

百日咳的临床研究进展

吴丹遐¹ 综述 陈强¹ 申昆玲² 审校

(1. 江西省儿童医院呼吸科, 江西 南昌 330006;
2. 首都医科大学附属北京儿童医院呼吸科, 北京 100045)

[摘要] 百日咳是一种传染性极强的呼吸道传染病。近 20 年来, 许多疫苗高覆盖率的国家和地区出现了“百日咳再现”。百日咳发病率上升的同时, 出现了新的流行特征, 即年长儿和成人百日咳患病率逐渐上升, 他们往往缺乏典型的临床表现, 按照现有的百日咳临床诊断标准必定会漏诊大部分患者。该综述就百日咳的流行病学、临床特点、病原学、诊断、治疗、预防现状进行总结, 强调对年长儿和成人百日咳患者的识别, 提高百日咳的防治水平。

[中国当代儿科杂志, 2016, 18(9): 897-902]

[关键词] 百日咳; 流行病学; 临床特点; 病原学; 诊断; 治疗; 预防; 儿童

Recent progress in clinical research on pertussis

WU Dan-Xia, CHEN Qiang, SHEN Kun-Ling. Department of Respiratory Diseases, Jiangxi Provincial Children's Hospital, Nanchang 330006, China (Email: danxiawu@163.com)

Abstract: Pertussis is a highly contagious respiratory disease. Despite the high vaccination coverage, re-emergence of pertussis has been reported in many countries over the past two decades. With the increase in the incidence of pertussis, there has been a shift in the epidemiological features: an increased incidence of pertussis has been noted in older children and adults, who normally lack typical clinical manifestations, and who may be easily missed according to current diagnostic references for pertussis. In order to achieve better prevention and treatment of pertussis, this review article summarized the recent research progress in the epidemiology, clinical features, etiology, diagnosis, treatment, and prevention of pertussis, particularly focusing on the diagnosis of pertussis in older children and adults.

[Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(9): 897-902]

Key words: Pertussis; Epidemiology; Clinical feature; Etiology; Diagnosis; Treatment; Prevention; Child

百日咳是由百日咳鲍特菌感染引起的一种传染性极强的呼吸道传染病, 典型病程持续 2~3 个月。百白破联合疫苗 (diphtheria, tetanus and pertussis combined vaccine, DPT) 的广泛使用明显降低了百日咳的发病率和病死率。尽管疫苗的覆盖率高, 但近 10 年来, 许多疫苗高覆盖国家报道的百日咳感染呈上升趋势, 出现了“百日咳再现 (pertussis re-emergence) [1]”, 并呈现新的流行病学特点, 即年长儿和成人百日咳患病率逐渐上升, 这些患者是婴幼儿百日咳的主要传染源 [2-3]。年长儿及成人百日咳患者往往缺乏典型症状, 加上临床医师对百日咳放松警惕, 导致年长儿和成人百日咳的诊断往往不及时, 导致感染在人群中播散,

严重威胁到公众的健康 [4-5]。因此, 加强对百日咳临床特征的认识, 特别是识别年长儿和成人百日咳, 对百日咳的防治具有重要意义。

1 百日咳再现

自 1974 年全球实施扩大免疫规划 (expanded program on immunization, EPI) 以来, 百日咳的发病率下降, 但这并没有改变百日咳流行周期的间隔时间 (3~5 年) [6-7]。近 20 年来, 很多地方百日咳的发病率又开始回升并有局部暴发的报道, 许多疫苗高覆盖率的国家和地区出现了“百日咳再现” [1], 美国在 2012 年甚至出现了百日咳大暴发 [8]。百日

[收稿日期] 2016-05-18; [接受日期] 2016-06-13

[作者简介] 吴丹遐, 女, 博士研究生, 主治医师。

咳发病率上升的同时,出现了新的流行病学特点,即年长儿和成人病例显著增加^[9]。由于症状的不典型及临床医生对该年龄段百日咳感染的重视不够,常常延误诊治而使他们成为主要传染源^[10-12]。

人类是百日咳鲍特菌的唯一宿主,感染通过飞沫传播,自然人群普遍易感,发病率无明显性别差异。百日咳的潜伏期是5~21 d,平均7 d,极少数超过10 d;患者在开始出现咳嗽症状的4周内具有传染性,在卡他期及痉咳期的前2周传染性最强,传染期可长达6周^[7]。有的研究认为百日咳流行无明显季节性^[10],也有资料显示百日咳常见于春夏季节^[13]。

在疫苗覆盖率高的免疫规划时代仍然出现了“百日咳再现”,并且出现流行病学改变,分析其原因,目前主要有以下4个方面:(1)国外学者指出,由于对百日咳的认识及诊断水平的提高,使得百日咳主动监测系统更加完善^[14-15];(2)国外有研究表明,目前流行的百日咳菌株的粘附素、百日咳毒素及其启动子区域存在基因突变,这可能是导致疫苗效力降低及或加快疫苗诱导的免疫力下降的原因^[16];(3)有研究认为无细胞百日咳疫苗不能诱导永久免疫^[17],但其在百日咳的流行中所扮演的角色目前还没有形成统一的看法;(4)自然感染后的免疫保护和疫苗诱导的免疫保护能力的下降是导致百日咳再现的原因^[18],但其对再现的影响有多大仍存在争议。

2 百日咳的临床特点

典型的百日咳潜伏期约6~20 d,大多数病例在接触病原后7~10 d发病。典型病程可分为3个阶段:卡他期、痉咳期和恢复期。卡他期表现为感冒样症状,有轻咳,伴流涕、喷嚏,咳嗽频次和程度逐渐加重,持续1~3周;痉咳期以痉挛性咳嗽为主,可咳出黏液痰,一般无脓性痰,表现为一次呼气可连续剧烈咳嗽5~10声,在一次阵发性发作结束后常常伴有特征性吸气相鸡鸣样回声,阵发性咳嗽可在1 h内成串出现,无明显昼夜规律,咳后有恶心、呕吐,此期约持续6周,甚至更长时间;恢复期咳嗽频次及程度逐渐减轻,此期持续约1~2周,少数持续更长时间;值得注意的是,恢复期的患者若感染呼吸道病毒,可诱发阵发性痉咳再

度出现^[19]。典型百日咳病人多无发热等全身症状和体征,大多不出现下呼吸道感染,少数引起肺炎,可伴有舌系带溃疡、颈静脉充盈、流泪及结膜充血或出血^[19-20]。

百日咳的临床表现受到多方面因素影响:年龄、免疫状态、既往感染史以及是否接受过被动免疫及抗菌药物治疗^[21]。典型的百日咳症状多见于未免疫接种百日咳疫苗的患儿(学龄前及学龄期儿童);3月龄以下的未免疫接种百日咳疫苗的婴儿感染症状不典型,卡他期不明显,无明显阵发性咳嗽,可能仅表现为呼吸暂停及抽搐;已免疫接种百日咳疫苗的患儿,其各期的病程缩短;青少年及成人百日咳患者的病程无明显的分期,常常表现为无症状、轻微咳嗽或持续性咳嗽^[22]。尽管没有证据支持百日咳感染存在慢性带菌者,但有确凿证据表明存在亚临床感染^[19]。一项家庭接触百日咳感染的研究发现,经实验室检查证实百日咳感染的家庭被接触的成员当中:46%无症状,23%有轻微呼吸道感染症状,大部分无感染症状或轻微感染症状的患者见于已免疫接种的儿童和成人,或者既往曾经感染过百日咳的成人^[23-24]。也有研究采用PCR法检测百日咳的感染状况,在健康对照组中有5.3%结果呈阳性^[25]。

3 百日咳的病原学及发病机制

迄今为止已发现4种与人类及其他哺乳动物的呼吸道感染有关的鲍特菌,包括百日咳鲍特菌、副百日咳鲍特菌、支气管败血性鲍特菌与霍氏鲍特菌^[9]。霍氏鲍特菌是最近发现的与人类呼吸道感染相关的鲍特菌属,其生物学性质还不明确,文献报道霍氏鲍特菌主要感染青少年人群^[26],目前已在多个国家发现霍氏鲍特菌感染病例^[19,27-29]。百日咳鲍特菌是百日咳最主要的病原,感染宿主的过程包括:暴露、粘附定植、增殖并产生毒素、调控宿主免疫、破坏纤毛上皮引起临床症状、引起慢性感染、死亡或症状缓解^[30-33]。与百日咳临床症状相关的毒力因子众多,其中百日咳毒素(pertussis toxin, PT)仅由百日咳鲍特菌产生,副百日咳鲍特菌和支气管败血性鲍特菌含有PT基因但不表达^[19]。近来有研究推测百日咳的临床病例可能由两种毒素介导,即PT和尚未明确的“咳嗽

毒素 (cough toxin)”。PT 是百日咳鲍特菌的主要致病因子,可引起淋巴细胞增高,也可能导致高胰岛素血症,小婴儿百日咳患者低血糖可能与此相关^[19,34];但 PT 不是造成痉挛性咳嗽的原因,PT 相关的多系统受累仅见于原发感染;免疫接种后或再次感染的患者往往仅表现为咳嗽,提示“咳嗽毒素”是一种低免疫原性的物质,针对该毒素的特异性免疫衰减很快,这也可能是疫苗接种不会完全阻断百日咳再次感染出现痉挛性咳嗽症状的原因^[35]。

4 百日咳的实验室诊断

4.1 血常规检测

75% 的未免疫儿童初次感染百日咳鲍特菌可表现为以淋巴细胞增高为特征的白细胞增多症 $[(15\sim100)\times 10^9/L]$,常见于卡他末期及痉咳期,这与百日咳鲍特菌产生的毒性因子 PT 相关,PT 是百日咳鲍特菌的主要致病因子,促进白细胞在血管内聚集,刺激机体产生保护性抗体^[22,36]。有研究显示白细胞增多症并不是由于白细胞生成增多,而是白细胞向血管内释放、聚集增多,并且这些细胞持续在血液中循环,清除减少;外周血中增多的 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞均是正常的小淋巴细胞而非不典型的大淋巴细胞^[19,33]。有研究报道早期高白细胞血症多提示预后不良,危重百日咳与高淋巴细胞血症相关^[37]。在年长儿、成人及部分免疫儿童百日咳患者,高淋巴细胞血症不常见^[22]。

4.2 细菌培养

细菌培养是百日咳鲍特菌感染的标准实验室诊断方法,在咳嗽 3 周内采集样本进行培养,特异性可达 100%。但通常认为百日咳鲍特菌分离培养难度较大,培养周期长。细菌培养通常需要 7~14 d,对于未免疫的婴儿百日咳感染,若采集样本时间早,培养结果可在 72 h 内获得;但确认培养结果阴性需要 2 周时间。培养的敏感性也较低,在咳嗽 3 周内取样,敏感性只有 20%~80%;若咳嗽超过 3 周,敏感性降至 1%~3%;随着取样本时病程的延长,培养的敏感性减低。培养敏感性受到多方面因素影响:样本的种类和质量、样本采集时间、转运介质、转运时间(在 48 h 内最佳)、年龄、免疫状态、以及是否使用过抗生素等^[3,7,38]。

细菌培养的结果可进行细菌分型及抗菌药物敏感性分析,有助于进一步分析并追踪百日咳再现的原因^[7]。

4.3 血清学检测

目前应用于临床的血清学检测主要是 ELISA 法测定百日咳鲍特菌的 PT、FHA、PRN 和 FIM 等的 IgA、IgM 和 IgG 抗体,但是 IgA、IgM 抗体检测在敏感性、特异性及可重复性方面不及 IgG 抗体,而 FHA、PRN 和 FIM 抗体可以和副百日咳鲍特菌、支气管败血性鲍特菌及非典型流感嗜血杆菌发生交叉反应。PT 为百日咳鲍特菌所特有,并且免疫原性强,故 PT-IgG 抗体检测易于实施标准化^[22]。目前 WHO 百日咳实验室诊断标准是测定急性期和恢复期血清抗体水平,恢复期血清抗体较急性期增高 4 倍可诊断,但此方法无助于急性期病例的诊断,常用于流行病学调查。单份血清 PT-IgG 抗体检测在许多欧洲国家已应用 20 余年;对于症状不典型的已免疫年长儿和成人百日咳患者,往往就诊时间延迟,临床上往往难以获得双份血清,故而单份血清 PT-IgG 抗体检测可作为诊断依据^[39]。但对近期接种过百日咳疫苗的疑似患者进行血清学诊断时应谨慎,需结合临床症状并进一步做确证实验进行诊断。目前国际上尚缺乏统一的单份血清 PT-IgG 抗体检测实验室诊断标准,2011 年欧洲推荐意见为:对于在过去 1 年内未进行免疫接种的疑似百日咳患者,PT-IgG 水平 62~125 IU/mL 可诊断百日咳感染^[40]。

4.4 PCR 检测

PCR 检测的应用使得许多感染性疾病得以快速诊断,该方法在百日咳诊断方面也发展迅速。PCR 检测可以快速地检测鼻咽拭子样本中的百日咳鲍特菌,特别是在重复插入序列 IS481、PT 启动子、Porin 基因检测方面发展迅速,但是,就如何避免出现假阳性结果,目前国际上还没有统一的实验室检测标准^[22]。影响 PCR 检测的主要因素有:标本的采集及处理,引物的选取及扩增条件等。目前国际上有超过 100 篇不同的 PCR 检测方法报道,在 DNA 提纯方法、PCR 引物选取、反应体系及标志物检测上各有不同,灵敏、快速、简便的标准化 PCR 检测方法仍在不断探索中。与细菌培养相似,随着病程的延长,PCR 检测的阳性率逐渐降低,但 PCR 检测受到抗菌药物使用的影

响较小,对于咳嗽超过3周的病人或使用过抗菌药物的病人,PCR检测的敏感性是细菌培养的2~3倍^[3]。2010年美国疾病预防控制中心(CDC)百日咳诊断标准中提到,对于咳嗽大于2周,合并阵发性咳嗽、吸气性喉鸣或咳嗽后呕吐症状之一者,若PCR阳性,可诊断百日咳^[38]。然而,这个诊断标准显然过于苛刻,将很多没有症状或症状轻微的百日咳感染者排除在外。因此,为了更好地监控百日咳,国际上越来越多的研究学者正致力于完善百日咳现有的诊断标准。

在百日咳的实验室诊断中,血清学检测和PCR检测具有较高的一致性^[41],两者的敏感性均优于细菌培养,联合应用血清学检测和PCR检测可以提高对百日咳的诊断水平。

5 百日咳的治疗

5.1 抗生素的应用

百日咳鲍特菌对多种抗生素敏感,大环内酯类是最常用的抗生素,如阿奇霉素、红霉素或克拉霉素,但疗效与用药早晚有关。在早期(卡他期起始阶段)即予治疗,效果最好。痉咳出现以后使用抗生素治疗无益于改善临床症状或缩短病程,其作用主要在于杀灭附着于鼻咽部的百日咳鲍特菌,限制疾病的传播,缩短传染期,可由未经治疗的几周缩短至治疗后的5~7 d^[21,42]。过去,红霉素是治疗百日咳的一线用药,但有许多不良反应,包括婴儿肥厚性幽门狭窄、Q-T间期延长和室性心率失常^[3]。最近Cochrane专家评审推荐使用阿奇霉素和克拉霉素作为一线用药^[43]。北美的多中心研究数据也支持此观点,该研究认为阿奇霉素的临床效果与红霉素相当,但阿奇霉素的耐受性及依从性更好^[44]。阿奇霉素和克拉霉素抗胃酸作用的能力更强,比红霉素的组织浓度更高,半衰期更长,可以减少用药频次、缩短疗程,提高依从性^[3]。美国CDC推荐阿奇霉素应用于1月龄以下的新生儿,1月龄以上可选用红霉素、阿奇霉素或克拉霉素^[3]。阿奇霉素的使用方法^[42]:6个月以下:10 mg/(kg·d),连用5 d;6个月及以上:第1天10 mg/kg,第2~5天5 mg/kg,最大剂量250 mg/d。对于2月龄以上的患儿,若存在过敏或其他不耐受情况,可选用复方新诺明。

5.2 其他治疗

由于PT是百日咳的重要致病因子,Bruss等^[45]用百日咳动物模型研究静脉抗百日咳免疫球蛋白(P-IVIG)的作用,结果表明P-IVIG不仅具有被动免疫保护作用,而且可以改善临床症状。P-IVIG是用灭活百日咳毒素接种者的血清制备的,但是目前无市售P-IGIV,目前市售的静脉免疫球蛋白并不包含针对百日咳的有效抗体成分。

糖皮质激素用于治疗百日咳方面缺乏大样本量的随机、双盲对照研究,故临床不推荐使用糖皮质激素治疗百日咳^[22]。

对于百日咳痉咳期症状的缓解,目前还没有有效的干预措施,对症治疗的药物主要包括支气管舒张药、抗组胺药和白三烯受体阻滞剂等,由于缺乏严谨的临床研究论证,故目前没有公认推荐意见^[21]。对于危重百日咳病例,肺动脉高压是预后不良的主要危险因素^[46],白细胞增高、肺动脉高压与机械通气之间存在关联,曾经有报道采用换血疗法移除循环中的白细胞,也有用一氧化氮、西地那非舒张肺血管等治疗^[47-49],但治疗的有效性及其安全性有待于更多高质量的对照研究进一步证实。

6 百日咳的预防

6.1 疫苗的预防接种

目前,世界范围内预防和控制百日咳最有效的手段仍然是接种百日咳疫苗。用于预防接种的百日咳疫苗有两种:全细胞疫苗(whole cell pertussis vaccine, wP)和无细胞疫苗(acellular pertussis vaccine, aP),它们都具有良好的免疫原性,均可成为百白破三联菌疫苗(DPT)的组成成分之一。wP还具有较强的反应原性,局部和全身不良反应更常见,表现为局部红肿、疼痛及注射部位硬结形成等局部反应和发热、烦躁、持续性哭闹等全身症状。19世纪20年代初期至今,wP已成为儿童计划免疫的一部分。20世纪70年代,一些发达国家先后成功研制出了aP;我国从20世纪80年代开始自主研制无细胞百日咳-白喉-破伤风疫苗(diphtheria, tetanus, acellular pertussis combined vaccine)^[50-51]。

目前大多数国家使用 WHO 推荐的免疫程序,即基础免疫联合加强免疫,但具体实施方案各国稍有差异。我国目前推荐的 DTP 免疫程序为:3、4、5 月龄基础免疫 3 剂,18~24 月龄加强免疫 1 剂。疫苗免疫的持久性不够理想,目前一般认为,接种 4 剂百日咳疫苗诱生的免疫力仅可维持 5~6 年。自然感染也不能对百日咳形成终身免疫^[19,52]。近 20 年来许多国家出现了百日咳再现的现象,并出现了新的流行模式,由免疫规划前的婴幼儿之间传播转变为免疫规划后的成人和青少年,以及成人和青少年向婴幼儿的传播;年长儿和成人百日咳发病在全球已成为突出问题,且成为婴幼儿的主要传染源^[52]。因此,为了更好地控制百日咳的流行和保护易感人群,应完善现有的免疫策略以应对新的流行模式。

目前世界多国对原有的百日咳疫苗接种程序进行了修订,年长儿及成人被列为加强免疫对象。2005 年全球 17 个国家的 37 名专家提出全球百日咳计划(Global Pertussis Initiative)^[39]:(1)对青少年和成人进行普种;(2)对新生儿母亲、家庭成员及其密切接触者进行接种;(3)对卫生保健工作者和保育员进行选择接种;(4)继续对 4~6 岁学龄前儿童进行加强免疫;(5)加强和/或改进目前婴幼儿的免疫接种策略。

6.2 药物的预防

药物预防可作为疫苗接种以外控制疫情暴发的辅助手段,推荐使用大环内酯类抗生素,用法与治疗相同。药物的预防保护作用是有限的,并需注意其不良反应。因此,药物的预防仅限用于可能获得最大益处的情况:如发病前 3 周,以及密切接触百日咳病人的易感者^[7]。在英国及澳大利亚,考虑到化学预防作用的限制,对于密切接触者用抗菌药物预防持保守态度,仅推荐用于可能出现严重并发症人群:尚未接种 3 剂百白破疫苗的婴儿和即将分娩的孕妇^[3]。

百日咳发病的反弹及流行模式的改变使人们对百日咳的防控面临新的挑战。年长儿和成人百日咳发病已成为突出问题,这部分人群往往缺乏典型的百日咳临床特征,临床医务工作者对此认识不足,常常导致漏诊及延误治疗,因此,必须高度重视年长儿和成人百日咳鲍特菌的感染现状及临床特征。现有的百日咳临床诊断标准主要是

基于典型症状的描述,显然,在新的流行模式下“一体适用”的诊断标准已经不再适用。因此,为了提高对百日咳的诊断水平,避免延误诊治,必须结合实验室检查,充分考虑年龄和免疫状态的因素,重新审视现有的百日咳诊断标准。

[参 考 文 献]

- [1] Chiappini E, Stival A, Galli L, et al. Pertussis re-emergence in the post-vaccination era[J]. BMC Infect Dis, 2013, 13: 151-162.
- [2] Matthias J, Pritchard PS, Martin SW, et al. Sustained transmission of pertussis in vaccinated, 1-5-year-old children in a preschool, Florida, USA[J]. Emerg Infect Dis, 2016, 22(2): 242-246.
- [3] Wood N, McIntyre P. Pertussis: review of epidemiology, diagnosis, management and prevention[J]. Paediatr Respir Rev, 2008, 9(3): 201-212.
- [4] Cornia PB, Hersh AL, Lipsky BA, et al. Does this coughing adolescent or adult patient have pertussis?[J]. JAMA, 2010, 304(8): 890-896.
- [5] Siriyakorn N, Leethong P, Tantawichien T, et al. Adult pertussis is unrecognized public health problem in Thailand[J]. BMC Infect Dis, 2016, 16: 25.
- [6] 王静敏, 杨永弘. 百日咳的研究现状 [J]. 国外医学·流行病学传染病学分册, 2001, 28(2): 67-70.
- [7] Crowcroft NS, Pebody RG. Recent developments in pertussis[J]. Lancet, 2006, 367(9526): 1926-1936.
- [8] Cherry JD. Epidemic pertussis in 2012: the resurgence of a vaccine-preventable disease[J]. N Engl J Med, 2012, 367(9): 785-787.
- [9] Mooi FR, Van Der Maas NA, De Melker HE. Pertussis resurgence: waning immunity and pathogen adaptation-two sides of the same coin[J]. Epidemiol Infect, 2014, 142(4): 685-694.
- [10] Park S, Lee S, Seo K, et al. Epidemiological aspects of pertussis among adults and adolescents in a Korean outpatient setting: a multicenter, PCR-based study[J]. J Korean Med Sci, 2014, 29(9): 1232-1239.
- [11] 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.
- [12] Pimentel AM, Baptista PN, Ximenes RA, et al. Pertussis may be the cause of prolonged cough in adolescents and adults in the interepidemic period[J]. Braz J Infect Dis, 2015, 19(1): 43-46.
- [13] 米荣, 伏瑾, 王晓颖, 等. 迁延性咳嗽婴幼儿百日咳感染临床情况调查 [J]. 中华医学杂志, 2013, 93(22): 1721-1725.
- [14] Stein-Zamir C, Shoob H, Abramson N, et al. The impact of additional pertussis vaccine doses on disease incidence in children and infants [J]. Vaccine, 2010, 29(2): 207-211.
- [15] Rohania P, Draked JM. The decline and resurgence of pertussis in the US[J]. Epidemics, 2011, 3(3-4): 183-188.
- [16] Mooi FR, van Loo IH, van Gent M, et al. Bordetella pertussis strains with increased toxin production associated with pertussis resurgence[J]. Emerg Infect Dis, 2009, 15(8): 1206-1213.
- [17] Nteyayabo B, De Serres G, Duval B. Pertussis resurgence in Canada largely caused by a cohort effect[J]. Pediatr Infect Dis J,

- 2003, 22(1): 22-27.
- [18] Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, et al. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2005, 24(5 Suppl): S58-S61.
- [19] Mattoo S, Cherry JD. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2005, 18(2): 326-382.
- [20] 杨永弘, 马香. 小儿呼吸道感染的细菌病原[J]. *实用儿科临床杂志*, 2011, 26(4): 229-232.
- [21] Wang K, Bettiol S, Thompson MJ, et al. Symptomatic treatment of the cough in whooping cough[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, (9): CD003257.
- [22] Long SS, Edwards KM. *Bordetella pertussis* (Pertussis) and Other Species[M]// Long SS, Pickering LK, Prober CG. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 4th ed. Printed in China: Elsevier Saunders, 2012: 858-866.
- [23] Long SS, Lischner HW, Deforest A, et al. Serologic evidence of subclinical pertussis in immunized children[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 1990, 9(10): 700-705.
- [24] Long SS, Welkon CJ, Clark JL. Widespread silent transmission of pertussis in families: antibody correlates of infection and symptomatology[J]. *J Infect Dis*, 1990, 161(3): 480-486.
- [25] Heininger U, Kleemann WJ, Cherry JD, et al. A controlled study of the relationship between *Bordetella pertussis* infection and sudden unexpected deaths in German infants[J]. *Pediatrics*, 2004, 114(1): e9-e15.
- [26] Hartzell JD, Blaylock JM. Whooping cough in 2014 and beyond: an update and review[J]. *Chest*, 2014, 146(1): 205-214.
- [27] Kamiya H, Otsuka N, Ando Y, et al. Transmission of *Bordetella holmesii* during pertussis outbreak, Japan[J]. *Emerg Infect Dis*, 2012, 18 (7): 1166-1169.
- [28] Mooi FR, Bruisten S, Linde I, et al. Characterization of *Bordetella holmesii* isolates from patients with pertussis-like illness in The Netherlands[J]. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2012, 64 (2): 289-291.
- [29] Tatti KM, Sparks KN, Boney KO, et al. Novel multitarget real-time PCR assay for rapid detection of *Bordetella* species in clinical specimens[J]. *J Clin Microbiol*, 2011, 49(12): 4059-4066.
- [30] Melvin JA, Scheller EV, Miller JF, et al. *Bordetella pertussis* pathogenesis: current and future challenges[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2014, 12(4): 274-288.
- [31] Fedele G, Bianco M, Ausiello CM. The virulence factors of *Bordetella pertussis*: talented modulators of host immune response [J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2013, 61 (6): 445-457.
- [32] 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.
- [33] Hewlett EL, Bums DL, Cotter PA, et al. Pertussis pathogenesis-what we know and what we don't know[J]. *J Infect Dis*, 2014, 209(7): 982-985.
- [34] Smith C, Vyas H. Early infantile pertussis: increasingly prevalent and potentially fatal[J]. *Eur J Pediatr*, 2000, 159(12): 898-900.
- [35] Cherry JD, Paddock CD. Pathogenesis and histopathology of pertussis: implications for immunization[J]. *Expert Rev Vaccines*, 2014, 13(9): 1115-1123.
- [36] 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.
- [37] Surridge J, Segedin ER, Grant CC. Pertussis requiring intensive care[J]. *Arch Dis Child*, 2007, 92(11): 970-975.
- [38] Cherry JD, Tan T, Wirsing von König CH, et al. Clinical definitions of pertussis: summary of a global pertussis initiative roundtable meeting, February 2011[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(12): 1756-1764.
- [39] Guiso N, Wirsing von Koenig CH, Forsyth K, et al. 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.
- [40] Guiso N, Berbers G, Fry NK, et al. What to do and what not to do in serological diagnosis of pertussis: recommendations from EU reference laboratories[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2011, 30(3): 307-312.
- [41] Bock JM, Burtis CC, Poetker DM, et al. Serum immunoglobulin G analysis to establish a delayed diagnosis of chronic cough due to *Bordetella pertussis*[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2012, 146(1): 63-67.
- [42] Heininger U. Pertussis: what the pediatric infectious disease specialist should know[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2012, 31(1): 78-79.
- [43] Altunaiji S, Kukuruzovic R, Curtis N, et al. Antibiotics for whooping cough (pertussis) [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, (3): CD004404.
- [44] 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.
- [45] Bruss JB, Siber GR. Protective effects of pertussis immunoglobulin (P-IGIV) in the aerosol challenge model[J]. *Clin Diagn Lab Immunol*, 1999, 6(4): 464-470.
- [46] 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.
- [47] Rocha G, Flôr-de-Lima F, Soares P, et al. Severe pertussis in newborns and young vulnerable infants[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2013, 32(10): 1152-1154.
- [48] McEniery JA, Delbridge RG, Reith DM. Infant pertussis deaths and the management of cardiovascular compromise[J]. *J Paediatr Child Health*, 2004, 40(4): 230-232.
- [49] 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.
- [50] 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.
- [51] Xu Y, Tan Y, Asokanathan C, et al. Characterization of co-purified acellular pertussis vaccines[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2015, 11(2): 421-427.
- [52] 刁连东, 徐爱强, 杨永弘, 等. 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.

(本文编辑: 邓芳明)