

## 肺炎或哮喘住院患儿百日咳感染状况的血清学调查<sup>\*</sup>

孟庆红<sup>1</sup>, 丁明杰<sup>2</sup>, 史伟<sup>1</sup>, 刘艳芹<sup>2</sup>, 李丽君<sup>1</sup>, 姚开虎<sup>1</sup>, 马香<sup>2\*</sup>

(1. 国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院 北京市儿科研究所 儿科学国家重点学科 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心 教育部儿科重大疾病研究重点实验室 儿童呼吸道感染性疾病研究北京市重点实验室, 北京 100045; 2. 山东大学齐鲁儿童医院 呼吸科, 山东 济南 250022)

**[摘要]** 目的: 评估临床收治的肺炎或哮喘住院患儿中百日咳近期或现症感染状况。方法: 收集在呼吸科住院的 610 例肺炎患儿及 60 例哮喘患儿年龄、咳嗽病史和百白破疫苗接种史等资料, 检测患儿住院时冻存的血清标本中白喉毒素(DT)-IgG 和百日咳毒素(PT)-IgG 水平, 分析百白破疫苗接种、百日咳近期或现症感染情况。结果: 670 例咳嗽患儿中, 88.8% 的患儿 DT-IgG 阳性, 提示该组患儿普遍接种过百白破疫苗, 仅有 32.2% 的患儿 PT-IgG 抗体水平处于检测限以上; 诊断为肺炎与哮喘的患儿中分别有 5 例(0.8%) 与 6 例(10.0%) 存在百日咳近期或现症感染。结论: 在小儿呼吸科住院治疗的肺炎和哮喘患儿中有少数百日咳近期或现症感染患儿未被诊断, 应予以重视。

**[关键词]** 儿童; 肺炎; 哮喘; 百日咳; 感染; 抗体; 疫苗接种

**[中图分类号]** R725.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2017)11-1292-05

**DOI:**10.19367/j.cnki.1000-2707.2017.11.012

## Seroprevalence Analysis of Pertussis Infection of Hospitalized Children with Clinical Diagnoses of Pneumonia or Asthma

MENG Qinghong<sup>1</sup>, DING Mingjie<sup>2</sup>, SHI Wei<sup>1</sup>, LIU Yanqin<sup>2</sup>, LI Lijun<sup>1</sup>, YAO Kaihu<sup>1</sup>, MA Xiang<sup>2</sup>

(1. Ministry of Education Key Laboratory of Major Diseases in Children, National Key Discipline of Pediatrics/Capital Medical University, National Clinical Research Center for Respiratory Diseases, Beijing Key Laboratory of Pediatric Respiratory Infection Diseases, Beijing Pediatric Research Institute, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China; 2. Respiratory Department, Qilu Children's Hospital, Shandong University, Jinan 250022, Shandong, China)

**[Abstract]** **Objective:** To evaluate the infectious condition of recent or current *Bordetella pertussis* infection in hospitalized children with clinical diagnosed pneumonia or asthma. **Methods:** A total of 670 cases of pneumonia and 60 cases of asthma which were hospitalized in respiratory department, clinical data were collected. The levels of DT and PT-IgG from cryopreserved serum sample when admitted to hospital were detected; analyzing recent and current infectious condition of DTP vaccine and pertussis. **Results:** The overall positive rate of DT-IgG was 88.8% of all the 670 cases, of which the majority of them received DTP vaccine, however, only 32.2% of them have detectable PT-IgG levels. A total of 5 (0.8%) and 6 (10.0%) cases with recent pertussis infection were found in children with clinical diagnosed pneumonia and asthma. **Conclusions:** A small part of hospitalized children with clinical diagnosed pneumonia or asthma have undiagnosed recent pertussis, which should pay attention to this situation for preventing outbreak of pertussis in hospital.

**[Key words]** children; pneumonia; asthma; pertussis; infection; antibodies; vaccination

<sup>\*</sup>[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81701565); 首都医科大学基础-临床科研合作基金资助项目(17JL55)

<sup>\*\*</sup>通信作者 E-mail: maxiang0176@163.com

网络出版时间: 2017-11-15 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20171115.2215.014.html>

随着百日咳疫苗的使用,其发病率在全球范围内大幅度下降。由于近期一些疫苗接种覆盖率高的国家发生百日咳再现,使该病在全球范围内再次受到关注<sup>[1]</sup>。由于百日咳疫苗接种后或再次感染百日咳的患儿临床表现常不典型且百日咳实验室检测方法(如细菌培养、分子生物学检测细菌核酸及血清学)不普及等原因,临床对百日咳缺少认识<sup>[2]</sup>。目前国内评估常见的呼吸道疾病患儿感染或混合感染百日咳的数据有限,上报数据无法反映百日咳流行的真实情况,近期部分地区的血清学调查提示国内上报的病例数低估了百日咳发病水平<sup>[3-4]</sup>。百日咳鲍特菌为患儿呼吸道混合感染的常见病原菌,哮喘患儿可能因合并百日咳感染导致病情难以控制<sup>[5-6]</sup>。为明确国内儿科常见的肺炎或哮喘患儿中是否存在百日咳感染状况,本研究回顾性调查呼吸科住院的肺炎、哮喘患儿的抗百日咳毒素(PT)-IgG 抗体水平,评估近期或现症百日咳感染的状况,为临床诊治相关疾病提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

2014 年 8 月~2015 年 3 月在呼吸科住院治疗的 670 例患儿,保留的 -70℃ 冻存血清标本均为患儿入院后初次采血的血清,所有患儿住院期间均未考虑百日咳诊断。通过病历收集患儿年龄、咳嗽病史和百白破疫苗接种史等信息,大部分患儿的疫苗接种史均为家属口述,未经检查接种记录确认。670 例患儿中男 435 例,女 235 例;年龄 1 d~17 岁,中位年龄 2 岁零 1 月;临床诊断为肺炎 610 例,哮喘 60 例,全部患儿既往均无百日咳病史。肺炎或哮喘诊断参考《诸福棠实用儿科学》第 8 版,本研究通过医院医学伦理委员会审核批准。

### 1.2 血清抗体检测及结果判断

采用 ELISA 试剂盒(欧蒙公司)检测的百日咳毒素(PT)-IgG 抗体和白喉毒素(DT)-IgG 抗体,按说明书进行操作。当 DT-IgG > 0.01 IU/mL 提示既往成功接种了百白破疫苗<sup>[7]</sup>。不同 DT-IgG 抗体水平的临床意义为:DT-IgG < 0.01 IU/mL 为检测限以下,DT-IgG < 0.1 IU/mL 为无保护,DT-IgG 0.1~1.0 IU/mL 为存在短期免疫保护,DT-IgG > 1.0~1.5 IU/mL 为存在长期免疫保护(建议最晚 5 年后加强免疫),DT-IgG > (1.5~2.0) IU/mL 为存在长期免疫保护(建议最晚 7 年后加强免疫),DT-IgG

> 2.0 IU/mL 为存在长期免疫保护(建议最晚 10 年后加强免疫)。不同 PT-IgG 抗体水平的临床意义为:PT-IgG < 5 IU/mL 表示抗体水平在试剂盒检测限以下,PT-IgG < 40 IU/mL 不考虑近期或现症百日咳感染,PT-IgG 40~<100 IU/mL 为可疑近期或现症百日咳感染或近期疫苗接种,PT-IgG ≥ 100 IU/mL 为近期或现症百日咳感染或近期疫苗接种。本研究中将 1 年内无百白破疫苗接种,且 PT-IgG ≥ 100 IU/mL 的病例判定为存在百日咳近期或现症感染<sup>[8]</sup>;1 年内无百白破疫苗接种,且 PT-IgG 40~<100 IU/mL 则判定为可疑近期或现症百日咳感染。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 与 JMP 10.0 软件进行数据处理,疫苗接种率及血清抗体水平分布采用百分数表示,计数资料比较采用  $\chi^2$  检验, $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各年龄段患儿疫苗接种史

670 例患儿中,<3 月龄患儿 78 例,3 月~<6 月患儿 60 例,6 月~<2 岁患儿 175 例,2 岁~<3 岁患儿 60 例,3 岁~<6 岁患儿 127 例,≥6 岁患儿 170 例。根据病历记录,60 例 3 月~<6 月患儿中,1 剂以上百白破疫苗接种率达 63.3% (38/60),≥6 月龄患儿中,74.6% (397/532) 的患儿按计划免疫程序完成百白破疫苗接种,有 14 例患儿未进行百白破疫苗接种,另有 31 例患儿的免疫接种史不详。本研究检测 DT-IgG 抗体水平,显示 80.1% 的 >3 月龄患儿百白破疫苗接种成功。全部病例没有患百日咳的既往史。

### 2.2 百日咳抗体分布

仅有 32.2% 的患儿 PT-IgG 抗体水平处于检测限以上,患儿 PT-IgG 水平分布情况见图 1。56.3% 的 <3 月龄患儿 PT-IgG 水平处于检测限以下(<5 IU/mL)。在 592 例 >3 月龄患儿中,3 月~<6 月龄与 6 月龄~<2 岁患儿中 PT-IgG 抗体的可检测率最高,为 43.3% 与 41.7%,与 DT-IgG 的检测率(88.3% 和 92.0%) 比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 27.008, P < 0.0001$ ;  $\chi^2 = 99.853, P < 0.0001$ )。2 岁~<3 岁患儿中 PT-IgG 的可检测率较 6 月龄~<2 岁有所下降(28.3% vs 41.7%,  $\chi^2 = 3.385, P = 0.0658$ ),3 岁~<6 岁患儿 PT-IgG 的可检测率

较 6 月龄 ~ < 2 岁显著下降 (16.5% vs 41.7%,  $\chi^2 = 21.764, P < 0.0001$ );  $\geq 6$  岁患儿 PT-IgG 的可检测率和 PT-IgG  $\geq 100$  IU/mL 患儿比例较 3 岁 ~ < 6 岁患儿有所增加 (25.9% vs 16.5%,  $\chi^2 = 3.715, P = 0.0539$ ; 4.7% vs 2.4%,  $\chi^2 = 1.175, P = 0.2794$ )。

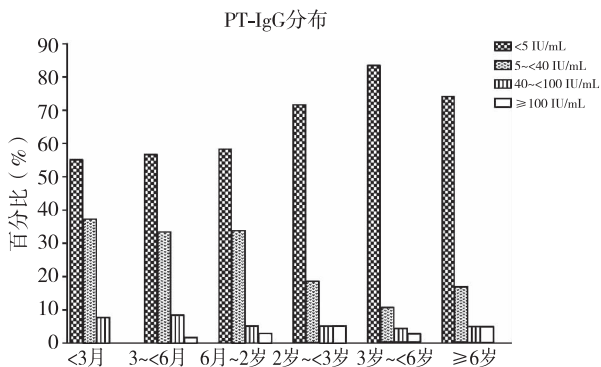


图 1 不同年龄段肺炎或哮喘患儿血清中 PT-IgG 分布  
Fig. 1 The distribution of PT-IgG level in the serum of children in different age groups

2.3 百日咳近期或现症感染情况

临床诊断为肺炎或哮喘的患儿血清中 PT-IgG 水平见表 1 和表 2。610 例肺炎患儿中,共有 14 例患儿的 PT-IgG 水平  $\geq 100$  IU/mL,其中 9 名患儿年龄 < 3 岁,1 年内存在百白破疫苗接种史,无法明确是否为近期或现症百日咳感染;另外 5 例年龄  $\geq 3$  岁、1 年内无百白破疫苗接种、故认为近期或现症百日咳感染;其中 2 例为女孩、3 例为男孩,4 例完成了百白破免疫接种,另 1 例患儿接种史不详,近半年内均无咳嗽  $\geq 2$  周的病史。此外,  $\geq 3$  岁患儿中有 11 例 PT-IgG 水平为 40 ~ < 100 IU/mL,属于可疑的近期或现症百日咳感染。60 例哮喘患儿中,共有 6 例患儿的 PT-IgG 抗体水平  $\geq 100$  IU/mL,患儿年龄均 > 6 岁,可确认为近期或现症百日咳感染,占 > 6 岁哮喘患儿的 12.2% (6/49); 6 例患儿中 4 例为女孩、2 例为男孩,均完成了百白破免疫接种,有 2 例患儿近半年内有咳嗽  $\geq 2$  周的病史;此外,另有 2 例 > 6 岁患儿的 PT-IgG 水平为 40 ~ < 100 IU/mL,属可疑的近期或现症百日咳感染,占 4.1% (2/49)。

3 讨论

本研究结果显示,670 例住院治疗的肺炎和哮

喘患儿中,可明确为百日咳近期或现症感染者有 11 例 (1.6%),可疑近期或现症感染 13 例 (1.9%)。本研究中回顾性检测的血清标本均为入院初期采集,考虑到疾病初期血清抗体可能尚未明显升高,实际的感染者可能更多。这些病例住院期间都没有百日咳诊断,也没有既往史,没有相应的管控和治疗观察。在其他住院患儿普遍缺乏抗体保护的情况下 (本研究中 43.7% 的 < 3 月龄患儿和 69.4% 的 > 3 月龄患儿 PT-IgG 抗体水平处于检测限以下),这些病例可能成为百日咳的重要传染源,存在百日咳暴发流行的隐患。

表 1 不同 PT-IgG 水平肺炎患儿的年龄分布 (n)  
Tab. 1 Age distribution of pneumonia children with different PT-IgG levels

年龄	n	PT-IgG (IU/mL)		
		<40	40 ~ <100	$\geq 100$
<3 (月)	78	72	6	0
3 ~ <6 (月)	60	54	5	1
6 月 ~ <2 岁	175	161	9	5
2 ~ <3 (岁)	58	53	2	3
3 ~ <6 (岁)	118	110	5	3
$\geq 6$ (岁)	121	113	6	2
合计	610	563	33	14

表 2 不同 PT-IgG 水平哮喘患儿的年龄分布 (n)  
Tab. 2 Age distribution of asthma children with different PT-IgG levels

年龄	n	PT-IgG (IU/mL)		
		<40	40 ~ <100	$\geq 100$
<3 (月)	0	0	0	0
3 ~ <6 (月)	0	0	0	0
6 月 ~ <2 岁	0	0	0	0
2 ~ <3 (岁)	2	1	1	0
3 ~ <6 (岁)	9	9	0	0
$\geq 6$ (岁)	49	41	2	6
合计	60	51	3	6

百日咳的诊断标准是识别百日咳的依据,目前不同国家和地区采用的诊断标准有所不同,诊断标准中多要求咳嗽持续时间  $\geq 2$  周,还要具备阵发性咳嗽、咳嗽后呕吐或鸡鸣样回声等典型临床表现<sup>[9]</sup>。本研究 11 例确定的近期百日咳感染患儿中仅有 2 例有咳嗽  $\geq 2$  周的病史,均不具备典型临床表现。实际上,进行过疫苗接种的儿童患百日咳时临床表现常不典型。本研究中的 11 例近期百日咳感染患

儿均为疫苗接种过的儿童。参考既往标准和 GPI 建议,并结合国内情况,中华儿科学会感染学组等近期发布了“中国儿童百日咳诊断及治疗建议”,有助于临床早期识别百日咳<sup>[10-11]</sup>。

不典型临床表现的原因包括混合感染和疾病基础上继发感染百日咳。已有研究表明,百日咳鲍特菌常为儿科呼吸道混合感染的病原<sup>[5]</sup>,百日咳鲍特菌与肺炎衣原体、肺炎支原体、呼吸道合胞病毒、人副流感病毒、流感病毒 A 和 B、鼻病毒、人偏肺病毒等病原混合感染在国内外的研究中均有报道<sup>[12-14]</sup>。早有学者认为,多数(甚至全部)百日咳综合征实际上就是百日咳,报告的所谓类百日咳综合征的其他病原只是合并感染而已<sup>[5]</sup>。百日咳鲍特菌病例还可能同时感染鲍特菌属的其他种,如副百日咳杆菌、支气管败血性鲍特氏菌、霍尔姆鲍特菌<sup>[15-16]</sup>。百日咳可继发于某些疾病并可加重原发病病情。Capili 等<sup>[17]</sup>基于明尼苏达州奥姆斯特德县在 2004 年一场百日咳暴发流行进行一项回顾性研究发现,哮喘患儿罹患百日咳的风险更高( $OR = 1.70$ )。哮喘患儿中也可能因合并百日咳感染而导致病情难于控制<sup>[6]</sup>。

病程超过 2 周的迁延性咳嗽患儿中常有百日咳感染。在我国西安进行的一项回顾性研究中发现,在 313 例咳嗽超过两周儿童的中,50% 以上患儿鼻咽拭子细菌培养或 PCR 检测百日咳阳性<sup>[18]</sup>。本研究中包含 156 例迁延性咳嗽患儿(肺炎患儿中有 126 例,哮喘患儿中有 30 例),仅 2 例可明确近期或现症百日咳感染。本研究中迁延性咳嗽患儿中百日咳感染率显著低于西安的调查,可能与入组标准及实验室检测手段不同有关。西安的调查中要求患儿咳嗽 $\geq 2$  周和(或)满足阵发性咳嗽、吸气相鸡鸣样回声、反复发生紫绀和呼吸暂停中任意一条方可入组。济南地区的一项前瞻性研究也采用类似的纳入标准,结果与西安的调查结果相似<sup>[19]</sup>。本研究纳入临床诊断为肺炎和哮喘的患儿,已排除临床疑诊百日咳的迁延性咳嗽患儿,也是本研究中阳性率较低原因之一。

因为是回顾性研究,本研究无法对病历记录中的相关信息进行前期质控和规范记录。同时也不能基于严格的纳入或排除标准筛选患者人群,以评估特定人群的百日咳感染状况。另外,本研究也无法获得患儿当时的呼吸道标本,不能进行细菌分离与 PCR 检测,进一步提供病原学的证据。但是,本研究结果确证即使在有百日咳检测条件的医院,儿

科呼吸专业常见的需要住院治疗的肺炎和哮喘患儿中仍有百日咳病例未被识别。在大多数住院患者缺乏免疫保护,住院患儿又是集中管理的条件下,存在百日咳集中暴发的风险,需要引起临床医生的高度重视。

## 4 参考文献

- [1] Domenech de Celles M, Magpantay FM, King AA, et al. The pertussis enigma: reconciling epidemiology, immunology and evolution[J]. *Proc Biol Sci*, 2016(1822):283 - 286.
- [2] Zhang RM, Wang HM, Deng JK. A 4-year-old girl with progressive cough and abnormal blood smear[J]. *Clin Infect Dis*, 2017(64):1629.
- [3] He HQ, Yao PP, Zhou Y, et al. Is Pertussis infection neglected in China? Evidence from a seroepidemiology survey in Zhejiang, an eastern province of China[J]. *PLoS One*, 2016(5):e0155965.
- [4] Chen ZY, Zhang J, Cao L, et al. Seroprevalence of pertussis among adults in China where whole cell vaccines have been used for 50 years[J]. *J Infect*, 2016(1):38 - 44.
- [5] Forsyth KD, Wirsing von Konig CH, Tan T, et al. Prevention of pertussis: recommendations derived from the second Global Pertussis Initiative roundtable meeting[J]. *Vaccine*, 2007(14):2634 - 2642.
- [6] Juhn YJ. Influence of asthma epidemiology on the risk for other diseases[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2012(3):122 - 131.
- [7] Zhang Q, Han FL, Nie Q, et al. Seroprevalence of antibodies to pertussis and diphtheria among healthy adults in China[J]. *J Infect*, 2011(6):441 - 446.
- [8] Tanriover MD, Soyler C, Ascioglu S, et al. Low seroprevalence of diphtheria, tetanus and pertussis in ambulatory adult patients: The need for lifelong vaccination[J]. *Eur J Intern Med*, 2014(6):528 - 532.
- [9] 姚开虎, 邓继岩, 热夏提·达吾提. 百日咳诊断: 现行标准的局限性和 GPI 建议[J]. *中国当代儿科杂志*, 2016(9):891 - 896.
- [10] Cherry JD, Tan T, Wirsing von Konig CH, et al. Clinical definitions of pertussis: Summary of a global pertussis initiative roundtable meeting, february 2011[J]. *Clin Infect Dis*, 2012(12):1756 - 1764.
- [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(8):568 - 572.

- [12] Mina MJ, Burke RM, Klugman KP. Estimating the prevalence of coinfection with influenza virus and the atypical bacteria *Bordetella pertussis*, *Chlamydia pneumoniae*, and *Mycoplasma pneumoniae* [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2014(9):1585–1589.
- [13] Pavic-Espinoza I, Bendezú-Medina S, Herrera-Alzamora A, et al. High prevalence of *Bordetella pertussis* in children under 5 years old hospitalized with acute respiratory infections in Lima, Peru [J]. *BMC Infect Dis*, 2015(15):554.
- [14] 黄辉, 邓莉, 肖飞, 等. 儿童百日咳发病特点及诊断中联合呼吸道病毒检测的临床意义分析[J]. *中华儿科杂志*, 2017(8):580–585.
- [15] Worthington ZE, Van Rooijen N, Carbonetti NH. Enhancement of *Bordetella parapertussis* infection by *Bordetella pertussis* in mixed infection of the respiratory tract [J]. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2011(1):119–128.
- [16] Katfy K, Guiso N, Diawara I, et al. Epidemiology of pertussis in Casablanca (Morocco): Contribution of conventional and molecular diagnosis tools [J]. *BMC Infect Dis*, 2017(1):348.
- [17] Capili CR, Hettinger A, Rigelman-Hedberg N, et al. Increased risk of pertussis in patients with asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012(4):957–963.
- [18] Wang Z, Cui Z, Li Y, et al. High prevalence of erythromycin-resistant *Bordetella pertussis* in Xi'an, China [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2014(11):825–830.
- [19] 韩玉玲, 杨春, 丁明杰, 等. 济南市单中心迁延性咳嗽患儿中百日咳的横断面调查 [J]. *中国循证儿科杂志*, 2016(3):200–203.
- (2017-07-31 收稿, 2017-10-22 修回)  
中文编辑: 周 凌; 英文编辑: 赵 毅
- 
- (上接第 1291 页)
- [18] Ostanin AA, Aizikovich BI, Aizikovich IV, et al. Role of cytokines in the regulation of reproductive function [J]. *Bull Exp Biol Med*, 2007(1):75–79.
- [19] Petkovi AB, Mati SM, Stamatovi NV, et al. Proinflammatory cytokines (IL-1b and TNF-a) and chemokines (IL-8 and MIP-1a) as markers of peri-implant tissue condition [J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2010(5):478–485.
- [20] Schröder JM, Mrowietz U, Morita E, et al. Purification and partial biochemical characterization of a human monocyte-derived, neutrophil-activating peptide that lacks interleukin 1 activity [J]. *J Immunol*, 1987(139):3474–3483.
- [21] Schröder JM, Christophers E. Secretion of novel and homologous neutrophil-activating peptides by LPS-stimulated human endothelial cells [J]. *J Immunol*, 1989(142):244–251.
- [22] Van DJ, Decock B, Conings R, et al. The chemotactic activity for granulocytes produced by virally infected fibroblasts is identical to monocyte-derived interleukin 8 [J]. *Eur J Immunol*, 1989(19):1189–1194.
- [23] Mor G, Cardenas I, Abrahams V, et al. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2011(1):80–87.
- [24] Jones RL, Hannan NJ, Kaitu'u TJ, et al. Identification of chemokines important for leukocyte recruitment to the human endometrium at the times of embryo implantation and menstruation [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004(12):6155–6167.
- (2017-07-22 收稿, 2017-10-28 修回)  
中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 乐 萍