

# 科学精准防控 降低百日咳危害

文/《妇儿健康导刊》特约撰稿 潘 锋

百日咳是儿童感染性疾病致死的重要原因之一，国家疾病预防控制中心数据显示，2024年1月至3月我国百日咳累计发病人数近6万，其中3月病例数比去年同期增长了近33倍。为进一步科学精准做好百日咳防控工作，及时发现并有效处置百日咳疫情，切实维护人民群众生命安全和身体健康，2024年5月24日，国家疾控局、国家卫健委近日联合制定印发《百日咳防控方案（2024年版）》（简称“《方案》”）。《方案》要求坚持“预防为主、防治结合、精准防控、快速处置”的原则，围绕“防感染、降重症、减死亡”的工作要求，加强预防接种和健康宣教，有效处置聚集性疫情，最大限度降低患儿重症死亡风险。

## 症状通常持续约100天

中国疾病预防控制中心免疫规划中心细菌病疫苗室副主任郑徽研究员介绍，百日咳是由百日咳鲍特菌感染引起的急性呼吸道传染病，是《中华人民共和国传染病防治法》规定的乙类传染病。人是百日咳鲍特菌的唯一宿主，细菌黏附定植于人呼吸道上皮细胞。百日咳鲍特菌致病力主要与其产生的各种毒素和黏附素有关，如百日咳毒素（pertussis toxin, PT）、丝状血凝素、黏附素、菌毛等。百日咳鲍特菌最适生长的温度为35~37℃，对生长营养条件需求较高，体外较难培养。百日咳鲍特菌对外界理化因素抵抗力较弱，在体外存活时间短。该细菌对热及紫外线敏感，加热至56℃30分钟，日光照射1小时，干燥3~5小时均可灭活，75%乙醇、含氯消毒剂等常用消毒剂可有效灭菌。

郑徽强调，各年龄人群均可见百日咳发病，婴幼儿更加易感，其中无免疫史的婴幼儿发病风险更高。患儿年龄越小，出现并发症和重症的风险越高，严重者

甚至导致死亡。1岁以内婴儿的家庭，如家庭成员中出现持续咳嗽病例应尽早就诊，且避免与婴儿密切接触。研究数据显示，2018—2022年中国百日咳发病率为0.32/10万~2.71/10万，<1岁婴儿占比为52.40%，5~9岁儿童占比为13.01%，≥10岁的儿童及成人占比为2.49%。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。

郑徽介绍，百日咳传染性强，病程较长。感染者是主要传染源，对于婴幼儿，感染百日咳鲍特菌的父母或其他同住人员是最主要的传染源。百日咳主要通过呼吸道飞沫传播，如感染者咳嗽、打喷嚏等将细菌播散到空气中，易感者因吸入带菌的飞沫而被感染，百日咳也可经密切接触传播。百日咳潜伏期通常为5~21天，平均7~14天，从潜伏期开始至发病后6周内均有传染性，尤以潜伏期末至发病后2~3周内传染性最强。接种含百日咳成分的疫苗或自然感染，均不能获得终身保护。

首都医科大学附属北京儿童医院呼吸中心办公室主任徐保平介绍，百日咳一般分为卡他期、痉咳期和恢复期等3个阶段，如果不加干预，3个阶段加起来通常要持续100天左右，典型症状可表现为持续2~3个月的咳嗽，故称为“百日咳”。卡他期主要表现为流涕、打喷嚏、咽痛等上呼吸道感染症状，多无发热或初期一过性发热；痉咳期通常从第2周开始，标志性症状为痉挛性咳嗽，即一连串、严重剧烈的咳嗽，在痉挛性咳嗽后伴有深长吸气，高调鸡鸣样声音，俗称“回勾”，咳嗽夜间加重，睡眠期间痉挛性咳嗽更为突出，影响睡眠；恢复期一般持续1~2周，咳嗽频率和严重程度逐渐降低。婴儿病例、有免疫史或百日咳病史者感染后症状多不典型，其中婴儿病例感染后多无典型痉挛性咳嗽，易出现发绀、气促、呼吸暂停，甚至窒息。徐保平介绍，百日咳治疗包括一般治疗、抗感染治疗和对症治疗，一般治

疗包括给孩子提供良好舒适的环境等,对症治疗则包括祛痰、平喘等,若出现并发症要及时送医就诊。

## 接种疫苗是预防百日咳最有效的手段

郑徽介绍,百白破疫苗是国家免疫规划疫苗,接种含百日咳成分疫苗是预防百日咳最经济、最有效的手段,可以降低百日咳感染后婴幼儿发生百日咳重症和死亡的风险。适龄儿童应按照国家免疫规划疫苗儿童免疫程序,尽早、全程接种无细胞百日咳、白喉、破伤风联合疫苗(diphtheria, tetanus and acellular pertussis combined vaccine, DTaP),按照国家免疫规划程序儿童应在3、4、5月龄和18月龄各接种1剂次含百日咳成分疫苗。如已按疫苗说明书免疫程序接种其他含百日咳成分的疫苗,可视为完成相应剂次的疫苗接种,如未按照推荐年龄完成无细胞DTaP接种,应尽早进行补种,只需补种未完成的剂次,无须重新开始全程接种。百日咳通过自然感染康复或疫苗免疫获得的保护性抗体并不能持续终生,随着时间延长,抗体的保护效果会衰减,百日咳患儿年龄越小出现并发症和重症的风险越高。小月龄患儿易合并肺炎,部分患儿可能会合并百日咳脑病。

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。随着适龄儿童百白破疫苗接种率的不断提升,我国百日咳报告发病率大幅度下降,持续保持较低水平,有效控制了百日咳疫情。

除接种疫苗外,专家就公众如何有效预防百日咳提出两个方面的建议:一方面是做好个人防护。佩戴口罩是预防百日咳等呼吸道传染病的重要措施,可有效减少病原体传播。对于婴幼儿来说,感染百日咳的父母或其他家庭成员是主要传染源,有孩子的家庭要加强防护。当家长出现咳嗽等呼吸道感染症状,近距离接触照护婴幼儿时应科学佩戴口罩,降低婴幼儿的感染风险。另一方面是在日常生活中公众要保持良好

的个人卫生习惯,勤洗手,常通风,咳嗽或打喷嚏时用手肘或纸巾掩住口鼻,注意劳逸结合,合理作息,适当参加体育锻炼,增强自身抵抗力。在照顾婴幼儿时,成人出现咳嗽等症状,应及时佩戴口罩,加强手卫生,避免传染给孩子。当孩子特别是婴幼儿出现持续性咳嗽等疑似症状后应及时就诊,通过及时规范治疗,降低疫情传播及重症的风险。

## 防止婴儿百日咳进展为重症

首都医科大学附属北京儿童医院姚开虎主任医师介绍说,时至今日百日咳仍然是儿童感染性疾病致死的重要原因之一。在百日咳疫苗广泛使用后,百日咳导致死亡的病例集中发生于婴儿,尤其是尚未开始接种疫苗的小婴儿。2015—2020年,国内不同医院报道的百日咳死亡病例合计达43例,几乎均为婴儿。近年来,百日咳病原学诊断方面虽然取得了很大进展,但治疗仍不能令人满意,尤其是婴儿重症百日咳的诊断和治疗亟待规范,迄今尚未见重症百日咳诊断指南,文献报告中使用的诊断名称、定义或诊断标准均存在明显不同,治疗有效性研究之间的差异也难以评估。要防止百日咳死亡,除了预防感染,临床上还应及早诊断和干预,防止病情进展为重症。

针对婴儿百日咳筛查、重症和死亡风险评估、严重程度评估及诊断等,姚开虎提出如下意见:

一是加强实验室筛查是明确婴儿百日咳诊断的重要保障。进入疫苗时代后,百日咳重症和死亡主要发生于婴儿。而婴儿尤其小婴儿,即使单纯感染百日咳也可能缺乏典型的咳嗽表现,且常无明显发热,易被忽视和误诊,常见误诊的疾病包括支气管炎、上呼吸道感染、咳嗽变异性哮喘和胃食管反流等。全球百日咳行动计划专家倡导,临床应以无热或低热的咳嗽患者为百日咳疑诊对象,按不同年龄段开展进一步筛查,应以咳嗽性疾病的认识警惕百日咳,不能拘泥于传统的“哨声”性疾病的观点。此外,婴儿期的孩子对很多病原均易感,混合感染在这一阶段非常常见,混合感染时患儿可出现发热和呼吸困难等表现,可能掩盖百日咳典型征象。因此对于婴儿呼吸道感染尤其重症患者,即使已明确某种病原感染也应警惕百日咳混合感染,注意询问无热咳嗽患者接触史并加强百日咳实验室筛查。

目前,国内已有多种百日咳鲍特菌特异核酸检测试剂上市,核酸检测平台也日益普及,有利于临床加强筛查。

姚开虎认为,加强筛查有利于早诊断和早期开始针对性地规范使用药物,阻止病情进展为重症。早期使用有效抗生素治疗百日咳,有助于阻止病情进展,缩短病程。这一点对我国现阶段百日咳治疗可能具有特别的意义。对 ptxP3 型百日咳鲍特菌感染病例的监测发现,已经出现对大环内酯类耐药的 ptxP3 型百日咳鲍特菌,并已有播散流行趋势,需要引起临床警惕。婴儿百日咳中有可能出现更多的重症患儿,年长人群感染后的咳嗽等表现也有可能更为突出。对于已出现的呼吸道感染重症或死亡病例来说,加强筛查才能明确是否存在百日咳感染,以评估百日咳对我国婴儿健康的危害。

二是采用重症和死亡风险评估指导临床管理是预防百日咳病情恶化的重要措施。重症百日咳患儿存在一些可识别的高风险因素,具有这些因素的患儿应当是临床管理的重点对象,应积极采取有效干预措施,阻止病情进展为重症。因此,有必要厘清婴儿百日咳发生重症和死亡的风险因素,在此基础上区分低风险和高风险患儿,根据风险高低进行分类临床管理,这也是评估预防重症和死亡措施有效性的基础。姚开虎认为暂可将存在下述情况的婴儿百日咳诊断为高风险百日咳:低龄( $\leq 3$ 月龄);未接种或未全程接种含百日咳成分的疫苗;早产、低出生体重或新生儿 Apgar 评分  $< 8$  分;存在先天性心脏病等基础疾病者;白细胞(white blood cell, WBC)计数超过  $> 20 \times 10^9/L$ ;发病后出现过呼吸暂停或发绀;混合感染或合并肺炎;免疫接种史不明确的来自农村地区的患儿;父母(或照顾者)受教育程度低,不能理解病情观察和实施一般呼吸道管理。

姚开虎强调,高风险病例可进展为重症甚至发生猝死,需连续观察和评估,因此有条件的情况下,高风险百日咳患儿应当住院或定时随访治疗。对于高风险百日咳患儿的临床管理研究重点在于挖掘可靠的病情监测方案,以及有效阻止病情进展为重症的干预措施,如免疫球蛋白的应用是否可以预防重症,是否应该更为积极地使用磺胺类药物以应对大环内酯类耐药菌的流行等。

三是评估婴儿百日咳的严重程度是制订治疗方案并验证其有效性的基础。百日咳鲍特菌感染者临

床表现差异大,包括无明显自觉症状、无特征性咳嗽、典型的发作性咳嗽、持续 2 周以上的咳嗽、伴发并发症或混合感染的呼吸道感染以及猝死等。但在已有的研究报告中,重症百日咳定义不清。姚开虎建议婴儿重症百日咳的诊断标准包括:一是百日咳患儿出现以下任意一条者即可诊断重症百日咳,即精神萎靡,不能正常饮食或明显减少;频发发绀或窒息,抽搐,或疑诊百日咳脑病;持续存在气促,呼吸  $> 70$  次/min、心率  $> 180$  次/min;频繁出现或持续存在的低氧血症;WBC  $\geq 30 \times 10^9/L$  且具有肺动脉高压。二是百日咳患儿出现 1 个或多个器官功能障碍即可诊断危重症百日咳。

## 新版指南的 12 条推荐

《中国百日咳诊疗与预防指南(2024版)》(以下简称《指南》)4月19日正式发布,《指南》执笔专家复旦大学附属儿科医院感染传染科副主任曾玫教授介绍,《指南》围绕百日咳的诊疗与预防相关等 12 个问题形成了相应的 12 条推荐意见,其中百日咳诊断 3 个、用药和干预治疗 4 个、暴露后预防 1 个、疫苗策略 4 个。

曾玫介绍,在百日咳诊断方面,很长一段时间临床都把百日咳的细菌培养作为金标准,但其阳性率不高,很多医院很难开展百日咳的培养,近年来核酸诊断技术已经成为呼吸道感染公认的一种敏感、特异的诊断方法,包括细菌性感染尤其是百日咳。因此《指南》推荐,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。早期诊断和治疗可以提高百日咳的防治效果。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:一是从呼吸道标本中分离出百日咳鲍特菌;二是从呼吸道标本检测出百日咳鲍特菌核酸;三是单份 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;四是恢复期血清 PT-IgG 水平比急性期升高 4 倍,适用回顾性诊断。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。

在用药和干预治疗方面,《指南》认为在百日咳经验性治疗时,相对于红霉素和克拉霉素,建议优先选用阿奇霉素。这是由于每个地区百日咳对于大环内酯类

药物的耐药率不一样,对于大环内酯耐药率低的地区比起红霉素和克拉霉素,《指南》更推荐使用阿奇霉素。大量随机对照试验研究结果显示,这三者有效性相差无几,但阿奇霉素安全性更胜一筹;从药物经济学来讲,阿奇霉素经济成本更低,且服药天数短,更易被家长接受,红霉素需服药10~14天,克拉霉素需服药7天,2次/d;阿奇霉素作为长效大环内酯类药物只需服药5天,1次/d;虽然国内因为大环内酯类抗菌药长期广泛使用引起百日咳、肺炎支原体等呼吸道细菌广泛耐药,但是阿奇霉素治疗敏感的百日咳杆菌感染期间并不会诱导百日咳耐药。

曾玫介绍,《指南》与既往共识不同,并未推荐大环内酯类作为一线治疗药物。我国近年来的监测数据发现,百日咳对大环内酯类的耐药率已经高达85%~95%,甚至有的地区可能培养出来的百日咳菌株已100%耐药。因此《指南》做了更新,基于国内学者近年开展的一些研究,根据其药敏报告的结果、既往观察性回顾性的队列评价,在我国百日咳大环内酯类高耐药率的背景下,《指南》提出不再选用大环内酯类药物作为一线治疗选择,而推荐既往的二线选择药物磺胺类抗菌药作为我国百日咳治疗的一线用药。此外,对伴有高白细胞血症的重症百日咳患儿,《指南》不建议常规进行白细胞去除术治疗。对于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,推荐可接受短程全身激素治疗。

《指南》在疫苗策略方面做出了新的调整。20年之前,欧美先出现了百日咳的再现,国外学者用了十多年的时间,通过免疫策略的调整逐步控制了百日咳的流行。我国在百日咳疫苗接种方面目前主要集中于2岁以下的儿童,针对学龄儿童没有再进行百日咳加强针接种的相关政策。面对百日咳再现形势,《指南》明确建议4~6岁学龄前儿童加强接种1剂次DTaP疫苗,2月龄婴儿可以开始接种首剂含百日咳成分的疫苗,建议早产儿按照实际月龄开始接种首剂含百日咳成分的疫苗。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。在暴露后预防方面,《指南》建议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。

## 有效处置聚集性疫情

《方案》强调,有效处置聚集性疫情,最大限度降低患儿重症死亡风险。《方案》将聚集性疫情定义为,在同一托幼机构、月子中心、儿童福利机构和未成年人救助保护机构等有6岁及以下人群聚集的重点机构,7天内报告3例及以上临床诊断或实验室确诊百日咳病例;在同一学校或其他集体单位,7天内报告10例及以上临床诊断或实验室确诊百日咳病例。《方案》要求,发现百日咳聚集性疫情后,县级疾控机构应在2小时内通过突发公共卫生事件管理信息系统报告,事件级别选择“未分级”。按照《国家突发公共卫生事件应急预案》关于突发公共卫生事件的分级标准,进一步确定百日咳疫情的事件级别,及时进行订正。

《方案》要求密切接触者的判定和管理。百日咳密切接触者是指与百日咳病例在发病前1周至发病后3周内,有共同居住、学习、工作、生活等近距离接触者。经有效抗菌药物治疗的病例,其密切接触者判定期限为该病例发病前1周至有效抗菌药物治疗5天内。根据流行病学调查及聚集性疫情的暴露风险评估结果,县级疾控机构负责及时对密切接触者进行判定。对于密切接触者的管理,《方案》要求县级疾控机构或医疗机构指导密切接触者做好自我健康监测,健康监测期限为最后近距离接触病例之日起21天。健康监测期间可正常学习和工作,做好勤洗手、科学佩戴口罩等个人防护,一旦出现咳嗽、流涕、发热等症状,应及时就诊。《方案》建议对重点密切接触者(包括未全程接种含百日咳成分疫苗的婴幼儿、家庭内和托幼机构的密切接触者、有明确接触史的托幼机构工作人员、婴幼儿看护者、新生儿病房医务工作者等人群)实施暴露后预防,即在暴露后21天内(尽可能在暴露后1~2周内)在临床医生指导下接受药物预防。

《方案》强调,发现聚集性疫情后,县级疾控机构应及时开展病例主动搜索、病例管理、密切接触者判定和管理、环境消毒等措施,动态开展疫情分析研判,加强健康宣教,及时回应公众关切。同时,加强月子中心、托幼机构、中小学校和儿童福利机构和未成年人救助保护机构、收治百日咳患者的医疗机构等重点机构防控。