

儿童百日咳的诊治进展

董琴琴¹, 吴维仪², 梁明欣², 范娟³

(1. 成都中医药大学医学与生命科学学院, 四川 成都 610075; 2. 电子科技大学医学院, 四川 成都 611731;
3. 电子科技大学附属医院·四川省人民医院儿科, 四川 成都 610072)

【摘要】百日咳是一种通过呼吸道传播,由百日咳鲍特菌感染导致的极具传染性的呼吸系统疾病,其周期性流行使儿童生存质量下降,尤其是3个月以内的小婴儿,临床表现不典型,诊断容易延误,病情发展迅速,并发症多,死亡率极高。因此,为了让百日咳患儿获得最佳临床结局,早期的诊断和治疗至关重要。本文就儿童百日咳的诊治进展进行综述,以期为该病的早发现、早诊断、早治疗提供参考。

【关键词】儿童;百日咳;诊断;治疗

【中图分类号】R725.1 **【文献标识码】**A **DOI:** 10.11851/j.issn.1673-1557.2024.03.017

百日咳是一种通过呼吸道传播,由百日咳鲍特菌感染导致的呼吸系统疾病,具有极大的传染性。自20世纪80年代以来,“百日咳再现”^[1](百日咳的流行和局部暴发)在一些百日咳疫苗接种率较高的国家中逐渐发生^[1]。这种情况在1岁以下儿童中,特别是6个月以下的婴幼儿中更为常见,对患儿构成了巨大危害,甚至可能危及生命。近些年来,百日咳疫情在我国部分省份也出现了大幅回升,中国疾病预防控制中心发布2021年我国百日咳报告病例数为9611例,以婴幼儿为主^[2]。临床医生应当对不典型百日咳症状给予充分重视,及时进行相关检测,做到早诊断、早治疗。本文就儿童百日咳的诊治进展进行综述,以期为该病的早发现、早诊断、早治疗提供参考。

1 百日咳的概述

1.1 病原体 百日咳鲍特菌是革兰阴性球状芽孢杆菌,无鞭毛、芽孢,专性需氧,抵抗力弱。百日咳鲍特菌在人体外的呼吸道分泌物中仅能存活几小时,在干燥尘埃中仅能生存3 d,是一种严格的人类病原体,没有其他已知的动物或环境宿主^[3]。

1.2 典型临床表现 百日咳的临床表现受多种因素影响,但典型临床表现常发生在未接受免疫的儿童中^[4]。百日咳鲍特菌感染后,首先会经历潜伏期,然后再进入卡他期、痉咳期、恢复期。整个病程持续6~12周,甚至更长时间。其中潜伏期2~21 d,一般为7~14 d。

1.2.1 卡他期 持续1~2周,有类似于鼻病毒感染产生的流泪、结膜充血、流涕、喷嚏、咽喉微痛和轻微咳嗽等症状,缺乏特异性^[5]。若未能及时采取有效的隔离和治疗,细菌数量将会急剧增加达到高峰,且可以通过飞沫传播,因此具有极大的传染性。此期若不注意

询问接触史,常易漏诊。

1.2.2 痉咳期 持续2~6周,甚至可能长达2个月以上,咳嗽频率和程度均加重。此期特征性咳嗽为单次呼气期间有5~10次或更多的强力咳嗽(阵发性),后进行1次深长吸气并伴有鸡鸣样回声,如此反复,直到咳出大量的黏稠痰液。若出现明显的高烧及脓痰,表明可能合并其他感染。痉咳剧烈的患儿可伴有舌系带溃疡、发绀,小婴儿特别是3个月以下的婴儿及新生儿临床表现重,容易出现并发症,新生儿死亡风险高达3%,通常需要重症监护^[6]。

1.2.3 恢复期 持续2~3周,此期咳嗽频率和严重程度有所减轻,咳嗽后呕吐、发绀等症状也会有所缓解。然而痉咳症状容易重现,使得疾病持续数月之久。

1.3 非典型临床表现 卡他期一般无典型临床表现,仅表现为鼻病毒感染引起的上呼吸道症状。痉咳期可能出现咳嗽后呕吐、吃奶后呛咳、喘息、眼睛鼓胀、发绀、心动过缓(若病情严重则会出现心动过速)、颈部静脉扩张及结膜充血或出血等。婴儿百日咳发病率、死亡率高,在出现进行性加重的上呼吸道感染症状,尤其是家中有咳嗽经久不愈的大龄儿童或成人时,应考虑到百日咳鲍特菌感染的可能^[7]。

1.4 并发症 百日咳最常见并发症为支气管肺炎。百日咳鲍特菌感染本身也可能导致肺炎,但若有持续的高烧、气促、肺部闻及中细湿啰音时,需要保持警惕,极可能还合并有其他感染共同导致的肺炎。百日咳脑病是百日咳并发症中最严重的一种,一般在痉咳后期发生。当百日咳患儿出现呕吐、烦躁、反复惊厥和意识障碍等症状,并且脑膜刺激征和病理征阳性时,应该高度警惕百日咳脑病。百日咳其他并发症还包括肺实变、肺不张、肺动脉高压、间质性或皮下气肿、低血压或休克、呼吸暂停^[7]。

2 百日咳的实验室检查

曾有百日咳流行地区居住史及百日咳患者接触史而未进行百日咳预防接种的呼吸道感染患儿,即使没有典型的痉咳期表现,也应行百日咳相关检查。若患儿有典型的阵发性剧烈咳嗽,次数达十几声甚至几十声的痉咳后伴有鸡鸣样回声,而听诊时肺部体征不明显,未闻及啰音,此时也应该考虑百日咳,并行百日咳相关检查。

2.1 细菌培养 细菌培养具有较高的特异度,但其敏感度与多种因素相关,不建议在可以进行聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)检测的实验室中使用。阴性结果一般培养7 d,将培养时间延长至12 d可能提高分离率。

2.2 PCR 与常规培养相比,PCR具有更高的敏感度。但PCR的阳性结果只能证明体内有百日咳鲍特菌的核酸存在,并不能区分体内是否有持续的活菌存在,需要结合临床表现进行诊断。

2.3 血清学检查 感染百日咳鲍特菌后其特定抗原的IgA、IgG和IgM抗体的血清浓度增加,此时百日咳毒素-IgG(pertussis toxin-IgG, PT-IgG)抗体滴度水平可 ≥ 100 IU/ml^[8]。该检查具有相当好的特异度,但缺乏敏感度。

2.4 血常规检查 百日咳患者的WBC和淋巴细胞计数升高,某些患者WBC可高达 $100 \times 10^9/L$,淋巴细胞增长率则更为显著,通常会超过50%。病情较重婴儿的平均、中位WBC更高,上升更快。有研究显示,几乎所有致命病例WBC和淋巴细胞都明显升高^[9]。

3 儿童百日咳的诊断

3.1 临床诊断标准^[10] (1) 0~3月龄:体温 $\leq 38^\circ\text{C}$ 且咳嗽进行性加重,同时具备鸡鸣样回声、呼吸暂停、咳嗽后呕吐、咳嗽后抽搐、发绀、肺炎、体重增长不理想、较长时间密切接触无热或低热咳嗽患者中的任意1项即可诊断。此外,如果仅有鼻部水样分泌物持续存在,并且出现抽搐、发绀和阵发性呼吸暂停,也可以作为诊断依据。(2) 4月龄~9岁:体温 $\leq 38^\circ\text{C}$ 且阵发性咳嗽超过7 d,同时具备非脓性鼻涕、鸡鸣样回声、呼吸暂停、咳嗽后抽搐、咳嗽后呕吐、肺炎、较长时间密切接触无热或低热咳嗽患者中的任意1项即可诊断。(3) ≥ 10 岁:阵发性干咳持续时间不低于2周,同时具备非脓性鼻涕、鸡鸣样回声、呼吸暂停、发作间期阵发性多汗、咳嗽后呕吐、相关症状在夜间加重中的任意1项即可诊断。

3.2 实验室确诊标准 满足上述临床诊断标准的情况下,实验室检查需要符合以下条件之一。(1) 0~3月龄:①血常规示WBC增加($> 20 \times 10^9/L$),同时淋

巴细胞比例增加($\geq 50\%$);②PCR检测百日咳核酸阳性;③细菌培养存在百日咳鲍特菌生长;④疾病早期和恢复期血清中PT-IgG滴度均有明显上升($> 2 \sim 4$ 倍)。此年龄段不推荐仅使用单次酶联免疫吸附试验检测PT-IgG。(2) 4月龄~9岁:①PCR检测百日咳核酸阳性;②细菌培养存在百日咳鲍特菌生长;③接种百日咳疫苗 > 1 年,PT-IgG滴度显著增加($> 80 \sim 100$ IU/ml);④疾病早期和恢复期血清中PT-IgG滴度均明显上升($> 2 \sim 4$ 倍)。(3) ≥ 10 岁:①PCR检测百日咳核酸阳性;②细菌培养存在百日咳鲍特菌生长;③PT-IgG滴度显著增加($> 80 \sim 100$ IU/ml);④疾病早期和恢复期血清中PT-IgG滴度均明显上升($> 2 \sim 4$ 倍)。

4 儿童百日咳的治疗

4.1 一般治疗 保持气道通畅,根据病情需要供氧,同时呼吸道至少隔离至有效抗生素治疗后5 d。痉咳剧烈者可给予镇静剂。若患儿有频繁的阵发性咳嗽或剧烈咳嗽后伴呕吐,应密切监测患儿液体及营养状况,及时给予液体、电解质和热量补充。

4.2 对症治疗 因为目前缺乏常用于缓解痉咳的药物(支气管舒张剂、抗组胺药、糖皮质激素和白三烯受体阻滞剂等)在百日咳治疗中的高质量临床研究,所以暂无推荐意见^[11]。一项随机对照试验显示,气道湿化治疗能缩短百日咳的痉咳期,提高临床疗效,减轻呼吸道炎症反应,降低百日咳相关并发症发生率^[12]。一项多中心研究显示,使用大剂量盐酸氨溴索 $[20 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})]$ 进行化痰,也可有效改善痉咳,病程中应避免可引起痉咳的各种刺激,如低温刺激鼻腔、锻炼、鼻咽部抽吸等^[13]。

4.3 抗菌治疗

4.3.1 大环内酯类抗生素 卡他期使用抗生素可缩短症状持续时间,并在开始治疗后5~7 d清除病原体,显著缩短个体传染期^[14]。首选抗生素是大环内酯类(阿奇霉素、红霉素和克拉霉素等)。《2005年美国疾病控制与预防中心指南》推荐红霉素作为 > 1 个月患儿的首选用药;对于 < 1 个月的患儿推荐首选阿奇霉素,且不推荐使用克拉霉素^[15]。《中国儿童百日咳诊断及治疗建议》也推荐红霉素作为 > 1 个月患儿的首选用药,不推荐新生儿使用红霉素,因该药可能导致新生儿肥厚性幽门狭窄^[11]。《2005年美国疾病控制与预防中心指南》推荐用法用量:红霉素 $40 \sim 50 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,分4次服用,共14 d。阿奇霉素: < 6 个月者 $10 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,连续服用5 d; ≥ 6 个月者,第1 d建议服用 $10 \text{ mg}/\text{kg}$ (最大剂量为500 mg),第2~5 d建议服用 $5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ (最大剂量为500 mg)。克拉霉素: > 1 个月者,建议服用 $15 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ (最大剂量为1 g),2次/d,共计7 d^[15]。《中国儿童百日咳诊断及治疗建议》推荐用法用量:红霉素 $30 \sim 50 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,口服或静脉滴注,3次/d,治疗7~

14 d;阿奇霉素 5~10 mg/(kg·d),连续顿服 3~5 d;罗红霉素 5~10 mg/(kg·d),口服,2次/d,连用 7~10 d。克拉霉素 15 mg/(kg·d),口服,2次/d,连用 7 d^[11]。

4.3.2 其他抗生素 甲氧苄啶-磺胺甲噁唑(TMP-SMZ)可用于不能耐受红霉素的>2个月儿童或红霉素耐药患儿^[16],使用方法为 50 mg/(kg·d),2次/d,连用 3~5 d为1个疗程。但 TMP-SMZ 是一种抗胆红素药,可增加≤2个月婴儿患胆红素脑病的风险,因此该类人群应避免使用。此外,使用 TMP-SMZ 前,还需要确定患儿是否存在葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症。《2005年美国疾病控制与预防中心指南》中指出,四环素、氨苄西林、阿莫西林、喹诺酮类药物、头孢菌素和氯霉素治疗百日咳的临床效果尚未得到证实,且喹诺酮类药物、四环素及氯霉素对儿童的副作用相对较大,故不推荐使用上述药物^[15]。

4.4 其他治疗 小婴儿的病情严重程度判断困难,病情恶化快且毫无征兆^[9]。早期将确诊或疑似的<4个月且 WBC>30×10⁹/L 患儿转诊到设有儿科重症监护室的医院,可迅速应对患儿呼吸暂停、呼吸衰竭、肺动脉高压、心率衰竭或癫痫发作等。对 58 例百日咳相关高白细胞血症患儿予以换血治疗发现,患儿在接受换血治疗后的存活率为 67%,表明换血疗法对显著白细胞增多伴淋巴细胞增多的百日咳患儿而言可能是一种有效的治疗方法^[17]。若合并其他细菌感染,可用相关病原菌敏感抗生素联合抗感染。目前,虽然无高质量临床研究表明支气管扩张剂及糖皮质激素对百日咳痉咳患儿有较好的疗效,但两者仍可在一定程度上扩张支气管、减轻炎症反应,从而缓解痉咳。对于反复痉咳的患儿可行支气管镜治疗,不仅可直接通过支气管镜明确气管内情况,还可直接进入气管内取出大量的黏稠痰液,从而减轻临床症状,促进百日咳的痊愈^[17]。并发肺动脉高压时可予以一氧化氮、西地那非舒张肺血管等治疗^[18];严重呼吸暂停婴儿可能还需要机械通气。百日咳免疫球蛋白可用于治疗并发脑病的百日咳患儿,亦可用于减轻痉咳;若无此药供应,可用普通丙种球蛋白替代,推荐每次用量为 400~500 mg/kg,静脉注射 1~2 次^[19]。

5 儿童百日咳的预防

尽管自然感染和接种百日咳疫苗都无法产生终身免疫,但百日咳是可以接种疫苗预防的传染性疾病,所以及时、全程进行疫苗接种仍有必要。全球百日咳行动计划建议各国应优先考虑婴儿百日咳疫苗的高覆盖率,并根据自身国情选择使用全细胞百日咳疫苗还是使用无细胞百日咳疫苗。无症状感染和不典型表现的青少年及成人感染者为儿童感染的主要传染源,且婴儿初级疫苗接种后对百日咳的免疫力仍相对不

高,因此建议幼儿、青少年、医疗保健和儿童保育工作者在资源允许的情况下接种加强百日咳疫苗^[20]。

5.1 世界卫生组织疫苗接种建议^[21] 世界卫生组织建议所有婴儿(包括人类免疫缺陷性病毒阳性者)均接种百日咳疫苗。初级接种:初级的 3 剂疫苗最早在出生后 6 周时接种第 1 剂,10~14 周接种第 2 剂,14~18 周接种第 3 剂,建议最迟 6 月龄时完成初级免疫最后 1 剂。加强针:初级接种末剂后间隔≥6 个月(最好在出生后第 2 年)接种。疫苗接种程序中中断的儿童不必重复接种,继续照后续的免疫程序接种。未接种过的 1~7 岁或年龄较大儿童应接种 3 剂全细胞百日咳疫苗或无细胞百日咳疫苗,前 2 剂间隔 2 个月,后 2 剂间隔 6~12 个月。

5.2 我国疫苗接种建议^[22] 百日咳疫苗应依据接种时年龄选择,3 月龄~6 岁选择白喉类毒素-破伤风类毒素-无细胞百日咳疫苗(diphtheria, tetanus and acellular pertussis combined vaccine,DTaP),6~11 岁选择儿童型吸附白喉破伤风联合疫苗(diphtheria and tetanus combined vaccine,DT),共需接种 5 剂,分别第 3、4、5、18 月龄接种 1 剂 DTaP,6 岁时接种 1 剂 DT。规定时间内若未完成疫苗接种,需补种未完成剂次。补种参考原则如下:(1)3 月龄~5 岁需补种未完成剂次,前 3 剂间隔时间≥28 d,第 4 剂与第 3 剂间隔时间≥6 个月。(2)≥6 岁者接种<3 剂时,需使用 DT 补种至 3 剂,前 2 剂间隔 1~2 个月,第 3 剂和第 2 剂间隔 6~12 个月;接种≥3 剂时,至少 1 剂为 DT,无须补种;如果仅接种 3 剂 DTaP,需补种 1 剂 DT,且与第 3 剂 DTaP 应间隔≥6 个月;如果接种了 4 剂 DTaP,且在 7 岁前未接种 DT,就需补种 1 剂 DT,且 DT 与第 4 剂 DTaP 应间隔≥12 个月。

6 小结与展望

儿童百日咳的确诊需要有临床表现、流行病学史、外周血变化和病原学证据等支持。临床医生根据患儿临床表现做出初步判断后,应进行流行病学询问及相关检查,同时也不可忽略对无症状和不典型表现成人百日咳的诊断,这对判断其家庭中儿童是否感染百日咳至关重要。在儿童百日咳确诊后,早期进行有效的抗生素治疗可以缩短病程,减少并发症,改善患儿预后。

参考文献:

- [1]朱慧慧,张海邻.百日咳流行病学及临床特征[J].国际儿科学杂志,2020,47(7):460-463.
- [2]疾病预防控制局.2021 年全国法定传染病疫情概况[EB/OL].(2022-04-22).<http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3578/202204/4fd88a291d914abf8f7a91f6333567e1.shtml>.
- [3]THOMAS B,VIOLAIN D,ALEX R, et al. Pathogenicity and virulence of *Bordetella pertussis* and its adaptation to its strictly

- human host [J]. Virulence, 2021, 12(1): 2608-2632.
- [4] HELEN C, GAYATRI A. JMM Profile: *Bordetella pertussis* and whooping cough (pertussis): still a significant cause of infant morbidity and mortality, but vaccine-preventable [J]. Journal of Medical Microbiology, 2021, 70(10): 11-12.
- [5] WINTER K, GLASER C, WATT J, et al. Pertussis epidemic-California, 2014 [J]. Mmwr Morbidity & Mortality Weekly Report, 2014, 63(48): 1129-1132.
- [6] ILARIA P, SUSANNA E. Clinical findings and management of pertussis [J]. Advances in Experimental Medicine and Biology, 2019(1183): 112-115.
- [7] LANGFORD J B, SO M, RAYBARDHAN S, et al. Bacterial coinfection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis [J]. Clinical Microbiology and Infection, 2020, 26(12): 17-19.
- [8] SOLOHERY L R, AMY W, LALA R, et al. Seroprevalence of pertussis in Madagascar and implications for vaccination [J]. Epidemiology and Infection, 2020, 148(283): 283.
- [9] JU H C, LIN H S, PEN Y L, et al. Comparison of multiplex polymerase chain reaction, culture, and serology for the diagnosis of *Bordetella pertussis* infection [J]. Chang Gung Medical Journal, 2004, 7(6): 408-415.
- [10] JAMES D C. The prevention of severe pertussis and pertussis deaths in young infants [J]. Expert Review of Vaccines, 2019, 18(3): 205-208.
- [11] 中华医学会儿科学分会感染学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 中国儿童百日咳诊断及治疗建议[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(8): 568-572.
- [12] 徐时芬, 吴超雄, 窦晓宾. 气道湿化疗法治疗婴幼儿百日咳的临床研究[J]. 中国基层医药, 2022, 29(8): 1214-1218.
- [13] 周晓华, 杨奕校, 林广裕, 等. 大剂量氨溴索治疗 2 岁以下儿童百日咳的多中心前瞻性、非随机对照研究[J]. 国际呼吸杂志, 2021, 41(24): 1865-1872.
- [14] MI Y, HUA C, FANG C, et al. Effect of macrolides and β -lactams on clearance of *Bordetella pertussis* in the nasopharynx in children with whooping cough [J]. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2020, 40(2): 87-89.
- [15] TEJPRATAP T, TRUDY V M, MORAN J. Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC guidelines [J]. MMWR Recomm Rep, 2005, 9(54): 1-16.
- [16] NEVIO C. Pharmacotherapy for *Bordetella pertussis* infection I. A synthesis of laboratory sciences [J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2020, 57(3): 106258.
- [17] TIAN S F, WANG H M, DENG J K. Fatal malignant pertussis with hyperleukocytosis in a Chinese infant: A case report and literature review [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(17): e0549.
- [18] GUSTAVO R, FILIPA F, PAULO S, et al. Severe pertussis in newborns and young vulnerable infants [J]. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2013, 32(10): 1152-1154.
- [19] 胡亚美, 江载芳, 申昆玲, 等. 诸福棠实用儿科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 1015-1018.
- [20] AMIT B, JUSSI M, ANJA P, et al. Pertussis in infants in Nordic countries [J]. Acta Paediatr, 2021, 110(7): 2040-2044.
- [21] WHO. Pertussis vaccines: WHO position paper, August 2015-recommendations [J]. Vaccine, 2016, 34(12): 1423-1425.
- [22] 国家卫生健康委员会. 国家免疫规划疫苗儿童免疫程序及说明(2021 年版) [J]. 中国病毒病杂志, 2021, 11(4): 241-245.

(收稿日期: 2023-09-05)

(上接第 203 页)

- [26] 李明芳, 陈明杰. 临床护理路径在慢性阻塞性肺疾病急性发作中的应用效果[J]. 当代临床医刊, 2020, 33(2): 2.
- [27] 郑燕兰, 简爱华, 朱海引, 等. 临床护理路径对慢性阻塞性肺病患者生活活动能力及生活质量评分的影响[J]. 中国医药科学, 2020, 10(4): 141-144.
- [28] HAYES C, MANNING M, CONDON B, et al. Effectiveness of community-based multidisciplinary integrated care for older people: a protocol for a systematic review [J]. BMJ Open, 2022, 12(11): e063454.
- [29] 林元婷, 常艳玲, 李小雪. 我国专科护士主导的多学科协作护理模式研究现状[J]. 全科护理, 2023, 21(2): 190-192.
- [30] 黄慧, 李梅, 伍娜. 专科护士主导的多学科协作护理对老年慢性阻塞性肺疾病患者预后的研究[J]. 中国当代医药, 2021, 28(29): 211-214.
- [31] 金祯祯, 叶志娟, 杨卫青, 等. 多学科协作干预对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺功能及运动自我效能感的影响[J]. 广东医学, 2020, 41(21): 2246-2250.
- [32] O'MALLEY P. Patient- and family-centered care and the role of the emergency physician providing care to a child in the emergency department [J]. Ann Emerg Med, 2019, 73(3): 643-645.
- [33] 顾玉慧. 以家庭为中心的连续护理对 COPD 患者家用无创呼吸机使用效果的影响[J]. 河北医药, 2018, 40(2): 299-301, 305.
- [34] COLEMAN E A. Falling through the cracks: challenges and opportunities for improving transitional care for persons with continuous complex care needs [J]. J Am Geriatr Soc, 2003, 51(4): 549-555.
- [35] 孟媛, 吴晓涓, 马玲. 170 例老年 COPD 出院患者社区及居家延续护理指导[J]. 中国老年保健医学, 2020, 18(5): 157-158.
- [36] 郭月, 管葵芬, 陈海燕, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者基于微信的三主体双轨道交互式护理[J]. 护理学杂志, 2022, 37(5): 84-87.

(收稿日期: 2023-06-09)