贵州省两个地区 2006 - 2016 年百日咳流行特征和人群抗体水平

张德著¹ 刘淳婷¹ 蔣凤¹ ,万永虎¹ ,米飞² ,刘铭¹ ,管庆虎¹ ,王涛¹ ,刘清³ ,李祝薇⁴ ,叶新贵¹ ,张丽¹ (1. 贵州省疾病预防控制中心 ,贵州 贵阳 550004; 2. 昆明医科大学 ,云南 昆明 650500;

3. 钟山区疾病预防控制中心 贵州 六盘水 553000; 4. 威宁县疾病预防控制中心 贵州 毕节 551700)

基金项目: 贵州省疾病预防控制中心青年基金(No. 2016-E-7 青)

通信作者: 张丽 , Email: 2755724771@ qq. com; 叶新贵 , Email: 604986014@ qq. com

张德著和刘淳婷为共同第一作者

摘要:目的 了解贵州省两个地区百日咳流行特征和人群百日咳抗体水平。方法 采用描述流行病学方法分析六盘水市和威宁县 2006-2016 年百日咳报告病例特征;采用分层抽样抽取两个地区人群 ,通过酶联免疫吸附试验 (ELISA)测定血清百日咳毒素 IgG 抗体(PT-IgG)。结果 两个地区 2006-2016 年报告百日咳 393 例 ,年均报告发病率为 0.92/10 万; 其中 7-8 月份病例数占 27.48% , ≤ 6 岁病例数占 92.88%。在 2014-2016 年 55 例报告病例中 43.64% 无百白破联合疫苗(DTP)免疫史。两地区人群血清 PT-IgG 抗体阳性(抗体浓度 > 100IU/mL)率为 1.30%(10/615)。易感(抗体浓度 < 51U/mL)率为 62.44%(384/615)。结论 两个地区百日咳发病率和人群易感性高 ,尤其以无 DTP免疫或未全程免疫的儿童发病风险较高。

关键词: 百日咳; 流行特征; 抗体水平

中图分类号: R186; R512.62 文献标识码: A 文章编号: 1006-916X(2018) 04-0383-05

Epidemiological features of pertussis and population antibody levels in two regions of Guizhou province ,2006-2016 Zhang Dezhu¹, Liu Chunting¹, Jiang Feng¹, Wan Yonghu¹, Mi Fei², Liu Ming¹, Guan Qinghu¹, Wang Tao¹, Liu Qing³, Li Zhuwei⁴, Ye Xingui¹, Zhang Li¹(1. Guizhou Provincial Center for Disease Control and Prevention, Guiyang 550004, Guizhou, China; 2. Kunming Medical University, Kunming 650500, Yunnan, China; 3. Zhongshan District Center for Disease Control and Prevention, Liupanshui 553000, Guizhou, China; 4. Weining County Center for Disease Control and Prevention, Bijie 551700, Guizhou, China)

Abstract: Objective To determine epidemiological features of pertussis and population antibody levels in two regions of Guizhou province. Methods Descriptive epidemiological methods were used to analyze pertussis case reports during 2006-2016 in Liupanshui city and Weining county. We used a stratified sampling technique to select a study population from the two regions and assess IgG antibody to pertussis toxin (PT-IgG) in serum samples using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Results In total ,393 pertussis cases were reported from the two regions during 2006-2016 , for an average incidence of 0.92 per 100 000 population; 27.48% of cases occurred in July or August , and 92.88% were less than 6 years old. Among 55 reports during 2014-2016 ,43.64% had not received diphtheria , tetanus and pertussis combined vaccine (DTP). The PT-IgG positivity (antibody concentration > 100 IU/mL) rate was 1.30% (10/615) in the two regions , and the susceptibility (antibody concentration < 5 IU/mL) rate was 62.44% (384/615). Conclusions The incidence and susceptibility of pertussis were high in the two study regions. There was a higher risk among children with no or incomplete DTP vaccination.

Key words: Pertussis; Epidemiological feature; Antibody level

百日咳是由百日咳鲍特菌(Bordetella Pertussis) 引起的呼吸道传染病[1] ,具有多种传播模式 ,以家 庭传播较为常见^[2]。百日咳鲍特菌的主要致病因 子有百日咳毒素(Pertussis toxin,PT)、丝状血凝素 (Filamentous hemagglutinin ,FHA) 及百日咳黏附素 (Pertactin ,PRN) 等^[3]。近年来贵州省百日咳病例 不断涌现 2006 – 2016 年全省有一半以上病例发生 在六盘水市和威宁县。本研究通过分析这两个地区 百日咳病例的流行特征 ,掌握该病的流行季节和高发人群 ,为其预防和控制提供依据; 同时基于 PT-IgG 抗体检测 ,了解百日咳在人群中的抗体水平 ,分析真实发病率 ,预测发病风险。

材料与方法

- 1 病例报告和调查 百日咳病例包括临床诊断病例和实验室确诊病例,数据来源于中国疾病预防控制信息系统。基于《中华人民共和国卫生行业标准 WS274-2007 百日咳诊断标准》的诊断依据 临床诊断病例由医疗机构临床医生根据相应症状进行诊断 通过血液中淋巴细胞计数和血清学抗体以及鼻咽部分泌物的病原菌检测结果进行实验室确诊病例的诊断。所报告的病例通过现场流行病学调查进行核实 同时通过询问病例家长、查询病例预防接种证和免疫规划信息系统等方式以确定百白破联合疫苗(DTP)接种剂次数。
- 2 人群血清抗体检测 根据免疫规划信息系统,以乡镇为单位统计 2014 2016 年 DTP 接种率,按接种率均值分别将六盘水市和威宁县的所有乡镇按照接种率由高到低进行划分 在接种率处于中间位置的乡镇中随机选择 1 个乡镇作为调查点,将调查点人群划分为 10 个年龄组(0-1 岁、2-3 岁、4-6 岁、7-12 岁、13-16 岁、17-20 岁、21-30 岁、31-40 岁、41-50 岁、>50 岁),每个年龄组人群随机选取30 名调查对象(考虑到操作和运输过程造成溶血、污染及破损等因素,每个年龄段多选取2-3 名调查对象),时部采集静脉血3-5mL,分离血清,冻存于-20℃待检。

通过酶联免疫吸附试验(ELISA)定量测定血清中PT-IgG 浓度。检测试剂为德国 Virion-Serion 公司生产的Pertussis PT-IgG ELISA 试剂盒(批号为 SMF. CI) 具体操作按试剂盒说明书进行 通过 Multiskan Mk3(Thermo 公司)酶标仪读取检测结果。试剂盒经过国际标准血清 06/140 标定;根据试剂盒判读标准 PT-IgG 浓度 < 40IU/mL 为阴性 ,> 100IU/mL 为阳性 ,介于 40-100IU/mL 为过渡值。PT-IgG 浓度 < 5IU/mL 表示人群对百日咳易感。

3 统计分析 采用 Microsoft Office Excel 2007 软件对数据进行统计 采用描述流行病学方法分析百日咳病例流行病学特征 以及人群的 PT-IgG 抗体浓度 < 5IU/mL(易感性)、≥ 40IU/mL、>100IU/mL(阳性)的构成比。

结 果

1 百日咳发病特征

2006-2016 年贵州省报告百日咳病例 669 例,

各年发病率在 0.06/10 万 - 0.27/10 万之间; 其中 六盘水市和威宁县两个地区报告百日咳 393 例 ,占 全省病例的 58.74% ,各年发病率在 0.21/10 万 -2.56/10 万之间 ,年均发病率为 0.92/10 万。

1.1 时间分布 2006 - 2016 年两个地区每月均有百日咳病例发生,病例数自冬春季节开始上升,7、8月份达到高峰,随后急剧下降(图1)。

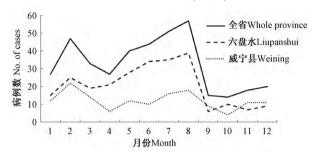


图 1 2006 - 2016 年全省和两个地区百日咳病例的月分布 Figure 1 Number of pertussis cases by month in the whole province and two regions, 2006-2016

- 1.2 年龄分布 在 2006 2016 年两个地区百日咳病例中, <3 月龄、3 11 月龄、1 2 岁、3 6 岁、7 14 岁、> 14 岁分别占 7.12%、41.73%、26.97%、17.05%、6.87%和0.25%(图2)。
- 1.3 职业和性别分布 在 2006 2016 年两个地区百日咳病例中 散居儿童 342 例(87.02%)、托幼儿童 29 例(7.38%)、学生 15 例(3.82%)、农民和民工等其他人群 7 例(1.78%); 男女性别比为1.39:1。
- 1.4 免疫史分布 调查了两个地区在 2014 2016 年发生的 55 例百日咳病例,其中接种 0 剂或不详、1-2 剂、3 剂、4 剂 DTP 分别占 43.64%、27.27%、20%、9.09%;在3-5 月龄、6 月龄-1 岁、≥2 岁病例中未接种 DTP 或接种不详分别占 44.44%(4/9)、44.44%(12/27)、26.67%(4/15);在6 月龄-1 岁病例中完成3 剂次 DTP 占 29.63%(8/27);在≥2 岁病例中完成4 剂次 DTP 占 33.33%(5/15)(表1)。
- 1.5 病例诊断分类 在 2006 2016 年两个地区百日咳病例中 临床诊断病例 374 例(95.17%)、实验室确诊病例 19 例(4.83%);其中 2015 2016 年实验室确诊 16 例。

2 人群 PT-IgG 抗体

在 615 名总调查人群中 ,PT-IgG 抗体浓度 < 5IU/mL占 62.44% ,各年龄组占比在 28.85% (41-50 岁组) -91.67% (0-1 岁组) 之间; 抗体浓度 >

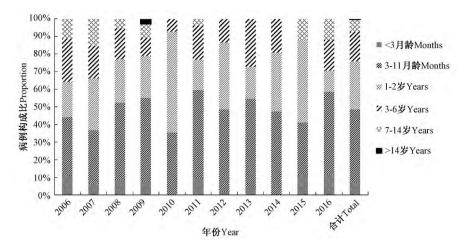


图 2 2006-2016 年两个地区百日咳病例的年龄构成

Figure 2 Proportion of pertussis cases by age in two regions , 2006-2016

表 1 2014 - 2 016 两个地区不同年龄百日咳病例的 DTP 免疫史分布

Table 1 Number (%) of pertussis cases by DTP dose in two regions , 2014-2016

接种剂次 Vaccinated doses	<3 月龄 months	3-5月龄 months	6月龄-1岁 6 months-1 year	≥2 岁 Years	合计 Total 24(43.64)	
0/不详 Unknown	4(100)	4(44.44)	12(44. 44)	4(26. 67)		
1 – 2	0(0.00)	5(55.56)	7(25.93)	3(20.00)	15(27.27)	
3	0(0.00)	0(0.00)	8(29.63)	3(20.00)	11(20. 00)	
4	4 0(0. 00)		0(0. 00) 0(0. 00)		5(9.09)	
合计 Total	4(100)	9(100)	27(100)	15(100)	55(100)	

100IU/mL 占 1.63% ,各年龄组占比在 0.00% (4 - 6 岁组和 41 - 50 岁组) -4.84% (>50 岁组) 之间。

在最近 1 年内无 DTP 免疫史的 550 名调查人 群中 ,PT-IgG 抗体浓度 ≥ 40IU/mL 占 5. 27% ,各年 龄组占比在 0.00% (0-3 岁组) -9.84% (31-40 岁组) 之间; 抗体浓度 >100IU/mL 占 1.45%,各年龄组占比在 0.00% (0-6 岁组) -4.84% (>50 岁组) 之间(表 2)。

表 2 两个地区不同年龄人群的 PT-IgG 抗体水平

Table 2 PT-IgG antibody levels by age among population of two regions

年龄(岁) Age (years)	总人群 Total population				1 年内无免疫史人群 Population without vaccination within 1 year			
	检测数 No. of subjects	<5IU/ml (%)	≥40IU/ml (%)	> 100 IU/ml (%)	检测数 No. of subjects	<5IU/ml (%)	≥40IU/ml (%)	>100IU/ml (%)
0 – 1	60	55(91. 67)	1(1.67)	1(1.67)	15	13(86. 67)	0(0.00)	0(0.00)
2 – 3	65	58(89.23)	1(1.54)	1(1.54)	46	42(91.30)	0(0.00)	0(0.00)
4 – 6	65	57(87.69)	2(3.08)	0(0.00)	64	56(87.50)	2(3.13)	0(0.00)
7 – 12	63	41 (65.08)	3(4.76)	1(1.59)	63	41 (65.08)	3(4.76)	1(1.59)
13 – 16	61	36(59. 02)	3(4.92)	1(1.64)	61	36(59.02)	3(4.92)	1(1.64)
17 – 20	62	29(46.77)	5(8.06)	1(1.61)	62	29(46.77)	5(8.06)	1(1.61)
21 - 30	64	37(57.81)	2(3.13)	1(1.56)	64	37(57.82)	2(3.13)	1(1.56)
31 - 40	61	29(47.54)	6(9.84)	1(1.64)	61	29(47.54)	6(9.84)	1(1.64)
41 – 50	52	15(28. 85)	3(5.77)	0(0.00)	52	15(28. 85)	3(5.77)	0(0.00)
>50	62	27(43.55)	5(8.06)	3 (4.84)	62	27(43. 55)	5(8.06)	3(4.84)
合计 Total	615	384(62. 44)	31(5.04)	10(1.63)	550	325(59.09)	29(5.27)	8(1.45)

讨 论

自 1978 年使用 DTP 以来,贵州省百日咳发病率和死亡率得到了有效控制。2006 年以来贵州省百日咳发病呈波动性起伏,总体上发病率处于较低水平;但基于中国疾病预防控制信息系统的监测结果显示,六盘水市和威宁县百日咳年发病率一直居高不下。自冬春季节开始百日咳病例数开始逐步增加,每月均有病例报告,病例主要以小年龄段人群为主,接种或未接种过 DTP 的人群均有病例报告。

贵州省六盘水市和威宁县的百日咳发病特征可能与小年龄段人群体内百日咳抗体水平较低有关,相关研究^[4-6]认为 婴幼儿自母体胎传获得的百日咳相关抗体衰减迅速 ,接种疫苗诱导产生的抗体也会在 3-5 年内下降至较低水平。有报道^[7] 称百日咳在未免疫、未全程免疫及免疫后 10 年左右的青少年人群中引起暴发和流行。因此 ,接种 DTP 可能不能完全有效地预防百日咳感染 ,疫苗诱导的百日咳相关抗体水平不高 ,抗体在短期内迅速下降加剧了百日咳病例数的增加。

血清抗体检测是评价感染或疫苗免疫后产生抗体的重要方法 $^{[8]}$,PT- I I

此次调查的 550 名对象在近 1 年内无 DTP 接种史 其中 8 名血清 PT-IgG 浓度 > 100 IU/mL 29 名 PT-IgG 浓度 > 40 IU/mL ,即 8 名调查对象(1.45%)近 1 年内感染过百日咳 ,为百日咳急性期感染或者近期感染者 29 名调查对象(5.27%) PT-IgG 浓度 > 40 IU/mL ,该部分人群的 PT-IgG 水平认为是感染百日咳所引起,这表明百日咳有潜在感染现象。症状不典型的病例易造成临床上的漏诊和误诊[12] ,有研究证明 90%的百日咳病例未被发现和报告,其报告发病率较低可能仅是医疗机构漏诊而导致的假象 [5]。基于 PT-IgG 的检测结果,最近 3 年来六盘水市和威宁县医疗机构报告的百日咳发病率(0.21/

10 万 -0.95/10 万) 可能被低估。按照 PT-IgG < 5IU/mL 来评估百日咳的易感性 ,六盘水和威宁县 0-1 岁婴幼儿易感性最高(PT-IgG < 5IU/mL 人群 占 91.67%) ,其次为 2-3 岁和 4-6 岁人群 ,其 PT-IgG < 5IU/mL 的人数比例分别为 89.23% 和 87.69% 41-50 岁年龄段人群易感性最低(PT-IgG < 5IU/mL 人群为 28.85%)。

综上所述,六盘水市和威宁县全年均有百日咳病例报告 7-8 月份为高发季节。婴幼儿是该病的高发人群,尤其是没有接种或者未全程接种疫苗的婴幼儿发病风险较高。病例以散居儿童为主,有托幼儿童、学生和成人病例报告,需警惕不同传播模式导致的百日咳聚集性疫情。百日咳病例频发可能与当地医务人员诊断和报告意识较高有关,同时诊断水平和实验室检测技术的提升及疫苗保护效果不佳等因素也可能使病例报告数增加。本研究显示当前该地区百日咳报告发病水平远低于真实发病水平,需进一步加强监测,在保证疫苗高接种率的同时,有必要采取研发更为有效的疫苗、优化接种程序等措施来预防和控制百日咳。

参考文献:

- [1] CARBONETTI NH. Bordetella pertussis: new concepts in pathogenesis and treatment [J]. Current Opinion in Infectious Diseases, 2016, 29(3): 287-294.
- [2] 黄海涛,高志刚,刘勇,等. 天津市百日咳不同聚集发病类型的传播特征研究[J]. 疾病监测,2014,29(7): 540-543. HUANG Haitao, GAO Zhigang, LIU Yong, et al. Type of clustering of pertussis cases in Tianjin [J]. Disease Surveillance, 2014,29(7): 540-543.
- [3] 张平,徐颖华,侯启明,等. 百日咳细胞免疫的研究进展 [J]. 中国生物制品学杂志,2013,26(7): 1029-1033,1039. ZHANG Ping, XU Yinghua, HOU Qiming, et al. Progress in research on cellar immunity against pertussis [J]. Chinese Journal of Biologicals,2013,26(7): 1029-1033,1039.
- [4] 柳艳萍,齐秀英. 百日咳和白喉胎传抗体监测分析[J]. 中国卫生检验杂志,2015,25(23): 4126-4127,4130.

 LIU Yanping, QI Xiuying, Monitoring and analysis of fetal transmission antibodies for pertussis and diphtheria [J]. Chinese Journal of Health Laboratory Technology, 2015,25(23): 4126-4127,4130.
- [5] 李怡秋,喻文雅,闫玉英. 石家庄市健康人群百日咳抗体水平分析[J]. 现代预防医学,2015,42(23):4377-4378,
 - LI Yiqiu , YU Wenya , YAN Yuying. Pertussis antibody level in healthy population , Shijiazhuang city [J]. Modern Preventive Medicine , 2015 , 42(23): 4377-4378 , 4391.

(下转第382页)

参考文献:

- [1] 王卫平. 儿科学[M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 131.
 - WANG Weiping. Pediatrics [M]. 8th edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013: 131.
- [2] HEYMANN DL. Control of communicable diseases manual [M]. 19th edition. Washington, DC: American Public Health Association, 2008: 608.
- [3] PLOTKIN SA, ORENSTEIN WA, OFFIT PA. Vaccines [M].
 7th edition. Philadelphia, PA: Elsevier, 2018: 1052-1079.
- [4] WHO Regional Office for the Western Pacific. China achieves maternal and neonatal tetanus elimination [EB/OL]. (2012-10-30) [2018-01-15]. http://www.wpro.who.int/immunization/news/china_achieves_mnte/en/.
- [5] 王国强. 中国疾病预防控制 60 年 [M]. 北京: 中国人口出版 社,2015: 300-301.
 - WANG Guoqiang. A 60-year history of disease prevention and control in China [M]. Beijing: China Population Publishing House , 2015: 300-301.
- [6] 国家卫生和计划生育委员会. 2017 中国卫生和计划生育统计年鉴[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社,2017: 217.

 National Health and Family Planning Commission. Chinese health statistical yearbook 2017 [M]. Beijing: Peking Union Medical College Press, 2017: 217.
- [7] KHAN AA, ZAHIDIE A, RABBANI F. Interventions to reduce neonatal mortality from neonatal tetanus in low and middle income countries – a systematic review [J]. BMC Public Health, 2013, 13(1): 1-7.
- [8] 罗树生,夏伟,关宏岩,等.中国新生儿破伤风高危地区筛

- 选方法及效果[J]. 中华预防医学杂志,2013,47(10):900-904.
- LUO Shusheng , XIA Wei , GUAN Hongyan , et al. The method and efficacy for screening neonatal tetanus in high risk areas in China [J]. Chinese Journal of Preventive Medicine , 2013 , 47 (10): 900-904.
- [9] 刘胜兰,纪颖,张代均,等.流动人口健康状况及卫生服务利用的公平性研究[J].卫生经济研究,2018,35(1):39-42.
 - LIU Shenglan , JI Ying , ZHANG Daijun , et al. A study on health status and equity of health service utilization among floating population [J]. Health Economics Research , 2018 , 35(1): 39-42
- [10] MURRAY CJL, LOPEZ AD, MATHERS CD. The global epidemiology of infectious diseases [M]. Geneva: World Health Organization, 2004: 151-200.
- [11] HAMBORSKY J , KROGER A , WOLFE C. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases [M]. 13th edition. Washington DC: Public Health Foundation , 2015: 341-352.
- [12] 中华人民共和国卫生部. 新生儿破伤风诊断标准(WS 272-2007) [S]. 北京: 人民卫生出版社,2008: 1-3.

 Ministry of Health of the People's Republic of China. Diagnostic criteria for neonatal tetanus (WS 272-2007) [S]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2008: 1-3.
- [13] WHO. Tetanus vaccines: WHO position paper February 2017[J]. Wkly Epidemiol Rec, 2017, 92(6): 53-76.
- [14] THWAITES CL, BEECHING NJ, NEWTON CR. Maternal and neonatal tetanus [J]. The Lancet, 2015, 385 (9965): 362– 370.

(收稿日期: 2018-01-25)

(上接第386页)

- [6] 张柳,赵建宏,张庶民.百日咳流行病学研究进展[J].中国疫苗和免疫,2008,14(6):559-564.
 - ZHANG Liu, ZHAO Jianhong, ZHANG Shumin. Research progress of Bordetella pertussis epidemiology [J]. Chinese Journal of Vaccines and Immunization, 2008, 14(6): 559-564.
- [7] 侯启明,梁雅文,张路民,等. 百日咳疫苗免疫后的抗体检测方法[J]. 中国计划免疫,2001,7(3): 165-167.
 HOU Qiming, LIANG Yawen, ZHANG Lumin, et al. Establishment of an ELISA diagnostics kit for detecting specific antibodies of pertussis [J]. Chinese Journal of Vaccines and Immunization, 2001,7(3): 165-167.
- [8] DENOËL PA, GOLDBLATT D, DE VLEESCHAUWER I, et al.

 Quality of the Haemophilus influenzae type b (Hib) antibody response induced by diphtheria-tetanus-acellular pertussis/Hib combination vaccines [J]. Clinical and Vaccine Immunology, 2007, 14(10): 1362-1369.
- [9] DE MELKER HE, VERSTEEGH FGA, CONYN-VAN SPAEN-DONCK MAE, et al. Specificity and sensitivity of high levels of

- immunoglobulin G antibodies against pertussis toxin in a single serum sample for diagnosis of infection with Bordetella pertussis [J]. Journal of Clinical Microbiology , 2000 , 38(2): 800-806.
- [10] 吴瑜燕,高源,邵祝军. 检测百日咳抗毒素免疫球蛋白G的酶联免疫吸附试验试剂盒的稳定性评价[J]. 中国疫苗和免疫,2013,19(4): 304-307,311.
 - WU Yuyan , GAO Yuan , SHAO Zhujun. Comparison of three commercial enzyme-linked immunosorbent assays kits for detection of immunoglobulin G to pertussis toxin [J]. Chinese Journal of Vaccines and Immunization , 2014 , 19(4): 304-307 , 311.
- [11] CAMPBELL P, MCINTYRE P, QUINN H, et al. Increased population prevalence of low pertussis toxin antibody levels in young children preceding a record pertussis epidemic in Australia [J]. PloS One, 2012, 7(4): e35874.
- [12] 黄海涛,高志刚.百日咳再现及其应对策略的研究进展[J]. 医学综述,2015,21(9):1630-1632.
 - HUANG Haitao , GAO Zhigang , Research progress on re-emergence of pertussis and its control strategy [J]. Medical Recapitulate ,2015 ,21(9): 1630-1632.

(收稿日期: 2018-01-08)