

DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2016.03.008

## 济南市单中心迁延性咳嗽患儿中百日咳的横断面调查

韩玉玲<sup>1,4</sup> 杨 春<sup>2,4</sup> 丁明杰<sup>1</sup> 程 璐<sup>1</sup> 孙 静<sup>1</sup> 林美函<sup>3</sup> 马 香<sup>1</sup>

**摘要** **目的** 调查济南地区 2015 年百日咳在迁延性咳嗽患儿中的流行情况,提高临床医生对百日咳的认识。**方法** 纳入 2015 年 1 月 1 日至 12 月 31 日在山东大学齐鲁儿童医院呼吸科门诊就诊的迁延性咳嗽患儿,行百日咳血清抗体及 PCR 检测,分析百日咳患儿的年龄、疫苗接种情况、季节分布、临床特点和预后等。**结果** 3 068 例迁延性咳嗽患儿中符合百日咳临床诊断 657 例(21.4%),其中百日咳血清抗体和(或)PCR 诊断 545 例(83.0%)。0~3 月龄 247/1 093 例(22.6%),~1 岁 199/1 055 例(18.9%),~7 岁 168/846 例(19.8%),~14 岁 43/74 例(58.1%),~14 岁患儿的诊断率显著高于其他年龄段患儿。百日咳和非百日咳病例完全疫苗接种率~1 岁分别为 45.7%(91/199)和 72.7%(622/856),~7 岁分别为 73.2%(123/168)和 97.0%(658/678),百日咳和非百日咳病例间差异均有统计学意义;~14 岁百日咳和非百日咳病例完全疫苗接种率相近(41/43 vs 29/31)。百日咳 PCR 检测阳性 545 例,同时血清抗体阳性 372 例。百日咳病例数从 5 月份开始升高,7~9 月份维持高水平,10~12 月份逐渐下降。29 例 0~3 月龄百日咳患儿家庭成员有临床症状,其中 9 例及其家长同时血清抗体或 PCR 检测阳性,6 例血清抗体或 PCR 检测阳性家长其孩子符合百日咳临床诊断。657 例临床诊断百日咳患儿中 215 例(32.7%)伴喘息,298 例(45.4%)伴发热。114/657 例住院治疗,6 例(0.9%)死亡,死亡原因为百日咳脑病 3 例、窒息 1 例、心力衰竭 1 例、不能脱离呼吸机 1 例。**结论** 2015 年济南地区迁延性咳嗽患儿中百日咳诊断率高,尤其是 7~14 岁儿童,且有一定的季节流行趋势,将疫苗接种提前及加强学龄前复种有助于百日咳防控。

**关键词** 百日咳; 流行特征; 儿童

*The cross-sectional study on the prevalence of pertussis in children with protracted cough in a single center in Jinan*  
HAN Yu-ling<sup>1,4</sup>, YANG Chun<sup>2,4</sup>, DING Ming-jie<sup>1</sup>, CHENG Lu<sup>1</sup>, SUN Jing<sup>1</sup>, LIN Mei-han<sup>3</sup>, MA Xiang<sup>1</sup> (1 Department of Respiratory, Jinan Children's Hospital, Jinan 250022; 2 Department of Laboratory, Jinan Children's Hospital, Jinan 250022; 3 Taishan Medical University, Taian 271016, China; 4 Co-first author)

**Corresponding Author:** MA Xiang, E-mail: maxiang0176@126.com

**Abstract Objective** To investigate the epidemiology of pertussis in the children with protracted cough in Jinan. **Methods** Outpatients and inpatients with protracted cough visiting the Department of Respiratory of Jinan Children's Hospital from January 1 to December 31 2015 were recruited to receive pertussis serum antibody and PCR detection. Information about the age of pertussis diagnosis, vaccination, season, clinical characteristics and prognosis was analyzed. **Results** Of 3 068 suspected cases with pertussis, 657 (21.4%) cases were clinically diagnosed as pertussis, of them, 545 (83.0%) cases were diagnosed by pertussis serum antibody and/or PCR. 247 (22.6%) cases aged from 0 to 3 months, 199 (18.9%) aged from 3 months to 1 year, 168 (19.8%) aged from 1 to 7 years, 43 (58.1%) aged from 7 to 14 years. The diagnostic rate in children aged from 7 to 14 years was significantly higher than other children. The vaccination rate in children aged from 3 months to 1 year with pertussis or non-pertussis was 45.7% (91/199) and 72.7% (622/856), and the vaccination rate was 73.2% (123/168) and 97.0% (658/678) in children aged from 1 to 7 years. The vaccination rates between children aged from 7 to 14 years with pertussis and non-pertussis were similar (41/43 vs 29/31). PCR testing was positive in 545 cases (17.8%), of them, 372 cases (12.1%) with positive serum antibody. The number of pertussis cases increased from May, with high level from July to September and decreased from October to December. Twenty-nine persons in the pertussis children family had clinical symptoms, of them 9 cases and their parents both with positive serum antibody or PCR results, 6 children were clinically diagnosed with negative but whose parents with positive serum antibody or PCR results. Of 657 children with clinical diagnosis, 215 (32.7%) had breathing, 298 (45.4%) with fever. Six cases died from pertussis encephalopathy (3 cases), asphyxia (1 case), heart failure (1 case), persisting mechanical ventilation (1 case, gave up treatment). **Conclusion** Pertussis accounted for a large proportion of the children under 14 years with

**作者单位** 1 山东大学齐鲁儿童医院呼吸科 济南 250022; 2 山东大学齐鲁儿童医院医学检验中心 济南 250022; 3 山东省泰山医学院 泰安 271016; 4 共同第一作者

**通讯作者** 马香, E-mail: maxiang0176@126.com

protracted cough in Jinan , especially in the children aged from 7 to 14 years. Pertussis showed a certain seasonal trend in Jinan. To protect the prevalence of pertussis , some measures should be taken including early vaccination 2 months after birth and revaccination for the preschool children.

**Key words** Pertussis; Epidemiology; Children

百日咳是一种由百日咳博德特菌引起的急性呼吸道传染性疾病。近年在全球范围内发现百日咳的重现,已经引起临床医生及研究人员的广泛关注。由于部分百日咳病例临床症状不典型,可仅表现为迁延性甚至慢性咳嗽,导致误诊甚至误治。国内近年百日咳的儿童病例亦有增多趋势。为了解济南地区迁延性咳嗽患儿中百日咳的流行情况,本文前瞻性的在2015年山东大学齐鲁儿童医院(我院)迁延性咳嗽患儿中,行血清抗体和PCR检测,了解百日咳病例流行情况,旨在提高临床医生对百日咳的认识,加强百日咳的防控。

## 1 方法

### 1.1 百日咳的诊断标准

1.1.1 临床诊断标准 ①咳嗽时间 $\geq 2$ 周;②临床以咳嗽为主要表现,且有以下表现之一者:阵发性痉挛性咳嗽,咳后伴有呕吐,咳嗽以夜间为著,咳后有青紫、心率下降等。

1.1.2 实验室确诊标准 符合以下条件之一<sup>[1,2]</sup>:①实验室检测百日咳博德特菌PCR阳性;②单份血清百日咳抗体(PT-IgG)滴度 $> 80 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

1.2 病例纳入标准 同时满足以下标准,①2015年1月1日至12月31日我院呼吸科门诊就诊的迁延性咳嗽(持续咳嗽 $\geq 2$ 周)连续病例;②年龄 $< 14$ 岁;③符合百日咳的诊断;④符合百日咳实验室确诊标准。

1.3 病例排除标准 排除先天性气道发育异常或畸形引起的咳嗽,支气管哮喘、支气管异物、肺结核、先天性免疫缺陷病、先天性发育异常、重症肺炎、肺不张及胸腔积液等其他引起咳嗽的疾病。

1.4 百日咳博德特菌多重PCR检测方法 采集鼻咽拭子(Fisher HealthCare, USA)标本时向后倾斜患儿头部呈 $70^\circ$ 角固定,将鼻咽拭子沿一侧鼻腔插入,直至遇到阻力。将拭子停留 $5 \sim 10 \text{ s}$ ,并旋转 $2 \sim 3$ 次以抹取分泌物。取出鼻咽拭子,将标本放入无菌干燥试管中, $-20^\circ\text{C}$ 保存。细菌DNA提取采用商品化试剂盒(北京博迈德科技发展有限公司)。PCR检测的引物序列由上海生物工程有限公司合成<sup>[3]</sup>,按照说明书要求进行操作。

1.5 血清百日咳PT-IgG检测 抽取患儿外周血 $3 \sim 4 \text{ mL}$ ,分离血清于 $-20^\circ\text{C}$ 保存,于冷冻环境下进行PT-IgG检测。采用商品化ELISA试剂盒(Virion serion,德国),酶标仪(Thermo Multiskan MK3)。

1.6 临床资料截取 编制病历登记表,采集以下资料用于本文分析:性别、年龄、百日咳诊断的月份、疫苗接种史[采

集于预防接种卡,分为完全接种,不全接种(疫苗未按照计划完成者)],家族中近期相关病史,既往史,胸部影像学(仅采集诊断结果),住院病例转归等。并根据疫苗接种的阶段分为4个年龄段:0~3月龄(未接种疫苗),~1岁(接种疫苗后),~7岁(接种疫苗时间相对较长),~14岁(加强接种后)。

1.7 统计学分析 采用SPSS 13.1软件进行统计分析,计数资料以百分比或率表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher's精确概率法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 百日咳的诊断情况 2005年1~12月我院呼吸科门诊共接诊3068例迁延性咳嗽患儿,均行百日咳PCR和血清抗体检测。符合临床诊断百日咳657例(21.4%),其中547例百日咳PCR阳性,372例百日咳血清抗体阳性,百日咳血清抗体阳性PCR亦阳性;不符合临床诊断病例中百日咳PCR和血清抗体均阴性。男372例,女285例,男女比例为1.3:1。表1显示临床诊断病例中~14岁患儿的诊断率显著高于其他年龄段患儿( $P < 0.01$ )。

百日咳PCR和血清抗体的阳性率4个年龄段间差异有统计学意义;0~3月龄和~14岁百日咳PCR阳性率显著高于血清抗体阳性率( $P$ 分别为 $< 0.001$ 和 $0.002$ )。

表1 不同年龄段迁延性咳嗽患儿的百日咳诊断情况[n(%)]

	0~3月龄 (n=1093)	~1岁 (n=1055)	~7岁 (n=846)	~14岁 (n=74)
临床诊断	247(22.6)	199(18.9)	168(19.8)	43(58.1)
实验室确诊				
抗体阳性	86(7.9)	155(14.7)	121(14.3)	10(13.5)
PCR阳性	203(18.6)	176(16.7)	140(16.5)	26(35.1)

注 4个年龄段之间比较,临床诊断: $\chi^2 = 65.42, P < 0.001$ ;百日咳血清抗体阳性: $\chi^2 = 17.48, P = 0.213$ ;百日咳PCR阳性: $\chi^2 = 29.01, P < 0.001$

2.2 疫苗接种情况 百日咳和非百日咳病例完全疫苗接种率0~3月龄均为0,~1岁分别为45.7%(91/199)和72.7%(622/856),~7岁分别为73.2%(123/168)和97.0%(658/678),~14岁分别为93.5%(29/31)和95.3%(41/43);完全疫苗接种率~1岁和~7岁百日咳和非百日咳病例间差异均有统计学意义( $\chi^2$ 分别为53.47和107.8, $P$ 均 $< 0.001$ )。

2.3 百日咳诊断病例的月份分布 图1显示,百日咳临床



诊断和实验室确诊病例数从5月份升高,7~9月份维持在较高水平,10~12月份逐渐下降。

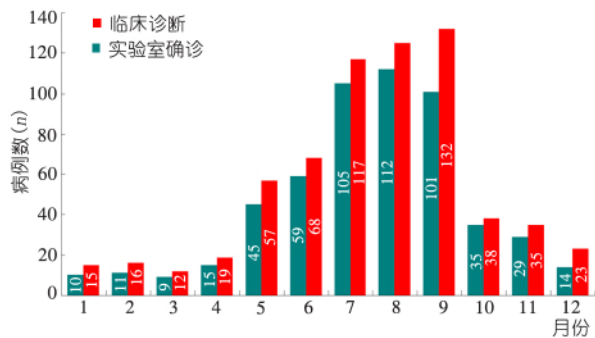


图1 2015年济南地区百日咳患儿月份分布情况

2.4 亲属共患百日咳调查 29例0~3月龄患儿因家长同时有咳嗽症状,检测了其家庭成员的血清抗体及PCR,其中9例患儿及其家长(8例母亲,1例父亲)PCR检测阳性;6例家长血清抗体或PCR检测阳性,患儿PCR检测阴性,但该6例患儿均符合百日咳临床诊断。其余年龄段患儿家长无咳嗽症状,未行百日咳血清抗体及PCR检测。

2.5 百日咳病例的临床特点 657例临床诊断百日咳的患儿中,除均有咳嗽症状外,215例(32.7%)伴喘息,298例(45.4%)伴发热,其中201例体温37.3~38℃,97例>38℃。566例(86.1%)胸部影像学(胸部X线或CT)表现为支气管炎或双肺纹理增多,19例(2.9%)提示少许肺部炎症,72例(10.9%)提示肺炎。

2.6 转归 543例百日咳患儿门诊治疗;114例住院治疗,其中6例死亡,死亡原因为百日咳脑病3例、窒息1例、心力衰竭1例、不能脱离呼吸机1例(自动放弃)。

### 3 讨论

百日咳是一种疫苗可以防控的传染性疾病,曾随着百日咳疫苗的广泛使用而呈现下降趋势。但自20世纪90年代以来,百日咳在全球范围内的再现屡见报道,尤其是在发达国家。荷兰、英国、丹麦和挪威总体平均年发病率由2003至2007年的4.1/10万升至2009年4.9/10万<sup>[4-6]</sup>。中国疾病预防控制中心的资料也显示,百日咳的发病率由2012年的0.06/10万升至2014年0.25/10万<sup>[7]</sup>。目前关于这一现象的原因假说主要是无细胞疫苗(aP)相较于全细胞疫苗(wP)的低免疫原性。接种无细胞性疫苗后主要诱导产生Th1/Th2记忆细胞,接种全细胞疫苗和自然感染百日咳杆菌后,则诱导产生大量的Th17和Th1记忆细胞。与接种全细胞疫苗及自然感染百日咳杆菌相比,接种无细胞疫苗能诱导产生免疫抗体,可以减轻百日咳感染的严重症状,但不能有效清除百日咳杆菌在呼吸道表面的定植能力,即不能有效切断百日咳杆菌的传播。因此,在疫苗种类过渡时期,导致百日咳疾病的传播,尤其是成人与青少年受

到感染而进行传播。还有学者提出这种现象还与疫苗对流行株的选择性压力导致免疫产生的抗体阻断有关<sup>[8]</sup>。本研究发现,在迁延性咳嗽患儿中百日咳的诊断率为21.4%,实验室确诊率达17.8%,提示2015年度百日咳在济南地区的发病不容乐观,可能与近年来济南地区儿童均接种无细胞疫苗有关。

研究表明,不同地区和年代百日咳病例的年龄分布有所差异。美国的一项流行病学调查中发现,2010年<6月龄儿童的百日咳发病率为445.9/10万,高于11~18岁儿童的36.4/10万,在随后2014年的流行调查发现14~16岁儿童的百日咳发病率明显升高(137.5/10万)<sup>[9,10]</sup>。欧洲调查数据显示婴儿百日咳发病率从2003至2007年的35/10万降至2009年的25/10万,10~14岁儿童从4.9/10万升至20/10万<sup>[11,12]</sup>。巴西的一项研究发现,约1/3的百日咳病例集中在0~2月龄(即未接种疫苗人群),约50%为<6月龄儿童(疫苗接种计划中);还发现在2012至2014年的百日咳发病率上升时期,不全接种疫苗者的发病率下降,而大龄儿童及青少年的发病率呈现升高趋势<sup>[13]</sup>。中国宁夏资料表明<sup>[14]</sup>,百日咳的诊断率随年龄增长而逐渐升高,平均为2.6%,而本研究百日咳在迁延性咳嗽病例的诊断率(临床诊断21.4%,实验室确诊17.8%)明显高于宁夏数据,而与北京数据<sup>[3]</sup>相近(29%,51/176),这可能与研究的时间、地域及入选标准有一定差异相关,也可能与宁夏地处相对偏远,人员相对稀少,其人群的传播率相对较低有一定关系。本研究还发现,~14岁百日咳在迁延性咳嗽的诊断率(58.1%)明显高于其他年龄段儿童,提示学龄期儿童百日咳的发病也不容小觑。

研究报道百日咳具有一定的季节流行趋势。南半球的季节性分布主要集中在夏季和春季<sup>[15]</sup>,而北半球主要出现于夏秋季节<sup>[4]</sup>。巴西的一项研究显示百日咳有明显的季节趋势,主要集中在11月至次年2月,在巴西的南部及东南部地区更为明显<sup>[13]</sup>。秘鲁2003至2008年对<6月龄儿童的流行病学调查发现住院的痉挛性咳嗽患儿主要集中在2月份和9月份;而最近的调查发现其百日咳发病呈现双峰(2~3月及10~11月)趋势<sup>[16]</sup>。中国北京<sup>[3]</sup>报道百日咳病例以春夏为多,每年3月份发病例数增多,至每年7~8月份,按月统计显示3、7月份为发病高峰。本研究发现,百日咳病例数从5月份逐渐上升,9月份达到峰值,与北京的研究基本一致。济南与北京同处中国北方,地理位置相近,百日咳发病规律也基本相同。

尽管中国百日咳疫苗的广泛接种,但百日咳仍然呈现部分地区流行的趋势,尤其是在小婴儿及学龄期儿童中。欧美国家百日咳的疫苗接种于生后2月龄即开始,为了保护这些人群,是否可以通过提前接种至2月龄婴儿,并于学龄期加强复种以防控该疾病的传播,需要政府、临床及防疫人员的共同努力。

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家标准: 百日咳诊断标准及处理原则 (WS274-2007) 172-178
- [2] 美国疾病预防控制中心. 来源于 [www.cdc.gov/pertussis](http://www.cdc.gov/pertussis)
- [3] 米荣, 伏瑾, 王晓颖, 等. 迁延性咳嗽婴幼儿百日咳感染临床情况调查, 中华医学杂志, 2013, 93(22): 1721-1725
- [4] European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report 2014 – Vaccine-preventable diseases – invasive bacterial diseases. Stockholm: ECDC; 2015
- [5] EUVAC. NET. Pertussis surveillance report 2003-2007. Available in: [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/pertussis\\_report\\_2003\\_2007\\_euvacnet.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/pertussis_report_2003_2007_euvacnet.pdf)
- [6] EUVAC. NET. Pertussis surveillance report 2009. Available in: [http://www.euvac.net/graphics/euvac/pdf/pertussis\\_2009.pdf](http://www.euvac.net/graphics/euvac/pdf/pertussis_2009.pdf)
- [7] 中国疾病预防控制中心. 来源于 <http://www.nhfpc.gov.cn/zhuzhan/yqxx/lists.shtml>
- [8] van Hoek AJ, Campbell H, Amirthalingam G, et al. The number of deaths among infants under one year of age in England with pertussis: results of a capture/recapture analysis for the period 2001 to 2011. Euro Surveill, 2013; 18(9)
- [9] Winter K, Harriman K, Zipprich J, et al. California pertussis epidemic, 2010. J Pediatr 2012, 161(6): 1091-1096
- [10] Winter K, Glaser C, Watt J, et al. Pertussis epidemic—California, 2014. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2014; 63(48): 1129-1132
- [11] EUVAC. NET. Pertussis surveillance report 2009. Available in: [http://www.euvac.net/graphics/euvac/pdf/pertussis\\_2009.pdf](http://www.euvac.net/graphics/euvac/pdf/pertussis_2009.pdf)
- [12] Gabutti G, Rota MC. Pertussis: a review of disease epidemiology worldwide and in Italy. Int J Environ Res Public Health, 2012 9(12): 4626-4638
- [13] Guimaraes LM, Carneiro EL, Carvalho-Costa FA. Increasing incidence of pertussis in Brazil: a retrospective study using surveillance data. BMC Infect Dis 2015, 15: 442-446
- [14] 陈彦香, 王传清, 李乐, 等. 银川地区持续性咳嗽儿童百日咳博德特菌感染临床调查. 临床儿科杂志, 2012, 30(9): 862-865
- [15] Gentile A, Romanin V, Juarez Mdel V, et al. Epidemiology of Bordetella pertussis in a children's hospital. Arch Argent. Pediatr 2014, 112(1): 26-32
- [16] Pavic-Espinoza I, Bendezi-Medina S, Herrera-Alzamora A, et al. High prevalence of Bordetella pertussis in children under 5 years old hospitalized with acute respiratory infections in Lima, Peru. BMC Infect Dis, 2015, 15: 554

(收稿日期: 2016-03-30 修回日期: 2016-05-23)  
(本文编辑: 丁俊杰)

复旦大学附属儿科医院如新中华儿童心脏病基金专科培训项目招生通知

为了提高中国儿童心脏病特别是先天性心脏病诊治水平, 复旦大学附属儿科医院与上海慈善基金会、如新(中国)日用保健品有限公司合作, 于2008年在上海成立“如新中华儿童心脏病基金会”, 已帮助了数千名困难家庭的先天性心脏病患儿。在此基础上设立“如新中华儿童心脏病基金专科培训项目”将向全国开放以培养更专业的儿童心脏病学科人才。计划每年招收10名学员, 并提供专项奖学金(含进修费、住宿费和生活津贴等)。培训项目涉及心内科、心外科、心导管、心超、心电图、心脏监护、麻醉和护理等专科。培训时间为6个月或12个月, 将根据报名先后顺序滚动录取。

有意参加培训者请与复旦大学附属儿科医院社会发展部(上海市闵行区万源路399号, 邮编201102)联系。联系人: 罗伟奋, 刘玉娟; 电子邮箱 [ekyy2012@163.com](mailto:ekyy2012@163.com), 联系电话: 021-64931850, 传真: 021-64931932。

研究生教材《儿科学》出版

《儿科学》教材已由人民卫生出版社出版。本书由桂永浩、申昆玲教授主编。本教材编写通过提炼当今儿科领域的重大科学问题, 选择重大有研究价值的临床问题, 围绕以问题为核心进行编排, 既有儿科领域全球关注的宏观问题, 也有儿科学领域常见疾病发病机制以及诊疗方案的发展过程, 对学科领域的研究热点及发展趋势进行评述和分析, 并针对重要疾病的诊疗难点及进展进行详细介绍和展望, 为研究生留出充分的批判性思考的空间, 帮助研究生培养其创新思维能力, 注重研究生提出问题、分析问题、解决问题能力的培养, 使儿科研究生掌握儿科学专业的重要进展和面临的问题。

本书编写人员均为中国儿科领域的知名学者, 全书共16章, 75万字, 每册定价95元。欢迎广大学生及儿科临床医师选购。