

百日咳免疫预防专家共识

刁连东 徐爱强 代表中华预防医学会

【关键词】 百日咳; 免疫预防

Consensus on the immunological defence of pertussis DIAO Lian-dong¹, XU Ai-qiang² and Chinese Prevention Medicine Association. 1 Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention, Nanjing 210009, China; 2 Shandong Provincial Center for Disease Control and Prevention

Corresponding author: DIAO Lian-dong, Email: ngdlpkai@vip.sina.com; XU Ai-qiang, Email: aqxuepi@163.com

【Key words】 Pertussis; Immunological defence

百日咳(pertussis, whooping cough)是由百日咳杆菌引起的急性呼吸道传染病。临床表现以阵发性痉挛性咳嗽,咳嗽终末伴有鸡鸣样吸气性吼声和外周血淋巴细胞增多为特征。由于病程可长达2~3个月,故名“百日咳”。婴儿和重症患者易并发肺炎、脑病等。随着百日咳疫苗的普及预防接种等措施,其发病率明显下降,但至今尚未在全球控制。近年来,全球百日咳发病出现明显的上升趋势,尤其是在疫苗覆盖率较高的澳大利亚、法国、英国、美国等经济发达国家,屡有局部暴发或流行的报道,通常将此现象称之为百日咳再现(reemergence of pertussis)^[1]。目前各国均高度重视研究百日咳再现的原因和应对策略,基于监测数据和研究结果,对传统的百日咳疫苗免疫策略进行调整。在这种背景下,中华预防医学会组织我国部分免疫规划、传染病和儿科学专家系统分析了当前国内外百日咳的流行现状和特点,结合我国的一些研究成果,认真讨论了我国百日咳监测及其疫苗免疫策略,达成以下共识。

一、我国实际发病情况可能被低估

接种疫苗对控制百日咳的暴发和流行起着重要的作用。我国实行计划免疫前,百日咳年报告发病率在100/10万至200/10万,每3~5年出现一次流行。1978年实行计划免疫后,百日咳的发病大幅度下降,20世纪90年代以来,一直稳定在一个相当低的水平,近几年来年报告发病率均在1/10万以下。2007年全国报告2881例,同年美国报告8739例。粗略估算,当时总人口我国是美国的4倍多,美国报

告的病例数却是我国的3倍左右,发病率是14.5倍。我国百日咳的发病确实如此低吗?实际发病情况如何?这些问题值得深思。一些典型调查表明我国百日咳疫情可能存在低估的情况。

1. 在一些局部地区仍有暴发或疫情反弹。近几年来,我国部分地区出现百日咳局部暴发和疫情回升,如1997年贵州省仁怀市出现过局部暴发,疫情流行的村落发病率高达205.4/万^[2];1999年黑龙江省佳木斯市发病率为0.04/10万,2000年为零,2001年为0.12/10万,2002年上升至0.13/10万^[3];2000年河南省发病率为0.25/10万,2001年为0.46/10万,2002年为0.84/10万^[4],呈逐年上升的趋势。

2. 疫情可能存在漏报。国外报告的百日咳病例仅是实际发病数的1/40至1/160^[5]。近期在我国上海、重庆、昆明及银川等地进行的一项多中心前瞻性研究结果表明^[6],对1001名年龄≥6岁、持续咳嗽2周以上儿童,使用实验室诊断的方法进行调查,百日咳总感染率达11.3%。根据上海儿科医院的资料推算,每天约有2000例呼吸道感染患儿就诊,因慢性咳嗽就诊的约10%(200例),其中百日咳例数约为20多例,每年在该医院就诊的百日咳病例约为7000多例,接近全国每年报告的病例数。

3. 健康人群免疫水平低。百日咳发病与免疫水平有密切关系。儿童接种百日咳-白喉-破伤风疫苗(diphtheria, tetanus and pertussis combined vaccine, DPT)全程免疫需3剂,是儿童常规免疫疫苗接种率最低的^[7],黄海涛等^[8]调查2005—2007年天津市107例百日咳患者免疫史,无DPT免疫史或未全程免疫的分别为32.75%、28.58%和42.86%。王传清和朱启镛^[9]对1616名年龄≥2岁健康儿童采用多重聚合酶链反应(multiplex PCR)和酶联免疫吸附试验

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.06.004

作者单位: 210009 南京, 江苏省疾病预防控制中心(刁连东); 山东省疾病预防控制中心(徐爱强)

通信作者: 刁连东, Email: ngdlpkai@vip.sina.com; 徐爱强, Email: aqxuepi@163.com

(ELISA)检测百日咳杆菌特异毒素 IgG (PT IgG), 抗体几何平均浓度 (GMC) 总体低于 5 FDA-U/ml, 明显低于 30 FDA-U/ml 的保护水平, 抗体阳性率均不超过 10%。1998 年在北京市丰台区调查 2~39 岁健康人群百日咳抗体阳性率为 41.08%^[10]。在汕头市调查 2~15 岁健康人群百日咳抗体阳性率为 33.9%^[11]。大量调查资料均表明, 我国健康人群百日咳免疫水平较低, 难以抵御百日咳杆菌的侵袭。

4. 主动监测工作薄弱。大部分百日咳病例临床仅表现为咳嗽, 症状较轻, 痉咳不明显, 易误诊为支气管炎等疾病, 不典型或轻型百日咳病例常被掩盖^[12]。国外通过社区前瞻性研究, 发现因持续性咳嗽就诊的成年人中约 12%~26% 感染过百日咳, 31%~32% 的长期咳嗽患者有感染百日咳的血清学证据, 部分地区的研究显示该比例甚至高达 52%^[13]。1995 年美国疾病预防控制中心 (CDC) 在明尼苏达州进行一项前瞻性调查, 通过对所有咳嗽患者进行 PCR 和抗体检测, 显示百日咳的发病率为 507/10 万, 而国家疾病监测系统掌握的发病率仅为 5.5/10 万, 提示百日咳发病率被低估了 100 倍^[14]。百日咳主动监测与被动报告的差异, 主要是因为被动报告的一般是症状极为典型的临床百日咳病例。目前我国尚未正式开展百日咳主动监测, 大部分不典型的百日咳病例可能未被发现。

5. 成年人发病未引起足够重视。随着疫苗的广泛应用, 百日咳的流行模式已经由疫苗使用前的婴幼儿之间传播转变为疫苗使用后在成年人和青少年之间, 以及成年人和青少年向婴幼儿的传播, 青少年和成年人百日咳发病在国外已成为突出问题^[15-17]。在美国, 青少年和成年人中的百日咳病例占总病例数已超过 50%, 1994—1996 年 10~19 岁病例数比 1990—1993 年增加了 1.05 倍; 在加拿大和澳大利亚, 青少年和成年人也已成为百日咳的高发人群。2004—2006 年我国疫情资料分析表明, ≥ 15 岁百日咳病例均仅占当年总病例数的 1% 左右^[18]。我国是没有成年人百日咳病例还是未被发现, 值得关注。陈如冲等^[19]对广州地区平均年龄 (21.16 \pm 1.25) 岁的 1087 名大学生进行流行病学调查, 咳嗽总患病率为 10.9%, 其中不乏百日咳病例。

6. 未全面开展实验室检测工作。我国传统的百日咳实验室确诊有细菌培养和抗体检测两种方法。由于抗生素滥用和标本采集方法不当, 细菌培养阳性率仅为 15%^[20], 在临床诊断上采用血清凝集试验检测抗体的价值也有限^[21]。PCR 方法是当前国际上

较为普遍采用的诊断技术, 具有快速、敏感、特异的诊断价值, 但要求条件相对较高, 在一些基层地区难以实现^[22]。因此, 目前我国绝大多数医院对百日咳仍以临床诊断为主, 导致一些不典型百日咳病例被漏诊。王传清和朱启镛^[9]对 113 例实验室确诊的百日咳病例分析, 发现 40.7% 的患者临床仅表现为间歇性阵发性咳嗽, 无咳嗽后吼声、呕吐、紫绀及呼吸暂停等典型症状, 认为仅凭临床表现诊断百日咳可能导致漏诊及延误治疗。

7. 许多国家出现发病回升。美国自 1980 年起, 百日咳发病呈周期性上升, 每 3~4 年出现一次流行高峰, 其中 1993 年报告 6586 例^[23], 到 2003 年达 11 647 例^[24], 2004 和 2005 年更分别达 25 827 例和 25 616 例^[25]。其他一些百日咳疫苗高覆盖率的 国家也有类似情况, 我国可能也难以例外。

二、百日咳的保护性免疫应答与疫苗

1. 保护性免疫应答: 人群对百日咳普遍易感。尤以 5 岁以下婴幼儿多见, 因为保护性抗体不能通过胎盘, 新生儿出生后就可能感染。百日咳疫苗预防接种对降低百日咳的发病率和病死率及阻断流行起着极为重要的作用。

但国内外的研究表明, 百日咳疫苗的免疫持久性不够理想。国外一项前瞻性研究对 1000 多名 0~7 岁的儿童连续观察 10 年, 研究显示接种百日咳疫苗婴幼儿的保护力从接种后的 100% 逐渐衰减, 而到 4、5 岁时保护力下降至 50% 左右^[26]。目前国内对接种百日咳疫苗的研究不够充分, 但也有研究提示部分地区青少年及成年人百日咳抗体水平较低。1989 年广州市区人群抗体水平调查显示, 1~9 岁人群百日咳抗体维持在较高水平, ≥ 10 岁人群抗体水平随年龄增大而逐渐下降。2005 年江苏省的资料显示, 25~39 岁成年人组抗体最低, 保护率仅为 29.25%。山西省太原地区的研究显示, 3 针基础免疫及加强免疫近期效果较好, 5 年后抗体阳性率则下降为 62%^[27]。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。

2. 百日咳疫苗: 过去我国一直普遍使用白喉-破伤风-全细胞百日咳联合疫苗 (diphtheria, tetanus, whole cell pertussis combined vaccine, DTWp), 2007 年后已普遍使用自主研发的含百日咳毒素 (PT) 和丝状血凝素 (FHA) 的无细胞百日咳-白喉-破伤风疫苗 (diphtheria, tetanus, acellular pertussis combined vaccine, DTaP), 该疫苗接种后的安全性与传统全细胞百日咳疫苗相比, 有了很大改

善。近年来,我国引进了国外新一代的DTaP,其中百日咳组分采用分别提纯技术,以控制组分含量和纯度,并在PT和FHA基础上增加了百日咳杆菌黏附素(PRN)。PRN可诱导抗百日咳杆菌黏附素抗体的产生,对阻断百日咳杆菌在呼吸道黏附发挥重要作用,可对该菌致命的呼吸道感染提供保护,并提高DTaP的免疫原性和保护力。基于青少年和成年人百日咳发病率的增高,国外还研发了针对该人群加强接种抗原减量的百白破疫苗(dTPa),该疫苗已在美国、欧洲以及许多国家批准并广泛使用^[28]。

三、免疫策略

1. 全球免疫策略:近20年来,“百日咳再现”引起全球广泛重视。2005年全球17个国家的37名专家提出全球百日咳计划(CPI)^[29],确定对青少年和成年人普种,对新生儿母亲及其家庭成员和新生儿密切接触者接种,对卫生保健工作者和保育员选择性接种,继续对4~6岁学龄前儿童加强免疫,加强/或改进目前婴幼儿的免疫接种策略,以完善儿童免疫接种程序,控制百日咳对公共卫生产生的威胁。欧美一些国家已对百日咳疫苗的免疫策略进行了修订,在儿童期和/或青少年期推荐加强免疫。儿童期多在4~7岁,青少年期多在9~15岁加强接种1剂百日咳疫苗^[26],并取得了较好的防病效果。英国的一项研究显示:4岁儿童加强免疫,可降低婴幼儿百日咳发病率和死亡率达40%~100%^[30]。

2. 完善我国现行的免疫程序:我国卫生部规定,DPT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。该免疫程序对保护婴幼儿发病起到很好的作用,但与国外的5剂免疫程序相比,不能有效控制学龄前儿童和青少年的发病。厦门市抽样调查无百日咳患病史的健康人群1896人,发现5~6岁年龄组人群百日咳免疫水平最低,抗体阳性率仅为31.3%;人群百日咳急性感染率为17.3%,其中15~19岁人群感染率高达为31.7%^[31]。北京市丰台区调查健康人群百日咳抗体阳性率,6~9岁为58.82%,10~15岁为26.00%^[10]。汕头市调查百日咳抗体阳性率^[11],2~4岁为31.1%,6~8岁为27.4%。刘燕敏等^[32]比较了儿童在4岁时是否进行加强免疫程序的血清学保护效果,结果显示,进行加强免疫程序儿童的凝集抗体 $\geq 1:320$ 的阳性率为84.6%,抗体几何平均滴度(GMT)为1:457;未进行加强免疫程序的凝集抗体阳性率则为69.9%,GMT为1:386;进行加强免疫后3~6年抗体阳性率仍为75.0%,而未经加强免疫组则大幅度下降。以上数据表明,实施

现行免疫程序,随着年龄增长,百日咳抗体水平普遍下降,必须适时进行加强免疫,以提高人群免疫水平,阻断百日咳杆菌的传播。

WHO对于百日咳疫苗的立场文件指出^[33],很多国家由于免疫规划的成功实施而使百日咳发病率显著降低,在这些国家应保证在基础免疫后1~6年进行1剂加强免疫。因此,我国有必要进一步加强对学龄前儿童和青少年的百日咳流行病学监测及疾病负担与疫苗保护效力的研究,完善我国DPT的免疫程序。建议:可以考虑对6岁儿童进行1次加强免疫,在有条件的地区可考虑使用dTPa代替白破疫苗(DT)。

四、结论

1. 加强监测工作。近年来,一些已成功控制百日咳的国家出现发病回升,且表现为青少年和成年人发病为主。一些典型调查资料提示,我国百日咳发病情况可能被低估,应该加强流行病学和实验室监测工作,掌握我国百日咳发病的实际情况,尤其是青少年和成年人发病的问题值得引起高度重视。

2. 完善我国现行的DPT免疫程序。鉴于DPT中百日咳免疫持久性仅5~6年,以及我国学龄前和青少年的百日咳免疫水平较低现状,有必要在6岁左右进行1剂加强免疫;考虑接种疫苗后的安全性问题,对青少年和成年人可以使用dTPa。

3. 推广使用联合疫苗。能同时预防多种疾病、以百白破为基础的联合疫苗已成为当前的发展趋势,可结合我国的基础免疫程序,参照WHO以百白破为基础的联合疫苗接种程序应与DPT相同的建议,在有条件的地区推广使用。

[参与讨论专家(排名不分先后,按姓氏拼音排序):刁连东、方刚、胡家瑜、梁晓峰、徐爱强、杨永弘、张之伦、周玉清、朱启睿]

参 考 文 献

- [1] Meng CY, Zhang WH. Current status and perspective of worldwide disease burden of pertussis. Chin J Vaccines Immunizat, 2006, 12(4):318-321. (in Chinese)
孟成艳,张文宏. 全球百日咳疾病负担的现状与展望. 中国计划免疫, 2006, 12(4):318-321.
- [2] Tao Q, Chen SJ. Inspiration from epidemic outbreak of pertussis in local region of Guizhou province. Chin J Epidemiol, 1998, 19(6):375-376. (in Chinese)
陶沁,陈圣俊. 贵州省1997年局部地区百日咳暴发流行给人们的启示. 中华流行病学杂志, 1998, 19(6):375-376.
- [3] Yu XL, Li MC, Pan HW, et al. Analysis on incidence condition of pertussis in Jiamusi city during 1955-2004. Occupat Health, 2005, 21(10):1517-1518. (in Chinese)
于秀丽,李明春,潘宏伟,等. 佳木斯市1955-2004年百日咳发病情况分析. 职业与健康, 2005, 21(10):1517-1518.
- [4] Yu Y. Analysis on the epidemiological characteristics of pertussis

- in He'nan province from 2000 to 2004. *Dis Surveil*, 2006, 21(6):307-308. (in Chinese)
- 于燕. 2000—2004年河南省百日咳流行病学特征分析. *疾病监测*, 2006, 21(6):307-308.
- [5] Cherry JD. Epidemiology of pertussis. *Pediatr Infect Dis J*, 2006, 25:361-362.
- [6] Study Group of Pediatric Clinical Investigation of Pertussis, the Program for Vaccine Preventable Diseases, Chinese Association of Preventive Medicine. Multicenter clinical investigation of pertussis in children and adolescents with persistent cough. *Chin J Pediatr*, 2010, 48(10):748-752. (in Chinese)
- 中华预防医学会疫苗可预防疾病儿童百日咳临床调查协作组. 持续性咳嗽儿童百日咳临床多中心调查研究. *中华儿科杂志*, 2010, 48(10):748-752.
- [7] China Academy of Preventive Medical Sciences. Results from National Immunization Program Review and Investigatory Report on Cold Chain in 1999: 15 province, autonomous region and municipality integrated evaluation result (Internal Data). 1999. (in Chinese)
- 中国预防医学科学院. 1999年全国计划免疫综合审评与冷链系统调查报告: 15个省、自治区、直辖市综合审评结果(内部资料). 1999.
- [8] Huang HT, Zhu XJ, Liu Y, et al. Analysis on epidemiological characteristic of pertussis in Tianjin during 2005-2007. *Mod Prev Med*, 2009, 36(17):3218-3220. (in Chinese)
- 黄海涛, 朱向军, 刘勇, 等. 天津市2005—2007年百日咳流行特征分析. *现代预防医学*, 2009, 36(17):3218-3220.
- [9] Wang CQ, Zhu QR. Clinical characteristics of pertussis and non-pertussis in children and adolescents with chronic cough. *J Clin Pediatr*, 2010, 28(6):542-544. (in Chinese)
- 王传清, 朱启榕. 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. *临床儿科杂志*, 2010, 28(6):542-544.
- [10] Liu YT, Wen HY, Zhao Y, et al. Health population antibody response to measles, pertussis, diphtheria and tetanus vaccine in Beijing Fengtai district. *Chin J Vaccines Immunizat*, 2000, 6(1):42-43. (in Chinese)
- 刘玉堂, 温化雨, 赵勇, 等. 北京市丰台区健康人群麻疹百日咳白喉破伤风抗体水平监测. *中国计划免疫*, 2000, 6(1):42-43.
- [11] Liao AS, Lin WS, Zhong XZ, et al. Investigation on the level of antibodies against pertussis in children in Shantou city. *Chin J Pract Med*, 2005, 5(2):184-185. (in Chinese)
- 廖爱珊, 林文生, 钟秀珠, 等. 汕头市特定人群百日咳免疫状况调查保护率. *中华实用医学杂志*, 2005, 5(2):184-185.
- [12] Yang YH. Pertussis and chronic cough. *Chin J Pract Pediatr*, 2004, 19(12):712-714. (in Chinese)
- 杨永弘. 百日咳与慢性咳嗽. *中国实用儿科杂志*, 2004, 19(12):712-714.
- [13] Gilberg SE, Njamkepo IP, Du Chatelet, et al. Evidence of *Bordetella pertussis* infection in adults presenting with persistent cough in a French area with very high whole-cell vaccine coverage. *J Infect Dis*, 2002, 186:415-418.
- [14] Strelbel P, Nordin J, Edwards K, et al. Population-based incidence of pertussis among adolescents and adults, Minnesota, 1995-1996. *J Infect Dis*, 2001, 183(9):1353-1359.
- [15] IDSC. Pertussis Japan, 2005-2007. *IASR*, 2008, 29:65-66.
- [16] van Boven M, Ferguson NM, van Rie A. Unveiling the burden of pertussis. *Trends Microbiol*, 2004, 12(3):116-119.
- [17] Cherry JD. The epidemiology of pertussis: a comparison of the epidemiology of the disease pertussis with the epidemiology of *Bordetella pertussis* infection. *Pediatr*, 2005, 115:1422-1427.
- [18] Yin DP, Wang HQ, Cao LS, et al. Epidemiological analysis on pertussis in China during 2004-2006. *Chin J Vaccines Immunizat*, 2007, 13(3):245-247. (in Chinese)
- 殷大鹏, 王华庆, 曹玲生, 等. 中国2004—2006年百日咳流行病学分析. *中国计划免疫*, 2007, 13(3):245-247.
- [19] Chen RC, Lai KF, Liu CL, et al. An epidemiologic study of cough in young college students in Guangzhou. *Chin J Epidemiol*, 2006, 27(2):123-126. (in Chinese)
- 陈如冲, 赖克方, 刘春丽, 等. 广州地区1087名大学生咳嗽的流行病学调查. *中华流行病学杂志*, 2006, 27(2):123-126.
- [20] Zhou SX, Gong XH. Pertussis: a disease affecting all ages. *Chin Genl Pract*, 2006, 22:1867-1869. (in Chinese)
- 周淑新, 宫学华, 编译. 百日咳: 侵袭各年龄段的一种疾病. *中国全科医学*, 2006, 22:1867-1869.
- [21] Zhang YL, Zhang H. *Vaccinology*. Beijing: Science Publishing House, 2006:809. (in Chinese)
- 张延龄, 张晖. *疫苗学*. 北京: 科学出版社, 2006:809.
- [22] Luo P, Zhang SM. Research progress in pertussis vaccine and control. *Chin J Public Health*, 2010, 26(5):651-653. (in Chinese)
- 骆鹏, 张庶民. 百日咳免疫控制研究进展. *中国公共卫生*, 2010, 26(5):651-653.
- [23] Gruis D, Strelbel PM, Tachdjian R, et al. Effectiveness of the pertussis vaccination program as determined by use of the screening method: United States, 1992-1994. *J Infect Dis*, 1997, 176:456-463.
- [24] CDC. Pertussis-United States 2001-2003. *MMWR*, 2005, 54(50):1283-1286.
- [25] CDC. Outbreaks of respiratory illness mistakenly attributed to pertussis-New Hampshire Massachusetts and Tennessee, 2004-2006. *MMWR*, 2007, 56(33):837-842.
- [26] Jenkinson D. Duration of effectiveness of pertussis vaccine: evidence from a 10 year community study. *BMJ*, 1988, 296(6622):612-614.
- [27] Wang JM, He QS, Li J, et al. Detection of specific antibody against *Bordetella pertussis* in 0-15 year old healthy children and the puerpera. *Chin J Vaccines Immunizat*, 2002, 8(3):141-143. (in Chinese)
- 王静敏, He QS, 李洁, 等. 0-15岁健康人群及产妇血清百日咳抗体水平的检测. *中国计划免疫*, 2002, 8(3):141-143.
- [28] Broder KR, Cortese MM, Iskander JK, et al. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*, 2006, 55 (RR-3):1-36.
- [29] Plotkn S. Global pertussis initiative process overview. *Pediatr Infect Dis J*, 2005, 24(5 Suppl):S7-9.
- [30] Edmunds WJ, Brisson M, Melegaro A, et al. The potential cost-effectiveness of a cellular pertussis booster vaccination in England and Wales. *Vaccine*, 2002, 20(9-10):1316-1330.
- [31] Su CH. Research and analysis of health population antibody level response to pertussis in Xiamen city (Internal Data). 2009. (in Chinese)
- 苏成豪. 厦门市健康人群百日咳抗体水平调查分析(内部资料). 2009.
- [32] Liu YM, Gu MH, He JG, et al. Comparison on immune effects of two different schedule of pertussis vaccine. *Chin J Vaccines Immunizat*, 1997, 3(1):8-11. (in Chinese)
- 刘燕敏, 辜萌华, 和京果, 等. 百日咳疫苗两种免疫程序免疫效果的比较. *中国计划免疫*, 1997, 3(1):8-11.
- [33] WHO. Pertussis vaccines—WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*, 2005, 80:31-39.

(收稿日期:2011-04-20)

(本文编辑:张林东)