

天津市 2005—2014 年成年人百日咳流行特征及相关因素分析

黄海涛 高志刚 刘勇 孙静 刘鹏 王丽娟 李一 张吉 张颖

300011 天津市疾病预防控制中心免疫规划科(黄海涛、高志刚、孙静、张颖),病原检测所(刘勇、刘鹏); 300480 滨海新区汉沽疾病预防控制中心免疫规划科(王丽娟); 300132 红桥区疾病预防控制中心免疫规划科(李一); 300400 北辰区疾病预防控制中心免疫规划科(张吉)

通信作者:张颖, Email:cdc Zhangying@sina.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.05.018

【摘要】 目的 分析天津市成年人百日咳流行特征及相关因素。方法 采用描述流行病学方法分析 2005—2014 年天津市成年人百日咳流行特征及其家庭聚集性发病的传播特征,应用 ELISA 对 18~83 岁人群百日咳 IgG 综合抗体的免疫水平进行检测。结果 2005—2014 年天津市共诊断 882 例百日咳病例,其中成年人 252 例(28.57%),年均发病率为 0.16/10 万,2013 年发病率最高(0.46/10 万)。21~30 岁年龄组病例占 36.12%(91/252),女性病例多于男性,差异有统计学意义($\chi^2=41.14, P<0.001$)。涉及到成年人百日咳聚集性发病共 126 起,有 3 种传播模式,其中成年人→婴幼儿传播模式 98 起(77.78%),是百日咳家庭聚集性发病的主要传播模式。在成年人→婴幼儿传播模式中,首发病例为患儿父母亲的为 80 起(81.64%),是婴幼儿百日咳发病的最主要传染模式。百日咳 IgG 综合抗体平均阳性率为 55.20%(95%CI: 51.96%~58.44%),随着年龄增长呈线性相关(Pearson 相关系数 $r=0.98, P=0.003$)和上升趋势($\chi^2=11.79, P=0.001$)。结论 成年人已经成为天津市百日咳新的高发人群且是婴幼儿病例的主要传染源,其百日咳 IgG 综合抗体水平较低,建议探讨成年人百日咳疫苗的预防接种。

【关键词】 百日咳; 成年人; 流行特征; 相关因素

基金项目: 天津市卫生和计划生育委员会科技基金(2015KY18)

Epidemiology of pertussis in adults and related factors in Tianjin, 2005–2014

Huang Haitao, Gao Zhigang, Liu Yong, Sun Jing, Liu Peng, Wang Lijuan, Li Yi, Zhang Ji, Zhang Ying
Expanded Program on Immunization Department (Huang HT, Gao ZG, Sun J, Zhang Y), Pathogen Detection Department (Liu Y, Liu P), Tianjin Centers for Disease Control and Prevention, Tianjin 300011, China; Expanded Program on Immunization Department, Binhai New District Hangu Centers for Disease Control and Prevention, Tianjin 300480, China (Wang LJ); Program on Immunization Department, Hongqiao District Centers for Disease Control and Prevention, Tianjin 300132, China (Li Y); Program on Immunization Department, Beichen District Centers for Disease Control and Prevention, Tianjin 300400, China (Zhang J)

Corresponding author: Zhang Ying, Email: cdc Zhangying@sina.com

【Abstract】 Objective To understand the epidemiological characteristics of pertussis in adults and related factors in Tianjin. **Methods** Descriptive epidemiological analysis was conducted by using the epidemiological data of pertussis in adults in Tianjin during 2005–2014. The transmission routes of family cluster cases were analyzed. ELISA was conducted to detect pertussis immunity levels in adults aged 18–83 years. **Results** The pertussis cases in adults accounted for 28.57% (252/882) of the total cases in Tianjin, the annual incidence of pertussis in adults was 0.16/100 000. The highest incidence was 0.46/100 000 in 2013. The age specific proportion of the cases was highest in age group 21–30 years (36.12%, 91/252). Three household transmission routes of pertussis were identified, the major one was adult-to-infant (77.78%, 98/126). The parents were the infection sources of 81.64% of infant cases (80/98). Of the 904 study subjects, the average positive rate of antibody against pertussis was 55.20% (95% CI: 51.96%–58.44%). There were significant differences in antibody positive rate among different age

groups ($P=0.015$), and which had the linear correlation with the reported annual incidence ($r=0.98$, $P=0.003$) and showed upward trend ($\chi^2=11.79$, $P=0.001$). **Conclusion** The study indicated that adults have become the population at high risk for pertussis and the major infection sources for infants in Tianjin. The positive rate of antibody against pertussis was low in adults. It is suggested to conduct pertussis vaccination in adults.

【Key words】 Pertussis; Adults; Epidemiological characteristic; Related Factor

Fund program: Tianjin Municipal Health and Family Planning Commission (2015KY18)

从20世纪80年代开始,全球百日咳发病率逐渐上升,尤其在疫苗接种率较高的发达国家上升明显,同时监测到成年人百日咳病例逐渐增多的趋势^[1-3]。2014年WHO估计全球有5 000万百日咳病例发生,同时有30万百日咳病例死亡^[4]。2014年天津市百日咳报告发病率(1.77/10万)是1993年以来最高的一年,社区人群百日咳症状监测发病率为23.52/10万,是同期医院报告发病率的16.22倍^[5]。为了解天津市成年人百日咳病例的流行特征及相关因素,对2005—2014年成年人百日咳家庭内传播的特征及其免疫水平开展调查。

对象与方法

1. 研究对象:2005—2014年中国疾病预防控制中心信息系统网络报告的天津市常住人口中 ≥ 18 岁百日咳疑似病例,经过流行病学调查与实验室检测后,选择百日咳确诊病例和临床诊断病例882例作为研究对象。并选取904名健康人作为对照。

2. 相关定义:家庭聚集性发病:在同一家庭,21 d内发生 ≥ 2 名病例,并且有1名为实验室确诊病例。家庭内二代病例的判定标准:在首发病例出现后4~21 d内有新发生的病例。

3. 研究方法:

(1)信息采集:按照统一设计的调查表,对252例研究对象开展流行病学调查。对同意开展调查的家庭内成员采集鼻咽拭子和全血标本并进行流行病学调查,并对其家庭内聚集性发病的传播特征开展调查,登记研究对象的基本信息、疫苗史等内容。质量控制:调查前对监测人员进行统一培训,规范调查、采样和送检的实施方法;实施过程中随机抽取20%的样本开展现场质控,抽取30%的样本量进行电话回访调查。保证血标本真实合格、基本资料及免疫史信息详实。对报告的家庭聚集性病例在21 d后回访调查,核实调查资料信息的真实性。

(2)检测方法:采集病例鼻咽拭子2份,1份接种至培养皿用于百日咳杆菌的分离培养,1份用于巢式PCR核酸检测;采集急性期、恢复期双份全血标本,采用ELISA进行百日咳IgG抗体检测,恢复期抗

体水平是急性期抗体水平的4倍及以上为阳性,仅单份血标本开展百日咳毒素抗体(Antibody to Pertussis Toxin, PT-IgG)检测, ≥ 80 IU/ml为近期感染,试剂购自德国赛润公司(批号:SCB.BO)。健康人群:采集静脉血2 ml并分离血清(≥ 0.5 ml),冷冻保藏、冷藏运输,由天津市CDC采用ELISA对百日咳IgG综合抗体进行定量检测,检测值范围为0~500 IU/ml, > 30 IU/ml为阳性,试剂购自德国赛润公司(批号:SBC.DY)。

4. 统计学分析:依据资料特征,采用Excel 2007和SPSS 19.0软件以 $R \times C$ 表进行 χ^2 检验。以Pearson相关系数 r 评价 ≥ 18 岁人群抗体水平与年龄之间的线性关系。显著性水平定为 $\alpha=0.05$ 。

结果

1. 一般情况:2005—2014年天津市共报告百日咳病例996例,排除114例,诊断882例,其中成年人252例,占总发病人数的28.57%(252/882)。成年人百日咳年均发病率为0.16/10万。2005—2008年没有成年人病例的报告,2009年开始增加,到2013年发病率最高,为0.46/10万,2005—2014年天津市成年人百日咳发病水平呈上升趋势,2009年为5.26%,随后逐年增加,至2013年达到最高的44.09%。2010—2014年发病构成比前5年上升了26倍。

2. 成年人百日咳病例的流行病学特征:年龄最小18岁,最大70岁,21~30岁年龄组病例所占比例为36.12%(91/252),是成年人百日咳病例中最多的,其次为31~40岁人群(29.76%, 75/252)、51~60岁人群占15.08%(38/252)、41~50岁人群占9.92%(25/252), > 60 岁人群占5.95%(15/252),18~20岁人群构成比最低,为3.17%(8/252)。男性90例,女性162例,男女性别比为0.56:1,女性病例多于男性,差异有统计学意义($\chi^2=41.14$, $P<0.001$)。职业分布以家务及待业人员最多,占32.54%(82/252),农民占28.58%(72/252),医务人员、离退休人员和工人均为18例,各占7.14%(18/252)。

3. 家庭内聚集性发病传播特征:2010—2014年对190个家庭的665人进行了百日咳家庭聚集性发

病调查。最后确诊 139 起百日咳家庭聚集性发病,续发病例 269 人,累计发病 408 人。百日咳家庭聚集发生率为 73.16%(95%CI:60.01%~83.33%)。调查的续发病例均在首发病例发病后的一个潜伏期(4~21 d)内发生,因此仅导致二代病例发生。家庭聚集性发病的平均罹患率为 80.79%(60.00%~100.00%);其中有 51 个家庭的罹患率高达 100.00%,占聚集性发病总起数的 36.69%。

成年人百日咳聚集性发病有 3 种传播模式,共 126 起,其中成年人→婴幼儿传播 98 起(77.78%),是百日咳家庭聚集性发病的主要传播模式。婴幼儿→成年人传播模式,成年人→成年人传播模式各 14 起(11.11%)。天津市百日咳家庭聚集性发病形成以成年人→婴幼儿传播模式为主,多种传播模式并存的特征,见表 1。

表 1 成年人百日咳病例家庭内聚集性发病传播模式

传播模式	发病起数	检测人数	确诊人数	构成比(%)
成年人→婴幼儿	98	336	281	77.78
婴幼儿→成年人	14	54	40	11.11
成年人→成年人	14	58	45	11.11
合计	126	448	366	100.00

4. 家庭聚集性发病中成年人百日咳病例的传播特征:在 98 起成年人→婴幼儿传播模式中,首发病例为患儿母亲的 64 起(65.31%),患儿父亲 16 起(16.33%),患儿外/祖父母 18 起,其中父母亲发病并带入家庭的占 81.64%,是婴幼儿百日咳发病的最主要传染模式。在 14 起婴幼儿→成年人模式中被传染的,其中母亲 7 起,父亲 3 起,其他 4 起为祖父母。在 14 起成年人→成年人模式中,首发病例为夫妻一方的有 7 起,成年子女传染给父母的有 3 起,父母传染给成年子女的有 4 起。首发病例与续发病例发病间隔最短 6 d,最长 20 d, $M=13$ d,四分位数间距(IQR)为 8~18 d,见表 2。

5. 百日咳病例实验室检测:252 例确诊病例中,采集血标本 244 例,抗 PT-IgG 抗体阳性 204 例,阳性率为 83.60%;采集鼻咽拭子 249 例,经 PCR 检测百日咳杆菌 DNA 阳性 84 例,阳性率为 33.73%,两种检测方法共阳性 56 份;两种检测方法的检测结果差异有统计学意义($\chi^2=126.102, P<0.001$)。共对 24 份百日咳杆菌进行分离培养,未分离出百日咳杆菌。

6. 百日咳免疫水平监测:904 份健康成年人百日咳 IgG 综合抗体平均阳性率为 55.20%(95%CI:51.96%~58.44%),平均值为 51.45 IU/ml。监测对象年龄最小 18 岁,最大 83 岁,分年龄组显示,51~83 岁

表 2 家庭聚集性发病中成年人百日咳病例的传播特征

聚集发病类型	首发病例	续发病例	聚集起数	M 值	IQR 值
成年人→婴幼儿	母亲	婴幼儿	64	14	7~18
	父亲	婴幼儿	16	13	9~17
	外/祖父母	婴幼儿	18	12	8~17
成年人→成年人	夫妻	夫妻	7	12	8~17
	成年子女	父母	3	13	9~17
	父母	成年子女	4	11	6~15
婴幼儿→成年人	婴幼儿	母亲	7	15	7~19
	婴幼儿	父亲	3	11	8~15
	婴幼儿	外/祖父母	4	16	8~20
合计			126	13	8~18

组抗体阳性率最高,为 62.43%(95%CI:55.38%~69.49%),18~20 岁组抗体阳性率最低,为 45.29%(95%CI:37.81%~52.78%),不同年龄段百日咳 IgG 综合抗体水平差异有统计学意义($\chi^2=12.324, P=0.015$)。18~83 岁人群的抗体阳性率表现为随着年龄增长呈线性相关(Pearson 相关系数 $r=0.98, P=0.003$),且呈上升趋势($\chi^2=11.79, P=0.001$),见表 3。

表 3 天津市百日咳免疫水平监测结果

年龄段(岁)	检测人数	阳性例数	阳性率(%)及其 95%CI	抗体均值(IU/ml)
18~	170	77	45.29(37.81~52.78)	28.04
21~	193	102	52.85(45.81~59.89)	43.01
31~	180	100	55.56(48.30~62.81)	61.19
41~	180	107	59.44(52.27~66.62)	76.07
51~83	181	113	62.43(55.38~69.49)	48.92
合计	904	499	55.20(51.96~58.44)	51.45

讨 论

本研究通过连续 10 年的监测发现,天津市在使用百日咳疫苗将其发病水平控制在历史最低的 0.16/10 万后^[6],其发病率出现了反弹,尤其成年人百日咳病例快速增加。因此研究成年人百日咳病例的流行特征,分析其高发的相关因素,是免疫规划时代控制百日咳的重要内容。

在使用百日咳疫苗之前普遍认为百日咳是学龄前儿童常见的急性传染性疾病^[7],百日咳疫苗的使用虽然降低了百日咳的发病水平,但也导致其流行特征发生了改变。本研究果显示,从 2005 年没有成年人百日咳病例,2009 年发病构成为 5.26%,随后逐年增加至 2013 年达到最高的 44.09%,表现为快速增长的趋势。美国、加拿大、日本等发达国家的文献报道显示成年人百日咳病例已经成为新的高危人群^[8-10]。在职业监测中发现,尽管家庭待业/家务人员及农民是成年百日咳病例的高发职业,但是医务人员百日咳病例也占到 7.14%。临床医生是传染病防控的最

前沿力量,如果医务人员被感染,他们可传染给前来就诊的病例,也可传染给周围同事,有的还将病原带回家中造成婴幼儿感染,作为交叉传染源意义重大。天津市在2010—2012年共监测到3起医院内聚集性发病的疫情^[11]。因此,医院内百日咳聚集发病的危害程度尤为严重,需引起医务人员的高度重视。

家庭聚集性发病的监测结果显示,天津市百日咳传播模式从接种疫苗前的儿童→儿童模式^[12],转变为免疫规划时代以成年人→婴幼儿传播模式为主(67.19%)、多种传播模式并存的特征。首发病例的调查提示,婴幼儿的父母是主要传染源,占首发病例的81.64%,这与流行病学监测中发现21~40岁人群发病构成(65.87%)最高的特征是一致的。Kowalzik等^[13]也报道了在欧洲、拉丁美洲和部分亚洲国家成年人尤其父母是婴幼儿百日咳的最主要传染源。成年人→成年人的传播模式提示,百日咳不再局限于儿童,成年人已经成为新的高发人群。感染百日咳既可以传染给家庭内的婴幼儿、其他成年人,同时又可造成单位内的百日咳聚集性发病,成年人百日咳病例已经成为重要的交叉传染源。

百日咳是一种疫苗可预防疾病,天津市在1973年开始使用百日咳疫苗,百日咳抗体免疫水平监测结果发现其IgG综合抗体阳性率只有55.20%,其中21~30岁人群的阳性率更是低于平均水平,这与本研究流行病学监测的该年龄组人群发病比例最高的结果相吻合。百日咳疫苗接种后抗体衰减较快,同时没有加强免疫的机会,是成年人百日咳高发的主要原因。但是50岁以上人群抗体水平增高,这与抗体水平随年龄增长而降低的趋势相矛盾。已有研究显示,成年人存在百日咳自然感染是导致这种现象的主要原因^[14]。

监测到的成年人百日咳发病水平出现显著增多,但由于成年人百日咳病例发病症状不典型,医务人员对该病缺乏意识,极易造成误诊、漏诊^[15],因此成年人百日咳漏报更为严重。面对这种新特征应该采取相应的防控措施。首先应当提高监测,加强成年人病例的监测和报告,在病例周围开展主动监测,做到早发现、早报告。成年人百日咳病例的出现说明在使用疫苗多年后,百日咳的传播模式和特征均发生了改变,成年人百日咳免疫水平较低,而我国现行的免疫策略(3、4、5月龄和1.5岁共接种4剂百白破疫苗)有待调整。全球百日咳协作组织建议对青少年及成年人加强免疫^[16]。基于本研究的结果,建

议调整我国百日咳免疫策略增加对成年人开展百日咳疫苗的接种。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Jiménez-Truque N, Edwards KM. Maternal pertussis immunization: can it help infants? [J]. JAMA, 2014, 311 (17): 1736-1737. DOI: 10.1001/jama.2014.3555.
- [2] Zamir CS, Dahan DB, Shoob H. Pertussis in infants under one year old; Risk markers and vaccination status-A case-control study [J]. Vaccine, 2015, 33 (17): 2073-2078. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.02.050.
- [3] James D, Cherry MD. Epidemic pertussis in 2012—the resurgence of a vaccine-preventable disease [J]. N Engl J Med, 2012, 367 (9): 785-787. DOI: 10.1056/NEJMp1209051.
- [4] World Health Organization. WHO-recommended surveillance standard of pertussis [EB/OL]. [2015-10-26]. http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/passive/pertussis_standards/en/, 2015.
- [5] Huang H, Zhu T, Gao C, et al. Epidemiological features of pertussis resurgence based on community populations with high vaccination coverage in China [J]. Epidemiol Infect, 2015, 143 (9): 1950-1956. DOI: 10.1017/S095026881400260X.
- [6] 高志刚, 黄海涛, 刘勇, 等. 天津市百日咳发病反弹及流行病学特征改变的影响因素分析[J]. 中国疫苗和免疫, 2011, 17(3): 212-215. DOI: 10.3969/j.issn.1006-916X. 2011.03.005.
- [7] Gao ZG, Huang HT, Liu Y, et al. Analysis on influence factors about resurgence and changing epidemiological characteristic of pertussis in Tianjin municipal [J]. Chin J Vacc Immun, 2011, 17 (3): 212-215. DOI: 10.3969/j.issn.1006-916X. 2011.03.005.
- [8] 张柳, 赵建宏, 张庶民. 百日咳流行病学研究进展[J]. 中国疫苗和免疫, 2008, 14(6): 559-564. DOI: 10.3969/j.issn.1006-916X. 2008.06.020.
- [9] Zhang L, Zhao JH, Zhang SM. Research progress of bordetella pertussis epidemiology [J]. Chin J Vacc Immun, 2008, 14(6): 559-564. DOI: 10.3969/j.issn.1006-916X. 2008.06.020.
- [10] Clark TA, Messonnier NE, Hadler SC. Pertussis control: time for something new? [J]. Trends Microbiol, 2012, 20(5): 211-213. DOI: 10.1016/j.tim.2012.03.003.
- [11] Bettinger J, Halperin SA, De Serres G, et al. The effect of changing from whole-cell to acellular pertussis vaccine on the epidemiology of hospitalized children with pertussis in Canada [J]. Pediatr Infect Dis, 2007, 26(1): 31-35. DOI: 10.1097/01.inf.0000247055.81541.04.
- [12] Miyaji Y, Otsuka N, Toyozumi-Ajisaka H, et al. Genetic analysis of Bordetella pertussis isolates from the 2008-2010 pertussis epidemic in Japan [J]. PLoS One, 2013, 8(10): e77165. DOI: 10.1371/journal.pone.0077165.
- [13] 黄海涛, 高志刚, 刘勇, 等. 天津市百日咳不同聚集发病类型的传播特征研究[J]. 疾病监测, 2014, 29(7): 540-543. DOI: 10.3784/j.issn.1003-9961.2014.07.009.
- [14] Huang HT, Gao ZG, Liu Y, et al. Type of clustering of pertussis cases in Tianjin [J]. Dis Surveill, 2014, 29(7): 540-543. DOI: 10.3784/j.issn.1003-9961.2014.07.009.
- [15] Wood N, McIntyre P. Pertussis: review of epidemiology, diagnosis, management and prevention [J]. Paediatr Respir Rev, 2008, 9(3): 201-211. DOI: 10.1016/j.prpv.2008.05.010.
- [16] Kowalzik F, Barbosa AP, Fernandes VR, et al. Prospective multinational study of pertussis infection in hospitalized infants and their household contacts [J]. Pediatr Infect Dis, 2007, 26(3): 238-242. DOI: 10.1097/01.inf.0000256750.07118.ee.
- [17] 黄海涛, 刘勇, 高志刚, 等. 天津市2010—2012年社区人群百日咳血清流行病学调查[J]. 中华流行病学杂志, 2014, 35(12): 1354-1357. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.12.009.
- [18] Huang HT, Liu Y, Gao ZG, et al. A sero-epidemiological study on pertussis among the community-based populations in Tianjin during 2010-2012 [J]. Chin J Epidemiol, 2014, 35(12): 1354-1357. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.12.009.
- [19] Baptista PN, Magalhães VS, Rodrigues LC. The role of adults in household outbreaks of pertussis [J]. Int J Infect Dis, 2010, 14 (2): e111-114. DOI: 10.1016/j.ijid.2009.03.026.
- [20] Forsyth KD, Campins-Martí M, Caro J, et al. New pertussis vaccination strategies beyond infancy: recommendations by the global pertussis initiative [J]. Clin Infect Dis, 2004, 39 (12): 1802-1809. DOI: 10.1086/426020.

(收稿日期:2015-12-16)

(本文编辑:万玉立)