北京地区单中心住院儿童百日咳的临床分析

吕芳 曲东 张瑾 李莉 米荣 曹玲

摘要 **目的** 分析北京地区单中心住院儿童百日咳的临床特征。**方法** 对2015年1月~2018年12月在笔者医院住院经聚合酶链反应(PCR)方法检测确诊百日咳患儿的临床资料进行回顾性研究。**结果** 56例患儿中男性31例(55.4%),女性25例(44.6%)。发病年龄为10天~10岁,中位数75天。未接种疫苗41例(73.2%),有明确接触史29例(51.8%)。发病季节:春季14例,夏季19例,秋季11例,冬季12例。入院时咳嗽持续时间2~40天,平均 14.36 ± 8.70 天。痉挛性咳嗽54例(96.4%),发绀30例(53.6%),喘息25例(44.6%),发热、呼吸困难各18例(32.1%),吸气末回钩10例(17.9%),呼吸暂停9例(16.1%)。肺部中小水泡音及喘鸣音各20例(35.7%)。并发百日咳肺炎46例(82.1%)。血常规白细胞计数增高54例(96.4%),中位数为 $19.66 \times 10^9/L$,淋巴细胞比例平均值 $66.48\% \pm 9.79\%$ 。CRP升高6例(10.7%)。重症患者23例(41.1%),重症组喘息的发生率高于与普通组($P < 0.05$),且CRP升高的发生率高于普通组($P < 0.05$)。住院时间1~70天,中位数为6天。除死亡1例(1.8%)之外均好转出院。**结论** 儿童百日咳好发于未接种疫苗的婴儿,约半数有明确接触史,全年散发。百日咳肺炎常见,喘息、CRP升高可能提示为重症病例。

关键词 儿童 百日咳 临床特征

中图分类号 R72

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.03.015

Clinical Analysis of Pertussis Cases in Hospitalized Children in a Single Center of Beijing Region. *Lv Fang, Qu Dong, Zhang Jin, et al. Department of Intensive Care Unit, Affiliated Children's Hospital of Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China*

Abstract Objective To analyze the clinical characteristics of pertussis cases in hospitalized children in a single center of Beijing region. **Methods** Patients diagnosed as pertussis admitted in Affiliated Children's Hospital of Capital Institute of Pediatrics from January 2015 to December 2018 were included in this study. They had been diagnosed with *Bordetella pertussis* infection by polymerase chain reaction(PCR). A retrospectively observational study of the clinical data was conducted. **Results** Altogether there were 56 sputum samples tested positive for *B. pertussis*. There were 31 males and 25 females. The age of onset was from 10 days to 10 years, and the median was 75d. 41 cases(73.2%) were unvaccinated, 29 cases(51.8%) were exposed. 14 cases were found in spring, 19 in summer, 11 in fall, and 12 in winter. The duration of cough by the time of admission was 2-40d, mean 14.36 ± 8.70 d. The clinical symptoms were paroxysmal cough (96%), cyanosis (53.6%), wheeze (44.6%), fever, dyspnea (32.1%), inspiratory whoop (17.9%) and apnea (16.1%). Moist rales and wheeze were heard in the lung fields in 20 cases(35.7%) respectively. 46 cases(82.1%) complicated with pneumonia. The white blood cell count increased in 54 cases(96%), with a median of $19.66 \times 10^9/L$ and the average proportion of lymphocytes was $66.48\% \pm 9.79\%$. The serum levels of C-reactive protein (CRP) were elevated in 6 cases (10.7%). 23(41.1%) patients were severe cases. The incidence of wheeze in the severe group was higher than that in the common group($P < 0.05$). The incidence of elevated CRP in severe group was higher than that in common group($P < 0.05$). The length of hospital stay was 1-70d, and the median stay was 6d. 55 patients' condition improved and they were discharged, but one infant(1.8%) died. **Conclusion** Unvaccinated infants are more likely to be infected by pertussis in childhood. About half cases have a history of exposure. The disease may occur throughout the year. Pertussis pneumonia is common. Wheeze and elevated CRP levels may indicate severe pertussis.

Key words Children; Pertussis; Clinical characteristics

基金项目:北京市医院管理局儿科专项创新推广项目(XTCX201820)

作者单位:100020 北京,首都儿科研究所附属儿童医院重症医学科(吕芳、曲东、张瑾),新生儿内科(李莉、米荣),呼吸内科(曹玲)

通讯作者:曲东,主任医师,硕士生导师,电子信箱:qudong2012@126.com

百日咳是由百日咳鲍特菌引起的呼吸道传染病,近年来,许多国家和地区百日咳的发生率有所上升。欧美发达国家报道其人群发生率约(1~10)/10万,其中婴儿发生率约100/10万,且年龄越小,病情越重,婴儿百日咳的病死率约为1%^[1]。而我国CDC报告的人群发生率<1/10万,提示存在误诊、漏诊、

漏报可能^[2]。本研究对北京地区首都儿科研究所附属儿童医院住院儿童百日咳的临床特征进行分析,以进一步提高对该病的认识。

资料与方法

1. 基本资料:收集笔者医院 2015 年 1 月 ~ 2018 年 12 月住院期间,经 PCR 确诊为百日咳患儿 56 例。诊断标准:①临床诊断标准:按照 2017 版《中国儿童百日咳诊断及治疗建议》,实验室确定诊断采用痰液 PCR 方法检出百日咳杆菌 DNA 阳性^[2];②百日咳肺炎:肺部听诊闻及细湿啰音或胸部 X 线片可见斑片影,符合二者之一即可;③重症百日咳:存在反复出现呼吸暂停、低氧血症或呼吸衰竭、百日咳脑病、肺动脉高压、低血压或心源性休克、其他器官衰竭之一者^[3]。

2. 方法:回顾性研究确诊百日咳患儿的临床资料,包括一般信息、病程、住院时间、主要临床症状、肺部体征、并发症、实验室及影像学检查等情况。按是否重症分为普通组和重症组。

3. 统计学方法:采用 SPSS 25.0 统计学软件对数据进行统计分析。计量资料呈正态分布者,采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 *t* 检验,不符合正态分布者用中位数表示,采用秩和检验。计数资料采用例(百分数)[*n*(%)]表示,采用 χ^2 检验或连续校正 χ^2 检验,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料:男性 31 例(55.4%),女性 25 例(44.6%)。发病年龄 0 ~ 3 个月 31 例(55.4%),4 个月 ~ 9 岁 24 例(42.8%),10 岁以上 1 例(1.8%)。未接种疫苗 41 例(73.2%),未完成全程接种 2 例(3.6%),已全程接种 13 例(23.2%)。有明确咳嗽患者接触史 29 例(51.8%)。发病季节:春季 14 例,夏季 19 例,秋季 11 例,冬季 12 例。早产儿 5 例(8.9%)。有基础疾病者如下:先天性气道狭窄 2 例,支气管哮喘 2 例,先天性心脏病 3 例。

2. 临床症状和体征:均有咳嗽表现,入院时咳嗽持续时间 2 ~ 40 天,平均 14.36 ± 8.7 天。其中痉挛性咳嗽 54 例(96.4%),出现痉挛性咳嗽时间为病程第 8.50 ± 5.85 天,吸气末回钩 10 例(17.9%),发绀 30 例(53.6%),呼吸困难 18 例(32.1%),呼吸暂停 9 例(16.1%)。发热 17 例(30.4%),其中 16 例为低 - 中度热,仅有 1 例高热(1.8%)。流清涕 15 例(26.8%),喘息 25 例(44.6%),肺部中小水泡音及喘鸣音各 20 例(35.7%)。

3. 实验室检查:血常规白细胞计数增高 54 例(96.4%),白细胞计数中位数为 19.66 × 10⁹/L,淋巴细胞比例平均值 66.48% ± 9.79%,其中 ≥ 60% 有 45 例(80.3%)。CRP 正常 50 例(89.3%),升高 6 例(10.7%)。痰呼吸道病毒检测 51 例,阳性 14 例(27.5%),部分病例为多种病毒混合感染,其中副流感病毒 III 阳性 10 例(17.86%),人鼻/肠道病毒阳性 3 例,呼吸道合胞病毒阳性 1 例,腺病毒阳性 1 例,人博卡病毒阳性 1 例。痰培养 51 例,阳性者 6 例(11.8%)。

4. 分组比较:重症组与普通组比较,呼吸暂停、呼吸困难、发绀、喘息的发生率更高,差异有统计学意义(*P* 均 < 0.05,表 1)。

表 1 普通组与重症组百日咳临床特征比较(*n*, $\bar{x} \pm s$)

项目	普通组 (<i>n</i> = 33)	重症组 (<i>n</i> = 23)	<i>P</i>
男性	17	14	0.488
阳性接触史	17	12	0.961
疫苗接种史	8	7	0.607
夏季	10	9	0.492
发热	8	10	0.129
喘息	10	15	0.010
呼吸暂停	1	8	0.005*
呼吸困难	5	13	0.001
吸气末回钩	5	5	0.781
发绀	12	18	0.002
肺炎	25	21	0.254
入院前咳嗽时间(天)	13.85 ± 9.24	15.09 ± 8.03	0.605
痉挛性咳嗽时间(天)	8.73 ± 5.47	8.17 ± 6.47	0.731
白细胞计数(×10 ⁹ /L) (秩均值)	27.24	30.30	0.489
淋巴细胞比例(%)	67.72 ± 7.63	64.68 ± 12.20	0.257
CRP 升高	0	6	0.008*

* 为连续校正 χ^2 检验

5. 胸部影像学检查:胸部 X 线检查 50 例,胸部 CT 6 例,其中斑片影 33 例,大片实变影 1 例,肺不张 2 例,肺纹理粗重 16 例,肺野透亮度增高 7 例,磨玻璃密度影 2 例。

6. 并发症:肺炎 46 例,呼吸衰竭 11 例,其中 I 型呼吸衰竭 5 例,II 型呼吸衰竭 3 例,ARDS 3 例,呼吸暂停 9 例,肺不张 2 例,肺动脉高压 2 例,心肌损害 4 例,心力衰竭 2 例,肝功能损害 3 例,百日咳脑病 2 例,血小板计数增多 3 例,脐疝 1 例。

7. 治疗与转归:入院后常规给予呼吸道隔离、吸痰等呼吸道管理,重症病例给予鼻管氧气吸入(11 例)、面罩加温湿化氧气吸入(3 例),有严重呼吸衰竭

者给予无创呼吸机(1例)或有创呼吸机(5例)呼吸支持。对肺不张(2例)、肺实变(1例)进行纤维支气管镜检查及肺泡灌洗。怀疑或确诊百日咳后加大大环内酯类抗生素,首选红霉素每次 10mg/kg,每 8h 1 次静脉滴注,疗程 5~10 天,部分为阿奇霉素每次 5~10mg/kg,1 次/天,口服或静脉滴注,疗程 3~5 天。合并细菌感染者加用头孢类抗生素,1 例给予美罗培南及万古霉素静脉滴注联合抗感染。2 例给予人免疫球蛋白免疫支持,1 例给予换血疗法。住院时间 1~70 天,中位数为 6 天。除死亡 1 例之外均好转出院。

讨 论

百日咳是常见的儿童呼吸道急性传染病,容易被误诊、漏诊。本研究中 56 例患儿初步诊断考虑到百日咳者仅 13 例,占 23.2%,提示广大临床医生对此病的识别能力有待提高。世界卫生组织于 2001 年建立了全球百日咳行动计划(global pertussis initiative, GPI),目的是为了分析全球百日咳流行状况,评估各种免疫接种策略,更好地控制该病^[4]。我国于 2017 年制定了新的儿童百日咳诊断标准^[2]。只有做到早识别、早诊断,才能早隔离、早治疗,从而降低发生率和病死率。

本研究显示,1 岁以内病例比例达 83.9%,未接种疫苗占总数的 73.2%,提示百日咳好发于未接种疫苗的婴儿。英国开展的一项研究发现,2002 年以后疾病传播的核心人群并非儿童,无症状或症状轻微的青少年和成人可能是引起百日咳传播的重要因素^[5]。本研究中有 51.8% 的患儿有明确接触史,与叶万定等^[6]报道的 47.3% 接近。

百日咳突出的临床表现为痉挛性咳嗽,与其他呼吸道感染比较,咳嗽症状重,且持续时间更长。本研究纳入了 1043 例患儿,其中 306 例为实验室确诊病例,他们发现吸气末回钩和呼吸暂停是 0~3 个月和 4 个月~9 岁组百日咳患儿的特异性表现,然而在 >10 岁组中无特异表现^[7]。本研究发现重症组与普通组比较,喘息的发生率更高,提示喘息可能为重症病例的危险因素。

外周血白细胞计数增多是本病的典型特征,且高白细胞血症已被证实是预测百日咳死亡的独立危险因素。Winter 等^[8]研究发现,白细胞计数 $> 70.4 \times 10^9/L$ 预示着死亡风险极高。本研究中 5 例最危重的气管插管患儿有 3 例白细胞计数 $> 60 \times 10^9/L$,其中死亡病例白细胞计数高达 $95.06 \times 10^9/L$,仅次于

另一住院时间最长的病例($112.16 \times 10^9/L$)。但本研究中重症组与普通组比较,白细胞计数和淋巴细胞计数比例比较差异均无统计学意义,与王军等^[9]报道不同,可能的原因是本研究的样本量较小。本研究中合并副流感Ⅲ病毒感染者有 10 例,与有报道合并呼吸道合胞病毒感染最多不同,与黄辉报道一致^[10-12]。副流感病毒Ⅲ肺炎病程较长,可引起类百日咳综合征。因此针对临床高度怀疑百日咳的患儿,仍需完善痰呼吸道病毒检测,以明确是否合并病毒感染。Frassanito 等^[13]报道 53 例婴儿百日咳中混合病毒感染者有 25 例,其中 10 例为鼻病毒,但混合感染与单纯百日咳两组临床表现比较差异无统计学意义。CRP 升高通常提示合并细菌感染,本研究中 CRP 升高有 6 例,其中 5 例为气管插管的危重病例。重症组 CRP 升高的发生率与普通组比较更高,差异有统计学意义。所以 CRP 升高可能提示重症病例。

本研究中入院前有 67.9% 的病例已经接受大环内酯类抗生素的治疗,但咳嗽症状并未减轻。细菌基因的改变可能是百日咳重现的另一原因^[14]。在我国由于大环内酯类抗生素的广泛使用,引起社区获得性肺炎的常见病原体对其耐药率均很高。《中国儿童百日咳诊断及治疗建议》中指出,若临床症状无改善,考虑细菌耐药可使用复方新诺明,但该药用于 <2 个月的婴儿属禁忌^[2]。是否还有其他可替代的抗生素,值得进一步研究。意大利开展的一项 73 例 <6 月龄婴儿百日咳的研究并未发现对大环内酯类耐药菌株,提示地域不同,细菌耐药情况也不尽相同^[15]。

除了抗生素疗法,本病还需要进行呼吸道隔离、吸痰、吸氧甚至机械通气。本研究有 5 例患儿气管插管,其中有 2 例 ARDS 患儿应用高频呼吸机加俯卧位通气,这 2 例患儿存在肺不张或肺实变,故予纤维支气管镜检查及肺泡灌洗,取得了较好的疗效。项龙等^[16]在国内首先尝试给 2 例危重婴儿百日咳实施了白细胞单采术,疗效满意。Nieves 等^[17]研究指出,如果已经发生了器官衰竭,换血疗法并不奏效。巴西一项纳入 55 例危重患儿的研究发现,5 例尸检中的 4 例肺动脉高压患儿的肺小动脉增厚,并未发现血管内白细胞聚集或肺栓塞^[11]。提示换血疗法对肺动脉高压可能未必有效。ECMO 能提供呼吸和循环支持,是治疗极危重百日咳的最后手段。但有研究发现即使使用了 ECMO 的患儿,病死率也高达 70%。Cherry 等^[3]研究的 100 例重症百日咳中有 4 例用 ECMO 治

疗,其中3例死亡,存活者听力及视力均丧失。

综上所述,由于接种百日咳疫苗产生的免疫一般仅维持5~10年,因此GPI建议青少年、妊娠期女性、卫生及幼教机构工作人员接种加强针,可以更好地预防百日咳^[18]。

参考文献

- 1 Cherry JD. Pertussis in young infants throughout the world[J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(Suppl 4): S119-122
- 2 中华医学会儿科学分会感染学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 中国儿童百日咳诊断及治疗建议[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(8): 568-572
- 3 Cherry JD, Wendorf K, Bregman B, et al. An observational study of severe pertussis in 100 infants ≤ 120 days of age[J]. Pediatr Infect Dis J, 2018, 37(3): 202-205
- 4 Forsyth KD. Recommendations to control pertussis prioritized relative to economies: a Global Pertussis Initiative update [J]. Vaccine, 2018, 36(48): 7270-7275
- 5 Bento AI. Core pertussis transmission groups in England and Wales: a tale of two eras[J]. Vaccine, 2018, 36(9): 1160-1166
- 6 叶万定, 林乐, 吴跃雷, 等. 温州地区百日咳患儿临床特征分析[J]. 中华临床感染病杂志, 2019, 12(3): 197-200
- 7 Ristic M. Performance of the new clinical case definitions of pertussis in pertussis suspected infection and other diagnoses similar to pertussis [J]. PLoS One, 2018, 13(9): e0204103
- 8 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: 1099-1106
- 9 王军, 孙芳, 刘瑞清, 等. 西安地区百日咳儿童临床特征及重症

- 危险因素[J]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2018, 12(3): 244-250
- 10 许美, 雷炎玲, 谭轶, 等. 住院患儿百日咳相关性肺炎309例临床分析[J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(9): 686-690
- 11 Palvo P, Fabro AT, Cervi MC, et al. Severe pertussis infection, a clinicopathological study [J]. Medicine, 2017, 96(48): e8823
- 12 黄辉, 邓莉, 肖飞, 等. 儿童百日咳发病特点及诊断中联合呼吸道病毒检测的临床意义分析[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(8): 580-585
- 13 Frassanito A, Renna R, Nicolai A, et al. Infants hospitalized for Bordetella Pertussis infection commonly have respiratory viral coinfections [J]. BMC Infect Dis, 2017, 17: 492-497
- 14 杨永弘, 杨颖. 百日咳杆菌耐药[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(4): 263-265
- 15 Stefanelli P, Buttinella G, Vacca P, et al. Severe pertussis infection in infants less than 6 months of age: clinical manifestations and molecular characterization [J]. Human Vaccines Immunotherapeu, 2017, 13(5): 1073-1077
- 16 项龙, 曹清, 奚悦玲, 等. 白细胞去除术治疗婴儿高白细胞合并肺动脉高压百日咳三例并文献复习[J]. 中国小儿急救医学, 2018, 25(11): 801-807
- 17 Nieves D, Bradley JS, Gargas J, et al. Exchange blood transfusion in the management of severe pertussis in young infants [J]. Pediatric Infect Dis J, 2013, 32(6): 698-699
- 18 Susanna E. Prevention of pertussis: from clinical trials to real world evidence [J]. J Prev Med Hyg, 2018, 59(3): E177-186

(收稿日期: 2020-10-09)

(修回日期: 2020-11-10)

EV71手足口病患儿血清CXCL8、LTB4及S-100β水平及意义

黄振红 王 芳

摘要 **目的** 探讨血清趋化因子8(CXCL8)、白三烯(LTB4)及S-100β在肠道病毒71型(EV71)感染引起的手足口病中的应用价值。**方法** 选取2017年1月~2019年6月在笔者医院治疗的EV71感染手足口病患儿148例(观察组),其中轻症患儿56例,重症患儿67例,危重症患儿25例,同时选取健康儿童60例作为对照组,检测血清CXCL8、LTB4及S-100β水平。**结果** 观察组血清CXCL8、LTB4及S-100β分别为5102.02±872.21pg/ml、45.51±10.22ng/L和4.89±1.01mg/L,明显高于对照组(P<0.05)。危重症患儿血清CXCL8、LTB4及S-100β分别为6557.13±780.11pg/ml、61.34±11.30ng/L和7.93±1.44mg/L,明显高于轻症和重症患儿(P<0.05)。重症患儿血清CXCL8、LTB4及S-100β分别为5120.63±810.05pg/ml、48.89±10.32ng/L和5.01±1.02mg/L,明显高于轻症患儿(P<0.05)。重症预后不良患儿血清CXCL8、LTB4及S-100β分别为5791.36±

基金项目:河南省医学科技攻关项目(2018020682)

作者单位:450000 郑州大学附属儿童医院/河南省儿童医院/郑州儿童医院感染性疾病科

通讯作者:王芳,电子邮箱:huangzhenhong2018@163.com