

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671—9638. 20205678

· 论 著 ·

新生儿百日咳预防及控制

杨春晖, 彭嘉恒, 黄伟棠, 赖春华, 吕峻峰, 杨冰岩

(中山市博爱医院, 广东 中山 528403)

[摘要] **目的** 探讨新生儿百日咳预防和控制的方法。**方法** 回顾性收集某院 8 例确诊百日咳新生儿的临床资料,对一般情况、临床表现、辅助检查、治疗进行分析整理。**结果** 8 例百日咳新生儿中仅有 4 例有明确的接触呼吸道感染患者病史,咳嗽从轻咳进展为痉挛性咳嗽的平均时间为(6.25 ± 1.91)d,痉挛性咳嗽期 3 例(37.50%)出现呼吸困难,4 例(50.00%)二氧化碳潴留,2 例(25.00%)出现呼吸暂停,6 例(75.00%)经皮血氧下降;7 例初次感染百日咳的新生儿表现为白细胞 $>20 \times 10^9/L$,淋巴细胞大于 60%,降钙素原小于 0.5 ng/mL,百日咳杆菌聚合酶链反应均阳性,百日咳 IgM 抗体均阴性。8 例新生儿分离的百日咳杆菌对阿奇霉素均敏感,7 例治疗好转或治愈,1 例放弃治疗。**结论** 在百日咳流行季节,杜绝探视新生儿。新生儿百日咳应结合临床表现及辅助检查,尽早诊断,积极治疗,并控制百日咳疫情。

[关键词] 百日咳; 新生儿; 临床表现; 控制

[中图分类号] R516.6 R722.13

Prevention and control of neonatal pertussis

YANG Chun-hui, PENG Jia-heng, HUANG Wei-tang, LAI Chun-hua, LV Jun-feng, YANG Bing-yan (Boai Hospital of Zhongshan, Zhongshan 528403, China)

[Abstract] **Objective** To explore the methods of prevention and control of pertussis in neonates. **Methods** Clinical data of 8 neonates with pertussis in a hospital were collected, general condition, clinical manifestations, auxiliary examination and treatment were analyzed. **Results** Only 4 of 8 neonates with pertussis had a definite history of contact with patients with respiratory tract infection, the average time from mild cough to spasmodic cough was(6.25 ± 1.91) days, 3 cases (37.50%) had dyspnea during spasmodic cough period, 4 (50.00%) had carbon dioxide retention, 2 (25.00%) had apnea, 6 (75.00%) were with decrease transcutaneous oxygen; 7 neonates with pertussis for the first times showed leukocytes $>20 \times 10^9/L$, lymphocytes $>60\%$, procalcitonin <0.5 ng/mL, polymerase chain reaction of *Bordetella pertussis* were all positive, and pertussis IgM antibody were all negative. *Bordetella pertussis* isolated from 8 neonates with pertussis were sensitive to azithromycin, 7 neonates was improved and cured, 1 neonate gave up treatment. **Conclusion** In the epidemic season of pertussis, it is forbidden to visit the neonate. Neonatal pertussis should be diagnosed as early as possible, treated actively and controlled epidemic according to the clinical manifestations and auxiliary examination.

[Key words] pertussis; neonate; clinical manifestation; control

百日咳是一种严重的呼吸道传染疾病,开展疫苗普遍接种后,全球发病率一度有下降,近十余年欧美发达国家如美国、英国、荷兰、澳大利亚等相继报道百日咳发病率再次升高,称为百日咳再现^[1-2]。我国天津、重庆、西安等地也陆续有百日咳增多的报

道,我国是发展中国家,人口众多,发病人数可能远远大于报道人数,国内百日咳的发病情况可能更加严峻,已引多名专家的关注和重视^[3-5]。百日咳杆菌是一种人类病原体,人是唯一宿主,传染性高,其特征性临床症状为阵发性痉挛性咳嗽伴吸气“鸡鸣”

[收稿日期] 2019-08-08

[作者简介] 杨春晖(1976-),女(汉族),山西省朔州市人,副主任医师,主要从事新生儿危重症救治及早产儿随访研究。

[通信作者] 杨春晖 E-mail: 392372708@qq.com

样回声,病程可迁延数月。小婴儿尤其新生儿感染后可能会同时合并其他感染,如呼吸道合胞病毒、腺病毒^[6-10],容易出现呼吸困难、呼吸暂停、肺动脉高压等严重情况,危及生命。新生儿百日咳临床症状不典型,容易误诊,在确诊前不采取有效隔离措施,容易引起新生儿病房流行。国内有少量文献对新生儿百日咳的临床特征进行报道,本研究通过对中山市博爱医院新生儿科 2019 年以来收治的新生儿百日咳进行研究,旨在交流新生儿百日咳的控制和预防。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2019 年 3 月 1 日—8 月 6 日本院收治的新生儿百日咳病例。百日咳诊断标准符合全球百日咳计划(Global Pertussis Initiative, GPI)的诊断标准^[11]、《中国儿童百日咳诊断及治疗建议》^[12]及百日咳实验室诊断标准^[13]。纳入标准:(1)发病年龄 <28 d;(2)有咳嗽加重、发绀、气促、呼吸暂停、咳嗽后呕吐等临床表现;(3)鼻咽部分泌物百日咳杆菌聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)阳性。

1.2 资料采集 收集百日咳新生儿的详细资料,包括胎龄、性别、体重、传染病接触史、主要临床表现、血常规、C 反应蛋白、降钙素原(PCT)、治疗、隔离措施、预后。

2 结果

2.1 一般情况 中山市博爱医院为中山市妇幼保健院,负责中山市儿童疾病的保健和治疗,2018 年之前无儿童百日咳病例上报,2018 年全年诊断儿童百日咳 48 例,2019 年 1—8 月诊断儿童百日咳 312 例,其中 1—2 月 17 例,3—4 月 67 例,5—6 月 113 例,7—8 月 115 例。2019 年 3 月份中山市儿童百日咳患者明显增多,并首次出现新生儿百日咳。2019 年 3 月 1 日—8 月 6 日共收治 8 例百日咳新生儿,其中男性 5 例,女性 3 例;均为足月儿,出生平均胎龄(39.12 ± 0.99)周,平均发病年龄($17.50 \pm$

5.52)d;出生体重均正常,平均体重($3\ 326.25 \pm 144.20$)g,发病前体重均增长满意,发病时平均体重($3\ 791.25 \pm 182.68$)g。

2.2 临床表现及合并症 8 例新生儿均无明确的百日咳接触史,但 4 例(50.00%)接触过成人咳嗽患者,4 例未提供相关接触病史;体温均正常,初期均有轻咳,呈加重趋势,最终发展为痉挛性咳嗽,从开始咳嗽到出现痉挛性咳嗽平均时间为(6.25 ± 1.91)d。进入痉挛性咳嗽期后,咳嗽后均出现呕吐;3 例(37.50%)出现呼吸困难,表现为气促、吸气三凹征,2 例(25.00%)出现呼吸暂停,6 例(75.00%)经皮血氧下降;6 例(75.00%)起病后出现体重下降;均未出现肺动脉高压、低血压、肾衰竭、休克等严重合并症。1 例病情稍好转放弃治疗,无法追踪,其余 7 例痉挛性咳嗽持续时间为(32 ± 5.30)d。见表 1。

2.3 辅助检查 7 例新生儿在痉挛性咳嗽期出现白细胞增高,大于 $20 \times 10^9/L$,以淋巴细胞为主,占比高于 60%。2 例血涂片中发现裂隙细胞,分别为 6%、14%;4 例(50.00%)动脉血气分析提示低氧血症,单纯二氧化碳潴留 2 例(25.00%),二氧化碳潴留伴低氧血症 2 例(25.00%);C 反应蛋白、降钙素原(PCT)均在正常范围;百日咳杆菌核酸检测(咽拭子)均为阳性(100%),百日咳 IgM 抗体阳性率为 0;未发现合并呼吸道合胞病毒、腺病毒感染。5 例新生儿(62.50%)胸部 X 线检查提示肺炎。见表 1。

2.4 隔离、治疗及预后 未确诊之前,有咳嗽、鼻塞、痰鸣等症状的新生儿由单独的入院通道进入隔离病房,有呼吸道症状的新生儿放在一个房间,每例一个暖箱,增加一道防护屏障,保证暖箱间距 >1 m,由固定的医生、护士主管,胸部 X 线、B 超检查均在床旁完成。医务人员均佩戴医用外科口罩进行医疗操作,接触新生儿前后均用流动水洗手,确诊百日咳再采取单间隔离。8 例新生儿中有 3 例(37.50%)需要常压供氧,3 例(37.50%)需要经鼻持续气道正压通气;均采用经胃管口喂奶喂养,确诊之前均给予头孢菌素类静脉用药,确诊后给予阿奇霉素口服,其中 1 例静脉使用甲基强的松龙。5 例新生儿(62.50%)治愈,2 例(25.00%)好转,1 例(12.50%)放弃治疗。见表 1。

表 1 8 例百日咳新生儿的临床表现、治疗及预后情况

Table 1 Clinical manifestations, treatment and prognosis of 8 neonates with pertussis

项目	病例 1	病例 2	病例 3	病例 4	病例 5	病例 6	病例 7	病例 8
接触史	无	有	有	有	无	无	有	无
轻咳转为痉挛性咳嗽时间(d)	7	4	7	6	6	10	6	4
典型症状体征特点	阵发性痉挛性咳嗽、呕吐、体重下降	阵发性痉挛性咳嗽、呕吐	阵发性痉挛性咳嗽、呕吐、经皮血氧下降、体重下降	阵发性痉挛性咳嗽、呕吐、经皮血氧下降、体重下降	阵发性痉挛性咳嗽、呕吐、经皮血氧下降	阵发性痉挛性咳嗽、呕吐、经皮血氧下降、气促、三凹征、体重下降	阵发性痉挛性咳嗽、呕吐、经皮血氧下降、气促、三凹征、体重下降、呼吸暂停	阵发性痉挛性咳嗽、呕吐、经皮血氧下降、气促、三凹征、呼吸暂停、体重下降
痉挛性咳嗽持续时间(d)	28	32	22	29	20	21	18	不详
血气分析结果	正常	正常	正常	二氧化碳潴留	正常	二氧化碳潴留	二氧化碳潴留、低氧血症	二氧化碳潴留、低氧血症
裂隙细胞	无	无	无	6%	无	14%	无	无
CRP(mg/L)	0.52~4.23	0.2~0.3	2.18~3.45	0.26~1.21	0.2~0.22	0.2~1.67	0.2~5.2	24.1
PCT(ng/mL)	0.2~0.21	0.02~0.1	0.01~0.02	0.07~0.21	0.07~0.1	0.15~0.2	0.02~0.09	0.04
血常规								
WBC($\times 10^9/L$)	8.25~24.17	17.05~22.31	12.5~21.78	11.25~27.63	13.78~20.94	21.02~33.5	14.03~20.77	11.2
Hb(g/L)	100~128	135~156	132~166	113~126	101~120	106~140	112~144	129
N%	24.3~45.7	12.9~31.1	18.8~42.6	12.0~26.1	21.7~32.8	19.8~23.3	22.1~30.3	45.2
L%	40~62.8	58.7~74.8	44.8~65.8	59.5~74.6	56.5~66.1	69.1~72.2	60.7~69	44.9
PLT($\times 10^9/L$)	417~637	400~464	329~502	254~638	307~416	458~534	293~456	279
胸片	中、内带纹理增多、模糊,伴小片状模糊阴影,双肺门影模糊	中内带纹理增多、模糊,似见小片状模糊阴影,双肺门影模糊	双肺纹理增多、模糊,右下肺区域可见小片状模糊阴影	双肺纹理增多模糊,未见明显实质性病变。两肺门影欠清	肺纹理增多模糊,未见明显实质性病变。两肺门影欠清	肺纹理增多模糊,未见明显实质性病变。两肺门影欠清	双肺纹理增多、模糊,双下肺可见小片状模糊阴影	肺纹理增多模糊;可见大量斑片状、小片状模糊阴影;双肺门影模糊
治疗	头孢哌酮/舒巴坦、阿奇霉素	哌拉西林/他唑巴坦、阿奇霉素	吸氧,头孢哌酮/舒巴坦联合阿奇霉素	吸氧,头孢硫咪联合阿奇霉素,之后红霉素联合头孢曲松,糖皮质激素	吸氧,头孢硫咪联合阿奇霉素,之后头孢他啶联合阿奇霉素	无创呼吸机,头孢哌酮/舒巴坦联合阿奇霉素	无创呼吸机,头孢硫咪,之后头孢哌酮/舒巴坦联合阿奇霉素	无创呼吸机,头孢他啶联合阿奇霉素
预后	治愈	治愈	治愈	治愈	好转	好转	治愈	放弃

3 讨论

百日咳为我国法定的乙类传染病,传染性强,广泛开展疫苗接种后我国百日咳发病率从二十世纪六十~七十年代的(100~200)/10 万降至二十世纪九十年代末的 1/10 万以下,2006—2010 年稳定在 0.2/10 万^[14]。近 5 年部分地区报道百日咳增多,年长儿和成年人的发病率上升^[15],未被诊断及未接受治疗的成人、年长儿成为婴幼儿的传染源。本研究发现,2019 年 3 月份本院儿童百日咳的病例明显增多,开始出现百日咳新生儿。8 例新生儿均无百日咳的接触史,但接触成人咳嗽的新生儿有 4 例,有 4 例未问到接触史。在当地百日咳的流行季节,新生儿科医生应关注当地的百日咳流行情况,接触史阴性的新生儿咳嗽患者仍不能排除百日咳。受传统习俗的影响,产后探视新生儿的人数较多,其中可能存

在不典型百日咳患者。吴丹遐等^[16]研究发现,24.5%的儿童慢性咳嗽是百日咳感染引起的,这部分人群没有典型的百日咳症状,但可传播百日咳杆菌,新生儿极有可能接触到这些传染源,故有任何呼吸道症状及低热的人群应杜绝探视新生儿,如家庭成员有慢性咳嗽,应与新生儿隔离,有效隔离传染源,预防新生儿百日咳。

8 例百日咳新生儿卡他期均有咳嗽,为轻微咳嗽,无发热,卡他期持续时间 4~10 d,平均(6.25 ± 1.91) d,与文献^[17]报道一致,故早期轻微咳嗽的新生儿,大约 1 周左右咳嗽突然加重应警惕百日咳,如需要住院治疗则采取飞沫隔离。8 例百日咳新生儿临床症状相对儿童严重,其中有新生儿痉挛性咳嗽后出现经皮血氧下降,有气促、三凹征、呼吸困难,甚至有呼吸暂停。4 例(50.00%)新生儿出现二氧化碳潴留,其中 3 例需经鼻持续气道正压通气,但呼吸道分泌物不多,可能与气管支气管痉挛影响二氧化

碳排出有关。本研究发​​现新生儿百日咳呼吸系统症状更严重,可能有生命危险,需要积极的呼吸支持,以维持正常的氧合,更好控制重症百日咳新生儿的病情。

我国现行的百日咳诊断标准^[12]和 GPI 建议^[11]将白细胞计数升高($\geq 20 \times 10^9/L$)伴淋巴细胞增多症(淋巴细胞比例 $\geq 60\%$)作为 0~3 月龄婴儿实验室诊断标准之一。本研究有 7 例新生儿白细胞增高,以淋巴细胞为主,有 1 例放弃治疗没有对血常规进行动态监测。8 例新生儿 C 反应蛋白均正常,2 例血涂片发现裂隙细胞。外周血涂片中见裂隙细胞可为百日咳提供部分诊断依据,而 C 反应蛋白对百日咳诊断无临床指导意义^[18-19],因百日咳杆菌感染后只定植局部,通过释放毒素致病。PCR 在很多基层医院未开展,不适合广泛用于诊断百日咳。文献^[20]报道,采用淋巴细胞计数联合 PCT 结果区分新生儿百日咳、细菌和病毒感染,PCT 值 $< 0.75 \text{ ng/mL}$ 且淋巴细胞计数 $\geq 10.4 \times 10^9/L$,考虑诊断百日咳。本研究中新生儿 PCT 及淋巴细胞也符合文献报道新生儿百日咳的诊断。百日咳毒素(PT)IgG 诊断百日咳最敏感^[13],发病初期与恢复期双份血清 PT IgG 滴度出现显著升高($> 2 \sim 4$ 倍)是百日咳实验室确诊指标之一。在本研究中百日咳 IgM 抗体检查在临床诊断中意义不大。由于百日咳杆菌感染后通常需要足够的时间才能产生免疫反应,血清学方法往往对于病程晚期的百日咳临床诊断更有意义^[21-22]。在临床中尤其是基层医院需特别重视新生儿血常规、血涂片、C 反应蛋白、PCT 这些常规的检查。常规检查在基层医院覆盖面广,结果回复快,结合临床症状,可以早期诊断百日咳,给予及时治疗及隔离防护,有效控制新生儿百日咳病情,降低病死率,并可避免百日咳在新生儿病房广泛传播,控制百日咳疫情。

综上所述,新生儿家长要有意识做好防护,减少人员探视,切断百日咳传染途径。新生儿科医生需了解当地百日咳的流行情况,结合临床和常规实验室检查尽早诊断、治疗、隔离百日咳患者,症状严重的新生儿可给予积极的呼吸支持,控制病情及疫情进展。我国目前百日咳的疫苗接种时间是出生后 3、4、5 个月初始免疫注射 3 剂,小婴儿在接种疫苗前主要依赖母体抗体的被动免疫力抵抗感染。孕期妇女接种无细胞百日咳疫苗被认为是保护 0~3 个月

小婴儿的有效手段,部分国家已经开展孕妇百日咳疫苗接种^[23-24],但其安全性、接种时机仍需要更多的数据支持,这也是今后努力工作的重点。

[参 考 文 献]

- [1] Rohani P, Drake JM. The decline and resurgence of pertussis in the US[J]. *Epidemics*, 2011, 3(3-4): 183-188.
- [2] Domenech de Cellès M, Magpantay FM, King AA, et al. The pertussis enigma: reconciling epidemiology, immunology and evolution[J]. *Proc Biol Sci*, 2016, 283(1822), pii: 20152309.
- [3] Chen Z, 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, 73(1): 38-44.
- [4] Wang Z, Cui Z, Li Y, et al. High prevalence of erythromycin-resistant *Bordetella pertussis* in Xi'an, China [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20(11): O825-O830.
- [5] 许红梅. 儿科医生应高度重视百日咳再现[J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(8): 564-567.
- [6] Crowcroft NS, Booy R, Harrison T, et al. Severe and unrecognised: pertussis in UK infants[J]. *Arch Dis Child*, 2003, 88(9): 802-806.
- [7] Abu Raya B, Bamberger E, Kassir I, et al. *Bordetella pertussis* infection attenuates clinical course of acute bronchiolitis [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2013, 32(6): 619-621.
- [8] Zouari A, Touati A, Smaoui H, et al. Dual infection with *Bordetella pertussis* and *Mycoplasma pneumoniae* in three infants: case reports[J]. *Infection*, 2012, 40(2): 213-217.
- [9] Nuolivirta K, Koponen P, He Q, et al. *Bordetella pertussis* infection is common in nonvaccinated infants admitted for bronchiolitis[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2010, 29(11): 1013-1015.
- [10] Versteegh FG, Mooi-Kokenberg EA, Schellekens JF, et al. *Bordetella pertussis* and mixed infections[J]. *Minerva Pediatr*, 2006, 58(2): 131-137.
- [11] Cherry JD, Tan T, Wirsing von König CH, et al. Clinical definitions of pertussis: summary of a global pertussis initiative roundtable meeting, February 2011[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(12): 1756-1764.
- [12] 中华医学会儿科学分会感染学组. 中国儿童百日咳诊断及治疗建议(儿科临床专家共识 2017) [J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(8): 568-571.
- [13] 李丽君, 叶金艳, 姚开虎. 百日咳的实验室诊断方法研究进展 [J]. *中华传染病杂志*, 2017, 35(12): 765-768.
- [14] 汪海波, 罗会明, 温宁. 我国 2006~2010 年百日咳流行病学分析 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2012, 18(3): 207-210.
- [15] 刘莹, 姚开虎. 百日咳再现的研究进展 [J]. *中华儿科杂志*, 2018, 56(4): 313-316.

- [16] 吴丹遐,陈强,李岚,等.百日咳感染在儿童慢性咳嗽中的地位及其临床特征研究[J].中国当代儿科杂志,2019,21(1):18-23.
- [17] 许美,邓继岩.新生儿百日咳 17 例临床分析[J].临床儿科杂志,2016,34(9):667-669.
- [18] Funaki T, Miyairi I. Lymphocytosis in a baby with pertussis [J]. Lancet Infect Dis, 2015, 15(1): 130.
- [19] Wirsing von König CH. Pertussis diagnostics: overview and impact of immunization [J]. Expert Rev Vaccines, 2014, 13(10): 1167-1174.
- [20] Tascini C, Carannante N, Sodano G, et al. Neonatal pertussis diagnosis: low procalcitonin level and high lymphocyte count are able to discriminate pertussis from bacterial and viral infections [J]. New Microbiol, 2019, 42(1): 49-51.
- [21] Duterme S, Vanhoof R, Vanderpas J, et al. Serodiagnosis of whooping cough in Belgium; results of the National Reference Centre for *Bordetella pertussis* anno 2013 [J]. Acta Clin Belg, 2016, 71(2): 86-91.
- [22] Ghanaie RM, Karimi A, Sadeghi H, et al. Sensitivity and specificity of the World Health Organization pertussis clinical case definition [J]. Int J Infect Dis, 2010, 14(12): e1072-1075.
- [23] Falleiros Arlant LH, de Colsa A, Flores D, et al. Pertussis in Latin America: epidemiology and control strategies [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2014, 12(10): 1265-1275.
- [24] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women-Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012 [J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2013, 62(7): 131-135.

(本文编辑:文细毛)

本文引用格式:杨春晖,彭嘉恒,黄伟棠,等.新生儿百日咳预防及控制[J].中国感染控制杂志,2020,19(4):370-374. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20205678.

Cite this article as: YANG Chun-hui, PENG Jia-heng, HUANG Wei-tang, et al. Prevention and control of neonatal pertussis [J]. Chin J Infect Control, 2020, 19(4): 370-374. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20205678.