

百日咳感染的家庭聚集性特征分析

李亚绒 刘小乖 雷玲霞 贺方智 李瑞娜 彭晓康 张晓芳
刘莹 刁艳丽 黄河清 王增国

【摘要】目的 了解百日咳就诊患者年龄分布、传染源并分析传播模式。**方法** 对2012年1月至2013年8月于西安市儿童医院就诊的婴幼儿和/或儿童病例及其流行病学相关病例(有咳嗽症状的密切接触者)进行百日咳实验室检测并确诊,采用Excel 2007软件统计百日咳就诊病例及其传染源或后续病例的临床症状和年龄分布。**结果** 254例百日咳临床疑似病例和54例流行病学相关病例经实验室检测分别确诊165例和38例。实验室确诊的临床病例中<1岁者共138例(83.6%);流行病学相关病例中>20岁者36例(94.7%),所有流行病学相关病例均被误诊或漏诊。实验室诊断病例中其传染源为父母共计25起(78.1%),并可见由儿童传播至成年人的现象。**结论** 百日咳的流行呈家庭聚集性。就诊者中多为<1岁婴儿,而成年人病例是婴幼儿病例的主要传染源,且存在严重误诊或漏诊。有必要调整目前百日咳加强免疫策略。

【关键词】 百日咳;传播;疫苗接种

Recognizing the vaccination strategy of pertussis according to the family aggregation feature of transmission Li Yarong¹, Liu Xiaoguai¹, Lei Lingxia¹, He Fangzhi¹, Li Ruina¹, Peng Xiaokang¹, Zhang Xiaofang¹, Liu Ying², Xi Yanli², Huang Heqing², Wang Zengguo². 1 No. 3 Department of Infectious Diseases, Xi'an Children Hospital, Xi'an 710002, China; 2 Xi'an Center for Disease Control and Prevention

Corresponding authors: Li Yarong, Email: lyr640101@163.com; Wang Zengguo, Email: william_wzg@126.com

This work was supported by grants from the Project of Scientific Research of Shaanxi province (No. 2012 k16-05-08) and the Project of Scientific Research of Xi'an Health Bureau (No. J2011049).

【Abstract】 Objective To understand the age distribution of pertussis patients admitted in the children hospital and to analyze the source of infection as well as its transmission patterns. **Methods** Patients visiting to the Children Hospital and epidemiologically related cases during Feb. 2012 to Aug. 2013 were laboratorially tested to confirm the diagnosis. Excel 2007 software was used to analyze the age distribution and clinical symptoms of clinic cases, the source of infection or subsequent cases. **Results** 165 out of 254 clinically suspicious pertussis cases and 38 out of the 54 epidemiologically related cases were confirmed of having pertussis infection. There were 138 (83.6%) cases under 1 year of age in the confirmed clinical cases and 36 (94.7%) cases older than 20 years of age among the confirmed epidemiologically related pertussis cases. All the confirmed epidemiologically related cases were misdiagnosed or missed for diagnosis. As the source of pertussis infection in confirmed clinical cases, parents played an imported role among 25 of the 32 cases. Transmission from infants and/or little children to adults were also observed in this study. **Conclusion** Infants accounted for the most among the pertussis patients that visiting the clinics. Adults, being misdiagnosed or missed diagnosed, were the main sources of infection to infants. Epidemics of pertussis occurred under family aggregation. Further study was in need to develop the proper strategy for pertussis booster vaccination.

【Key words】 Pertussis; Transmission; Vaccination

百日咳是一种疫苗可预防的传染病,我国用于

预防百日咳的疫苗包括全细胞百白破疫苗(DTwP)和/或无细胞百白破疫苗(DTaP),接种程序为基础免疫(3,4,5月龄各一剂次)和强化免疫(18~24月龄一剂次)。我国自20世纪80年代将百日咳疫苗纳入常规免疫以来,其疫苗覆盖率已逐渐达到较高水平,同时百日咳报告发病率迅速下降并长期保持在1/10万以下。但我国个别地区也偶有高发病的报道^[1]。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.08.017

基金项目:陕西省科技计划(2012 k16-05-08);西安市卫生局科技项目(J2011049)

作者单位:710002 西安市儿童医院感染三科(李亚绒、刘小乖、雷玲霞、贺方智、李瑞娜、彭晓康、张晓芳);西安市疾病预防控制中心(刘莹、刁艳丽、黄河清、王增国)

通信作者:李亚绒, Email: lyr640101@163.com; 王增国, Email: william_wzg@126.com

自一些疫苗高覆盖率国家所报道的“百日咳重现”现象发生以来^[2,3],近年来我国学者也对该病进行了大量研究,并认为我国的百日咳发病被严重低估^[4-7]。为此本研究在对西安市儿童医院就诊的可疑百日咳患者进行实验室确证的基础上,描述病例的年龄分布并追踪传染源,以了解当前百日咳发病及传播特征,为制定有针对性的预防策略提供科学依据。

对象与方法

1. 病例及其来源:儿童及婴幼儿病例来自 2012 年 1 月至 2013 年 8 月于西安市儿童医院就诊的百日咳可疑病例[其定义参考我国现行百日咳诊断标准(WS 274-2007)];流行病学相关病例(密切接触者病例)为入组百日咳儿童及婴幼儿实验室确诊病例的密切接触者中 20 d 内具有咳嗽症状者。百日咳实验室诊断病例定义为百日咳鲍特菌分离培养阳性和/或核酸检测阳性和/或 PT-IgG ≥ 100 IU/ml 的临床可疑病例或流行病学相关病例。

2. 实验室诊断:根据知情自愿原则,采集本研究纳入的就诊病例及其流行病学相关病例双份鼻咽拭子标本(NPS)和血清标本,参照文献方法^[7],分别用于百日咳鲍特菌分离培养,IS481 和 *ptxA-Pr* 基因特异性 PCR 检测以及单份血清的 PT-IgG 检测。

3. 统计学分析:使用 Excel 2007 软件建立数据库,并完成图表制作。

结 果

1. 一般情况:研究期间在西安市儿童医院共纳入百日咳临床可疑病例 254 例(2012 年 178 例、2013 年 76 例),所有病例均采集标本进行实验室检测,实验室确诊病例 165 例(2012 年 121 例、2013 年 44 例)。其中 28 例曾接种 1~3 剂次 DTaP,3 例曾接种 4 剂次 DTaP,11 例接种史不详,其余未接种百日咳疫苗(表 1)。对 165 例实验室确诊病例的密切接触者调查发现,61 例的密切接触者供述无咳嗽症状或者不详,在其余 105 例的密切接触者中,均发现流行病学相关病例。采集流行病学相关病例标本 54 人份进行实验室检测,其中实验室确诊病例 38 例(表 2)。

2. 实验室确诊病例的年龄分布:临床诊断病例经实验室确诊的 165 例和流行病学相关病例经实验室确诊的 38 例均按照 <1、1~、4~、7~、13~ 及 ≥ 20 岁分组,其实实验室确诊病例的年龄分布见表 3。

3. 流行病学相关病例分析:54 例流行病学相关

表 1 实验室确诊病例不同检测方法的阳性结果

检测方法	实验室确诊 临床病例	实验室确诊流行病学 相关病例
分离培养	11(66.7)	0(0)
IS481 PCR	132(80.0)	6(15.8)
<i>ptxA-Pr</i> PCR	102(61.8)	3(7.9)
PT IgG	71(43.0)	35(92.1)
合计	165	38

注:括号外数据为例数,括号内数据为阳性率(%)

表 2 2012—2013 年 8 月西安市儿童医院百日咳临床可疑病例和流行病学相关病例实验室检测

年份	临床可疑病例		流行病学相关病例		合计	
	检测 例数	阳性 例数	检测 例数	阳性 例数	检测 例数	阳性 例数
2012	178	121(68.0)	36	26(72.2)	214	147(68.7)
2013	76	44(57.9)	18	12(66.7)	94	56(59.6)
合计	254	165(65.0)	54	38(70.4)	308	203(66.0)

注:同表 1

表 3 百日咳实验室确诊病例的年龄及其构成比(%)

年龄(岁)	临床诊断病例	流行病学相关病例
<1	138(83.6)	0(0.0)
1~	19(11.5)	0(0.0)
4~	2(1.2)	1(2.6)
7~	6(3.6)	1(2.6)
13~	0(0.0)	0(0.0)
≥20	0(0.0)	36(94.7)
合计	165(100.0)	38(100.0)

病例经实验室确诊 38 例,均为患儿家庭成员。其中 33 例在患儿发病前有咳嗽症状,5 例为患儿发病后有咳嗽症状。每代流行病学相关病例其发病间隔时间为 4~13($M=8$)d,因此结合各病例每起聚集性发病的间隔日期(潜伏期),判定实验室确诊的临床病例中来自传染源共计 33 例,后续病例共计 5 例。其中 33 例的直接传染源均为患者家属(母亲占 59.4%,父亲占 18.8%,其他亲属占 21.8%)。38 例实验室确诊的流行病学相关病例中,多数无百日咳典型症状(痉挛性咳嗽 6 例,间歇性咳嗽及咽炎喘息 32 例),且无一例被诊断为百日咳(未就诊 27 例,诊断感冒 11 例)。

4. 百日咳传播模式:根据每起家庭聚集性发病例间潜伏期计算,推测其传播模式为成年人-婴幼儿(≤3 岁)30 起,儿童(4~12 岁)-婴幼儿 2 起以及儿童-成年人、婴幼儿-成年人和成年人-成年人。

讨 论

目前“百日咳重现”发生于全球多个疫苗高覆盖率国家和一些发展中国家^[3,8],是唯一发病呈上升趋势的疫苗可预防疾病^[9]。在百日咳新的高发病率情

况下,其流行特征较疫苗大规模接种前发生了诸多变化,如<1岁婴儿、青少年及成年人发病较多,不同于过去在儿童间传播的特征,而呈现家庭聚集性传播^[10]。

当前我国关于百日咳发病特征尤其是传播特征报道较少。2010年天津市曾发生百日咳暴发并开展了社区监测,在我国首次报道了百日咳家庭聚集性发病的现象^[1]。血清流行病学调查认为我国百日咳发病被严重低估,由于临床忽视和较少开展实验室辅助诊断,报告的病例数依然较少。2012年全国报告百日咳发病仅2 183例^[11],而90%的病例为具有典型临床症状的婴幼儿^[12]。本研究中<1岁的婴儿病例占实验室确诊病例的构成比最高,而其传染源则主要来自成年人,尤其是其保育者(父母及其他亲属)。国外报道百日咳死亡病例主要发生在<1岁婴儿^[9]。

本研究<1岁病例均未接种或未完成百白破疫苗接种。而作为传染源的成年人却可能因为感染后发病较轻,临床症状不典型被误诊或未引起注意^[4],如本研究83.3%的成年病例仅表现为持续性咳嗽,并无典型的百日咳症状,而回顾性调查发现,无一诊断为百日咳。成年人作为百日咳的传染源,虽然其临床症状较轻,但流行病学意义重大。因此疫苗预防接种可能是相对有效的预防措施。虽然当前一些研究认为,接种无细胞百白破疫苗可能效果不佳,但依然是预防控制百日咳最有效途径^[9]。

国外报道一致认为,母亲是婴儿患百日咳最主要的传染源,由此提出针对妊娠晚期孕妇应产前接种疫苗,但该方案尚存有争议^[13]。在我国奶奶或外婆常作为婴儿保育者,因此在传染源中其角色不可忽视。目前国外推荐一种百日咳预防接种“蚕茧策略”,即对围产期母亲及其家庭成员和新生儿密切接触者接种疫苗^[14],或如美国推荐的给予孕妇产前或产后以及新生儿密切接触者包括其他家庭成员、卫生保健人员等加强免疫^[15],可能对我国百日咳预防具有一定的借鉴意义。

此外,相关研究发现,百白破疫苗免疫或百日咳自然感染后形成的免疫具有自然消退的特点^[2,16],青少年在发病年龄分布中依然占有一定的比例^[17],而本研究则未见青少年病例,可能由于病例就医时对医院选择和病例症状不典型所致,而应采取主动监测可以准确了解当前百日咳发病人群的特点,并提供科学的预防控制措施。

参 考 文 献

[1] Zhang Y, Huang HT, Liu Y, et al. Incidence surveillance of

- pertussis based on community and analysis of its transmitted features in Tianjin [J]. Chin J Vacc Immun, 2011, 17 (3) : 209-211. (in Chinese)
- 张颖, 黄海涛, 刘勇, 等. 天津市社区人群百日咳发病监测及传播特征研究[J]. 中国疫苗和免疫, 2011, 17(3):209-211.
- [2] Mooi FR, Na VDM, de Melker HE. Pertussis resurgence: waning immunity and pathogen adaptation – two sides of the same coin [J]. Epidemiol Infect, 2013, 142(4):685-694.
- [3] 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.
- [4] Wang CQ, Zhu QR. Seroprevalence of *Bordetella pertussis* antibody in children and adolescents in China [J]. Pediatr Infect Dis J, 2011, 30(7):593-596.
- [5] Wang CQ, Zhu QR. Clinical characteristics of pertussis and no-pertussis in children and adolescents with chronic cough [J]. J Clin Pediatr, 2010, 28(6):542-544. (in Chinese)
- 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.
- [6] Wang ZG, Li YR, Hou TJ, et al. Appearance of macrolide-resistant *Bordetella pertussis* strains in China [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(10):5193-5194.
- [7] Wang ZG, Yang Y, Liu Y, et al. Comparative studies on different methods for laboratory diagnosis of pertussis [J]. Chin J Epidemiol, 2013, 34(10):1010-1012. (in Chinese)
- 王增国, 杨杨, 刘莹, 等. 百日咳实验室诊断方法的应用分析与比较[J]. 中华流行病学杂志, 2013, 34(10):1010-1012.
- [8] Sadoh AE, Oladokun RE. Re-emergence of diphtheria and pertussis: implications for Nigeria [J]. Vaccine, 2012, 30(50):7221-7228.
- [9] Tiwari T, Murphy TV, Moran J. Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC Guidelines [J]. MMWR Recomm Rep, 2005, 54(RR-14):1-16.
- [10] Huang HT, Li YC, Liu Y, et al. Transmitted features of family aggregation on pertussis in Tianjin [J]. Chin J Epidemiol, 2011, 32(8):843-844. (in Chinese)
- 黄海涛, 李永成, 刘勇, 等. 天津市百日咳家庭聚集性发病的传播特征研究[J]. 中华流行病学杂志, 2011, 32(8):843-844.
- [11] WHO. Vaccine preventable diseases: monitoring system [DB/OL]. 2013 Global Summary [cited 2013 Oct. 1]. http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/countries?countrycriteria%5Bcountry%5D%5B%5D=CHN&commit=OK.
- [12] Zhang Q, Zheng H, Liu M, et al. The seroepidemiology of immunoglobulin G antibodies against pertussis toxin in China: a cross sectional study [J]. BMC Infect Dis, 2012, 12:138.
- [13] Halperin BA, Halperin SA. The reemergence of pertussis and infant deaths: is it time to immunize pregnant women? [J]. Future Microbiol, 2011, 6(4):367-369.
- [14] Forsyth KD, Wirsing von Konig CH, Tan T, et al. Prevention of pertussis: recommendations derived from the second Global Pertussis Initiative roundtable meeting [J]. Vaccine, 2007, 25(14):2634-2642.
- [15] Murphy TV, Slade BA, Broder KR, et al. Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria among pregnant and postpartum women and their infants recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [J]. MMWR Recomm Rep, 2008, 57(RR-4):1-51.
- [16] Klein NP, Bartlett J, Rowhani-Rahbar A, et al. Waning protection after fifth dose of acellular pertussis vaccine in children [J]. N Engl J Med, 2012, 367(11):1012-1019.
- [17] Chiappini E, Stival A, Galli L, et al. Pertussis re-emergence in the post-vaccination era [J]. BMC Infect Dis, 2013, 13:151.

(收稿日期:2013-12-27)

(本文编辑:张林东)