

· 标准与规范 ·

中国百日咳诊疗与预防指南(2024 版)

中华医学会感染病学分会儿科感染学组 国家卫生健康委能力建设和继续教育
儿科专委会感染组 中国临床实践指南联盟方法学专委会 国家儿童医学中心(上海)
国家传染病医学中心

通信作者:曾玫,复旦大学附属儿科医院感染传染科 国家儿童医学中心(上海),上海
200032, Email: zengmeigao@aliyun.com; 邵祝军, 中国疾病预防控制中心传染病预防
控制所, 北京 102206, Email: shaozhujun@icdc.cn; 张文宏, 复旦大学附属华山医院感染科
国家传染病医学中心, 上海 200040, Email: zhangwenhong@fudan.edu.cn; 夏君, 宁波诺丁汉
大学 GRADE 中心, 宁波 315100, Email: jun.xia3@nottingham.ac.uk

【摘要】 百日咳再现是全球性的公共卫生问题, 2018—2022 年我国国内百日咳报告发病率接近
20 世纪 80 年代末的报告水平。实际上, 我国的百日咳发病率被严重低估, 主要因为国内尚未全面建
立百日咳主动监测工作, 不典型百日咳病例在临床上容易被漏诊, 许多医疗机构未开展百日咳的实
验室诊断; 同时, 我国还面临百日咳鲍特菌对一线抗菌药物大环内酯类高度耐药的临床问题。为了更好
地指导和规范我国百日咳病例的临床诊疗、监测和防控工作, 由感染病学、流行病学、免疫规划及指南
方法学专家组成指南制订小组, 从实践角度提出有关百日咳诊断、治疗、预防, 尤其是疫苗免疫策略的
12 个临床问题, 经过研究问题构建、证据检索和综合、证据评价以及证据到推荐意见讨论, 制订推荐
意见和实施建议, 为从事百日咳诊疗和防控的临床医师、微生物实验室专业人员、医院感染控制专业
人员以及公共卫生领域从事传染病防控和免疫规划的专业人员提供参考。

【关键词】 百日咳; 诊断; 治疗; 预防; 疫苗接种

基金项目: 上海市第六轮加强公共卫生建设三年行动计划 (GWVI-2.1.2)

实践指南注册: 国际指南协作网 (本指南注册网址: <https://guidelines.ebmportal.com/clinical-practice-guideline-diagnosis-treatment-and-prevention-pertussis>)

Guidelines for diagnosis and management and prevention of pertussis of China (2024 edition)

Pediatric Infection Group, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Infection
Group, Pediatric Expert Committee of National Health Commission Capacity Building and Continuing
Education; China Clinical Practice Guidelines Alliance Methodology Committee; National Children's
Medical Center (Shanghai); National Medical Center for Infectious Diseases

Corresponding authors: Zeng Mei, Department of Infectious Disease, Children's Hospital of Fudan
University, National Children's Medical Center (Shanghai), Shanghai 200032, China, Email:
zengmeigao@aliyun.com; Shao Zhujun, Institute for Communicable Disease Prevention and Control,
Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China, Email: shaozhujun@icdc.cn;
Zhang Wenhong, Department of Infectious Diseases, Huashan Hospital, Fudan University, National
Medical Center for Infectious Diseases, Shanghai 200040, China, Email: zhangwenhong@fudan.edu.cn;
Xia Jun, GRADE Centre, University of Nottingham Ningbo, Ningbo 315100, China, Email: jun.

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20240124-00179

收稿日期 2024-01-24 本文编辑 朱冬冬

引用本文: 中华医学会感染病学分会儿科感染学组, 国家卫生健康委能力建设和继续教育儿科专委会
感染组, 中国临床实践指南联盟方法学专委会, 等. 中国百日咳诊疗与预防指南 (2024 版) [J]. 中华医学
杂志, 2024, 104(15): 1258-1279. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20240124-00179.



xia3@nottingham.ac.uk

【Abstract】 Pertussis re-emergence is a global public health concern. The reported incidence of pertussis in China from 2018 to 2022 was comparable to that in the late 1980s. In fact, the incidence of pertussis is still significantly underestimated in China, owing to a lack of comprehensive active pertussis surveillance, missed diagnosis of atypical pertussis cases, and the fact that many medical institutions do not perform pertussis laboratory diagnosis. Meanwhile, China is also faced with the clinical issue that *Bordetella pertussis* is highly resistant to first-line macrolide treatment. To better guide and standardize the clinical diagnosis, treatment, monitoring, prevention and control of pertussis cases in China, a multidisciplinary guideline development group comprised of experts in infectious diseases, epidemiology, immunization planning and guideline methodology proposed 12 clinical issues related to the diagnosis, treatment and prevention, especially vaccine immunization strategies from a practical perspective. Through research question construction, evidence retrieval and synthesis, evidence appraisal and evidence-to-decision discussion, recommendations and implementation suggestions were formulated to provide references for clinical physicians engaged in the diagnosis and management of pertussis, microbiological laboratory professionals, hospital infection control professionals, and public health professionals involved in infectious disease prevention, control and immunization planning.

【Key words】 Whooping cough; Diagnosis; Treatment; Prevention; Vaccination

Fund program: Shanghai Municipal Sixth Round Three-Year Action Plan for Strengthening the Construction of the Public Health System (GWVI-2.1.2)

Practice guideline registration: Guidelines International Network (Registration website of this guide: <https://guidelines.ebmportal.com/clinical-practice-guideline-diagnosis-treatment-and-prevention-pertussis>)

百日咳是由百日咳鲍特菌引起的急性呼吸道传染病。我国于 1978 年将含全细胞百日咳疫苗 (whole-cell pertussis, wP) 的百日咳白喉破伤风联合疫苗 (diphtheria, tetanus and whole-cell pertussis combined vaccine, DTwP) 纳入儿童免疫规划后,百日咳的发病率大幅降低。2007 年开始逐步使用含无细胞百日咳疫苗 (acellular pertussis, aP) 的百日咳白喉破伤风联合疫苗 (diphtheria, tetanus and acellular pertussis combined vaccine, DTaP), 2013 年全部使用 DTaP, 3 剂次百白破疫苗报告接种率持续保持在 99% 以上^[1-2]。自 20 世纪 80 年代,部分疫苗高覆盖率的发达国家报道“百日咳再现”,我国 2011 年后也出现这一公共卫生问题^[3-4]。2018 至 2022 年中国百日咳发病率为 0.32~2.71/10 万, <1 岁婴儿占比 52.40%, 5~9 岁儿童占比 13.01%, ≥10 岁的儿童及成人占比 2.49%^[4-5]。欧盟国家 2018 年百日咳患病人数中, ≥15 岁的占比 62%, <1 岁的婴儿仅占约 10%^[6]。我国青少年和成人百日咳患者由于症状不典型,发病率被严重低估^[7-9]。

百日咳再现的原因复杂,包括医务人员对百日咳知晓关注度的提高、症状监测敏感度的提高、聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction, PCR) 等检测技术的应用、自然感染和疫苗接种均不能诱导终生免疫和菌株变异等^[10-11];同时,我国还存在百

日咳鲍特菌耐药率高的问题^[12]。2017 年国内发起“中国百日咳行动计划”,对进一步推动我国百日咳防控提出技术建议和应对策略^[13]。为解决我国关于百日咳诊断、治疗、预防尤其是疫苗免疫策略的一系列优先问题,并规范临床和免疫接种实践,中华医学会感染病分会儿科感染学组、中国疾病预防控制中心 (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 传染病预防控制所、国家儿童医学中心 (上海)、国家传染病医学中心联合国内领域专家于 2022 年发起制订我国百日咳诊疗和预防实践指南。

第一部分:方法学

一、指南制订小组成员

指南制订小组 (Guideline Development Group, GDG) 成员由 GDG 主席推选,由全国 39 位与传染病诊治和预防相关的传染病、儿科重症医学专业、临床微生物学、传染病流行病学、免疫规划专家组成。根据国际指南协作网 (Guideline International Network, GIN) 所列原则, GDG 成员的利益冲突用标准结构化表格收集和评估。所有 GDG 成员声明不存在个人潜在的财务和专业利益冲突,并被批准全程参加指南的制订。中国临床实践指南联盟提供方法学和系统评价技术支持。本临床实践指南



(Clinical Practice Guideline, CPG) 已在 GIN 网站注册。

二、指南制订方法

该 CPG 根据世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 推荐的流程制订, 使用推荐分级的评价、制定与评估 (grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE) 方法制作, 借助 GRADE Pro 工具 (网址: www.gradepro.org) 构建“证据概要表”和“证据到决策”的框架, 总结系统评价的结果, 以制订临床推荐意见^[14]。本指南针对临床问题进行系统评价, 并使用 GRADE 方法根据证据体的偏倚风险、不一致性、间接性、不精确性和发表偏倚, 将证据质量 (也称为证据把握度) 分为高、中、低和极低 4 个水平^[14]。证据质量是制订最终推荐意见的考虑因素, 同时考虑医学干预的利弊平衡、利益相关者的价值观和偏好、成本效益、可接受性和可行性。推荐意见分为强推荐和弱推荐 (或有条件推荐)。医学干预的利弊差别越大, 证据质量越高、价值观念与偏好越清晰越趋同、成本效益越小, 则越应该考虑强推荐; 反之则应考虑弱推荐 (或有条件推荐)^[15]。在做出强推荐时, 使用“推荐”来陈述, 而做出弱推荐 (或有条件推荐) 时, 使用“建议”来陈述推荐意见。

此外, GDG 认为: 虽然个别临床问题重要, 但是不适合应用常规的证据质量评级的方法来评价。对于这类问题 GDG 形成基于专家共识的推荐意见, 即良好实践主张 (good practice statement, GPS) 的方式表达。

GDG 通过讨论确定了 12 个重要的临床问题, 利用人群、干预、比较、结果 (population, intervention, comparator, outcomes, PICO) 格式将 8 个问题转化为研究问题, 然后开展系统评价, 该指南共制作了 8 个系统评价。10 位 GDG 核心专家与方法学专家和系统评价团队进行了 3 次线上讨论, 全面回顾和详细评估每个 PICO 问题的研究证据, 通过讨论 (为主) 和投票 (为辅) 对推荐意见达成共识, 初步形成推荐意见。推荐意见初稿通过问卷投票的方式提交给 39 位专家组成员进行审阅和评议, 全体 GDG 就推荐意见及其实施建议达成共识。每 1 条推荐意见需获取至少 80% 的支持票即为通过。

三、证据整合

系统评价团队于 2022 年 3 月系统全面地检索了中国知网、万方数据库、中国生物医学文献数据

库、维普资讯网、PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library 数据库, 同时人工检索相关系统评价中纳入的研究, 以及 GDG 成员进一步补充的关键研究 (已发表或未发表), 检索时间为数据库建立之日至 2022 年 10 月, 以最终确认符合纳入标准的研究。2023 年 6 月进行了最后一次文献检索和更新。

系统评价员两人一组独立进行文献筛查和数据提取, 若遇分歧, 则由第三位系统评价员协助解决。采用 Cochrane 偏倚风险评估工具 (risk of bias tool, 1.0 版) 对纳入的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 进行偏倚风险评价^[16]; 采用纽卡斯尔-渥太华量表 (Newcastle-Ottawa scale, NOS) 对纳入的观察性研究 (队列研究) 进行偏倚风险评价^[17]; 采用美国国立卫生研究院针对自身前后对照研究的偏倚风险评估工具^[18], 对此类研究进行偏倚风险评价。

默认使用 RevMan 5.3 软件采用固定效应模型进行荟萃分析, 但针对非对照单臂研究, 则使用 R 4.0.2 软件 (meta 包) 采用随机效应模型进行数据合并。二分类结局的效应值采用风险比 (risk ratio, RR) 及其 95% 置信区间 (confidence interval, CI); 连续性结局的效应值采用均值差 (mean deviation, MD) 及其 95% CI。进行荟萃分析前, 充分考虑研究间的临床和方法学异质性, 针对不能整合的研究结果进行描述性分析。当 χ^2 检验 $P < 0.1$ 且 $I^2 > 50\%$, 则认为荟萃分析结果的差异有统计学意义, 需进行亚组分析, 探索潜在异质性的来源。

本指南的检索策略、纳入研究筛查流程图、纳入研究基线特征表、数据分析结果-森林图等相关具体信息, 可登录网址 (<http://www.guidance.org.cn/index.php/guidelinewhoopingcough2024/news/>) 进行查看。

四、指南目标使用人群

本指南的使用人群是从事百日咳诊疗相关的临床医师、微生物实验室专业人员和医院感染控制专业人员, 以及公共卫生领域从事传染病防控和免疫规划的专业人员。

第二部分: 指南提出的问题及推荐意见

问题 1: 哪些病例应接受百日咳的实验室病原学检测?

推荐意见 1: 百日咳疑似病例或者临床诊断病



例应尽可能进行实验室病原学检测,对于百日咳病例的精准诊治和防控以及监测具有重要意义;同时,早期诊断和治疗可以提高百日咳的防治效果。(GPS,强推荐)

实施建议: GDG 提出以下临床诊断标准:(1)疑似病例符合以下任意一项标准:①咳嗽病例具有以下百日咳典型咳嗽的特征之一:阵发性痉挛性咳嗽、咳嗽末吸气相回声、咳嗽后呕吐;②婴幼儿阵发性痉挛性咳嗽或者呼吸暂停发作,伴有外周血白细胞计数增多和淋巴细胞比例增多(高于参考值上限)的病例;③咳嗽 ≥ 2 周,且不伴发热,无其他特定病因可以解释的病例。(2)临床诊断病例符合以下任意一项标准:①临床表现符合疑似病例之一,且与实验室确诊病例有明确的流行病学关联(与首发或者继发病例发病间隔 5~21 d);②咳嗽 ≥ 2 周的病例同时具有上述 3 种典型百日咳的咳嗽性状;③婴幼儿咳嗽的同时具有上述 3 种典型百日咳的咳嗽症状,且外周血白细胞和淋巴细胞增多。

文献回顾:百日咳典型咳嗽症状是病例诊断的重要标准之一。中国 CDC (2007 年)、WHO (2018 年)、美国 CDC (2020 年)、欧洲 CDC (2018 年)、澳大利亚卫生部(2014 年)发布的百日咳监测方案中,都将咳嗽 ≥ 2 周并伴有阵发性痉挛性咳嗽、咳嗽末吸气相回声、咳嗽后呕吐症状之一作为临床病例诊断的标准之一^[19-23]。WHO、美国和欧洲 CDC 及我国均将呼吸暂停发作作为临床诊断百日咳病例(主要是婴儿,美国则不限于婴儿)的标准之一。但是,以上 4 种百日咳典型症状也见于非百日咳病例中^[24-27]。我国近年来报道的儿童百日咳确诊病例中,78.4%~97.9%的患儿表现有阵发性痉挛性咳嗽,24.7%~60.9%有咳嗽末吸气相回声,26.5%~69.2%有咳嗽后呕吐,28.1%~44.1%(见于小婴儿)有呼吸暂停^[26, 28-32]。1 项系统综述的结果显示,阵发性痉挛性咳嗽、咳嗽后呕吐、咳嗽末吸气相回声对于成人和儿童百日咳病例诊断的灵敏度分别为 88% 和 75%、35% 和 55%、17% 和 43%,特异度分别为 26% 和 47%、80% 和 66%、82% 和 84%^[33]。伊朗 1 项研究显示,6~14 岁学龄期儿童中,咳嗽 ≥ 2 周,伴有 1 种、2 种或 3 种典型百日咳的咳嗽症状(WHO 病例定义标准)的患儿,PCR 确诊的灵敏度和特异度分别为 95.2% 和 15.0%、81.0% 和 60.3%、9.5% 和 91.2%^[24]。

欧美、澳大利亚将符合临床标准且有流行病学接触史的病例视为临床诊断病例,我国则视为疑似

病例。2020 年美国 CDC 将咳嗽持续任意时间长、咳嗽具有一种百日咳典型症状且接触过实验室确诊病例的患者也视为临床诊断病例。国内的研究也显示:咳嗽 ≥ 2 周并不适合作为百日咳临床诊断标准之一。国内研究报道了 193 例细菌培养或荧光定量 PCR 检测确诊的百日咳儿童病例中有 151 例咳嗽 < 2 周,133 例具有至少一种典型百日咳样咳嗽;另有 42 例咳嗽 > 2 周,但缺乏典型百日咳的咳嗽症状^[32]。上海^[28]、浙江^[30]研究均报道了咳嗽 < 2 周的病例约占百日咳确诊病例的 36%。

此外,我国 2007 版百日咳诊断标准将疑似病例同时有外周血白细胞计数及淋巴细胞比例明显增高作为临床诊断的百日咳病例^[19]。白细胞和淋巴细胞数量增多与细菌分泌的百日咳毒素数量有关,一般见于婴幼儿病例。白细胞和淋巴细胞在疾病早期升高,阵发性咳嗽期达到峰值,而年长儿、青少年和成人这一特征并不明显^[25, 34]。外周血白细胞计数及淋巴细胞明显增高可以高度提示百日咳,但其临床诊断价值与检测时机、病程和患者年龄有关,而且也可见于非百日咳病例中^[35-36]。国内上海^[28]、重庆^[29]、浙江^[30]报道的百日咳病例在确诊时或者住院期间,有 34.7%~90.7%的病例有外周血白细胞增多症,61.7%~73.7%有淋巴细胞增多症。

推荐理由:开展实验室检测对于病例报告的准确性、病例早期诊断、不典型病例诊断尤其是接种过疫苗的儿童、青少年和成人病例很重要。GDG 一致建议在我国百日咳病例被大大低估和漏报的现况下,百日咳疑似病例和临床诊断病例应尽可能在条件具备的医院接受实验室检测,提高我国百日咳诊治和防控水平。早期诊断有助于早期起始有效的抗感染治疗,百日咳患者在发病 7 d 内接受有效抗菌药物治疗可以减轻咳嗽症状^[37]、2 周内尤其是 7 d 内治疗可以缩短咳嗽时间^[38],发病 2 周内治疗可以明显减少继发传播^[37, 39-40],接受敏感抗菌药物治疗可以减少肺炎并发症^[38]、有可能降低 3 月龄以下小婴儿百日咳病例的病死率^[41]。

问题 2:推荐临床采用哪些实验室诊断方法用于确诊百日咳病例?

推荐意见 2:符合以下任意一项病原学或者血清学检测结果,即可确诊百日咳:(1)从呼吸道标本中分离出百日咳鲍特菌;(2)从呼吸道标本检测出百日咳鲍特菌核酸;(3)单份百日咳毒素(Pertussis toxin, PT)IgG 抗体浓度(滴度)大于说明书用于诊断急性感染的推荐阈值,适用于接种含百日咳成分



疫苗 1 年后的儿童、青少年和成人病例;(4)恢复期血清 PT-IgG 水平比急性期 ≥ 4 倍,适用回顾性诊断。(GPS, 强推荐)

实施建议:有条件的医院尽可能常规开展百日咳鲍特菌的 PCR 检测和(或)细菌培养,加强百日咳病例的早期诊断和治疗。PCR 检测快速,灵敏度、特异度和阴性预测值均较高,操作更简便,而且适用于接受抗菌药物治疗的患者,应优先在二级以上医疗机构推广应用。细菌培养条件要求高、操作繁琐且耗时较长、敏感度较低、对微生物实验室诊断技术有特殊要求,不能满足百日咳临床快速诊断需求,但特异度、阳性预测值高,可以获得药敏结果,指导抗菌药物合理选用。血清学抗体检测结果用于确诊时,需要考虑病程以及个体疫苗接种时间的影响,用于诊断急性感染的阈值范围需要标准化,在临床实际操作中,恢复期血清很难采到双份血清,也无法及时诊断百日咳,实际应用价值不及病原学检测。

文献回顾:2 项中国研究,其中北京的研究基于 406 例符合临床诊断标准的百日咳患儿的检测结果分析显示,细菌培养和荧光定量 PCR 检测的灵敏度分别为 27.1% 和 51.5%,特异度分别为 79.0% 和 59.0%^[32]。河北的研究基于 94 例符合临床诊断标准的百日咳患儿的检测结果分析显示,细菌培养和 PCR 检测的敏感度分别为 61.70% 和 86.17%,特异度分别为 92.96% 和 71.83%;不符合临床诊断标准的 71 例患儿中,5 例细菌培养阳性,20 例 PCR 阳性^[42]。WHO、美国 CDC 和欧洲 CDC 均将从咳嗽患者临床标本中分离出百日咳鲍特菌或 PCR 检测出百日咳鲍特菌作为百日咳的实验室确诊依据^[20, 43-44]。

WHO^[20]和欧洲 CDC^[44]还将血清 PT 抗体检测作为确诊百日咳的依据,但是有一定条件的限制。WHO 推荐血清 PT-IgG 升高可用于确诊百日咳,但是适用于 ≥ 11 岁且 1 年内未接种过百日咳疫苗的患者,同时还强调 PT-IgG 抗体的单次测定需要使用 WHO 百日咳人血清标准品(06/140)和 WHO 百日咳抗血清标准品(06/142)进行标定。欧洲 CDC 也建议将血清学方法检测 PT-IgG 水平用于百日咳的实验室诊断,对于咳嗽 $\geq 2 \sim 3$ 周的百日咳病例诊断最有效,尤其对于年长儿、青少年和成人更为适用^[44]。一般采用酶联免疫吸附法(ELISA)或多重免疫测定法(multiplex immunoassays, MIA),PT-IgG 抗体水平为 100 U/ml 或 125 U/ml 可作为 1 年内近

期感染的临界值,介于 50~100 U/ml 可作为过去几年内感染的临界值。丹麦、荷兰和英国等研究表明,血清 PT-IgG 抗体单次临界值在 60~75 U/ml 时,诊断百日咳现症感染的灵敏度和特异度最佳^[44]。我国天津 1 项研究显示,260 例临床诊断的百日咳病例同时采集了鼻咽拭子和血标本,鼻咽拭子 PCR 阳性率为 50.76%;血清 PT-IgG 阳性率为 58.46% (PT-IgG 浓度 > 80 U/ml 者为近期感染, > 30 U/ml 为阳性;PT-IgM 浓度 > 14 U/ml 为阳性),阳性病例的病程 $[M(Q_1, Q_3)]$ 为 21(15, 30)d,血清 PT-IgM 阳性率为 17.59%,阳性病例的病程为 6(5, 16)d;血清 PT-IgG 抗体和鼻咽拭子 PCR 核酸检测的一致率为 20%^[45]。

WHO^[20]和美国 CDC^[43]推荐,咳嗽 2 周以内的患者,实验室诊断首选细菌培养法(最好于抗菌药物使用前检测,检出率可达 60%)和 PCR 法;尽管 PCR 法对咳嗽 3 周之后的患者的检出率开始下降,但对于咳嗽 2~4 周的患者,仍首选 PCR 法,辅以血清学方法。咳嗽 4~12 周的患者,首选血清学方法,主要检测血清 PT-IgG 抗体。血清学方法对于婴儿及 1 年内接种过含百日咳成分疫苗的病例检测意义不大,不能区分婴儿体内的母传抗体和接种疫苗诱导的抗体,推荐适用于 3 岁以上儿童(1 年内未接种过含百日咳成分疫苗)、青少年和成人病例。

推荐理由:基于国际权威组织制订的百日咳实验室诊断标准和国内研究,PCR 核酸检测用于百日咳诊断的灵敏度高且快速,在医院实验室容易开展。因此,GDG 一致认为我国应将 PCR 核酸检测和百日咳鲍特菌培养用于百日咳病例的实验室确诊。血清抗体检测不能区分母传抗体、近期疫苗接种或者既往感染产生的抗体,临床需要结合病例的临床症状和病程、疫苗接种史进行专业分析解读,双份血清抗体检测不能满足百日咳及时诊断的需要,同时不能区分近期疫苗接种产生的抗体滴度升高,因此血清学诊断在临床实际应用中受限,不作为优先推荐。

问题 3:如何采集呼吸道标本用于检测百日咳鲍特菌?

推荐意见 3:采集呼吸道标本检测百日咳鲍特菌,优先推荐采集鼻咽拭子,其次鼻咽吸取液。(GPS, 强推荐)

实施建议:(1)对于鼻咽拭子,推荐使用涤纶、人造丝或者植绒拭子。若用于细菌培养,如果不能立即接种平板,则将鼻咽拭子置于 Regan-Lowe 运



送培养基中,保存温度为 2~8℃,应在 24 h 内运送至实验室;若仅用于 PCR 检测,则将鼻咽拭子置于无菌容器中(干或者含通用转运液),冻存于-20℃及以下温度。(2)对于鼻咽吸取液,无菌吸取至少 0.5 ml 样品于防渗漏的无菌塑料管中,若 72 h 内可运送至实验室,则置于 2~8℃保存,否则冻存于-20℃及以下的温度。

文献回顾:有 2 项研究探讨了呼吸道标本种类对百日咳鲍特菌的分离培养的影响:1 项美国研究显示,鼻咽拭子的百日咳鲍特菌分离阳性率为 95%,而咽拭子的阳性率仅为 44%(相应的鼻咽拭子皆为阳性)^[46];另 1 项克罗地亚的研究显示,鼻咽拭子和鼻咽吸取液的百日咳鲍特菌分离阳性率皆为 73.9%,而咽拭子仅为 17.0%(相应的鼻咽拭子皆为阳性)^[47]。有 1 项研究专门探讨了不同材料的拭子(藻酸钙、涤纶和植绒)采集鼻咽部样品后对百日咳鲍特菌的分离培养和 PCR 的影响,发现藻酸钙拭子会抑制 PCR 反应,而 3 种材料的拭子都可用于百日咳鲍特菌的分离培养,并发现含炭的 Amies 运送液效果差^[48]。1 项研究比较不同运输温度(分别为-20、4、25 和 35℃)和运输介质[Regan-Lowe 运送培养基、Regan-Lowe 及半强度琼脂运送培养基、添加 α-酮戊二酸、林可霉素和山莨菪碱的缓冲炭酵母提取物琼脂(BCYEαLA)运送培养基]对百日咳鲍特菌存活情况的影响,结果显示 4℃时使用 Regan-Lowe 运送培养基运输百日咳鲍特菌存活率最高^[49]。另 1 项研究显示,与 4 和-20℃相比,存储于-70℃悬浮液中的百日咳鲍特菌存活率更高^[50]。

WHO 关于百日咳(2018 版)采样标本的推荐:咳嗽 4 周内,使用无菌的涤纶、人造丝或植绒拭子尽量采集双份鼻咽拭子(可使用鼻咽吸取液),一份用于细菌培养,另一份用于 PCR 检测。用于培养者需立即接种平板或者将鼻咽拭子放入 Regan-Lowe 运送培养基中(勿使用 Amies 或者通用运送液),室温放置,于 24 h 内送至实验室进行接种;仅用于 PCR 检测者则将鼻咽拭子置于无菌容器中(干或含通用转运液)转运至实验室;咳嗽 4~12 周内,则收集血清标本,用于抗体的检测^[20]。美国 CDC 推荐:使用涤纶、人造丝或者植绒拭子,无菌采集鼻咽拭子后,若用于细菌培养,置于 Regan-Lowe 运送培养基或含炭的 Amies 运送管中,保存温度为 2~8℃,并于 24~72 h 内运送;若仅用于 PCR 检测,则将鼻咽拭子置于无菌容器中(干或者含通用转运液),置于-20℃及以下冻存^[51]。对于鼻咽吸取液,无菌吸取

至少 0.5 ml 样品,置于防渗漏的无菌塑料管中,2~8℃保存,在 72 h 内运送至实验室,否则于-20℃及以下冻存。

推荐理由:GDG 推荐采集鼻咽拭子和鼻咽液用于百日咳鲍特菌检测,鼻咽拭子采集方便,优先推荐。鼻咽拭子用涤纶、人造丝或植绒拭子,与 WHO 和美国 CDC 推荐相一致,标本保存温度以美国 CDC 为准,因为其推荐与大多数的研究结果一致。

问题 4:阿奇霉素用于经验治疗百日咳是否优于红霉素或克拉霉素?

推荐意见 4:在百日咳经验性治疗时,相对于红霉素和克拉霉素,GDG 建议优先选用阿奇霉素。(低把握度证据,弱推荐)

实施建议:(1)经验治疗应充分考虑到当地流行的百日咳鲍特菌的耐药趋势,已有的研究证据均基于临床分离菌株对大环内酯类敏感的前提。从我国百日咳患者体内分离的百日咳鲍特菌菌株对大环内酯类药物耐药率已高达 70%~100%^[52-53]。国内 1 项研究显示,61 例细菌培养阳性的百日咳患儿接受大环内酯药物治疗(接受红霉素治疗的有 50 例,疗程 14 d;接受阿奇霉素治疗的有 11 例,初始治疗 5 d 后停药 4 d,再序贯治疗 3~5 d),对于大环内酯类敏感菌(30 株)和耐药菌(31 株)感染的百日咳患儿,治疗后 7 d 细菌清除率分别为 33.3% 和 3.2%;治疗后 14 d 细菌清除率分别为 80.0% 和 22.6%^[54]。因此,建议有条件的医院经验使用抗菌药物治疗前后开展百日咳鲍特菌培养和药物敏感试验检测,若分离株对大环内酯类药物耐药,或者流行病学关联病例的分离株明确对大环内酯类药物耐药,不推荐选用任何一种大环内酯类药物。考虑到抗菌药物治疗的重要目标之一是清除细菌,减少继发传播^[55-56],因此,阿奇霉素治疗敏感菌的疗程需结合治疗 5 d 后细菌培养复查的结果,以决定是否需第 2 个疗程序贯治疗,从而达到细菌清除的目标。(2)阿奇霉素、红霉素、克拉霉素的治疗剂量和疗程参照国家卫健委印发的《百日咳诊疗方案(2023 版)》^[57]。

证据总结:共纳入 1 项 RCT 研究^[58]、1 项非 RCT 研究^[59]。1 项 RCT 研究纳入 477 例美国和加拿大百日咳病例(114 例细菌培养确诊为百日咳,52 例经 PCR 和血清学检查确诊为百日咳,311 例符合百日咳疑似病例的定义),年龄 6 个月~16 岁,干预组 239 例使用阿奇霉素进行治疗(第 1 天口服,剂量为



10 mg·kg⁻¹·d⁻¹;第2~5天口服,剂量为5 mg·kg⁻¹·d⁻¹,疗程共5 d),对照组238例使用红霉素进行治疗(口服,剂量为40 mg·kg⁻¹·d⁻¹,疗程共10 d)。结果显示,两组在治疗结束时,细菌培养结果阳性的患儿体内细菌均得以清除,组间差异无统计学意义($n=106$, $RR=1$, $95\%CI: 0.96\sim 1.04$, 低把握度证据);治疗结束1周后,两组细菌复阳率为0($95\%CI: 0\sim 7\%$)。实验室确诊的病例在治疗结束后,患儿咳嗽相关症状的患病率均有所下降,组间差异无统计学意义。干预组和对照组的阵发性痉挛性咳嗽症状发生率分别为67.5%和66.3%($n=106$, $RR=1.03$, $95\%CI: 0.79\sim 1.34$, 低把握度证据),呕吐发生率分别为30.0%和24.4%($n=106$, $RR=1.23$, $95\%CI: 0.66\sim 2.30$, 低把握度证据),呼吸暂停/发绀发生率分别为28.8%和25.6%($n=106$, $RR=1.07$, $95\%CI: 0.58\sim 1.99$, 低把握度证据),痉挛性咳嗽发生率分别为41.3%和48.8%($n=106$, $RR=0.85$, $95\%CI: 0.56\sim 1.29$, 低把握度证据)。阿奇霉素组不良事件的发生风险低于红霉素组($RR=0.38$; $95\%CI: 0.19\sim 0.75$),其中胃肠道不良事件风险减低54%($n=477$, $RR=0.46$, $95\%CI: 0.34\sim 0.62$, 中等把握度证据)。阿奇霉素治疗组的服药依从性优于红霉素组,两组患儿完成所有治疗剂量的比例分别为90%和50%^[58]。

1项日本非RCT研究纳入17例确诊病例,年龄0~13岁(<1岁的有10例),8例接受阿奇霉素治疗[口服,10 mg·kg⁻¹·d⁻¹,疗程5 d,发病后(14.1±3.3)d开始用药],9例接受克拉霉素治疗[口服,10 mg·kg⁻¹·d⁻¹,疗程7 d,发病后(11.8±7.2)d开始用药],每例患者与既往红霉素治疗(口服,40~50 mg·kg⁻¹·d⁻¹,疗程14 d)的对照组进行1:2匹配(按照年龄、性别、疫苗接种史、服药时病程),结果显示:治疗结束1周后,阿奇霉素组和红霉素组的细菌清除率分别为100%和81%,克拉霉素组和红霉素组的细菌清除率分别为100%和89%,而且治疗2周后均无细菌复阳,红霉素组在治疗2周后均未检测到细菌^[59]。该研究显示,百日咳患儿接受5 d阿奇霉素或7 d克拉霉素治疗的预期效果等效于甚至优于14 d红霉素治疗。

其他因素:阿奇霉素在中国的临床应用范围较广,虽然缺少阿奇霉素和克拉霉素的对照研究,但由于其半衰期长、疗程短,且胃肠道不良反应的风险低,患儿服药依从性好,从家长和患儿的接受度、服药依从性考虑,阿奇霉素优于红霉素和克拉霉素,尤其是中国儿科医师和患儿家长更倾向于选择阿奇霉素(专家意见)。虽然未纳入经济成本效益

的比较,但从全疗程治疗费用和服药不良反应相关的额外就诊来看,和对照组相比,阿奇霉素治疗组对医疗资源的消耗可能更低(专家意见)。此外,阿奇霉素优先推荐应用于新生儿,克拉霉素不推荐应用于新生儿^[55]。

推荐理由:GDG根据临床研究证据分析认为阿奇霉素组疗程短,不良事件发生风险较低,在疗效相当的前提下比红霉素和克拉霉素更有优势,尤其为患儿带来的获益更明显。此外,阿奇霉素在中国的应用范围较广、可接受度以及患儿服药依从性均可能更优。综合分析,GDG认为阿奇霉素的临床应用比其他对照药物更具优势。

问题5: 对大环内酯类药物耐药的百日咳患者,或者大环内酯类药物经验性治疗无效的患者,如何选择和推荐抗菌药物?

推荐意见5: (1)对大环内酯类药物耐药的百日咳患者,或者大环内酯类药物经验性治疗无效的患者,2月龄以上儿童和成人首选复方磺胺甲噁唑(磺胺甲噁唑+甲氧苄啶)治疗(低把握度证据,强推荐);2月龄及以下婴儿建议选用头孢哌酮舒巴坦或哌拉西林他唑巴坦治疗,左氧氟沙星可以作为成人患者的替代选择。(极低把握度证据,有条件推荐)

(2)复方磺胺甲噁唑的治疗剂量和疗程参照国家卫生健康委印发的《百日咳诊疗方案(2023版)》^[57]: ≥2月龄儿童,磺胺甲噁唑每次20 mg/kg,甲氧苄啶每次4 mg/kg;成人磺胺甲噁唑800 mg/次,甲氧苄啶160 mg/次,1次/(12 h),疗程均为14 d。其他替代抗菌药物的剂量按照药物说明书的常规推荐剂量,疗程10~14 d。

实施建议:(1)复方磺胺甲噁唑可引起肝、肾功能损害,治疗期间或结束后,监测尿常规及肝、肾功能,服药期间多饮水,以防结晶尿的发生,必要时可服用碱化尿液的药物。同时需注意是否诱发粒细胞减少、血小板减少,注意监测外周血细胞计数。(2)注意复方磺胺甲噁唑的禁忌证,包括:对磺胺甲噁唑与甲氧苄啶过敏者、巨幼红细胞性贫血患者、妊娠期及哺乳期妇女、<2个月的婴儿、重度肝、肾功能损害者。(3)葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症患者慎用,大剂量使用可能诱发溶血^[60]。

证据总结:共纳入1项RCT研究和4项观察性研究^[54, 61-64]。1项尼日利亚RCT研究比较了44例确诊为百日咳的患儿(年龄0~10岁)分别接受复方磺胺甲噁唑和四环素治疗7 d后的效果,结果显示:与



使用四环素的患儿相比,每 1 000 例接受复方磺胺甲噁唑治疗的患儿中,症状改善($n=66$, $RR=1.13$, $95\%CI: 0.70\sim1.83$)的患儿可能平均增加 61 例($95\%CI$:减少 141 例~增加 391 例);每 1 000 例接受复方磺胺甲噁唑治疗的患者中,症状恶化($n=66$, $RR=0.53$, $95\%CI: 0.10\sim2.70$)的患儿可能平均减少 55 例($95\%CI$:减少 106 例~增加 200 例);若阵咳发作 7 d 内用药,每 1 000 例接受复方磺胺甲噁唑治疗的患儿中,可能平均减少 66 例($95\%CI$:减少 129 例~增加 276 例)症状恶化($n=47$, $RR=0.54$, $95\%CI: 0.10\sim2.93$)的患儿;每 1 000 例接受复方磺胺甲噁唑治疗的患儿中可能平均增加 194 例($95\%CI$:减少 76 例~增加 709 例)症状改善($n=47$, $RR=1.51$, $95\%CI: 0.80\sim2.86$)的患儿^[61]。以上结果均来自低把握度证据。

其他文献回顾:1 项美国研究比较了 50 例百日咳确诊患儿(年龄 2 月龄~9 岁,平均 17 月龄)在痉挛性咳嗽期接受氨苄西林、氯霉素、土霉素、红霉素(口服至少 7 d)和不接受治疗的效果(每组入组观察 10 例病例),这 4 种药物在体外对百日咳鲍特菌具有抗菌活性,其中红霉素优于其他抗菌药物。结果显示:4 种抗菌药物对百日咳患儿的病程影响的差异无统计学意义,红霉素、土霉素、氯霉素治疗组患儿细菌培养持续阳性的平均时长分别为 0.6、2.7 和 3.4 d;其中 2 例接受氯霉素治疗的患儿、1 例接受红霉素治疗的患儿和 1 例接受土霉素治疗的患儿,在停药后 1~7 d 内细菌培养复阳,未治疗组和氨苄西林治疗组患儿细菌培养持续阳性平均时长分别为 11.3 和 17.8 d^[62]。

1 项德国研究比较了 55 例(年龄 9 月龄~11 岁,平均 3 岁)细菌培养确诊为百日咳的患儿接受红霉素(28 例)和复方磺胺甲噁唑(27 例)治疗 2 周的效果。结果显示:红霉素治疗组和复方磺胺甲噁唑治疗组的细菌培养转阴率分别为 100.0% 和 96.3% (1 例未转阴性的患儿呕吐明显,可能影响药物疗效),差异无统计学意义^[63]。

2 项中国研究比较了百日咳确诊患儿接受大环内酯类药物和 β -内酰胺类药物治疗 2 周的疗效。其中 1 项回顾性研究分析了 2016 年浙江地区 126 例百日咳患儿(≤ 6 月龄的患儿占 69.8%),在咳嗽症状持续第 3~60 (17.1 ± 10.3) d 时分离出百日咳鲍特菌。98 例(72.1%)患儿在细菌培养前已接受大环内酯类药物治疗,药敏结果显示 95 株(75.4%)

对大环内酯类药物高度耐药[最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)很高,50% MIC(MIC_{50})和 90% MIC(MIC_{90})均 >256 mg/L],复方磺胺甲噁唑、氨苄西林、氨苄西林舒巴坦、头孢呋辛、头孢曲松、头孢哌酮舒巴坦、哌拉西林或哌拉西林他唑巴坦的 MIC_{90} 分别为 0.38、0.25、0.19、12.00、0.19、0.05 和 <0.02 mg/L。在仅使用头孢哌酮舒巴坦($n=21$)或哌拉西林他唑巴坦($n=11$)一种抗菌药物治疗的患儿中,93.8%(30/32)的患儿临床症状改善;96.0%(24/25)的患儿在治疗 2 周后复查细菌培养为阴性。在使用红霉素($n=9$)或阿奇霉素($n=6$)治疗的患儿中,86.7%(13/15)的患儿临床症状改善,50.0%(4/8)的患儿在治疗 2 周后复查细菌培养为阴性^[64]。该研究组的另 1 项研究又进一步比较了大环内酯类和 β -内酰胺类抗菌药物治疗的敏感株和耐药株的疗效,疗程均为 14 d。对于大环内酯类敏感株,大环内酯类的细菌清除率(30 例)高于 β -内酰胺类(17 例),治疗 14 d 后鼻咽部细菌清除率分别 80.0% 和 58.8%;出院后 7 d 鼻咽部细菌清除率分别 96.7% 和 70.6%。对于大环内酯类耐药株,大环内酯类的细菌清除率(31 例)低于 β -内酰胺类(47 例),治疗 14 d 后鼻咽部细菌清除率分别为 22.6% 和 72.3%;出院后 7 d 鼻咽部细菌清除率分别为 74.2% 和 95.7%。总体上,大环内酯类和 β -内酰胺类药物治疗组病例在治疗 2 周后临床好转率分别为 77.0% 和 82.8%,差异无统计学意义($P=0.42$)^[54]。

其他考虑:近年来我国百日咳鲍特菌临床分离株对大环内酯类药物耐药率高,对复方磺胺甲噁唑($MIC_{90}: 0.3$ mg/L)均敏感^[28, 30, 54, 64-65]。研究显示复方磺胺甲噁唑治疗百日咳的疗效、细菌清除率与红霉素的疗效相当^[61, 63],因此,优先推荐复方磺胺甲噁唑治疗大环内酯类耐药株感染的百日咳病例,作为我国 2 月龄以上儿童和成人百日咳经验治疗的一线选择。此外我国多地临床研究数据显示:临床分离的百日咳鲍特菌对氨苄西林($MIC_{90}: 0.25\sim 0.75$ mg/L)、庆大霉素($MIC_{90}: 1.5$ mg/L)、左氧氟沙星($MIC_{90}: 0.5$ mg/L)、哌拉西林($MIC_{90}: < 0.016$ mg/L)、头孢哌酮舒巴坦($MIC_{90}: 0.047$ mg/L)、氨苄西林舒巴坦($MIC_{90}: 0.19$ mg/L)、头孢他啶($MIC_{90}: 0.19$ mg/L)、头孢曲松($MIC_{90}: 0.094\sim 0.190$ mg/L)的 MIC 值与敏感的红霉素、复方磺胺甲噁唑相似,提示体外敏感^[30, 64-65];现有的临床观察性研究显示:哌拉西林他唑巴坦、头孢哌酮舒巴坦治



疗国内百日咳患儿的疗效优于红霉素和阿奇霉素^[30, 54, 64]。国外早期研究未显示氨苄西林治疗百日咳患儿在细菌清除方面的获益^[62]。因此,对于慎用或禁用复方磺胺甲噁唑的病例,如2月龄以下、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症、严重过敏反应、肾损伤的患儿,推荐选择哌拉西林他唑巴坦或头孢哌酮舒巴坦作为替代治疗。对于成人患者,虽然缺乏临床疗效评价数据,但是根据国内体外药敏数据显示,左氧氟沙星对于百日咳鲍特菌敏感,可作为替代选择。

推荐理由:对于治疗大环内酯类耐药的百日咳病例,现有研究证据相对匮乏,证据体质量低。有限的数据显示,相较于四环素,复方磺胺甲噁唑的疗效可能稍有优势;大环内酯类和 β -内酰胺类药物疗效可能相当。结合我国大环内酯类药物耐药率高的现状,GDG认为对大环内酯类药物耐药的百日咳患者,2月龄以上儿童和成人应首选复方磺胺甲噁唑;2月龄以下婴儿可以选用头孢哌酮舒巴坦或者哌拉西林他唑巴坦。今后需要开展高质量的研究进一步评价体外敏感的抗菌药物治疗百日咳患者的临床疗效。

问题 6:重症百日咳患儿若伴有高白细胞血症,是否推荐白细胞去除术(换血疗法或者白细胞单采)进行治疗?

推荐意见 6:对伴有高白细胞血症的重症百日咳患儿,不建议常规进行白细胞去除术治疗。但是对于重症百日咳婴儿,若外周血白细胞 $\geq 50 \times 10^9/L$,或者白细胞 $\geq 30 \times 10^9/L$ 且进行性升高伴病情加重,出现肺动脉高压或者心、肺功能不全,根据患儿具体情况和医师判断,在医患共同决策的基础上可以考虑在并发肺动脉高压或者心、肺衰竭早期启动白细胞去除术治疗。(极低把握度证据,有条件推荐)

实施建议:白细胞去除术治疗高白细胞血症的百日咳病例均为新生儿和婴儿,建议该疗法适用于婴儿,尽可能在患儿尚未发生心、肺功能衰竭时启动该疗法,可能获益。该疗法的实施需要考虑当地医疗机构的设备和医护人员的专业技能。

证据总结:共纳入2项队列研究,纳入对象为实验室确诊的重症百日咳患儿,外周血白细胞值均 $> 50 \times 10^9/L$ 。中国研究纳入72例患儿(发病年龄12 d~5.6岁),17例换血组患儿中有7例(41.2%)死亡,55例非换血组中死亡5例(9.1%),换血组病死率高于非换血组($P=0.006$)^[66]。美国研究纳入25例收入儿童重症监护病房(intensive care unit,

ICU)的危重症患儿[中位年龄49 d(< 1 周~38周),3月龄以下患儿占83%],外周血白细胞值均 $> 50 \times 10^9/L$,其中13例干预组(包括12例换血疗法,1例白细胞去除术)中有5例死亡,12例未干预组中有3例死亡,差异有统计学意义($P<0.05$)^[67]。

观察性研究数据显示换血组比未换血组的死亡风险有轻微升高($n=97$,率差=0.26,95%CI:0.06~0.46),平均每1000例增加219例患者死亡(95%CI:增加41例~增加592例,极低把握度证据)。由于2项观察性研究偏倚风险高,因此GDG对上述组间差异把握度极低。患者的一些临床指标的基线风险可能不同,例如病情更加严重、病死风险更高的患者入选换血组的可能性更大,因此换血组所显示的治疗效果不一定是干预措施的直接后果。

其他因素:重症百日咳患儿伴有高白细胞血症是死亡的危险因素,近10多年国内外的文献报道伴有高白细胞血症的重症百日咳患儿的病死率在10%~50%^[66-69]。美国1项研究回顾性研究分析了1998至2014年因百日咳住院的236例、年龄 < 120 d的婴儿(53例死亡,183例存活),结果显示:外周血白细胞计数 $> 30 \times 10^9/L$ 的危重症患儿的死亡风险增高($OR=199.5$,95%CI:26.6~1 495.8)^[41];国内1项研究显示重症百日咳患儿外周血白细胞计数 $> 30 \times 10^9/L$ 的死亡校正风险比为63.708(95%CI:3.574~1 135.674)^[31]。美国研究对ICU收治的127例危重症百日咳患儿(中位年龄49 d, < 3 月龄的患儿占比83%)的分析显示,外周血白细胞计数 $> 50 \times 10^9/L$ 的患儿的相对死亡风险是白细胞计数 $< 50 \times 10^9/L$ 的患儿的9.8倍(95%CI:2.8~34.3)^[67]。百日咳死亡病例的婴儿肺组织病理结果显示,肺小动脉、静脉和淋巴管腔内有大量白细胞聚集,这些患儿均有高白细胞血症(13例死亡患儿的外周血白细胞计数范围:34.6 $\times 10^9/L$ ~117.6 $\times 10^9/L$,其中11例患儿的白细胞计数 $> 50 \times 10^9/L$),白细胞大量聚集可引起肺血管阻力增加,导致肺动脉高压和血流动力学衰竭,最终患儿可因低氧血症和难治性休克而死亡^[34, 70];其次,外周血白细胞计数增高可使血液黏度增高。故换血疗法可以降低外周血白细胞。

作为一种治疗新生儿严重高胆红素血症的方法,换血疗法的安全性较好,在治疗伴高白细胞血症的危重症百日咳患儿的临床实践中受到一定关注。白细胞单采对于操作和设施要求较高,对体重 < 6 kg的婴儿来说,具有较大的实施难度,并可导致严重的并发症,并非临床常规开展的技术。白细



胞去除术可增加卫生资源的消耗,直接治疗费用较高,目前尚无证据证明该疗法的成本效果状况。GDG 根据经验反馈,认为白细胞去除术的利弊平衡存在较大的不确定性,患儿家长的接受治疗意愿也不一致,并且该疗法的实施对医疗机构的设备和医护人员的专业水平要求较高,会导致其临床可及性和及时实施性较差。此外,起始治疗的时机很可能与预后有关,1 项基于接受换血疗法或者白细胞过滤治疗的 10 例百日咳死亡患儿的病例系列分析发现,5 例死亡病例均伴有肺动脉高压、低血压/休克和肺炎,4 例并发脏器功能衰竭,而 5 例存活病例未并发低血压/休克和脏器功能衰竭^[69]。因此,GDG 认为换血疗法应在患儿脏器功能衰竭前或者休克/低血压发生时即刻进行,可能临床获益。

推荐理由:2004 至 2017 年国内外文献累计报道 56 例接受换血疗法的重症百日咳患儿(年龄:15 d~17 月龄;外周血白细胞计数范围:45×10⁹/L~135.4×10⁹/L)的总病死率高达 32.1%^[71]。目前基于观察性研究的证据偏倚风险高,GDG 对研究结果所显示的疗效和安全性的把握度低。现有证据不确定换血疗法相关的临床获益,甚至病死风险有升高的可能性。结合换血疗法的治疗成本、可及性、可接受度等方面,GDG 认为若重症百日咳患儿伴有高白细胞血症(白细胞至少>30×10⁹/L)而无并发肺动脉高压,使用换血疗法很可能是弊大于利。尽管换血疗法的治疗效果不太确定,但是对于重症婴幼儿百日咳病例,当外周血白细胞计数>50×10⁹/L,或者外周血白细胞计数>30×10⁹/L 伴有肺动脉高压,医师可以根据患儿的具体情况、疾病进展、现有的医疗资源等进行专业判断,实施干预方案。

问题 7: 是否推荐百日咳患者接受全身激素治疗?

推荐意见 7: 典型百日咳患者在阵发性痉挛性咳嗽期或伴有反复窒息发作期,可接受短程全身激素治疗。(低把握度证据,有条件推荐)

实施建议:(1)建议全身激素治疗的疗程不超过 7~10 d,泼尼松 0.5~2.0 mg·kg⁻¹·d⁻¹,其他激素的使用剂量可以参照泼尼松使用剂量进行换算,但最大量不超过 40 mg/d。(2)由于全身激素治疗可能会引起外周血白细胞增多,白细胞显著增高(≥30×10⁹/L)有可能诱发肺动脉高压和心/肺功能不全。因此,对于重症百日咳患儿,若白细胞计数已经明显升高有并发肺动脉高压、心/肺功能不全高风险或需要接受呼吸机治疗(白细胞计数≥50×10⁹/L 或白

细胞计数≥30×10⁹/L 并在 24 h 内升高 50% 可能需要白细胞去除干预)^[72],不推荐使用全身激素治疗,可以尝试雾化激素吸入治疗。(3)需要接受呼吸机治疗的患者不推荐激素治疗。

证据总结:纳入 1 项 RCT 研究和 3 项非 RCT 研究。1 项新西兰的 RCT 研究纳入 11 例临床诊断的百日咳患儿,年龄均<6 月龄,均无并发症,7 例激素组给予地塞米松(0.3 mg·kg⁻¹·d⁻¹,连用 4 d),4 例对照组给予安慰剂治疗,2 组均接受红霉素治疗(40 mg·kg⁻¹·d⁻¹,连用 14 d)^[73];1 项意大利的非 RCT 研究纳入 11 例百日咳患儿,7 例[年龄(2.5±2.1)岁]接受倍他米松治疗(0.08 mg·kg⁻¹·d⁻¹,3 次/d,连用 10 d),4 例[年龄(6.2±2.7)岁]接受安慰剂治疗^[74];1 项中国的非 RCT 研究纳入 70 例重症百日咳伴有窒息的患儿(年龄 26 d~7 个月),住院治疗前病程<3 周,对照组使用红霉素、庆大霉素或氨苄青霉素治疗,干预组在此基础上联用静脉滴注氢化可的松(8~10 mg·kg⁻¹·d⁻¹)或氟美松(0.25~0.50 mg·kg⁻¹·d⁻¹),3~5 d 后减量,7~9 d 停用^[75]。1 项希腊的非 RCT 研究纳入 137 例百日咳患儿(年龄 15 d~3 岁,无论疾病严重程度),住院前平均病程<2 周,在痉挛性咳嗽第 1 周,67 例对照组仅使用红霉素(40 mg·kg⁻¹·d⁻¹,连用 10 d)治疗,70 例治疗组使用红霉素联合氢化可的松(第 1~2 天:30 mg·kg⁻¹·d⁻¹,然后逐渐减量,第 7~8 天停用)治疗^[76]。

上述 4 项研究显示,与不使用糖皮质激素组相比,联用糖皮质激素组的患儿症状持续时间有所减少,如窒息持续时间减少 6 d($n=70$, $MD=-6$, $95\%CI: -7.65\sim4.35$,低把握度证据)^[75],咳嗽持续时间减少 8.67 d($n=207$, $MD=-8.67$, $95\%CI: -10.11\sim-7.23$,极低把握度证据)^[75-76],百日咳症状持续时间减少 4.5 d($n=137$, $MD=-4.5$, $95\%CI: -5.79\sim-3.21$,极低把握度证据)^[76]。同时,痉挛性咳嗽发作次数也有所减少,用药 5 d 后减少 4.7 次($n=11$, $MD=-4.70$, $95\%CI: -7.35\sim-2.05$,低把握度证据),用药后 10 d 减少 6.7 次($n=11$, $MD=-6.70$, $95\%CI: -9.83\sim-3.57$,低把握度证据)^[74]。随访未发现激素相关的不良反应,复发、治愈和治疗后并发症(肺炎)方面的差异无统计学意义。

另有 1 项英国的非 RCT 研究纳入 36 例百日咳病例(年龄 14 d~8 岁),27 例患儿接受吸入性激素布地奈德(剂量:<2 岁,500 μg;>2 岁,1 mg,连用 2 次/d),6 例未接受激素吸入治疗。结果显示:与对照组相比,激素吸入 24 h 内窒息症状均得以缓解,



激素治疗后 72 h 咳嗽有所改善^[77]。

其他因素:目前虽然缺乏激素治疗的成本效果分析研究的证据,但是激素直接治疗的成本在中国的卫生体系中所占比例不高,不会对卫生体系和患者产生较大的经济负担。此外,有少数家长或患者可能会担心激素的不良反应,但是短程常规剂量的激素治疗对于绝大多数患者和患儿家长而言是可行和可接受的。

推荐理由:目前尚无研究证据显示激素治疗对关键临床指标(如病死率等)带来根本的治疗获益,但是在百日咳痉挛性咳嗽期接受激素治疗,可能减轻症状并加快症状缓解,如窒息持续时间、痉挛性咳嗽发作次数、咳嗽持续时间等可能会降低,这对百日咳患者的病情改善很重要,直接影响患者的生活质量和治疗效果,所以 GDG 认为症状减轻和缓解可视为中等程度的临床获益。研究证据未发现短程激素治疗的损害,且 GDG 根据临床经验也一致认为短期激素使用导致不良事件的概率极低。因此,虽然证据质量低,但是 GDG 推荐痉挛性咳嗽期抗感染药物联合短程激素治疗。今后应开展更高质量、同质性临床研究再评价激素治疗百日咳的获益。

问题 8: 百日咳暴露后是否推荐使用抗菌药物预防性治疗?

推荐意见 8: 下述情况下,对确诊病例的密切接触者,根据暴露场景和时间、百日咳疫苗接种史,酌情推荐口服抗菌药物加以预防:(1)家庭成员;(2)未完成 3 剂次基础免疫疫苗接种的婴儿;(3)未全程免疫的幼托机构儿童;(4)医疗机构和新生儿照护机构负责照护 3 月龄以下小婴儿的医护人员;(5)幼托机构工作人员;(6)聚集或者暴发疫情场所涉及的密切接触者。(低把握度证据,有条件推荐)

实施建议:(1)密切接触定义:与症状患者面对面暴露(未采取防护措施)范围在 1 m 以内(约 3 英尺);直接接触到患者的呼吸道、鼻腔、口腔分泌物;与感染者在密闭空间近距离暴露 ≥ 1 h(未采取防护措施)^[55]。(2)推荐暴露后 21 d 内给予药物预防,尽可能在暴露后 7 d 内采取预防措施。(3)暴露后使用抗菌药物预防的药物选择、剂量和疗程同百日咳确诊病例的治疗方案^[55]。考虑我国百日咳鲍特菌对大环内酯类药物耐药率高,若无暴露患者的菌株药物敏感数据,对于 ≥ 2 月龄的婴儿及儿童,经验性预防用药优先推荐复方磺胺甲噁唑,连用 10~14 d。如果密接者年龄 < 2 月龄或使用磺胺类药物有禁忌

证,在传染病专科医师指导下采取个体化抗菌药物预防建议。(4)该推荐意见适用于个体的预防干预,而非公共卫生角度的社区人群层面的预防干预。

证据总结:共纳入 3 项 RCT 研究,分别来自美国医务人员暴露^[78]、英国^[79]和加拿大^[80]的家庭成员暴露。纳入 6 项队列研究分别来自西班牙^[79]、美国^[37, 39-40]、德国^[80]和加拿大^[81],其中 1 项是在残疾人护理院暴露^[37],其他均为家庭内暴露。2 项 RCT 研究^[79-80]和 5 项队列研究^[37, 39-40, 82-83]使用红霉素进行预防性治疗,疗程 10~14 d,1 项 RCT 研究^[78]和 1 项队列研究^[81]使用阿奇霉素进行预防性治疗,疗程 5 d。

2 项 RCT 研究结果提示:与安慰剂组相比,家庭成员暴露后接受红霉素预防组继发细菌培养确诊的百日咳的风险减少 33% ($n=391$, $RR=0.67$, $95\%CI: 0.25\sim 1.78$, 中等把握度证据),接受红霉素预防组继发临床诊断的百日咳的风险减少 4% ($n=347$, $RR=0.96$, $95\%CI: 0.40\sim 2.27$, 中等把握度证据)^[79-80]。1 项英国 RCT 研究报道接种疫苗的儿童未继发百日咳(包括 32 例红霉素预防组和 28 例安慰剂组, RR 不可估计),而未接种疫苗的接触儿童的百日咳继发发病率在预防组和安慰剂组间的差异无统计学意义[20% (4/20) 比 18% (2/11), $RR=1.10$, $95\%CI: 0.24\sim 5.08$]^[79]。Halperin 等^[80]报道虽然红霉素预防家庭内发生细菌培养确诊的百日咳发生率低于安慰剂组,预防培养确诊百日咳病例的有效率为 67.5% ($95\%CI: 7.6\%\sim 88.7\%$),但是差异无统计学意义[2.1% (3/142) 比 5.1% (8/158), $RR=0.42$, $95\%CI: 0.11\sim 1.54$];预防组和安慰剂组在预防经细菌培养确诊的病例或临床诊断病例间的差异无统计学意义[4.8% (6/124) 比 6.1% (8/132), $RR=0.80$, $95\%CI: 0.29\sim 2.24$]。1 项美国针对 4 年内接种 DTaP 疫苗的医务人员 RCT 研究显示,42 例接受阿奇霉素预防治疗组和 44 例未治疗组中,分别有 1 例(2.5%)和 4 例(9.1%)发生血清学或者 PCR 诊断的无症状百日咳感染患者(绝对风险差=-6.7%;单侧 $95\%CI$ 下限=-14.8%; $P=0.54$)^[78]。

西班牙队列研究显示,密接者在原发病例发病后 21 d 内接受阿奇霉素预防治疗百日咳(症状)的总有效率为 43.9%, ≤ 18 岁患儿治疗的有效率为 44.1%,7 d 内预防的有效率为 82.3%,8~14 d 内预防的有效率为 46.4%,15~21 d 内预防的有效率为 11.8%, > 21 d 后预防无效;全程接种 4 剂次疫苗的 18 岁以下儿童的有效率是 44.1% ($95\%CI: -59.5\%\sim 80.4\%$),未全程接种疫苗的儿童的有效率是 50.0%



(95%CI: -248.0%~92.8%), 差异均无统计学意义^[81]。早期家庭内和护理机构内的观察性研究也发现:接触者在暴露原发病例 2~3 周内接受红霉素预防治疗,可以减少继发感染率,而 3 周后给予药物预防治疗的继发感染率高^[37, 39-40]。1 项加拿大的队列研究报道了红霉素预防家庭内暴露百日咳的治疗效果,预防组和未预防组家庭成员的继发百日咳的发病率分别为 17% 和 25% ($RR=0.69$, 95%CI: 0.52~0.93),且不随年龄和疫苗接种情况而变化;在家庭内出现继发百日咳病例前,家庭成员进行预防治疗的效果比在家庭内出现继发百日咳病例后其他家庭成员进行预防治疗的效果更好,两组的继发发病率分别为 4% 和 35% ($RR=0.11$, 95%CI: 0.06~0.22)^[83]。

1 项 RCT 研究报道:红霉素预防组与安慰剂组相比,安慰剂组的不良事件发生率下降(34.0% 比 15.7%, $RR=2.17$, 95%CI: 1.43~3.31),包括腹泻($n=310$, $RR=2.39$, 95%CI: 1.31~4.34, 中等质量证据)、恶心($n=310$, $RR=2.59$, 95%CI: 1.16~5.79, 中等把握度证据)、腹痛、呕吐、腹绞痛^[80]。后 3 个指标的证据体质量整体较低,GDG 对受损程度的把握度不高。

其他因素:一项研究对百日咳暴露后大环内酯类药物预防治疗的成本效益做了分析,结果显示:阿奇霉素在各年龄组中均提供了最高的质量调整生命年(用于衡量医疗干预或治疗对个体生命质量的影响的指标),在儿童中产生的增量成本效益为 16 963 美元/质量调整生命年,成人为 2 415 美元/质量调整生命年;虽然暴露后预防的有效率(11%~87%)和住院费用(379~59 644 美元)差别较大,但与百日咳暴露后不预防性治疗相比,预防性治疗有一定的效益成本,在接触者管理中具有重要意义,尤其是疾病暴发时^[84]。从医疗支付角度考虑,阿奇霉素预防治疗对所有百日咳接触者是最佳策略。

GDG 根据临床实践经验表明:百日咳暴露后预防治疗不会对卫生服务的公平性产生影响,且患者的价值偏好不存在重大差异(低把握度,专家经验)。因为百日咳是法定报告的传染性疾病,所以当医师建议使用抗菌药物时,绝大多数患者愿意配合预防或治疗,降低发病率,阻断疾病传播。干预措施的可接受度及可行性均良好(低把握度,专家经验)。但药物不良反应可能影响患者全程用药的依从性,1 篇 RCT 研究报道预防用药的依从性,治疗组比安慰剂组的依从性差,与药物的不良反应有关^[80]。

推荐理由:家庭成员暴露后预防的 RCT 研究证

据显示:与对照组相比,干预组预防经细菌培养确诊的继发百日咳病例可能获益,但是干预组预防继发病例(包括经细菌培养确诊和临床诊断的病例)的获益不明显^[79-80]。若从公共卫生的角度将成功预防感染作为临床终点来考虑,基于现有的证据,GDG 对此效应的把握度极低。但是,结合以下事实:(1)我国报告的百日咳病例 1 岁以下患儿占 52.4%,住院病例和 ICU 重症病例中 1 岁以下患儿分别占 68.17% 和 95.72%^[5];(2)大部分 1 岁以下婴幼儿病例未接种百日咳疫苗或未全程接种百日咳疫苗^[52];(3)全程接种疫苗的婴幼儿百日咳病例症状较轻^[28],未接种过百日咳疫苗的婴幼儿发生重症百日咳以及并发症的风险增加^[29];(4)百日咳传播模式主要是家庭内传播,婴幼儿发病为主,成人是主要传染源^[7, 85],GDG 高度推荐家庭内密切接触成员,尤其是与尚未接种或尚未全程接种 DTaP 疫苗的婴幼儿同住的家庭成员,暴露后应接受抗菌药物预防,以保护易感并发生重症百日咳的高风险婴幼儿。

虽然接种过疫苗的医务人员暴露后用阿奇霉素预防继发无症状感染的绝对风险仅降低 6.7%^[78],但是考虑到医疗机构和新生儿护理机构(月子中心)的传播风险大,以及百日咳对 3 月龄以下小婴儿的危害大,因此,GDG 推荐在医疗机构和新生儿护理机构照护 3 月龄以下婴儿的、有密切接触史的工作人员应尽早接受抗菌药物预防治疗。同时,对于医疗机构和新生儿护理机构的有密切接触史的婴幼儿,若未接种或未全程接种百日咳疫苗,推荐暴露后药物预防治疗。早期国外的观察性研究显示,家庭成员无论是否干预治疗,继发百日咳的发病率不随年龄和免疫状态而变化^[83];国内最新研究也显示,基于门诊咳嗽病例的 PCR 筛查策略,2 岁及以上确诊百日咳病例占比可达 47.0%,且 95.7% 全程接种过疫苗^[52],因此,建议幼托机构的儿童和看护人员若有密切接触史,在暴露后接受抗菌药物预防治疗。GDG 也考虑到聚集或暴发疫情的公共卫生影响,推荐疫情场所涉及的密切接触者应于暴露后接受抗菌药物的预防治疗,限制并减少继发病例的发生。

美国和英国的指南推荐所有年龄组的百日咳病例的家庭成员和密切接触者应接受暴露后抗菌药物预防,旨在降低继发百日咳的发病率,尤其要保护重症高风险的小婴儿^[86-87]。考虑到国内百日咳病例实验室诊断尚未在各地区和各级医疗机构广泛开展,若基于临床诊断进行暴露后预防干预,



会导致过度预防。因此,目前证据所提示的发病风险降低,在疾病散发状态时的获益低,但是在出现聚集性或者暴发病例、密切接触者易感高风险人群、罹患重症高风险人群、重点场所人群(家庭内、医疗机构、护理机构、幼托机构等)时,预防干预的获益较好,越早接受化学药物预防效果越好。

问题 9: 是否建议 2 月龄婴儿开始接种含百日咳成分的疫苗?

推荐意见 9: 2 月龄婴儿可以开始接种首剂含百日咳成分的疫苗。(低把握度证据,有条件推荐)

实施建议: 我国含百日咳成分的疫苗包括免疫规划类 DTaP 疫苗和非免疫规划类无细胞百白破 b 型流感嗜血杆菌(Diphtheria, tetanus toxoid, acellular pertussis and haemophilus influenza type b vaccine, DTaP/Hib)联合疫苗和无细胞百白破灭活脊髓灰质炎和 b 型流感嗜血杆菌(Diphtheria, tetanus toxoid, acellular pertussis, inactivated polio and haemophilus influenza type b vaccine, DTaP-IPV/Hib)联合疫苗,接种非免疫规划疫苗应当遵守预防接种工作规范、非免疫规划疫苗使用指导原则、非免疫规划疫苗使用技术指南和各省(自治区、直辖市)卫生健康行政部门制定的接种方案。上述文件尚未制定或未作出规定的非免疫规划疫苗,按照疫苗说明书使用^[88]。受种儿童的监护人可自主选择接种含国家免疫规划疫苗成分的非免疫规划疫苗替代免疫规划疫苗;医疗卫生人员实施接种前,应当按照规定告知受种儿童监护人相关注意事项,由受种者或其监护人知情同意并自愿接种。

证据总结: 总共纳入 3 项研究。1 项中国的 RCT 研究,比较 2 月龄和 3 月龄婴儿接种 DTaP-IPV/Hib 联合疫苗、2 月龄婴儿接种 DTaP-IPV/Hib 联合疫苗和 3 月龄婴儿接种 DTaP^[89];1 项日本的非 RCT 研究,比较 2 月龄和 3 月龄婴儿接种 DTaP 疫苗^[90]。受试者均为足月健康儿,年龄范围 50~98 d。基础免疫疫苗 3 剂次接种程序间隔 1~2 个月,18~20 个月^[91]或 1 年以后^[90]接种第 4 剂加强针。

研究显示,初次接受免疫接种 3 剂次 DTaP 疫苗后,相比于 3 月龄组婴儿,2 月龄组婴儿血清丝状血凝素(filamentous hemagglutinin, FHA)抗体(单位: Eu/ml)滴度升高($n=116$, $MD=7.1$, $95\%CI: -7.78 \sim 21.98$, 低把握度证据)^[90]。初次接受免疫接种 DTaP-IPV/Hib 疫苗后,相比于 3 月龄组,2 月龄组婴儿 FHA 抗体降低 10.7 Eu/ml($n=494$, $MD=-10.70$,

$95\%CI: -18.52 \sim -2.88$, 高把握度证据);血清 PT 降低 3.1 Eu/ml($n=494$, $MD=-3.10$, $95\%CI: -10.32 \sim 4.12$, 中等把握度证据);但是两组婴儿血清 PT 抗体滴度升高 ≥ 4 倍的发生比例(均为 100%)和 FHA 抗体滴度升高 ≥ 4 倍的发生比例(分别为 98% 和 99.6%)差异无统计学意义^[89]。相比于 3 月龄组,2 月龄组婴儿全身不良反应和局部不良反应的发生风险降低,差异无统计学意义(全身不良反应: $n=507$, 率差 $=-0.03$, $95\%CI: -0.05 \sim 0$, 低把握度证据;局部不良反应: $n=507$, 率差 $=-0.01$, $95\%CI: -0.03 \sim 0.01$, 低把握度证据)^[89]。

接种 DTaP 和 DTaP-IPV/Hib 疫苗的儿童,在初次免疫 1 年后、加强免疫前,相比于 3 月龄组,2 月龄组婴儿 FHA 抗体滴度和 PT 抗体滴度降低(FHA 抗体: $n=605$, $MD=-2.26$, $95\%CI: -4.17 \sim -0.34$, 中等把握度证据;PT 抗体滴度: $n=488$, $MD=-1.30$, $95\%CI: -2.82 \sim 0.22$, 中等把握度证据)^[90-91]。加强免疫后,相比于 3 月龄组,2 月龄组婴儿血清 FHA 抗体滴度降低 8.54 Eu/ml($n=600$, $MD=-8.54$, $95\%CI: -18.94 \sim 1.85$, 中等把握度证据)^[89-90];同时,PT 抗体可能减少 3.7 Eu/ml($n=488$, $MD=-3.70$, $95\%CI: -21.47 \sim 14.07$, 中等把握度证据)^[89]。

加强免疫后,相比于 3 月龄组,2 月龄组婴儿血清 PT 抗体滴度升高 ≥ 4 倍的发生率和 FHA 抗体滴度升高 ≥ 4 倍的发生率均可能增加(PT 抗体滴度升高 ≥ 4 倍: $n=484$, $RR=1.02$, $95\%CI: 0.99 \sim 1.06$, 中等把握度证据;FHA 抗体滴度升高 ≥ 4 倍: $n=484$, $RR=1.05$, $95\%CI: 0.99 \sim 1.13$, 中等把握度证据)^[91]。全身不良反应两组差异无统计学意义($n=484$, $RR=0.98$, $95\%CI: 0.81 \sim 1.18$, 低把握度证据),局部不良反应两组差异无统计学意义($n=484$, $RR=0.97$, $95\%CI: 0.81 \sim 1.16$, 低把握度证据)^[91]。严重全身不良反应两组差异无统计学意义($n=484$, $RR=0.70$, $95\%CI: 0.16 \sim 3.08$, 低把握度证据)^[91]。严重注射部位反应两组差异无统计学意义($n=600$, $RR=1.10$, $95\%CI: 0.65 \sim 1.89$, 极低把握度证据)^[90-91]。

此外,与 3 月龄接受初次免疫接种 DTaP 疫苗的婴儿相比,2 月龄接种 DTaP-IPV/Hib 组血清 PT 抗体和 FHA 抗体滴度升高 ≥ 4 倍的发生率提高(PT 抗体滴度升高 ≥ 4 倍: $n=494$, $RR=1.03$, $95\%CI: 1.00 \sim 1.05$;FHA-IgG 滴度升高 ≥ 4 倍: $n=494$, $RR=1.10$, $95\%CI: 1.05 \sim 1.16$)^[89]。同时,2 月龄接种 DTaP-IPV/Hib 组婴儿的血清 PT 抗体滴度提高 61 Eu/ml($n=494$, $MD=61$, $95\%CI: 55.35 \sim 66.65$),



FHA 抗体滴度提高 45.8 Eu/ml ($n=494$, $MD=45.8$, $95\%CI: 37.89\sim 53.71$)^[89]。上述均为低把握度证据, GDG 对将含百日咳成分的疫苗从 3 月龄提早到 2 月龄进行初次免疫接种的获益存在不确定性。安全性方面, 两组主动报告的注射部位的不良反应[发生率分别为 7.7%(2/26)和 0.4%(1/250), $n=511$, 率差=0, $95\%CI: -0.01\sim 0.02$]、全身不良反应[发生率分别为 0.4%(1/261)和 2.0%(5/250), $n=511$, 率差=-0.02, $95\%CI: -0.04\sim 0$]和严重不良反应[发生率分别为 2.3%(6/261)和 1.2%(3/250), $n=511$, 率差=0.01, $95\%CI: -0.01\sim 0.03$]差异均无统计学意义^[89]。基于疫苗接种针数, 2 月龄接种 DTaP-IPV/Hib 组婴儿接种部位泛红、肿胀的发生频次高于 3 月龄接种 DTaP 组, 两组其他不良反应分别为呕吐(发生率分别为 23.8% 和 16.3%)、异常哭闹(发生率分别为 21.0% 和 27.7%)^[89]。上述均为极低把握度证据, GDG 对安全性指标组间差异的判断尚需更多的研究证据。

其他因素:我国新生儿普遍缺乏百日咳保护性抗体, 约有 98% 的产妇和 96% 的新生儿缺乏百日咳保护性抗体, 婴儿出生就面临感染风险^[92-94]。根据我国 2018 至 2021 年百日咳报告病例的流行病学分析结果^[5], 0~2、3~5 和 6~11 月龄的患儿分别占比 26.44%、41.69% 和 31.87%; 住院病例和 ICU 重症病例中 1 岁以下患儿分别占 68.17% 和 95.72%; 其中 1 岁以下住院患儿中, 0~2、3~5 和 6~11 月龄分别占 32.10%、42.01% 和 25.89%; 1 岁以下 ICU 重症患儿中, <1、1、2、3~5 和 6~11 月龄分别占 1.12%、32.40%、24.58%、31.28% 和 10.62%。由此可见, 婴儿特别是 3 月龄以下小月龄婴儿更易发生百日咳; 并且年龄越小、无疫苗接种史、疫苗接种次数越不完全的婴儿, 重症百日咳(住院和进入 ICU)的发生风险越高。因此, 首剂含百日咳成分疫苗接种年龄若提前至 2 月龄, 能更早地保护儿童。从全球来看, 90% 以上的国家均于 2 月龄时接种首剂含百日咳成分疫苗的免疫程序^[25, 95]。

在等效的前提下, 早启动疫苗接种可以为婴儿提供早期保护, 还有可能减少发病或者发病后疾病的严重程度, 减少对卫生资源的消耗^[96]。来自澳大利亚的一项研究评价了 DTaP 疫苗接种延迟(出生 15 d 后接种疫苗为延迟)对百日咳疾病负担的影响, 结果显示:2000 至 2012 年在澳大利亚两个州出生的 1 412 984 名婴儿中, 至少延迟接种 1 剂次 DTaP 疫苗的占 42%。若所有延迟接种 DTaP 疫苗

的婴儿按时接种了 3 剂次, 则在日龄 39~365 d 的婴儿中, 每 10 万名婴儿有 85 例($95\%CI: 61\sim 109$)百日咳病例是可以预防的。与按时接种组相比, 延迟接种组发生百日咳的风险更高, 每 10 万名婴儿百日咳病例增加 110 例($95\%CI: 95\sim 125$)。具体到不同剂次, 第 1 剂、第 2 剂和第 3 剂 DTaP 延迟接种造成的每 10 万名生后 39~365 d 的婴儿百日咳患病人数分别增加 132 例($95\%CI: 105\sim 160$)、50 例($95\%CI: 35\sim 65$)和 19 例($95\%CI: 9\sim 29$)^[96]。该研究强有力地证实了提高婴儿 DTaP 疫苗接种的及时性, 尤其是 2 月龄第 1 剂及时接种, 可大大减少婴儿百日咳的疾病负担, 从流行病学的角度体现了早接种的获益。

GDG 根据经验判断, 家长选择 2 月龄还是 3 月龄接种, 不存在明显或重大的价值偏好差异, 但是非免疫规划类多联疫苗仍属于自费疫苗, 目前全国范围供应的可及性受限, 因此, 现阶段实施 2 月龄接种会涉及疫苗分配的公平性问题。

推荐理由:在对比 2 月龄和 3 月龄接种的利弊平衡方面, 目前可获的研究证据中有一个来自中国的 RCT 研究和一个来自日本的非 RCT 研究提供了头对头的组间比较, 结果显示:含百日咳成分联合疫苗在 2 月龄和 3 月龄接种时, 其免疫原性和安全性效力相当^[89-90]。同时, WHO 指出, 单剂百日咳疫苗对婴儿严重百日咳的保护率约为 50%, 应尽早、及时完成百日咳疫苗的接种, 首剂应在 6 周龄、不晚于 8 周龄接种, 6 月龄前完成 3 剂基础免疫^[95]; 其他国家的模型研究也提示 2 月龄婴儿及时接种第 1 剂 DTaP 疫苗可以大大减少婴儿百日咳的疾病负担^[96]。从疫苗接种的安全性和免疫效力以及流行病学的角度考虑, 上述研究证据均提示 2 月龄初次接种 DTaP 疫苗比 3 月龄初次接种可以使婴儿提早获益。

问题 10:我国是否有必要推荐学龄前儿童加强接种 1 剂次 DTaP?

推荐意见 10:4~6 岁学龄前儿童加强接种 1 剂次 DTaP 疫苗。(中等把握度证据, 强推荐)

实施建议:目前我国尚无 DTaP 百日咳疫苗用于学龄前儿童加强免疫的接种程序, 建议尽快开展相关评价研究, 推进我国学龄前儿童 DTaP 疫苗加强免疫的实施, 降低我国百日咳发病率。

证据总结:纳入 1 项意大利非 RCT 研究^[97], 评价 3 522 名 5~6 岁已接种过 3 剂次 DTaP 疫苗的学龄前儿童接种第 4 剂 DTaP ($n=3\ 318$) 或 DT 疫苗 ($n=$

204)的免疫原性和安全性。另外有2项非RCT研究分别来自美国($n=317$)^[98]和德国($n=580$)^[99],观察4~6岁儿童接种第5剂DTaP疫苗加强免疫的免疫原性和安全性。

意大利研究中有588名儿童在接受DTaP加强免疫前后(接种后30 d)获得配对血清,PT抗体、FHA抗体和百日咳黏着素抗体平均滴度增加>10倍^[97]。美国一项研究($n=317$)中4~6岁儿童接种第5剂DTaP或DTwP疫苗加强针后,PT抗体、FHA抗体和百日咳黏着素抗体均增加^[98]。德国一项研究($n=580$)中4~6岁儿童接种第5剂疫苗后,97%的受种者血清PT抗体增加4倍,82%的受种者血清FHA抗体增加4倍^[99]。这3项研究结果的效应类似,均提示加强接种的免疫原性良好。

意大利的非RCT研究结果显示:与接种DT疫苗相比,5~6岁儿童加强接种DTaP疫苗以下接种局部不良反应的发生风险略高,但GDG对此的把握度极低,包括:严重压痛($n=3\,522$, $RR=3.40$, $95\%CI: 1.72\sim6.75$);中度压痛($n=3\,522$, $RR=1.24$, $95\%CI: 1.05\sim1.47$);肿胀面积 $\geq 5\text{ cm}$ ($n=3\,522$, $RR=2.37$, $95\%CI: 1.45\sim3.88$);肿胀面积 $< 5\text{ cm}$ ($n=3\,522$, $RR=1.47$, $95\%CI: 1.21\sim1.79$);泛红面积 $< 5\text{ cm}$ ($n=3\,522$, $RR=1.54$, $95\%CI: 1.24\sim1.91$);局部瘙痒($n=3\,522$, $RR=4.15$, $95\%CI: 2.26\sim7.62$)。两组间发热人数、局部不良反应以及情绪易怒方面差异无统计学意义^[97]。以上均为极低把握度证据,因此,GDG不确定真实疗效与上述观测到的疗效的差异。

美国一项研究显示,4~6岁接种第5剂DTaP($n=317$)或DTwP($n=10$)疫苗后,发热和中、重度烦躁不常见,不良反应发生率低于接种第4剂的15~20月龄的幼儿,但是接种处红肿和疼痛的发生率增加^[98]。德国一项研究($n=580$)显示,4~6岁儿童接种DTaP后3 d内,发热($>38.0\text{ }^{\circ}\text{C}$)、烦躁、困倦、厌食、呕吐分别占3.8%、19.7%、15.5%、7.3%、2.2%,接种部位出现任何程度的红、肿、痛分别占59.8%、61.4%、58.8%,仅有2.1%受种儿童疼痛需要临床关注^[99]。

推荐理由:我国天津的血清流行病学研究结果显示:接种含aP疫苗的儿童,仅有20%在4岁时可以检测到血清PT抗体^[45]。近期的研究显示6岁儿童血清PT-IgG抗体滴度降至最低(3.72 U/ml),估算的血清感染率从学龄期开始上升,9岁左右达到高峰,这些结果支持在学龄前引入百日咳疫苗加强剂次的必要性^[100]。WHO也明确表示:对于使用aP疫

苗的国家,保护效果在6岁前可能下降,因此,WHO建议在百日咳低发地区接种含aP疫苗,3剂次基础免疫和出生后第2年加强接种1剂次所提供的保护力可能不足以维持到6岁以后,推荐儿童入学时应给予1剂加强免疫^[95]。荷兰一项研究显示实行学龄前儿童DTaP加强免疫后,5~9岁儿童百日咳住院率和发病率分别下降了32%和15%;同时,0~6月龄婴儿的发病率也呈下降趋势,每10万人的住院率下降了40%^[101]。美国最近1项研究也显示学龄前儿童延迟强化免疫接种,5~9岁儿童的百日咳的发生风险增加4.6倍($95\%CI: 2.6\sim8.2$)^[102]。

已有的证据显示:4~6岁儿童接种第5剂DTaP疫苗的加强免疫后,PT抗体和FHA抗体滴度明显升高,真实世界数据也证实临床获益,而且学龄前儿童接种DTaP疫苗总体上是安全、可耐受的。基于我国儿童百日咳流行病学趋势和全球经验,我国应借鉴国际经验,推进实施4~6岁儿童DTaP疫苗的加强免疫。

问题 11: 早产儿是否推荐按实际月龄接种首剂含百日咳成分的疫苗?

推荐意见 11: 对于早产儿,建议按照实际月龄开始接种首剂含百日咳成分的疫苗。(极低把握度证据,有条件推荐)

实施建议: 建议早产儿在出院时或者出院后、临床评估稳定的状态下,按照实际出生年龄开始接种含百日咳成分的疫苗,优先推荐接种免疫规划类含百日咳成分的疫苗(DTaP疫苗),非免疫规划类多联疫苗(DTaP-Hib或DTaP-IPV/Hib)可以简化免疫程序,并同时预防其他疾病,对于有需求且自愿要求接种的家长,推荐使用。

文献回顾: 1项为期4 d的RCT研究^[103],纳入10家医院191例出生年龄56~60 d的早产婴儿(胎龄 < 37 周),随机分为2月龄接种1剂DTaP疫苗组($n=93$)和未接种对照组($n=98$),观察接种后48 h内持续的心动过缓和持续呼吸暂停的发作情况和次数。

结果显示,接种组和对照组分别有16.1%和20.4%的婴儿发生至少1次延长的呼吸暂停发作,分别有58.1%和56.1%的婴儿发生1次心动过缓发作延长;组间发作频率的差异无统计学意义,接种组和对照组发生呼吸暂停发作延长的平均次数均为0.5次,延长心动过缓发作的平均次数分别为2.6和2.7次。研究支持美国儿科学会提出的建议:早产儿在实际出生后2月龄接种DTaP疫苗。



4 项非 RCT 研究,比较健康状况良好的早产儿与足月儿接种百日咳疫苗的免疫原性,分别来自意大利^[104-105]、德国^[106]和西班牙^[107]。早产儿胎龄为 25~37 周,出生体重为 500~3 300 g;足月婴儿胎龄为 38~42 周,出生体重在 2 500~4 410 g。疫苗接种程序以及组分与国内现行的方案有可比性和外推性。研究结果显示,足月儿 3 次基础免疫后 4~6 周的 PT 和 FHA 抗体平均几何滴度均高于早产儿(差异有统计学意义),但是两组间体液免疫反应阳性人数比例,以及 PT 抗体较免疫前升高 4 倍以上的人数比例差异无统计学意义。

一项最新的系统文献综述纳入了 14 项研究,研究对象为早产儿(<34 周龄)或极低出生体重儿(出生体重<1 500 g)接种 DTaP-IPV/Hib 联合疫苗或无细胞百白破灭活乙型肝炎脊髓灰质炎和 b 型流感嗜血杆菌联合疫苗(Diphtheria, tetanus toxoid, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio and haemophilus influenza type b vaccine, DTaP-HBV-IPV/Hib),其中的 6 项研究报告了接种疫苗后的血清抗体反应,8 项研究报告了接种疫苗后的不良反应^[108]。结果显示:早产儿对 2 种联合疫苗的抗体应答反应与足月儿基本相同,几乎所有不良反应均与足月儿相似;有几项研究观察到接种第 1 剂联合疫苗后,与足月儿相比,早产儿尤其是极低出生体重儿发生呼吸暂停、心率减慢或血氧水平降低的不良事件有所增加。因此,一些欧美专业学会建议:极低出生体重儿和早产儿在住院期间接种首剂含百日咳成分的联合疫苗 48~72 h 后监测生命体征。

推荐理由:早产儿因离开母体早,从母体得到的母传抗体少,更容易感染疾病。1 项土耳其的队列研究显示,早产儿经胎盘传递获得的抗百日咳抗体及抗体水平低于足月儿,尤其是<32 周的早产儿^[109]。在住院百日咳患儿中,早产儿合并感染的发生率更高,出现并发症、需要呼吸支持的比率更高,在 ICU 的住院时间更长^[103]。上述纳入的研究证据均提示接种疫苗对早产儿和足月儿的保护效力以及安全性相似。足月新生儿和早产儿接种第 1 剂百日咳疫苗预防住院的保护效果分别为 95%(95%CI:93%~96%)和 73%(95%CI:20%~91%),接种第 2 剂疫苗的保护效果分别为 86% 和 99%^[110]。因此,专家一致认为早产儿按实际出生月龄接种百日咳疫苗,可以更早地为早产儿提供保护,虽然早产儿接种 1 剂次的抗体应答率和水平以及保护效果低于足月儿,但是一系列研究证据表明:早产儿

完成 3 剂次基础免疫和加强免疫后抗体保护水平和安全性相似。我国《国家免疫规划疫苗儿童免疫程序及说明(2021 版)》^[111]明确推荐:在医学评估稳定状态下,早产儿(胎龄<37 周)和(或)低出生体重儿(出生体重<2 500 g)应按照出生后实际月龄接种疫苗。

问题 12:有神经系统疾病的患儿是否可以常规接种含百日咳成分的疫苗?

推荐意见 12:有神经系统疾病的患儿在疾病控制稳定的情况下或疾病康复期,可以常规接种含百日咳成分的疫苗,神经系统疾病不是疫苗接种的禁忌证。(GPS, 强推荐)

实施建议:(1)进展性或病情不稳定的神经系统疾病患儿(如:婴儿痉挛症、未控制的癫痫、进展性脑病),推迟接种百日咳成分疫苗,待病情稳定后再恢复疫苗接种。(2)受种者既往接种含百日咳成分疫苗后 48 h 内发生低张力低反应发作、既往接种百日咳成分疫苗后 3 d 内发生惊厥、有惊厥家族史,仍可以接种含百日咳成分疫苗。(3)受种者既往接种百日咳成分疫苗后 7 d 内出现脑病(定义为发生意识障碍、持续惊厥发作),应先查找病因,原因不明者不推荐再接种含百日咳成分的疫苗^[112];明确排除与疫苗接种有关联的、病情稳定后可以继续接种疫苗。

文献回顾:关于百日咳成分疫苗相关性脑病总共纳入 2 项病例系列报道、1 项病例对照研究^[113-115]。加拿大评估了 1993 至 2002 年 7 例接种含百日咳成分疫苗后 7 d 内发生脑病的儿童,未发现与接种 DTwP 疫苗或 DTaP 疫苗有关^[113]。丹麦分析报道 1992 至 2012 年收集的 20 例接种疫苗后并发脑病的病例,同样未发现与 DTaP-IPV/Hib 疫苗有关^[114]。美国的病例对照研究分析了 1988 至 1989 年接种约 36.8 万剂次 DTwP 疫苗后通过主动监测发现的 100 例接种 DTwP 后 7 d 内发生急性脑病的儿童,相对于未接种儿童,接种组儿童调整后发生脑病的 OR=3.6(95%CI:0.8~15.2),提示儿童接种 DTwP 疫苗后 7 d 内发生急性脑病的风险未增加^[116]。

含百日咳成分的疫苗与惊厥发作的关联性共纳入 2 项队列研究。美国的研究采用风险区间队列方法比较 433 654 名儿童接种 DTaP 组和未接种组的惊厥发生率,采用自身对照的病例系列对惊厥发作患儿在接种 3 d 内和 3 d 后的惊厥发生率进行比较,结果显示:6 周到 23 月龄儿童接种所有剂次的调整后,采用风险区间队列分析的惊厥发病率为 0.87(95%CI:0.72~1.05),采用自身对照的队



列分析的惊厥发病率比率为 0.91 (95%CI: 0.75~1.10), 均表明该年龄段儿童接种 DTaP 疫苗后发生惊厥的风险未增加^[115]。丹麦的一项研究比较了 378 834 名接种 DTaP-IPV/Hib 疫苗的儿童, 结果显示: 与未接种组相比, 接种 3 剂次 DTaP-IPV/Hib 疫苗后, 0~7 d 内患儿发生热性惊厥的风险未升高 ($RR=0.99$, 95%CI: 0.86~1.15), 接种 DTaP-IPV/Hib 疫苗随访 7 年发生癫痫的风险未升高 ($RR=1.01$, 95%CI: 0.66~1.56)^[114]。美国的一项横断面研究报道的 1996 至 1998 年 215 例接种百日咳疫苗后发生低张力低反应发作的病例均为非致死性, 呈良性自限性, 症状无复发^[117]。

我国开展了 1 项前瞻性观察性研究^[118], 评价了已确诊神经系统疾病患儿接种 DTaP 疫苗以及其他疫苗后对原发病的影响, 结果显示: 2 221 例有任何神经系统疾病患儿的适龄 DTaP/DT 疫苗接种率仅占 32.9%, 并随访了 347 例推荐补种疫苗的遗传性脑病、免疫相关性脑病和癫痫患儿, 其中 249 例患儿在 1 年内完成了包括 DTaP 疫苗在内的全部疫苗补种, 主动监测未报告癫痫发作或原发疾病加重。

推荐理由: 百日咳疫苗相关性脑病是一种罕见的疫苗接种后不良事件, 尚无证据支持儿童接种 DTwP 疫苗和发生急性脑病之间存在因果关系^[119]。日本监测数据显示 DTaP 疫苗取代 DTwP 疫苗后, 接种后 7 d 内因脑病死亡的发生率从 1970 至 1974 年的 7.6 例/每 10 万剂 DTwP 降至 1989 至 2000 年的 0.5 例/每 10 万剂 DTaP, 证明 DTaP 疫苗具有更好的安全性^[120]。在全球逐步使用 DTaP 疫苗后, 美国国家医学院重新审查了接种 DTaP 疫苗与多种神经系统不良事件的相关性, 现有证据未能证实 DTaP 疫苗和神经系统疾病之间存在因果关系^[121]。美国免疫实践咨询委员会推荐: 既往接种含百日咳成分疫苗 7 d 内发生不明原因的脑病的患儿不应再接种 DTaP 疫苗^[112]。

百日咳疫苗的安全性问题曾经引起公众广泛的担心和疫苗犹豫^[122]。在疫苗接种实践中, 神经系统疾病患儿在预防接种评估过程中同时面临家长和社区预防保健医师对疫苗安全性的担忧, 导致该部分患儿经常发生迟种和漏种疫苗, 尤其是 DTaP 疫苗^[123]。基于已有的研究证据和监测数据, 接种无细胞百日咳疫苗总体上是安全的, 脑瘫^[124]、发育迟缓^[125]、有热性惊厥史^[126]、控制良好的癫痫儿童^[118]可以安全接种疫苗。我国《国家免疫规划疫苗儿童免疫程序及说明(2021 版)》^[111]在特殊健康状态的儿童接种基本原则中明确说明: 单纯热性惊

厥史、癫痫控制处于稳定期不是儿童疫苗接种的禁忌证。考虑到百日咳的疾病危害和保持易感个体和群体免疫远比接种疫苗后发生的不确定的罕见不良事件更重要, 因此, GDG 推荐神经系统疾病患儿在病情稳定状态下或者康复期可正常接种含百日咳成分的疫苗。

第三部分: 结语

本指南结合我国当前百日咳再现的公共卫生挑战和临床问题, 临床专家和公共卫生领域的专家经过深度医防融合, 形成指南制订工作组, 提出与含百日咳成分疫苗的临床应用、百日咳诊治和预防等 12 个重点关注问题, 采用 WHO 推荐的 GRADE 证据到决策框架, 形成相应的推荐意见与建议, 对部分不能采用该决策框架的临床问题, 通过证据陈述和专家经验, 形成共识推荐意见与建议。该实践指南遵守循证医学指南的要求, 加强了指南制订过程的透明度, 以提高本指南对从事百日咳诊治的临床专业医务人员、实施疫苗接种的社区医务人员、负责传染病防控的公共卫生医务人员的实践工作的可参照性。虽然一些建议的形成缺乏高质量证据的支撑, 也是本指南的不足之处, 但是 GDG 在形成建议时尽量考虑到该因素, 并结合国内实际情况和专家实践经验形成合理、可实施的推荐意见。此外, 发达国家通过实施学龄儿童、青少年、成人、孕妇加强接种百日咳疫苗的免疫策略, 有效控制百日咳流行的国际经验, 也需要我国做更多的研究证据来提供政策支持, 同时加快国内研发成人使用的百日咳成分疫苗, 推进我国控制百日咳再现的进程。本指南也为临床问题提出进一步的研究方向, 为我国百日咳合理防治和免疫策略提供更充实可靠的依据。

指南制订专家委员会名单

指南制订组联席主席: 曾玫[复旦大学附属儿科医院感染传染科 国家儿童医学中心(上海)]; 邵祝军(中国疾病预防控制中心传染病预防控制所); 张文宏(复旦大学附属华山医院感染科 国家传染病医学中心)

指南方法学家: 夏君(宁波诺丁汉大学 GRADE 中心); 姚晓梅(加拿大 McMaster 大学健康研究方法证据和影响系 复旦大学附属儿科医院临床实践指南制定和评价中心)

执笔者(按姓氏汉语拼音排序): 蔡洁皓(复旦大学附属儿科医院感染传染科); 陈明亮(复旦大学附属闵行医院检验科); 冯天行(上海临床研究中心儿科); 邵祝军(中国疾病预防控制中心传染病预防控制所); 夏君(宁波诺丁汉大学



GRADE 中心);姚开虎[首都医科大学附属北京儿童医院北京市儿研所感染与微生物研究室 国家儿童医学中心(北京)];曾玫[复旦大学附属儿科医院感染传染科 国家儿童医学中心(上海)]

指南制订核心专家(按姓氏汉语拼音排序):陈明亮(复旦大学附属闵行医院检验科);陈志海(首都医科大学附属北京地坛医院传染科);刘钢[首都医科大学附属北京儿童医院感染科 国家儿童医学中心(北京)];邵祝军(中国疾病预防控制中心传染病预防控制所);万朝敏(四川大学华西第二医院儿科);夏君(宁波诺丁汉大学GRADE 中心);姚开虎[首都医科大学附属北京儿童医院北京市儿研所感染与微生物研究室 国家儿童医学中心(北京)];姚晓梅(加拿大 McMaster 大学健康研究方法证据和影响系 复旦大学附属儿科医院临床实践指南制定和评价中心);曾玫[复旦大学附属儿科医院感染传染科 国家儿童医学中心(上海)];张文宏(复旦大学附属华山医院感染科 国家传染病医学中心)

指南审阅专家(按姓氏汉语拼音排序):毕晶(首都医科大学附属北京儿童医院保定医院感染科);陈必全(安徽省儿童医院 复旦大学附属儿科医院安徽医院感染科);成怡冰(河南省儿童医院重症医学科);陈素清(福建医科大学附属第一医院儿科);陈益平(温州医科大学附属第二医院育英儿童医院儿童感染科);常海岭(复旦大学附属儿科医院感染传染科);邓慧玲(西安市中心医院儿科);邓莉(首都儿科研究所附属儿童医院感染科);华春珍(浙江大学医学院附属儿童医院感染科);黄丽素(浙江大学医学院附属儿童医院感染科);黄艳智(长春市儿童医院感染科);黄卓英(上海市疾病预防控制中心免疫规划所);李继安(济南市儿童医院感染科);林道炯(海南省妇女儿童医学中心 复旦大学附属儿科医院海南分院感染科);刘小乖(西安市儿童医院感染科);单庆文(广西医科大学第一附属医院儿科);孙晓冬(上海市疾病预防控制中心免疫规划所);田健美(苏州儿童医院感染科);王芳(河南省儿童医院感染科);王艳春(昆明市儿童医院感染科);徐爱强(山东省疾病预防控制中心免疫预防管理所);许红梅(重庆医科大学附属重庆儿童医院感染科);徐翼(广州市妇女儿童医疗中心感染性疾病科);张交生(深圳市儿童医院感染科);赵东赤(武汉大学中南医院儿科);朱春晖(江西省儿童医院感染科);朱庆雄(江西省妇幼保健院感染科);朱渝(四川大学华西第二医院儿科感染科)

学术秘书:常海岭(复旦大学附属儿科医院感染传染科);邱悦(复旦大学附属儿科医院感染传染科);冯天行(上海临床研究中心儿科)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 崔健,曹雷,郑景山,等.中国2015年国家免疫规划疫苗接种率分析[J].中国疫苗和免疫,2017,23(6):7.DOI:

CNKI:SUN:ZGJM.0.2017-06-003.

- [2] Xu Y, Tan Y, Asokanathan C, et al. Characterization of co-purified acellular pertussis vaccines[J]. Hum Vaccin Immunother, 2015, 11(2): 421-427. DOI: 10.4161/21645515.2014.988549.
- [3] 宁桂军,高源,吴丹,等.中国2011-2017年百日咳流行病学特征分析[J].中国疫苗和免疫,2018,24(3):264-267,273. DOI: 10.19914/j.cjvi.2018.03.004.
- [4] World Health Organization. Pertussis reported cases and incidence[EB/OL]. (2023-12-27) [2023-12-30]. <https://immunizationdata.who.int/pages/incidence/PERTUSSIS.html?CODE=CHN&YEAR=>.
- [5] 吴丹,郑徽,李明爽,等.中国2018-2021年百日咳流行病学特征[J].中国疫苗和免疫,2022,28(6):638-643. DOI: 10.19914/j.cjvi.2022119.
- [6] European Centre for Disease Prevention and Control. Pertussis in: ECDC. Annual epidemiological report for 2018[EB/OL]. (2020-09-25) [2023-12-20]. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/pertussis-annual-epidemiological-report-2018>.
- [7] 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):209-211,257. DOI: 10.19914/j.cjvi.2011.03.004.
- [8] 姚开虎,汪丙松,孟庆红.疫苗时代百日咳的临床特征[J].中华医学杂志,2022,102(30):2384-2388. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220506-00994.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Martín-Torres F, Heininger U, Thomson A, et al. Controlling pertussis: how can we do it? A focus on immunization[J]. Expert Rev Vaccines, 2018, 17(4): 289-297. DOI: 10.1080/14760584.2018.1445530.
- [12] Feng Y, Chiu CH, Heininger U, et al. Emerging macrolide resistance in Bordetella pertussis in mainland China: findings and warning from the global pertussis initiative [J]. Lancet Reg Health West Pac, 2021, 8: 100098. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2021.100098.
- [13] 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.
- [14] World Health Organization. WHO handbook for guideline development, 2nd ed[EB/OL]. (2023-12-27) [2023-12-30]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/145714>.
- [15] Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength[J]. J Clin Epidemiol, 2013, 66(7): 726-735. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2013.02.003.
- [16] Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al. (Editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4 (updated August 2023). [C]. 2023. <https://training.cochrane.org/handbook>.
- [17] Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of



- nonrandomised studies in meta-analyses[EB/OL]. (2023-04-04) [2023-04-04]. https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- [18] National Heart, Lung, and Blood Institute. Quality Assessment Tool for Before-After (Pre-Post) Studies With No Control Group[EB/OL]. (2021-01-25) [2023-10-22]. <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>.
- [19] 中华人民共和国卫生部. 百日咳诊断标准: WS 274-2007[EB/OL]. (2007-06-08) [2023-12-20]. <http://www.nhc.gov.cn/bgt/pw10706/200706/24a49667a59b4a1ca186df5eb60ff80b.shtml>.
- [20] World Health Organization. Surveillance standards for vaccine-preventable diseases, 2nd edition[EB/OL]. (2018-10-08) [2023-12-20]. <https://www.who.int/publications/i/item/surveillance-standards-for-vaccine-preventable-diseases-2nd-edition>.
- [21] Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis (Whooping Cough) (Bordetella pertussis) 2020 Case Definition[EB/OL]. (2021-04-16) [2023-12-20]. <https://ndc.services.cdc.gov/case-definitions/pertussis-2020/>.
- [22] European Centre for Disease Prevention and Control. Case definitions for each infectious disease covered by EU surveillance[EB/OL]. (2018-07-03) [2023-12-20]. <https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics/eu-case-definitions>.
- [23] Department of Health and Aged Care, Australian Government. Pertussis case definition [EB/OL]. (2022-07-12) [2023-12-20]. <https://www.health.gov.au/diseases/pertussis-whooping-cough?language=en#case-definitions>.
- [24] Ghanaie RM, Karimi A, Sadeghi H, et al. Sensitivity and specificity of the World Health Organization pertussis clinical case definition[J]. *Int J Infect Dis*, 2010, 14(12): e1072-e1075. DOI: 10.1016/j.ijid.2010.07.005.
- [25] Miyashita N, Akaike H, Teranishi H, et al. Diagnostic value of symptoms and laboratory data for pertussis in adolescent and adult patients[J]. *BMC Infect Dis*, 2013, 13: 129. DOI: 10.1186/1471-2334-13-129.
- [26] Wu DX, Chen Q, Yao KH, et al. Pertussis detection in children with cough of any duration[J]. *BMC Pediatr*, 2019, 19(1):236. DOI: 10.1186/s12887-019-1615-3.
- [27] Gopal Krishnan S, Fun WH, Ramadras MD, et al. Pertussis clinical case definition: time for change in developing countries? [J]. *PLoS One*, 2019, 14(7): e0219534. DOI: 10.1371/journal.pone.0219534.
- [28] Fu P, Wang C, 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.
- [29] 胡云鸽, 刘泉波. 儿童百日咳 247 例临床特点及重症百日咳危险因素分析[J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(9):684-689. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2015.09.010.
- [30] Lin LN, Zhou JS, Hua CZ, et al. Epidemiological and clinical characteristics of pertussis in children and their close contacts in households: a cross-sectional survey in Zhejiang Province, China[J]. *Front Pediatr*, 2022, 10: 976796. DOI: 10.3389/fped.2022.976796.
- [31] Liu C, Yang L, Cheng Y, et al. Risk factors associated with death in infants<120 days old with severe pertussis: a case-control study[J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20(1): 852. DOI: 10.1186/s12879-020-05535-0.
- [32] 李玥, 袁林, 王青, 等. 百日咳临床流行病学特点及诊断方法的比较研究[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2019, 11(4): 263-267. DOI: 10.3969/j.issn.1674-6929.2019.04.004.
- [33] Moore A, Ashdown HF, Shinkins B, et al. Clinical characteristics of pertussis-associated cough in adults and children: a diagnostic systematic review and meta-analysis[J]. *Chest*, 2017, 152(2): 353-367. DOI: 10.1016/j.chest.2017.04.186.
- [34] Carbonetti NH. Pertussis leukocytosis: mechanisms, clinical relevance and treatment[J]. *Pathog Dis*, 2016, 74(7):ftw087 [pii]. DOI: 10.1093/femspd/ftw087.
- [35] Heininger U, Stehr K, Schmitt-Grohé S, et al. Clinical characteristics of illness caused by Bordetella parapertussis compared with illness caused by Bordetella pertussis[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 1994, 13(4): 306-309. DOI: 10.1097/00006454-199404000-00011.
- [36] Shojaei J, Saffar M, Hashemi A, et al. Clinical and laboratory features of pertussis in hospitalized infants with confirmed versus probable pertussis cases[J]. *Ann Med Health Sci Res*, 2014, 4(6): 910-914. DOI: 10.4103/2141-9248.144911.
- [37] Steketee RW, Wassilak SG, Adkins WN Jr, et al. Evidence for a high attack rate and efficacy of erythromycin prophylaxis in a pertussis outbreak in a facility for the developmentally disabled[J]. *J Infect Dis*, 1988, 157(3): 434-440. DOI: 10.1093/infdis/157.3.434.
- [38] Farizo KM, Cochi SL, Zell ER, et al. Epidemiological features of pertussis in the United States, 1980-1989[J]. *Clin Infect Dis*, 1992, 14(3): 708-719. DOI: 10.1093/clinids/14.3.708.
- [39] Biellik RJ, Patriarca PA, Mullen JR, et al. Risk factors for community-and household-acquired pertussis during a large-scale outbreak in central Wisconsin[J]. *J Infect Dis*, 1988, 157(6): 1134-1141. DOI: 10.1093/infdis/157.6.1134.
- [40] Sprauer MA, Cochi SL, Zell ER, et al. Prevention of secondary transmission of pertussis in households with early use of erythromycin[J]. *Am J Dis Child*, 1992, 146(2): 177-181. DOI: 10.1001/archpedi.1992.02160140043018.
- [41] Winter K, Zipprich J, Harriman K, et al. Risk factors associated with infant deaths from pertussis: a case-control study[J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 61(7): 1099-1106. DOI: 10.1093/cid/civ472.
- [42] 段素霞, 李梅, 张文超, 等. 细菌培养及核酸检测在儿童百日咳诊断中的临床应用[J]. *中华检验医学杂志*, 2022, 45(6):610-615. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20220114-00022.
- [43] Blain A, Skoff T, Cassiday P, et al. Manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases[EB/OL]. (2020-05-11) [2023-12-20]. <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt10-pertussis.html>.
- [44] European Centre for Disease Prevention and Control (Ecdc). Laboratory diagnosis and molecular surveillance of Bordetella pertussis[EB/OL]. (2022-12-21) [2023-12-20]. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/bordetella-pertussis-laboratory-diagnosis-and-molecular-surveillance>.
- [45] 黄海涛, 刘勇, 高志刚, 等. 不同病程百日咳病例各种实验室检测方法的对比研究[J]. *中国疫苗和免疫*, 2014, 20(4):



- 330-334. DOI:10.19914/j.cjvi.2014.04.009.
- [46] Marcon MJ, Hamoudi AC, Cannon HJ, et al. Comparison of throat and nasopharyngeal swab specimens for culture diagnosis of *Bordetella pertussis* infection[J]. *J Clin Microbiol*, 1987, 25(6): 1109-1110. DOI: 10.1128/jcm.25.6.1109-1110.1987.
- [47] Bejuk D, Begovac J, Bace A, et al. Culture of *Bordetella pertussis* from three upper respiratory tract specimens [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 1995, 14(1): 64-65. DOI: 10.1097/00006454-199501000-00014.
- [48] Cloud JL, Hymas W, Carroll KC. Impact of nasopharyngeal swab types on detection of *Bordetella pertussis* by PCR and culture[J]. *J Clin Microbiol*, 2002, 40(10): 3838-3840. DOI: 10.1128/JCM.40.10.3838-3840.2002.
- [49] Morrill WE, Barbaree JM, Fields BS, et al. Effects of transport temperature and medium on recovery of *Bordetella pertussis* from nasopharyngeal swabs[J]. *J Clin Microbiol*, 1988, 26(9): 1814-1817. DOI: 10.1128/jcm.26.9.1814-1817.1988.
- [50] Cassiday PK, Sanden GN, Kane CT, et al. Viability of *Bordetella pertussis* in four suspending solutions at three temperatures[J]. *J Clin Microbiol*, 1994, 32(6): 1550-1553. DOI: 10.1128/jcm.32.6.1550-1553.1994.
- [51] Centers for Disease Control and Prevention. *Bordetella pertussis* and related species detection and identification CDC-10163[EB/OL]. (2023-12-04) [2023-12-20]. https://www.cdc.gov/laboratory/specimen-submission/detail.html?CDC_TestCode=CDC-10163.
- [52] Cai J, Chen M, Liu Q, et al. Domination of an emerging erythromycin-resistant ptxP3 *Bordetella pertussis* clone in Shanghai, China[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2023, 62(1): 106835. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2023.106835.
- [53] Ivaska L, Barkoff AM, Mertsola J, et al. Macrolide resistance in *bordetella pertussis*: current situation and future challenges[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2022, 11(11): 1570. DOI: 10.3390/antibiotics11111570.
- [54] Mi YM, Hua CZ, Fang C, et al. Effect of macrolides and β -lactams on clearance of *bordetella pertussis* in the nasopharynx in children with whooping cough[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2021, 40(2): 87-90. DOI: 10.1097/INF.0000000000002911.
- [55] Red Book: 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases[M]. Chicago: American Academy of Pediatrics, 2021: 578-589. <https://publications.aap.org/redbook/book/347/Red-Book-2021-2024-Report-of-the-Committee-on?autologincheck=redirected>.
- [56] Cimolai N. Pharmacotherapy for *Bordetella pertussis* infection. II. A synthesis of clinical sciences[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2021, 57(3): 106257. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106257.
- [57] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 关于印发鼠疫等传染病诊疗方案(2023年版)的通知[EB/OL]. (2023-12-14) [2023-12-20]. <http://www.nhc.gov.cn/ylyjs/pq/202312/75cfff021a484d0c9c200f85f2bf746b.shtml>.
- [58] Langley JM, Halperin SA, Boucher FD, et al. Azithromycin is as effective as and better tolerated than erythromycin estolate for the treatment of pertussis[J]. *Pediatrics*, 2004, 114(1): e96-e101. DOI: 10.1542/peds.114.1.e96.
- [59] Aoyama T, Sunakawa K, Iwata S, et al. Efficacy of short-term treatment of pertussis with clarithromycin and azithromycin[J]. *J Pediatr*, 1996, 129(5): 761-764. DOI: 10.1016/s0022-3476(96)70163-4.
- [60] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 关于印发抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)的通知[EB/OL]. (2015-07-24) [2023-12-20]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s3593/201508/c18e1014de6c45ed9f6f9d592b43db42.shtml>.
- [61] Adcock KJ, Reddy S, Okubadejo OA, et al. Trimethoprim-sulphamethoxazole in pertussis: comparison with tetracycline[J]. *Arch Dis Child*, 1972, 47(252): 311-313. DOI: 10.1136/adc.47.252.311.
- [62] Bass JW, Klenk EL, Kotheimer JB, et al. Antimicrobial treatment of pertussis[J]. *J Pediatr*, 1969, 75(5): 768-781. DOI: 10.1016/s0022-3476(69)80299-4.
- [63] Hoppe JE, Halm U, Hagedorn HJ, et al. Comparison of erythromycin ethylsuccinate and co-trimoxazole for treatment of pertussis[J]. *Infection*, 1989, 17(4): 227-231. DOI: 10.1007/BF01639525.
- [64] Hua CZ, Wang HJ, Zhang Z, et al. In vitro activity and clinical efficacy of macrolides, cefoperazone-sulbactam and piperacillin/piperacillin-tazobactam against *Bordetella pertussis* and the clinical manifestations in pertussis patients due to these isolates: a single-centre study in Zhejiang Province, China[J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2019, 18: 47-51. DOI: 10.1016/j.jgar.2019.01.029.
- [65] Wu X, Du Q, Li D, et al. A cross-sectional study revealing the emergence of erythromycin-resistant *bordetella pertussis* carrying ptxP3 alleles in China[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 901617. DOI: 10.3389/fmicb.2022.901617.
- [66] 甘川, 吴小英, 许红梅, 等. 换血在儿童高白细胞血症百日咳患者治疗中的作用[J]. *临床儿科杂志*, 2020, 38(10): 721-725. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2020.10.001.
- [67] Berger JT, Carcillo JA, Shanley TP, et al. Critical pertussis illness in children: a multicenter prospective cohort study [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2013, 14(4): 356-365. DOI: 10.1097/PCC.0b013e31828a70fe.
- [68] Nieves D, Bradley JS, Gargas J, et al. Exchange blood transfusion in the management of severe pertussis in young infants[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2013, 32(6): 698-699. DOI: 10.1097/INF.0b013e31828c3bb3.
- [69] Rowlands HE, Goldman AP, Harrington K, et al. Impact of rapid leukodepletion on the outcome of severe clinical pertussis in young infants[J]. *Pediatrics*, 2010, 126(4): e816-e827. DOI: 10.1542/peds.2009-2860.
- [70] Paddock CD, Sanden GN, Cherry JD, et al. Pathology and pathogenesis of fatal *Bordetella pertussis* infection in infants[J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 47(3): 328-338. DOI: 10.1086/589753.
- [71] Tian SF, Wang HM, Deng JK. Fatal malignant pertussis with hyperleukocytosis in a Chinese infant: a case report and literature review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(17): e0549. DOI: 10.1097/MD.00000000000010549.
- [72] Cherry JD, Wendorf K, Bregman B, et al. An observational study of severe pertussis in 100 infants ≤ 120 days of age [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2018, 37(3): 202-205. DOI: 10.1097/INF.0000000000001710.
- [73] Roberts I, Gavin R, Lennon D. Randomized controlled trial of steroids in pertussis[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 1992, 11(11): 982-983. PMID: 1454452.
- [74] Torre D, Tambini R, Ferrario G, et al. Treatment with steroids in children with pertussis[J]. *Pediatr Infect Dis J*,



- 1993, 12(5): 419-420. DOI: 10.1097/00006454-199305000-00021.
- [75] 杨文联, 董功田, 马玉美. 激素在重症百日咳中的使用价值[J]. 临床荟萃, 1994, (12):566-568.
- [76] Zoumboulakis D, Anagnostakis D, Albanis V, et al. Steroids in treatment of pertussis. a controlled clinical trial[J]. Arch Dis Child, 1973, 48(1): 51-54. DOI: 10.1136/adsc.48.1.51.
- [77] Winrow AP. Inhaled steroids in the treatment of pertussis[J]. Pediatr Infect Dis J, 1995, 14(10):922. PMID: 8584334.
- [78] Goins WP, Edwards KM, Vnencak-Jones CL, et al. A comparison of 2 strategies to prevent infection following pertussis exposure in vaccinated healthcare personnel[J]. Clin Infect Dis, 2012, 54(7): 938-945. DOI: 10.1093/cid/cir973.
- [79] Ribeiro CD. Prophylactic erythromycin for whooping-cough contacts[J]. Lancet, 1981, 1(8226): 951. DOI: 10.1016/S0140-6736(81)91653-91656. DOI: 10.1016/S0140-6736(81)91653-6.
- [80] Halperin SA, Bortolussi R, Langley JM, et al. A randomized, placebo-controlled trial of erythromycin estolate chemoprophylaxis for household contacts of children with culture-positive bordetella pertussis infection[J]. Pediatrics, 1999, 104(4): e42. DOI: 10.1542/peds.104.4.e42.
- [81] Alvarez J, Godoy P, Plans-Rubio P, et al. Azithromycin to prevent pertussis in household contacts, catalonia and navarre, spain, 2012-2013[J]. Emerg Infect Dis, 2020, 26(11):2678-2684. DOI: 10.3201/eid2611.181418.
- [82] Wirsing von König CH, Postels-Multani S, Bogaerts H, et al. Factors influencing the spread of pertussis in households[J]. Eur J Pediatr, 1998, 157(5):391-394. DOI: 10.1007/s004310050836.
- [83] De Serres G, Boulianne N, Duval B. Field effectiveness of erythromycin prophylaxis to prevent pertussis within families[J]. Pediatr Infect Dis J, 1995, 14(11): 969-975. DOI: 10.1097/00006454-199511000-00009.
- [84] Thampi N, Gurol-Urganci I, Crowcroft NS, et al. Pertussis post-exposure prophylaxis among household contacts: a cost-utility analysis[J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0119271. DOI: 10.1371/journal.pone.0119271.
- [85] 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.
- [86] 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. PMID: 16340941.
- [87] Pertussis Guidelines Group. Pertussis: guidelines for public health management[EB/OL]. (2012-10-25) [2023-12-20]. <https://www.gov.uk/government/publications/pertussis-guidelines-for-public-health-management>.
- [88] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 国家卫生健康委办公厅关于印发非免疫规划疫苗使用指导原则(2020 年版)的通知[EB/OL]. (2020-12-07) [2023-12-20]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3581/202012/9b76584336a1483cbece7edd0abb2a7e.shtml>.
- [89] Li RC, Li FX, Li YP, et al. Immunogenicity and safety of a pentavalent acellular pertussis combined vaccine including diphtheria, tetanus, inactivated poliovirus and conjugated Haemophilus Influenzae type b polysaccharide for primary vaccination at 2, 3, 4 or 3, 4, 5 months of age in infants in China[J]. Vaccine, 2011, 29(10):1913-1920. DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.12.103.
- [90] Kamiya H, Nii R, Matsuda T, et al. Immunogenicity and reactogenicity of Takeda acellular pertussis-component diphtheria-tetanus-pertussis vaccine in 2-and 3-month-old children in Japan[J]. Am J Dis Child, 1992, 146(10): 1141-1147. DOI: 10.1001/archpedi.1992.02160220027015.
- [91] Meng QH, Luo J, Yang F, et al. A general lack of IgG against pertussis toxin in Chinese pregnant women and newborns[J]. Pediatr Infect Dis J, 2018, 37(9): 934-938. DOI: 10.1097/INF.0000000000001933.
- [92] Li RC, Li FX, Li YP, et al. Antibody persistence at 18-20 months of age and safety and immunogenicity of a booster dose of a combined DTaP-IPV//PRP~T vaccine compared to separate vaccines (DTaP, PRP~T and IPV) following primary vaccination of healthy infants in the People's Republic of China[J]. Vaccine, 2011, 29(50): 9337-9344. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.09.131.
- [93] 李驰, 郭九叶, 关莉, 等. 北京市三家妇幼保健院产妇及脐带血百日咳抗体水平调查[J]. 中华新生儿科杂志(中英文), 2019, 34(5):338-342. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2019.05.004.
- [94] 申英杰, 杨帆, 伊慧珍, 等. 新生儿脐带血百日咳毒素 IgG 抗体水平的流行病学调查[J]. 中华围产医学杂志, 2017, 20(8): 589-593. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2017.08.009.
- [95] Pertussis vaccines: WHO position paper, August 2015-Recommendations[J]. Vaccine, 2016, 34(12): 1423-1425. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.10.136.
- [96] Jayasundara D, Randall D, Sheridan S, et al. Estimating the excess burden of pertussis disease in Australia within the first year of life, that might have been prevented through timely vaccination[J]. Int J Epidemiol, 2023, 52(1): 250-259. DOI: 10.1093/ije/dyac175.
- [97] Tozzi AE, Anemona A, Stefanelli P, et al. Reactogenicity and immunogenicity at preschool age of a booster dose of two three-component diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines in children primed in infancy with acellular vaccines[J]. Pediatrics, 2001, 107(2): E25. DOI: 10.1542/peds.107.2.e25.
- [98] Pichichero ME, Edwards KM, Anderson EL, et al. Safety and immunogenicity of six acellular pertussis vaccines and one whole-cell pertussis vaccine given as a fifth dose in four-to six-year-old children[J]. Pediatrics, 2000, 105(1):e11. DOI: 10.1542/peds.105.1.e11.
- [99] Liese JG, Stojanov S, Zink TH, et al. Safety and immunogenicity of Biken acellular pertussis vaccine in combination with diphtheria and tetanus toxoid as a fifth dose at four to six years of age. Munich Vaccine Study Group[J]. Pediatr Infect Dis J, 2001, 20(10):981-988. DOI: 10.1097/00006454-200110000-00012.
- [100] Zhang Z, Pan J, Chen M, et al. Seroepidemiology of pertussis in China: a population-based, cross-sectional study[J]. Vaccine, 2021, 39(12):1687-1692. DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.02.032.
- [101] de Greeff SC, Mooi FR, Schellekens JF, et al. Impact of acellular pertussis preschool booster vaccination on disease burden of pertussis in the Netherlands[J]. Pediatr



- Infect Dis J, 2008, 27(3): 218-223. DOI: 10.1097/INF.0b013e318161a2b9.
- [102] Rane MS, Rohani P, Halloran ME. Association of diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine timeliness and number of doses with age-specific pertussis risk in infants and young children[J]. JAMA Netw Open, 2021, 4(8): e2119118. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.19118.
- [103] Carbone T, McEntire B, Kissin D, et al. Absence of an increase in cardiorespiratory events after diphtheria-tetanus-acellular pertussis immunization in preterm infants: a randomized, multicenter study[J]. Pediatrics, 2008, 121(5): e1085-e1090. DOI: 10.1542/peds.2007-2059.
- [104] Faldella G, Alessandroni R, Magini GM, et al. The preterm infant's antibody response to a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis and hepatitis B vaccine[J]. Vaccine, 1998, 16(17): 1646-1649. DOI: 10.1016/s0264-410x(98)00060-7.
- [105] Esposito S, Faldella G, Giammanco A, et al. Long-term pertussis-specific immune responses to a combined diphtheria, tetanus, tricomponent acellular pertussis and hepatitis B vaccine in pre-term infants[J]. Vaccine, 2002, 20(23-24): 2928-2932. DOI: 10.1016/s0264-410x(02)00230-x.
- [106] Schloesser RL, Fischer D, Otto W, et al. Safety and immunogenicity of an acellular pertussis vaccine in premature infants[J]. Pediatrics, 1999, 103(5): e60. DOI: 10.1542/peds.103.5.e60.
- [107] Omeñaca F, Garcia-Sicilia J, García-Corbeira P, et al. Response of preterm newborns to immunization with a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus-inactivated polio and Haemophilus influenzae type b vaccine: first experiences and solutions to a serious and sensitive issue[J]. Pediatrics, 2005, 116(6): 1292-1298. DOI: 10.1542/peds.2004-2336.
- [108] Knuf M, Charkaluk ML, The Nguyen PN, et al. Penta-and hexavalent vaccination of extremely and very-to-moderate preterm infants born at less than 34 weeks and/or under 1 500 g: a systematic literature review[J]. Hum Vaccin Immunother, 2023, 19(1): 2191575. DOI: 10.1080/21645515.2023.2191575.
- [109] Ercan TE, Sonmez C, Vural M, et al. Seroprevalance of pertussis antibodies in maternal and cord blood of preterm and term infants[J]. Vaccine, 2013, 31(38): 4172-4176. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.06.088.
- [110] van der Maas N, Sanders E, Versteegh F, et al. Pertussis hospitalizations among term and preterm infants: clinical course and vaccine effectiveness[J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1):919. DOI: 10.1186/s12879-019-4563-5.
- [111] 马超, 安志杰, 曾玫, 等.《国家免疫规划疫苗儿童免疫程序及说明(2021年版)》要点解析[J]. 中国疫苗和免疫, 2021, 27(3):235-241. DOI: 10.19914/j.CJVI.2021041.
- [112] Liang JL, Tiwari T, Moro P, et al. Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria with vaccines in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [J]. MMWR Recomm Rep, 2018, 67(2):1-44. DOI: 10.15585/mmwr.rr6702a1.
- [113] Moore DL, Le Saux N, Scheifele D, et al. Lack of evidence of encephalopathy related to pertussis vaccine: active surveillance by IMPACT, Canada, 1993-2002[J]. Pediatr Infect Dis J, 2004, 23(6): 568-571. DOI: 10.1097/01.inf.0000130075.56368.02.
- [114] Sun Y, Christensen J, Hviid A, et al. Risk of febrile seizures and epilepsy after vaccination with diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus, and Haemophilus influenzae type B[J]. JAMA, 2012, 307(8): 823-831. DOI: 10.1001/jama.2012.165.
- [115] Huang WT, Gargiullo PM, Broder KR, et al. Lack of association between acellular pertussis vaccine and seizures in early childhood[J]. Pediatrics, 2010, 126(2): 263-269. DOI: 10.1542/peds.2009-1496.
- [116] Gale JL, Thapa PB, Wassilak SG, et al. Risk of serious acute neurological illness after immunization with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. a population-based case-control study[J]. JAMA, 1994, 271(1): 37-41. DOI: 10.1001/jama.1994.03510250053034.
- [117] DuVernoy TS, Braun MM. Hypotonic-hyporesponsive episodes reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1996-1998[J]. Pediatrics, 2000, 106(4):E52. DOI: 10.1542/peds.106.4.e52.
- [118] Feng T, Wang X, Li J, et al. Common issues and improvement solution of vaccine hesitancy in children with underlying neurological conditions: experience from one National Children's Medical Center in China[J]. Vaccine, 2023, 41(2): 427-434. DOI: 10.1016/j.vaccine.2022.11.063.
- [119] Stratton KR, Howe CJ, Johnston RB, Jr. Adverse events associated with childhood vaccines other than pertussis and rubella. Summary of a report from the Institute of Medicine[J]. JAMA, 1994, 271(20): 1602-1605. DOI: 10.1001/jama.1994.03510440062034.
- [120] Kuno-Sakai H, Kimura M. Safety and efficacy of acellular pertussis vaccine in Japan, evaluated by 23 years of its use for routine immunization[J]. Pediatr Int, 2004, 46(6): 650-655. DOI: 10.1111/j.1442-200x.2004.01970.x.
- [121] Committee to Review Adverse Effects of Vaccines, Institute of Medicine, Stratton K, et al. Adverse effects of vaccines: evidence and causality. [EB/OL]. (2011-08-25) [2023-12-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK190028/>.
- [122] Gangarosa EJ, Galazka AM, Wolfe CR, et al. Impact of anti-vaccine movements on pertussis control: the untold story[J]. Lancet, 1998, 351(9099):356-361. DOI: 10.1016/s0140-6736(97)04334-1.
- [123] Luan L, Zhang Z, Xu J, et al. Evaluation of vaccination status of children with special health care needs in Suzhou, China, 2020-2022: a retrospective survey study [J]. Hum Vaccin Immunother, 2023, 19(2):2254965. DOI: 10.1080/21645515.2023.2254965.
- [124] Liba Z, Kraus J, Necas T, et al. Movement disorders, cerebral palsy and vaccination[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2022, 36:143-150. DOI: 10.1016/j.ejpn.2021.12.006.
- [125] Geoghegan S, O'Callaghan KP, Offit PA. Vaccine safety: myths and misinformation[J]. Front Microbiol, 2020, 11: 372. DOI: 10.3389/fmicb.2020.00372.
- [126] Smith DK, Sadler KP, Benedum M. Febrile seizures: risks, evaluation, and prognosis[J]. Am Fam Physician, 2019, 99(7):445-450.

