

• 感染防治 • 论著 •

住院百日咳儿童混合感染的临床特征

黄超颖¹ 李雨希² 王红梅³ 李迟³ 邓继岗³¹ 汕头大学医学院, 汕头 515041; ² 深圳市儿童医院医务科, 深圳 518038; ³ 深圳市儿童医院感染科, 深圳 518038

通信作者: 邓继岗, Email: szsetyideng@sina.com

【摘要】 目的 探讨百日咳儿童混合感染的临床特征及病原构成情况。**方法** 选取 2018—2022 年深圳市儿童医院确诊百日咳, 且完成了呼吸道病原体多重 PCR 检测的住院患儿, 根据病原构成分为百日咳单纯感染组与混合感染组, 回顾性分析两组患儿的临床特征。采用二元 Logistic 逐步回归分析方法分析混合感染的危险因素。**结果** 共纳入 208 例患儿, 其中百日咳单纯感染组 64 例, 混合感染组 144 例。144 例混合感染组中, 合并 1 种病原体感染者 106 例 (73.61%, 106/144), 以鼻病毒为主 (63.21%, 67/106)。>3 月龄 ($OR=2.262$, 95% CI : 1.185~4.316) 和喘息 ($OR=2.771$, 95% CI : 1.177~6.522) 为百日咳患儿发生混合感染的危险因素。**结论** 百日咳住院患儿混合感染率较高, 百日咳混合感染更易发生在 3 月龄以上或喘息症状的患儿。

【关键词】 百日咳; 儿童; 混合感染; 多重聚合酶链式反应

基金项目: 高水平医院建设医学学科专项 (第一期项目) 感染科建设经费; 高水平医院—广东省儿童感染精准诊断工程技术研究中心 (2021B295); 广东省高水平临床重点专科 (深圳市配套建设经费) (SZGSP012)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20230703-00098

Clinical characteristics of co-infection in hospitalized children with pertussisHuang Chaoying¹, Li Yuxi², Wang Hongmei³, Li Chi³, Deng Jikui³¹Shantou University Medical College, Shantou 515041, China; ²Medical Services Division, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 518038, China; ³Department of Infectious Diseases, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 518038, China

Corresponding author: Deng Jikui, Email: szsetyideng@sina.com

【Abstract】 Objective To explore the clinical and pathogenic features of co-infection in children with pertussis. **Methods** Children diagnosed with pertussis and completed multiple PCR detection of respiratory pathogens were selected in Shenzhen Children's Hospital from 2018 to 2022. According to the pathogen composition, they were divided into pertussis infection group and co-infection group, and the clinical characteristics of the two groups were analyzed. Risk factors for co-infection were analyzed by binary Logistic stepwise regression analysis method. **Results** A total of 208 children were included, with 64 cases in pertussis infection group and 144 cases in co-infection group. Among 144 cases of co-infection, 106 patients (73.61%, 106/144) were co-infected with a single pathogen, and the main pathogen was rhinovirus (63.21%, 67/106). Age >3 months ($OR=2.262$, 95% CI : 1.185-4.316) and wheezing ($OR=2.771$, 95% CI : 1.177-6.522) were risk factors for co-infection in children with pertussis. **Conclusions** The rate of co-infection is relatively high among hospitalized children with pertussis. Co-infection is more likely to occur in children over 3 months old or with the symptom of wheezing.

【Key words】 Pertussis; Children; Co-infections; Multiple polymerase chain reaction

Fund program: High Level Hospital Construction Medical Discipline Special (the First Phase of the Project) Infection Department Construction Funds; Guangdong Engineering Technology Research Center for Accurate Diagnosis of Children's Infection (2021B295); Shenzhen Fund for Guangdong Provincial High Level Clinical Key Specialties (SZGSP012)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20230703-00098

百日咳是一种传染性极强的呼吸道疾病,由百日咳鲍特菌(*Bordetella pertussis*)引起。人类是百日咳鲍特菌的唯一宿主,它通过与患有百日咳的人接触而传播,其典型临床表现包括阵发性痉挛性咳嗽,伴有“鸡鸣”样回声。在疫苗普及时代,百日咳患儿可能缺乏典型的临床表现^[1],且容易合并其他病原感染。百日咳混合感染后是否会导致病情加重,是否会增加疾病负担,目前国内外的研究结果尚不一致^[2-5]。本研究以确诊百日咳的住院患儿为研究对象,回顾性分析其临床表现、混合感染的病原构成等,探讨百日咳混合感染的临床特征及与单纯感染的区别,以期为临床工作提供参考。

对象与方法

一、研究对象

将 2018 年 3 月 1 日至 2022 年 5 月 31 日在深圳市儿童医院住院治疗且病原学确诊的百日咳患儿纳入研究。纳入标准:(1)符合《中国儿童百日咳诊断及治疗建议》^[6]的实验室确诊标准,PCR 检出百日咳鲍特菌核酸或培养检出百日咳鲍特菌;(2)在住院期间完成了呼吸道病原体多重 PCR 检测。排除标准:(1)临床资料不完整;(2)实验室数据缺失;(3)签字自动出院。本研究通过深圳市儿童医院伦理委员会批准[审批号:深儿医伦审(科研)2017035 号]。

二、研究方法

1. 资料收集

收集患儿住院时的临床资料:①个人信息,包括性别、年龄、接种百白破疫苗的情况;②临床特征及治疗情况,包括是否出现发热、喘息、气促、面色憋红、发绀、鼻塞流涕、呕吐等症状,肺部是否有阳性体征即肺部是否闻及湿啰音或痰鸣音或喘鸣音,是否需要吸氧,住院时间和总费用;③辅助检查,包括呼吸道病原体多重 PCR 检测、血常规、胸部/肺部 CT 检查、心脏彩超以及肺功能检查;④是否有 ICU 治疗史。

2. 呼吸道病原体多重 PCR 检测

患儿入院时采集鼻咽拭子样本,放置于-80℃冰箱保存,用于统一 PCR 检测。2019 年 9 月前采用

梅里埃诊断产品(上海)有限公司生产的呼吸道感染性病原体核酸检测试剂盒,可检测的病原体包括腺病毒(ADV)、冠状病毒(CoV)(229E、HKU1、NL63 和 OC43)、人偏肺病毒(HMPV)、鼻病毒(HRV)/肠道病毒(EV)、甲型流感病毒(InfA)(H1 亚型、H1-2009 亚型、H3 亚型)、乙型流感病毒(InfB)、副流感病毒(PIV)(1 型、2 型、3 型、4 型)、呼吸道合胞病毒(RSV)、肺炎支原体(MP)、肺炎衣原体(CP)、百日咳鲍特菌和副百日咳鲍特菌(Bpa)。2019 年 9 月后采用宁波海尔施基因科技有限公司生产的 13 种呼吸道病原体多重 PCR 检测试剂盒,可检测的病原体包括 ADV、CoV、HMPV、HRV、InfA(H1N1 亚型、H3N2 亚型)、InfB、PIV、RSV、博卡病毒、MP 和 CP。

三、统计学方法

采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据整理并分析。计数资料以例数和率表示,组间样本率的比较采用 χ^2 检验;计量资料采用中位数(M)和四分位数(Q_1, Q_3)表示,组间比较采用符号秩和检验。危险因素分析采用二元 Logistic 逐步回归分析方法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、百日咳混合感染检出情况

208 例百日咳患儿中,百日咳单纯感染组 64 例,混合感染组 144 例,混合感染检出率为 69.23%(144/208)。男性患儿中,混合感染检出率为 70.37%(76/108),女性患儿中为 68.00%(68/100)。混合感染检出率在性别上的比较差异无统计学意义($\chi^2=0.27$, $P=0.605$)。

二、百日咳混合感染的病原分布情况

144 例百日咳混合其它病原感染的患儿中,混合 1 种病原体 106 例(73.61%, 106/144),其中以 HRV(63.21%, 67/106)、RSV(10.38%, 11/106)为主,其他分别为 CoV(8.49%, 9/106)、PIV(6.60%, 7/106)、HMPV(5.66%, 6/106)、ADV(2.83%, 3/106)、InfA(1.89%, 2/106)和 CP(0.94%, 1/106)。混合 2 种及以上病原 38 例(26.39%, 38/144),具体病原分布见表 1。

表 1 百日咳患儿混合 2 种及以上病原感染的检出情况
[例(%),*n*=144]

百日咳患者的病原分布	检出率
HRV+PIV	6(4.17)
HRV+HMPV	6(4.17)
HRV+ADV	4(2.78)
HRV+RSV	3(2.08)
HRV+CoV	2(1.39)
CoV+ADV	2(1.39)
CoV+MP	1(0.69)
HMPV+ADV	1(0.69)
RSV+CoV	1(0.69)
PIV+InfA	1(0.69)
RSV+PIV	1(0.69)
HRV+CoV+PIV	2(1.39)
HRV+RSV+PIV	2(1.39)
HRV+RSV+ADV	1(0.69)
HRV+HMPV+ADV	1(0.69)
HRV+CoV+InfA	1(0.69)
HRV+RSV+CoV	1(0.69)
HRV+PIV+HMPV	1(0.69)
HRV+RSV+PIV+ADV	1(0.69)
合计	38(26.39)

注:HRV:鼻病毒;PIV:副流感病毒;HMPV:人偏肺病毒;ADV:腺病毒;RSV:呼吸道合胞病毒;CoV:冠状病毒;MP:肺炎支原体;InfA:甲型流感病毒

三、百日咳单纯感染组与混合感染组的临床特征比较

百日咳混合感染组中,>3 月龄患儿比例高于百日咳单纯感染组,差异有统计学意义($\chi^2=8.47, P=0.004$)。从临床特征上看,百日咳混合感染组喘息的比例高于百日咳单纯感染组,差异有统计学意义($\chi^2=5.46, P=0.019$);发热、气促、发绀、面色憋红、鼻塞流涕和呕吐的比例在两组间的比较差异均无统计学意义($\chi^2=0.25、0.61、0.02、2.74、1.08$ 和 $0.30, P=0.618、0.436、0.900、0.098、0.298$ 和 0.587)。从实验室结果上看,百日咳单纯感染组与百日咳混合感染组在胸部影像学的主要表现均为两肺纹理增粗,两组在 C 反应蛋白(CRP)、外周血白细胞总数和中性粒细胞计数等的比较无明显差别($\chi^2=0.07、-0.66$ 和 $-0.82, P=0.790、0.511$ 和 0.412)。两组入院前病程、住院时间及经济费用的比较,差异均无统计学意义($\chi^2=-1.72、-0.19$ 和 $-0.51, P=0.085、0.853$ 和 0.612)。

详见表 2。

四、百日咳鲍特菌混合感染的危险因素分析

将单因素分析具有统计学意义的变量(>3 月龄和喘息)及既往研究^[7-8]中认为可能与百日咳混合感染有相关性的其他因素(发热、胸部影像学特征和 CRP 升高)进行二元 Logistic 逐步回归分析($\alpha_{入}=0.10, \alpha_{出}=0.15$),具体变量赋值如表 3。

通过模型的参数估计和假设检验结果显示,>3 月龄($OR=2.262, 95\%CI:1.185\sim4.316$)和喘息($OR=2.771, 95\%CI:1.177\sim6.522$)为百日咳混合感染的危险因素。

讨 论

近年来,国内外有关百日咳混合感染率略有区别,在 61.9%~71.4%波动^[9-11]。本研究发现百日咳混合感染的比例为 69.23%(144/208),混合感染病原以 HRV 居多,RSV 次之,与国内外报道的百日咳常见混合的病原一致。百日咳患儿易混合其他病原感染,有研究将百日咳患儿混合感染率与具有相似表现的其他呼吸道感染患儿混合感染率进行比较,发现百日咳组混合感染率明显高于非百日咳组,且混合感染病原种类较非百日咳组多,提示百日咳患儿更容易合并其它病原感染^[12],这可能与其存在免疫功能紊乱有关^[13]。

百日咳混合感染后是否会导致病情或疾病负担加重,目前仍有争议。苏州一项研究报道百日咳单纯感染与百日咳混合感染患儿在临床严重程度无显著差异^[2],而澳大利亚研究者报道百日咳混合感染的患儿平均有创通气时间与平均 ICU 住院时间更长^[3]。本研究发现,当百日咳患儿合并其它病原感染后,喘息的比例增高,考虑百日咳合并其它病原感染后不但引起呼吸道黏膜损伤,而且会激活 B 淋巴细胞,促进气道炎症介质的释放,从而引起喘息^[14]。国内外均报道了病毒是引起喘息性疾病的重要病原体^[15-16],故提示临床医师在治疗百日咳患儿过程中,出现喘息表现时,需警惕混合感染的可能,并应该加强病原学的检测。本研究还发现百日咳单纯感染组与百日咳混合感染组在发热、肺部阳性体

表 2 百日咳单纯感染组与混合感染组患儿的基本情况与临床特征比较

因素	病例分组		χ^2/Z 值	P 值
	单纯感染组 (64 例)	混合感染组 (144 例)		
男性[例(%)]	32(50.00)	76(52.78)	0.14	0.711
>3 月龄[例(%)]	28(43.75)	94(65.28)	8.47	0.004
未接种百白破疫苗[例(%)]	42(65.63)	73(50.69)	4.00	0.046
临床特征[例(%)]				
发热	11(17.19)	29(20.14)	0.25	0.618
喘息	9(14.06)	42(29.17)	5.46	0.019
气促	12(18.75)	34(23.61)	0.61	0.436
发绀	19(29.69)	44(30.56)	0.02	0.900
面色憋红	47(73.44)	120(83.33)	2.74	0.098
鼻塞流涕	27(42.19)	72(50.00)	1.08	0.298
呕吐	37(57.81)	89(61.81)	0.30	0.587
吸氧	6(9.38)	13(9.03)	0.01	0.936
胸部影像学特征[例(%)]			1.49	0.475
无异常	4(6.45)	4(2.84)		
两肺纹理增粗	32(51.61)	75(53.19)		
胸腔积液或肺炎	26(41.94)	62(43.97)		
C 反应蛋白>8 mg/L[例(%)]	5(7.81)	10(6.94)	0.07	0.790
血常规[$1\times 10^9/L, M(Q_1, Q_3)$]				
白细胞	17.70(14.51,24.04)	18.12(14.51,24.04)	-0.66	0.511
中性粒细胞	20.05(16.85,25.50)	21.30(16.20,29.38)	-0.82	0.412
淋巴细胞	71.00(64.80,75.93)	70.35(61.33,76.00)	-0.53	0.599
入院前病程[d, $M(Q_1, Q_3)$]	11.00(7.00,15.00)	13.00(10.00,16.00)	-1.72	0.085
住院天数[d, $M(Q_1, Q_3)$]	7.00(5.00,10.75)	7.00(6.00,9.00)	-0.19	0.853
疾病周期[d, $M(Q_1, Q_3)$]	20.50(15.25,26.00)	21.50(17.00,27.00)	-1.19	0.233
住院费用[元, $M(Q_1, Q_3)$]	6 315.41 (4 971.18,8 086.52)	6 050.65 (5 027.66,8 000.96)	-0.51	0.612

表 3 百日咳混合感染的可能危险因素与赋值

因素	赋值说明
月龄	≤ 3 月龄=1, >3 月龄=2
发热	无=0, 有=1
喘息	无=0, 有=1
C 反应蛋白	$\leq 8=1, >8=2$
胸部影像学特征	无异常=0, 双肺纹理增粗=1, 胸腔积液或肺炎=2
混合感染	否=0, 是=1

征、胸部影像学表现、住院天数、经济负担等方面比较无统计学差异，这可能是感染 HRV 和 PIV 的患儿可能无症状或出现轻微症状,当患儿在百日咳感染期间合并上述病原感染时,这些轻微症状不会导致病情或疾病负担加重^[17-19]。

本研究提示,>3 月龄的百日咳患儿更容易出现混合感染,这可能是由于此阶段婴幼儿的母亲保护性抗体正在减弱,而他们自身的免疫系统还不够完

善,因此,建议临床医生在治疗该年龄段的百日咳患儿过程中,要密切监测混合感染情况,并采取适当的治疗方案。百日咳病程较长,在确诊过程中反复往返医院,混合感染其他病原的风险增高^[20]。然而,本研究却发现,入院前病程的比较在百日咳单纯感染组和百日咳混合感染组间差异无统计学意义,因此入院前病程长短对百日咳混合感染的影响需进一步研究。

综上所述,百日咳住院患儿混合感染率较高,>3 月龄和喘息为百日咳患儿发生混合感染的危险因素,临床医师应及早根据临床特征情况考虑是否存在混合感染的可能,尽早行病原学的检测,制定合理、有效的治疗方案,减少患儿的疾病周期。由于本研究是一项单中心的回顾性研究,存在一定的局限性。在研究过程中,使用了两家不同公司生产的

多重 PCR 检测试剂盒来检测呼吸道病原体,尽管检测的病原种类相似,但灵敏度有所差异,这可能会导致混合感染率和混合感染病原的构成存在偏差。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 黄超颖:研究实施、数据采集、统计分析和撰写论文;李雨希:分析数据和统计分析;王红梅、李迟:样本采集和技术支持;邓继岩:研究设计、论文审阅和工作支持

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Jiang W, Wu M, Chen S, et al. Virus coinfection is a predictor of radiologically confirmed pneumonia in children with *Bordetella pertussis* infection[J]. Infect Dis Ther, 2021, 10(1): 335-346. DOI: 10.1007/s40121-020-00376-5.
- [3] Correction: Epidemiology of pertussis related paediatric intensive care unit (ICU) admissions in Australia, 1997-2013: An observational study[J]. BMJ Open, 2016, 6(6): e010386corr1. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010386corr1.
- [4] 薛黎明, 王宇清, 郝创利, 等. 儿童百日咳合并感染临床研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 33(9): 712-716. DOI:10.19538/j.ek2018090613.
- [5] Bellettini CV, de Oliveira AW, Tusset C, et al. Clinical, laboratorial and radiographic predictors of *Bordetella pertussis* infection[J]. Rev Paul Pediatr, 2014, 32 (4): 292-298. DOI: 10.1016/j.rpped.2014.06.001.
- [6] 中华医学会儿科学分会感染学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 中国儿童百日咳诊断及治疗建议[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55 (8): 568-572. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.08.004
- [7] 彭晓康, 刘小乖, 李亚绒, 等. 合并其他病原感染的百日咳患儿临床特征与炎症指标特点[J]. 中国妇幼健康研究, 2020, 31(8): 1089-1093. DOI:10.3969/j.issn.1673-5293.2020.08.021.
- [8] 成胜, 王宇清, 尹同进, 等. 儿童百日咳混合感染病原学分析及危险因素分析[J]. 安徽医学, 2022, 43(11): 1285-1288. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2022.11.009.
- [9] 杨思园, 张慧敏, 顾红岩, 等. 百日咳鲍特菌合并呼吸道感染患儿的实验室指标及临床特征[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2019, 13(2): 152-157. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2019.02.012.
- [10] Tao Y, Tang M, Luo L, et al. Identification of etiologic agents and clinical characteristics for patients suspected of having pertussis in a large Children's Hospital in China[J]. Ann Transl Med, 2019, 7 (18):443. DOI: 10.21037/atm.2019.08.85.
- [11] Lamrani Hanchi A, Guennouni M, Rachidi M, et al. Epidemiology of respiratory pathogens in children with severe acute respiratory infection and impact of the multiplex PCR film array respiratory panel: A 2-year study[J]. Int J Microbiol, 2021: 2276261. DOI: 10.1155/2021/2276261.
- [12] 杨颖, 高薇, 叶金艳, 等. 婴儿百日咳混合感染的病例对照研究[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2022, 37(24): 1888-1894. DOI:10.3760/cma.j.cn101070-20220722-00892.
- [13] 李秀梅, 梁树人, 李顺天, 等. 65 例百日咳患儿免疫学指标分析[J]. 天津医药, 2012, 40(10): 1051-1053. DOI:10.3969/j.issn.0253-9896.2012.10.028.
- [14] Fonseca-Aten M, Okada PJ, Bowlware KL, et al. Effect of clarithromycin on cytokines and chemokines in children with an acute exacerbation of recurrent wheezing: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2006, 97(4): 457-463. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60935-0.
- [15] Numazaki K, Chiba S, Umetsu M, et al. Etiological agents of lower respiratory tract infections in Japanese children[J]. In Vivo, 2004, 18 (1): 67-71.
- [16] 刘国荣, 申昆玲, 江载芳, 等. 北京地区呼吸道合胞病毒感染的临床特点[J]. 实用儿科临床杂志, 2002, 17(3): 177-179. DOI:10.3969/j.issn.1003-515X.2002.03.009.
- [17] Gökçe S, Kurugöl Z, Şöhret Aydemir S, et al. *Bordetella pertussis* infection in hospitalized infants with acute bronchiolitis[J]. Indian J Pediatr, 2018, 85(3): 189-193. DOI: 10.1007/s12098-017-2480-4.
- [18] Frassanito A, Nenna R, Nicolai A, et al. Infants hospitalized for *Bordetella pertussis* infection commonly have respiratory viral coinfections[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1): 492. DOI: 10.1186/s12879-017-2567-6.
- [19] Cosnes-Lambe C, Raymond J, Chalumeau M, et al. Pertussis and respiratory syncytial virus infections[J]. Eur J Pediatr, 2008, 167 (9): 1017-1019. DOI: 10.1007/s00431-007-0633-6.
- [20] 姚开虎, 李丽君. 重症百日咳的诊断及其死亡风险因素研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(22): 1681-1685. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2019.22.001.

(收稿日期:2023-07-03)