

·综述·

全球百日咳防控面临的挑战

张梦¹ 吴丹² 李艺星² 郑徽² 尹遵栋² 梁晓峰³

¹山西医科大学公共卫生学院,太原 030001; ²中国疾病预防控制中心免疫规划中心,北京 100050; ³暨南大学康泰生物疫苗产业研究院/疾病预防控制研究院,广州 510632

通信作者:梁晓峰, Email:liangxf@jnu.edu.cn

【摘要】 百日咳是由百日咳鲍特菌引起的急性高传染性呼吸道疾病,是全球婴幼儿疾病和死亡的重要原因之一。自 1974 年全球逐步将百日咳疫苗纳入扩大免疫规划并维持着较高的疫苗覆盖率。近年来,越来越多的国家或地区百日咳发病率在保持多年低水平后呈上升趋势甚至出现暴发疫情,百日咳疾病负担被严重低估,防控面临诸多挑战。本文综述了全球百日咳的流行现状、百日咳再现的影响因素,以及防控面临的挑战,为百日咳的防控策略提供参考依据。

【关键词】 百日咳; 预防控制

基金项目:康泰生物医药发展基金;北京市自然科学基金-海淀原始创新联合基金(L202037)

Challenges to global pertussis prevention and control

Zhang Meng¹, Wu Dan², Li Yixing², Zheng Hui², Yin Zundong², Liang Xiaofeng³

¹School of Public Health, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; ²National Immunization Program, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China; ³Kangtai Biological Vaccine Industry Research Institute/Disease Prevention and Control Institute of Jinan University, Guangzhou 510632, China

Corresponding author: Liang Xiaofeng, Email: liangxf@jnu.edu.cn

【Abstract】 Pertussis is an acute, highly infectious respiratory disease caused by *Bordetella pertussis*, and is one of the leading causes of infant disease and death worldwide. The pertussis vaccine has been used in the expanded program on immunization globally since 1974 and the vaccination coverage remains high. In recent years, the pertussis incidence rate increased, even pertussis outbreaks occurred, in more and more countries or areas after years with low incidence level. The disease burden of pertussis has been seriously underestimated, and the prevention and control of pertussis is facing many challenges. This article reviews the epidemic status of pertussis worldwide, the factors affecting the reemergence of pertussis, and the challenges in the prevention and control to provide a reference for prevention and control of pertussis.

【Key words】 Pertussis; Prevention and control

Fund programs: Kangtai Biological Medicine Development Fund; Beijing Natural Science Foundation - Haidian Original Innovation Joint Fund Project (L202037)

百日咳是由百日咳鲍特菌(Bp)引起的急性高传染性呼吸道疾病,常表现为反复剧烈咳嗽,是全球婴幼儿疾病和死亡的重要原因之一^[1]。自 1974 年全球逐步将百日咳疫苗纳入扩大免疫规划(EPI),显著降低了百日咳疾病负担。然而从 20 世纪 90 年代开始,一些疫苗高覆盖率的国家百日咳发

病率在保持多年低水平后呈上升趋势,甚至出现暴发疫情,同时百日咳出现了新的流行病学特点,如青少年和成年人病例显著增加^[2-7]。本文综述了全球百日咳的流行现状和百日咳再现的影响因素,以及探讨现今全球百日咳防控面临的挑战,提出防控策略和建议。

DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20220825-00737

收稿日期 2022-08-25 本文编辑 斗智

引用格式:张梦,吴丹,李艺星,等.全球百日咳防控面临的挑战[J].中华流行病学杂志,2023,44(3): 491-497. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20220825-00737.

Zhang M, Wu D, Li YX, et al. Challenges to global pertussis prevention and control[J]. Chin J Epidemiol, 2023, 44(3): 491-497. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20220825-00737.



一、全球百日咳流行现状

1. 百日咳流行特点:自1974年全球实施EPI以来,百日咳疫苗接种率不断提高,百日咳发病率和死亡率大幅下降,非洲、东地中海、欧洲、美洲、东南亚、西太平洋地区百日咳报告发病率分别从1980年的116.88/10万、63.67/10万、17.08/10万、20.43/10万、37.77/10万、64.33/10万降至2021年的0.63/10万、0.89/10万、0.30/10万、0.65/10万、0.04/10万、0.58/10万^[8-9]。

全球范围内婴幼儿的百日咳疾病负担严重^[10]。但近年来,一些国家或地区青少年和成年人百日咳报告病例快速增加。2018年,欧盟报告≥15岁病例数占总病例数的62%;<1岁的婴儿发病率最高(44.4/10万),其次是10~14岁人群(22.0/10万)^[11]。2010~2020年,丹麦、英国、苏格兰、芬兰、德国、荷兰、挪威和瑞典8个国家百日咳发病率数据显示,>50岁成年人百日咳疾病负担增加,年均发病率居前3名的国家依次为挪威(26.1/10万)、荷兰(21.1/10万)和苏格兰(8.1/10万)^[12]。中国天津市通过2005~2014年连续10年的监测发现百日咳发病不再局限于婴幼儿,成年人已成为免疫规划时期新的高发人群^[13]。

百日咳传播模式发生转变,以婴幼儿传播给青少年和成年人为主转变为以青少年和成年人传播给婴幼儿为主^[1]。美国一项2006~2013年婴儿百日咳病例传染源的研究表明,超过66%的传染源是直系亲属,其中最常见的是兄弟姐妹(35.5%)、母亲(20.6%)和父亲(10.0%)^[14],澳大利亚2008~2012年的监测数据也表明,婴儿百日咳传染源最常见的是父母(38.5%)和兄弟姐妹(35.4%)^[15]。此外,家庭人数的增加或较大的家庭规模,会增加婴儿百日咳感染及发病风险。美国西班牙裔婴儿与非西班牙裔婴儿相比,报告百日咳发病率较高^[16]。2010~2012年美国波特兰<6月龄婴儿的百日咳流行特征分析表明,西班牙裔婴儿患百日咳的风险约是非西班牙裔婴儿的2.3倍;家庭人数>4人的婴儿患百日咳的风险是家庭人数≤4人婴儿的2.4倍^[17]。2014年美国加利福尼亚州<12月龄的婴儿中,与非西班牙裔的白种人相比,西班牙裔婴儿发病率最高($RR=1.7, 95\%CI: 1.5\sim 2.1$),非西班牙裔的亚洲/太平洋地区婴儿发病率最低($RR=0.4, 95\%CI: 0.3\sim 0.6$)^[18]。研究结果显示,西班牙裔婴儿发病率较高可能是由于西班牙裔的文化习俗或具有较大的家庭规模,使婴儿有更多的密切接触机会,从而增加了百日咳的感染风险^[17-20]。

2. 百日咳再现:百日咳疾病流行有自然周期性(2~5年),再现被定义为与同一地区先前的周期相比,出现比预期数量更多的病例^[9]。自20世纪90年代,美国^[2-3]、以色列^[4]、加拿大^[5]、英国^[6]和波兰^[7]等百日咳疫苗覆盖率高的国家,百日咳发病率呈现上升趋势,甚至出现暴发疫情,称之为百日咳再现。美国1980年报告1730例百日咳,之后百日咳报告病例数逐渐增加,2019年全国报告18617例;期间<1岁婴儿报告发病率最高,7~10岁儿童报告发病率呈明显上升趋势^[3]。2012年加拿大百日咳暴发,全国各年龄组

发病率均呈上升趋势,以<1岁(120.8/10万)和10~14岁(64.1/10万)年龄组发病率较高^[5]。2011年底英国百日咳发病率上升,主要影响青少年和成年人,2012年全国暴发疫情范围扩大到婴幼儿,<3月龄婴儿发病率由2008年101/10万上升至2012年258/10万^[6];2012年后病例数有所下降,但仍高于疫情暴发之前^[21]。

二、百日咳再现的影响因素

百日咳再现的可能影响因素包括无细胞百日咳疫苗(acellular pertussis vaccine,aPV)的转换,其免疫保护的效果减弱、Bp的基因变化、新实验室检测方法的应用和疾病认识提升等提高了百日咳疾病监测能力。

1. aPV免疫保护的效果减弱:出于对全细胞百日咳疫苗(whole-cell pertussis vaccine,wPV)接种后不良反应的考虑,美国和许多欧洲国家在20世纪90年代采用了aPV,日本在20世纪80年代开始使用aPV;在随后的几年中,aPV被证实具有良好的耐受性^[22]。百日咳再现引发了对疫苗诱导的效果和持久性的考虑。目前的aPV在预防临床症状方面表现良好,但不能防止Bp在鼻咽部定植或传播,也不会产生群体免疫^[23]。随时间推移,抗体水平逐渐降低,预防百日咳的保护作用也逐渐减弱。加拿大一项研究结果显示,aPV对2~3岁和8~9岁儿童的保护效果(vaccine effectiveness,VE)分别为92%(95%CI: 88%~95%)和90%(95%CI: 80%~95%),但在12~13岁儿童中VE迅速降至49%(95%CI: 2%~73%);VE在接种疫苗的最初10年内很高,但随后迅速下降^[24]。一项Meta分析显示接种最后1剂无细胞百白破疫苗(diphtheria, tetanus and acellular pertussis combined vaccine,DTaP)后,患百日咳的风险每年增加1.33(95%CI: 1.23~1.43)倍;假设疫苗效力为85%,预计只有10%的儿童接种最后1剂DTaP后的保护可持续8.5年^[25]。另一项Meta分析显示基础免疫的绝对VE为91%(95%CI: 87%~95%),每年下降9.6%,到18岁时仅为28%(95%CI: 27%~29%);加强免疫的相对VE为70%(95%CI: 54%~86%),每年下降45.3%^[26]。

相较wPV,接种aPV不良反应事件较少但效果和持久性较低^[27]。接种wPV 3~5年免疫力开始减弱,10~12年后无明显保护作用;aPV可降低婴幼儿出现百日咳重症和死亡的风险,但对预防感染和病原体传播影响可能较小,免疫持久性约为5年^[28-29]。Vickers等^[30]研究表明,接种aPV时≤4岁组百日咳发病率最高,在仅接种wPV或联合接种aPV/wPV时,5~9岁组发病率最高。Klein等^[31]在美国2010~2011年的百日咳暴发疫情中发现,在婴幼儿时期接种过4剂aPV的青少年患百日咳的风险是接种过4剂wPV青少年的5.63倍,在婴幼儿时期混合接种wPV和aPV的青少年患百日咳的风险是接种过4剂wPV青少年的3.77倍。

2. Bp的基因变化:百日咳再现可能与诱导保护性免疫的几种Bp表面相关蛋白的遗传变化有关,如百日咳毒素(pertussis toxin, Ptx)和黏附素(pertactin, Prn)^[32]。近年来,ptxP3菌株替代ptxP1菌株是一种全球现象,已在亚洲、欧

洲、北美洲和南美洲的 11 个国家检测出^[33]。ptxP3 菌株可能具有与感染相关的生物学特征,例如高 Ptx 生成量、加强在呼吸道的定植并导致百日咳流行,且与住院和死亡的发生率升高有关^[33-34]。意大利南部一项研究在 2014 年 6 月至 2016 年 8 月收集的 Bp 阳性样本中检测到 ptxA1-ptxP3-prn2 变异株等位基因谱,表明 ptxP3 变异株的产生可能会增加缺乏免疫力或免疫力不足儿童的疾病严重程度^[32]。

此外,自 21 世纪初期以来,美国、澳大利亚、新西兰等许多国家都检测到不表达功能性 Prn 蛋白的 Prn 缺失型菌株^[35]。Prn 缺失型菌株和 ptxP3 菌株的出现都可能是 aPV 诱导的选择压力的结果,在引入 aPV 之前,较少发现这些菌株^[32,36]。研究显示,接种≥1 剂 aPV 的病例感染 Prn 缺失型菌株率显著高于未接种 aPV 的病例 ($OR=2.2, 95\%CI: 1.3~4.0$)^[37]。有研究表明,婴幼儿中感染 Prn 菌株和 Prn 缺失型菌株的临床症状差异无统计学意义^[38-39],但 aPV 对 Prn 缺失型菌株的保护作用和持久性有待进一步研究。

大环内酯类抗生素是百日咳治疗和化学预防的首选药物^[40]。但 Bp 对大环内酯类药物耐药是中国北方地区的一个严重问题^[41-43]。此外,上海市开展的抗菌药物敏感性试验发现,携带 ptxP3/prn2/ptxC2 基因谱的菌株对大环内酯类抗生素敏感,而携带 ptxP1/prn1/ptxC1 基因谱的菌株表现出高耐药性(97.6%)^[44]。耐大环内酯类 Bp 的出现可能会成为全球公共卫生的威胁,使当前的全球百日咳流行病学特征进一步复杂化^[43]。

3. 百日咳监测能力提升:百日咳发病率的上升可能与近年来更为敏感的 PCR 在临床实践中广泛应用有关。快速诊断百日咳使病例识别和报告增加^[23]。加拿大多伦多在 2005 年引入新型、高灵敏度的 PCR 检测后,送检样本增加 6 倍,发病率增长 5 倍^[45]。在澳大利亚,经 PCR 确诊的百日咳报告比例从 2000 年 4 月至 2004 年 3 月期间的 16.3% 增加至 2010 年 4 月至 2011 年 3 月期间的 65.3%^[46]。马萨诸塞州是美国第一个定期开展血清学监测的州,1994 年其青少年和成年人的百日咳发病率约是美国其他地区的 13 倍^[28]。中国天津市、济南市和开封市等开展的医院哨点监测发现,百日咳发病水平被严重低估,青少年和成年人病例显著增多^[47]。中国山东省^[48-49]、广东省^[50]和天津市^[51]等制定当地的百日咳监测方案或开展百日咳专题调查,明确病例定义及分类、应用 PCR 和 PT-IgG 抗体检测方法、规范百日咳病例的报告管理并提高医务人员对百日咳诊断和报告意识,提高了百日咳监测的灵敏度,可能导致监测地区百日咳发病率上升。

三、百日咳防控面临的挑战

1. 疫苗及其免疫接种:百日咳再现给全球百日咳防控带来很大的挑战。除维持婴幼儿百日咳疫苗高覆盖率,一些国家如美国、澳大利亚和加拿大等修订百日咳疫苗接种计划,为青少年和成年人提供破伤风类毒素、降低抗原含量的白喉类毒素和无细胞百日咳联合疫苗(tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis, Tdap)进行

免疫;此外,如美国、阿根廷、以色列和新西兰等国家推荐在孕妇中实施接种 Tdap,以保护新生儿和未接种疫苗的婴儿;另外,美国、法国、德国和澳大利亚等国家推荐对新生儿密切接触者接种百日咳疫苗的“蚕茧策略”^[9]。

(1) 婴幼儿免疫接种:及时接种率和覆盖率不足会影响百日咳防控。2015 年 WHO 推荐所有国家都应尽早和及时完成常规免疫:首剂安排在 6~8 周龄,6 月龄前完成 3 剂,国家和地区层面达到 90% 以上的覆盖率^[9]。尽管第 1 剂百白破疫苗覆盖率在全球范围内极高(2017 年为 90%),但不同国家或地区间差异很大,覆盖率在 49%~99% 之间,可能会导致百日咳散发甚至暴发^[23]。2021 年,全球有 1820 万婴儿未接种第 1 剂百白破疫苗,有 680 万婴儿未完成全程接种,这些婴儿超过 60% 生活在安哥拉、巴西、印度和缅甸等国家^[52]。各国或地区应采取措施,增加疫苗接种服务的可及性,提高及时接种率并维持高水平覆盖率。

(2) 青少年/成年人/孕妇免疫接种:瑞典一项研究显示接种 DTaP 的 7~8 岁儿童百日咳发病率增加,表明疫苗诱导的保护作用减弱,建议在 5~7 岁接种加强剂^[53]。加拿大建议在儿童 2、4、6 月龄进行基础免疫,在 18 月龄、4~6 岁、14~16 岁加强免疫;若成年人未接种过百日咳疫苗,应接种 1 剂 Tdap^[5]。截至 2020 年 8 月,欧盟已有 8 个国家实施了孕产妇免疫接种计划,5 个国家的免疫接种计划包含对≥18 岁人群至少接种 1 剂 aPV^[11]。2009 年中国天津市对人群百日咳免疫状况进行监测,发现学龄前儿童免疫水平低、青少年和成年人感染比例高,建议将免疫程序里 6 岁接种的白破疫苗替换为 DTaP^[54]。目前中国尚无青少年/成年人用百日咳疫苗。

研究发现妊娠期进行 aPV 免疫接种的安全性和有效性较好,应予以推广^[55-58]。加拿大国家免疫咨询委员会建议孕产妇在妊娠 27~32 周接种 Tdap^[59],但尚未在全国范围内全面实施^[24]。

尽管一些发达国家已推荐实施“蚕茧策略”,但要实现高覆盖率却充满挑战,且“蚕茧策略”不是有效控制婴幼儿百日咳的独立干预措施,即使为婴幼儿所有的密切接触者都接种百日咳疫苗,婴幼儿仍有可能接触到社区中的百日咳感染者^[18, 60]。2011 年全球 17 个国家的 37 位专家提出全球百日咳计划(Global Pertussis Initiative, GPI)建议将孕期接种疫苗作为主要策略,相对于“蚕茧策略”更具有安全性、有效性高和成本效益等优势^[61]。

2. 新型疫苗的研发:未来需要研发免疫力持久、可以预防 Bp 感染和传播的新型疫苗。目前百日咳外膜囊泡疫苗和含新型抗原/佐剂疫苗等大多数新型候选疫苗仍处于临床试验前的早期阶段^[62]。健康成年人的鼻腔百日咳减毒活疫苗 BPZE1 正处于Ⅱ期临床试验阶段^[63],其上市前在不同年龄组人群中的安全性、免疫原性和预防 Bp 感染的效力方面仍有待观察^[64]。

3. 疾病监测有待完善:

(1) 监测方式有待完善:不同国家的监测数据难以比

较,因其监测病例定义、诊断方法、报告标准有所不同,大多数国家百日咳监测依赖于法定报告和实验室报告,被认为低估了百日咳疾病负担^[65]。2010~2012年天津市开展的社区主动监测显示社区百日咳年发病率为23.52/10万,是同期医院报告的16.22倍,医院被动监测并不能真实反映百日咳发病情况^[66]。东南亚联盟的10个国家均通过基于人口的被动监测开展百日咳法定报告,百日咳疫苗接种程序和疫苗接种率存在很大差异,目前没有可靠的数据来估计这些被动监测系统对百日咳的漏报程度,真正的疾病负担仍不清楚^[67]。自2002年以来,包括阿根廷、巴西和智利等南美洲国家报告百日咳病例增加,尽管免疫接种计划和覆盖率相似,但国家间报告的发病率差异大,可能原因是其病例管理、监测基础设施和医护人员诊断能力存在差异,凸显加强监测和提升诊断能力的必要性^[68~69]。

(2)百日咳诊断能力有待提升:百日咳临床症状的不典型增加了百日咳临床诊断难度。百日咳典型病程分为卡他期、痉咳期和恢复期3个阶段。临床严重程度会因年龄、疫苗接种史、既往感染史或抗生素治疗而具有差异;典型特征多见于未接种百日咳疫苗的学龄前及学龄期儿童;未免疫接种的婴幼儿可能表现不典型,如仅有呼吸暂停而不出现咳嗽;青少年和成年人百日咳患者可能因百日咳疫苗既往接种残留的免疫力使临床特征不典型,常表现为轻微或持续性咳嗽^[70]。百日咳是青少年和成年人咳嗽超过2周的常见原因,但此种疾病认识和诊断意识低可能会导致漏诊漏报^[5]。此外,距接种疫苗或既往感染的时间越长,感染的严重程度会增加^[65]。不同国家的诊断标准不尽相同,但未充分结合以上因素对临床症状的影响^[71~73],因此需要考虑修订或完善现行的百日咳病例定义和分类。

百日咳不同病程阶段的表现不同,Bp分离培养、PCR和血清学等检测方法的灵敏度也有所差异:①分离培养的特异度高,是病原学检测的金标准,咳嗽出现2周内采样进行培养的阳性率较高;2周后灵敏度降低,尤其是在大年龄儿童、青少年和成年人以及接受抗菌治疗的患者中^[28,74]。且分离培养易受多种因素影响,如采样方法、送样和实验室条件等,不易实施。②PCR检测快速、灵敏度和特异度较高,但应在咳嗽发作3周内进行,4周后鼻咽部细菌DNA数量迅速下降,会增加假阴性结果的风险;PCR检测程序、灵敏度和特异度在不同实验室之间可能有很大差异;美国CDC建议将PCR和细菌分离培养联合使用,而不是作为替代选择^[74]。③血清学检测对于疾病后期的诊断更有用,样本采集的最佳时间是咳嗽发作后2~8周,此时的抗体滴度最高,但诊断标准尚未统一^[75];血清学检测不建议在婴儿中进行,其免疫系统不成熟易受母传抗体的干扰,也不适用于在1年内接种过百日咳疫苗的患者,因为不能区分抗体是由于疫苗还是感染引起的^[76]。因此,诊断百日咳不能只依赖于一种检测方法,而应根据临床情况综合使用不同检测方法。GPI建议按不同年龄段(0~3月龄、4月龄至9岁、≥10岁)制定诊断标准及实验室检测方法,提高百日咳报告的敏感性

和特异性,可在所有年龄组中识别病例,更好地控制百日咳^[77]。

四、结论和建议

百日咳再现、婴幼儿百日咳疾病负担重是对现有疫苗效果和免疫规划程序的挑战。从长远来看,有效控制所有年龄组的百日咳需改进或开发更优的疫苗,从而诱导强大和持久的免疫反应,但其开发和许可需要较长时间。在此期间,百日咳防控工作应继续针对重症风险较高的婴幼儿,使婴幼儿尽早、及时完成常规免疫。同时,百日咳的防控需提高各年龄段人群的免疫力,因此应根据当地流行病学特征和成本效果,考虑对学龄儿童、青少年和成年人加强免疫以减少患病风险或对婴幼儿的传播。孕期接种在保护母亲和婴幼儿方面显示出很大的前景,应支持妇幼医院和公共卫生部门鼓励孕妇及时接种Tdap,并在随访期间评估接种情况和效果。“蚕茧策略”可作为辅助手段,降低受种者和婴幼儿感染百日咳的风险。

常规免疫接种的高覆盖率是预防百日咳的基础条件,强化免疫是补充手段,而完善的疾病加强监测是监测疾病负担和评估免疫接种影响的保障。保持及时和高质量的监测有助于确定疾病的新发展趋势,包括监测Bp演变、aPV效果和百日咳防控策略的影响,特别是孕期免疫接种的影响,以制定指导公共卫生政策及疾病防控的策略^[19]。尽管百日咳报告病例数很多,但百日咳疾病负担仍可能被严重低估。青少年和成年人病例的低估主要与病例非典型症状和缺乏实验室检测有关。因此,在优化和实施免疫策略的同时引入强有力的监测措施,围绕病例开展主动监测,加强青少年和成年人病例的监测和报告。提高监测系统的敏感性、及时性和完整性需要加快修订百日咳诊断标准,建立统一的百日咳监测病例定义、实验室检测方法和标准,同时加强医疗机构相关知识的培训,以提高百日咳确诊率和报告率。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 中华预防医学会,中华预防医学会疫苗与免疫分会.中国百日咳行动计划专家共识[J].中华流行病学杂志,2021,42(6):955~965. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20210308-00186.
Chinese Preventive Medicine Association, Vaccine and Immunology Branch of Chinese Preventive Medicine Association. Expert consensus on the China Pertussis Initiative[J]. Chin J Epidemiol, 2021, 42(6):955~965. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210308-00186.
- [2] Rohani P, Drake JM. The decline and resurgence of pertussis in the US[J]. Epidemics, 2011, 3(3/4):183~188. DOI:10.1016/j.epidem.2011.10.001.
- [3] Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance and reporting[EB/OL]. (2022-08-04) [2022-08-17]. <https://www.cdc.gov/pertussis/surv-reporting.html>.
- [4] Moerman L, Leventhal A, Slater PE, et al. The re-emergence of pertussis in Israel[J]. Isr Med Assoc J, 2006, 8(5):308~311.
- [5] Government of Canada. Pertussis (whooping cough): for health professionals[EB/OL]. (2020-01-07) [2021-12-23]. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/>

- [6] immunization/vaccine-preventable-diseases/pertussis-whooping-cough/health-professionals.html.
- [7] Amirthalingam G. Strategies to control pertussis in infants [J]. Arch Dis Child, 2013, 98(7): 552-555. DOI: 10.1136/archdischild-2012-302968.
- [8] Gzyl A, Augustynowicz E, Rabczenko D, et al. Pertussis in Poland[J]. Int J Epidemiol, 2004, 33(2): 358-365. DOI: 10.1093/ije/dyh012.
- [9] World Health Organization. Pertussis reported cases and incidence[EB/OL]. (2022-03-01) [2022-03-17]. <https://immunizationdata.who.int/pages/incidence/pertussis.html?CODE=amr>.
- [10] WHO. Pertussis vaccines: WHO position paper, August 2015--Recommendations[J]. Vaccine, 2016, 34(12): 1423-1425. DOI:10.1016/j.vaccine.2015.10.136.
- [11] Tan TN, Dalby T, Forsyth K, et al. Pertussis across the globe: recent epidemiologic trends from 2000 to 2013[J]. Pediatr Infect Dis J, 2015, 34(9):e222-232. DOI:10.1097/inf.0000000000000795.
- [12] European Centre for Disease Prevention and Control. Pertussis-Annual Epidemiological Report for 2018[EB/OL]. (2020-09-25) [2022-04-12]. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/pertussis-annual-epidemiological-report-2018>.
- [13] Bahar E, Shamarina D, Sergerie Y, et al. Descriptive overview of pertussis epidemiology among older adults in Europe during 2010-2020[J]. Infect Dis Ther, 2022, 11(5):1821-1838. DOI:10.1007/s40121-022-00668-y.
- [14] 黄海涛, 高志刚, 刘勇, 等. 天津市 2005-2014 年成年人百日咳流行特征及相关因素分析[J]. 中华流行病学杂志, 2016, 37(5):678-681. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.05.018.
- [15] Huang HT, Gao ZG, Liu Y, et al. Epidemiology of pertussis in adults and related factors in Tianjin, 2005-2014[J]. Chin J Epidemiol, 2016, 37(5):678-681. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.05.018.
- [16] Skoff TH, Kenyon C, Cocoros N, et al. Sources of infant pertussis infection in the United States[J]. Pediatrics, 2015, 136(4):635-641. DOI:10.1542/peds.2015-1120.
- [17] Bertilone C, Wallace T, Selvev LA. Finding the 'who' in whooping cough: vaccinated siblings are important pertussis sources in infants 6 months of age and under[J]. Commun Dis Intell Q Rep, 2014, 38(3):E195-200.
- [18] Tanaka M, Vitek CR, Pascual FB, et al. Trends in pertussis among infants in the United States, 1980-1999[J]. JAMA, 2003, 290(22): 2968-2975. DOI: 10.1001/jama. 290.22. 2968.
- [19] Levri KM, Reynolds L, Liko J, et al. Risk factors for pertussis among Hispanic infants: metropolitan Portland, Oregon, 2010-2012[J]. Pediatr Infect Dis J, 2016, 35(5): 488-493. DOI:10.1097/inf.0000000000001061.
- [20] Winter K, Glaser C, Watt J, et al. Pertussis epidemic-California, 2014[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2014, 63(48):1129-1132.
- [21] Skoff TH, Hadler S, Hariri S. The epidemiology of nationally reported pertussis in the United States, 2000-2016[J]. Clin Infect Dis, 2019, 68(10): 1634-1640. DOI:10.1093/cid/ciy757.
- [22] Winter K, Harriman K. Risk markers for pertussis among infants <4 months of age: understanding the Hispanic disparity[J]. Pediatr Infect Dis J, 2018, 37(2): 126-131. DOI:10.1097/inf.0000000000001707.
- [23] Sealey KL, Belcher T, Preston A. *Bordetella pertussis* epidemiology and evolution in the light of pertussis resurgence[J]. Infect Genet Evol, 2016, 40:136-143. DOI: 10.1016/j.meegid.2016.02.032.
- [24] Burdin N, Handy LK, Plotkin SA. What is wrong with pertussis vaccine immunity? The problem of waning effectiveness of pertussis vaccines[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2017, 9(12): a029454. DOI: 10.1101/cshperspect.a029454.
- [25] Esposito S, Stefanelli P, Fry NK, et al. Pertussis prevention: reasons for resurgence, and differences in the current acellular pertussis vaccines[J]. Front Immunol, 2019, 10: 1344. DOI:10.3389/fimmu.2019.01344.
- [26] Crowcroft NS, Schwartz KL, Chen C, et al. Pertussis vaccine effectiveness in a frequency matched population-based case-control Canadian immunization research Network study in Ontario, Canada 2009-2015[J]. Vaccine, 2019, 37(19): 2617-2623. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.02.047.
- [27] McGirr A, Fisman DN. Duration of pertussis immunity after DTaP immunization: a meta-analysis[J]. Pediatrics, 2015, 135(2):331-343. DOI:10.1542/peds.2014-1729.
- [28] Chit A, Zivaripiran H, Shin T, et al. Acellular pertussis vaccines effectiveness over time: a systematic review, meta-analysis and modeling study[J]. PLoS One, 2018, 13(6):e0197970. DOI:10.1371/journal.pone.0197970.
- [29] Witt MA, Arias L, Katz PH, et al. Reduced risk of pertussis among persons ever vaccinated with whole cell pertussis vaccine compared to recipients of acellular pertussis vaccines in a large US cohort[J]. Clin Infect Dis, 2013, 56(9):1248-1254. DOI:10.1093/cid/cit046.
- [30] Halperin SA. The control of pertussis--2007 and beyond [J]. N Engl J Med, 2007, 356(2): 110-113. DOI: 10.1056/NEJMmp068288.
- [31] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1200850.
- [32] Vickers D, Ross AG, Mainar-Jaime RC, et al. Whole-cell and acellular pertussis vaccination programs and rates of pertussis among infants and young children[J]. Can Med Assoc J, 2006, 175(10): 1213-1217. DOI: 10.1503/cmaj.051637.
- [33] Klein NP, Bartlett J, Fireman B, et al. Comparative effectiveness of acellular versus whole-cell pertussis vaccines in teenagers[J]. Pediatrics, 2013, 131(6): e1716-1722. DOI:10.1542/peds.2012-3836.
- [34] Loconsole D, de Robertis AL, Morea A, et al. Resurgence of pertussis and emergence of the *Ptxp3* toxin promoter Allele in South Italy[J]. Pediatr Infect Dis J, 2018, 37(5): e126-131. DOI:10.1097/inf.0000000000001804.
- [35] Mooi FR, van Loo IHM, van Gent M, et al. *Bordetella pertussis* strains with increased toxin production associated with pertussis resurgence[J]. Emerg Infect Dis, 2009, 15(8):1206-1213. DOI:10.3201/eid1508.081511.
- [36] Saedi S, Safarchi A, Noofeli M, et al. Genome diversity and evolutionary characteristics of clinical isolates of *Bordetella pertussis* circulating in Iran[J]. Iran J Microbiol, 2020, 12(1):1-10.
- [37] Martin SW, Pawloski L, Williams M, et al. Pertactin-negative *Bordetella pertussis* strains: evidence

- for a possible selective advantage[J]. Clin Infect Dis, 2015, 60(2):223-227. DOI:10.1093/cid/ciu788.
- [38] Vodzak J, Queenan AM, Souder E, et al. Clinical manifestations and molecular characterization of Pertactin-deficient and Pertactin-producing *Bordetella pertussis* in children, Philadelphia 2007-2014[J]. Clin Infect Dis, 2017, 64(1):60-66. DOI:10.1093/cid/ciw632.
- [39] Bodilis H, Guiso N. Virulence of pertactin-negative *Bordetella pertussis* isolates from infants, France[J]. Emerg Infect Dis, 2013, 19(3): 471-474. DOI: 10.3201/1903.121475.
- [40] Souder E, Vodzak J, Evangelista AT, et al. Antimicrobial susceptibility and molecular detection of Pertactin-producing and Pertactin-deficient *Bordetella pertussis*[J]. Pediatr Infect Dis J, 2017, 36(1):119-121. DOI: 10.1097/inf.0000000000001366.
- [41] 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0138941.
- [42] 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): 0825-830. DOI: 10.1111/1469-0691.12671.
- [43] Xu Z, Wang ZG, Luan Y, et al. Genomic epidemiology of erythromycin-resistant *Bordetella pertussis* in China. Emerg Microbes Infect, 2019, 8(1): 461-470. DOI: 10.1080/22221751.2019.1587315.
- [44] Fu P, Wang CQ, Tian H, et al. *Bordetella pertussis* infection in infants and young children in Shanghai, China, 2016-2017: clinical features, genotype variations of antigenic genes and macrolides resistance[J]. Pediatr Infect Dis J, 2019, 38(4): 370-376. DOI: 10.1097/inf.0000000000002160.
- [45] Fisman DN, Tang P, Hauck T, et al. Pertussis resurgence in Toronto, Canada: a population-based study including test-incidence feedback modeling[J]. BMC Public Health, 2011, 11:694. DOI:10.1186/1471-2458-11-694.
- [46] Kaczmarek MC, Valenti L, Kelly HA, et al. Sevenfold rise in likelihood of pertussis test requests in a stable set of Australian general practice encounters, 2000-2011[J]. Med J Aust, 2013, 198(11): 624-628. DOI: 10.5694/mja13.10044.
- [47] 黄海涛, 张颖. 中国百日咳的监测现状及其流行特征[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(22): 1685-1688. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2017.22.002.
- Huang HT, Zhang Y. Surveillance status and epidemic characteristics of pertussis in China[J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2017, 32(22): 1685-1688. DOI: 10.3760/cma.j. issn.2095-428X.2017.22.002.
- [48] 刘铁诚, 宋凯军, 张先慧, 等. 2005-2015年济南百日咳流行状况[J]. 中华预防医学杂志, 2017, 51(9):858-860. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2017.09.017.
- Liu TC, Song KJ, Zhang XH, et al. Epidemiological analysis of pertussis in Jinan, 2005-2015[J]. Chin J Prev Med, 2017, 51(9): 858-860. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0253-9624. 2017.09.017.
- [49] 窦璇, 吕静静, 冯蕾, 等. 2018年山东省二级及以上医疗机构百日咳病原学和血清学诊断能力调查[J]. 中华预防医学杂志, 2021, 55(6): 727-731. DOI: 10.3760/cma. j. cn112150-20210316-00255.
- Dou X, Lyu JJ, Feng L, et al. Analysis of capability to pertussis etiology and serological diagnosis for Grade II and III medical institutions in Shandong Province in 2018[J]. Chin J Prev Med, 2021, 55(6): 727-731. DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20210316-00255.
- [50] 刘美真, 彭晓放, 张薇, 等. 2018年广东省人群百日咳毒素 IgG抗体水平调查[J]. 华南预防医学, 2022, 48(2):210-213.
- Liu MZ, Peng XF, Zhang W, et al. Investigation on the IgG antibody level of pertussis toxin in population of Guangdong, 2018[J]. South China J Prev Med, 2022, 48(2): 210-213.
- [51] 黄海涛, 高志刚, 丁亚兴, 等. 天津市百日咳监测体系介绍及其运行效果的评估[J]. 中国当代儿科杂志, 2019, 21(3): 218-222. DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2019.03.006.
- Huang HT, Gao ZG, Ding YX, et al. Introduction of pertussis surveillance system and evaluation of its operational effect in Tianjin[J]. Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(3): 218-222. DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2019.03.006.
- [52] World Health Organization. Immunization coverage[EB/OL]. (2022-07-14) [2022-09-24]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>.
- [53] Gustafsson L, Hessel L, Storsaeter J, et al. Long-term follow-up of Swedish children vaccinated with acellular pertussis vaccines at 3, 5, and 12 months of age indicates the need for a booster dose at 5 to 7 years of age[J]. Pediatrics, 2006, 118(3): 978-984. DOI: 10.1542/peds.2005-2746.
- [54] 黄海涛, 张颖, 刘勇, 等. 天津市2009年百日咳免疫状况监测及影响因素分析[J]. 中国疫苗和免疫, 2010, 16(6): 536-540. DOI:10.19914/j.cjvi.2010.06.019.
- Huang HT, Zhang Y, Liu Y, et al. Surveillance and analysis the immunity status and risk factors of pertussis in Tianjin Municipal in 2009[J]. Chin J Vaccin Immun, 2010, 16(6):536-540. DOI:10.19914/j.cjvi.2010.06.019.
- [55] Donegan K, King B, Bryan P. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK:observational study [J]. BMJ, 2014, 349:g4219. DOI:10.1136/bmj.g4219.
- Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study[J]. Lancet, 2014, 384(9953): 1521-1528. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)60686-3.
- [56] Winter K, Cherry JD, Harriman K. Effectiveness of prenatal tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination on pertussis severity in infants[J]. Clin Infect Dis, 2017, 64(1):9-14. DOI:10.1093/cid/ciw633.
- Friedrich F, Valadão MC, Brum M, et al. Impact of maternal dTpa vaccination on the incidence of pertussis in young infants[J]. PLoS One, 2020, 15(1):e0228022. DOI: 10.1371/journal.pone.0228022.
- [57] Brophy J, Baclic O, Tunis MC. Summary of the NACI update on immunization in pregnancy with tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and reduced acellular pertussis (Tdap) vaccine[J]. Can Commun Dis Rep, 2018, 44(3/4):91-94. DOI:10.14745/ccdr.v44i34a04.
- [58] Healy CM, RENCH MA, Wootton SH, et al. Evaluation of the impact of a pertussis cocooning program on infant pertussis infection[J]. Pediatr Infect Dis J, 2015, 34(1): 22-26. DOI:10.1097/inf.0000000000000486.
- [59] Forsyth K, Plotkin S, Tan TN, et al. Strategies to decrease pertussis transmission to infants[J]. Pediatrics, 2015, 135(6):e1475-1482. DOI:10.1542/peds.2014-3925.
- [60] Chasaide CN, Mills KHG. Next-generation pertussis vaccines based on the induction of protective T cells in the respiratory tract[J]. Vaccines (Basel), 2020, 8(4):621. DOI:10.3390/vaccines8040621.
- Clinicaltrials. Gov. Study of BPZE1 intranasal pertussis vaccine (Administered Via VaxiNator(TM)), Prime + Boost, in Healthy Adults[EB/OL]. (2020-07-09) [2022-09-18]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/>

- record/NCT03942406.
- [64] Locht C. Is there a potential for novel, nasal pertussis vaccines[J]. Expert Rev Vaccines, 2021, 20(4): 415-423. DOI:10.1080/14760584.2021.1899823.
- [65] Crowcroft NS, Pebody RG. Recent developments in pertussis[J]. Lancet, 2006, 367(9526): 1926-1936. DOI: 10.1016/s0140-6736(06)68848-x.
- [66] 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.
- [67] Thisyakorn U, Tantawichien T, Thisyakorn C, et al. Pertussis in the association of Southeast Asian Nations: epidemiology and challenges[J]. Int J Infect Dis, 2019, 87: 75-83. DOI:10.1016/j.ijid.2019.07.016.
- [68] Falleiros Arlant LH, de Colsa A, Flores D, et al. Pertussis in Latin America: epidemiology and control strategies[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2014, 12(10): 1265-1275. DOI:10.1586/14787210.2014.948846.
- [69] Pinell-Mcnamara VA, Acosta AM, Pedreira MC, et al. Expanding pertussis epidemiology in 6 Latin America countries through the Latin American pertussis project[J]. Emerg Infect Dis, 2017, 23(13): S94-100. DOI: 10.3201/eid2313.170457.
- [70] 吴丹遐, 陈强, 申昆玲. 百日咳的临床研究进展[J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(9): 897-902. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2016.09.021.
- Wu DX, Chen Q, Shen KL. Recent progress in clinical research on pertussis[J]. Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(9): 897-902. DOI: 10.7499/j. issn. 1008-8830.2016.
- [71] 09.021. 中华人民共和国卫生部. WS 274-2007 百日咳诊断标准 [EB/OL]. (2007-10-15) [2022-01-03]. <https://icdc.chinacdc.cn/zcfgyzbz/bz/202112/P020211202501377944593.pdf>.
- [72] Blain A, Skoff T, Cassiday P, et al. Chapter 10:pertussis [EB/OL]. (2021-06-03) [2022-01-03]. <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt10-pertussis.html>.
- [73] Australian Government. Pertussis (whooping cough) - Surveillance case definition [EB/OL]. (2022-01-01) [2022-01-03]. <https://www.health.gov.au/resources/publications/pertussis-whooping-cough-surveillance-case-definition>.
- [74] Roush S, Beal B, McGee L, et al. Chapter 22:laboratory support for the surveillance of vaccine-preventable diseases [EB/OL]. (2021-06-03) [2022-01-03]. <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt22-lab-support.html>.
- [75] Centers for Disease Control and Prevention. Specimen collection and diagnostic testing [EB/OL]. (2019-11-18) [2021-12-23]. <https://www.cdc.gov/pertussis/clinical/diagnostic-testing/diagnosis-confirmation.html>.
- [76] World Health Organization. Laboratory Manual for the diagnosis of whooping cough caused by bordetella pertussis/bordetella parapertussis: update 2014 [EB/OL]. [2022-01-04]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/127891>.
- [77] Cherry JD, Tan TN, Von König CHW, et al. Clinical definitions of pertussis: summary of a global pertussis initiative roundtable meeting, February 2011[J]. Clin Infect Dis, 2012, 54(12): 1756-1764. DOI: 10.1093/cid/cis302.

读者·作者·编者

本刊常用缩略语

本刊对以下较为熟悉的一些常用医学词汇将允许直接用缩写,即在文章中第一次出现时,可以不标注中文和英文全称。

<i>OR</i>	比值比	<i>HBcAg</i>	乙型肝炎核心抗原
<i>RR</i>	相对危险度	<i>HBeAg</i>	乙型肝炎e抗原
<i>CI</i>	可信区间	<i>HBsAg</i>	乙型肝炎表面抗原
<i>P_n</i>	第 <i>n</i> 百分位数	<i>抗-HBs</i>	乙型肝炎表面抗体
AIDS	艾滋病	<i>抗-HBc</i>	乙型肝炎核心抗体
HIV	艾滋病病毒	<i>抗-HBe</i>	乙型肝炎e抗体
MSM	男男性行为者	<i>ALT</i>	丙氨酸氨基转移酶
STD	性传播疾病	<i>AST</i>	天冬氨酸氨基转移酶
DNA	脱氧核糖核酸	<i>HPV</i>	人乳头瘤病毒
RNA	核糖核酸	<i>DBP</i>	舒张压
PCR	聚合酶链式反应	<i>SBP</i>	收缩压
RT-PCR	反转录聚合酶链式反应	<i>BMI</i>	体质指数
<i>Ct</i> 值	每个反应管内荧光信号达到设定的阈值时所经历的循环数	<i>MS</i>	代谢综合征
PAGE	聚丙烯酰胺凝胶电泳	<i>FPG</i>	空腹血糖
PFGE	脉冲场凝胶电泳	<i>HDL-C</i>	高密度脂蛋白胆固醇
ELISA	酶联免疫吸附试验	<i>LDL-C</i>	低密度脂蛋白胆固醇
<i>A</i> 值	吸光度值	<i>TC</i>	总胆固醇
GMT	几何平均滴度	<i>TG</i>	甘油三酯
HBV	乙型肝炎病毒	<i>CDC</i>	疾病预防控制中心
HCV	丙型肝炎病毒	<i>WHO</i>	世界卫生组织
HEV	戊型肝炎病毒		