心血管、呼吸疾病

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000892

百日咳与百日咳综合征的诊治分析

闫　莉，黄　英，叶泽慧

（重庆医科大学附属儿童医院呼吸中心、儿童发育疾病研究教育部重点实验室、儿科学重庆市重点实验室，重庆 400014）

【摘　要】**目的**：分析 2014 年 1 月至 12 月重庆医科大学儿童医院呼吸科住院百日咳及百日咳综合征患儿特点。**方法**：收集 2014 年 1 至 12 月重庆医科大学附属儿童医院呼吸科收治的 256 例临床表现疑诊百日咳患儿，经鼻咽分泌物百日咳 PCR 检测显示阳性者确诊为百日咳共 105 例（观察组）；经鼻咽分泌物百日咳 PCR 检测显示阴性者诊断为百日咳综合征 151 例（对照组）。**结果**：①2 组患儿性别（χ^2=2.167，P=0.141）、年龄构成比（χ^2=3.864，P=0.277）相比差异无统计学意义。病程：观察组为 15（10，20）d，对照组 15（11，21）d（Z=−1.430，P=0.153），差异无统计学意义。②所有患儿均不能提供确切的百日咳接触史，且未接种或未完成 3 次百日咳疫苗注射。③2014 年 8 月为百日咳高发时间，百日咳综合征发病高峰为春季及冬季。④2 组患儿临床表现差异无统计学意义，血常规、普通病原学及胸部影像学等检查相比有差异，通过百日咳 PCR 抗原检测可予以确诊。⑤百日咳可并发肺炎、呼吸衰竭、百日咳脑病等，但总的预后较好。**结论**：在重庆，百日咳及百日咳综合征发病年龄小，百日咳发病高峰为 8 月份，经大环内酯类药物及对症等治疗后，总的治疗效果较好，百日咳疫苗免疫接种、通过实验室早期诊断及治疗百日咳是预防和控制百日咳感染的有效方法。

【关键词】儿童；百日咳；百日咳综合征；PCR；诊断；治疗

【中图分类号】R516.6　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2015-06-30

Analysis of pertussis and pertussis syndrome

Yan Li，Huang Ying，Ye Zehui

（*Department of Respiratory Medicine，the Children's Hospital，Chongqing Medical University；Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders；Chongqing Key Laboratory of Pediatrics*）

【Abstract】***Objective***：To investigate the hospitalized children with pertussis and pertussis syndrome in the Children's Hospital of Chongqing Medical University from January 2014 to December 2014. ***Methods***：Totally 256 cases of hospitalized patients with respiratory tract infection in Children Hospital of Chongqing from January 2014 to December 2014 were analyzed. Positive samples in nasopharyngeal secretion PCR test were classified into observation group（105 cases）；negative samples in nasopharyngeal secretion PCR test were classified into control group（151 cases）. ***Results***：①There was no significant difference in gender（χ^2=2.167，P=0.141）and the constituent ratio of age（χ^2=3.864，P=0.277），diseases course（Z=−1.430，P=0.153）between the two groups. ②All patients were unable to provide exact pertussis contact history，and were not inoculated or received 3 times pertussis vaccine injection. ③Pertussis peaked at August 2014；spring and winter are the high-occurrence seasons for pertussis syndrome. ④There was no statistical significance in clinical manifestations between the two groups. But statistical significances in blood routine，common pathogens and chest radiographic examination were observed between the two groups. Pertussis can be diagnosed by PCR antigen test. ⑤The complications of pertussis were pneumonia，respiratory failure，pertussis encephalopathy，however the prognosis of pertussis was good. ***Conclusion***：In Chongqing，the onset age of pertussis and pertussis syndrome is young；the pertussis occurs highly at August. The overall prognosis is good after macrolides drug and symptomatic treatment. Pertussis vaccine immunization，early diagnosis and treatment of pertussis are effective prevention and control method.

【Key word】children；pertussis；pertussis syndrome；PCR；diagnosis；treatment

作者介绍：闫　莉：Email：18406994@qq.com，

研究方向：儿科呼吸。

通信作者：黄　英，Email：pipi8812@126.com。

优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20160318.1156.024.html

（2016-03-18）

百日咳是由百日咳杆菌所致的急性呼吸道传染病，婴幼儿多见，临床上以阵发性痉挛样咳嗽、鸡鸣样回声为主要临床表现，容易并发呼吸暂停、肺炎、百日咳脑病，甚至死亡。据世界卫生组织估计[1]，全球每年百日咳发病 5 000 万例、死亡 30 万例，其中 95%发生在发展中国家。2013 年我国报告 1700 多例百日咳，春夏为高发季节，约 70%病例集中在≤2 岁。血清学调查显示，咳嗽超过 2 周者约 1/10 感染了百日咳。百日咳综合征是一种发病表现与百日咳非常相似的病症，单从临床表现难以鉴别。随着检验技术水平的提高，本院 2014 年 1 月至 12 月呼吸科确诊百日咳 105 例及百日咳综合征 151 例，特分析其临床表现、治疗及病原学等检查等情况，报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2014 年 1 至 12 月重庆医科大学附属儿童医院呼吸科收治的 256 例临床表现疑诊百日咳患儿（入组标准均根据符合诸福棠实用儿科学百日咳及百日咳综合征临床表现纳入）[2]，经鼻咽分泌物百日咳 PCR 检测显示阳性者确诊为百日咳共 105 例（观察组）：患病年龄为 1 个月至 4 岁 8 月，年龄中位数为 3 月；151 例经鼻咽分泌物百日咳 PCR 检测显示阴性者诊断为百日咳综合征（对照组）：患病年龄为 1 个月至 3 岁，年龄中位数为 3 月。2 组间年龄性别匹配好，具体年龄、性别构成比见表 1。

1.2 标本收集

采用一次性无菌可控式痰液收集器，经鼻腔负压收集适量鼻咽部分泌物送检。

1.3 百日咳杆菌 PCR 检测

所有标本均在重庆医科大学附属儿童医院临床分子医学中心按照上海之江生物科技股份有限公司的百日咳杆菌核酸测定试剂盒（荧光 PCR 法）操作说明书进行：对照品的核酸裂解处理、试剂配制、加样、PCR 扩增、阈值测定、校准程序、质量控制、实验结果的计算共 8 个步骤，结果判断：阳性、阴性（检测对象百日咳杆菌为病原微生物，在健康人体中不存在）。

1.4 其他病原学检测

①细菌：采集痰标本后送检，用细菌培养法培养需氧菌及真菌。②病毒：采集痰标本后送检，并用直接免疫荧光法，检测呼吸道合胞病毒、腺病毒、流感病毒 A、B、副流感病毒Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ。③肺炎支原体 DNA 及沙眼衣原体 DNA 检测：采集痰标本后送检，采用荧光定量 PCR 法对进行肺炎支原体 DNA 及沙眼衣原体 DNA 进行检测。

1.5 统计学处理

回顾性研究两组的临床特点、实验室检查、影像学检查及治疗资料。对性别、年龄、百日咳杆菌 PCR 阳性患者数、百日咳杆菌阳性患儿中重症病例比例进行一般描述。采用 SAS 统计软件分析，计量资料使用 Shapiro-Wilk 检验先检测其是否呈正态分布，是则以均值±标准差表示，若非正态分布，则以 $M(Q_1,Q_3)$ 表示。两组间比较：双正态分布使用 t 检验，不是则使用 Wilcoxon 秩和检验；率间比较：理论频数 T<1，或有 1/5 以上的格子理论频数小于 5，采用 Fisher 确切概率法，余下卡方检验。检验水准 α=0.05。

2 结 果

2.1 一般资料

2 组患儿性别、年龄构成比相比差异无统计学意义。病程：观察组为 15(10,20) d，对照组 15(11,21) d，差异无统计学意义（Z=-1.430，P=0.153）。患病年龄以小于 6 月居多。

2.2 百日咳接触史及预防接种史

百日咳病人接触史 2 组均不能提供。周围有长期咳嗽者接触史观察组 22 例（20.95%），对照组 20 例（13.25%）（χ^2=2.683，P=0.101）；未接种或未能全程完成百日咳疫苗接种者观察组 83 例（79.05%），对照组 58 例（38.41%），差异有统计学意义（χ^2=41.336，P=0.000）。

2.3 时间特点

观察组：8 月份百日咳住院患儿明显增加，1~2 月无病例。而对照组则在 1~3 月、11、12 月为发病高峰。见图 1。

2.4 临床表现

观察组：入院时有痉挛样咳嗽者 88 例（83.81%），入院前病程 3 d~2 月，余 17 例（16.19%）为入院后出现痉挛样咳嗽（入院前病程 4~30 d）。肺部有湿罗音或/和哮鸣音 72 例（68.57%）。合并症前 3 位为：肺炎，腹泻，肝功能损害；百日咳

表 1 2014 年 1 至 12 月呼吸科百日咳及百日咳综合征患者性别、年龄分布（n,%）

Tab.1 Gender and age of children with pertussis and pertussis syndrome（n,%）

组别	性别		发病年龄			
	男	女	~3月	~6月	~1岁	>1岁
观察组	50（47.62%）	55（52.38%）	60（57.14%）	30（28.57%）	9（8.57%）	6（5.71%）
对照组	86（56.95%）	65（43.05%）	104（68.87%）	32（21.19%）	8（5.30%）	7（4.64%）
χ^2值	2.167		-1.893			
P值	0.141		0.058			

脑病 1 例(0.95%)。对照组：均有痉挛样咳嗽；肺部有湿罗音或/和哮鸣音 116 例(76.82%)；合并症前 3 位为：肺炎，心肌损害，呼吸衰竭，与无合并颅内病变者。2 组相比，观察组合并氧饱和度降低、心肌损害的病人数较对照组低，观察组合并肝功能损害较对照组高，差异均有统计学意义。具体病例数及其百分率见表 2。

2.5 实验室检查结果

血常规：观察组与对照组：血常规中白细胞增高有差异，白细胞数值分别为观察组：18.370(12.190,24.220)，对照组：13.890(10.680,19.000)，两者 Z=3.360，P=0.001，观察组最高者白细胞总数为 49.79×10^9 个/L，分类以淋巴细胞为主者 92 例(87.62%)，CRP 均无增高。对照组白细胞均未高于 20×10^9 个/L，分类以淋巴细胞为主者 142 例(47.68%)，CRP 有 8 例(5.30%)增高。

病原学：观察组：105 例患儿鼻咽分泌物 PCR 检测显示百日咳 PCR 抗原阳性，合并病毒和/或细菌感染者 57 例(54.19%)(病毒中：巨细胞病毒 19 例，副流感 3 病毒 2 例，流感 A1 例；细菌中：肺炎链球菌 13 例，金黄色葡萄球菌 7 例，副流感嗜血杆菌 8 例，阴沟肠杆菌 6 例，肺炎克雷伯菌肺炎亚种 4 例，铜绿假单胞菌 3 例，大肠埃希氏菌、产酸克雷伯菌、嗜麦芽窄食单胞菌 2 例)；合并沙眼衣原体、肺炎支原体感染者各 1例，共 59 例(56.19%)。对照组：151 例患儿中，混合感染者 45 例(29.80%)，其中病毒感染中以呼吸道合胞病毒最多，检出 38 例(25.17%)，其次为副流感 3 病毒，检出 36 例(23.84%)，细菌以肺炎链球菌最多，检出 26 例(17.22%)，流感嗜血杆菌 21 例(13.91%)，合并沙眼衣原体感染 3 例(2%)，肺炎支原体感染 2 例(1.3%)，仅 22 例(14.57%)未检出病原菌。百日咳综合症由感染副流感 3 病毒、呼吸的合胞病毒感染所致(和百日咳相比两者有统计学差异)。具体病原菌比较见表 3。

2.6 胸部影像学

观察组中：行胸部 X 片或胸部 CT 检查提示肺炎者 83例(79.05%)，余为肺纹理增多或无异常。对照组中，行胸部 X 片或胸部 CT 检查提示肺炎者 142 例(94.04%)，差异有统计学意义(χ^2=13.079，P=0.000)。

2.7 治疗情况

观察组：患儿入院后抗感染治疗为：85 例(80.95%)使用阿奇霉素(10 mg/kg·次，每日 1 次，能口服者口服治疗，口服药物困难者改为静滴)治疗，20 例(19.05%)合并使用头孢类或青霉素类抗生素治疗，痉挛性咳嗽明显者，使用维生素 K1(每次 10 mg，每日 1 次)静滴解痉，部分痉挛咳嗽剧烈，不易缓解的患儿，临时加用利多卡因雾化吸入治疗，并辅以万托林+爱全乐雾化扩张气道、普米克雾化抗炎。对照组：仅有 23 例(15.23%)使用阿奇霉素治疗，使用头孢类或青霉素类抗生素治疗者 103 例(68.31%)，同时予止咳、化痰、平喘、解痉等对症治疗。

2.8 预后

观察组：住院时间 3~27 d，平均住院日：7(5,8)。对照组：住院时间：2~14 d，平均住院日：7(6,8)(Z=-0.729，P=0.466)。2 组患儿均好转出院，无死亡病例。

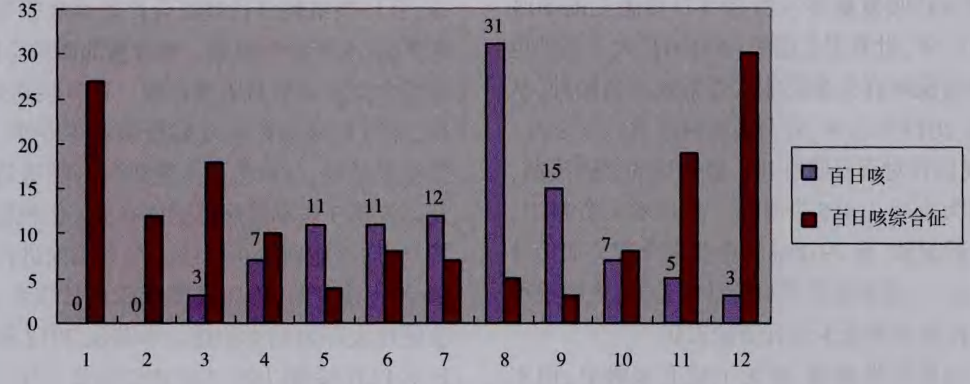


图 1 2014 年 1 至 12 月呼吸科百日咳及百日咳综合征住院人数

Fig.1 Hospitalized children of pertussis and pertussis syndrome from January to December 2014

表 2 2 组患儿临床特点比较(n,%)

Tab.2 Clinical manifestations of children with pertussis and pertussis syndrome(n,%)

组别	发热	抽搐	SpO_2下降	呼吸增快	肺炎	呼吸衰竭	肝功能损害	心肌损害	腹泻
观察组	10(9.52)	1(0.95)	4(3.81)	80(76.19)	83(79.05)	9(8.57)	17(16.19)	6(5.71)	34(32.38)
对照组	9(5.96)	0(0.00)	29(19.21)	118(78.15)	130(86.10)	17(11.26)	3(1.99)	33(21.85)	5(3.31)
χ^2值	1.145		13.074	0.135	2.200	0.490	17.349	12.494	40.529
P值	0.285	0.410[a]	0.000	0.713	0.138	0.484	0.000	0.000	0.000

注：a，Fisher 确切概率法，其余卡方检验

表 3 2 组患儿病原学比较（n,%）

Tab.3 Pathogens of children with pertussis and pertussis syndrome（n,%）

组别	百日咳杆菌	巨细胞病毒	副流感 3 病毒	呼吸的合胞病毒	流感 A	肺炎链球菌	金黄色葡萄球菌	副流感嗜血杆菌	阴沟肠杆菌	肺克亚种	沙眼衣原体
观察组	105(100.00)	19(18.10)	2(1.90)	0(0.00)	1(0.95)	13(12.38)	17(16.19)	8(7.62)	6(5.71)	4(3.81)	1(0.95)
对照组	0(0.00)	35(23.18)	36(23.84)	38(25.17)	0(0.00)	26(17.22)	0(0.00)	21(13.91)	3(2.00)	10(6.62)	3(2.00)
χ^2 值	256.000	0.962	23.577	31.030		1.122	9.267	2.360		0.948	
P 值	0.000	0.327	0.000	0.000	0.673[a]	0.289	0.002	0.125	0.080[a]	0.330	0.338[a]

注：a，Fisher 确切概率法，其余卡方检验

3 讨 论

百日咳由博德特氏细菌（*Bordetella pertussis*，*B.pertussis*）所致，通过飞沫传播，以婴幼儿发病居多，尤以小婴儿（<3 个月）病情较重。在百日咳疫苗广泛接种前，它是导致儿童死亡最高的感染性疾病。但我国自实行计划免疫后，百日咳的发病一直处于较低水平，但近 2 年百日咳发病明显增加，称为“百日咳再现”。百日咳综合征是一种临床表现与百日咳相似的疾病，难以从临床表现与百日咳鉴别。

本观察发现，百日咳发病年龄小，以 6 个月内居多（共 90 例，85.71%）。婴儿出生后第 1 年从疫苗中获得的免疫力尚不完全。尽管接种了疫苗，但< 1 岁的儿童百日咳发病率占所有百日咳患儿的 50% 以上。1974 年，世界卫生组织（WHO）扩大了基础免疫计划以确保所有儿童都能接受常规疫苗接种，从 2009 年至 2013 年以来，百白破接种率大约在 83%~84%[3]。我国针对百日咳、白喉、破伤风的预防疫苗，接种时间为生后 3、4、5 个月时。但在本文资料中，主要因年龄因素，有 79.05%的患儿未全程完成接种百白破疫苗，与接种疫苗者有统计学差异，表明接种百日咳疫苗能显著减少百日咳的患病。

百日咳传染性很强，理论上应有接触史，但本研究发现，患儿大多无确切的百日咳接触史（这可能与医院对百日咳的诊断受限有关，尤其是门诊），而流行病学研究也表明，成人和年长儿百日咳逐渐增多，并且成为婴幼儿的主要传染源，这与疫苗的免疫保护作用随时间而日益降低的趋势是一致的[4]，由于其临床表现多样、不典型甚至没有症状，可能在家庭或其他区域造成感染的传播扩散，从而成为未接种或未完全接种疫苗的婴幼儿百日咳感染的主要传染源。因此，对小婴儿的免疫接种是预防百日咳的关键[5]。WHO 认为，在那些百日咳对婴幼儿健康存在严重危害的地区第一次 DTP 接种可在出生后 6 周时进行[6]，同时有证据表明，产前（妊娠期 30~32 周）接种能明显降低在 3 个月大的婴儿患百日咳的危险[7]。如果能提早接种 DTP 或产前接种，是否可减少百日咳感染及百日咳综合征，在我国尚需进一步研究。

本观察发现百日咳和百日咳综合征临床特点相似，但合并症有区别。百日咳易并发肝功能损害，可能与百日咳患儿病程较长，使用阿奇霉素治疗有关。而百日咳综合症易出现心肌损害，可能与百日咳综合征大多合并肺炎、缺氧以及病毒感染有关。血常规提示百日咳组大多有白细胞增高，且与百日咳综合症组相比，有统计学差异，且增高幅度更为明显；百日咳组较百日咳综合征普通病原学检查阳性率更低，有统计学差异。两者胸部影像学比较，百日咳综合症组更易有阳性表现。百日咳高发时间为 8 月，而百日咳综合征发病较多为冬春季，结合病原学检查结果，分析患病人数增加与呼吸道合胞病毒及副流感 3 病毒等病毒感染有关。但根据上述临床特点，均不能确诊百日咳。在本院未进行百日咳杆菌 PCR 检测前，临床高度疑诊百日咳者，仅能凭经验使用大环内酯类治疗。本院从 2012 年底开展百日咳 PCR 检测以来，为临床诊断及治疗百日咳提供了实验室依据，PCR 方法较灵敏，可采用与细菌培养相同的生物标本[8]，但由于其所需仪器较贵，目前在区县医院开展比较困难，还需要探寻更经济简便的方法对百日咳感染进行检测。

百日咳常需住院治疗，易引起肺炎、脱水、体质量下降、睡眠障碍、抽搐、罕见的脑病或死亡。其并发症随患儿年龄的不同而有差异，婴幼儿继发细菌性肺炎的危险性最大，也是导致百日咳死亡的最常见原因。因为咳嗽限制了食物和水的摄入，患者常

常发生急性脱水和营养不良。严重发作者可造成脑缺氧，引起抽搐和脑病，甚至因痉挛性咳嗽引发颅内出血可能[2]。然而目前百日咳治疗的方法却非常有限，目前抗感染最常用的是大环内酯类药物[9-10]，在本文中，选用阿奇霉素抗感染，且小于 3 月的患儿使用口服阿奇霉素二水合物，如口服困难者可改为静脉用药。痉咳患儿可加用维生素 K1 治疗。其机理可能是：延缓糖皮质激素在肝脏内的分解；能直接解除支气管平滑肌痉挛及对抗乙酰胆碱、组织胺对平滑肌的兴奋作用；对中枢神经有镇静作用。对部分痉咳剧烈、不易缓解、影响睡眠的患儿，可临时加用利多卡因雾化吸入治疗，机理主要为：局部麻醉、直接扩张气道平滑肌、抑制 EOS 的释放和聚积、修复受损的气道上皮细胞和神经细胞、黏膜封闭作用。使用过程中应注意：治疗后 2 h 后不能进食，直到咽喉部麻木感消失为止，因有肝脏和心脏疾患的病人对利多卡因代谢功能减退，血中浓度较高，可发生中毒反应，因此，治疗前详细询问病史，及心脏功能检查，并可减少吸入利多卡因剂量，增加治疗次数。百日咳脑病时可用脱水剂。有低钙、低血糖等时，予以对症治疗。糖皮质激素仅短期用于危重患者。针对百日咳综合征则主要是给予相应的对症及抗感染治疗，住院日较百日咳稍短（但两者无统计学意义），预后较好。

本观察结果表明在重庆地区夏季为百日咳高发季节，百日咳及百日咳综合征高发年龄均为婴儿，尤其是小于 6 月者，幼儿及学龄前期儿童有散在发病，百日咳的早期诊断、早期治疗，对减轻百日咳患者的临床症状，缩短疗程十分重要，诊断主要依靠临床症状和实验室检测，利用 PCR 为临床和百日咳综合征鉴别提供了重要依据。而免疫接种是预防百日咳的关键，各地区需加强疫苗接种的监控，广大医护人员需提高对百日咳临床症状的重视，同时建立并健全实验室诊断及监测技术，及时、早期诊治，切断传播途径，从而达到预防和控制百日咳感染的目的；治疗上，抗感染首选阿奇霉素，同时辅以维生素 K1 静滴，万托林+爱全乐雾化，痉咳剧烈时，可临时加用利多卡因雾化等对症治疗，而糖皮质激素仅短期用于危重患者，合并肺炎时需抗感染治疗等综合治疗，可减轻百日咳对儿童健康的影响以及给家庭和社会带来的经济负担。

参 考 文 献

[1] No authors listed. Enhancing the Work of the Department of Health and Human Services National Vaccine Program in Global Immunization: Recommendations of the National Vaccine Advisory Committee: approved by the National Vaccine Advisory Committee on September 12,2013[J]. Public Health Rep,2014,129(s3):12-85.

[2] 胡亚美，江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7 版. 北京：人民卫生出版社，2005：908.

[3] Harris JB,Gacic-Dobo M,Eqqers R,et al. Global routine vaccination coverage 2013[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep,2014,63(46):1055-1058.

[4] De Melker HE,Versteegh FG,Conyn-Van Spaendonck MA,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]. J Clin Microbiol,2000,38(2):800-806.

[5] Kline JM,Lewis WD,Smith EA,et al. Pertussis: a reemerging infection[J]. Am Fam Physician,2013,88(8):507-514.

[6] WHO. Pertussis vaccines--WHO position paper[J]. Weekly Epidemiological Record,2005,80(4):31-39.

[7] Bertilone C,Wallace T,Selvey LA,et al. Finding the 'who' in whooping cough:vaccinated siblings are important pertussis sources in infants 6 months of age and under[J]. Commun Dis Intell Q Rep,2014,38(3):E195-E200.

[8] Farrell DJ,Mckeon M,Daggand G,et al. Rapid-cycle PCR method to detect Bordetella pertussis that fulfills all consensus recommendations for use of PCR in diagnosis of pertussis[J]. J Clin Microbiol,2000,38(121):4495-4502.

[9] Luo J,Wang HX,Yuan L,et al. Clinical characteristics of whooping cough in neonates and antimicrobial resistance of the pathogenic bacteria[J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics,2014,16(10):975-958.

[10] Horiba K,Nishimura N,Gotoh K,et al. Clinical manifestations of children with microbiologically confirmed pertussis infection and antimicrobial susceptibility of isolated strains in a regional hospital in Japan, 2008-2012[J]. Jpn J Infect Dis,2014,67(5):345-348.

（责任编辑：冉明会）