的体外药敏敏感性分别为 95.9% 和 91.8%<sup>[36]</sup>。但鉴于青霉素对 GAS 的敏感性普遍极高, 且其临床疗效确切, 因此, 目前仍然推荐以青霉素为基础的方案用于治疗 STSS<sup>[37]</sup>。儿童 STSS 病例对氨苄青霉素表现出高度敏感性, 对克林霉素和红霉素表现出高度耐药性, 故应避免使用大环内酯类药物。临床中常使用超广谱和特殊级抗生素, 但研究表明其有效率低于含青霉素的治疗方案<sup>[26]</sup>。

### 7.3 抗毒抗生素治疗

克林霉素和利奈唑胺等蛋白质合成抑制剂类抗生素, 可通过抑制细菌蛋白质(包括外毒素)的合成, 从而减少毒素产生。与青霉素相比, 克林霉素具有更强的组织渗透性和更长的抗生素后效应, 且能抑制侵袭性酶及外毒素合成, 因此推荐将其作为  $\beta$ -内酰胺类抗生素的辅助治疗药物, 以降低病死率<sup>[38]</sup>。近年来, 克林霉素耐药率持续上升, 使其可能不再作为首选辅助抗毒类抗生素。近期研究发现, 链球菌对大环内酯类和克林霉素的耐药性已普遍存在, 尤其是在亚洲<sup>[39]</sup>。2013—2022 年的监测数据显示, 美国 10 个州中的侵袭性 GAS 菌株中, 对大环内酯类和克林霉素不敏感的分株从 2013 年的 12.7% 升至 2022 年的 33.1%<sup>[40]</sup>。克林霉素的耐药性主要由红霉素抗性甲基化酶基因介导的核糖体 RNA 甲基化和抗生素外排泵 *mef* 基因引起<sup>[41-42]</sup>。一项研究评估了不同抗生素组合治疗 STSS 的效果, 结果显示, 青霉素联合克林霉素及静脉注射免疫球蛋白可显著提高治疗成功率<sup>[26]</sup>。目前抗毒抗生素的最佳用药疗程尚未明确。利奈唑胺是极具潜力的

替代辅助药物，其作用机制与克林霉素相似，且体外实验证实其可实现与克林霉素相近的 GAS 毒力因子衰减效果<sup>[43]</sup>。对于克林霉素耐药的 GAS 菌株，临床医生可以考虑使用利奈唑胺<sup>[44-45]</sup>。

#### 7.4 免疫治疗

近年来，静脉注射免疫球蛋白（intravenous immunoglobulin, IVIG）等免疫治疗在 STSS 治疗中的应用逐渐受到关注，部分专家推荐将 IVIG 作为 STSS 的辅助治疗手段，主要基于实验室数据显示其可能有益，包括中和超抗原和增强细菌清除<sup>[46-47]</sup>。尽管目前对此存在争议，但多数文献仍建议采用该方案。其可通过抗炎、免疫调节（如激活固有免疫、阻断 SA<sub>g</sub>）发挥作用<sup>[48]</sup>，且能显著降低病死率与并发症的发生率<sup>[49]</sup>。然而，IVIG 的最佳给药剂量与时机尚无充分数据支持，急性感染期给药剂量相关研究的匮乏也导致不同研究的给药剂量存在差异。在 Darenberg 等<sup>[50]</sup>的试验中，给药方案为第 1 天 1 g/kg，第 2 天和第 3 天各 0.5 g/kg；Kaul 等<sup>[51]</sup>报道的最高给药剂量为 2 g/kg。近期临床试验发现，在大多数情况下，25 g 免疫球蛋白已足以实现对 GAS 超抗原活性的血浆中和，因此推荐 IVIG 给药方案为第 1 天 0.5 g/kg 体重（或至少 25 g），之后每日 25 g，持续 1~2 d<sup>[52]</sup>。

#### 7.5 最新抗毒力策略

GAS 中抗生素耐药性的日益流行，亟需改变

现有治疗策略。对抗毒力剂的探索成为极具前景的研究方向，其通过靶向控制毒力因子表达的调节机制来对抗感染，可降低化脓性链球菌的毒力<sup>[53]</sup>。AR-12 是一种吡唑衍生物，已有研究报道其可抑制病毒、细胞内细菌及真菌的感染。体外实验结果表明，AR-12 能剂量依赖性地抑制 GAS 的生长<sup>[5]</sup>。在小鼠模型中应用链球菌溶血素 O 或 M 蛋白的单克隆抗体，可降低流感 GAS 混合感染的发病率，因此进一步开发靶向 M 蛋白或链球菌溶血素 O 的抗体，可能成为治疗侵袭性 GAS 疾病的有效辅助手段<sup>[54]</sup>。

### 8 未解难题及未来方向

尽管在儿童链球菌感染所致 STSS 的研究领域已取得显著进展，但仍存在诸多未解难题。GAS 感染造成的全球疾病负担很高，目前尚无获得许可的针对性疫苗。传统的培养方法存在诊断延迟的潜在问题，超抗原快速检测技术的临床转化亟待推进。随着抗生素耐药性的增加，亟需开发新型抗菌剂。为降低 STSS 的发病率和病死率，早期诊断和联合治疗（β-内酰胺类抗生素、克林霉素和静脉注射免疫球蛋白）必不可少<sup>[55]</sup>。目前 STSS 治疗药物的比较详见表 1<sup>[5, 53, 56]</sup>。

表 1 A 族链球菌感染中毒性休克综合征的治疗药物的比较<sup>[5, 53, 56]</sup>

药物类别	药物名称	剂量	作用机制	指南推荐
一线抗生素	青霉素	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	抑制细菌细胞壁的合成, 从而达到杀菌作用	推荐
	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	抑制细菌蛋白质合成	推荐
二线抗生素	头孢曲松	50 mg/ (kg·次), q12 h~q24 h, 最大剂量 2 g/d	抑制细菌细胞壁的合成, 从而达到杀菌作用	对青霉素过敏者选用
	万古霉素	45 mg/ (kg·d), q8 h, 疗程至少 14 d	抑制细菌细胞壁的合成, 从而达到杀菌作用	对 β 内酰胺类抗菌药物过敏者选用
	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	抑制细菌蛋白质合成, 减少 GAS 毒力因子产生	目前临床证据有限, 主要用于替代克林霉素耐药者
免疫疗法	IVIG	第 1 天使用 1 g/kg, 然后在第 2 天和第 3 天使用 0.5 g/kg 或第 1 天 0.5 g/kg (至少 25 g), 然后 25 g/d, 再持续用 1~2 d 或 2 g/kg	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	目前仍存在争议
吡唑衍生物	AR-12	1 期临床试验 10 mg/kg	抑制 GAS 的生长, 还能减少细菌的核酸和蛋白质合成, 进而导致细菌死亡	目前正处于临床试验

注: [IVIG] 静脉注射免疫球蛋白; [GAS] A 族链球菌。

综上所述,未来的研究应进一步深入探讨其发病机制,开发更精准的诊断工具和有效的治疗方法。此外,开展多中心协作研究将有助于制定标准化的诊治指南,从而进一步改善临床预后并降低病死率。

作者贡献声明:王红玉负责文献检索及撰写文稿;周维和黄丽素负责文章修改及审校。

利益冲突声明:所有作者声明无利益冲突。

### [参 考 文 献]

- [1] Ikebe T, Okuno R, Uchitani Y, et al. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus agalactiae* isolates in nonpregnant adults with streptococcal toxic shock syndrome in Japan in 2014 to 2021[J]. *Microbiol Spectr*, 2023, 11(2): e0498722. PMID: 36786620. PMCID: PMC10100893. DOI: 10.1128/spectrum.04987-22.
- [2] Kawai S, Miyoshi-Akiyama T, Katano H, et al. Invasive *Streptococcus agalactiae* (group B *Streptococcus*) infection with toxic shock-like syndrome: a report of a fatal non-pregnant case and a review of the literature[J]. *J Infect Chemother*, 2024, 30(1): 71-76. PMID: 37716644. DOI: 10.1016/j.jiac.2023.09.003.
- [3] Rajack F, Medford S, Ramadan A, et al. Emerging infection: streptococcal toxic shock-like syndrome caused by group B *Streptococcus* (GBS), *Streptococcus agalactiae*[J]. *Autops Case Rep*, 2024, 14: e2024497. PMID: 39021470. PMCID: PMC11253910. DOI: 10.4322/acr.2024.497.
- [4] Matsuoka N, Kimura T, Endo Y, et al. Streptococcal toxic shock syndrome due to invasive coloproctitis caused by group G *Streptococcus*: a case report and literature review[J]. *Cureus*, 2023, 15(11): e48589. PMID: 38084186. PMCID: PMC10710542. DOI: 10.7759/cureus.48589.
- [5] Tsao N, Chang YC, Hsieh SY, et al. AR-12 has a bactericidal Activity and a synergistic effect with gentamicin against group A *Streptococcus*[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11617. PMID: 34769046. PMCID: PMC8583967. DOI: 10.3390/ijms222111617.
- [6] 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. PMID: 27105747. PMCID: PMC5776658. DOI: 10.1093/cid/ciw248.
- [7] Cascais I, Losa A, Correia C, et al. Toxic shock syndrome: eighteen years of experience in a pediatric intensive care unit[J]. *Cureus*, 2024, 16(1): e52898. PMID: 38406070. PMCID: PMC10891456. DOI: 10.7759/cureus.52898.
- [8] Johnson AF, LaRock CN. Antibiotic treatment, mechanisms for failure, and adjunctive therapies for infections by group A *Streptococcus*[J]. *Front Microbiol*, 2021, 12: 760255. PMID: 34803985. PMCID: PMC8601407. DOI: 10.3389/fmicb.2021.760255.
- [9] 国家儿童感染与过敏性疾病监测中心,福棠儿童医学发展研究中心,北京市儿科质控中心,等.儿童侵袭性A族链球菌疾病诊断专家共识(2025)[J].*中华儿科杂志*, 2025, 63(3): 238-242. PMID: 39979097. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20240831-00618.
- [10] Mariani F, Gentili C, Pulcinelli V, et al. State of the art of invasive group A *Streptococcus* infection in children: a scoping review of the literature with a focus on predictors of invasive infection[J]. *Children (Basel)*, 2023, 10(9): 1472. PMID: 37761433. PMCID: PMC10528266. DOI: 10.3390/children10091472.
- [11] Factor SH, Levine OS, Schwartz B, et al. Invasive group A streptococcal disease: risk factors for adults[J]. *Emerg Infect Dis*, 2003, 9(8): 970-977. PMID: 12967496. PMCID: PMC3020599. DOI: 10.3201/eid0908.020745.
- [12] Shepherd FR, Davies K, Miners KL, et al. The superantigens SpeC and TSST-1 specifically activate TRBV12-3/12-4<sup>+</sup> memory T cells[J]. *Commun Biol*, 2023, 6(1): 78. PMID: 36670205. PMCID: PMC9854414. DOI: 10.1038/s42003-023-04420-1.
- [13] Castro SA, Dorfmueller HC. A brief review on group A *Streptococcus* pathogenesis and vaccine development[J]. *R Soc Open Sci*, 2021, 8(3): 201991. PMID: 33959354. PMCID: PMC8074923. DOI: 10.1098/rsos.201991.
- [14] Tuffs SW, Dufresne K, Rishi A, et al. Novel insights into the immune response to bacterial T cell superantigens[J]. *Nat Rev Immunol*, 2024, 24(6): 417-434. PMID: 38225276. DOI: 10.1038/s41577-023-00979-2.
- [15] Bergsten H, Nizet V. The intricate pathogenicity of group A *Streptococcus*: a comprehensive update[J]. *Virulence*, 2024, 15(1): 2412745. PMID: 39370779. PMCID: PMC11542602. DOI: 10.1080/21505594.2024.2412745.
- [16] Atchade E, De Tymowski C, Grall N, et al. Toxic shock syndrome: a literature review[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2024, 13(1): 96. PMID: 38247655. PMCID: PMC10812596. DOI: 10.3390/antibiotics13010096.
- [17] Brouwer S, Rivera-Hernandez T, Curren BF, et al. Pathogenesis, epidemiology and control of group A *Streptococcus* infection[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2023, 21(7): 431-447. PMID: 36894668. PMCID: PMC9998027. DOI: 10.1038/s41579-023-00865-7.
- [18] Proft T, Fraser JD. *Streptococcus Pyogenes* Superantigens: Biological Properties and Potential Role in Disease[M]//Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA. *Streptococcus Pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations*. 2nd ed. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center, 2024.
- [19] Lin L, Xu L, Lv W, et al. An NLRP3 inflammasome-triggered cytokine storm contributes to streptococcal toxic shock-like syndrome (STSLs) [J]. *PLoS Pathog*, 2019, 15(6): e1007795. PMID: 31170267. PMCID: PMC6553798. DOI: 10.1371/journal.ppat.1007795.
- [20] Song L, Li X, Xiao Y, et al. Contribution of Nlrp3 inflammasome activation mediated by suliyisin to streptococcal toxic shock-like syndrome[J]. *Front Microbiol*, 2020, 11: 1788.

- PMID: 32922370. PMCID: PMC7456889.  
DOI: 10.3389/fmicb.2020.01788.
- [21] Frost HR, Guglielmini J, Duchêne S, et al. Promiscuous evolution of group A streptococcal M and M-like proteins[J]. *Microbiology (Reading)*, 2023, 169(1): 001280. PMID: 36748538. PMCID: PMC9993116. DOI: 10.1099/mic.0.001280.
- [22] Toledo AG, Bratanis E, Velásquez E, et al. Pathogen-driven degradation of endogenous and therapeutic antibodies during streptococcal infections[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 6693. PMID: 37872209. PMCID: PMC10593946. DOI: 10.1038/s41467-023-42572-0.
- [23] Su MSW, Cheng YL, Lin YS, et al. Interplay between group A *Streptococcus* and host innate immune responses[J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2024, 88(1): e0005222. PMID: 38451081. PMCID: PMC10966951. DOI: 10.1128/mmbr.00052-22.
- [24] Wierzbicki IH, Campeau A, Dehaini D, et al. Group A streptococcal S protein utilizes red blood cells as immune camouflage and is a critical determinant for immune evasion[J]. *Cell Rep*, 2019, 29(10): 2979-2989. e15. PMID: 31801066. PMCID: PMC6951797. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.11.001.
- [25] Cook A, Janse S, Watson JR, et al. Manifestations of toxic shock syndrome in children, Columbus, Ohio, USA, 2010-2017[J]. *Emerg Infect Dis*, 2020, 26(6): 1077-1083. PMID: 32442091. PMCID: PMC7258457. DOI: 10.3201/eid2606.190783.
- [26] Zhang H, Dong J, Huang J, et al. Evaluating antibiotic regimens for streptococcal toxic shock syndrome in children[J]. *PLoS One*, 2023, 18(10): e0292311. PMID: 37824534. PMCID: PMC10569614. DOI: 10.1371/journal.pone.0292311.
- [27] 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. PMID: 33578046. DOI: 10.1016/j.legalmed.2021.101851.
- [28] 马耀玲, 何颜霞. 链球菌中毒性休克综合征[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2022, 37(21): 1633-1636. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20220806-00945
- [29] Hanada S, Wajima T, Takata M, et al. Additional biomarkers and *emm* types associated with group A streptococcal toxic shock syndrome: a Japanese nationwide observational study[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2025, 44(6): 1471-1480. PMID: 40193020. PMCID: PMC12116948. DOI: 10.1007/s10096-025-05116-6.
- [30] 华春珍, 俞蕙, 杨林海, 等. 儿童化脓性链球菌致中毒性休克综合征 15 例[J]. *中华儿科杂志*, 2018, 56(8): 587-591. PMID: 30078239. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2018.08.006.
- [31] Hasegawa T, Hashikawa SN, Nakamura T, et al. Factors determining prognosis in streptococcal toxic shock-like syndrome: results of a nationwide investigation in Japan[J]. *Microbes Infect*, 2004, 6(12): 1073-1077. PMID: 15380776. DOI: 10.1016/j.micinf.2004.06.001.
- [32] The Working Group on Severe Streptococcal Infections. Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome. Rationale and consensus definition[J]. *JAMA*, 1993, 269(3): 390-391. PMID: 8418347.
- [33] Center for Disease Control and Prevention. Toxic shock syndrome (other than streptococcal) (TSS): 2011 case definition [EB/OL]. (2018-03-12) [2022-07-06]. <https://ndc.services.cdc.gov/case-definitions/toxic-shock-syndrome-2011/>.
- [34] Nanduri SA, Onukwube J, Apostol M, et al. Challenges in surveillance for streptococcal toxic shock syndrome: active bacterial core surveillance, United States, 2014-2017[J]. *Public Health Rep*, 2022, 137(4): 687-694. PMID: 33960856. PMCID: PMC9257504. DOI: 10.1177/00333549211013460.
- [35] Song M, Huang X, Hou Y, et al. Perinatal group A streptococcal infection in vagina and its impact on pregnancy outcomes[J]. *Am J Transl Res*, 2024, 16(5): 1806-1814. PMID: 38883355. PMCID: PMC11170569. DOI: 10.62347/ZKIE2772.
- [36] Barsenga S, Mitiku H, Tesfa T, et al. Throat carriage rate, associated factors, and antimicrobial susceptibility pattern of group A *Streptococcus* among healthy school children in Jigjiga City, Eastern Ethiopia[J]. *BMC Pediatr*, 2022, 22(1): 227. PMID: 35473515. PMCID: PMC9040231. DOI: 10.1186/s12887-022-03294-2.
- [37] Kim TH. Toxic shock syndrome (TSS) caused by group A *Streptococcus*: novel insights within the context of a familiar clinical syndrome[J]. *J Korean Med Sci*, 2024, 39(17): e154. PMID: 38711318. PMCID: PMC11074494. DOI: 10.3346/jkms.2024.39.e154.
- [38] Andreoni F, Zürcher C, Tarnutzer A, et al. Clindamycin affects group A *Streptococcus* virulence factors and improves clinical outcome[J]. *J Infect Dis*, 2017, 215(2): 269-277. PMID: 27247345. DOI: 10.1093/infdis/jiw229.
- [39] Gergova R, Boyanov V, Muhtarova A, et al. A review of the impact of streptococcal infections and antimicrobial resistance on human health[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2024, 13(4): 360. PMID: 38667036. PMCID: PMC11047474. DOI: 10.3390/antibiotics13040360.
- [40] Gregory CJ, Okaro JO, Reingold A, et al. Invasive group A streptococcal infections in 10 US states[J]. *JAMA*, 2025, 333(17): 1498-1507. PMID: 40193120. PMCID: PMC11976646. DOI: 10.1001/jama.2025.0910.
- [41] Iannelli F, Santoro F, Santagati M, et al. Type M resistance to macrolides is due to a two-gene efflux transport system of the ATP-binding cassette (ABC) superfamily[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 1670. PMID: 30108557. PMCID: PMC6079230. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01670.
- [42] Yang Y, Xie S, He F, et al. Recent development and fighting strategies for lincosamide antibiotic resistance[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2024, 37(2): e0016123. PMID: 38634634. PMCID: PMC11237733. DOI: 10.1128/cmr.00161-23.
- [43] Cortés-Penfield N, Ryder JH. Should linezolid replace clindamycin as the adjunctive antimicrobial of choice in group A streptococcal necrotizing soft tissue infection and toxic shock syndrome? A focused debate[J]. *Clin Infect Dis*, 2023, 76(2): 346-350. PMID: 36056891. DOI: 10.1093/cid/ciac720.
- [44] Babiker A, Warner S, Li X, et al. Adjunctive linezolid versus clindamycin for toxin inhibition in  $\beta$ -lactam-treated patients

- with invasive group A streptococcal infections in 195 US hospitals from 2016 to 2021: a retrospective cohort study with target trial emulation[J]. *Lancet Infect Dis*, 2025, 25(3): 265-275. PMID: 39396526. PMCID: PMC11871996. DOI: 10.1016/S1473-3099(24)00507-3.
- [45] Bryant AE, Bayer CR, Aldape MJ, et al. Emerging erythromycin and clindamycin resistance in group A *Streptococci*: efficacy of linezolid and tedizolid in experimental necrotizing infection[J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2020, 22: 601-607. PMID: 32408046. DOI: 10.1016/j.jgar.2020.04.032.
- [46] Sriskandan S, Ferguson M, Elliot V, et al. Human intravenous immunoglobulin for experimental streptococcal toxic shock: bacterial clearance and modulation of inflammation[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2006, 58(1): 117-124. PMID: 16670109. DOI: 10.1093/jac/dkl1173.
- [47] Amreen S, Brar SK, Perveen S, et al. Clinical efficacy of intravenous immunoglobulins in management of toxic shock syndrome: an updated literature review[J]. *Cureus*, 2021, 13(1): e12836. PMID: 33628694. PMCID: PMC7896483. DOI: 10.7759/cureus.12836.
- [48] Schrage B, Duan G, Yang LP, et al. Different preparations of intravenous immunoglobulin vary in their efficacy to neutralize streptococcal superantigens: implications for treatment of streptococcal toxic shock syndrome[J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 43(6): 743-746. PMID: 16912949. DOI: 10.1086/507037.
- [49] Laho D, Blumental S, Botteaux A, et al. Invasive group A streptococcal infections: benefit of clindamycin, intravenous immunoglobulins and secondary prophylaxis[J]. *Front Pediatr*, 2021, 9: 697938. PMID: 34490159. PMCID: PMC8417895. DOI: 10.3389/fped.2021.697938.
- [50] Darenberg J, Ihendyane N, Sjölin J, et al. Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: a European randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 37(3): 333-340. PMID: 12884156. DOI: 10.1086/376630.
- [51] Kaul R, McGeer A, Norrby-Teglund A, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for streptococcal toxic shock syndrome: a comparative observational study. The Canadian Streptococcal Study Group[J]. *Clin Infect Dis*, 1999, 28(4): 800-807. PMID: 10825042. DOI: 10.1086/515199.
- [52] Bergsten H, Madsen MB, Bergey F, et al. Correlation between immunoglobulin dose administered and plasma neutralization of streptococcal superantigens in patients with necrotizing soft tissue infections[J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(7): 1772-1775. PMID: 31916575. DOI: 10.1093/cid/ciaa022.
- [53] Cho KH. Molecular targets in *Streptococcus pyogenes* for the development of anti-virulence agents[J]. *Genes (Basel)*, 2024, 15(9): 1166. PMID: 39336757. PMCID: PMC11430994. DOI: 10.3390/genes15091166.
- [54] Herrera AL, Van Hove C, Hanson M, et al. Immunotherapy targeting the *Streptococcus pyogenes* M protein or streptolysin O to treat or prevent influenza A superinfection[J]. *PLoS One*, 2020, 15(6): e0235139. PMID: 32574205. PMCID: PMC7310742. DOI: 10.1371/journal.pone.0235139.
- [55] Hansen NS, Leth S, Nielsen LT. Toxic shock syndrome[J]. *Ugeskr Laeger*, 2020, 182(20): V11190673. PMID: 32400378.
- [56] 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, 37(21): 1604-1618. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20220815-00974.

(本文编辑: 杨丹)

(©《中国当代儿科杂志》编辑部, 开放获取 CC BY-NC-ND 4.0 协议)  
(© Editorial Office of Chinese Journal of Contemporary Pediatrics. OA under CC BY-NC-ND 4.0 license)