

论著·临床研究

百日咳感染在儿童慢性咳嗽中的地位及其临床特征研究

吴丹遐¹ 陈强¹ 李岚¹ 申昆玲² 姚开虎³

(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;

3. 首都医科大学附属北京儿童医院 / 北京市儿科研究所微生物研究室, 北京 100045)

[摘要] **目的** 调查慢性咳嗽患儿百日咳感染情况及百日咳患儿的临床特征。**方法** 采集2016年1月1日至2017年5月31日门诊及住院的106例慢性咳嗽患儿的鼻咽拭子、静脉血标本,进行百日咳鲍特菌培养、多重PCR检测及血清抗百日咳毒素抗体检测,根据检测结果分为百日咳组($n=26$)和对照组($n=80$)。分析比较两组患儿的临床特点;采用E-test法检测分离百日咳鲍特菌株对红霉素、阿奇霉素、多西环素、左氧氟沙星、复方新诺明和阿莫西林的敏感性。**结果** 106例慢性咳嗽患儿中,共26例(24.5%)被检出百日咳阳性。百日咳组与对照组患儿百日咳经典症状发生率比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。E-test检测显示红霉素、阿奇霉素对分离的5株百日咳鲍特菌的最小抑菌浓度(MIC)均 >256 mg/L,阿莫西林的MIC为0.5~1.0 mg/L。**结论** 临床工作者应重视慢性咳嗽患儿当中百日咳感染的存在,百日咳感染的慢性咳嗽患儿可能不出现百日咳经典症状而只表现为慢性咳嗽。阿莫西林可能成为大环内酯类抗生素耐药菌株感染的备选药物。

[中国当代儿科杂志, 2019, 21(1): 18-23]

[关键词] 百日咳;慢性咳嗽;儿童

Prevalence of *Bordetella pertussis* infection in children with chronic cough and its clinical features

WU Dan-Xia, CHEN Qiang, LI Lan, SHEN Kun-Ling, YAO Kai-Hu. Department of Respiratory Medicine, Jiangxi Provincial Children's Hospital, Nanchang 330006, China (Chen Q, Email: jx-cq@163.com)

Abstract: Objective To investigate the prevalence of *Bordetella pertussis* infection in children with chronic cough and its clinical features. **Methods** A total of 106 children who were treated at the outpatient service or hospitalized from January 1, 2016 to May 31, 2017 were enrolled. Their nasopharyngeal swabs and venous blood samples were collected for *Bordetella pertussis* culture, multiple PCR and serum anti-pertussis toxin antibody detection. According to these results, the children were divided into pertussis group with 26 children and control group with 80 children, and clinical features were analyzed for both groups. E-test stripes were used to determine the sensitivity of *Bordetella pertussis* strains to erythromycin, azithromycin, doxycycline, levofloxacin, sulfamethoxazole/trimethoprim and amoxicillin. **Results** Of the 106 children with chronic cough, 26 (24.5%) were found to have *Bordetella pertussis* infection. There were no significant differences in the incidence rates of typical symptoms of pertussis between the pertussis and control groups ($P>0.05$). E-test showed that erythromycin and azithromycin had a minimal inhibitory concentration (MIC) of >256 mg/L against five *Bordetella pertussis* strains, while amoxicillin had an MIC of 0.5-1 mg/L. **Conclusions** The presence of *Bordetella pertussis* infection in children with chronic cough should be taken seriously by clinicians, and children with chronic cough and *Bordetella pertussis* infection may not have the typical symptoms of pertussis and are mainly manifested as chronic cough. Amoxicillin may be an alternative drug for macrolide-resistant *Bordetella pertussis* infection.

[Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(1): 18-23]

Key words: Pertussis; Chronic cough; Child

[收稿日期] 2018-11-05; [接受日期] 2018-12-12

[作者简介] 吴丹遐,女,博士研究生,主治医师。

[通信作者] 陈强,女,主任医师。Email: jx-cq@163.com。

呼吸道感染后咳嗽位列中国儿童慢性咳嗽的前3位病因,是引起婴幼儿和学龄前儿童慢性咳嗽的常见原因^[1]。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,可引起长达数月之久的咳嗽。由于疫苗的长期免疫保护效果并不理想,临床上还是可见百日咳患儿,且很多患儿并没有典型的阵发性痉挛性咳嗽或鸡鸣样回声,可能只表现为慢性咳嗽,这为临床医生诊断百日咳带来了困难。《中国儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南》^[1]并没有详尽描述百日咳感染与慢性咳嗽的相关性。本研究采用细菌培养、多重PCR检测及单份血清抗百日咳毒素抗体(anti-PT-IgG)检测,对患有慢性咳嗽的儿童开展百日咳感染情况调查,并对百日咳患儿的临床特征进行分析,以期进一步了解百日咳感染在国内儿童慢性咳嗽中的地位,并协助临床工作者进一步了解百日咳的临床特征,警惕慢性咳嗽患儿当中不典型百日咳感染的存在。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2016年1月1日至2017年5月31日江西省儿童医院呼吸科门诊和住院部收治的年龄 ≤ 14 岁的慢性咳嗽患儿资料,所有患儿符合儿童慢性咳嗽定义^[1]:咳嗽为主要或唯一的临床表现,病程 >4 周,胸部X线片未见明显异常者。

排除标准:(1)重复入选患儿;(2)免疫功能缺陷或伴有其他系统严重疾病的患儿;(3)临床上符合慢性咳嗽定义,但已经确诊病因的,包括已经确诊为百日咳的患儿。

最终共纳入符合入组标准的慢性咳嗽患儿106例,年龄2个月至11岁,平均年龄22.5(6.8~48.0)个月,其中 <12 月龄40例(37.7%),12~36月龄20例(18.9%), >36 月龄46例(43.4%);男72例(67.9%),女34例(32.1%),男:女为2:1。44例(41.5%)患儿在过去12个月内已接种百日咳疫苗;50例(47.2%)患儿有与家中咳嗽患者接触史;入组患儿咳嗽平均病程为5.0(4.3~12.9)周。

本研究获得江西省儿童医院伦理委员会批准,患儿的监护人均签署知情同意书。

1.2 资料采集

基线资料:详细记录入组患儿起病情况、免疫接种史、咳嗽患者接触史、咳嗽及其伴发表现、咳嗽持续时间及并发症,并记录外周血常规、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平。

1.3 标本采集

所有患儿取鼻咽拭子、深部气道分泌物,次日晨取静脉血2 mL,静脉血分离血清, -80°C 保存待测。

1.4 百日咳鲍特菌检测及分组

本研究应用碳琼脂培养基培养百日咳鲍特菌,鼻咽拭子接种于培养皿后置于 35°C 恒温箱中4~7 d,每天检查,最长观察10 d。如见到稍突起、边缘整齐、半透明、有光泽、有黏稠感、色灰白似珍珠状、有不明显溶血环的菌落,做抗原抗体凝集实验进行鉴定^[2]。采用E-test法检测分离百日咳鲍特菌菌株对红霉素、阿奇霉素、多西环素、左氧氟沙星、复方新诺明和阿莫西林的敏感性,药敏培养基为含10%脱纤维羊血的碳琼脂。E-test纸条购自瑞典AB Biodisk公司,操作按照临床实验室标准研究所M7-A6、M2-A8及纸条生产厂家说明书进行。质控菌株为流感嗜血杆菌ATCC49247、金黄色葡萄球菌ATCC29213。目前,百日咳鲍特菌标准的抗生素敏感试验方法仍未制定,也缺乏百日咳鲍特菌抗生素敏感试验结果判定的统一标准,本研究利用流感嗜血杆菌和肺炎链球菌在临床实验室标准研究所和欧洲抗生素药敏委员会中的判读标准来分析百日咳鲍特菌抗生素敏感试验结果。

百日咳组定义:本研究定义百日咳鲍特菌培养阳性或鼻咽拭子多重PCR检测阳性或血清anti-PT-IgG ≥ 62.5 IU/mL(在过去12个月内未接种百日咳疫苗)^[3]为百日咳组。anti-PT-IgG采用ELISA试剂盒(德国Virion-Serion公司)检测。

对照组定义:本研究定义百日咳鲍特菌培养阴性、鼻咽拭子多重PCR检测阴性并且血清anti-PT-IgG <62.5 IU/mL为对照组。

1.5 其他病原学检测

取所有患儿深部气道分泌物用免疫荧光法检测呼吸道7种病毒,包括呼吸道合胞病毒、腺病毒、流感病毒A、流感病毒B、副流感病毒I、副

流感病毒Ⅱ、副流感病毒Ⅱ；将已获得的人组患儿血清标本用商品化ELISA试剂盒(Fujirebio公司)进行MP-IgM、CP-IgM检测。

1.6 统计学分析

采用SAS v.10统计软件对数据进行统计学分析。计数资料以百分率(%)表示,两组间比较采用 χ^2 检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位间距) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,两组间比较采用Wilcoxon秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 百日咳检出情况

所有患儿完成鼻咽拭子采集并进行百日咳鲍特菌培养 and 多重PCR检测,其中5例(4.7%)患儿百日咳鲍特菌培养阳性,14例(13.2%)患儿百日咳鲍特菌多重PCR检测阳性;所有患儿完成血清anti-PT-IgG检测,11例(10.4%)患儿血清anti-PT-IgG ≥ 62.5 IU/mL,且近12个月内未接种百日咳疫苗。根据本研究对百日咳组的定义,共26例(24.5%)患儿百日咳检出阳性,百日咳阳性检出率在各年龄组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 百日咳患儿检出情况 [例(%)]

年龄	n	培养阳性	PCR阳性	IgG ≥ 62.5 IU/mL 且近12个月内未接种疫苗	百日咳阳性
<12月龄	40	4(10)	7(18)	6(15)	14(35)
12~36月龄	20	1(5)	2(10)	0(0)	2(10)
>36月龄	46	0(0)	5(11)	5(11)	10(22)
χ^2 值		4.765	1.042	3.247	4.843
P值		0.092	0.594	0.197	0.089

2.2 百日咳组与对照组基线临床资料

百日咳组与对照组患儿在发病年龄、性别、与咳嗽患者接触史及百日咳疫苗接种情况方面比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表2。

表2 百日咳组与对照组基线临床资料比较 [例(%)]

基线临床资料	对照组 (n=80)	百日咳组 (n=26)	χ^2 值	P值
年龄(月)				
<12	26(32)	14(54)	4.843	0.089
12~36	18(22)	2(8)		
>36	36(45)	10(38)		
性别				
男	55(69)	17(65)	0.102	0.749
女	25(31)	9(35)		
与咳嗽患者接触				
是	36(45)	14(54)	0.616	0.432
否	44(55)	12(46)		
过去12个月内已接种百日咳疫苗				
是	36(45)	8(31)	1.637	0.201
否	44(55)	18(69)		

2.3 百日咳组与对照组临床特点、其他病原学和实验室检查结果

百日咳组与对照组患儿百日咳经典症状(吸气性回声、阵发性咳嗽、夜间咳嗽、咳嗽后呕吐)的发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$);其他症状(发热、呼吸暂停、咳嗽后发绀)的发生率在两组间比较差异亦无统计学意义($P>0.05$);湿性咳嗽的发生率在百日咳组与对照组均较高,但两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

表3 两组患儿临床特点比较 [例(%)]

临床特点	对照组 (n=80)	百日咳组 (n=26)	χ^2 值	P值
发热	36(45)	11(42)	0.058	0.810
呼吸暂停	2(2)	2(8)	1.457	0.227
咳嗽后发绀	2(2)	3(12)	3.567	0.059
咳嗽特征				
吸气性回声	19(24)	8(31)	0.509	0.476
阵发性咳嗽	35(44)	17(65)	3.675	0.055
湿性咳嗽	31(39)	12(46)	0.940	0.332
夜间咳嗽	20(25)	6(23)	0.039	0.843
咳嗽后呕吐	26(32)	9(35)	0.040	0.842

共74例患儿完成呼吸道7种病毒检测,百日咳组($n=16$)有5例(31%)患儿检出至少一种病毒阳性,对照组($n=58$)有7例(12%)患儿检出至少一种病毒阳性,两组患儿在呼吸道病毒检出率方面比较差异无统计学意义($\chi^2=3.396$, $P>0.05$)。共100例患儿完成血清MP-IgM、CP-IgM检测,百日咳组血清MP-IgM阳性率为4%(1/25)、血清CP-IgM阳性率为0,对照组血清

MP-IgM阳性率为8%(6/75)、血清CP-IgM阳性率为3%(2/75),两组血清MP-IgM、CP-IgM阳性率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.461$ 、 0.680 , $P>0.05$)。

共101例患儿完成外周血常规+CRP检测,两组患儿在白细胞计数、中性粒细胞绝对值、淋巴细胞绝对值及CRP水平方面比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表4。

表4 两组患儿实验室指标比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	n	白细胞计数($\times 10^9/L$)	中性粒细胞绝对值	淋巴细胞绝对值	CRP(mg/L)
对照组	76	9.2(7.2~12.1)	3.5(2.2~4.9)	3.9(2.7~6.7)	1.5(0.1~6.7)
百日咳组	25	8.9(6.3~15.6)	3.1(1.8~4.5)	4.3(2.7~8.9)	1.8(0.3~4.6)
Z值		0.2478	-1.2394	0.3502	0.0401
P值		0.8042	0.2152	0.7262	0.9681

2.4 5株分离百日咳鲍特菌菌株的抗生素敏感性检测结果

对细菌分离培养法鉴定得到的5株百日咳鲍特菌菌株进行抗生素敏感性试验,结果见表5。E-test检测显示红霉素、阿奇霉素对5株百日咳鲍特菌的最小抑菌浓度(MIC)均 >256 mg/L,

多西环素的MIC为3~4 mg/L,左氧氟沙星的MIC为0.50~0.75 mg/L,复方新诺明的MIC为0.032~0.250 mg/L,阿莫西林的MIC为0.5~1.0 mg/L;结果提示百日咳鲍特菌对红霉素、阿奇霉素耐药,对阿莫西林、复方新诺明、左氧氟沙星敏感,多西环素对百日咳鲍特菌未见明显作用。

表5 5株分离百日咳鲍特菌菌株的抗生素敏感性检测结果

分离菌株号	最小抑菌浓度(mg/L)					
	红霉素	阿奇霉素	多西环素	左氧氟沙星	复方新诺明	阿莫西林
1	>256	>256	4	0.75	0.047	0.50
2	>256	>256	3	0.50	0.094	0.75
3	>256	>256	3	0.75	0.032	0.50
4	>256	>256	3	0.50	0.047	0.75
5	>256	>256	4	0.50	0.250	1.00

3 讨论

《中国儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南》^[1]为我国儿童慢性咳嗽的规范诊治起到了极大的推动作用,但指南并没有穷尽儿童慢性咳嗽的所有问题,其中一个较为突出的问题就是感染与慢性咳嗽的相关性。长期以来,百日咳被认为在儿童呼吸道感染性疾病中较为常见,可引起长达数月之久的咳嗽。对于由百日咳鲍特菌感染引起的慢性咳嗽,由于临床症状的不典型及认识上的传统观念,较少得到临床医生的重视。

本研究显示共26例(24.5%, 26/106)慢性咳嗽患儿百日咳检出阳性,百日咳组与对照组患儿百日咳经典症状(吸气性回声、阵发性咳嗽、夜间咳嗽、咳嗽后呕吐)的发生率差异无统计学意义。说明在慢性咳嗽患儿当中应当重视百日咳的存在,并且百日咳感染的慢性咳嗽患儿可能不出现百日咳经典症状。

WHO近年来统计数据显示,即使在百日咳疫苗的高覆盖率下,百日咳发病率近年来依然有稳定小幅增多趋势^[4]。并且随着百日咳发病率上升,其流行病学特征也发生了变化。从现在的百日咳

报告来看,百日咳发病的年龄段从较为单一的婴幼儿转变为各年龄段,其青少年、成人病例增幅较快,并且临床表现不典型^[5]。百日咳临床表现轻重不一,随着年龄的增长,百日咳抗体水平逐渐下降,百日咳疫苗的免疫保护作用持久性不够理想,不典型百日咳逐渐增多,很多患者可能只表现为慢性咳嗽。有较多研究显示,在迁延性或慢性咳嗽的病人中,百日咳感染的比例相当大。美国开展的一项血清学研究表明,长时间咳嗽的成人(持续时间>2周)百日咳感染率达到21%^[6],与本研究提示的感染率相近。一项我国迁延性咳嗽儿童血清学调查多中心研究显示^[7],百日咳鲍特菌在迁延性咳嗽的儿童及青少年中总感染率为11.3%。2014年巴西的一项前瞻性研究报道^[8],在咳嗽持续14~30 d的10岁以上的患者中,百日咳的发病率为5.21%。提示百日咳是引起青少年及成人长期咳嗽的重要原因之一。

百日咳典型的临床表现一般可分为卡他期、痉咳期和恢复期三个阶段。卡他期持续1~2周,临床症状类似感冒症状,没有特异性;痉咳期一般持续2~6周,亦可长达2个月以上,咳嗽加重,出现明显的阵发性、痉挛性咳嗽,伴吸气性回声、咳嗽后呕吐,咳嗽在夜间表现更为明显;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^[9]。然而值得注意的是百日咳的临床表现受到患者年龄、疾病过程、疫苗接种等多种因素影响,已接种百日咳疫苗的年长儿童症状不典型,痉咳不明显,慢性咳嗽是最主要的临床表现^[10-11]。一项研究分析慢性咳嗽患儿百日咳感染与非感染的临床特征,提示阵发性咳嗽、吸气性回声、咳嗽后呕吐并非百日咳感染的独立影响特征^[11],其研究结果与本研究相似。另有研究对已接种百日咳疫苗的儿童、青少年及成人患者分析显示,多数表现为迁延性或慢性咳嗽^[12]。一项回顾性研究调查婴幼儿的百日咳临床特征,在经PCR检测证实为百日咳的142例患儿当中,有8例患儿初诊为慢性咳嗽^[13]。国内有研究显示百日咳迁延性慢性咳嗽患儿无典型的痉挛样咳嗽、伴发症状及体征,白细胞总数亦未见升高^[14]。

本组研究提示百日咳慢性咳嗽患儿白细胞计数、中性粒细胞绝对值、淋巴细胞绝对值及CRP水平无明显增高。多数国家百日咳诊断标准中未

将血常规白细胞计数和分类作为诊断依据,但我国将其列为百日咳临床诊断条件之一,GPI建议和“中国儿童百日咳诊断及治疗建议”中将其列为3月龄以下婴儿百日咳诊断依据之一^[9]。百日咳发病早期外周血白细胞计数明显升高、以淋巴细胞为主,在婴儿初次感染时更为常见,而在接种过疫苗或再次感染的患儿当中相对少见,这部分患儿外周血白细胞和淋巴细胞往往正常,而CRP对百日咳诊断无临床指导意义^[9,15-16]。

百日咳可以合并其他病原感染,本组百日咳慢性咳嗽患儿呼吸道7种病毒检测任何一种病毒阳性检出5例(31.3%,5/16),与对照组比较差异无统计学意义。国内外均有报道百日咳混合感染情况,不同报道之间混合感染的情况差异较大,这与各地区不同病原的流行背景和变化密切相关。混合感染必然导致百日咳临床表现更为多变,治疗方案也需要相应调整,这亦是临床需要关注的问题之一^[17]。本研究纳入病例数较少,对于百日咳混合其他病原感染与临床表现的相关性需要进一步扩大研究。

大环内酯类抗生素是百日咳治疗的首选药物,如阿奇霉素、红霉素^[9]。但本组研究中抗生素敏感性检测结果显示5株百日咳鲍特菌均对大环内酯类抗生素高度耐药,对阿莫西林、复方新诺明、左氧氟沙星敏感性良好。复方新诺明可与胆红素竞争在血浆蛋白上的结合部位,增加新生儿出现胆红素脑病的危险性,故此类药物在2个月以下的婴儿中禁用^[9]。而氟喹诺酮类药物对儿童有潜在的不良反应,不推荐用于百日咳治疗或暴露后的预防性治疗^[18]。本研究结果提示阿莫西林可能成为大环内酯类抗生素耐药菌株感染的备选药物。但有研究提示阿莫西林对百日咳鲍特菌具有体外抑制活性,但临床疗效尚未得到证实^[19]。另有研究提示阿莫西林在清除鼻咽部百日咳鲍特菌方面无效,可能与此药物不能很好地渗透到呼吸道黏膜有关^[20]。早在1994年美国就分离到红霉素百日咳耐药菌株,但欧美国家并未出现耐药菌株流行,且我国最近的研究显示临床分离的百日咳菌株体外耐大环内酯类抗生素的情况可能非常普遍^[21-22]。尚需要深入的临床研究证实耐药性是否会影响抗生素清除体内百日咳鲍特菌及影响早期抗生素治疗效果。

本次研究初步揭示临床工作者应重视慢性咳嗽患儿当中百日咳感染的存在,不应满足于对典型百日咳临床表现的认识,传统使用的百日咳诊断标准对临床实践的指导意义有限,临床医师应积极开展广泛深入的研究,进一步明确百日咳感染与儿童慢性咳嗽的相关性。

[参 考 文 献]

- [1] 中华医学会儿科学分会呼吸学组慢性咳嗽协作组,《中华儿科杂志》编辑委员会.中国儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南(2013年修订)[J].中华儿科杂志,2014,52(3):184-188.
- [2] 王静敏,沈叙庄,袁林,等.细菌培养、血清学与分子流行病学方法对百日咳诊断价值的评价[J].中国实用儿科杂志,2004,19(12):720-723.
- [3] 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.
- [4] Guiso N, Wirsing von König 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.
- [5] WHO. Pertussis vaccines: WHO position paper, August 2015—recommendations[J]. Vaccine, 2016, 34(12): 1423-1425.
- [6] Surridge J, Segedin ER, Grant CC. Pertussis requiring intensive care[J]. Arch Dis Child, 2007, 92(11): 970-975.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 许红梅,郑佳佳.百日咳临床特点及流行病学研究进展[J].中华实用儿科临床杂志,2014,29(22):1681-1682.
- [11] 张晓芳,刘小乖,李瑞娜,等.慢性咳嗽患儿百日咳感染与非感染临床特征分析[J].中国医药,2018,13(1):51-54.
- [12] 许红梅.儿科医生应高度重视百日咳再现[J].中华儿科杂志,2017,55(8):564-567.
- [13] 黄建琼,马卓娅,郑跃杰,等.婴幼儿百日咳的临床特征[J].中华实用儿科临床杂志,2014,29(22):1724-1727.
- [14] 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.
- [15] 李丽君,叶金艳,姚开虎.百日咳的实验室诊断方法研究进展[J].中华传染病杂志,2017,35(12):765-768.
- [16] Funaki T, Miyairi I. Lymphocytosis in a baby with pertussis[J]. Lancet Infect Dis, 2015, 15(1): 130.
- [17] 姚开虎.在临床实践中再认识百日咳[J].中华实用儿科临床杂志,2017,32(22):1681-1684.
- [18] 李亚绒.百日咳治疗研究进展[J].中华实用儿科临床杂志,2017,32(22):1696-1698.
- [19] Trollfors B. Effect of erythromycin and amoxycillin on Bordetella pertussis in the nasopharynx[J]. Infection, 1978, 6(5): 228-230.
- [20] Hoppe JE, Haug A. Treatment and prevention of pertussis by antimicrobial agents[J]. Infection, 1988, 16(3): 148-152.
- [21] Wang Z, Cui Z, Li Y, et al. High prevalence of erythromycin-resistant Bordetella pertussis in Xi'an, China[J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20(11): 825-830.
- [22] Yang Y, Yao KH, Ma X, et al. Variation in Bordetella pertussis susceptibility to erythromycin and virulence-related genotype changes in China (1970-2014)[J]. PLoS One, 2015, 10(9): e0138941.

(本文编辑:万静)