

## 中国百日咳诊疗与预防指南(2024 版)(节选)

中华医学会感染病学分会儿科感染学组,国家卫生健康委能力建设和继续教育儿科专委会感染组,中国临床实践指南联盟方法学专委会,国家儿童医学中心(上海),国家传染病医学中心

**【摘要】** 百日咳再现是全球性的公共卫生问题,2018—2022 年我国国内百日咳报告发病率接近 20 世纪 80 年代末的报告水平。实际上,我国的百日咳发病率被严重低估,主要因为国内尚未全面建立百日咳主动监测工作,不典型百日咳病例在临床上容易被漏诊,许多医疗机构未开展百日咳的实验室诊断;同时,我国还面临百日咳鲍特菌对一线抗菌药物大环内酯类高度耐药的临床问题。为了更好地指导和规范我国百日咳病例的临床诊疗、监测和防控工作,由感染病学、流行病学、免疫规划及指南方法学专家组成指南制订小组,从实践角度提出有关百日咳诊断、治疗、预防,尤其是疫苗免疫策略的 12 个临床问题,经过研究问题构建、证据检索和综合、证据评价以及证据到推荐意见讨论,制订推荐意见和实施建议,为从事百日咳诊疗和防控的临床医师、微生物实验室专业人员、医院感染控制专业人员以及公共卫生领域从事传染病防控和免疫规划的专业人员提供参考。

**【关键词】** 百日咳;诊断;治疗;预防;疫苗接种

DOI:10.16794/j.cnki.cn33-1207/r.2024.02.011

百日咳是由百日咳鲍特菌引起的急性呼吸道传染病。我国于 1978 年将含全细胞百日咳疫苗(whole-cell pertussis, wP)的百日咳白喉破伤风联合疫苗(diphtheria, tetanus and whole-cell pertussis combined vaccine, DTwP)纳入儿童免疫规划后,百日咳的发病率大幅降低。2007 年开始逐步使用含无细胞百日咳疫苗(acellular pertussis, aP)的百日咳白喉破伤风联合疫苗(diphtheria, tetanus and acellular pertussis combined vaccine, DTaP),2013 年全部使用 DTaP,3 剂次百白破疫苗报告接种率持续保持在 99%以上<sup>[1-2]</sup>。自 20 世纪 80 年代,部分疫苗高覆盖率的发达国家报道“百日咳再现”我国 2011 年后也出现这一公共卫生问题<sup>[3-4]</sup>。2018 至 2022 年中国百日咳发病率为 0.32~2.71/10 万,<1 岁婴儿占比 52.40%,5~9 岁儿童占比 13.01%,≥10 岁的儿童及成人占比 2.49%<sup>[4-5]</sup>。欧盟国家 2018 年百日咳患病人数中,≥15 岁的占比 62%,<1 岁的婴儿仅占约 10%<sup>[6]</sup>。我国青少年和成人百日咳患者由于症状不典型,发病率被严重低估<sup>[7-9]</sup>。

百日咳再现的原因复杂,包括医务人员对百日咳知晓关注度的提高、症状监测敏感度的提高、聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)等检测技术的应用、自然感染和疫苗接种均不能诱导终生免疫和菌株变异等<sup>[10-11]</sup>;同时,我国还存在百日咳鲍特菌耐药率高的问题<sup>[12]</sup>。2017 年国内发起“中国百日咳行动计划”对进一步推动我国百日咳防控提出技术建议和应,对策略<sup>[13]</sup>。

### 1 病原学检测

百日咳疑似病例或者临床诊断病例应尽可能进行实验室病原学检测,对于百日咳病例的精准诊治和防控以及监测具有重要意义;同时,早期诊断和治疗可以提高百日咳的防治效果。[良好实践主张(GPS),强推荐]

**1.1 实施建议** (1)疑似病例符合以下任意一项标准:①咳嗽病例具有以下百日咳典型咳嗽的特征之一:阵发性痉挛性咳嗽、咳嗽末吸气相回声、咳嗽后呕吐;②婴幼儿阵发性痉挛性咳嗽或者呼

吸暂停发作,伴有外周血白细胞计数增多和淋巴细胞比例增多(高于参考值上限)的病例;③咳嗽 $\geq 2$ 周,且不伴发热,无其他特定病因可以解释的病例。(2)临床诊断病例符合以下任意一项标准:①临床表现符合疑似病例之一,且与实验室确诊病例有明显的流行病学关联(与首发或者继发病例发病间隔 5~21 天);②咳嗽 $\geq 2$ 周的病例同时具有上述 3 种典型百日咳的咳嗽性状;③婴幼儿咳嗽的同时具有上述 3 种典型百日咳的咳嗽症状,且外周血白细胞和淋巴细胞增多。

**1.2 推荐理由** 开展实验室检测对于病例报告的准确性、病例早期诊断、不典型病例诊断尤其是接种过疫苗的儿童、青少年和成人病例很重要。指南制定小组(GDG)一致建议在我国百日咳病例被大大低估和漏报的现状下,百日咳疑似病例和临床诊断病例应尽可能在条件具备的医院接受实验室检测,提高我国百日咳诊治和防控水平。早期诊断有助于早期起始有效的抗感染治疗,百日咳患者在发病 7 天内接受有效抗菌药物治疗可以减轻咳嗽症状<sup>[14]</sup>、周内尤其是 7 天内治疗可以缩短咳嗽时间<sup>[15]</sup>,发病 2 周内治疗可以明显减少继发传播<sup>[14,16-17]</sup>,接受敏感抗菌药物治疗可以减少肺炎并发症<sup>[15]</sup>、有可能降低 3 月龄以下小婴儿百日咳病例的病死率<sup>[18]</sup>。

## 2 实验室诊断依据

符合以下任意一项病原学或者血清学检测结果,即可确诊百日咳:(1)从呼吸道标本中分离出百日咳鲍特菌;(2)从呼吸道标本检测出百日咳鲍特菌核酸;(3)单份百日咳毒素(Pertussis toxin, PT) IgG 抗体浓度(滴度)大于说明书用于诊断急性感染的推荐阈值,适用于接种含百日咳成分疫苗 1 年后的儿童、青少年和成人病例;(4)恢复期血清 PT-IgG 水平比急性期 $\geq 4$ 倍,适用回顾性诊断。(GPS, 强推荐)

**2.1 实施建议** 有条件的医院尽可能常规开展百

日咳鲍特菌的 PCR 检测和(或)细菌培养,加强百日咳病例的早期诊断和治疗。PCR 检测快速,灵敏度、特异度和阴性预测值均较高,操作更简便,而且适用于接受抗菌药物治疗的患者,应优先在二级以上医疗机构推广应用。细菌培养条件要求高、操作繁琐且耗时较长、敏感度较低、对微生物实验室诊断技术有特殊要求,不能满足百日咳临床快速诊断需求,但特异度、阳性预测值高,可以获得药敏结果,指导抗菌药物合理选用。血清学抗体检测结果用于确诊时,需要考虑病程以及个体疫苗接种时间的影响,用于诊断急性感染的阈值范围需要标准化,在临床实际操作中,恢复期血清很难采到双份血清,也无法及时诊断百日咳,实际应用价值不及病原学检测。

**2.2 推荐理由** 基于国际权威组织制订的百日咳实验室诊断标准和国内研究,PCR 核酸检测用于百日咳诊断的灵敏度高且快速,在医院实验室容易开展。因此,GDG 一致认为我国应将 PCR 核酸检测和百日咳鲍特菌培养用于百日咳病例的实验室确诊。血清抗体检测不能区分母传抗体、近期疫苗接种或者既往感染产生的抗体,临床需要结合病例的临床症状和病程、疫苗接种史进行专业分析解读,双份血清抗体检测不能满足百日咳及时诊断的需要,同时不能区分近期疫苗接种产生的抗体滴度升高,因此血清学诊断在临床实际应用中受限。

## 3 呼吸道标本采集方法

采集呼吸道标本检测百日咳鲍特菌,优先推荐采集鼻咽拭子,其次鼻咽吸取液。(GPS, 强推荐)

**3.1 实施建议** (1)对于鼻咽拭子,推荐使用涤纶、人造丝或者植绒拭子。若用于细菌培养,如果不能立即接种平板,则将鼻咽拭子置于 Regan-Lowe 运送培养基中,保存温度为 2~8℃,应在 24 小时内运送至实验室;若仅用于 PCR 检测,则将鼻咽拭子置于无菌容器中(干或者含通用转运液),冻存于-20℃及以下温度。(2)对于鼻咽吸取液,无菌吸取至

少 0.5mL 样品于防渗漏的无菌塑料管中,若 72 小时内可运送至实验室,则置于 2~8℃ 保存,否则冻存于 -20℃ 及以下的温度。GDG 推荐采集鼻咽拭子和鼻咽洗液用于百日咳鲍特菌检测,鼻咽拭子采集方便,优先推荐。鼻咽拭子用涤纶、人造丝或植绒拭子,与 WHO 和美国 CDC 推荐相一致,标本保存温度以美国 CDC 为准,因为其推荐与大多数的研究结果一致。

**3.2 推荐理由** GDG 推荐采集鼻咽拭子和鼻咽洗液用于百日咳鲍特菌检测,鼻咽拭子采集方便,优先推荐。鼻咽拭子用涤纶、人造丝或植绒拭子,与 WHO 和美国 CDC 推荐相一致,标本保存温度以美国 CDC 为准,因为其推荐与大多数的研究结果一致。

#### 4 经验治疗

在百日咳经验性治疗时,相对于红霉素和克拉霉素,GDG 建议优先选用阿奇霉素。(低把握度证据,弱推荐)

**4.1 实施建议** (1)经验治疗应充分考虑到当地流行的百日咳鲍特菌的耐药趋势,已有的研究证据均基于临床分离菌株对大环内酯类敏感的前提。从我国百日咳患者体内分离的百日咳鲍特菌菌株对大环内酯类药物耐药率已高达 70%~100%<sup>[19-20]</sup>。国内 1 项研究显示,61 例细菌培养阳性的百日咳患儿接受大环内酯药物治疗(接受红霉素治疗的有 50 例,疗程 14 天;接受阿奇霉素治疗的有 11 例,初始治疗 5 天后停药 4 天,再序贯治疗 3~5 天)对于大环内酯类敏感菌(30 株)和耐药菌(31 株)感染,的百日咳患儿,治疗后 7 天细菌清除率分别为 33.3% 和 3.2%;治疗后 14 天细菌清除率分别为 80.0% 和 22.6%<sup>[21]</sup>。因此,建议有条件的医院经验使用抗菌药物治疗前后开展百日咳鲍特菌培养和药物敏感试验检测,若分离株对大环内酯类药物耐药,或者流行病学关联病例的分离株明确对大环内酯类药物耐药,不推荐选用任何一种大环内酯类药

物。考虑到抗菌药物治疗的重要目标之一是清除细菌,减少继发传播<sup>[22-23]</sup>因此,阿奇霉素治疗敏感菌的疗程需结合治疗 5 天细菌培养复查的结果,以决定后,是否需要第 2 个疗程序贯治疗,从而达到细菌清除的目标。(2)阿奇霉素、红霉素、克拉霉素的治疗剂量和疗程参照国家卫健委印发的《百日咳诊疗方案<sup>[24]</sup>(2023 版)》。

**4.2 推荐理由** GDG 根据临床研究证据分析认为阿奇霉素组疗程短,不良事件发生风险较低,在疗效相当的前提下比红霉素和克拉霉素更有优势,尤其为患儿带来的获益更明显。此外,阿奇霉素在中国的应用范围较广、可接受度以及患儿服药依从性均可能更优。综合分析,GDG 认为阿奇霉素的临床应用比其他对照药物更具优势。

#### 5 大环内酯类耐药或经验性用药无效的百日咳患者抗菌药物的使用

对大环内酯类药物耐药的百日咳患者,或者大环内酯类药物经验性治疗无效的患者,2 月龄以上儿童和成人首选复方磺胺甲噁唑(磺胺甲噁唑+甲氧苄啶)治疗(低把握度证据,强推荐);2 月龄及以下婴儿建议选用头孢哌酮舒巴坦或哌拉西林他唑巴坦治疗,左氧氟沙星可以作为成人患者的替代选择。(极低把握度证据,有条件推荐)

复方磺胺甲噁唑的治疗剂量和疗程参照国家卫生健康委印发的《百日咳诊疗方案(2023 版)》<sup>[24]</sup>: ≥2 月龄儿童,磺胺甲噁唑每次 20mg/kg,甲氧苄啶每次 4mg/kg;成人磺胺甲噁唑 800mg/次,甲氧苄啶 160mg/次,每 12 小时一次,疗程均为 14 天。其他替代抗菌药物的剂量按照药物说明书的常规推荐剂量,疗程 10~14 天。

**5.1 实施建议** (1)复方磺胺甲噁唑可引起肝、肾功能损害,治疗期间或结束后,监测尿常规及肝、肾功能,服药期间多饮水,以防结晶尿的发生,必要时可服用碱化尿液的药物。同时需注意是否诱发粒细胞减少、血小板减少,注意监测外周血细胞计数。



(2)注意复方磺胺甲噁唑的禁忌证,包括:对磺胺甲噁唑与甲氧苄啶过敏者、巨幼红细胞性贫血患者、妊娠期及哺乳期妇女、<2 个月的婴儿、重度肝、肾功能损害者。(3)葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症患者慎用,大剂量使用可能诱发溶血<sup>[25]</sup>。

**5.2 推荐理由** 对于治疗大环内酯类耐药的百日咳病例,现有研究证据相对匮乏,证据体质量低。有限的数据显示,相较于四环素,复方磺胺甲噁唑的疗效可能稍有优势;大环内酯类和  $\beta$ -内酰胺类药物疗效可能相当。结合我国大环内酯类药物耐药率高的现状,GDG 认为对大环内酯类药物耐药的百日咳患者,2 月龄以上儿童和成人应首选复方磺胺甲噁唑;2 月龄以下婴儿可以选用头孢哌酮舒巴坦或者哌拉西林他唑巴坦。今后需要开展高质量的研究进一步评价体外敏感的抗菌药物治疗百日咳患者的临床疗效。

## 6 重症百日咳患儿白细胞去除术治疗意见

对伴有高白细胞血症的重症百日咳患儿,不建议常规进行白细胞去除术治疗。但是对于重症百日咳婴儿,若外周血白细胞  $\geq 50 \times 10^9/L$ ,或者白细胞  $\geq 30 \times 10^9/L$  且进行性升高伴病情加重,出现肺动脉高压或者心、肺功能不全,根据患儿具体情况和医师判断,在医患共同决策的基础上可以考虑在并发肺动脉高压或者心、肺衰竭早期启动白细胞去除术治疗。(极低把握度证据,有条件推荐)

**6.1 实施建议** 白细胞去除术治疗高白细胞血症的百日咳病例均为新生儿和婴儿,建议该疗法适用于婴儿,尽可能在患儿尚未发生心、肺功能衰竭时启动该疗法,可能获益。该疗法的实施需要考虑当地医疗机构的设备和医护人员的专业技能。

**6.2 推荐理由** 2004 至 2017 年国内外文献累计报道 56 例接受换血疗法的重症百日咳患儿(年龄:15 天~17 月龄;外周血白细胞计数范围:  $45 \times 10^9/L \sim 135.4 \times 10^9/L$ )的总病死率高达 32.1%<sup>[26]</sup>。目前基于观察性研究的证据偏倚风险高,GDG 对研究结果所

显示的疗效和安全性的把握度低。现有证据不确定换血疗法相关的临床获益,甚至病死风险有升高的可能性。结合换血疗法的治疗成本、可及性、可接受度等方面,GDG 认为若重症百日咳患儿伴有高白细胞血症(白细胞至少  $>30 \times 10^9/L$ )而无并发肺动脉高压,使用换血疗法很可能是弊大于利。尽管换血疗法的治疗效果不太确定,但是对于重症婴幼儿百日咳病例,当外周血白细胞计数  $>50 \times 10^9/L$ ,或者外周血白细胞计数  $>30 \times 10^9/L$  伴有肺动脉高压,医师可以根据患儿的具体情况、疾病进展、现有的医疗资源等进行专业判断,实施干预方案。

## 7 全身激素治疗

典型百日咳患者在阵发性痉挛性咳嗽期或伴有反复窒息发作期,可接受短程全身激素治疗。(低把握度证据,有条件推荐)

**7.1 实施建议** (1)建议全身激素治疗的疗程不超过 7~10 天,泼尼松  $0.5 \sim 2.0 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ,其他激素的使用剂量可以参照泼尼松使用剂量进行换算,但最大量不超过  $40 \text{ mg}/\text{d}$ 。(2)由于全身激素治疗可能会引起外周血白细胞增多,白细胞显著增高( $\geq 30 \times 10^9/L$ )有可能诱发肺动脉高压和心/肺功能不全。因此,对于重症百日咳患儿,若白细胞计数已经明显升高有并发肺动脉高压、心/肺功能不全高风险或需要接受呼吸机治疗(白细胞计数  $\geq 50 \times 10^9/L$  或白细胞计数  $\geq 30 \times 10^9/L$  并在 24 小时内升高 50%可能需要白细胞去除干预)<sup>[27]</sup>,不推荐使用全身激素治疗,可以尝试雾化激素吸入治疗。(3)需要接受呼吸机治疗的患者不推荐激素治疗。

**7.2 推荐理由** 目前尚无研究证据显示激素治疗对关键临床指标(如病死率等)带来根本的治疗获益,但是在百日咳痉挛性咳嗽期接受激素治疗,可能减轻症状并加快症状缓解,如窒息持续时间、痉挛性咳嗽发作次数、咳嗽持续时间等可能会降低,这对百日咳患者的病情改善很重要,直接影响患者的生活质量和治疗效果,所以 GDG 认为症状减轻

和缓解可视为中等程度的临床获益。研究证据未发现短程激素治疗的损害,且 GDG 根据临床经验也一致认为短期激素使用导致不良事件的概率极低。因此,虽然证据质量低,但是 GDG 推荐痉挛性咳嗽期抗感染药物联合短程激素治疗。今后应开展更高质量、同质性临床研究再评价激素治疗百日咳的获益。

## 8 百日咳暴露后抗菌药物的预防性使用条件

下述情况下,对确诊病例的密切接触者,根据暴露场景和时间、百日咳疫苗接种史,酌情推荐口服抗菌药物加以预防:(1)家庭成员;(2)未完成 3 剂次基础免疫疫苗接种的婴儿;(3)未全程免疫的幼托机构儿童;(4)医疗机构和新生儿照护机构负责照护 3 月龄以下小婴儿的医护人员;(5)幼托机构工作人员;(6)聚集或者暴发疫情场所涉及的密切接触者。(低把握度证据,有条件推荐)

**8.1 实施建议** (1)密切接触定义:与症状患者面对面暴露(未采取防护措施)范围在 1m 以内(约 3 英尺);直接接触到患者的呼吸道、鼻腔、口腔分泌物;与感染者在密闭空间近距离暴露 $\geq 1$  小时(未采取防护措施)<sup>[22]</sup>。(2)推荐暴露后 21 天内给予药物预防,尽可能在暴露后 7 天内采取预防措施。(3)暴露后使用抗菌药物预防的药物选择、剂量和疗程同百日咳确诊病例的治疗方案<sup>[22]</sup>。考虑我国百日咳鲍特菌对大环内酯类药物耐药率高,若无暴露患者的菌株药物敏感数据,对于 $\geq 2$  月龄的婴儿及儿童,经验性预防用药优先推荐复方磺胺甲唑,连用 10~14 天。如果密接者年龄 $< 2$  月龄或使用磺胺类药物有禁忌证,在传染病专科医师指导下采取个体化抗菌药物预防建议。(4)该推荐意见适用于个体的预防干预,而非公共卫生角度的社区人群层面的预防干预。

**8.2 推荐理由** 家庭成员暴露后预防的 RCT 研究证据显示:与对照组相比,干预组预防经细菌培养确诊的继发百日咳病例可能获益,但是干预组预防

继发病例(包括经细菌培养确诊和临床诊断的病例)的获益不明显<sup>[28-29]</sup>。若从公共卫生的角度将成功预防感染作为临床终点来考虑,基于现有的证据,GDG 对此效应的把握度极低。但是,结合以下事实:(1)我国报告的百日咳病例 1 岁以下患儿占 52.4%,住院病例和 ICU 重症病例中 1 岁以下患儿分别占 68.17%和 95.72%<sup>[5]</sup>;(2)大部分 1 岁以下婴儿病例未接种百日咳疫苗或未全程接种百日咳疫苗<sup>[19]</sup>;(3)全程接种疫苗的婴幼儿百日咳病例症状较轻是与尚未接种或尚未全程接种 DTaP 疫苗的婴幼儿同住的家庭成员,暴露后应接受抗菌药物预防,以保护易感并发生重症百日咳的高风险婴幼儿。虽然接种过疫苗的医务人员暴露后用阿奇霉素预防继发无症状感染的绝对风险仅降低<sup>[30]</sup>,未接种过百日咳疫苗的婴幼儿发生重症百日咳以及并发症的风险增加<sup>[31]</sup>;(4)百日咳传播模式主要是家庭内传播,婴幼儿发病为主,成人是主要传染源<sup>[7,32]</sup> GDG 高度推荐家庭内密切接触成员,尤其 6.7%<sup>[33]</sup>,但是考虑到医疗机构和新生儿护理机构(月子中心)的传播风险大,以及百日咳对 3 月龄以下小婴儿的危害大,因此,GDG 推荐在医疗机构和新生儿护理机构照护 3 月龄以下婴儿的、有密切接触史的工作人员应尽早接受抗菌药物预防治疗。同时,对于医疗机构和新生儿护理机构的有密切接触史的婴幼儿,若未接种或未全程接种百日咳疫苗,推荐暴露后药物预防治疗。早期国外的观察性研究显示,家庭成员无论是否干预治疗,继发百日咳的发病率不随年龄和免疫状态而变化<sup>[34]</sup>;国内最新研究也显示,基于门诊咳嗽病例的 PCR 筛查策略,2 岁及以上确诊百日咳病例占比可达 47.0%,且 95.7% 全程接种过疫苗<sup>[19]</sup>,因此,建议幼托机构的儿童和看护人员若有密切接触史,在暴露后接受抗菌药物预防治疗。GDG 也考虑到聚集或暴发疫情的公共卫生影响,推荐疫情场所涉及的密切接触者应于暴露后接受抗菌药物的预防治疗,限制并减少继发病例的发生。

## 9 含百日咳成分的疫苗接种月龄建议

2 月龄婴儿可以开始接种首剂含百日咳成分的疫苗。(低把握度证据,有条件推荐)

**9.1 实施建议** 我国含百日咳成分的疫苗包括免疫规划类 DTaP 疫苗和非免疫规划类无细胞百白破 b 型流感嗜血杆菌(DTaP/Hib)联合疫苗和无细胞百白破灭活脊髓灰质炎和 b 型流感嗜血杆菌(DTaP-IPV/Hib)联合疫苗,接种非免疫规划疫苗应当遵守预防接种工作规范、非免疫规划疫苗使用指导原则、非免疫规划疫苗使用技术指南和各省(自治区、直辖市)卫生健康行政部门制定的接种方案。上述文件尚未制定或未作出规定的非免疫规划疫苗,按照疫苗说明书使用<sup>[35]</sup>。受种儿童的监护人可自主选择接种含国家免疫规划疫苗成分的非免疫规划疫苗替代免疫规划疫苗;医疗卫生人员实施接种前,应当按照规定告知受种儿童监护人相关注意事项,由受种者或其监护人知情同意并自愿接种。

**9.2 推荐理由** 在对比 2 月龄和 3 月龄接种的利弊平衡方面,目前可获的研究证据中有一个来自中国的 RCT 研究和一个来自日本的非 RCT 研究提供了头对头的组间比较,结果显示:含百日咳成分联合疫苗在 2 月龄和 3 月龄接种时,其免疫原性和安全性效力相当<sup>[36-37]</sup>。同时,WHO 指出,单剂百日咳疫苗对婴儿严重百日咳的保护率约为 50%,应尽早、及时完成百日咳疫苗的接种,首剂应在 6 周龄、不晚于 8 周龄接种,6 月龄前完成 3 剂基础免疫<sup>[38]</sup>;其他国家的模型研究也提示 2 月龄婴儿及时接种第 1 剂 DTaP 疫苗可以大大减少婴儿百日咳的疾病负担<sup>[39]</sup>。从疫苗接种的安全性和免疫效力以及流行病学的角度考虑,上述研究证据均提示 2 月龄初次接种 DTaP 疫苗比 3 月龄初次接种可以使婴儿提早获益。

## 10 学龄前儿童加强疫苗接种

4~6 岁学龄前儿童加强接种 1 剂次 DTaP 疫苗。(中等把握度证据,强推荐)

**10.1 实施建议** 目前我国尚无 DTaP 百日咳疫苗用于学龄前儿童加强免疫的接种程序,建议尽快开展相关评价研究,推进我国学龄前儿童 DTaP 疫苗加强免疫的实施,降低我国百日咳发病率。

**10.2 推荐理由** 我国天津的血清流行病学研究结果显示:接种含 aP 疫苗的儿童,仅有 20%在 4 岁时可以检测到血清 PT 抗体<sup>[40]</sup>。近期的研究显示 6 岁儿童血清 PT-IgG 抗体滴度降至最低(3.72U/mL),估算的血清感染率从学龄期开始上升,9 岁左右达到高峰,这些结果支持在学龄前引入百日咳疫苗加强剂次的必要性<sup>[41]</sup>。WHO 也明确表示:对于使用 aP 疫苗的国家,保护效果在 6 岁前可能下降,因此,WHO 建议在百日咳低发地区接种含 aP 疫苗,3 剂次基础免疫和出生后第 2 年加强接种 1 剂次所提供的保护力可能不足以维持到 6 岁以后,推荐儿童入学时应给予 1 剂加强免疫<sup>[42]</sup>。荷兰一项研究显示实行学龄前儿童 DTaP 加强免疫后,5~9 岁儿童百日咳住院率和发病率分别下降了 32%和 15%;同时,0~6 月龄婴儿的发病率也呈下降趋势,每 10 万人的住院率下降了 40%<sup>[43]</sup>。美国最近 1 项研究也显示学龄前儿童延迟强化免疫接种,5~9 岁儿童的百日咳的发生风险增加 4.6 倍(95%CI:2.6~8.2)<sup>[44]</sup>。

已有的证据显示:4~6 岁儿童接种第 5 剂 DTaP 疫苗的加强免疫后,PT 抗体和 FHA 抗体滴度明显升高,真实世界数据也证实临床获益,而且学龄前儿童接种 DTaP 疫苗总体上是安全、可耐受的。基于我国儿童百日咳流行病学趋势和全球经验,我国应借鉴国际经验,推进实施 4~6 岁儿童 DTaP 疫苗的加强免疫。

## 11 早产儿接种首剂含百日咳成分的疫苗时机选择

对于早产儿,建议按照实际月龄开始接种首剂含百日咳成分的疫苗。(极低把握度证据,有条件推荐)

**11.1 实施建议** 建议早产儿在出院时或者出院



后、临床评估稳定的状态下,按照实际出生年龄开始接种含百日咳成分的疫苗,优先推荐接种免疫规划类含百日咳成分的疫苗(DTaP 疫苗)非免疫规划类多联疫苗(DTaP-Hib 或 DTaP-IPV/Hib)可,以简化免疫程序,并同时预防其他疾病,对于有需求且自愿要求接种的家长,推荐使用。

**11.2 推荐理由** 早产儿因离开母体早,从母体得到的母传抗体少,更容易感染疾病。1 项土耳其的队列研究显示,早产儿经胎盘传递获得的抗百日咳抗体及抗体水平低于足月儿,尤其是<32 周的早产儿<sup>[45]</sup>。在住院百日咳患儿中,早产儿合并感染的发生率更高,出现并发症、需要呼吸支持的比率更高,在 ICU 的住院时间更长<sup>[46]</sup>。上述纳入的研究证据均提示接种疫苗对早产儿和足月儿的保护效力以及安全性相似。足月新生儿和早产儿接种第 1 剂百日咳疫苗预防住院的保护效果分别为 95%(95%CI: 93%—96%)和 73%(95%CI:20%—91%),接种第 2 剂疫苗的保护效果分别为 86%和 99%<sup>[47]</sup>。因此,专家一致认为早产儿按实际出生月龄接种百日咳疫苗,可以更早地为早产儿提供保护,虽然早产儿接种 1 剂次的抗体应答率和水平以及保护效果低于足月儿,但是一系列研究证据表明:早产儿完成 3 剂次基础免疫和加强免疫后抗体保护水平和安全性相似。我国《国家免疫规划疫苗儿童免疫程序及说明(2021 版)》<sup>[48]</sup>明确推荐:在医学评估稳定状态下,早产儿(胎龄<37 周)和(或)低出生体质量儿(出生体质量<2500g)应按照出生后实际月龄接种疫苗。

## 12 有神经系统疾病的患儿含百日咳成分的疫苗接种建议

有神经系统疾病的患儿在疾病控制稳定的情况下或疾病康复期,可以常规接种含百日咳成分的疫苗,神经系统疾病不是疫苗接种的禁忌证。(GPS,强推荐)

**12.1 实施建议** (1)进展性或病情不稳定的神经

系统疾病患儿(如:婴儿痉挛症、未控制的癫痫、进展性脑病),推迟接种百日咳成分疫苗,待病情稳定后再恢复疫苗接种。(2)受种者既往接种含百日咳成分疫苗后 48 小时内发生低张力低反应发作、既往接种百日咳成分疫苗后 3 天内发生惊厥、有惊厥家族史,仍可以接种含百日咳成分疫苗。(3)受种者既往接种百日咳成分疫苗后 7 天内出现脑病(定义为发生意识障碍、持续惊厥发作),应先查找病因,原因不明者不推荐再接种含百日咳成分的疫苗<sup>[49]</sup>;明确排除与疫苗接种有关联的、病情稳定后可以继续接种疫苗。

**12.2 推荐理由** 百日咳疫苗相关性脑病是一种罕见的疫苗接种后不良事件,尚无证据支持儿童接种 DTwP 疫苗和发生急性脑病之间存在因果关系<sup>[50]</sup>。日本监测数据显示 DTaP 疫苗取代 DTwP 疫苗后,接种后 7 天内因脑病死亡的发生率从 1970 至 1974 年的 7.6 例/每 10 万剂 DTwP 降至 1989 至 2000 年 0.5 的例/每 10 万剂 DTaP,证明 DTaP 疫苗具有更好的安全性<sup>[51]</sup>。在全球逐步使用 DTaP 疫苗后,美国国家医学院重新审查了接种 DTaP 疫苗与多种神经系统不良事件的相关性,现有证据未能证实 DTaP 疫苗和神经系统疾病之间存在因果关系<sup>[52]</sup>。美国免疫实践咨询委员会推荐:既往接种含百日咳成分疫苗 7 天内发生不明原因的脑病的患儿不应再接种 DTaP 疫苗<sup>[49]</sup>。

百日咳疫苗的安全性问题曾经引起公众广泛的担心和疫苗犹豫<sup>[53]</sup>。在疫苗接种实践中,神经系统疾病患儿在预防接种评估过程中同时面临家长和社区预防保健医师对疫苗安全性的担忧,导致该部分患儿经常发生迟种和漏种疫苗,尤其是 DTaP 疫苗<sup>[54]</sup>。基于已有的研究证据和监测数据,接种无细胞百日咳疫苗总体上是安全的,脑瘫<sup>[55]</sup>、发育迟缓<sup>[56]</sup>、有热性惊厥史<sup>[57]</sup>、控制良好的癫痫儿童<sup>[58]</sup>可以安全接种疫苗。我国《国家免疫规划疫苗儿童免疫程序及说明(2021 版)》<sup>[48]</sup>在特殊健康状态的儿童接种基本原则中明确说明:单纯热性惊厥史、癫痫控

制处于稳定期不是儿童疫苗接种的禁忌证。考虑到百日咳的疾病危害和保持易感个体和群体免疫远比接种疫苗后发生的不确定的罕见不良事件更重要,因此,GDG 推荐神经系统疾病患儿在病情稳定状态下或者康复期可正常接种含百日咳成分的疫苗。

### 参考文献

- [1] 崔健,曹雷,郑景山,等.中国 2015 年国家免疫规划疫苗报告接种率分析[J].中国疫苗和免疫,2017,23(6):7.
- [2] Xu Y,Tan Y,Asokanathan C,et al. Characterization of co-purified acellular pertussis vaccines[J]. Hum Vaccin Immunother, 2015,11(2):421-427.
- [3] 宁桂军,高源,吴丹,等.中国 2011-2017 年百日咳流行病学特征分析[J].中国疫苗和免疫,2018,24(3):264-267,273.
- [4] World Health Organization. Pertussis reported cases and incidence[EB/OL].(2023-12-27) [2023-12-30]. <https://immunizationdata.who.int/pages/incidence/PERTUSSIS.html?CODE=CHN&YEAR=>.
- [5] 吴丹,郑徽,李明爽,等.中国 2018-2021 年百日咳流行病学特征[J].中国疫苗和免疫,2022,28(6):638-643.
- [6] European Centre for Disease Prevention and Control. Pertussis in:ECDC. Annual epidemiological report for 2018 [EB/OL].(2020-09-25) [2023-12-20]. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/pertussis-annual-epidemiological-report-2018>.
- [7] 张颖,黄海涛,刘勇,等.天津市社区人群百日咳发病监测及传播特征研究[J].中国疫苗和免疫,2011,17(3):209-211,257.
- [8] 姚开虎,汪丙松,孟庆红.疫苗时代百日咳的临床特征[J].中华医学杂志,2022,102(30):2384-2388.
- [9] Skoff TH,Kenyon C,Cocoros N,et al. Sources of infant pertussis infection in the United States[J]. Pediatrics,2015,136(4):635-641.
- [10] Esposito S,Stefanelli P,Fry NK,et al. Pertussis prevention: reasons for resurgence,and differences in the current acellular pertussis vaccines[J]. Front Immunol,2019,10:1344.
- [11] Martín-Torres F,Heininger U,Thomson A,et al. Controlling pertussis:how can we do it? A focus on immunization[J]. Expert Rev Vaccines,2018,17(4):289-297.
- [12] Feng Y,Chiu CH,Heininger U,et al. Emerging macrolide resistance in Bordetella pertussis in mainland China:findings and warning from the global pertussis initiative[J]. Lancet Reg Health West Pac,2021,8:100098.
- [13] 中华预防医学会,中华预防医学会疫苗与免疫分会.中国百日咳行动计划专家共识[J].中华流行病学杂志,2021,42(6):955-965.
- [14] Steketee RW,Wassilak SG,Adkins WN,et al. Evidence for a high attack rate and efficacy of erythromycin prophylaxis in a pertussis outbreak in a facility for the developmentally disabled[J]. J Infect Dis,1988,157(3):434-440.
- [15] Farizo KM,Cochi SL,Zell ER,et al. Epidemiological features of pertussis in the United States,1980-1989[J]. Clin Infect Dis,1992,14(3):708-719.
- [16] Biellik RJ,Patriarca PA,Mullen JR,et al. Risk factors for community-and household-acquired pertussis during a large-scale outbreak in central Wisconsin[J]. J Infect Dis,1988,157(6):1134-1141.
- [17] Sprauer MA,Cochi SL,Zell ER,et al. Prevention of secondary transmission of pertussis in households with early use of erythromycin[J]. Am J Dis Child,1992,146(2):177-181.
- [18] Winter K,Zipprich J,Harriman K,et al. Risk factors associated with infant deaths from pertussis;a case-control study [J]. Clin Infect Dis,2015,61(7):1099-1106.
- [19] Cai J,Chen M,Liu Q,et al. Domination of an emerging erythromycin-resistant ptxP3 Bordetella pertussis clone in Shanghai,China[J]. Int J Antimicrob Agents,2023,62(1):106835.
- [20] Ivaska L,Barkoff AM,Mertsola J,et al. Macrolide resistance in bordetella pertussis;current situation and future challenges [J]. Antibiotics(Basel),2022,11(11):1570.
- [21] Mi YM,Hua CZ,Fang C,et al. Effect of macrolides and β-lactams on clearance of bordetella pertussis in the nasopharynx in children with whooping cough[J]. Pediatr Infect Dis J, 2021,40(2):87-90.
- [22] Red Book:2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases[M]. Chicago:American Academy of Pediatrics,2021: 578-589.
- [23] Cimolai N. Pharmacotherapy for Bordetella pertussis infection. II. A synthesis of clinical sciences[J]. Int J Antimicrob Agents,2021,57(3):106257.
- [24] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.关于印发鼠疫等传染病诊疗方案(2023 年版)的通知[EB/OL].(2023-12-14) [2023-12-20]. <http://www.nhc.gov.cn/ylyjs/pqt/202312/75cfff021a484d0c9c200f85f2bf746b.shtml>.
- [25] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.关于印发抗菌药物临床应用指导原则(2015 年版)的通知[EB/OL].(2015-07-24) [2023-12-20]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s3593/201508/c18e1014de6c45ed9f6f9d592b43db42.shtml>.
- [26] Tian SF,Wang HM,Deng JK. Fatal malignant pertussis with



- hyperleukocytosis in a Chinese infant: a case report and literature review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(17): e0549.
- [27] Cherry JD, Wendorf K, Bregman B, et al. An observational study of severe pertussis in 100 infants  $\leq 120$  days of age[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2018, 37(3): 202–205.
- [28] Ribeiro CD. Prophylactic erythromycin for whooping-cough contacts[J]. *Lancet*, 1981, 1(8226): 951.
- [29] Halperin SA, Bortolussi R, Langley JM, et al. A randomized, placebo-controlled trial of erythromycin estolate chemoprophylaxis for household contacts of children with culture-positive *Bordetella pertussis* infection[J]. *Pediatrics*, 1999, 104(4): e42.
- [30] Fu P, Wang C, Tian H, et al. *Bordetella pertussis* infection in infants and young children in Shanghai, China, 2016–2017: clinical features, genotype variations of antigenic genes and macrolides resistance[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2019, 38(4): 370–376.
- [31] 胡云鸽, 刘泉波. 儿童百日咳 247 例临床特点及重症百日咳危险因素分析[J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(9): 684–689.
- [32] 黄海涛, 高志刚, 刘勇, 等. 天津市 2005–2014 年成年人百日咳流行特征及相关因素分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2016, 37(5): 678–681.
- [33] Goins WP, Edwards KM, Vnencak-Jones CL, et al. A comparison of 2 strategies to prevent infection following pertussis exposure in vaccinated healthcare personnel[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(7): 938–945.
- [34] Pertussis Guidelines Group. Pertussis: guidelines for public health management[EB/OL]. (2012–10–25) [2023–12–20]. <https://www.gov.uk/government/publications/pertussis-guidelines-for-public-healthmanagement>.
- [35] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 国家卫生健康委办公厅关于印发非免疫规划疫苗使用指导原则(2020 年版)的通知[EB/OL]. (2020–12–07) [2023–12–20]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3581/202012/9b76584336a1483cbece7edd0abb2a7e.shtml>.
- [36] Li RC, Li FX, Li YP, et al. Immunogenicity and safety of a pentavalent acellular pertussis combined vaccine including diphtheria, tetanus, inactivated poliovirus and conjugated *Haemophilus Influenzae* type b polysaccharide for primary vaccination at 2, 3, 4 or 3, 4, 5 months of age in infants in China[J]. *Vaccine*, 2011, 29(10): 1913–1920.
- [37] Kamiya H, Nii R, Matsuda T, et al. Immunogenicity and reactivity of Takeda acellular pertussis-component diphtheria-tetanus-pertussis vaccine in 2- and 3-month-old children in Japan[J]. *Am J Dis Child*, 1992, 146(10): 1141–1147.
- [38] Pertussis vaccines: WHO position paper, August 2015 Recommendations[J]. *Vaccine*, 2016, 34(12): 1423–1425.
- [39] Jayasundara D, Randall D, Sheridan S, et al. Estimating the excess burden of pertussis disease in Australia within the first year of life, that might have been prevented through timely vaccination[J]. *Int J Epidemiol*, 2023, 52(1): 250–259.
- [40] 黄海涛, 刘勇, 高志刚, 等. 不同病程百日咳病例各种实验室检测方法的对比研究[J]. *中国疫苗和免疫*, 2014, 20(4): 330–334.
- [41] Zhang Z, Pan J, Chen M, et al. Seroepidemiology of pertussis in China: a population-based, cross-sectional study[J]. *Vaccine*, 2021, 39(12): 1687–1692.
- [42] WHO. Pertussis vaccines: position paper, August 2015—Recommendations[J]. *Vaccine*, 2016, 34(12): 1423–1425.
- [43] Greeff SC, Mooi FR, Schellekens JF, et al. Impact of acellular pertussis preschool booster vaccination on disease burden of pertussis in the Netherlands[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2008, 27(3): 218–223.
- [44] Rane MS, Rohani P, Halloran ME. Association of diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine timeliness and number of doses with age-specific pertussis risk in infants and young children[J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(8): e2119118.
- [45] Ercan TE, Sonmez C, Vural M, et al. Seroprevalence of pertussis antibodies in maternal and cord blood of preterm and term infants[J]. *Vaccine*, 2013, 31(38): 4172–4176.
- [46] Carbone T, McEntire B, Kissin D, et al. Absence of an increase in cardiorespiratory events after diphtheria-tetanus-acellular pertussis immunization in preterm infants: a randomized, multicenter study[J]. *Pediatrics*, 2008, 121(5): e1085–e1090.
- [47] Maas N, Sanders E, Versteegh F, et al. Pertussis hospitalizations among term and preterm infants: clinical course and vaccine effectiveness[J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 919.
- [48] 马超, 安志杰, 曾玫, 等. 《国家免疫规划疫苗儿童免疫程序及说明(2021 年版)》要点解析[J]. *中国疫苗和免疫*, 2021, 27(3): 235–241.
- [49] Liang JL, Tiwari T, Moro P, et al. Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria with vaccines in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)[J]. *MMWR Recomm Rep*, 2018, 67(2): 1–44.
- [50] Stratton KR, Howe CJ, Johnston RB, Jr. Adverse events associated with childhood vaccines other than pertussis and rubella. Summary of a report from the Institute of Medicine[J]. *JAMA*, 1994, 271(20): 1602–1605.
- [51] Kuno-Sakai H, Kimura M. Safety and efficacy of acellular

- pertussis vaccine in Japan, evaluated by 23 years of its use for routine immunization[J]. *Pediatr Int*, 2004, 46(6): 650–655.
- [52] Committee to Review Adverse Effects of Vaccines, Institute of Medicine, Stratton K, et al. Adverse effects of vaccines: evidence and causality[EB/OL]. (2011–08–25) [2023–12–20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK190028/>.
- [53] Gangarosa EJ, Galazka AM, Wolfe CR, et al. Impact of anti-vaccine movements on pertussis control: the untold story[J]. *Lancet*, 1998, 351(9099): 356–361.
- [54] Luan L, Zhang Z, Xu J, et al. Evaluation of vaccination status of children with special health care needs in Suzhou, China, 2020–2022: a retrospective survey study[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2023, 19(2): 2254965.
- [55] Liba Z, Kraus J, Necas T, et al. Movement disorders, cerebral palsy and vaccination[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2022, 36: 143–150.
- [56] Geoghegan S, O’Callaghan KP, Offit PA. Vaccine safety: myths and misinformation[J]. *Front Microbiol*, 2020, 11: 372.
- [57] Smith DK, Sadler KP, Benedum M. Febrile seizures: risks, evaluation, and prognosis[J]. *Am Fam Physician*, 2019, 99(7): 445–450.
- [58] Feng T, Wang X, Li J, et al. Common issues and improvement solution of vaccine hesitancy in children with underlying neurological conditions: experience from one National Children’s Medical Center in China[J]. *Vaccine*, 2023, 41(2): 427–434.

节选自《中华医学杂志》2024 年第 104 卷, 第 15 期, 第 1258–1279 页

(上接第 159 页) 病毒治疗的重要性在于在急性 HIV 感染期间开始抗病毒治疗可限制病毒, 保留免疫功能, 并减少全身炎症, 且在感染后立即获得病毒抑制可以减少艾滋病毒进一步传播的机会<sup>[12–13]</sup>。

以腹痛为首发表现的 AIDS 在临床上不多见, 本例入院后检查提示为胃肠道的多发性溃疡, 临床表现及病理检查均无特异性易误诊漏诊, 在排除各疾病完善检查后, CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞下降让诊断有了新的突破。建设临床上对病因不明的消化道溃疡患者应提高警惕, 必要时完善 HIV 抗体初筛试验。

### 参考文献

- [1] Zilberman-Schapira G, Zmora N, Itav S, et al. The gut microbiome in human immunodeficiency virus infection[J]. *BMC medicine*, 2016, 14(1): 83.
- [2] 陈铨, 王峰, 王昆华, 等. 人类免疫缺陷病毒感染相关肠屏障损伤及其靶向治疗的研究进展[J]. *肠外与肠内营养*, 2017, 24(4): 244–248.
- [3] 张月宁, 赵媛, 李鹏, 等. HIV 感染者结肠镜特点分析[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2018, 27(1): 62–65.
- [4] Sun L, Chen JM, Yang K, et al. Cytomegalovirus cell tropism and clinicopathological characteristics in gastrointestinal tract of patients with HIV/AIDS[J]. *Diagnostic pathology*, 2022, 17(1): 9.
- [5] 刘晓波, 李胜保. 食管溃疡诊治进展[J]. *新乡医学院学报*, 2021, 38(12): 1193–1199.
- [6] McKinsey DS. Treatment and Prevention of Histoplasmosis in Adults Living with HIV[J]. *Journal of fungi (Basel, Switzerland)*, 2021, 7(6): 6.
- [7] 施言, 高静, 吴乾能, 等. 艾滋病合并消化道溃疡的内镜下表现[J]. *中国内镜杂志*, 2022, 28(7): 39–45.
- [8] Maulahela H, Simadibrata M, Nelwan EJ, et al. Recent advances in the diagnosis of intestinal tuberculosis[J]. *BMC gastroenterology*, 2022, 22(1): 89.
- [9] 李胜开, 袁晓丹, 代海洋, 等. 原发性胃肠淋巴瘤临床、影像及病理对照研究[J]. *临床放射学杂志*, 2020, 39(7): 1347–1350.
- [10] Tobin SC. Atypical symptoms of acute retroviral syndrome seen in one-third of patients with primary HIV infection[J]. *AIDS (London, England)*, 2015, 29(15): N15.
- [11] Henn A, Fleteau C, Gallien S. Primary HIV Infection: Clinical Presentation, Testing, and Treatment[J]. *Current infectious disease reports*, 2017, 19(10): 37.
- [12] Clercq J, Rutsaert S, Scheerder MA, et al. Benefits of antiretroviral therapy initiation during acute HIV infection[J]. *Acta clinica Belgica*, 2022, 77(1): 168–176.
- [13] Gabert R, Lama JR, Valdez R, et al. Acute retroviral syndrome is associated with lower CD4<sup>+</sup>T cell nadir and delayed viral suppression, which are blunted by immediate antiretroviral therapy initiation[J]. *AIDS (London, England)*, 2023, 37(7): 1103–1108.