

关于印发百日咳防控方案（2024 年版）的通知

日期： 2024-05-25 来源： 传染病防控司

国疾控综传防发〔2024〕6 号

各省、自治区、直辖市及新疆生产建设兵团疾控局、卫生健康委：
为进一步科学精准做好百日咳防控工作，切实维护人民群众生命安全和身体健康，国家疾控局会同国家卫生健康委制定了《百日咳防控方案（2024 年版）》。现印发给你们，请认真组织实施。

国家疾控局综合司

国家卫生健康委办公厅

2024 年 5 月 24 日

（信息公开形式：主动公开）

百日咳防控方案（2024 年版）

百日咳(Pertussis)是由百日咳鲍特菌(*Bordetella Pertussis*)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。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，制定本方案。

一、总体要求

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，压实“四方责任”，落

实“四早”要求。聚焦重点人群和重点机构，加强预防接种和健康宣教。开展多渠道监测预警，加强疫情分析与风险研判，及时发现、规范治疗病例，有效处置聚集性疫情，坚决遏制百日咳疫情扩散蔓延势头，最大限度降低重症、死亡风险。

二、病原学特征

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（PT）、丝状血凝素（FHA）、黏附素（PRN）、菌毛（FIM）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、过氧化氢、过氧乙酸等常用消毒剂可有效灭菌。

三、流行病学特征

（一）传染源。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。

（二）传播途径。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。也可经密切接触传播。

（三）潜伏期。通常为 5—21 天，平均 7—14 天。

（四）传染期。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。

（五）易感人群。人群普遍易感，婴幼儿更加易感。接种含百日咳成分的疫苗或自然感染，均不能获得终生保护。

四、病例报告与管理

（一）病例发现与报告。

各级各类医疗机构参照《百日咳诊疗方案（2023 年版）》（以下简称《诊疗方案》）对病例进行诊断，发现百日咳疑似病例、临床诊断病例、确诊病例时，具备网络直报条件的应按照乙类传染病的报告要求于 24 小时内通过中国疾病预防控制中心信息系统进行网络直报。尚不具备网络直报条件的单位应以适当通讯方式（如电话、传真等）及时向当地县级疾控机构报告，并及时寄送出传染病报告卡，县级疾控机构在接到报告后立即进行网络直报。

医疗机构在报告百日咳疑似病例、临床诊断病例和确诊病例时，对住院病例需填报“普通住院病例”或“重症监护室（ICU）治疗病例”。

（二）病例订正。

报告病例的医疗机构应根据患者病情进展及时做好后续信息的订正。根据实验室检测结果，及时订正疑似病例和临床诊断病例；如百日咳病例进入 ICU 治疗，应及时订正并保留此状态。

（三）病例管理。

1. 住院病例。各级各类医疗机构按照《诊疗方案》要求，对需要住院治疗的病例实施隔离治疗。对于 ICU 治疗病例、死亡病例等重点病例，由病例报告所在地的县级疾控机构会同医疗机构开展流行病学调查，及时采取针对性干预措施。

百日咳重点病例流行病学调查要求详见附件 1。

2. 非住院病例。医疗机构应告知病例自我隔离期间相关注意事项，包括减少与外界及家庭成员的近距离接触，特别是避免与婴幼儿和孕产妇等重点人群近距离接触。如需外出应佩戴口罩，保持社交距离，避免前往人群密集场所。对于使用有效抗菌药物治疗的百日咳病例，自我隔离期限为临床诊断后至有效抗菌药物治疗 5 天；对于未及时进

行有效抗菌药物治疗的病例，自我隔离期限为发病后 21 天。自我隔离期间如病情加重应及时就诊。

五、多渠道监测

（一）医疗机构监测。各级各类医疗机构对诊疗中发现的百日咳病例，要依法依规及时进行报告。

（二）哨点医院监测。各省（区、市）及新疆生产建设兵团要将百日咳纳入全国急性呼吸道传染病哨点监测范围，按照《全国急性呼吸道传染病哨点监测方案（试行）》要求，由哨点医院和网络实验室开展全年监测，其中，哨点医院负责采集并报送样本，网络实验室开展核酸检测、病原学鉴定、基因测序和信息上报。

1. 核酸检测。网络实验室对承担急性呼吸道传染病多病原监测任务的哨点医院报送的样本，开展包括百日咳鲍特菌在内的多病原核酸检测。每周一 24 时前将多病原检测结果数据录入到“中国流感监测信息系统”相应模块。

2. 病原学鉴定。网络实验室对百日咳鲍特菌核酸检测阳性的样本，开展病原菌分离培养以及血清型等病原特征分析，每月 5 日前将上月结果在“国家致病菌识别网”信息系统报告。

3. 基因测序。网络实验室对百日咳鲍特菌的阳性培养物开展靶基因或全基因测序。原则上，每年不少于 10 份/省份，如全年检出低于 10 份，则全部进行测序。网络实验室应在每月 5 日之前将上月测序结果在“国家致病菌识别网”信息系统报告。

（三）专项调查。鼓励有条件的地区组织开展流行病学、病原学和血清学等专项调查，掌握百日咳疫情流行趋势、疾病负担、病原学变化等情况，为科学精准开展防控工作提供支持。中国疾控中心加强对重点地区的指导和技术支持。

六、预防接种

适龄儿童应按照国家免疫规划疫苗儿童免疫程序，尽早、全程接种无细胞百白破疫苗（DTaP）。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百白破疫苗（DTaP）接种，应尽早进行补种，只需补种未完成的剂次，无需重新开始全程接种。

七、暴露后预防

在共同生活、居住、学习、工作中，与百日咳病例（发病前1周至发病后3周）有接触史者，应进行自我健康监测21天，期间如无咳嗽、流涕、发热等不适症状，可正常学习与工作；避免与婴幼儿和孕产妇等重点人群近距离接触，减少前往人群密集场所。一旦出现咳嗽、流涕、发热等症状，应及时就诊。

对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，建议暴露后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。

八、聚集性疫情处置

（一）聚集性疫情定义。指在同一托幼机构、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。

（二）聚集性疫情报告。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。

（三）密切接触者的判定和管理。

1. 密切接触者定义。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。

2. 密切接触者判定。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。

3. 密切接触者管理。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。

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。

（四）聚集性疫情调查处置。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。

百日咳聚集性疫情调查处置要求详见附件 2。

九、重点机构防控

（一）月子中心。做好日常清洁通风，倡导工作人员、产妇养成

良好卫生习惯。建立健康监测制度，做好健康监测记录和因病缺勤登记等工作。产妇、新生儿及工作人员出现百日咳疑似症状均应及时就诊。产妇有咳嗽症状期间应避免与新生儿同室，如确诊百日咳应立即转出隔离治疗，加强对新生儿的健康监测，如必要应在临床医生指导下接受药物预防；新生儿确诊后住院治疗。工作人员确诊后应立即离开岗位，根据病情采取住院隔离治疗或居家自我隔离，在有效抗菌药物治疗 5 天且咳嗽症状明显缓解后方可返岗，工作期间应严格佩戴口罩直至症状消失。

（二）托幼机构。做好入托预防接种证查验和查漏补种工作。做好日常清洁通风，落实晨午检、因病缺勤缺课登记与追踪等防控措施，出现病例后加强教室、卫生间等重点场所消毒。托幼儿童出现咳嗽尤其是持续性咳嗽等症状，应密切关注、尽早就医；如确诊百日咳，在有效抗菌药物治疗 5 天且症状缓解后方可返园。教职员工确诊百日咳后，在有效抗菌药物治疗 5 天后方可返岗，工作期间应佩戴口罩直至症状消失。

（三）中小学校。做好入学预防接种证查验和查漏补种工作。落实晨午检、因病缺勤缺课登记与追踪等防控措施。学生确诊百日咳后，在有效抗菌药物治疗 5 天后可返校，室内活动时应佩戴口罩直至症状消失。教职员工确诊百日咳后，在有效抗菌药物治疗 5 天后方可返岗，工作期间应佩戴口罩直至症状消失。

（四）儿童福利机构和未成年人救助保护机构。加强日常疫情防控，建立健康监测制度，做好清洁通风，倡导工作人员、机构内儿童、未成年人养成良好卫生习惯。儿童、未成年人出现咳嗽尤其是持续性咳嗽等症状，应密切关注、尽早就医。确诊百日咳后非住院病例应遵医嘱治疗，有效抗菌药物治疗 5 天期间应单人单间隔离，照护人员应

佩戴口罩，做好个人防护。工作人员出现持续性咳嗽后应佩戴口罩并尽早就医，如确诊百日咳，在有效抗菌药物治疗 5 天后方可返岗，工作期间应佩戴口罩直至症状消失。儿童福利机构、救助保护机构内与患者共同居住、生活和工作等近距离接触人员，应在临床医生指导下接受药物预防。

（五）医疗机构。收治百日咳患者的医疗机构应严格做好院内感染控制。加强医院内消毒隔离和防护措施，做好病例预检、分诊工作。加强住院患者所在房间通风及物体表面的清洁和消毒。接诊和看护有咳嗽症状患者的人员，应规范佩戴口罩、做好手卫生，避免交叉感染和自身感染。

十、实验室检测

实验室检测包括细菌培养、核酸检测、血清学检测及百日咳鲍特菌全基因组测序。

（一）标本采集。细菌培养、核酸检测优先采集鼻咽拭子，其次为鼻咽吸取液。血清学检测采集单份或双份（急性期、恢复期）血清。

（二）标本检测及运输。医疗机构采集标本后应尽快接种至培养基，也可经过增菌培养后接种培养基，以提高培养阳性率。接种后的剩余标本可用于核酸检测，如需提高核酸检测敏感性，建议单独采集标本。血清学检测以双份血清或单份血清的 PT—IgG 抗体为检测指标，应考虑婴幼儿、1 年内接种含百日咳成分疫苗或近期感染导致 PT—IgG 抗体升高等因素可能带来的影响。如标本采集后不能及时检测，应规范保存，并运送至专业实验室。细菌基因组测序依据国家致病菌识别网基因组测序操作规范进行，测序结果及时上传至国家致病菌识别网。

百日咳实验室检测操作要求详见附件 3。

十一、宣传教育

充分发挥新媒体以及广播、电视、报纸等传统媒体作用，广泛开展百日咳防控科普知识宣传，增强公众防护意识，养成科学佩戴口罩、勤洗手、保持咳嗽礼仪等良好卫生习惯，当好自身健康第一责任人。

加强公众预防接种知识的宣传教育，促进监护人依法确保适龄儿童尽早、全程接种含百日咳成分疫苗。

加强对月子中心、托幼机构、中小学校、儿童福利机构和未成年人救助保护机构等重点机构的健康教育，引导工作人员、产妇、教职员工、学生等学习掌握百日咳防控知识，增强科学防范和主动就诊意识，做好日常自我防护和健康监测，积极配合做好防控工作。

百日咳防控科普知识要点详见附件 4。

十二、组织保障

（一）强化组织领导。各地要高度重视百日咳疫情防控工作，坚持联防联控、多病同防，压实“四方责任”，加强组织调度，结合实际落实防控工作要求，采取有力防范应对举措，坚决遏制疫情增长势头，确保不出现扩散蔓延。

（二）强化防治措施落实。各地疾控机构负责组织做好预防接种、疫情监测与调查处置工作，对重点病例要及时开展流行病学调查，做好风险研判。各级各类医疗机构认真落实“四早”工作要求，规范做好百日咳病例诊断、报告和医疗救治，切实加强重症病例救治工作和产妇出院指导，总结和应用中医药预防治疗方法，提升治疗效果。婴幼儿保健服务和社区服务要有针对性，要加强对婴儿家庭防感染知识宣传，给予患儿全程照料指导。

（三）强化培训指导。各地疾控机构加强对专业人员的流行病学调查、聚集性疫情调查处置、预防接种和实验室检测等相关培训。医

疗机构组织开展对医务人员，尤其是门急诊、新生儿科、儿科、呼吸科、重症科等重点科室人员的百日咳防控、诊疗知识和技能培训。各地疾控和卫生健康部门要加强防治工作的督促指导，确保各项措施落实落细落到位。

附件： 1. 百日咳重点病例流行病学调查指南.pdf

2. 百日咳聚集性疫情调查处置指南.pdf

3. 百日咳实验室检测技术指南.pdf

4. 百日咳防控科普知识要点.pdf

附件 1

百日咳重点病例流行病学调查指南

为进一步指导各地做好百日咳重点病例个案流行病学调查和信息报告，制定本指南。

一、调查对象

进入 ICU 治疗的百日咳病例、百日咳死亡病例。

二、调查内容和时限

（一）调查内容。包括病例既往病史和免疫史，本次发病、就诊、治疗、实验室检测等信息（附件 1—1）。

（二）填报时限。进入 ICU 治疗的病例须在出 ICU 后 72 小时内填报调查表；死亡病例须在死亡后 72 小时内填报调查表。

三、职责分工

各省级疾控部门负责组织、协调和实施本省份百日咳重点病例的调查工作；病例报告所在地的县级疾控机构会同医疗机构开展流行病学调查，并由疾控机构填报调查表。

四、信息填报

各地通过中国疾病预防控制中心信息系统填写《百日咳重点病例流行病学调查表》。

附件：1—1.百日咳重点病例流行病学调查表

附件 1-1

百日咳重点病例流行病学调查表

报告医疗机构: 病例类型: ☐ ICU 治疗病例 ☐ 死亡病例

一、基本信息

1. 姓名:
2. 性别: ☐男; ☐女
3. 身份证件类别: ☐居民身份证; ☐居民户口簿; ☐其他法定有效证件
4. 证件属于: ☐患者本人证件号码; ☐患者监护人证件号码
5. 证件号码:
6. 出生日期: 年 月 日
7. 既往史 (可多选): ☐免疫缺陷; ☐艾滋病; ☐早产 (出生孕周 周); ☐低体重 (出生体重 g); ☐出生缺陷; ☐其他疾病: ; ☐无

二、发病、就诊与治疗

1. 咳嗽等症状出现日期: 年 月 日
2. 初次就诊日期: 年 月 日; 明确诊断日期: 年 月 日
3. 本院就诊日期: 年 月 日; 进入 ICU 治疗日期: 年 月 日
4. 是否使用抗菌药物: ☐是, ☐否
如使用药物, 初始用药日期: 年 月 日, 持续: 天

三、实验室检测 (可多选)

检测项目		结果	标本采集日期
百日咳	细菌培养	☐ 阳性; ☐ 阴性; ☐ 未检测	年 月 日
	PCR 检测	☐ 阳性; ☐ 阴性; ☐ 未检测	年 月 日
	PT-IgG 抗体检测	☐ 滴 (浓) 度: ; ☐ 未检测	年 月 日
		☐ 滴 (浓) 度: ; ☐ 未检测	年 月 日
	宏基因/多病原检测	☐ 阳性; ☐ 阴性	年 月 日
其他检测阳性的病原体		☐ 阴性; ☐ 阳性, 详述:	

四、含百日咳成分疫苗免疫史

剂次	含百日咳成分疫苗接种情况		未接种原因选择*
	接种日期	疫苗种类选择*	
1			
2			
3			
4			

注: 疫苗种类选择*: 1=无细胞百白破联合疫苗; 2=百白破 b 型流感嗜血杆菌联合疫苗 (四联苗); 3=百白破灭活脊髓灰质炎和 b 型流感嗜血杆菌 (结合) 联合疫苗 (五联苗); 4=其他疫苗 (需在表格注明)

未接种原因选择*: 1=未到接种年龄; 2=接种禁忌; 3=因疾病延迟接种; 4=拒绝接种; 5=其他原因 (需在表格注明)

调查员: 调查日期: 年 月 日

百日咳聚集性疫情调查处置指南

为指导各地规范开展百日咳聚集性疫情调查处置，科学做好病例搜索、个案流行病学调查、病例管理、密切接触者判定和管理、环境消毒等措施，有效遏制疫情传播扩散，制定本指南。

一、聚集性疫情定义

指在同一托幼机构、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。

二、聚集性疫情报告

（一）疫情核实。通过查阅临床资料，访谈病人、家属、监护人、医务人员等方式，收集病人的流行病学、临床和实验室检测等资料，依据聚集性疫情定义，核实是否为聚集性疫情。

（二）疫情报告。县级疾控机构对聚集性疫情进行核实确认后，报告当地疾控部门和上级疾控机构，并按照《国家突发公共卫生事件相关信息报告管理工作规范（试行）》要求，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。

三、聚集性疫情调查处置

（一）病例搜索。根据《诊疗方案》中疑似病例的定义，在涉及聚集性疫情的集体单位、相关医疗机构开展病例搜索，并评估疫情波及范围。对发生聚集性疫情的托幼机构、学校，核查晨午检记录和因病缺勤缺课记录；对发生聚集性疫情的其他集体单位，核查员工缺勤、请假记录。病例搜索过程中填写《百日咳聚集性疫情病例搜索登记表》（附件 2—1）。

（二）密切接触者的判定和管理。

1.密切接触者定义。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。

2.密切接触者判定。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，并填写《百日咳聚集性疫情病例密切接触者一览表》（附件 2—2）。

3.密切接触者管理。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。

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。

（三）预防接种。属地疾控机构及时评估人群免疫状况，做好适龄儿童含百日咳成分疫苗查漏补种工作。

（四）感染控制。

1.强化健康监测。发生聚集性疫情的单位，每日对单位内人员进行健康监测，出现咳嗽、流涕、发热等症状人员及时就医排查。倡导不带病上班、上学。

2.加强通风与消毒。在聚集性疫情处置期间，加强教室、办公室、宿舍、食堂和卫生间等区域的通风换气和清洁消毒，物品保持干净整洁，及时清理垃圾。做好口罩、洗手液、消毒剂等防疫物资储备。

3.减少人员聚集。集体单位内人员应尽可能减少或避免与发病学生、教职员工、工作人员等的接触，避免较多人员的集会。根据疫情规模和扩散蔓延风险，可减少或停止学校和单位的集体活动。对于托幼机构、学校，病例所在班级可与其他班级错时上下学；必要时当地疾控部门会同卫生健康、教育部门组织专家对学校疫情风险进行评估，决定是否

采取停课、放假等措施。

4.加大健康宣教力度。加强有关单位人员的防控知识宣传和健康培训，引导其正确认识疾病，养成科学佩戴口罩、勤洗手、保持咳嗽礼仪等良好卫生习惯，出现持续性咳嗽等症状尽早就医。

（五）疫情评估。当地疾控部门应组织开展疫情形势动态评估，连续 21 天无新发病例，可判定聚集性疫情结束。

附件：2—1.百日咳聚集性疫情病例搜索登记表

2—2.百日咳聚集性疫情病例密切接触者一览表

百日咳聚集性疫情病例搜索登记表

疫情发生单位：_____ 联系电话：_____

姓名	性别	出生日期 (年/月/日)	单位/班级	发病日期 (年/月/日)	临床表现				含百日咳成分疫苗接种情况		备注	
					咳嗽天数	阵发性 痉咳	咳嗽	并发症	其他症状	剂次		未剂次接种日期

填报人：_____ 填报时间：_____年__月__日

百日咳聚集性疫情病例密切接触者一览表

姓名	性别	出生日期 (年/月/日)	单位/班级	接触的 百日咳病例	暴露方式*	含百日咳成分疫苗接种情况		是否预防性服药
						剂次	末剂次接种日期	

注：暴露方式*：1. 同班级；2. 同宿舍；3. 家庭内暴露；4. 其他。

填报人：_____ 填报时间：_____年__月__日

百日咳实验室检测技术指南

为指导各级医疗机构和其他检测机构规范开展百日咳实验室检测工作，准确识别百日咳确诊病例，确保检测质量，提高检测效率，制定本指南。

一、样本采集

（一）采样人员要求。从事标本采集的技术人员应经过生物安全培训，熟练掌握标本采集方法和操作流程。

（二）样本采集。样本种类主要有鼻咽拭子、鼻咽吸取液、血清等。卡他期或痉咳期早期患者建议采集鼻咽拭子，持续咳嗽 2—3 周或以上的患者建议开展血清学检测。

二、实验室检测

（一）百日咳鲍特菌培养。

1. 菌株分离培养。细菌培养优先采集鼻咽拭子，其次为鼻咽吸取液。采集鼻咽拭子后，可直接接种培养基，也可经增菌培养后接种，增菌可提高培养阳性率。培养基一般为含选择性添加剂的鲍-金培养基（B—G 培养基）或木炭琼脂培养基（R—L 培养基）平板。如不能立即接种，需将鼻咽拭子放入转运管中，4℃ 冷藏运送至实验室，分区划线接种后 35℃—37℃ 培养，每日检查有无疑似菌落，连续观察 3—7 天，若无任何细菌生长痕迹，第 7 天可报告百日咳鲍特菌阴性。若有疑似菌落生长，及时挑取疑似菌落，在不含选择性添加剂的 B—G 培养基或 R—L 培养基平板

上进行纯菌分离培养。

2.结果判定。培养到百日咳鲍特菌，结合临床表现可诊断为百日咳确诊病例。可通过观察菌落形态、革兰染色镜检、生化反应等进行菌落种属鉴定，也可采取特定靶基因核酸检测、基因组测序或质谱检测等方式进行种属鉴定。

（二）百日咳鲍特菌核酸检测。

1.提取 DNA。核酸检测优先采集鼻咽拭子，其次为鼻咽吸取液，也可使用培养接种后的拭子进行核酸检测。为提高核酸检测阳性率，建议单独采样。将拭子在无菌生理盐水或磷酸盐缓冲液中洗脱，离心去除上清液，沉渣提取 DNA，用于核酸检测；如不能立即提取，可-70℃保存备用。

2.结果判定。国内常用实时荧光 PCR 技术检测百日咳鲍特菌。核酸检测结果阳性，结合临床表现可诊断为百日咳确诊病例。阴性结果应进一步排除假阴性，假阴性的可能原因包括：样本质量差；样本采集时间过早或过晚；样本保存、运输和处理不当；其他原因如 PCR 抑制等。

（三）血清学检测。

1.适用范围。百日咳鲍特菌血清学检测不适用于婴幼儿、1 年内接种含百日咳成分疫苗和既往感染的个体。

2.检测方法和质控。常用的血清学检测方法是酶联免疫吸附试验（ELISA），以双份血清或单份血清的 PT—IgG 抗体为检测指标。检测试剂盒结果 PT—IgG 抗体浓度数据可溯源至国际标准单位。每次检测需同时检测试剂盒提供的阴性和阳性质控品。

3.结果判定。对于百日咳疑似病例或临床诊断病例，具有以下任一项者，可明确诊断：单份血清百日咳鲍特菌 PT—IgG 抗体浓度超过诊断急性感染的标准阈值（试剂盒推荐阈值）；恢复期血清 PT—IgG 抗体滴（浓）度较急性期呈 4 倍及以上升高。

（四）全基因组测序。

全基因组测序参照国家致病菌识别网《细菌纯培养物二代基因组测序操作规范》《细菌纯培养物二代加三代基因组测序操作规范》执行。

百日咳防控科普知识要点

一、基本概念

百日咳是由百日咳鲍特菌引起的急性呼吸道传染病，为法定报告的乙类传染病。该病病程较长，典型症状可表现为持续 2—3 个月的咳嗽，故称为“百日咳”。

二、传播情况

百日咳主要通过呼吸道飞沫传播，也可经密切接触传播。感染者是主要传染源，对婴幼儿来说，感染百日咳鲍特菌的父母或其他同住人员是主要传染源。

三、重点人群

各年龄人群均可见百日咳发病，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。有 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。

四、临床表现

典型的百日咳病例，可表现为上呼吸道感染症状 1—2 周后，出现阵发性痉挛性咳嗽，并伴有鸡鸣样声音，咳嗽夜间加重，可伴有呕吐。

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，出现以上相关症状要及时就医排查，以免延误治疗。

五、预防措施

百白破疫苗是国家免疫规划疫苗，接种百白破疫苗可以降低婴幼儿发生百日咳重症和死亡的风险。按照国家免疫规划疫苗儿童免疫程序，适龄儿童应尽早、全程接种百白破疫苗，未全程接种的适龄儿童应尽早补种。

佩戴口罩是预防呼吸道传染病的重要措施，可有效减少病原体传播。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。

此外，公众要保持良好的卫生习惯，勤洗手、常通风，咳嗽或打喷嚏时用手肘或纸巾掩住口鼻，注意合理作息和适当的体育锻炼。

· 标准与规范 ·

中国百日咳诊疗与预防指南(2024 版)

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

通信作者:曾玫,复旦大学附属儿科医院感染传染科 国家儿童医学中心(上海),上海
200032, Email: zengmeigao@aliyun.com; 邵祝军,中国疾病预防控制中心传染病预防
控制所,北京 102206, Email: shaozhujun@icdc.cn; 张文宏,复旦大学附属华山医院感染科
国家传染病医学中心,上海 200040, Email: zhangwenhong@fudan.edu.cn; 夏君,宁波诺丁汉
大学 GRADE 中心,宁波 315100, Email: jun.xia3@nottingham.ac.uk

【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

基金项目:上海市第六轮加强公共卫生建设三年行动计划(GWVI-2.1.2)

实践指南注册:国际指南协作网(本指南注册网址: <https://guidelines.ebmportal.com/clinical-practice-guideline-diagnosis-treatment-and-prevention-pertussis>)

Guidelines for diagnosis and management and prevention of pertussis of China (2024 edition)

Pediatric Infection Group, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Infection
Group, Pediatric Expert Committee of National Health Commission Capacity Building and Continuing
Education; China Clinical Practice Guidelines Alliance Methodology Committee; National Children's
Medical Center (Shanghai); National Medical Center for Infectious Diseases

Corresponding authors: Zeng Mei, Department of Infectious Disease, Children's Hospital of Fudan
University, National Children's Medical Center (Shanghai), Shanghai 200032, China, Email:
zengmeigao@aliyun.com; Shao Zhujun, Institute for Communicable Disease Prevention and Control,
Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China, Email: shaozhujun@icdc.cn;
Zhang Wenhong, Department of Infectious Diseases, Huashan Hospital, Fudan University, National
Medical Center for Infectious Diseases, Shanghai 200040, China, Email: zhangwenhong@fudan.edu.cn;
Xia Jun, GRADE Centre, University of Nottingham Ningbo, Ningbo 315100, China, Email: jun.

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20240124-00179

收稿日期 2024-01-24 本文编辑 朱冬冬

引用本文: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,等.中国百日咳诊疗与预防指南(2024 版)[J].中华医学
杂志, 2024, 104(15): 1258-1279. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20240124-00179.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

xia3@nottingham.ac.uk

【Abstract】 Pertussis re-emergence is a global public health concern. The reported incidence of pertussis in China from 2018 to 2022 was comparable to that in the late 1980s. In fact, the incidence of pertussis is still significantly underestimated in China, owing to a lack of comprehensive active pertussis surveillance, missed diagnosis of atypical pertussis cases, and the fact that many medical institutions do not perform pertussis laboratory diagnosis. Meanwhile, China is also faced with the clinical issue that *Bordetella pertussis* is highly resistant to first-line macrolide treatment. To better guide and standardize the clinical diagnosis, treatment, monitoring, prevention and control of pertussis cases in China, a multidisciplinary guideline development group comprised of experts in infectious diseases, epidemiology, immunization planning and guideline methodology proposed 12 clinical issues related to the diagnosis, treatment and prevention, especially vaccine immunization strategies from a practical perspective. Through research question construction, evidence retrieval and synthesis, evidence appraisal and evidence-to-decision discussion, recommendations and implementation suggestions were formulated to provide references for clinical physicians engaged in the diagnosis and management of pertussis, microbiological laboratory professionals, hospital infection control professionals, and public health professionals involved in infectious disease prevention, control and immunization planning.

【Key words】 Whooping cough; Diagnosis; Treatment; Prevention; Vaccination

Fund program: Shanghai Municipal Sixth Round Three-Year Action Plan for Strengthening the Construction of the Public Health System (GWVI-2.1.2)

Practice guideline registration: Guidelines International Network (Registration website of this guide: <https://guidelines.ebmportal.com/clinical-practice-guideline-diagnosis-treatment-and-prevention-pertussis>)

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^[1-2]。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^[3-4]。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%^[4-5]。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%^[6]。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^[7-9]。

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^[10-11];同时,我国还存在百

日咳鲍特菌耐药率高的问题^[12]。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^[13]。为解决我国关于百日咳诊断、治疗、预防尤其是疫苗免疫策略的一系列优先问题,并规范临床和免疫接种实践,中华医学会感染病分会儿科感染学组、中国疾病预防控制中心 (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 传染病预防控制所、国家儿童医学中心 (上海)、国家传染病医学中心联合国内领域专家于 2022 年发起制订我国百日咳诊疗和预防实践指南。

第一部分:方法学

一、指南制订小组成员

指南制订小组 (Guideline Development Group, GDG) 成员由 GDG 主席推选,由全国 39 位与传染病诊治和预防相关的传染病、儿科重症医学专业、临床微生物学、传染病流行病学、免疫规划专家组成。根据国际指南协作网 (Guideline International Network, GIN) 所列原则, GDG 成员的利益冲突用标准结构化表格收集和评估。所有 GDG 成员声明不存在个人潜在的财务和专业利益冲突,并被批准全程参加指南的制订。中国临床实践指南联盟提供方法学和系统评价技术支持。本临床实践指南



(Clinical Practice Guideline, CPG) 已在 GIN 网站注册。

二、指南制订方法

该 CPG 根据世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 推荐的流程制订, 使用推荐分级的评价、制定与评估 (grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE) 方法制作, 借助 GRADE Pro 工具 (网址: www.grade-pro.org) 构建“证据概要表”和“证据到决策”的框架, 总结系统评价的结果, 以制订临床推荐意见^[14]。本指南针对临床问题进行系统评价, 并使用 GRADE 方法根据证据体的偏倚风险、不一致性、间接性、不精确性和发表偏倚, 将证据质量 (也称为证据把握度) 分为高、中、低和极低 4 个水平^[14]。证据质量是制订最终推荐意见的考虑因素, 同时考虑医学干预的利弊平衡、利益相关者的价值观和偏好、成本效益、可接受性和可行性。推荐意见分为强推荐和弱推荐 (或有条件推荐)。医学干预的利弊差别越大, 证据质量越高、价值观念与偏好越清晰越趋同、成本效益越小, 则越应该考虑强推荐; 反之则应考虑弱推荐 (或有条件推荐)^[15]。在做出强推荐时, 使用“推荐”来陈述, 而做出弱推荐 (或有条件推荐) 时, 使用“建议”来陈述推荐意见。

此外, GDG 认为: 虽然个别临床问题重要, 但是不适合应用常规的证据质量评级的方法来评价。对于这类问题 GDG 形成基于专家共识的推荐意见, 即良好实践主张 (good practice statement, GPS) 的方式表达。

GDG 通过讨论确定了 12 个重要的临床问题, 利用人群、干预、比较、结果 (population, intervention, comparator, outcomes, PICO) 格式将 8 个问题转化为研究问题, 然后开展系统评价, 该指南共制作了 8 个系统评价。10 位 GDG 核心专家与方法学专家和系统评价团队进行了 3 次线上讨论, 全面回顾和详细评估每个 PICO 问题的研究证据, 通过讨论 (为主) 和投票 (为辅) 对推荐意见达成共识, 初步形成推荐意见。推荐意见初稿通过问卷投票的方式提交给 39 位专家组成员进行审阅和评议, 全体 GDG 就推荐意见及其实施建议达成共识。每 1 条推荐意见需获取至少 80% 的支持票即为通过。

三、证据整合

系统评价团队于 2022 年 3 月系统全面地检索了中国知网、万方数据库、中国生物医学文献数据

库、维普资讯网、PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library 数据库, 同时人工检索相关系统评价中纳入的研究, 以及 GDG 成员进一步补充的关键研究 (已发表或未发表), 检索时间为数据库建立之日起至 2022 年 10 月, 以最终确认符合纳入标准的研究。2023 年 6 月进行了最后一次文献检索和更新。

系统评价员两人一组独立进行文献筛查和数据提取, 若遇分歧, 则由第三位系统评价员协助解决。采用 Cochrane 偏倚风险评估工具 (risk of bias tool, 1.0 版) 对纳入的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 进行偏倚风险评价^[16]; 采用纽卡斯尔-渥太华量表 (Newcastle-Ottawa scale, NOS) 对纳入的观察性研究 (队列研究) 进行偏倚风险评价^[17]; 采用美国国立卫生研究院针对自身前后对照研究的偏倚风险评估工具^[18], 对此类研究进行偏倚风险评价。

默认使用 RevMan 5.3 软件采用固定效应模型进行荟萃分析, 但针对非对照单臂研究, 则使用 R 4.0.2 软件 (meta 包) 采用随机效应模型进行数据合并。二分类结局的效应值采用风险比 (risk ratio, RR) 及其 95% 置信区间 (confidence interval, CI); 连续性结局的效应值采用均值差 (mean deviation, MD) 及其 95% CI。进行荟萃分析前, 充分考虑研究间的临床和方法学异质性, 针对不能整合的研究结果进行描述性分析。当 χ^2 检验 $P < 0.1$ 且 $I^2 > 50\%$, 则认为荟萃分析结果的差异有统计学意义, 需进行亚组分析, 探索潜在异质性的来源。

本指南的检索策略、纳入研究筛查流程图、纳入研究基线特征表、数据分析结果-森林图等相关具体信息, 可登录网址 (<http://www.guidance.org.cn/index.php/guidelinewhoopingcough2024/news/>) 进行查看。

四、指南目标使用人群

本指南的使用人群是从事百日咳诊疗相关的临床医师、微生物实验室专业人员和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。

第二部分: 指南提出的问题及推荐意见

问题 1: 哪些病例应接受百日咳的实验室病原学检测?

推荐意见 1: 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。(GPS,强推荐)

实施建议: GDG 提出以下临床诊断标准:(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 ≥ 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确的流行病学关联(与首发或者继发病例发病间隔 5~21 d);②咳嗽 ≥ 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。

文献回顾:百日咳典型咳嗽症状是病例诊断的重要标准之一。中国 CDC (2007 年)、WHO (2018 年)、美国 CDC (2020 年)、欧洲 CDC (2018 年)、澳大利亚卫生部 (2014 年)发布的百日咳监测方案中,都将咳嗽 ≥ 2 周并伴有阵发性痉挛性咳嗽、咳嗽末吸气相回声、咳嗽后呕吐症状之一作为临床病例诊断的标准之一^[19-23]。WHO、美国和欧洲 CDC 及我国均将呼吸暂停发作作为临床诊断百日咳病例(主要是婴儿,美国则不限于婴儿)的标准之一。但是,以上 4 种百日咳典型症状也见于非百日咳病例中^[24-27]。我国近年来报道的儿童百日咳确诊病例中,78.4%~97.9% 的患儿表现有阵发性痉挛性咳嗽,24.7%~60.9% 有咳嗽末吸气相回声,26.5%~69.2% 有咳嗽后呕吐,28.1%~44.1% (见于小婴儿)有呼吸暂停^[26, 28-32]。1 项系统综述的结果显示,阵发性痉挛性咳嗽、咳嗽后呕吐、咳嗽末吸气相回声对于成人和儿童百日咳病例诊断的灵敏度分别为 88% 和 75%、35% 和 55%、17% 和 43%,特异度分别为 26% 和 47%、80% 和 66%、82% 和 84%^[33]。伊朗 1 项研究显示,6~14 岁学龄期儿童中,咳嗽 ≥ 2 周,伴有 1 种、2 种或 3 种典型百日咳的咳嗽症状(WHO 病例定义标准)的患儿,PCR 确诊的灵敏度和特异度分别为 95.2% 和 15.0%、81.0% 和 60.3%、9.5% 和 91.2%^[24]。

欧美、澳大利亚将符合临床标准且有流行病学接触史的病例视为临床诊断病例,我国则视为疑似

病例。2020 年美国 CDC 将咳嗽持续任意时间长短、咳嗽具有一种百日咳典型症状且接触过实验室确诊病例的患者也视为临床诊断病例。国内的研究也显示:咳嗽 ≥ 2 周并不适合作为百日咳临床诊断标准之一。国内研究报道了 193 例细菌培养或荧光定量 PCR 检测确诊的百日咳儿童病例中有 151 例咳嗽 < 2 周,133 例具有至少一种典型百日咳样咳嗽;另有 42 例咳嗽 > 2 周,但缺乏典型百日咳的咳嗽症状^[32]。上海^[28]、浙江^[30]研究均报道了咳嗽 < 2 周的病例约占百日咳确诊病例的 36%。

此外,我国 2007 版百日咳诊断标准将疑似病例同时有外周血白细胞计数及淋巴细胞比例明显增高作为临床诊断的百日咳病例^[19]。白细胞和淋巴细胞数量增多与细菌分泌的百日咳毒素数量有关,一般见于婴幼儿病例。白细胞和淋巴细胞在疾病早期升高,阵发性咳嗽期达到峰值,而年长儿、青少年和成人这一特征并不明显^[25, 34]。外周血白细胞计数及淋巴细胞明显增高可以高度提示百日咳,但其临床诊断价值与检测时机、病程和患者年龄有关,而且也可见于非百日咳病例中^[35-36]。国内上海^[28]、重庆^[29]、浙江^[30]报道的百日咳病例在确诊时或者住院期间,有 34.7%~90.7% 的病例有外周血白细胞增多症,61.7%~73.7% 有淋巴细胞增多症。

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。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 d 内接受有效抗菌药物治疗可以减轻咳嗽症状^[37]、2 周内尤其是 7 d 内治疗可以缩短咳嗽时间^[38],发病 2 周内治疗可以明显减少继发传播^[37, 39-40],接受敏感抗菌药物治疗可以减少肺炎并发症^[38]、有可能降低 3 月龄以下小婴儿百日咳病例的病死率^[41]。

问题 2: 推荐临床采用哪些实验室诊断方法用于确诊百日咳病例?

推荐意见 2: 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 ≥ 4 倍, 适用回顾性诊断。(GPS, 强推荐)

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。

文献回顾: 2 项中国研究, 其中北京的研究基于 406 例符合临床诊断标准的百日咳患儿的检测结果分析显示, 细菌培养和荧光定量 PCR 检测的灵敏度分别为 27.1% 和 51.5%, 特异度分别为 79.0% 和 59.0%^[32]。河北的研究基于 94 例符合临床诊断标准的百日咳患儿的检测结果分析显示, 细菌培养和 PCR 检测的敏感度分别为 61.70% 和 86.17%, 特异度分别为 92.96% 和 71.83%; 不符合临床诊断标准的 71 例患儿中, 5 例细菌培养阳性, 20 例 PCR 阳性^[42]。WHO、美国 CDC 和欧洲 CDC 均将从咳嗽患者临床标本中分离出百日咳鲍特菌或 PCR 检测出百日咳鲍特菌作为百日咳的实验室确诊依据^[20, 43-44]。

WHO^[20] 和欧洲 CDC^[44] 还将血清 PT 抗体检测作为确诊百日咳的依据, 但是有一定条件的限制。WHO 推荐血清 PT-IgG 升高可用于确诊百日咳, 但是适用于 ≥ 11 岁且 1 年内未接种过百日咳疫苗的患者, 同时还强调 PT-IgG 抗体的单次测定需要使用 WHO 百日咳人血清标准品 (06/140) 和 WHO 百日咳抗血清标准品 (06/142) 进行标定。欧洲 CDC 也建议将血清学方法检测 PT-IgG 水平用于百日咳的实验室诊断, 对于咳嗽 $\geq 2 \sim 3$ 周的百日咳病例诊断最有效, 尤其对于年长儿、青少年和成人更为适用^[44]。一般采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 或多重免疫测定法 (multiplex immunoassays, MIA), PT-IgG 抗体水平为 100 U/ml 或 125 U/ml 可作为 1 年内近

期感染的临界值, 介于 50~100 U/ml 可作为过去几年内感染的临界值。丹麦、荷兰和英国等研究表明, 血清 PT-IgG 抗体单次临界值在 60~75 U/ml 时, 诊断百日咳现症感染的灵敏度和特异度最佳^[44]。我国天津 1 项研究显示, 260 例临床诊断的百日咳病例同时采集了鼻咽拭子和血标本, 鼻咽拭子 PCR 阳性率为 50.76%; 血清 PT-IgG 阳性率为 58.46% (PT-IgG 浓度 > 80 U/ml 者为近期感染, > 30 U/ml 为阳性; PT-IgM 浓度 > 14 U/ml 为阳性), 阳性病例的病程 [$M(Q_1, Q_3)$] 为 21(15, 30)d, 血清 PT-IgM 阳性率为 17.59%, 阳性病例的病程为 6(5, 16)d; 血清 PT-IgG 抗体和鼻咽拭子 PCR 核酸检测的一致率为 20%^[45]。

WHO^[20] 和美国 CDC^[43] 推荐, 咳嗽 2 周以内的患者, 实验室诊断首选细菌培养法 (最好于抗菌药物使用前检测, 检出率可达 60%) 和 PCR 法; 尽管 PCR 法对咳嗽 3 周之后的患者的检出率开始下降, 但对于咳嗽 2~4 周的患者, 仍首选 PCR 法, 辅以血清学方法。咳嗽 4~12 周的患者, 首选血清学方法, 主要检测血清 PT-IgG 抗体。血清学方法对于婴儿及 1 年内接种过含百日咳成分疫苗的病例检测意义不大, 不能区分婴儿体内的母传抗体和接种疫苗诱导的抗体, 推荐适用于 3 岁以上儿童 (1 年内未接种过含百日咳成分疫苗)、青少年和成人病例。

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, 不作为优先推荐。

问题 3: 如何采集呼吸道标本用于检测百日咳鲍特菌?

推荐意见 3: 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)

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 h 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 0.5 ml 样品于防渗漏的无菌塑料管中,若 72 h 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。

文献回顾:有 2 项研究探讨了呼吸道标本种类对百日咳鲍特菌的分离培养的影响:1 项美国研究显示,鼻咽拭子的百日咳鲍特菌分离阳性率为 95%,而咽拭子的阳性率仅为 44%(相应的鼻咽拭子皆为阳性)^[46];另 1 项克罗地亚的研究显示,鼻咽拭子和鼻咽吸取液的百日咳鲍特菌分离阳性率皆为 73.9%,而咽拭子仅为 17.0%(相应的鼻咽拭子皆为阳性)^[47]。有 1 项研究专门探讨了不同材料的拭子(藻酸钙、涤纶和植绒)采集鼻咽部样品后对百日咳鲍特菌的分离培养和 PCR 的影响,发现藻酸钙拭子会抑制 PCR 反应,而 3 种材料的拭子都可用于百日咳鲍特菌的分离培养,并发现含炭的 Amies 运送液效果差^[48]。1 项研究比较不同运输温度(分别为-20、4、25 和 35℃)和运输介质[Regan-Lowe 运送培养基、Regan-Lowe 及半强度琼脂运送培养基、添加 α-酮戊二酸、林可霉素和山莨菪碱的缓冲炭酵母提取物琼脂(BCYEαLA)运送培养基]对百日咳鲍特菌存活情况的影响,结果显示 4℃时使用 Regan-Lowe 运送培养基运输百日咳鲍特菌存活率最高^[49]。另 1 项研究显示,与 4 和-20℃相比,存储于-70℃悬浮液中的百日咳鲍特菌存活率更高^[50]。

WHO 关于百日咳(2018 版)采样标本的推荐:咳嗽 4 周内,使用无菌的涤纶、人造丝或植绒拭子尽量采集双份鼻咽拭子(可使用鼻咽吸取液),一份用于细菌培养,另一份用于 PCR 检测。用于培养者需立即接种平板或者将鼻咽拭子放入 Regan-Lowe 运送培养基中(勿使用 Amies 或者通用运送液),室温放置,于 24 h 内送至实验室进行接种;仅用于 PCR 检测者则将鼻咽拭子置于无菌容器中(干或含通用转运液)转运至实验室;咳嗽 4~12 周内,则收集血清标本,用于抗体的检测^[20]。美国 CDC 推荐:使用涤纶、人造丝或者植绒拭子,无菌采集鼻咽拭子后,若用于细菌培养,置于 Regan-Lowe 运送培养基或含炭的 Amies 运送管中,保存温度为 2~8℃,并于 24~72 h 内运送;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),置于-20℃及以下冻存^[51]。对于鼻咽吸取液,无菌吸取

至少 0.5 ml 样品,置于防渗漏的无菌塑料管中,2~8℃保存,在 72 h 内运送至实验室,否则于-20℃及以下冻存。

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。

问题 4:阿奇霉素用于经验治疗百日咳是否优于红霉素或克拉霉素?

推荐意见 4: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)

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株对大环内酯类药物耐药率已高达 70%~100%^[52-53]。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 d;接受阿奇霉素治疗的有 11 例,初始治疗 5 d 后停药 4 d,再序贯治疗 3~5 d),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 d 细菌清除率分别为 33.3% 和 3.2%;治疗后 14 d 细菌清除率分别为 80.0% 和 22.6%^[54]。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^[55-56],因此,阿奇霉素治疗敏感菌的疗程需结合治疗 5 d 后细菌培养复查的结果,以决定是否需第 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(2023 版)》^[57]。

证据总结:共纳入 1 项 RCT 研究^[58]、1 项非 RCT 研究^[59]。1 项 RCT 研究纳入 477 例美国和加拿大百日咳病例(114 例细菌培养确诊为百日咳,52 例经 PCR 和血清学检查确诊为百日咳,311 例符合百日咳疑似病例的定义),年龄 6 个月~16 岁,干预组 239 例使用阿奇霉素进行治疗(第 1 天口服,剂量为

10 mg·kg⁻¹·d⁻¹;第2~5天口服,剂量为5 mg·kg⁻¹·d⁻¹,疗程共5 d),对照组238例使用红霉素进行治疗(口服,剂量为40 mg·kg⁻¹·d⁻¹,疗程共10 d)。结果显示,两组在治疗结束时,细菌培养结果阳性的患儿体内细菌均得以清除,组间差异无统计学意义($n=106$, $RR=1$, $95\%CI:0.96\sim1.04$,低把握度证据);治疗结束1周后,两组细菌复阳率为0($95\%CI:0\sim7\%$)。实验室确诊的病例在治疗结束后,患儿咳嗽相关症状的患病率均有所下降,组间差异无统计学意义。干预组和对照组的阵发性痉挛性咳嗽症状发生率分别为67.5%和66.3%($n=106$, $RR=1.03$, $95\%CI:0.79\sim1.34$,低把握度证据),呕吐发生率分别为30.0%和24.4%($n=106$, $RR=1.23$, $95\%CI:0.66\sim2.30$,低把握度证据),呼吸暂停/发绀发生率分别为28.8%和25.6%($n=106$, $RR=1.07$, $95\%CI:0.58\sim1.99$,低把握度证据),痉挛性咳嗽发生率分别为41.3%和48.8%($n=106$, $RR=0.85$, $95\%CI:0.56\sim1.29$,低把握度证据)。阿奇霉素组不良事件的发生风险低于红霉素组($RR=0.38$; $95\%CI:0.19\sim0.75$),其中胃肠道不良事件风险减低54%($n=477$, $RR=0.46$, $95\%CI:0.34\sim0.62$,中等把握度证据)。阿奇霉素治疗组的服药依从性优于红霉素组,两组患儿完成所有治疗剂量的比例分别为90%和50%^[58]。

1项日本非RCT研究纳入17例确诊病例,年龄0~13岁(<1岁的有10例),8例接受阿奇霉素治疗[口服,10 mg·kg⁻¹·d⁻¹,疗程5 d,发病后(14.1±3.3)d开始用药],9例接受克拉霉素治疗[口服,10 mg·kg⁻¹·d⁻¹,疗程7 d,发病后(11.8±7.2)d开始用药],每例患者与既往红霉素治疗(口服,40~50 mg·kg⁻¹·d⁻¹,疗程14 d)的对照组进行1:2匹配(按照年龄、性别、疫苗免疫史、服药时病程),结果显示:治疗结束1周后,阿奇霉素组和红霉素组的细菌清除率分别为100%和81%,克拉霉素组和红霉素组的细菌清除率分别为100%和89%,而且治疗2周后均无细菌复阳,红霉素组在治疗2周后均未检测到细菌^[59]。该研究显示,百日咳患儿接受5 d阿奇霉素或7 d克拉霉素治疗的预期效果等效于甚至优于14 d红霉素治疗。

其他因素:阿奇霉素在中国的临床应用范围较广,虽然缺少阿奇霉素和克拉霉素的对照研究,但由于其半衰期长、疗程短,且胃肠道不良反应的风险低,患儿服药依从性好,从家长和患儿的接受度、服药依从性考虑,阿奇霉素优于红霉素和克拉霉素,尤其是中国儿科医师和患儿家长更倾向于选择阿奇霉素(专家意见)。虽然未纳入经济成本效益

的比较,但从全疗程治疗费用和服药不良反应相关的额外就诊来看,和对照组相比,阿奇霉素治疗组对医疗资源的消耗可能更低(专家意见)。此外,阿奇霉素优先推荐应用于新生儿,克拉霉素不推荐应用于新生儿^[55]。

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。

问题5: 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,如何选择和推荐抗菌药物?

推荐意见5: (1) 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)

(2) 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)》^[57]: ≥2月龄儿童,磺胺甲噁唑每次20 mg/kg,甲氧苄啶每次4 mg/kg;成人磺胺甲噁唑800 mg/次,甲氧苄啶160 mg/次,1次/(12 h),疗程均为14 d。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 d。

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^[60]。

证据总结:共纳入1项RCT研究和4项观察性研究^[54, 61-64]。1项尼日利亚RCT研究比较了44例确诊为百日咳的患儿(年龄0~10岁)分别接受复方磺胺甲噁唑和四环素治疗7 d后的效果,结果显示:与



使用四环素的患儿相比,每 1 000 例接受复方磺胺甲噁唑治疗的患儿中,症状改善($n=66$, $RR=1.13$, $95\%CI: 0.70\sim1.83$)的患儿可能平均增加 61 例($95\%CI$:减少 141 例~增加 391 例);每 1 000 例接受复方磺胺甲噁唑治疗的患者中,症状恶化($n=66$, $RR=0.53$, $95\%CI: 0.10\sim2.70$)的患儿可能平均减少 55 例($95\%CI$:减少 106 例~增加 200 例);若阵咳发作 7 d 内用药,每 1 000 例接受复方磺胺甲噁唑治疗的患儿中,可能平均减少 66 例($95\%CI$:减少 129 例~增加 276 例)症状恶化($n=47$, $RR=0.54$, $95\%CI: 0.10\sim2.93$)的患儿;每 1 000 例接受复方磺胺甲噁唑治疗的患儿中可能平均增加 194 例($95\%CI$:减少 76 例~增加 709 例)症状改善($n=47$, $RR=1.51$, $95\%CI: 0.80\sim2.86$)的患儿^[61]。以上结果均来自低把握度证据。

其他文献回顾:1 项美国研究比较了 50 例百日咳确诊患儿(年龄 2 月龄~9 岁,平均 17 月龄)在痉挛性咳嗽期接受氨苄西林、氯霉素、土霉素、红霉素(口服至少 7 d)和不接受治疗的效果(每组入组观察 10 例病例),这 4 种药物在体外对百日咳鲍特菌具有抗菌活性,其中红霉素优于其他抗菌药物。结果显示:4 种抗菌药物对百日咳患儿的病程影响的差异无统计学意义,红霉素、土霉素、氯霉素治疗组患儿细菌培养持续阳性的平均时长分别为 0.6、2.7 和 3.4 d;其中 2 例接受氯霉素治疗的患儿、1 例接受红霉素治疗的患儿和 1 例接受土霉素治疗的患儿,在停药后 1~7 d 内细菌培养复阳,未治疗组和氨苄西林治疗组患儿细菌培养持续阳性平均时长分别为 11.3 和 17.8 d^[62]。

1 项德国研究比较了 55 例(年龄 9 月龄~11 岁,平均 3 岁)细菌培养确诊为百日咳的患儿接受红霉素(28 例)和复方磺胺甲噁唑(27 例)治疗 2 周的效果。结果显示:红霉素治疗组和复方磺胺甲噁唑治疗组的细菌培养转阴率分别为 100.0% 和 96.3% (1 例未转阴性的患儿呕吐明显,可能影响药物疗效),差异无统计学意义^[63]。

2 项中国研究比较了百日咳确诊患儿接受大环内酯类药物和 β -内酰胺类药物治疗 2 周的疗效。其中 1 项回顾性研究分析了 2016 年浙江地区 126 例百日咳患儿(≤ 6 月龄的患儿占 69.8%),在咳嗽症状持续第 3~60 (17.1 ± 10.3) d 时分离出百日咳鲍特菌。98 例(72.1%)患儿在细菌培养前已接受大环内酯类药物治疗,药敏结果显示 95 株(75.4%)

对大环内酯类药物高度耐药[最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)很高,50% MIC(MIC_{50})和 90% MIC(MIC_{90})均 >256 mg/L],复方磺胺甲噁唑、氨苄西林、氨苄西林舒巴坦、头孢呋辛、头孢曲松、头孢哌酮舒巴坦、哌拉西林或哌拉西林他唑巴坦的 MIC_{90} 分别为 0.38、0.25、0.19、12.00、0.19、0.05 和 <0.02 mg/L。在仅使用头孢哌酮舒巴坦($n=21$)或哌拉西林他唑巴坦($n=11$)一种抗菌药物治疗的患儿中,93.8%(30/32)的患儿临床症状改善;96.0%(24/25)的患儿在治疗 2 周后复查细菌培养为阴性。在使用红霉素($n=9$)或阿奇霉素($n=6$)治疗的患儿中,86.7%(13/15)的患儿临床症状改善,50.0%(4/8)的患儿在治疗 2 周后复查细菌培养为阴性^[64]。该研究组的另 1 项研究又进一步比较了大环内酯类和 β -内酰胺类抗菌药物治疗的敏感株和耐药株的疗效,疗程均为 14 d。对于大环内酯类敏感株,大环内酯类的细菌清除率(30 例)高于 β -内酰胺类(17 例),治疗 14 d 后鼻咽部细菌清除率分别 80.0% 和 58.8%;出院后 7 d 鼻咽部细菌清除率分别 96.7% 和 70.6%。对于大环内酯类耐药株,大环内酯类的细菌清除率(31 例)低于 β -内酰胺类(47 例),治疗 14 d 后鼻咽部细菌清除率分别为 22.6% 和 72.3%;出院后 7 d 鼻咽部细菌清除率分别为 74.2% 和 95.7%。总体上,大环内酯类和 β -内酰胺类药物治疗组病例在治疗 2 周后临床好转率分别为 77.0% 和 82.8%,差异无统计学意义($P=0.42$)^[54]。

其他考虑:近年来我国百日咳鲍特菌临床分离株对大环内酯类药物耐药率高,对复方磺胺甲噁唑($MIC_{90}: 0.3$ mg/L)均敏感^[28, 30, 54, 64-65]。研究显示复方磺胺甲噁唑治疗百日咳的疗效、细菌清除率与红霉素的疗效相当^[61, 63],因此,优先推荐复方磺胺甲噁唑治疗大环内酯类耐药株感染的百日咳病例,作为我国 2 月龄以上儿童和成人百日咳经验治疗的一线选择。此外我国多地临床研究数据显示:临床分离的百日咳鲍特菌对氨苄西林($MIC_{90}: 0.25\sim 0.75$ mg/L)、庆大霉素($MIC_{90}: 1.5$ mg/L)、左氧氟沙星($MIC_{90}: 0.5$ mg/L)、哌拉西林($MIC_{90}: < 0.016$ mg/L)、头孢哌酮舒巴坦($MIC_{90}: 0.047$ mg/L)、氨苄西林舒巴坦($MIC_{90}: 0.19$ mg/L)、头孢他啶($MIC_{90}: 0.19$ mg/L)、头孢曲松($MIC_{90}: 0.094\sim 0.190$ mg/L)的 MIC 值与敏感的红霉素、复方磺胺甲噁唑相似,提示体外敏感^[30, 64-65];现有的临床观察性研究显示:哌拉西林他唑巴坦、头孢哌酮舒巴坦治

疗国内百日咳患儿的疗效优于红霉素和阿奇霉素^[30, 54, 64]。国外早期研究未显示氨苄西林治疗百日咳患儿在细菌清除方面的获益^[62]。因此,对于慎用或禁用复方磺胺甲噁唑的病例,如 2 月龄以下、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症、严重过敏反应、肾损伤的患儿,推荐选择哌拉西林他唑巴坦或头孢哌酮舒巴坦作为替代治疗。对于成人患者,虽然缺乏临床疗效评价数据,但是根据国内体外药敏数据显示,左氧氟沙星对于百日咳鲍特菌敏感,可作为替代选择。

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 β -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。

问题 6:重症百日咳患儿若伴有高白细胞血症,是否推荐白细胞去除术(换血疗法或者白细胞单采)进行治疗?

推荐意见 6: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)

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。

证据总结:共纳入 2 项队列研究,纳入对象为实验室确诊的重症百日咳患儿,外周血白细胞值均 $> 50 \times 10^9/L$ 。中国研究纳入 72 例患儿(发病年龄 12 d~5.6 岁),17 例换血组患儿中有 7 例(41.2%)死亡,55 例非换血组中死亡 5 例(9.1%),换血组病死率高于非换血组($P=0.006$)^[66]。美国研究纳入 25 例收入儿童重症监护病房(intensive care unit,

ICU)的危重症患儿[中位年龄 49 d(<1 周~38 周),3 月龄以下患儿占 83%],外周血白细胞值均 $> 50 \times 10^9/L$,其中 13 例干预组(包括 12 例换血疗法,1 例白细胞去除术)中有 5 例死亡,12 例未干预组中有 3 例死亡,差异有统计学意义($P<0.05$)^[67]。

观察性研究数据显示换血组比未换血组的死亡风险有轻微升高($n=97$,率差=0.26,95%CI:0.06~0.46),平均每 1 000 例增加 219 例患者死亡(95%CI:增加 41 例~增加 592 例,极低把握度证据)。由于 2 项观察性研究偏倚风险高,因此 GDG 对上述组间差异把握度极低。患者的一些临床指标的基线风险可能不同,例如病情更加严重、病死风险更高的患者入选换血组的可能性更大,因此换血组所显示的治疗效果不一定是干预措施的直接后果。

其他因素:重症百日咳患儿伴有高白细胞血症是死亡的危险因素,近 10 多年国内外的文献报道伴有高白细胞血症的重症百日咳患儿的病死率在 10%~50%^[66-69]。美国 1 项研究回顾性研究分析了 1998 至 2014 年因百日咳住院的 236 例、年龄 <120 d 的婴儿(53 例死亡,183 例存活),结果显示:外周血白细胞计数 $> 30 \times 10^9/L$ 的危重症患儿的死亡风险增高($OR=199.5$,95%CI:26.6~1 495.8)^[41];国内 1 项研究显示重症百日咳患儿外周血白细胞计数 $> 30 \times 10^9/L$ 的死亡校正风险比为 63.708(95%CI:3.574~1 135.674)^[31]。美国研究对 ICU 收治的 127 例危重症百日咳患儿(中位年龄 49 d,<3 月龄的患儿占比 83%)的分析显示,外周血白细胞计数 $> 50 \times 10^9/L$ 的患儿的相对死亡风险是白细胞计数 $< 50 \times 10^9/L$ 的患儿的 9.8 倍(95%CI:2.8~34.3)^[67]。百日咳死亡病例的婴儿肺组织病理结果显示,肺小动脉、静脉和淋巴管腔内有大量白细胞聚集,这些患儿均有高白细胞血症(13 例死亡患儿的外周血白细胞计数范围: $34.6 \times 10^9/L \sim 117.6 \times 10^9/L$,其中 11 例患儿的白细胞计数 $> 50 \times 10^9/L$),白细胞大量聚集可引起肺血管阻力增加,导致肺动脉高压和血流动力学衰竭,最终患儿可因低氧血症和难治性休克而死亡^[34, 70];其次,外周血白细胞计数增高可使血液黏度增高。故换血疗法可以降低外周血白细胞。

作为一种治疗新生儿严重高胆红素血症的方法,换血疗法的安全性较好,在治疗伴高白细胞血症的危重症百日咳患儿的临床实践中受到一定关注。白细胞单采对于操作和设施要求较高,对体重 <6 kg 的婴儿来说,具有较大的实施难度,并可导致严重的并发症,并非临床常规开展的技术。白细



胞去除术可增加卫生资源的消耗,直接治疗费用较高,目前尚无证据证明该疗法的成本效果状况。GDG 根据经验反馈,认为白细胞去除术的利弊平衡存在较大的不确定性,患儿家长的接受治疗意愿也不一致,并且该疗法的实施对医疗机构的设备和医护人员的专业水平要求较高,会导致其临床可及性和及时实施性较差。此外,起始治疗的时机很可能与预后有关,1 项基于接受换血疗法或者白细胞过滤治疗的 10 例百日咳死亡患儿的病例系列分析发现,5 例死亡病例均伴有肺动脉高压、低血压/休克和肺炎,4 例并发脏器功能衰竭,而 5 例存活病例未并发低血压/休克和脏器功能衰竭^[69]。因此,GDG 认为换血疗法应在患儿脏器功能衰竭前或者休克/低血压发生时即刻进行,可能临床获益。

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 d~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%^[71]。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。

问题 7:是否推荐百日咳患者接受全身激素治疗?

推荐意见 7: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)

实施建议:(1)建议全身激素治疗的疗程不超过 7~10 d,泼尼松 $0.5 \sim 2.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,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 mg/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 h 内升高 50% 可能需要白细胞去除干预)^[72],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。

证据总结:纳入 1 项 RCT 研究和 3 项非 RCT 研究。1 项新西兰的 RCT 研究纳入 11 例临床诊断的百日咳患儿,年龄均 <6 月龄,均无并发症,7 例激素组给予地塞米松($0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,连用 4 d),4 例对照组给予安慰剂治疗,2 组均接受红霉素治疗($40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,连用 14 d)^[73];1 项意大利的非 RCT 研究纳入 11 例百日咳患儿,7 例[年龄(2.5 ± 2.1)岁]接受倍他米松治疗($0.08 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,3 次/d,连用 10 d),4 例[年龄(6.2 ± 2.7)岁]接受安慰剂治疗^[74];1 项中国的非 RCT 研究纳入 70 例重症百日咳伴有窒息的患儿(年龄 26 d~7 个月),住院治疗前病程 <3 周,对照组使用红霉素、庆大霉素或氨苄青霉素治疗,干预组在此基础上联用静脉滴注氢化可的松($8 \sim 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)或氟美松($0.25 \sim 0.50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$),3~5 d 后减量,7~9 d 停用^[75]。1 项希腊的非 RCT 研究纳入 137 例百日咳患儿(年龄 15 d~3 岁,无论疾病严重程度),住院前平均病程 <2 周,在痉挛性咳嗽第 1 周,67 例对照组仅使用红霉素($40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,连用 10 d)治疗,70 例治疗组使用红霉素联合氢化可的松(第 1~2 天: $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,然后逐渐减量,第 7~8 天停用)治疗^[76]。

上述 4 项研究显示,与不使用糖皮质激素组相比,联用糖皮质激素组的患儿症状持续时间有所减少,如窒息持续时间减少 6 d($n=70$, $MD=-6$, $95\%CI:-7.65 \sim 4.35$,低把握度证据)^[75],咳嗽持续时间减少 8.67 d($n=207$, $MD=-8.67$, $95\%CI:-10.11 \sim -7.23$,极低把握度证据)^[75-76],百日咳症状持续时间减少 4.5 d($n=137$, $MD=-4.5$, $95\%CI:-5.79 \sim -3.21$,极低把握度证据)^[76]。同时,痉挛性咳嗽发作次数也有所减少,用药 5 d 后减少 4.7 次($n=11$, $MD=-4.70$, $95\%CI:-7.35 \sim -2.05$,低把握度证据),用药后 10 d 减少 6.7 次($n=11$, $MD=-6.70$, $95\%CI:-9.83 \sim -3.57$,低把握度证据)^[74]。随访未发现激素相关的不良反应,复发、治愈和治疗后并发症(肺炎)方面的差异无统计学意义。

另有 1 项英国的非 RCT 研究纳入 36 例百日咳病例(年龄 14 d~8 岁),27 例患儿接受吸入性激素布地奈德(剂量: <2 岁,500 μg ; >2 岁,1 mg,连用 2 次/d),6 例未接受激素吸入治疗。结果显示:与对照组相比,激素吸入 24 h 内窒息症状均得以缓解,



激素治疗后 72 h 咳嗽有所改善^[77]。

其他因素:目前虽然缺乏激素治疗的成本效果分析研究的证据,但是激素直接治疗的成本在中国的卫生体系中所占比例不高,不会对卫生体系和患者产生较大的经济负担。此外,有少数家长或患者可能会担心激素的不良反应,但是短程常规剂量的激素治疗对于绝大多数患者和患儿家长而言是可行和可接受的。

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。

问题 8:百日咳暴露后是否推荐使用抗菌药物预防性治疗?

推荐意见 8: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)

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 1 m 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 ≥ 1 h(未采取防护措施)^[55]。(2)推荐暴露后 21 d 内给予药物预防,尽可能在暴露后 7 d 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^[55]。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 ≥ 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噁唑,连用 10~14 d。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。

证据总结:共纳入 3 项 RCT 研究,分别来自美国医务人员暴露^[78]、英国^[79]和加拿大^[80]的家庭成员暴露。纳入 6 项队列研究分别来自西班牙^[79]、美国^[37, 39-40]、德国^[80]和加拿大^[81],其中 1 项是在残疾人护理院暴露^[37],其他均为家庭内暴露。2 项 RCT 研究^[79-80]和 5 项队列研究^[37, 39-40, 82-83]使用红霉素进行预防性治疗,疗程 10~14 d,1 项 RCT 研究^[78]和 1 项队列研究^[81]使用阿奇霉素进行预防性治疗,疗程 5 d。

2 项 RCT 研究结果提示:与安慰剂组相比,家庭成员暴露后接受红霉素预防组继发细菌培养确诊的百日咳的风险减少 33% ($n=391$, $RR=0.67$, $95\%CI: 0.25\sim 1.78$, 中等把握度证据),接受红霉素预防组继发临床诊断的百日咳的风险减少 4% ($n=347$, $RR=0.96$, $95\%CI: 0.40\sim 2.27$, 中等把握度证据)^[79-80]。1 项英国 RCT 研究报道接种疫苗的儿童未继发百日咳(包括 32 例红霉素预防组和 28 例安慰剂组, RR 不可估计),而未接种疫苗的接触儿童的百日咳继发发病率在预防组和安慰剂组间的差异无统计学意义[20% (4/20) 比 18% (2/11), $RR=1.10$, $95\%CI: 0.24\sim 5.08$]^[79]。Halperin 等^[80]报道虽然红霉素预防家庭内发生细菌培养确诊的百日咳发生率低于安慰剂组,预防培养确诊百日咳病例的有效率为 67.5% ($95\%CI: 7.6\%\sim 88.7\%$),但是差异无统计学意义[2.1% (3/142) 比 5.1% (8/158), $RR=0.42$, $95\%CI: 0.11\sim 1.54$];预防组和安慰剂组在预防经细菌培养确诊的病例或临床诊断病例间的差异无统计学意义[4.8% (6/124) 比 6.1% (8/132), $RR=0.80$, $95\%CI: 0.29\sim 2.24$]。1 项美国针对 4 年内接种 DTaP 疫苗的医务人员 RCT 研究显示,42 例接受阿奇霉素预防治疗组和 44 例未治疗组中,分别有 1 例(2.5%)和 4 例(9.1%)发生血清学或者 PCR 诊断的无症状百日咳感染患者(绝对风险差 $=-6.7\%$;单侧 $95\%CI$ 下限 $=-14.8\%$; $P=0.54$)^[78]。

西班牙队列研究显示,密接者在原发病例发病后 21 d 内接受阿奇霉素预防治疗百日咳(症状)的总有效率为 43.9%, ≤ 18 岁患儿治疗的有效率为 44.1%,7 d 内预防的有效率为 82.3%,8~14 d 内预防的有效率为 46.4%,15~21 d 内预防的有效率为 11.8%, >21 d 后预防无效;全程接种 4 剂次疫苗的 18 岁以下儿童的有效率是 44.1% ($95\%CI: -59.5\%\sim 80.4\%$),未全程接种疫苗的儿童的有效率是 50.0%

(95%CI: -248.0%~92.8%), 差异均无统计学意义^[81]。早期家庭内和护理机构内的观察性研究也发现:接触者在暴露原发病例 2~3 周内接受红霉素预防治疗,可以减少继发感染率,而 3 周后给予药物预防治疗的继发感染率高^[37, 39-40]。1 项加拿大的队列研究报道了红霉素预防家庭内暴露百日咳的治疗效果,预防组和未预防组家庭成员的继发百日咳的发病率分别为 17% 和 25% ($RR=0.69$, 95%CI: 0.52~0.93),且不随年龄和疫苗接种情况而变化;在家庭内出现继发百日咳病例前,家庭成员进行预防治疗的效果比在家庭内出现继发百日咳病例后其他家庭成员进行预防治疗的效果更好,两组的继发发病率分别为 4% 和 35% ($RR=0.11$, 95%CI: 0.06~0.22)^[83]。

1 项 RCT 研究报道:红霉素预防组与安慰剂组相比,安慰剂组的不良事件发生率下降(34.0% 比 15.7%, $RR=2.17$, 95%CI: 1.43~3.31),包括腹泻($n=310$, $RR=2.39$, 95%CI: 1.31~4.34, 中等质量证据)、恶心($n=310$, $RR=2.59$, 95%CI: 1.16~5.79, 中等把握度证据)、腹痛、呕吐、腹绞痛^[80]。后 3 个指标的证据体质量整体较低,GDG 对受损程度的把握度不高。

其他因素:一项研究对百日咳暴露后大环内酯类药物预防治疗的成本效益做了分析,结果显示:阿奇霉素在各年龄组中均提供了最高的质量调整生命年(用于衡量医疗干预或治疗对个体生命质量的影响的指标),在儿童中产生的增量成本效益为 16 963 美元/质量调整生命年,成人为 2 415 美元/质量调整生命年;虽然暴露后预防的有效率(11%~87%)和住院费用(379~59 644 美元)差别较大,但与百日咳暴露后不预防性治疗相比,预防性治疗有一定的效益成本,在接触者管理中具有重要意义,尤其是疾病暴发时^[84]。从医疗支付角度考虑,阿奇霉素预防治疗对所有百日咳接触者是最佳策略。

GDG 根据临床实践经验表明:百日咳暴露后预防治疗不会对卫生服务的公平性产生影响,且患者的价值偏好不存在重大差异(低把握度,专家经验)。因为百日咳是法定报告的传染性疾病,所以当医师建议使用抗菌药物时,绝大多数患者愿意配合预防或治疗,降低发病率,阻断疾病传播。干预措施的可接受度及可行性均良好(低把握度,专家经验)。但药物不良反应可能影响患者全程用药的依从性,1 篇 RCT 研究报道预防用药的依从性,治疗组比安慰剂组的依从性差,与药物的不良反应有关^[80]。

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^[79-80]。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%^[5];(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^[52];(3)全程接种疫苗的婴幼儿百日咳病例症状较轻^[28],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^[29];(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^[7, 85],GDG 高度推荐家庭内密切接触成员,尤其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 6.7%^[78],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^[83];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^[52],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。

美国和英国的指南推荐所有年龄组的百日咳病例的家庭成员和密切接触者应接受暴露后抗菌药物预防,旨在降低继发百日咳的发病率,尤其要保护重症高风险的小婴儿^[86-87]。考虑到国内百日咳病例实验室诊断尚未在各地区和各级医疗机构广泛开展,若基于临床诊断进行暴露后预防干预,



会导致过度预防。因此,目前证据所提示的发病风险降低,在疾病散发状态时的获益低,但是在出现聚集性或者暴发病例、密切接触者易感高风险人群、罹患重症高风险人群、重点场所人群(家庭内、医疗机构、护理机构、幼托机构等)时,预防干预的获益较好,越早接受化学药物预防效果越好。

问题 9: 是否建议 2 月龄婴儿开始接种含百日咳成分的疫苗?

推荐意见 9: 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)

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(Diphtheria, tetanus toxoid, acellular pertussis and haemophilus influenza type b vaccine, 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(Diphtheria, tetanus toxoid, acellular pertussis, inactivated polio and haemophilus influenza type b vaccine, 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^[88]。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。

证据总结: 总共纳入 3 项研究。1 项中国的 RCT 研究,比较 2 月龄和 3 月龄婴儿接种 DTaP-IPV/Hib 联合疫苗、2 月龄婴儿接种 DTaP-IPV/Hib 联合疫苗和 3 月龄婴儿接种 DTaP^[89];1 项日本的非 RCT 研究,比较 2 月龄和 3 月龄婴儿接种 DTaP 疫苗^[90]。受试者均为足月健康儿,年龄范围 50~98 d。基础免疫疫苗 3 剂次接种程序间隔 1~2 个月,18~20 个月^[91]或 1 年以后^[90]接种第 4 剂加强针。

研究显示,初次接受免疫接种 3 剂次 DTaP 疫苗后,相比于 3 月龄组婴儿,2 月龄组婴儿血清丝状血凝素(filamentous hemagglutinin, FHA)抗体(单位:Eu/ml)滴度升高($n=116$, $MD=7.1$, $95\%CI: -7.78 \sim 21.98$, 低把握度证据)^[90]。初次接受免疫接种 DTaP-IPV/Hib 疫苗后,相比于 3 月龄组,2 月龄组婴儿 FHA 抗体降低 10.7 Eu/ml($n=494$, $MD=-10.70$,

$95\%CI: -18.52 \sim -2.88$, 高把握度证据);血清 PT 降低 3.1 Eu/ml($n=494$, $MD=-3.10$, $95\%CI: -10.32 \sim 4.12$, 中等把握度证据);但是两组婴儿血清 PT 抗体滴度升高 ≥ 4 倍的发生比例(均为 100%)和 FHA 抗体滴度升高 ≥ 4 倍的发生比例(分别为 98% 和 99.6%)差异无统计学意义^[89]。相比于 3 月龄组,2 月龄组婴儿全身不良反应和局部不良反应的发生风险降低,差异无统计学意义(全身不良反应: $n=507$, 率差 $=-0.03$, $95\%CI: -0.05 \sim 0$, 低把握度证据;局部不良反应: $n=507$, 率差 $=-0.01$, $95\%CI: -0.03 \sim 0.01$, 低把握度证据)^[89]。

接种 DTaP 和 DTaP-IPV/Hib 疫苗的儿童,在初次免疫 1 年后、加强免疫前,相比于 3 月龄组,2 月龄组婴儿 FHA 抗体滴度和 PT 抗体滴度降低(FHA 抗体: $n=605$, $MD=-2.26$, $95\%CI: -4.17 \sim -0.34$, 中等把握度证据;PT 抗体滴度: $n=488$, $MD=-1.30$, $95\%CI: -2.82 \sim 0.22$, 中等把握度证据)^[90-91]。加强免疫后,相比于 3 月龄组,2 月龄组婴儿血清 FHA 抗体滴度降低 8.54 Eu/ml($n=600$, $MD=-8.54$, $95\%CI: -18.94 \sim 1.85$, 中等把握度证据)^[89-90];同时,PT 抗体可能减少 3.7 Eu/ml($n=488$, $MD=-3.70$, $95\%CI: -21.47 \sim 14.07$, 中等把握度证据)^[89]。

加强免疫后,相比于 3 月龄组,2 月龄组婴儿血清 PT 抗体滴度升高 ≥ 4 倍的发生率和 FHA 抗体滴度升高 ≥ 4 倍的发生率均可能增加(PT 抗体滴度升高 ≥ 4 倍: $n=484$, $RR=1.02$, $95\%CI: 0.99 \sim 1.06$, 中等把握度证据;FHA 抗体滴度升高 ≥ 4 倍: $n=484$, $RR=1.05$, $95\%CI: 0.99 \sim 1.13$, 中等把握度证据)^[91]。全身不良反应两组差异无统计学意义($n=484$, $RR=0.98$, $95\%CI: 0.81 \sim 1.18$, 低把握度证据),局部不良反应两组差异无统计学意义($n=484$, $RR=0.97$, $95\%CI: 0.81 \sim 1.16$, 低把握度证据)^[91]。严重全身不良反应两组差异无统计学意义($n=484$, $RR=0.70$, $95\%CI: 0.16 \sim 3.08$, 低把握度证据)^[91]。严重注射部位反应两组差异无统计学意义($n=600$, $RR=1.10$, $95\%CI: 0.65 \sim 1.89$, 极低把握度证据)^[90-91]。

此外,与 3 月龄接受初次免疫接种 DTaP 疫苗的婴儿相比,2 月龄接种 DTaP-IPV/Hib 组血清 PT 抗体和 FHA 抗体滴度升高 ≥ 4 倍的发生概率提高(PT 抗体滴度升高 ≥ 4 倍: $n=494$, $RR=1.03$, $95\%CI: 1.00 \sim 1.05$;FHA-IgG 滴度升高 ≥ 4 倍: $n=494$, $RR=1.10$, $95\%CI: 1.05 \sim 1.16$)^[89]。同时,2 月龄接种 DTaP-IPV/Hib 组婴儿的血清 PT 抗体滴度提高 61 Eu/ml($n=494$, $MD=61$, $95\%CI: 55.35 \sim 66.65$),



FHA 抗体滴度提高 45.8 Eu/ml ($n=494$, $MD=45.8$, $95\%CI: 37.89\sim 53.71$)^[89]。上述均为低把握度证据, GDG 对将含百日咳成分的疫苗从 3 月龄提早到 2 月龄进行初次免疫接种的获益存在不确定性。安全性方面, 两组主动报告的注射部位的不良反应[发生率分别为 7.7%(2/26)和 0.4%(1/250), $n=511$, 率差=0, $95\%CI: -0.01\sim 0.02$]、全身不良反应[发生率分别为 0.4%(1/261)和 2.0%(5/250), $n=511$, 率差=-0.02, $95\%CI: -0.04\sim 0$]和严重不良反应[发生率分别为 2.3%(6/261)和 1.2%(3/250), $n=511$, 率差=0.01, $95\%CI: -0.01\sim 0.03$]差异均无统计学意义^[89]。基于疫苗接种针数, 2 月龄接种 DTaP-IPV/Hib 组婴儿接种部位泛红、肿胀的发生频次高于 3 月龄接种 DTaP 组, 两组其他不良反应分别为呕吐(发生率分别为 23.8% 和 16.3%)、异常哭闹(发生率分别为 21.0% 和 27.7%)^[89]。上述均为极低把握度证据, GDG 对安全性指标组间差异的判断尚需更多的研究证据。

其他因素:我国新生儿普遍缺乏百日咳保护性抗体, 约有 98% 的产妇和 96% 的新生儿缺乏百日咳保护性抗体, 婴儿出生就面临感染风险^[92-94]。根据我国 2018 至 2021 年百日咳报告病例的流行病学分析结果^[5], 0~2、3~5 和 6~11 月龄的患儿分别占比 26.44%、41.69% 和 31.87%; 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%; 其中 1 岁以下住院患儿中, 0~2、3~5 和 6~11 月龄分别占 32.10%、42.01% 和 25.89%; 1 岁以下 ICU 重症患儿中, <1、1、2、3~5 和 6~11 月龄分别占 1.12%、32.40%、24.58%、31.28% 和 10.62%。由此可见, 婴儿特别是 3 月龄以下小月龄婴儿更易发生百日咳; 并且年龄越小、无疫苗接种史、疫苗接种次数越不完全的婴儿, 重症百日咳(住院和进入 ICU)的发生风险越高。因此, 首剂含百日咳成分疫苗接种年龄若提前至 2 月龄, 能更早地保护儿童。从全球来看, 90% 以上的国家均于 2 月龄时接种首剂含百日咳成分疫苗的免疫程序^[25, 95]。

在等效的前提下, 早启动疫苗接种可以为婴儿提供早期保护, 还有可能减少发病或者发病后疾病的严重程度, 减少对卫生资源的消耗^[96]。来自澳大利亚的一项研究评价了 DTaP 疫苗接种延迟(出生 15 d 后接种疫苗为延迟)对百日咳疾病负担的影响, 结果显示:2000 至 2012 年在澳大利亚两个州出生的 1 412 984 名婴儿中, 至少延迟接种 1 剂次 DTaP 疫苗的占 42%。若所有延迟接种 DTaP 疫苗

的婴儿按时接种了 3 剂次, 则在日龄 39~365 d 的婴儿中, 每 10 万名婴儿有 85 例($95\%CI: 61\sim 109$)百日咳病例是可以预防的。与按时接种组相比, 延迟接种组发生百日咳的风险更高, 每 10 万名婴儿百日咳病例增加 110 例($95\%CI: 95\sim 125$)。具体到不同剂次, 第 1 剂、第 2 剂和第 3 剂 DTaP 延迟接种造成的每 10 万名生后 39~365 d 的婴儿百日咳患病人数分别增加 132 例($95\%CI: 105\sim 160$)、50 例($95\%CI: 35\sim 65$)和 19 例($95\%CI: 9\sim 29$)^[96]。该研究强有力地证实了提高婴儿 DTaP 疫苗接种的及时性, 尤其是 2 月龄第 1 剂及时接种, 可大大减少婴儿百日咳的疾病负担, 从流行病学的角度体现了早接种的获益。

GDG 根据经验判断, 家长选择 2 月龄还是 3 月龄接种, 不存在明显或重大的价值偏好差异, 但是非免疫规划类多联疫苗仍属于自费疫苗, 目前全国范围供应的可及性受限, 因此, 现阶段实施 2 月龄接种会涉及疫苗分配的公平性问题。

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^[89-90]。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^[95];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^[96]。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。

问题 10:我国是否有必要推荐学龄前儿童加强接种 1 剂次 DTaP?

推荐意见 10:4~6 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)

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。

证据总结:纳入 1 项意大利非 RCT 研究^[97], 评价 3 522 名 5~6 岁已接种过 3 剂次 DTaP 疫苗的学龄前儿童接种第 4 剂 DTaP ($n=3 318$) 或 DT 疫苗 ($n=$

204)的免疫原性和安全性。另外有2项非RCT研究分别来自美国($n=317$)^[98]和德国($n=580$)^[99],观察4~6岁儿童接种第5剂DTaP疫苗加强免疫的免疫原性和安全性。

意大利研究中有588名儿童在接受DTaP加强免疫前后(接种后30 d)获得配对血清,PT抗体、FHA抗体和百日咳黏着素抗体平均滴度增加>10倍^[97]。美国一项研究($n=317$)中4~6岁儿童接种第5剂DTaP或DTwP疫苗加强针后,PT抗体、FHA抗体和百日咳黏着素抗体均增加^[98]。德国一项研究($n=580$)中4~6岁儿童接种第5剂疫苗后,97%的受种者血清PT抗体增加4倍,82%的受种者血清FHA抗体增加4倍^[99]。这3项研究结果的效应类似,均提示加强接种的免疫原性良好。

意大利的非RCT研究结果显示:与接种DT疫苗相比,5~6岁儿童加强接种DTaP疫苗以下接种局部不良反应的发生风险略高,但GDG对此的把握度极低,包括:严重压痛($n=3\ 522$, $RR=3.40$, $95\%CI: 1.72\sim6.75$);中度压痛($n=3\ 522$, $RR=1.24$, $95\%CI: 1.05\sim1.47$);肿胀面积 $\geq 5\text{ cm}$ ($n=3\ 522$, $RR=2.37$, $95\%CI: 1.45\sim3.88$);肿胀面积 $< 5\text{ cm}$ ($n=3\ 522$, $RR=1.47$, $95\%CI: 1.21\sim1.79$);泛红面积 $< 5\text{ cm}$ ($n=3\ 522$, $RR=1.54$, $95\%CI: 1.24\sim1.91$);局部瘙痒($n=3\ 522$, $RR=4.15$, $95\%CI: 2.26\sim7.62$)。两组间发热人数、局部不良反应以及情绪易怒方面差异无统计学意义^[97]。以上均为极低把握度证据,因此,GDG不确定真实疗效与上述观测到的疗效的差异。

美国一项研究显示,4~6岁接种第5剂DTaP($n=317$)或DTwP($n=10$)疫苗后,发热和中、重度烦躁不常见,不良反应发生率低于接种第4剂的15~20月龄的幼儿,但是接种处红肿和疼痛的发生率增加^[98]。德国一项研究($n=580$)显示,4~6岁儿童接种DTaP后3 d内,发热($>38.0\text{ }^{\circ}\text{C}$)、烦躁、困倦、厌食、呕吐分别占3.8%、19.7%、15.5%、7.3%、2.2%,接种部位出现任何程度的红、肿、痛分别占59.8%、61.4%、58.8%,仅有2.1%受种儿童疼痛需要临床关注^[99]。

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^[45]。近期的研究显示6岁儿童血清PT-IgG抗体滴度降至最低(3.72 U/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^[100]。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^[95]。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%^[101]。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($95\%CI: 2.6\sim8.2$)^[102]。

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。

问题 11: 早产儿是否推荐按实际月龄接种首剂含百日咳成分的疫苗?

推荐意见 11: 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)

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。

文献回顾: 1项为期4 d的RCT研究^[103],纳入10家医院191例出生年龄56~60 d的早产婴儿(胎龄 < 37 周),随机分为2月龄接种1剂DTaP疫苗组($n=93$)和未接种对照组($n=98$),观察接种后48 h内持续的心动过缓和持续呼吸暂停的发作情况和次数。

结果显示,接种组和对照组分别有16.1%和20.4%的婴儿发生至少1次延长的呼吸暂停发作,分别有58.1%和56.1%的婴儿发生1次心动过缓发作延长;组间发作频率的差异无统计学意义,接种组和对照组发生呼吸暂停发作延长的平均次数均为0.5次,延长心动过缓发作的平均次数分别为2.6和2.7次。研究支持美国儿科学会提出的建议:早产儿在实际出生后2月龄接种DTaP疫苗。



4 项非 RCT 研究,比较健康状况良好的早产儿与足月儿接种百日咳疫苗的免疫原性,分别来自意大利^[104-105]、德国^[106]和西班牙^[107]。早产儿胎龄为 25~37 周,出生体重为 500~3 300 g;足月婴儿胎龄为 38~42 周,出生体重在 2 500~4 410 g。疫苗接种程序以及组分与国内现行的方案有可比性和外推性。研究结果显示,足月儿 3 次基础免疫后 4~6 周的 PT 和 FHA 抗体平均几何滴度均高于早产儿(差异有统计学意义),但是两组间体液免疫反应阳性人数比例,以及 PT 抗体较免疫前升高 4 倍以上的人数比例差异无统计学意义。

一项最新的系统文献综述纳入了 14 项研究,研究对象为早产儿(<34 周龄)或极低出生体重儿(出生体重<1 500 g)接种 DTaP-IPV/Hib 联合疫苗或无细胞百白破灭活乙型肝炎脊髓灰质炎和 b 型流感嗜血杆菌联合疫苗(Diphtheria, tetanus toxoid, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio and haemophilus influenza type b vaccine, DTaP-HBV-IPV/Hib),其中的 6 项研究报告了接种疫苗后的血清抗体反应,8 项研究报告了接种疫苗后的不良反应^[108]。结果显示:早产儿对 2 种联合疫苗的抗体应答反应与足月儿基本相同,几乎所有不良反应均与足月儿相似;有几项研究观察到接种第 1 剂联合疫苗后,与足月儿相比,早产儿尤其是极低出生体重儿发生呼吸暂停、心率减慢或血氧水平降低的不良事件有所增加。因此,一些欧美专业学会建议:极低出生体重儿和早产儿在住院期间接种首剂含百日咳成分的联合疫苗 48~72 h 后监测生命体征。

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^[109]。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^[103]。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%^[110]。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)》^[111]明确推荐:在医学评估稳定状态下,早产儿(胎龄<37 周)和(或)低出生体重儿(出生体重<2 500 g)应按照出生后实际月龄接种疫苗。

问题 12:有神经系统疾病的患儿是否可以常规接种含百日咳成分的疫苗?

推荐意见 12: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)

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 h 内发生低张力低反应发作,既往接种百日咳成分疫苗后 3 d 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 d 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^[112];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。

文献回顾:关于百日咳成分疫苗相关性脑病总共纳入 2 项病例系列报道、1 项病例对照研究^[113-115]。加拿大评估了 1993 至 2002 年 7 例接种含百日咳成分疫苗后 7 d 内发生脑病的儿童,未发现与接种 DTwP 疫苗或 DTaP 疫苗有关^[113]。丹麦分析报道 1992 至 2012 年收集的 20 例接种疫苗后并发脑病的病例,同样未发现与 DTaP-IPV/Hib 疫苗有关^[114]。美国的病例对照研究分析了 1988 至 1989 年接种约 36.8 万剂次 DTwP 疫苗后通过主动监测发现的 100 例接种 DTwP 后 7 d 内发生急性脑病的儿童,相对于未接种儿童,接种组儿童调整后发生脑病的 OR=3.6(95%CI:0.8~15.2),提示儿童接种 DTwP 疫苗后 7 d 内发生急性脑病的风险未增加^[116]。

含百日咳成分的疫苗与惊厥发作的关联性共纳入 2 项队列研究。美国的研究采用风险区间队列方法比较 433 654 名儿童接种 DTaP 组和未接种组的惊厥发生率,采用自身对照的病例系列对惊厥发作患儿在接种 3 d 内和 3 d 后的惊厥发生率进行比较,结果显示:6 周到 23 月龄儿童接种所有剂次的调整后,采用风险区间队列分析的惊厥发病率比率为 0.87(95%CI:0.72~1.05),采用自身对照的队



列分析的惊厥发病率比率为 0.91 (95%CI: 0.75~1.10), 均表明该年龄段儿童接种 DTaP 疫苗后发生惊厥的风险未增加^[115]。丹麦的一项研究比较了 378 834 名接种 DTaP-IPV/Hib 疫苗的儿童, 结果显示: 与未接种组相比, 接种 3 剂次 DTaP-IPV/Hib 疫苗后, 0~7 d 内患儿发生热性惊厥的风险未升高 ($RR=0.99$, 95%CI: 0.86~1.15), 接种 DTaP-IPV/Hib 疫苗随访 7 年发生癫痫的风险未升高 ($RR=1.01$, 95%CI: 0.66~1.56)^[114]。美国的一项横断面研究报道的 1996 至 1998 年 215 例接种百日咳疫苗后发生低张力低反应发作的病例均为非致死性, 呈良性自限性, 症状无复发^[117]。

我国开展了 1 项前瞻性观察性研究^[118], 评价了已确诊神经系统疾病患儿接种 DTaP 疫苗以及其他疫苗后对原发病的影响, 结果显示: 2 221 例有任何神经系统疾病患儿的适龄 DTaP/DT 疫苗接种率仅占 32.9%, 并随访了 347 例推荐补种疫苗的遗传性脑病、免疫相关性脑病和癫痫患儿, 其中 249 例患儿在 1 年内完成了包括 DTaP 疫苗在内的全部疫苗补种, 主动监测未报告癫痫发作或原发性疾病加重。

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^[119]。日本监测数据显示 DTaP 疫苗取代 DTwP 疫苗后, 接种后 7 d 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 年的 0.5 例/每 10 万剂 DTaP, 证明 DTaP 疫苗具有更好的安全性^[120]。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^[121]。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 d 内发生不明原因的脑病的患儿不应再接种 DTaP 疫苗^[112]。

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^[122]。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^[123]。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^[124]、发育迟缓^[125]、有热性惊厥史^[126]、控制良好的癫痫儿童^[118]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)》^[111]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。

第三部分: 结语

本指南结合我国当前百日咳再现的公共卫生挑战和临床问题, 临床专家和公共卫生领域的专家经过深度医防融合, 形成指南制订工作组, 提出与含百日咳成分疫苗的临床应用、百日咳诊治和预防等 12 个重点关注问题, 采用 WHO 推荐的 GRADE 证据到决策框架, 形成相应的推荐意见与建议, 对部分不能采用该决策框架的临床问题, 通过证据陈述和专家经验, 形成共识推荐意见与建议。该实践指南遵守循证医学指南的要求, 加强了指南制订过程的透明度, 以提高本指南对从事百日咳诊治的临床专业医务人员、实施疫苗接种的社区医务工作者、负责传染病防控的公共卫生医务人员的实践工作的可参照性。虽然一些建议的形成缺乏高质量证据的支撑, 也是本指南的不足之处, 但是 GDG 在形成建议时尽量考虑到该因素, 并结合国内实际情况和专家实践经验形成合理、可实施的推荐意见。此外, 发达国家通过实施学龄儿童、青少年、成人、孕妇加强接种百日咳疫苗的免疫策略, 有效控制百日咳流行的国际经验, 也需要我国做更多的研究证据来提供政策支持, 同时加快国内研发成人使用的百日咳成分疫苗, 推进我国控制百日咳再现的进程。本指南也为临床问题提出进一步的研究方向, 为我国百日咳合理防治和免疫策略提供更充实可靠的依据。

指南制订专家委员会名单

指南制订组联席主席: 曾玫[复旦大学附属儿科医院感染传染科 国家儿童医学中心(上海)]; 邵祝军(中国疾病预防控制中心传染病预防控制所); 张文宏(复旦大学附属华山医院感染科 国家传染病医学中心)

指南方法学家: 夏君(宁波诺丁汉大学 GRADE 中心); 姚晓梅(加拿大 McMaster 大学健康研究方法证据和影响系 复旦大学附属儿科医院临床实践指南制定和评价中心)

执笔者(按姓氏汉语拼音排序): 蔡洁皓(复旦大学附属儿科医院感染传染科); 陈明亮(复旦大学附属闵行医院检验科); 冯天行(上海临床研究中心儿科); 邵祝军(中国疾病预防控制中心传染病预防控制所); 夏君(宁波诺丁汉大学

GRADE 中心);姚开虎[首都医科大学附属北京儿童医院北京市儿科研究所感染与微生物研究室 国家儿童医学中心(北京)];曾玫[复旦大学附属儿科医院感染传染科 国家儿童医学中心(上海)]

指南制订核心专家(按姓氏汉语拼音排序):陈明亮(复旦大学附属闵行医院检验科);陈志海(首都医科大学附属北京地坛医院传染科);刘钢[首都医科大学附属北京儿童医院感染科 国家儿童医学中心(北京)];邵祝军(中国疾病预防控制中心传染病预防控制所);万朝敏(四川大学华西第二医院儿科);夏君(宁波诺丁汉大学 GRADE 中心);姚开虎[首都医科大学附属北京儿童医院北京市儿科研究所感染与微生物研究室 国家儿童医学中心(北京)];姚晓梅(加拿大 McMaster 大学健康研究方法证据和影响系 复旦大学附属儿科医院临床实践指南制定和评价中心);曾玫[复旦大学附属儿科医院感染传染科 国家儿童医学中心(上海)];张文宏(复旦大学附属华山医院感染科 国家传染病医学中心)

指南审阅专家(按姓氏汉语拼音排序):毕晶(首都医科大学附属北京儿童医院保定医院感染科);陈必全(安徽省儿童医院 复旦大学附属儿科医院安徽医院感染科);成怡冰(河南省儿童医院重症医学科);陈素清(福建医科大学附属第一医院儿科);陈益平(温州医科大学附属第二医院育英儿童医院儿童感染科);常海岭(复旦大学附属儿科医院感染传染科);邓慧玲(西安市中心医院儿科);邓莉(首都儿科研究所附属儿童医院感染科);华春珍(浙江大学医学院附属儿童医院感染科);黄丽素(浙江大学医学院附属儿童医院感染科);黄艳智(长春市儿童医院感染科);黄卓英(上海市疾病预防控制中心免疫规划所);李继安(济南市儿童医院感染科);林道炯(海南省妇女儿童医学中心 复旦大学附属儿科医院海南分院感染科);刘小乖(西安市儿童医院感染科);单庆文(广西医科大学第一附属医院儿科);孙晓冬(上海市疾病预防控制中心免疫规划所);田健美(苏州儿童医院感染科);王芳(河南省儿童医院感染科);王艳春(昆明市儿童医院感染科);徐爱强(山东省疾病预防控制中心免疫预防管理所);许红梅(重庆医科大学附属重庆儿童医院感染科);徐翼(广州市妇女儿童医疗中心感染性疾病科);张交生(深圳市儿童医院感染科);赵东赤(武汉大学中南医院儿科);朱春晖(江西省儿童医院感染科);朱庆雄(江西省妇幼保健院感染科);朱渝(四川大学华西第二医院儿科感染科)

学术秘书:常海岭(复旦大学附属儿科医院感染传染科);邱悦(复旦大学附属儿科医院感染传染科);冯天行(上海临床研究中心儿科)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

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. DOI:

CNKI:SUN:ZGJM.0.2017-06-003.

- [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. DOI: 10.4161/21645515.2014.988549.
- [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. DOI: 10.19914/j.cjvi.2018.03.004.
- [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. DOI: 10.19914/j.cjvi.2022119.
- [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. DOI: 10.19914/j.cjvi.2011.03.004.
- [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. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220506-00994.
- [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. DOI: 10.1542/peds.2015-1120.
- [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. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01344.
- [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. DOI: 10.1080/14760584.2018.1445530.
- [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. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2021.100098.
- [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. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210308-00186.
- [14] World Health Organization. WHO handbook for guideline development, 2nd ed[EB/OL]. (2023-12-27) [2023-12-30]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/145714>.
- [15] Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength[J]. J Clin Epidemiol, 2013, 66(7): 726-735. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2013.02.003.
- [16] Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al. (Editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4 (updated August 2023). [C]. 2023. <https://training.cochrane.org/handbook>.
- [17] Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of



- nonrandomised studies in meta-analyses[EB/OL]. (2023-04-04) [2023-04-04]. https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- [18] National Heart, Lung, and Blood Institute. Quality Assessment Tool for Before-After (Pre-Post) Studies With No Control Group[EB/OL]. (2021-01-25) [2023-10-22]. <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>.
- [19] 中华人民共和国卫生部. 百日咳诊断标准: WS 274-2007[EB/OL]. (2007-06-08) [2023-12-20]. <http://www.nhc.gov.cn/bgt/pw10706/200706/24a49667a59b4a1ca186df5eb60ff80b.shtml>.
- [20] World Health Organization. Surveillance standards for vaccine-preventable diseases, 2nd edition[EB/OL]. (2018-10-08) [2023-12-20]. <https://www.who.int/publications/i/item/surveillance-standards-for-vaccine-preventable-diseases-2nd-edition>.
- [21] Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis (Whooping Cough) (Bordetella pertussis) 2020 Case Definition[EB/OL]. (2021-04-16) [2023-12-20]. <https://ndc.services.cdc.gov/case-definitions/pertussis-2020/>.
- [22] European Centre for Disease Prevention and Control. Case definitions for each infectious disease covered by EU surveillance[EB/OL]. (2018-07-03) [2023-12-20]. <https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics/eu-case-definitions>.
- [23] Department of Health and Aged Care, Australian Government. Pertussis case definition [EB/OL]. (2022-07-12) [2023-12-20]. <https://www.health.gov.au/diseases/pertussis-whooping-cough?language=en#case-definitions>.
- [24] 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-e1075. DOI: 10.1016/j.ijid.2010.07.005.
- [25] Miyashita N, Akaike H, Teranishi H, et al. Diagnostic value of symptoms and laboratory data for pertussis in adolescent and adult patients[J]. *BMC Infect Dis*, 2013, 13: 129. DOI: 10.1186/1471-2334-13-129.
- [26] Wu DX, Chen Q, Yao KH, et al. Pertussis detection in children with cough of any duration[J]. *BMC Pediatr*, 2019, 19(1):236. DOI: 10.1186/s12887-019-1615-3.
- [27] Gopal Krishnan S, Fun WH, Ramadras MD, et al. Pertussis clinical case definition: time for change in developing countries? [J]. *PLoS One*, 2019, 14(7): e0219534. DOI: 10.1371/journal.pone.0219534.
- [28] 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. DOI: 10.1097/INF.0000000000002160.
- [29] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2015.09.010.
- [30] Lin LN, Zhou JS, Hua CZ, et al. Epidemiological and clinical characteristics of pertussis in children and their close contacts in households: a cross-sectional survey in Zhejiang Province, China[J]. *Front Pediatr*, 2022, 10: 976796. DOI: 10.3389/fped.2022.976796.
- [31] Liu C, Yang L, Cheng Y, et al. Risk factors associated with death in infants<120 days old with severe pertussis: a case-control study[J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20(1): 852. DOI: 10.1186/s12879-020-05535-0.
- [32] 李玥, 袁林, 王青, 等. 百日咳临床流行病学特点及诊断方法的比较研究[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2019, 11(4): 263-267. DOI: 10.3969/j.issn.1674-6929.2019.04.004.
- [33] Moore A, Ashdown HF, Shinkins B, et al. Clinical characteristics of pertussis-associated cough in adults and children: a diagnostic systematic review and meta-analysis[J]. *Chest*, 2017, 152(2): 353-367. DOI: 10.1016/j.chest.2017.04.186.
- [34] Carbonetti NH. Pertussis leukocytosis: mechanisms, clinical relevance and treatment[J]. *Pathog Dis*, 2016, 74(7):ftw087 [pii]. DOI: 10.1093/femspd/ftw087.
- [35] Heininger U, Stehr K, Schmitt-Grohé S, et al. Clinical characteristics of illness caused by Bordetella parapertussis compared with illness caused by Bordetella pertussis[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 1994, 13(4): 306-309. DOI: 10.1097/00006454-199404000-00011.
- [36] Shojaei J, Saffar M, Hashemi A, et al. Clinical and laboratory features of pertussis in hospitalized infants with confirmed versus probable pertussis cases[J]. *Ann Med Health Sci Res*, 2014, 4(6): 910-914. DOI: 10.4103/2141-9248.144911.
- [37] Steketee RW, Wassilak SG, Adkins WN Jr, 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. DOI: 10.1093/infdis/157.3.434.
- [38] 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. DOI: 10.1093/clinids/14.3.708.
- [39] 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. DOI: 10.1093/infdis/157.6.1134.
- [40] 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. DOI: 10.1001/archpedi.1992.02160140043018.
- [41] 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. DOI: 10.1093/cid/civ472.
- [42] 段素霞, 李梅, 张文超, 等. 细菌培养及核酸检测在儿童百日咳诊断中的临床应用[J]. *中华检验医学杂志*, 2022, 45(6):610-615. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20220114-00022.
- [43] Blain A, Skoff T, Cassidy P, et al. Manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases[EB/OL]. (2020-05-11) [2023-12-20]. <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt10-pertussis.html>.
- [44] European Centre for Disease Prevention and Control (Ecdc). Laboratory diagnosis and molecular surveillance of Bordetella pertussis[EB/OL]. (2022-12-21) [2023-12-20]. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/bordetella-pertussis-laboratory-diagnosis-and-molecular-surveillance>.
- [45] 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. DOI:10.19914/j.cjvi.2014.04.009.
- [46] Marcon MJ, Hamoudi AC, Cannon HJ, et al. Comparison of throat and nasopharyngeal swab specimens for culture diagnosis of *Bordetella pertussis* infection[J]. *J Clin Microbiol*, 1987, 25(6): 1109-1110. DOI: 10.1128/jcm.25.6.1109-1110.1987.
- [47] Bejuk D, Begovac J, Bace A, et al. Culture of *Bordetella pertussis* from three upper respiratory tract specimens [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 1995, 14(1): 64-65. DOI: 10.1097/00006454-199501000-00014.
- [48] Cloud JL, Hymas W, Carroll KC. Impact of nasopharyngeal swab types on detection of *Bordetella pertussis* by PCR and culture[J]. *J Clin Microbiol*, 2002, 40(10):3838-3840. DOI: 10.1128/JCM.40.10.3838-3840.2002.
- [49] Morrill WE, Barbaree JM, Fields BS, et al. Effects of transport temperature and medium on recovery of *Bordetella pertussis* from nasopharyngeal swabs[J]. *J Clin Microbiol*, 1988, 26(9): 1814-1817. DOI: 10.1128/jcm.26.9.1814-1817.1988.
- [50] Cassidy PK, Sanden GN, Kane CT, et al. Viability of *Bordetella pertussis* in four suspending solutions at three temperatures[J]. *J Clin Microbiol*, 1994, 32(6):1550-1553. DOI: 10.1128/jcm.32.6.1550-1553.1994.
- [51] Centers for Disease Control and Prevention. *Bordetella pertussis* and related species detection and identification CDC-10163[EB/OL]. (2023-12-04) [2023-12-20], <https://www.cdc.gov/laboratory/specimen-submission/detail.html?CDCTestCode=CDC-10163>.
- [52] 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. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2023.106835.
- [53] 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. DOI: 10.3390/antibiotics11111570.
- [54] 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. DOI: 10.1097/INF.0000000000002911.
- [55] Red Book: 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases[M]. Chicago: American Academy of Pediatrics, 2021: 578-589. <https://publications.aap.org/redbook/book/347/Red-Book-2021-2024-Report-of-the-Committee-on?autologincheck=redirected>.
- [56] Cimolai N. Pharmacotherapy for *Bordetella pertussis* infection. II. A synthesis of clinical sciences[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2021, 57(3):106257. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106257.
- [57] 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/202312/75cff021a484d0c9c200f85f2bf746b.shtml>.
- [58] Langley JM, Halperin SA, Boucher FD, et al. Azithromycin is as effective as and better tolerated than erythromycin estolate for the treatment of pertussis[J]. *Pediatrics*, 2004, 114(1):e96-e101. DOI: 10.1542/peds.114.1.e96.
- [59] Aoyama T, Sunakawa K, Iwata S, et al. Efficacy of short-term treatment of pertussis with clarithromycin and azithromycin[J]. *J Pediatr*, 1996, 129(5): 761-764. DOI: 10.1016/s0022-3476(96)70163-4.
- [60] 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>.
- [61] Adcock KJ, Reddy S, Okubadejo OA, et al. Trimethoprim-sulphamethoxazole in pertussis: comparison with tetracycline[J]. *Arch Dis Child*, 1972, 47(252):311-313. DOI: 10.1136/ad.47.252.311.
- [62] Bass JW, Klenk EL, Kotheimer JB, et al. Antimicrobial treatment of pertussis[J]. *J Pediatr*, 1969, 75(5): 768-781. DOI: 10.1016/s0022-3476(69)80299-4.
- [63] Hoppe JE, Halm U, Hagedorn HJ, et al. Comparison of erythromycin ethylsuccinate and co-trimoxazole for treatment of pertussis[J]. *Infection*, 1989, 17(4):227-231. DOI: 10.1007/BF01639525.
- [64] Hua CZ, Wang HJ, Zhang Z, et al. In vitro activity and clinical efficacy of macrolides, cefoperazone-sulbactam and piperacillin/piperacillin-tazobactam against *Bordetella pertussis* and the clinical manifestations in pertussis patients due to these isolates: a single-centre study in Zhejiang Province, China[J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2019, 18:47-51. DOI: 10.1016/j.jgar.2019.01.029.
- [65] Wu X, Du Q, Li D, et al. A cross-sectional study revealing the emergence of erythromycin-resistant *Bordetella pertussis* carrying ptxP3 alleles in China[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 901617. DOI: 10.3389/fmicb.2022.901617.
- [66] 甘川, 吴小英, 许红梅, 等. 换血在儿童高白细胞血症百日咳患者治疗中的作用[J]. *临床儿科杂志*, 2020, 38(10): 721-725. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2020.10.001.
- [67] Berger JT, Carcillo JA, Shanley TP, et al. Critical pertussis illness in children: a multicenter prospective cohort study [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2013, 14(4): 356-365. DOI: 10.1097/PCC.0b013e31828a70fe.
- [68] Nieves D, Bradley JS, Gargas J, et al. Exchange blood transfusion in the management of severe pertussis in young infants[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2013, 32(6): 698-699. DOI: 10.1097/INF.0b013e31828c3bb3.
- [69] Rowlands HE, Goldman AP, Harrington K, et al. Impact of rapid leukodepletion on the outcome of severe clinical pertussis in young infants[J]. *Pediatrics*, 2010, 126(4): e816-e827. DOI: 10.1542/peds.2009-2860.
- [70] Paddock CD, Sanden GN, Cherry JD, et al. Pathology and pathogenesis of fatal *Bordetella pertussis* infection in infants[J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 47(3): 328-338. DOI: 10.1086/589753.
- [71] 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. DOI: 10.1097/MD.00000000000010549.
- [72] 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. DOI: 10.1097/INF.0000000000001710.
- [73] Roberts I, Gavin R, Lennon D. Randomized controlled trial of steroids in pertussis[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 1992, 11(11):982-983. PMID: 1454452.
- [74] Torre D, Tambini R, Ferrario G, et al. Treatment with steroids in children with pertussis[J]. *Pediatr Infect Dis J*,



- 1993, 12(5): 419-420. DOI: 10.1097/00006454-199305000-00021.
- [75] 杨文联, 董功田, 马玉美. 激素在重症百日咳中的使用价值[J]. 临床荟萃, 1994, (12):566-568.
- [76] Zoumboulakis D, Anagnostakis D, Albanis V, et al. Steroids in treatment of pertussis. a controlled clinical trial[J]. Arch Dis Child, 1973, 48(1): 51-54. DOI: 10.1136/adc.48.1.51.
- [77] Winrow AP. Inhaled steroids in the treatment of pertussis[J]. Pediatr Infect Dis J, 1995, 14(10):922. PMID: 8584334.
- [78] 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. DOI: 10.1093/cid/cir973.
- [79] Ribeiro CD. Prophylactic erythromycin for whooping-cough contacts[J]. Lancet, 1981, 1(8226): 951. DOI: 10.1016/s0140-6736(81)91653-91656. DOI: 10.1016/s0140-6736(81)91653-6.
- [80] 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. DOI: 10.1542/peds.104.4.e42.
- [81] Alvarez J, Godoy P, Plans-Rubio P, et al. Azithromycin to prevent pertussis in household contacts, catalonia and navarre, spain, 2012-2013[J]. Emerg Infect Dis, 2020, 26(11):2678-2684. DOI: 10.3201/eid2611.181418.
- [82] Wirsing von König CH, Postels-Multani S, Bogaerts H, et al. Factors influencing the spread of pertussis in households[J]. Eur J Pediatr, 1998, 157(5):391-394. DOI: 10.1007/s004310050836.
- [83] De Serres G, Boulianne N, Duval B. Field effectiveness of erythromycin prophylaxis to prevent pertussis within families[J]. Pediatr Infect Dis J, 1995, 14(11): 969-975. DOI: 10.1097/00006454-199511000-00009.
- [84] Thampi N, Gurol-Urganci I, Crowcroft NS, et al. Pertussis post-exposure prophylaxis among household contacts: a cost-utility analysis[J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0119271. DOI: 10.1371/journal.pone.0119271.
- [85] 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. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0254-6450.2016.05.018.
- [86] Tiwari T, Murphy TV, Moran J. Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC Guidelines[J]. MMWR Recomm Rep, 2005, 54(RR-14):1-16. PMID: 16340941.
- [87] 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-health-management>.
- [88] 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>.
- [89] 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. DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.12.103.
- [90] Kamiya H, Nii R, Matsuda T, et al. Immunogenicity and reactogenicity 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. DOI: 10.1001/archpedi. 1992. 02160220027015.
- [91] Meng QH, Luo J, Yang F, et al. A general lack of IgG against pertussis toxin in Chinese pregnant women and newborns[J]. Pediatr Infect Dis J, 2018, 37(9): 934-938. DOI: 10.1097/INF.0000000000001933.
- [92] Li RC, Li FX, Li YP, et al. Antibody persistence at 18-20 months of age and safety and immunogenicity of a booster dose of a combined DTaP-IPV//PRP ~ T vaccine compared to separate vaccines (DTaP, PRP ~ T and IPV) following primary vaccination of healthy infants in the People's Republic of China[J]. Vaccine, 2011, 29(50): 9337-9344. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.09.131.
- [93] 李驰, 郭九叶, 关莉, 等. 北京市三家妇幼保健院产妇及脐带血百日咳抗体水平调查[J]. 中华新生儿科杂志(中英文), 2019, 34(5):338-342. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2932. 2019.05.004.
- [94] 申英杰, 杨帆, 伊慧珍, 等. 新生儿脐带血百日咳毒素 IgG 抗体水平的流行病学调查[J]. 中华围产医学杂志, 2017, 20(8): 589-593. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 1007-9408. 2017.08.009.
- [95] Pertussis vaccines: WHO position paper, August 2015-Recommendations[J]. Vaccine, 2016, 34(12): 1423-1425. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.10.136.
- [96] 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. DOI: 10.1093/ije/dyad175.
- [97] Tozzi AE, Anemona A, Stefanelli P, et al. Reactogenicity and immunogenicity at preschool age of a booster dose of two three-component diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines in children primed in infancy with acellular vaccines[J]. Pediatrics, 2001, 107(2): E25. DOI: 10.1542/peds.107.2.e25.
- [98] Pichichero ME, Edwards KM, Anderson EL, et al. Safety and immunogenicity of six acellular pertussis vaccines and one whole-cell pertussis vaccine given as a fifth dose in four-to six-year-old children[J]. Pediatrics, 2000, 105(1):e11. DOI: 10.1542/peds.105.1.e11.
- [99] Liese JG, Stojanov S, Zink TH, et al. Safety and immunogenicity of Biken acellular pertussis vaccine in combination with diphtheria and tetanus toxoid as a fifth dose at four to six years of age. Munich Vaccine Study Group[J]. Pediatr Infect Dis J, 2001, 20(10):981-988. DOI: 10.1097/00006454-200110000-00012.
- [100] 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. DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.02.032.
- [101] de 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. DOI: 10.1097/INF.0b013e318161a2b9.
- [102] 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. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.19118.
- [103] 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. DOI: 10.1542/peds.2007-2059.
- [104] Faldella G, Alessandrini R, Magini GM, et al. The preterm infant's antibody response to a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis and hepatitis B vaccine[J]. Vaccine, 1998, 16(17): 1646-1649. DOI: 10.1016/s0264-410x(98)00060-7.
- [105] Esposito S, Faldella G, Giammanco A, et al. Long-term pertussis-specific immune responses to a combined diphtheria, tetanus, tricomponent acellular pertussis and hepatitis B vaccine in pre-term infants[J]. Vaccine, 2002, 20(23-24): 2928-2932. DOI: 10.1016/s0264-410x(02)00230-x.
- [106] Schloesser RL, Fischer D, Otto W, et al. Safety and immunogenicity of an acellular pertussis vaccine in premature infants[J]. Pediatrics, 1999, 103(5): e60. DOI: 10.1542/peds.103.5.e60.
- [107] Omeñaca F, García-Sicilia J, García-Corbeira P, et al. Response of preterm newborns to immunization with a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus-inactivated polio and Haemophilus influenzae type b vaccine: first experiences and solutions to a serious and sensitive issue[J]. Pediatrics, 2005, 116(6): 1292-1298. DOI: 10.1542/peds.2004-2336.
- [108] Knuf M, Charkaluk ML, The Nguyen PN, et al. Penta-and hexavalent vaccination of extremely and very-to-moderate preterm infants born at less than 34 weeks and/or under 1 500 g: a systematic literature review[J]. Hum Vaccin Immunother, 2023, 19(1): 2191575. DOI: 10.1080/21645515.2023.2191575.
- [109] Ercan TE, Sonmez C, Vural M, et al. Seroprevalance of pertussis antibodies in maternal and cord blood of preterm and term infants[J]. Vaccine, 2013, 31(38): 4172-4176. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.06.088.
- [110] van der 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. DOI: 10.1186/s12879-019-4563-5.
- [111] 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. DOI: 10.19914/j.CJVI.2021041.
- [112] 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. DOI: 10.15585/mmwr.rr6702a1.
- [113] Moore DL, Le Saux N, Scheifele D, et al. Lack of evidence of encephalopathy related to pertussis vaccine: active surveillance by IMPACT, Canada, 1993-2002[J]. Pediatr Infect Dis J, 2004, 23(6): 568-571. DOI: 10.1097/01.inf.0000130075.56368.02.
- [114] Sun Y, Christensen J, Hviid A, et al. Risk of febrile seizures and epilepsy after vaccination with diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus, and Haemophilus influenzae type B[J]. JAMA, 2012, 307(8): 823-831. DOI: 10.1001/jama.2012.165.
- [115] Huang WT, Gargiullo PM, Broder KR, et al. Lack of association between acellular pertussis vaccine and seizures in early childhood[J]. Pediatrics, 2010, 126(2): 263-269. DOI: 10.1542/peds.2009-1496.
- [116] Gale JL, Thapa PB, Wassilak SG, et al. Risk of serious acute neurological illness after immunization with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine: a population-based case-control study[J]. JAMA, 1994, 271(1): 37-41. DOI: 10.1001/jama.1994.03510250053034.
- [117] DuVernoy TS, Braun MM. Hypotonic-hyporesponsive episodes reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1996-1998[J]. Pediatrics, 2000, 106(4):E52. DOI: 10.1542/peds.106.4.e52.
- [118] 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. DOI: 10.1016/j.vaccine.2022.11.063.
- [119] 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. DOI: 10.1001/jama.1994.03510440062034.
- [120] 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. DOI: 10.1111/j.1442-200x.2004.01970.x.
- [121] 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/>.
- [122] 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. DOI: 10.1016/s0140-6736(97)04334-1.
- [123] 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. DOI: 10.1080/21645515.2023.2254965.
- [124] Liba Z, Kraus J, Necas T, et al. Movement disorders, cerebral palsy and vaccination[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2022, 36:143-150. DOI: 10.1016/j.ejpn.2021.12.006.
- [125] Geoghegan S, O'Callaghan KP, Offit PA. Vaccine safety: myths and misinformation[J]. Front Microbiol, 2020, 11: 372. DOI: 10.3389/fmicb.2020.00372.
- [126] Smith DK, Sadler KP, Benedum M. Febrile seizures: risks, evaluation, and prognosis[J]. Am Fam Physician, 2019, 99(7):445-450.



• 专家共识 •

中国百日咳行动计划专家共识

中华预防医学会, 中华预防医学会疫苗与免疫分会

DOI: 10.19914/j.CJVI.2021040

通信作者: 徐爱强, 山东省疾病预防控制中心, 山东 济南 250014, Email: aqxuepi@163.com; 尹遵栋, 中国疾病预防控制中心免疫规划中心, 北京 100050, Email: yinzd@chinacdc.cn

摘要: 自 20 世纪 80 年代以来, 一些百日咳白喉破伤风联合疫苗接种率高的国家陆续发生百日咳流行或局部暴发, 被称之为百日咳再现。近年来, 中国一些省份也陆续出现百日咳疫情大幅回升, 引起各方高度关注。为此, 中华预防医学会参考“全球百日咳行动计划”工作模式, 发起了“中国百日咳行动计划”, 并组织相关专家研究形势, 分析问题。在对国内外百日咳研究最新进展、流行趋势和免疫策略进行讨论和研究的基础上, 形成本专家共识, 以期为指导当前中国百日咳防控工作提供帮助。

关键词: 百日咳; 百日咳再现; 百日咳疫苗; 防控策略; 共识

中图分类号: R186 文献标识码: A 文章编号: 1006-916X(2021) 03-0317-11

Expert consensus on the China Pertussis Initiative Chinese Preventive Medicine Association, Vaccine and Immunology Branch of the Chinese Preventive Medicine Association

Abstract: Some countries with high coverage of diphtheria, tetanus and pertussis combined vaccines have experienced pertussis epidemics and/or local outbreaks since 1980s. This phenomenon is called “pertussis resurgence”. In recent years, pertussis epidemics in several provinces of China have resurged dramatically, arousing great concern from all parties. By referring the working model of the Global Pertussis Initiative, the Chinese Preventive Medicine Association has launched the China Pertussis Initiative. A group of experts in this field has analyzed data of current pertussis in China and identified problems posed by the disease. This expert consensus was completed based on the discussions of the latest national and international research progress, epidemiological trends and immunization strategies of pertussis, with special aims to provide guidance for the surveillance, prevention and control of pertussis in China.

Key words: Pertussis; Pertussis resurgence; Pertussis vaccine; Prevention and control strategy; Consensus

百日咳是由百日咳鲍特菌引起的急性呼吸道传染病, 常表现为反复剧烈咳嗽, 可持续 1-2 月甚至更长时间。百日咳曾是全球婴幼儿死亡的重要原因之一。目前, 即便在百日咳白喉破伤风联合疫苗(百白破疫苗)接种率较高的国家, 百日咳仍是一个备受关注的公共卫生问题^[1]。特别是自 20 世纪 80 年代以来, 在美国^[2]、加拿大^[3]、澳大利亚^[4]等高疫苗接种覆盖率的国家, 百日咳发病率在保持多年低水平后再次呈上升趋势, 部分地区甚至出现暴发疫情, 国际上称之为百日咳再现(Pertussis resurgence)。对此, 中国专家高度关注, 在进入 21 世纪之后中国百

日咳报告发病率尚处于较低水平时, 中华预防医学会曾于 2010 年召开百日咳专题会议, 并于 2011 年出台《百日咳免疫预防专家共识》^[5]。此后, 中国医疗卫生机构加强百日咳防治工作, 部分省份积极开展监测工作, 全国百日咳报告发病率呈现上升趋势^[6]。2019 年全国百日咳报告病例数超过 3 万例, 与 20 世纪 80 年代末报告水平相当, 报告病例以婴幼儿为主。近年来, 中华预防医学会多次组织专家对百日咳流行趋势进行研讨, 认为国内存在百日咳大范围流行或集中暴发以及婴幼儿因百日咳致死增多的潜在风险。面对这一新形势, 中华预防医学会

参考国外提出的“全球百日咳行动计划”(Global Pertussis Initiative, GPI)工作模式,于2017年发起“中国百日咳行动计划”(China Pertussis Initiative, CPI),组织相关专家研究形势,分析问题,提出对策,重点对近些年来百日咳研究的最新进展、流行趋势和免疫策略进行讨论和研究,形成本专家共识。

1 多种因素导致百日咳再现,中国也潜在百日咳再现的风险

1.1 国外发达国家百日咳再现由来已久 从时间轴上可以清楚地看到国外发达国家百日咳发病及其免疫史的演变。随着早期百日咳疫苗从无到有,接种率从低到高,百日咳发病率很快大幅下降,并持续保持较长时间处于低发状态。这种情形与大多数国家免疫规划疫苗引入之后,疫苗针对疾病的发病得到快速控制的结果是一致的,也是疫苗作为预防传染病最特异、最有效措施的成效和意义所在。令人关注的是,在医疗卫生条件和预防接种可及性好的发达国家,百日咳疫苗覆盖率一直保持在很高水平,但百日咳报告发病率保持多年低水平之后却又重新上升,甚至出现暴发疫情^[7]。如美国自20世纪50年代开始使用百白破疫苗,随后百日咳年发病人数持续下降至每年4 000例以下,但80年代后发病人数开始上升,2012年报告发病48 277例^[8]。近年来,澳大利亚、加拿大、英国、法国、荷兰、芬兰、意大利等疫苗接种率高

的国家也纷纷出现百日咳再现的报道^[2-4]。Domenech等^[7]分析了63个国家的数据,发现32个国家的百日咳发病率在1980-2012年均有增长。虽然各国采取了一些积极的应对措施,但截至目前,百日咳再现的问题在这些发达国家仍未得到有效解决^[8,9]。

1.2 国际上认为百日咳再现具有复杂的影响因素 百日咳再现的原因十分复杂,从传染病流行的三个环节(传染源、传播途径和易感人群)和两大因素(自然和社会因素)的角度来看,百日咳再现的影响因素既与一些客观因素密不可分,也与一些主观因素的变化直接相关。2015年8月,世界卫生组织(WHO)在百日咳立场文件中指出^[1],百日咳再现的可能因素包括医务人员对百日咳的知晓度和关注度的提高、监测敏感度的提升、PCR等实验室检测技术的应用、部分地区疫苗接种率下降、疫苗保护效果不佳、疫苗接种后保护作用持续时间较短等。Domenech等^[7]指出,各个国家百日咳的监测意识、监测标准、监测体系和监测方法等存在巨大差异,这也可能是导致各国数据有明显差异的原因。另有学者认为,百日咳再现还与菌株的变异、疫苗犹豫导致的疫苗覆盖率低、无细胞百日咳疫苗黏膜免疫弱等因素相关^[10]。Martín-Torres等^[11]从微生物、疫苗、监测、接种率、诊断和社会等6个方面分析了当前在百日咳防控中所面临的主要挑战(图1)。

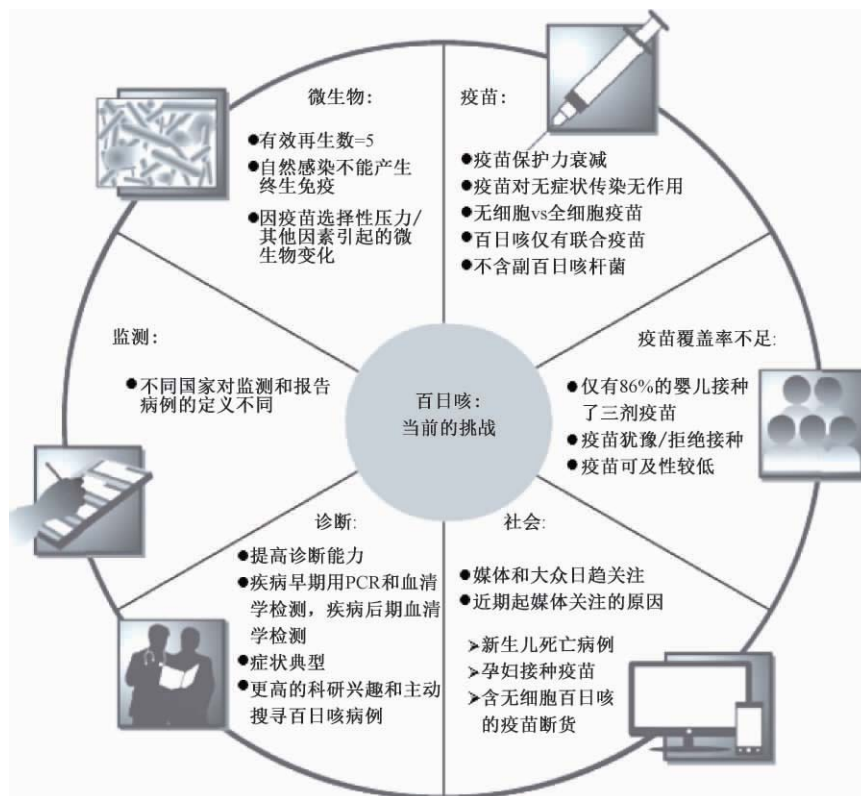


图1 控制百日咳的影响因素及其面临的主要挑战^[11]

有些学者提出百日咳传播模式的转变是百日咳再现的一个重要因素^[12-16]。针对百日咳新的流行特征, Hewlett 等^[12]提出疫苗使用前后百日咳不同传播模式的理论(图 2)。该理论认为, 在疫苗大规模接种前, 多数病例为儿童, 百日咳处于高流行时期, 青少年和成人通过反复接触百日咳鲍特菌致使体内抗体维持在较高水平, 且孕妇体内的高水平抗体还可通过胎传抗体间接保护出生不久的婴儿; 这一时期的显著特征是百日咳鲍特菌主要由儿童向青少年和成人传播。在疫苗大规模接种时期, 儿童因普遍接种疫苗而受到保护, 百日咳发病率降低并一直处于低流行状态, 导致儿童体内抗体随时间逐渐衰减, 此后发

生的百日咳病例, 多为抗体已衰减至无保护作用的青少年、成人以及尚未到疫苗基础免疫接种时间的婴儿; 这一时期的显著特征是百日咳鲍特菌主要由青少年和成人传播给婴儿, 并被许多研究报告所证实, 如国外学者研究发现未接种百日咳疫苗的婴幼儿病例, 其主要传染源为青少年和成人^[13,14]; 在加拿大、法国、德国和美国开展的研究显示, 76%–83% 的婴幼儿病例是由以父母为主的家庭成员传染所致, 提示在家庭型发病模式中, 成人是婴幼儿百日咳病例的主要传染源^[15]; Kowalik 等^[16]研究证实, 在欧洲、拉丁美洲和部分亚洲国家, 成人尤其是父母是婴幼儿百日咳的最主要传染源。



图 2 疫苗使用前后百日咳传播模式的变化^[12]

1.3 中国已有百日咳再现的研究报告 自百白破疫苗纳入儿童计划免疫之后, 中国百日咳的发病也出现大幅下降, 一度被认为得到有效控制。在国外报道百日咳再现之后, 中国学者重新开始对百日咳予以关注。2002 年, 王静敏等^[17]报道 2000 年 6 月至 2001 年 5 月北京儿童医院因呼吸道感染住院的婴幼儿中, 11% 的患者百日咳鲍特菌培养阳性, 提示百日咳发病已不少见。2011 年, 张颖等^[18,19]通过监测证实, 在接种率维持高水平的同时, 天津市百日咳发病较以往明显增加, 已具有百日咳再现特征。近年来, 陕西省、广东省、山东省、重庆市等也发现百日咳局部暴发或流行^[20-23]。部分临床研究也报告百日咳病例异常增多的现象^[24]。上述研究结果显示, 尽管全国范围尚未形成百日咳再现的情形, 但部分区域百日咳病例异常增多甚至流行的事实, 与国外发达国家百日咳再现并无原则性差异, 这一观点已被业内多数专家所认可。因此, 目前有必要深入研究中国百日咳发病的历史和形势, 并结合国外百日咳再现的研究进展, 分析中国百日咳再现的原因及其影响因素, 探讨今后的防控策略。

2 尽管中国近年百日咳报告发病呈逐年上升趋势, 但实际发病仍可能被严重低估

2.1 中国百日咳报告病例数呈上升态势, 与国际疫情趋势基本一致 在疫苗使用前, 中国百日咳年报告发病率为 100/10 万–200/10 万^[25]。自 20 世纪 60 年代中国开始接种百白破疫苗, 并于 1978 年将百白破疫苗纳入儿童计划免疫, 百日咳发病率大幅下降, 2006–2010 年百日咳年均报告发病率已降至 0.2/10 万^[26]。近年来, 虽然中国 3 剂次百白破疫苗报告接种率保持在 99% 以上^[27], 但百日咳报告发病率却呈现上升趋势^[5,28,29], 2019 年报告发病率达 2.15/10 万。而国外百日咳报告发病率较国内更高, 汇总分析 2001–2019 年 WHO 网站 (https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/) 公布的百日咳疫情, 并与中国的疫情数据进行对比发现, 美国、日本和印度同期的发病率均显著高于中国(图 3)。如 2019 年美国 3 剂次百白破疫苗报告接种率为 94%, 百日咳报告发病数为 15 662 例, 报告发病率为 4.79/10 万; 澳大利亚 3 剂次百白破疫苗报告接种率为 95%, 百日咳报告发病数为 12 021 例, 报告发病率为 47.7/10 万。值得

注意的是,对于百日咳病例诊断,中国除个别省份部分医疗机构开展实验室诊断以外,其他机构基本以临床诊断为主,而美国和日本等主要基于实验室诊断。

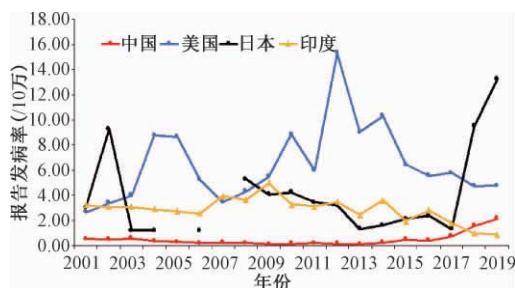


图3 2001-2019年中国、美国、日本和印度百日咳报告发病率

此外,从病例年龄分布来看,近些年国外大年龄组儿童、青少年和成人感染百日咳的报道日渐增多,而中国百日咳发病的主要人群为青少年、未接种或未全程接种百日咳疫苗的婴幼儿^[30]。欧盟国家2018年百日咳报告显示, ≥ 15 岁人群报告病例数占总报告病例数的62%, <1 岁婴儿仅占10%左右^[31]。而中国2011-2017年百日咳报告病例以 <1 岁婴儿为主,占64.33%^[6]。国内外百日咳报告病例的年龄分布差异,可能与中国对青少年和成人百日咳疾病认识和诊断意识低从而导致漏诊漏报有关。

2.2 中国百日咳发病情况仍可能被严重低估 通过检测人群血清中针对百日咳毒素(Pertussis toxin, PT) IgG(PT-IgG)抗体阳性率,可以估算百日咳感染率。天津市2010-2012年4-83岁人群估算感染率为10 852/10万^[32];北京市2010年3-69岁人群估算感染率为5 400/10万^[33],2012年 ≥ 5 岁人群估算感染率超过6 000/10万^[34];广东省2010年 >7 岁人群估算感染率为9 395/10万^[35];重庆市2011年通过对健康人群血清学结果估算,百日咳感染率为7 290/10万^[28]。尽管在方法学上尚无法区分PT-IgG抗体阳性是由疫苗还是自然感染所致,但由于疫苗诱导抗体可能衰减较快,故估算感染率仍可侧面反映中国百日咳实际感染率被严重低估的现状。此外,朱启镛等^[36]代表中华预防医学会疫苗可预防疾病儿童百日咳临床调查研究协作组研究发现,2008-2009年上海市、重庆市、银川市、昆明市等地区 ≥ 6 岁连续咳嗽2周以上儿童和青少年中实验室检测的百日咳感染率为11.3%。

目前中国现行的百日咳病例报告依赖于传染病

网络直报信息系统,它是基于各级医院疫情报告的被动监测,而主动监测与被动监测报告发病率差异甚大。如张颖等^[18]研究发现,百日咳社区监测的人群报告发病率是同期医院报告发病率的12倍。黄海涛等^[32]基于主动监测的研究发现,主动监测报告发病率是同期被动报告发病率的16.22倍。主动监测与被动监测报告发病率之间的差别,既提示被动报告敏感性差、存在漏报现象,也表明中国百日咳实际发病率可能被严重低估。近期的研究发现,百日咳实际发病情况远远比报告的结果严重,可能高达95%的感染者未被诊断和报告^[37]。其实,国内外均不同程度存在百日咳报告发病率低于实际发病的状况,究其原因,可能与以下因素有关:(1)青少年和成人症状不典型,常不就诊。青少年和成人百日咳患者常表现为无症状、轻微咳嗽或持续性咳嗽^[38]。(2)百日咳病例实验室诊断比例低。Aksakal等^[39]对6-14岁长时间咳嗽的学龄儿童血清学检测发现,16.6%的调查对象有近期百日咳感染的血清学表现,但并未被诊断为百日咳。(3)临床诊断标准不统一。不同国家和地区采用的诊断标准有所差异,百日咳再现促进了对不典型百日咳的认识,暴露了现行标准的不足^[40]。(4)医生对百日咳的诊断意识不足^[41]。在经历了百日咳长年低发之后,临床医生对百日咳的警觉不高,即使遇上此类病例,也常常使用诸如类百日咳、百日咳综合征等不规范的诊断名称。(5)实验室检测条件的局限性。百日咳实验室检测受标本采集、采样时间、疫苗免疫史和抗生素使用等因素影响,PCR和细菌培养在疾病晚期敏感性不高,血清学检测在方法学上存在一定的缺陷,目前中国大多数医院未开展相关检测工作。(6)疫情报告和管理方面的客观影响。百日咳在中国属于法定传染病,临床医生有时因疫情报告繁琐而将疑似病例诊断为上呼吸道感染等其他病名,从而减少了医院的病例报告数。

2.3 中国已存在与国外百日咳再现相似的影响因素

2.3.1 易感人群在逐步积累 百日咳基本再生数 R_0 为5-17,传染性强,易造成百日咳的持续传播和流行。人群对百日咳普遍易感且一生可多次感染,而自然感染不能产生终生免疫,保护年限仅为4-20年。北京市一项血清学调查^[42]显示,约2/3的孕妇和新生儿PT-IgG抗体水平低于检测下限($<5\text{IU/mL}$)。另一项全年龄段人群(0-89岁)的血清学调查显示,各个年龄组PT-IgG抗体达到40IU/mL者均不超过

10%^[43]。由此可见,中国在进入疫苗时代后,除了未到百白破疫苗接种时间的婴儿之外,随着疫苗免疫和自然感染免疫的衰减,已逐步积累起大量的百日咳易感人群。

2.3.2 中国已存在百日咳从青少年/成人到婴幼儿的传播模式 相关研究^[18]提示,中国百日咳病例中,成人已成为新的高发人群,并成为婴幼儿病例的重要传染源。中国百日咳家庭聚集性发病中,有多种传播模式,其中从青少年/成人到婴幼儿的传播模式在所有发病中占比为 80%^[32]。目前中国青少年/成人百日咳总报告病例数之所以不多,估计仍与对大年龄段人群百日咳的诊断和报告意识不强、缺乏严密的流行病学监测有关。

2.3.3 实验室检测技术的逐步普及 近年部分欧美国家百日咳再现的发生引起全球研究者越来越多的关注,百日咳再现成为研究热点之一。中国的一些临床医生尤其是儿科医生也增强了对百日咳实验室检测和临床诊断的意识,通过积极推进对百日咳的再认识,不断提高实验室和临床诊断水平。2013 年起中国陆续有 3 个 PT-IgG 抗体检测试剂盒获准上市,2019 年核酸 PCR 检测试剂也获准上市,医疗机构逐渐将百日咳鲍特菌分离培养、PT 抗体检测以及更敏感的核酸 PCR 检测方法作为诊断百日咳实验室依据,这必将促进百日咳病例的发现。

2.3.4 百日咳监测和报告工作正在提升 近年来,中国的疾病预防控制机构与医院加强了百日咳监测、专题研究等工作,促进了百日咳病例的发现和报告。例如,天津市和山东省以市(省)为单位开展百日咳加强监测工作,河北省、重庆市、广东省、陕西省、新疆维吾尔自治区等也在 1 个地级市开展百日咳的加强监测工作。根据中国疾病预防控制中心信息系统数据,中国 2019 年百日咳报告发病率居前 5 位的省份为重庆市(6.77/10 万)、湖南省(6.18/10 万)、陕西省(6.15/10 万)、山东省(5.04/10 万)和广东省(4.38/10 万)(图 4),其报告发病水平较高与百日咳加强监测和实验室检测工作的开展存在直接关联^[6]。2019 年全国百日咳报告病例中,5 岁以下儿童占 87.95%。专家评估认为,如果开展以社区人群为基础的加强监测,更多的青少年和成人百日咳病例将被发现并报告,报告病例数还将大幅度增加。

2.3.5 中国儿童免疫规划已完成无细胞百日咳疫苗的替代 WHO 认为^[1],近年部分国家的百日咳再现可能与无细胞百白破联合疫苗(Diphtheria,

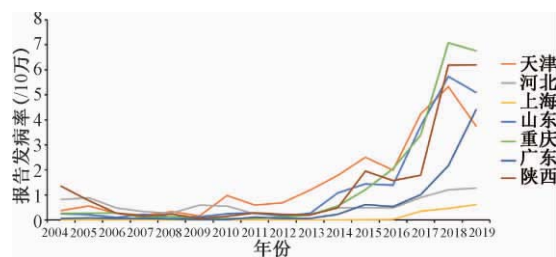


图 4 2004–2019 年中国部分省份百日咳报告发病率

tetanus and acellular pertussis combined vaccine, DTaP) 的广泛使用有关。DTaP 可预防百日咳,相对于全细胞百白破联合疫苗(Diphtheria, tetanus and whole-cell pertussis combined vaccine, DTwP)和自然感染,DTaP 预防感染和减少后续传播的能力相对较弱。但是 DTaP 不良反应发生风险远远低于 DTwP。目前,欧美国家、日本、韩国、澳大利亚等发达国家已于 2005 年以前采用 DTaP 替代了 DTwP。2005 年起,中国开始批签发 DTaP,2007 年起逐步使用 DTaP 替代 DTwP,并于 2013 年完成替代^[44]。

3 百日咳疫苗免疫仍是全球预防百日咳最有效的特异性措施

3.1 自然感染和疫苗接种都不能诱导终生免疫力 人群对百日咳普遍易感^[45],人体可以通过自然感染或接种疫苗获得对百日咳的免疫力。但越来越多的研究表明,无论是通过自然感染还是通过疫苗接种获得的免疫力,都不能持续终生^[46]。研究发现,通过接种疫苗产生的百日咳特异性抗体可以持续 4–12 年,通过自然感染获得的免疫力可以持续 4–20 年^[47,48]。针对全细胞百日咳疫苗长时间追踪的研究显示,6–12 年后疫苗的保护率会下降 50%^[49,50]。国外一项前瞻性研究对 1 000 多名 0–7 岁儿童连续观察 10 年,研究显示,婴幼儿接种无细胞百日咳疫苗的保护效力从接种后的 100%逐渐衰减,而到 4、5 岁时保护效力下降至 50%左右^[51]。

3.2 使用无细胞百日咳疫苗可有效减少严重异常反应风险,也能有效控制百日咳疫情 当前常见的百日咳疫苗有两类:基于灭活百日咳鲍特菌制成的全细胞疫苗和基于高度纯化的选择性细菌抗原制成的无细胞疫苗^[1]。中国既往一直使用 DTwP,鉴于全细胞疫苗接种不良反应特别是局部反应发生率高,中国参照 WHO 的建议和国外的经验,也逐步完成对 DTwP 的替换。

3.2.1 全细胞百日咳疫苗 全细胞百日咳疫苗是将百日咳全菌体灭活后,与佐剂配合,直接用作免疫用疫苗^[52]。全细胞百日咳疫苗于 20 世纪初研制成

功,由于其生产成本低,生产技术难度低,在全球迅速得到了广泛使用,使全球百日咳发病率大幅下降,减轻了患者疾病痛苦与社会经济负担^[53]。中国于20世纪60年代开始使用全细胞百日咳疫苗,并于1978年将其纳入免疫规划,但由于全细胞百日咳疫苗接种后常出现轻微的局部反应,也会发生少见但严重的全身反应,全细胞百日咳疫苗接种后的安全性问题受到关注,人们于20世纪80年代开始研发新的低反应百日咳疫苗^[54]。

3.2.2 无细胞百日咳疫苗 无细胞百日咳疫苗主要是通过提取纯化技术,去掉一些无明显保护作用且易引发不良反应的毒性物质后制成的疫苗^[55]。根据提纯工艺不同,可以将无细胞百日咳疫苗分为共纯化和组分纯化两类。共纯化疫苗指同时提取纯化疫苗中的PT和丝状血凝素(FHA)等有效成分,最早由日本研制成功,中国目前采用此种工艺方法^[56];该方法疫苗的生产成本低,产率相对较高,但存在批次间抗原比例不稳定、原液之间含量不一致的问题^[57]。另一种方法是组分纯化,将具有免疫原性的抗原分别纯化,再按照适宜的比例将纯化后的抗原组分混合,这种方法对各组分是可控的,并克服了共纯化技术的缺陷,但组分纯化技术要求较高,而且对纯度的要求也高,使疫苗成本相对较高^[58]。与欧美发达国家相比,中国无细胞百日咳疫苗的共纯化生产工艺较之组分纯化工艺相对落后,存在一定的差距^[52]。尽管目前中国生产的无细胞百日咳疫苗均为共纯化工艺生产,但有关企业正在积极研发组分纯化工艺疫苗。

国际上有的组分纯化的无细胞百日咳疫苗除含有PT和FHA外,有的还加入了百日咳黏附素(Pertactin, PRN)、菌毛蛋白2(FIM2)、菌毛蛋白3(FIM3)等成分。尽管各国使用的无细胞百日咳疫苗组分及其含量有所不同,但均含有公认的保护性抗原PT^[59]。有学者认为,无论多少组分的无细胞百日咳疫苗,只要能诱导PT抗体,即可对百日咳起到免疫预防作用^[53]。2015年WHO百日咳疫苗立场文件中指出,各组分无细胞百日咳疫苗的有效性相当,均可用于百日咳免疫接种^[1]。美国食品药品监督管理局和欧洲疾病预防控制中心也发表声明或在其指导意见中指出,已无必要再讨论无细胞百日咳疫苗的组分数量问题,因为实际使用的效果数据已经证实无显著性差异^[60,61]。

含无细胞百日咳成分的百白破联合疫苗根据组分中抗原含量的不同,可以分为全抗原含量百白破

联合疫苗(DTaP)和其中减少了白喉、百日咳抗原含量的百白破联合疫苗(Tdap)。其中,DTaP主要用于儿童基础免疫;Tdap主要用于青少年和成人加强免疫,能产生与DTaP免疫相当的抗体水平,且疫苗安全性更好。因此,Tdap是青少年和成人加强免疫的首选^[62]。美国免疫实施咨询委员会(ACIP)推荐11岁以上的青少年和19-64岁的成人接种Tdap^[45]。目前有两种用于青少年和成人加强免疫的Tdap在北美和欧洲批准上市,中国目前尚无用于青少年和成人的Tdap注册上市,有关企业正在积极研发中。

3.3 调整百日咳疫苗免疫策略是保护婴幼儿和全人群的重要途径

3.3.1 及时接种含百日咳成分疫苗,提高并保持高水平接种率是预防百日咳最基本的免疫策略 百日咳免疫接种的核心目的是预防和减少婴幼儿百日咳重症和死亡病例^[1]。WHO推荐采取3剂次基础免疫程序,第1剂最早在6周龄且不晚于8周龄时接种,后续剂次则间隔4-8周,且在6月龄前完成3剂基础免疫^[1]。目前大多数国家与WHO推荐的免疫程序保持一致^[30]。因此,各国应采取相应的措施,增强疫苗接种服务的可及性,将提高并保持高水平百日咳疫苗接种率包括及时接种率作为最基本的免疫策略。

3.3.2 对青少年和成人开展含百日咳成分疫苗加强免疫是预防百日咳的重要补充策略 因百日咳疫苗接种后的保护力随时间延长而下降,青少年和成人患百日咳增多,且成为婴幼儿百日咳的重要传染源,故目前欧美多个国家均推荐对青少年和成人开展含百日咳成分疫苗的加强免疫^[41]。各个国家基础和加强免疫策略略有不同,部分国家含百日咳成分疫苗推荐接种方案^[63]参见表1。

3.3.3 探索高风险人群选择性免疫策略,以进一步保护易感人群 研究表明,中国成人体内百日咳抗体水平较低,婴儿基本无法获得足够的母传保护性抗体,而根据中国现行免疫规划疫苗免疫程序,婴儿接种第1剂DTaP的时间为3月龄,完成基础免疫最早时间为5月龄。为了降低婴儿百日咳发病风险,WHO建议第1剂DTaP接种时间最早为6周龄且不晚于8周龄,孕妇可在妊娠中期或晚期接种1剂Tdap^[1],部分国家已将孕妇接种纳入国家免疫规划常规接种计划^[64]。然而有研究显示,孕期接种Tdap可能在一定程度上影响婴儿出生后接种DTaP的主动免疫应答^[65]。

表 1 中国和部分发达国家含百日咳成分疫苗现行接种推荐方案^[63]

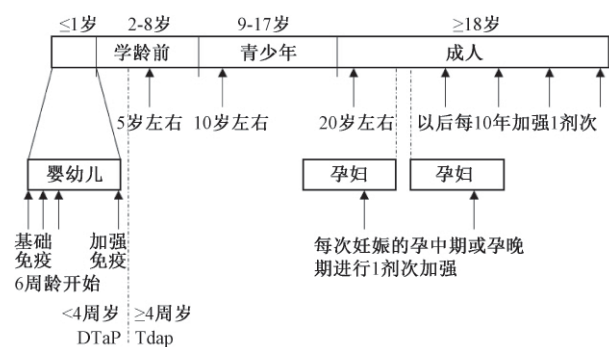
国家	基础免疫(月龄)	儿童期和青少年加强免疫	成年期加强免疫
中国	3、4、5	18-24 月龄、6 岁加强白喉破伤风联合疫苗(DT)	无
奥地利	3、5、12	7-9 岁、之前未加强免疫的 13-15 岁	每 10 年
比利时	2、3、4	15 月龄、5-7 岁、14-16 岁	茧策略,医护人员、婴幼儿接触者、保育员
芬兰	3、5、12	4 岁、14-15 岁	未接种任何百日咳疫苗的成人、医护人员,茧策略
法国	2、3、4	16-18 月龄、11-13 岁	茧策略,青年人(26-28 岁)
德国	2、3、4	11-14 月龄、5-6 岁、9-17 岁	每 10 年,茧策略
意大利	3、5、11	5-6 岁、部分地区 11-15 岁	无
荷兰	2、3、4	11 月龄、4 岁	茧策略,孕妇
波兰	2、4、6	16-18 月龄、6 岁	无
瑞士	2、4、6	15-24 月龄、4-7 岁(11-15 岁查漏补种)	茧策略,青年人(25 岁接种,26-29 岁查漏补种),所有 6 月龄婴儿的密切接触者
加拿大	2、4、6	16-18 月龄、4-6 岁、14-16 岁	成人
英国	2、3、4	3-5 岁	茧策略,孕妇
美国	2、4、6	15-18 月龄、4-6 岁、11-12 岁	茧策略,孕妇、医护人员、10 年内未接种百日咳疫苗的成人
澳大利亚	2、4、6	4 岁、11-12 岁	孕前妇女,茧策略,与婴幼儿接触的育婴员与医护人员

上述通过甄别高风险人群并采取选择性免疫接种的做法也是一种保护易感人群、减少百日咳发病的免疫策略。因此,全球百日咳行动计划(GPI)建议对妊娠晚期的孕妇使用 Tdap 接种,以提高母传抗体水平;或对产后母亲及其家庭成员和新生儿密切接触者进行接种,并对婴儿形成严密保护,称为“茧策略”(Cocoon strategy)^[66],该策略可以同时预防婴幼儿和成人发病^[67]。但有学者认为,该策略的依从性受限于父母对百日咳的认知^[68],而且婴幼儿的感染有一部分来源于家庭以外的成员^[69],该策略并不能完全保护婴幼儿免于感染百日咳,且实施难度较大,故该策略并不符合成本效益^[13]。

另外,国外专家提出了覆盖终生的免疫策略^[10](图 5)。该策略建议在 4 周岁之前接种 DTaP,在 4 周岁后接种 Tdap。婴幼儿时期接种程序按照 WHO 建议,最早在 6 周龄且不晚于 8 周龄开始接种,6 月龄内完成 3 剂次基础免疫,随后再完成首次加强免疫;学龄前儿童在 5 岁左右加强 1 剂次;青少年时期在 10 岁左右加强 1 剂次;成年后在 20 岁左右加强 1 剂次,以后每 10 年进行 1 剂次加强。对于孕妇,建议在每次妊娠的孕中期或孕晚期进行 1 剂次加强。该建议为各个国家制定免疫策略提供了参考。

4 中国百日咳防控工作的思考与建议

面对百日咳再现这一挑战,中国疾病预防控制管理者和专家以及广大医疗卫生领域的工作人员应该保持清醒的头脑,积极探讨应对策略。为此,中华预防医学会倡议的“中国百日咳行动计划”(CPI),将联合有关单位和专家从技术方面开展一些前期工

图 5 百日咳疫苗终生免疫策略^[10]

作,其主要工作任务是进一步推动和组织百日咳防控等关键技术的研究,特别是提出完善百日咳临床诊断、治疗与病例报告标准,加强百日咳主动监测、完善流行病学调查和实验室检测及完善中国百日咳防控策略等技术建议。同时,不定期地将有关研究结果和建议,以专家共识等形式向相关领域的专业人员进行介绍,必要时上报国家有关部门。从目前中国百日咳防控工作的进展情况来看,建议中国今后加强以下相关工作。

4.1 加强百日咳监测工作,积极开展主动监测 疾病监测是制定有效控制措施的基础。WHO 鼓励全球各国针对百日咳(尤其是实验室确诊病例)开展科学的流行病学监测,以监测疾病负担和免疫接种的效果。近年来,多个国家报道了百日咳再现现象,且多有青少年和成人病例增加的报告。中国监测系统的数据显示,虽然近年百日咳发病率有上升趋势,但尚处于较低水平,且主要发病人群为婴幼儿,与国外报道不同。研究显示,中国主动和被动监测模式

下的百日咳报告发病率和流行特征有较大差别,提示中国监测系统的敏感性可能存在不足。建议加强流行病学和实验室监测工作,积极开展主动监测,了解中国百日咳的真实疾病负担和流行特征,分析其传播模式,为制定针对性的防控措施和免疫策略提供科学依据。

4.2 完善百日咳临床诊断标准,提升百日咳防治水平和报告意识 疾病诊断是防控的关键。近年来的百日咳再现过程中,临床医生对不典型百日咳的认识、实验室检测方法等水平提高,同时比较国内外诊断标准的差异后发现中国当前百日咳临床诊断标准(WS-274-2007)的不足^[39]。一方面,由于疫苗的使用,百日咳报告发病在中国长期处于低水平流行且临床症状典型病例减少,导致目前临床医生对百日咳的认知与防治意识不足,常常漏诊、误诊不典型病例。另一方面,百日咳实验室诊断受患者发病到采样时间间隔以及标本种类、质量、运输条件、抗生素应用等多种因素影响,导致百日咳鲍特菌分离困难;同时恢复期与急性期双份血清抗体4倍增长的诊断要求在实际操作中较为困难,且无助于急性期诊断^[69]。不同年龄和疫苗接种史患者罹患百日咳临床症状的差异增加了百日咳临床诊断难度。为提高百日咳诊断水平,建议更新百日咳诊断标准,比如依据不同年龄特点制定临床诊断建议,考虑百日咳鲍特菌核酸检测、单份血清PT-IgG抗体等已在欧洲等国家应用多年,应将这些成熟且公认的实验室检测方法纳入诊断依据^[70,71]。为提高百日咳防治水平,建议在加强实验室检测能力建设的同时加强对临床医生百日咳诊断的培训,提升对百日咳的防治意识与警惕性。

4.3 加强百日咳实验室诊断方法的研发和评价,提高检测能力和水平 百日咳再现凸显了采用标准化病原学检测方法开展疾病诊断的重要性,缺乏灵敏、特异的实验室诊断方法将导致不同国家或地区之间百日咳的报告存在较大差异。准确的实验室诊断也是鉴别其他病原体感染导致的类百日咳或百日咳综合征的重要手段。及时做出百日咳诊断,合理给予敏感抗生素治疗,可有效缓解患者症状、控制传播;同时,对高危人群开展暴露后预防,可以保护未接种疫苗或未完成免疫程序的婴幼儿,降低感染百日咳后发生重症病例和死亡的风险。准确诊断百日咳还是揭示特定年龄组人群百日咳发病趋势的重要前提,这对于评估疫苗保护效力或效果的变化、细菌适应性菌株的出现有着重要的参考价值^[72]。接种含PT成分的无细胞百日咳疫苗对现有以PT-IgG抗体为基础的血清学诊断方法带来了挑战,建议针对疫

苗中不含有的抗原成分开展研究,寻找可替代PT抗原的其他成分来开展血清学诊断。PCR是诊断百日咳感染的敏感方法,可弥补疾病早期开展细菌培养和后期开展血清学诊断的不足,无论疾病处于何种阶段均可使用,但在设计PCR靶标、提高检测敏感性和特异性等方面尚需要更加标准化。总之,建议加快百日咳实验室方法的临床研发和评价,将标准、灵敏、快速、无创、便宜和便捷的方法运用于临床和公共卫生实践。

4.4 加快含百日咳成分新疫苗的研发、生产和引进 目前中国DTaP生产仍采用共纯化工艺,存在批次间抗原比例不稳定等问题,建议促进以组分纯化工艺为基础开展新型疫苗研发。一般来讲,无细胞百日咳疫苗产生的免疫力与全细胞百日咳疫苗相比,由于诱导免疫方式不同,前者的抗体衰减更为迅速,且记忆免疫应答低。另外,自DTaP使用以来,百日咳鲍特菌已出现了适应性变异,如发现PRN、PT等毒力因子缺失的临床分离株明显增加。欧洲近期一项研究发现含有PRN抗原的DTaP使用时间越久,PRN缺失的临床分离株比例越高^[73],说明现有百日咳疫苗对该型百日咳鲍特菌感染的保护效力降低。这些结果均提示需加快研制新型疫苗,以提供更全面、高效和持久的保护。此外,对于青少年和成人加强免疫,应针对性地研制或引进国外已批准上市的减量相关抗原的Tdap。

4.5 完善中国百日咳疫苗免疫程序和免疫策略

中国目前含百日咳成分疫苗的免疫程序为3、4、5月龄各接种1剂次DTaP,在18-24月龄加强1剂次DTaP,另在6岁时加强1剂次白喉破伤风联合疫苗^[74]。宁桂军等^[6]对中国2011-2017年百日咳流行病学特征的分析显示,在所有百日咳报告病例中,<1岁婴儿病例数占64.33%;而在<1岁病例中,≤2月龄占28.05%,3-5月龄占41.95%,即约70%的<1岁婴儿病例未达到接种DTaP的月龄或尚未完成基础免疫,提示现有的DTaP免疫程序无法有效保护≤5月龄儿童。为了降低婴幼儿百日咳的疾病负担,保护婴幼儿生命健康,建议积极开展研究,探索将中国儿童百日咳疫苗初始免疫提前到2月龄甚至6周龄的可行性。同时,还要探索如何在现有免疫程序基础上开展学龄儿童、青少年和成人、孕妇的加强免疫,例如在入学前加强1剂次DTaP,以提高人群免疫水平,控制百日咳鲍特菌的传播。

4.6 加强科普教育,提高公众的认知度和参与防控的主动性 研究表明,百日咳不仅是影响儿童健康且可感染任何年龄群体的呼吸道传染病。虽然青少

年和成人罹患百日咳后自身罕有重症或致死的后果,但他们可加剧百日咳鲍特菌在人群中的传播,并最终感染婴幼儿,是当前百日咳再现引发严重后果的重要环节。积极开展暴露后预防工作也是非常重要的防控手段。研究发现,百日咳病例的密切接触者呼吸道样本中百日咳鲍特菌携带率高达 8%–83%^[75],对实验室确诊的百日咳病例周围暴露人群积极开展化学药物预防也是阻断细菌传播和控制暴发的有效手段之一^[76]。此外,勤洗手、戴口罩等非特异性预防措施均可以有效预防经呼吸道传播的疾病。因此,结合当前中国防控新型冠状病毒肺炎取得的有效经验,建议今后应进一步加强健康教育和健康促进等科普工作,大力普及公共卫生常识和百日咳防控知识,提高公众对健康共同体理念的认知度以及积极参与公共卫生和防控传染病的主动性。

参加本共识讨论、制定的专家(按姓氏拼音排序):邓继岩(深圳市儿童医院)、刁连东(原江苏省疾病预防控制中心)、何秋水(首都医科大学/芬兰图尔库大学医学院)、蒋荣猛(首都医科大学附属北京地坛医院)、李艺星(中国疾病预防控制中心免疫规划中心)、梁晓峰(中华预防医学会)、马霄(中国食品药品检定研究院)、邵祝军(中国疾病预防控制中心传染病预防控制所)、余建兴(中国疾病预防控制中心传染病预防控制所)、吴丹(中国疾病预防控制中心免疫规划中心)、吴疆(北京市疾病预防控制中心)、徐爱强(山东省疾病预防控制中心)、辛美哲(中华预防医学会)、杨焕(原国家药品监督管理局药品审评中心)、姚开虎(首都医科大学附属北京儿童医院)、尹遵栋(中国疾病预防控制中心免疫规划中心)、张丽(山东省疾病预防控制中心)、张颖(天津市疾病预防控制中心)。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] WHO. Pertussis vaccines: WHO position paper-September 2015 [J]. Weekly Epidemiological Record, 2015, 90(35): 433-458.
- [2] CDC. Pertussis (whooping cough) [EB/OL]. (2019-12-17) [2021-01-12]. <http://www.cdc.gov/pertussis/outbreaks/trends.html>.
- [3] Government of Canada. Pertussis (whooping cough): for health professionals [EB/OL]. (2020-01-07) [2021-01-12]. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/vaccine-preventable-diseases/pertussis-whooping-cough/health-professionals.html>.
- [4] AMIRTHALINGAM G. Strategies to control pertussis in infants [J]. Archives of Disease in Childhood, 2013, 98(7): 552-555.
- [5] 刁连东, 徐爱强. 百日咳免疫预防专家共识 [J]. 中华流行病学杂志, 2011, 32(6): 550-553.
- [6] 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.
- [7] DOMENECH DE CELLES M, MAGPANTAY FMG, KING AA, et al. The pertussis enigma: reconciling epidemiology, immunology and evolution [J]. Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences, 2016, 283(1822): 20152309.
- [8] GHORBANI GR, ZAHRAEI SM, MOOSAZADEH M, et al. Comparing seasonal pattern of laboratory confirmed cases of pertussis with clinically suspected cases [J]. Osong Public Health and Research Perspectives, 2016, 7(2): 131-137.
- [9] LIU XC, BELL CA, SIMMONDS KA, et al. Epidemiology of pertussis in Alberta, Canada 2004–2015 [J]. BMC Public Health, 2017, 17(1): 539-547.
- [10] ESPOSITO S, STEFANELLI P, FRY NK, et al. Pertussis prevention: reasons for resurgence, and differences in the current acellular pertussis vaccines [J]. Frontiers in Immunology, 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 Review of Vaccines, 2018, 17(4): 289-297.
- [12] HEWLETT EL, EDWARDS KM. Clinical practice. Pertussis-not just for kids [J]. The New England Journal of Medicine, 2005, 352(12): 1215-1222.
- [13] JARDINE A, CONATY SJ, LOWBRIDGE C, et al. Who gives pertussis to infants? Source of infection for laboratory confirmed cases less than 12 months of age during an epidemic, Sydney, 2009 [J]. Communicable Diseases Intelligence Quarterly Report, 2010, 34(2): 116-121.
- [14] SKOFF TH, KENYON C, COCOROS N, et al. Sources of infant pertussis infection in the United States [J]. Pediatrics, 2015, 136(4): 635-641.
- [15] WENDELBOE AM, HUDGENS MG, POOLE C, et al. Estimating the role of casual contact from the community in transmission of Bordetella pertussis to young infants [J]. Emerging Themes in Epidemiology, 2007, 4: 15-21.
- [16] KOWALZIK F, BARBOSA PA, FERNANDES RV, et al. Prospective multinational study of pertussis infection in hospitalized infants and their household contacts [J]. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2007, 26(3): 238-242.
- [17] WANG J, YANG J, LI J, et al. Infantile pertussis rediscovered in China [J]. Emerging Infectious Diseases, 2002, 8(8): 859-861.
- [18] 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.
- [19] 黄海涛, 高志刚. 百日咳再现及其应对策略的研究进展 [J]. 医学综述, 2015, 21(9): 1630-1632.
- [20] 段利娜, 刘刚, 孔东风, 等. 2005–2016 年深圳市百日咳发病反弹流行病学特征 [J]. 热带医学杂志, 2019, 19(1): 92-94.
- [21] ZHANG Y, BAMBRICK H, Mengersen K, et al. Resurgence of pertussis infections in Shandong, China: space-time cluster and trend analysis [J]. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 2019, 100(6): 1342-1354.
- [22] LIU Z, LIU S, SHU Y, et al. Severe Bordetella pertussis infection and vaccine issue in Chongqing, from 2012 to 2018 [J]. International Journal of Infectious Diseases, 2019, 84: 102-108.

- [23] WANG Z, CUI Z, LI Y, et al. High prevalence of erythromycin-resistant *Bordetella pertussis* in Xi'an China [J]. *Clinical Microbiology and Infection*, 2014, 20(11): 825-830.
- [24] 王传清, 朱启镛. 百日咳与非百日咳迁延性慢性咳嗽儿童及青少年临床特征分析 [J]. *临床儿科杂志*, 2010, 28(6): 542-544.
- [25] 张兴录, 杨志伟, 周军, 等. 我国近年百日咳流行病学特点分析 [J]. *中国计划免疫*, 2000, 6(2): 31-33.
- [26] 汪海波, 罗会明, 温宁, 等. 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.
- [27] 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): 601-607.
- [28] YAO N, ZENG Q, WANG Q. Seroepidemiology of diphtheria and pertussis in Chongqing, China: serology-based evidence of *Bordetella pertussis* infection [J]. *Public Health*, 2018, 156: 60-66.
- [29] 裴亚楠, 马骏. 2013-2017 年天津市滨海新区百日咳流行特征分析 [J]. *现代预防医学*, 2018, 45(17): 3080-3083+3097.
- [30] 李薇, 王梅. 百日咳现状及预防控制进展 [J]. *预防医学论坛*, 2013, 19(1): 52-54+58.
- [31] European Centre for Disease Prevention and Control. Pertussis in: ECDC. Annual epidemiological report for 2018 [EB/OL]. (2020-09-25) [2021-01-12]. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/pertussis-annual-epidemiological-report-2018>.
- [32] 黄海涛, 刘勇, 高志刚, 等. 天津市 2010-2012 年社区人群百日咳血清流行病学调查 [J]. *中华流行病学杂志*, 2014, 35(12): 1354-1357.
- [33] ZHANG YX, CHEN ZY, ZHAO JH, et al. Increased susceptibility to pertussis in adults at childbearing age as determined by comparative seroprevalence study, China, 2010-2016 [J]. *Journal of Infection*, 2019, 79(1): 1-6.
- [34] LI X, CHEN M, ZHANG T, et al. Seroepidemiology of diphtheria and pertussis in Beijing, China: a cross-sectional study [J]. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2015, 11(10): 2434-2439.
- [35] ZHANG Q, ZHENG H, LIU M, et al. The seroepidemiology of immunoglobulin G antibodies against pertussis toxin in China: a cross sectional study [J]. *BMC Infectious Diseases*, 2012, 12(1): 138-144.
- [36] 中华预防医学会疫苗可预防疾病儿童百日咳临床调查研究协作组. 持续性咳嗽儿童百日咳临床多中心调查研究 [J]. *中华儿科杂志*, 2010, 48(10): 748-752.
- [37] TAN T, TRINDADE E, SKOWRONSKI D. Epidemiology of pertussis [J]. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2005, 24(Suppl 5): 10-18.
- [38] 王宗润, 米荣. 百日咳研究现状 [J]. *当代医学*, 2018, 24(6): 174-177.
- [39] AKSAKAL FN, CÖPLÜ N, CEYHAN MN, et al. High incidence of pertussis among schoolchildren with prolonged cough in Turkey [J]. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 2007, 211(4): 353-358.
- [40] 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, 18(9): 891-896.
- [41] 王丽婵, 马霄, 孟丽, 等. 百日咳疫苗免疫接种策略及相关研究进展 [J]. *中华预防医学杂志*, 2013, 47(1): 70-73.
- [42] MENG QH, LUO J, YANG F, et al. A general lack of IgG against pertussis toxin in Chinese pregnant women and newborns [J]. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2018, 37(9): 934-938.
- [43] LIU DD, CHENG XP, WEI S, et al. Decline of serologic immunity to diphtheria, tetanus and pertussis with age suggested a full life immunization in mainland China [J]. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2021. DOI: 10.1080/21645515.2020.1840253.
- [44] XU Y, TAN Y, ASOKANATHAN C, et al. Characterization of co-purified acellular pertussis vaccines [J]. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2015, 11(2): 421-427.
- [45] 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]. *Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports*, 2018, 67(2): 1-44.
- [46] GRETA DM, AMBRA N, ANTONELLA F, et al. Pertussis: new preventive strategies for an old disease [J]. *Paediatric Respiratory Reviews*, 2019, 29: 68-73.
- [47] ANNA B, MAIGORZATA BE, ROBERT K, et al. Persistence of vaccine-induced immunity in preschool children: effect of gestational age [J]. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 2018, 24: 5110-5117.
- [48] VAN TI, VAN GDBJAM, POELEN MCM, et al. Age related differences in dynamics of specific memory B cell populations after clinical pertussis infection [J]. *PloS One*, 2014, 9(1): 85227.
- [49] JENKINSON D. Duration of effectiveness of pertussis vaccine: evidence from a 10 year community study [J]. *British Medical Journal (Clinical Research Edition)*, 1988, 296(6622): 612-614.
- [50] FINE PEM, CLARKSON JA. Reflections on the efficacy of pertussis vaccines [J]. *Reviews of Infectious Diseases*, 1987, 9(5): 866-883.
- [51] SATOKO O, KENJI O, TAKASHI N, et al. Effectiveness of acellular pertussis vaccine in a routine immunization program: a multicenter, case-control study in Japan [J]. *Vaccine*, 2015, 33(8): 1027-1032.
- [52] 潘殊男, 盛玉博. 中国百日咳疫苗的现状及研发趋势初探 [J]. *微生物学免疫学进展*, 2012, 40(5): 72-77.
- [53] 柳艳萍. 百日咳流行现状及疫苗研究进展 [J]. *职业与健康*, 2018, 34(7): 1005-1009.
- [54] 李玉峰, 尹遵栋, 李艺星, 等. 百日咳疫苗保护效果及持久性的研究进展 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2017, 23(2): 230-234.
- [55] 谢广中. 无细胞百日咳疫苗的发展及应用 [J]. *上海预防医学杂志*, 2006, 18(1): 6-8.
- [56] 骆鹏, 马霄, 侯启明. 建立我国百日咳组分纯化疫苗质量标准的探讨 [J]. *中国生物制品学杂志*, 2013, 26(9): 1351-1354.
- [57] 王静敏. 百日咳与百日咳疫苗 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2013, 28(20): 1530-1535.
- [58] 王晓娟. 百日咳疫苗的应用及存在问题的讨论 [J]. *中国药品标准*, 2008, 9(6): 410-413.
- [59] KAPIL P, PAPIN JF, WOLF RF, et al. Maternal vaccination with a monocomponent pertussis toxoid vaccine is sufficient to

- protect infants in a baboon model of whooping cough [J]. The Journal of Infectious Diseases, 2018, 217(8): 1231-1236.
- [60] The Pink Sheet. DTaP makers cannot claim superiority based on antigen number, FDA says [EB/OL]. (1998-08-03) [2021-01-12]. <https://pink.pharmaintelligence.informa.com/PS032582/DTaP-Makers-Cannot-Claim-Superiority-Based-on-Antigen-Number-FDA-Says>.
- [61] European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC guidance: scientific panel on childhood immunization schedule: diphtheria-tetanus-pertussis (DTP) vaccination [S]. Stockholm, 2009-11.
- [62] SCHEIFELE DW, HALPERIN SA, OCHNIO JJ, et al. A modified vaccine reduces the rate of large injection site reactions to the preschool booster dose of diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine: results of a randomized, controlled trial [J]. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2005, 24(12): 1059-1066.
- [63] CHIAPPINI E, STIVAL A, GALLI L, et al. Pertussis re-emergence in the post-vaccination era [J]. BMC Infectious Diseases, 2013, 13(1): 151-162.
- [64] 于晓婷, 湛志筠, 何秋水. 无细胞百日咳疫苗全球孕期接种的现状 [J]. 微生物学免疫学进展, 2020, 48(3): 59-65.
- [65] KIRSTEN M, NADÈGE CR, KRIS H, et al. Pertussis vaccination during pregnancy in Belgium: results of a prospective controlled cohort study [J]. Vaccine, 2016, 34(1): 142-150.
- [66] FORSYTH KD, WIRSING VKC, TAN T, et al. Prevention of pertussis: recommendations derived from the second Global Pertussis Initiative roundtable meeting [J]. Vaccine, 2007, 25(14): 2634-2642.
- [67] QUINN HE, SNEILING TL, HABIG A, et al. Parental Tdap boosters and infant pertussis: a case-control study [J]. Pediatrics, 2014, 134(4): 713-720.
- [68] FEDELE G, CAROLLO M, PALAZZO R, et al. Parents as source of pertussis transmission in hospitalized young infants [J]. Infection, 2017, 45(2): 171-178.
- [69] 吴丹遐, 陈强, 申昆玲. 百日咳的临床研究进展 [J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(9): 897-902.
- [70] GUIO N. The global pertussis initiative: report from a round table meeting to discuss the epidemiology and detection of pertussis, Paris, France, 11-12 January 2010 [J]. Vaccine, 2011, 29(6): 1115-1121.
- [71] XU Y, WANG L, XU J, et al. Seroprevalence of pertussis in China: need to improve vaccination strategies [J]. Human Vaccines & Immunotherapeutics, 2014, 10(1): 192-198.
- [72] VAN DER ZEE A, SCHELLEKENS JFP, MOOI FR. Laboratory diagnosis of pertussis [J]. Clinical Microbiology Reviews, 2015, 28(4): 1005-1026.
- [73] BARKOFF AM, MERTSOLA J, PIERARD D, et al. Pertactin-deficient Bordetella pertussis isolates: evidence of increased circulation in Europe, 1998 to 2015 [J]. Euro Surveillance, 2019, 24(7): 1700832.
- [74] 骆鹏, 张庶民. 百日咳免疫控制研究进展 [J]. 中国公共卫生, 2010, 26(5): 651-653.
- [75] CRAIG R, KUNKEL E, CROWCROFT NS, et al. Asymptomatic infection and transmission of pertussis in households: a systematic review [J]. Clinical Infectious Diseases, 2020, 70(1): 152-161.
- [76] TIWARI T, MURPHY TV, MORAN J, et al. Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC guidelines [J]. Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports, 2005, 54(RR-14): 1-16.

(收稿日期: 2021-03-10)

(上接第 310 页)

- [11] 国家药品监督管理局. 重组带状疱疹疫苗获批上市 [EB/OL]. (2019-05-22) [2021-01-21]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypqxgg/gggzjzh/20190522150701437.html>.
- [12] 李娟, 索罗丹, 赵丹, 等. 带状疱疹的流行病学研究进展 [J]. 现代预防医学, 2014, 41(5): 781-784.
- [13] KAWAI K, YAWN BP. Risk factors for herpes zoster: a systematic review and meta-analysis [J]. Mayo Clinic Proceedings, 2017, 92(12): 1806-1821.
- [14] DOOLING KL, Guo A, Patel M, et al. Recommendations of the advisory committee on immunization practices for use of herpes zoster vaccines [J]. Morbidity and Mortality Weekly Report, 2018, 67(3): 103-108.
- [15] WARRINGTON R, ISMAIL S. Summary of the NACI update on herpes zoster vaccines [J]. Canada Communicable Disease Report, 2018, 44(9): 220-225.
- [16] 席艳君, 王叶子, 吴晓冰, 等. 区域医联体内 ≥ 50 岁医务人员带状疱疹疫苗接种意愿及影响因素分析 [J]. 社区医学杂志, 2019, 17(23): 1468-1472.
- [17] LAM AC, CHAN MY, CHOU HY, et al. A cross-sectional study of the knowledge, attitude, and practice of patients aged 50 years or above towards herpes zoster in an out-patient setting [J]. Hong Kong Medical Journal, 2017, 23(4): 365-373.
- [18] 林声, 郭翔, 李加, 等. 上海市老年人肺炎疫苗接种意愿及影响因素分析 [J]. 中华疾病控制杂志, 2015, 19(10): 975-978.
- [19] 杜琼华, 杜青, 李芳, 等. 老年住院慢性阻塞性肺疾病病人接种流感疫苗、肺炎疫苗意愿及影响因素分析 [J]. 医学动物防制, 2020, 36(10): 937-940.
- [20] 张小娟, 黄瑾, 徐敏钢, 等. 上海市闸北区户籍老年人肺炎疾病及疫苗知识、态度、行为调查 [J]. 中国初级卫生保健, 2015, 29(1): 80-84.
- [21] 耿少良, 崔亚辉, 贺超才, 等. 许昌市城区 60 岁以上老年人流感疫苗知识及接种意愿调查 [J]. 现代预防医学, 2017, 44(2): 288-292.
- [22] 陈小英, 张义, 李广智, 等. 西安市 60 岁以上老年人肺炎疫苗接种意愿及其影响因素 [J]. 公共卫生与预防医学, 2016, 27, 154(6): 21-24.

(收稿日期: 2021-01-21)