

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.10.003

世界肺炎日专题

新生儿百日咳临床特点和致病菌耐药性分析

罗洁¹ 王慧欣¹ 袁林² 顾松¹ 姜敏¹ 丁翊君¹ 郭丹¹ 姚开虎² 王亚娟¹

(首都医科大学附属北京儿童医院 1. 新生儿中心; 2. 北京市儿科研究所微生物研究室, 北京 100045)

[摘要] **目的** 总结新生儿百日咳的临床特点和致病株的耐药性。**方法** 分析7例新生儿百日咳患儿的临床特点, 采用Etest方法和纸片扩散法检测分离株对红霉素等抗生素的敏感性。**结果** 7例患儿中, 6例患儿的母亲或祖辈有持续10 d以上的咳嗽, 其中4例患儿的家庭成员中, ≥ 3 人咳嗽。患儿早期均有鼻塞、轻咳症状, 5例在病程4~7 d出现典型痉挛性咳嗽; 5例口唇青紫, 4例有呼吸暂停, 3例有屏气发作, 仅2例有发热表现。可见程度不一的鼻扇、三凹征等呼吸困难表现。分离株中5株在红霉素纸片周围没有形成抑菌环, Etest检查显示红霉素、阿奇霉素、克拉霉素和克林霉素对其的最小抑菌浓度(MIC)均 >256 mg/L。**结论** 对于有呼吸道症状, 且曾与呼吸道感染患者密切接触的新生儿应警惕百日咳的可能, 应详问流行病学史, 并及时进行病原学检查; 大环内酯类抗生素耐药菌株在百日咳病原菌中已很常见。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(10): 975-978]

[关键词] 百日咳; 临床表现; 百日咳鲍特氏菌; 抗生素耐药; 新生儿

Clinical characteristics of whooping cough in neonates and antimicrobial resistance of the pathogenic bacteria

LUO Jie, WANG Hui-Xin, YUAN Lin, GU Song, JIANG Min, DING Yi-Jun, GUO Dan, YAO Kai-Hu, WANG Ya-Juan. Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China (Wang Y-J, Email: cxsyjw@vip.sina.com)

Abstract: Objective To study the clinical characteristics of whooping cough in neonates and the antimicrobial resistance of the bacterial isolates. **Methods** Clinical information of 7 neonates with whooping cough confirmed by bacterial culture was collected. The antimicrobial resistance of the isolates was tested using E-test and disk diffusion methods. **Results** The children's mothers or other family members had cough for more than 10 days in 6 neonates, in which four neonates contacted with 3 or more family members with cough. All the neonates had rhinobyon and slight cough at the beginning of the disease. Five cases presented typical spasmodic cough after 4-7 days of the onset. Five cases displayed cyanosis, four cases occurred apnea, three cases suffered breath holding, and only two cases had fever. Nares flaring and three depression signs were found in the physical examination. No bacteriostatic ring around the erythromycin disks were found for five bacterial isolates. The minimal inhibitory concentration (MIC) for erythromycin, azithromycin, clarithromycin and clindamycin were all >256 mg/L against the five isolates. **Conclusions** Whooping cough should be considered for neonates with respiratory symptoms and a history of close contact with respiratory infection patients. Macrolide-resistant *Bordetella pertussis* is common in children with whooping cough.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(10): 975-978]

Key words: Whooping cough; Clinical manifestation; *Bordetella pertussis*; Antibiotic resistance; Neonate

百日咳(whooping cough)是由百日咳鲍特氏菌引起的急性呼吸道传染病。在应用百日咳疫苗之前,百日咳是婴幼儿死亡的主要原因之一。自

从1974年全球实施扩大免疫规划以来,百日咳在世界范围内得到了有效的控制,发病率和死亡率大幅下降。但近年来,全球百日咳发病率出现了

[收稿日期] 2014-07-16; [接受日期] 2014-08-18

[基金项目] 北京市科委行业定额经费自主项目(2014-bjsekyjs-3)。

[作者简介] 罗洁,女,大学本科,主治医师。

[通信作者] 王亚娟,女,主任医师,副教授。

明显的上升趋势,尤其在疫苗覆盖率较高的发达国家,并由过去的儿童-儿童传播模式变成成人/青少年-新生儿/儿童为主的传播模式^[1]。新生儿和低月龄婴儿百日咳的临床表现常不典型,又常发生阵发性青紫窒息、呼吸困难等严重表现,因此,临床上容易误诊而收入院,扰乱正常的病房工作。本研究回顾性分析误诊入院的7例新生儿百日咳的临床特点、诊断和治疗过程等,以期提高临床对新生儿期百日咳的认识。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究对象为2013年5月至2014年5月北京儿童医院新生儿中心收治、经实验室确诊为百日咳的患儿,共7例。诊断依据为我国卫生部1995年制定的国家标准[GB15998-1995]《百日咳诊断标准和处理原则》,7例患儿鼻咽拭子百日咳鲍特氏菌培养阳性。

1.2 临床资料的收集

收集患儿临床资料,包括主要临床表现、入院诊断、疑诊百日咳依据、接触史、辅助检查、治疗及追踪预后的结果等,其中辅助检查主要包括血常规、C反应蛋白(CRP)、肺部影像学等。

1.3 病原学检测

采集患儿鼻咽拭子,床旁接种于碳琼脂选择培养基(Oxoid,英国),迅速置于37℃孵箱,3d后开始每天检查培养皿,直至7d。若见灰白色、圆形、半透明的疑似菌落,进行下一步鉴定试验。按卫生部颁布的《全国临床检验操作规程》进行革兰染色、触酶试验和百日咳杆菌血清玻片凝集试验。显微镜显示为革兰染色阴性的短小杆菌,触酶阳性,经百日咳血清凝集试验确认为阳性,同时副百日咳杆菌血清凝集试验阴性的菌落为百日咳杆菌。

1.4 抗生素敏感性检测

采用Etest法检测百日咳杆菌菌株对红霉素、阿奇霉素、克拉霉素、克林霉素和左氧氟沙星的敏感性,红霉素敏感性还同时采用了纸片扩散法检测^[2],药敏培养基为含10%脱纤维羊血的碳琼脂,25 mL/90 mm平皿。Etest纸条购自瑞典AB Biodisk公司。操作按照临床实验室标准研究所(CLSI)

M7-A6、M2-A8及纸条生产厂家说明进行。质控菌株流感嗜血杆菌ATCC49247、金黄色葡萄球菌ATCC29213。最小抑菌浓度(MIC)和抑菌环直径均在孵育72 h后读取。

2 结果

2.1 一般资料

7例患儿发病时日龄为7~28 d。其中男3例,女4例。足月儿6例,早产儿1例。发病时间为5月至次年5月,其中11月至次年2月发病相对较为集中,共4例。患儿居住地北京4例,河北3例。

2.2 流行病学接触史

6例患儿的母亲或祖辈有持续10 d以上的咳嗽,其中4例患儿的家庭成员中,有≥3人咳嗽;1例无明确密切接触呼吸道感染患者病史,但发病前1周有医院就诊经历。

2.3 临床表现

7例患儿早期均有不同程度鼻塞、轻咳症状;5例患儿在病程4~7 d时出现典型痉挛性咳嗽,伴有鸡鸣样回声;5例口唇青紫,4例有呼吸暂停,3例有屏气发作,仅2例有发热表现。可见程度不一的鼻扇、三凹征等呼吸困难表现,仅2例听诊有湿罗音。

血常规检查白细胞计数均明显升高,其中4例为 $15.0\sim 20.0\times 10^9/L$,2例为 $20.0\sim 25.0\times 10^9/L$,1例为 $30.0\sim 35.0\times 10^9/L$,淋巴细胞比例均大于60%,2例CRP大于8 mg/L,余均正常范围。6例胸片显示单侧或双侧肺部可见小斑片影。入院后进行血TORCH(包括弓形体、巨细胞病毒、风疹病毒、疱疹病毒)、呼吸道分泌物病原检测(呼吸道合胞病毒、腺病毒、流感病毒A型、流感病毒B型、副流感病毒、肺炎支原体、肺炎衣原体)和培养检测中,1例培养出金黄色葡萄球菌,1例呼吸道合胞病毒阳性。对1例家庭中有呼吸道症状的母亲和外祖母进行鼻咽拭子百日咳杆菌培养,结果均为阴性。

2.4 病原菌抗生素敏感性状况

7株百日咳杆菌的抗生素敏感性检测结果见表1。2株红霉素纸片抑菌环直径>42 mm;其他5株没有抑菌环,且Etest检测显示红霉素、阿奇霉素、克拉霉素和克林霉素对其的MIC均>256 mg/L。

表1 7株百日咳杆菌的抗生素敏感性检测结果

菌株号	红霉素纸片抑菌环直径(mm)	Etest 方法检测 MIC(mg/L)				
		红霉素	阿奇霉素	克拉霉素	克林霉素	左氧氟沙星
P201301	0	>256	>256	>256	>256	0.75
P201302	0	>256	>256	>256	>256	0.75
P201310	50	0.047	0.032	1	0.5	0.75
P201312	50	0.064	0.023	1	0.25	1
P201314	0	>256	>256	>256	>256	4
P201315	0	>256	>256	>256	>256	1
P201323	0	>256	>256	>256	>256	1

2.5 诊治和随访情况

7例患儿为外院转诊或经我院门诊收治，因临床均有明确的呼吸道感染症状，结合体格检查及辅助检查，初步诊断为“新生儿肺炎”。入院后予呼吸道隔离，并进行常规呼吸道病原检测。5例合并肺炎的患儿因呼吸困难明显，于入院当日或次日开始应用经鼻持续气道正压通气(NCPAP)。因血常规检查白细胞明显升高，考虑为细菌感染，予以头孢类抗生素经验性治疗。但3~5d后患儿呼吸道症状缓解不明显，结合流行病学接触史，进而考虑到有百日咳可能，予以口服阿奇霉素或静脉滴注红霉素，并同时进行了百日咳病原检测，确诊后转传染病医院继续治疗。

随访患儿痉挛性咳嗽等呼吸道症状持续时间：1例持续2周，在病程7d即给予大环内酯类治疗；5例持续约3周，病程10~14d开始给予大环内酯类治疗；1例持续4周，病程20d开始大环内酯类治疗。随访此后1个月至1年内均未发生严重反复呼吸道感染。其中3例病情较重患儿恢复后1~3个月进行肺功能检查，无明显通气、换气功能障碍。

3 讨论

实行百日咳疫苗计划免疫接种后，百日咳发病率一度降低，尤其是新生儿病例少见，临床警惕性因此放松。青年医师虽有理论知识，但对此病缺乏实践经验，门诊极易造成漏诊、误诊。百日咳疫苗的免疫持久性不足，所以当前成人及青少年百日咳发病增多，因其表现常不典型，常常不能给予及时诊治，可传染其接触的未接种疫苗的婴幼儿。加拿大、法国、德国和美国进行的研究表明，76%~83%婴幼儿百日咳病例源于因家庭

成员患病而感染^[3]。本组7例新生儿病例均有密切接触的青少年及成人存在呼吸道感染症状的流行病学史，与上述研究相符。本研究对2例家庭成员进行鼻咽拭子百日咳杆菌培养均阴性，可能与取样时间晚、曾服抗生素有关。

本组新生儿百日咳病例初期仅表现为非特异性的上呼吸道感染，继而渐发展为痉挛性咳嗽，伴有呼吸困难，肺炎比例高，与文献报道一致^[4]。新生儿免疫抑制作用较弱，细菌易大量增殖，产生大量毒素向局部和全身释放，引起纤毛运动停滞，分泌物黏稠、排出困难^[4]。治疗上不仅要积极抗感染治疗，也需配合合理的体位疗法、呼吸支持等对症治疗。本研究患儿经过上述治疗后呼吸困难等症状逐渐改善，胸片复查未发生肺不张、肺气肿等合并症。有文献报道，百日咳后患支气管扩张的危险增加^[5]。本组患儿随访中尚未发现严重呼吸系统后遗症。

侯启明等^[6]研究发现，我国未接种百白破疫苗的健康婴儿体内的百日咳保护性抗体水平低。母传百日咳抗体可能改变新生儿百日咳患儿的严重程度，孕期接种百日咳疫苗可能在分娩时给新生儿提供保护。为优化传给胎儿的母传抗体浓度，美国免疫接种顾问委员会(Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP)建议未接种疫苗的孕妇最好在孕≥20周接种无细胞百白破联合疫苗^[7]。如对未接种疫苗的孕妇(产前或产后)，以及新生儿的密切接触者(包括其他家庭成员、卫生保健人员等)接种百日咳疫苗，可有效预防婴儿百日咳^[7]。但推广孕妇接种百日咳疫苗以保护婴儿的策略，还需要更多孕妇接种疫苗安全性，以及保护婴儿有效性等更多研究提供证据。

若新生儿与百日咳患者接触，文献建议有必要对新生儿进行药物预防，首选大环内酯类药物^[8]。

大多数学者认为红霉素进行预防的最佳时机为痉挛性咳嗽发作的21 d前(最好在14 d前)开始,特别是在接触感染病人后至发病前。发现可疑百日咳患儿,及时的检查和治疗对于改善预后、减少并发症有积极意义。

我院2008年报告2000~2007年分离到的16株百日咳杆菌对红霉素均敏感^[2]。本研究中抗生素敏感性检测显示7株菌中5株对大环内酯类高度耐药。2013年,山东^[9]和陕西^[10]分别分离到耐红霉素的百日咳杆菌,今年陕西同一课题组又报道,2012~2013年西安儿童医院分离自长期咳嗽儿童的16株百日咳杆菌中14株耐红霉素^[11]。红霉素耐药性的播散可能也是百日咳杆菌分离阳性增多的因素之一。

医院是一个特殊的环境,新生儿病房通常环境特殊,是患病新生儿集中的地方,误收治百日咳患儿可能给临床管理带来不必要的麻烦,也给同期收治的新生儿患者带来危险。本研究7例患儿在我院新生儿科住院4~9 d,未发生交叉感染,这与我院日常工作中注意呼吸道感染新生儿之间的呼吸道隔离,重视预防医院感染等工作有关。临床上要积极处理疑诊病例,做好医护人员防护,及时转诊确诊患儿,处理可能污染的环境,防止院内交叉感染。

总之,百日咳是一种具有高度传染性、疫苗可预防的疾病。对于有痉挛性咳嗽、呼吸困难的新生儿,血常规检查白细胞计数升高,分类以淋巴细胞为主,曾与呼吸道感染患者接触,尤其是家庭成员集体发病者,应高度警惕新生儿百日咳可能,及时进行病原学检查、隔离治疗,做到早确诊早转诊。

[参 考 文 献]

- [1] von König CH, Halperin S, Riffelmann M, et al. Pertussis of adults and infants[J]. *Lancet Infect Dis*, 2002, 2(12): 744-750.
- [2] 欧金玲,袁林,姚开虎,等.百日咳杆菌抗生素敏感性检测结果分析[J]. *临床儿科杂志*, 2008, 26(6): 483-485.
- [3] 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]. *Emerg Themes Epidemiol*, 2007, 4: 15.
- [4] Gregory DS. Pertussis: a disease affecting all ages[J]. *Am Fam Physician*, 2006, 74(3): 420-426.
- [5] Montella S, De Stefano S, Sperli F, et al. Increased risk of chronic suppurative lung disease after measles or pertussis in non-vaccinated children[J]. *Vaccine*, 2007, 25(3): 402-403.
- [6] 侯启明,马霄,田博,等.中国不同地域婴儿抗百日咳白喉破伤风母体抗体水平的调查[J]. *中国计划免疫*, 2006, 12(3): 209-211.
- [7] CDC. Updated recommendations on use of tetanus toxoids, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women and persons who have or anticipate having close contact with an infant aged <12 months-Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP), 2011[J]. *MMWR*, 2011, 60(41): 1424-1426.
- [8] 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.
- [9] Zhang Q, Li M, Wang L, et al. High-resolution melting analysis for the detection of two erythromycin-resistant *Bordetella pertussis* strains carried by healthy schoolchildren in China[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2013, 19(6): E260-E262.
- [10] Wang Z, Li Y, Hou T, et al. Appearance of macrolide-resistant *Bordetella pertussis* strains in China[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(10): 5193-5194.
- [11] Wang Z, Cui Z, Li Y, et al. High prevalence of erythromycin-resistant *Bordetella pertussis* in Xi'an, China[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2014. doi: 10.1111/1469-0691.12671. [Epub ahead of print].

(本文编辑: 邓芳明)