

·标准与指南·

百日咳诊疗方案(2023 年版)

国家卫生健康委员会 国家中医药管理局

【关键词】百日咳;诊断;治疗

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20240117-00012

Diagnosis and treatment plan for pertussis (2023 edition)

National Health Commission of the People's Republic of China, State Administration of Traditional Chinese Medicine

【Key words】Pertussis; Diagnosis; Treatment

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20240117-00012

百日咳 (pertussis, whooping cough) 是由百日咳鲍特菌 (*Bordetella pertussis*) 感染引起的急性呼吸道传染病。由于接种疫苗后产生的免疫力衰减和百日咳鲍特菌变异,全球很多疫苗覆盖率较高的国家出现了“百日咳再现”,发病年龄高峰从婴幼儿转移至青少年及成年人,青少年及成年人成为婴幼儿百日咳的主要传染源。百日咳是《中华人民共和国传染病防治法》规定的乙类传染病。为进一步规范百日咳的临床诊疗工作,结合国内外研究进展和诊疗经验,制定本诊疗方案。

一、病原学

百日咳鲍特菌,又称百日咳杆菌,属伯克霍尔德菌目,产碱杆菌科,鲍特菌属。百日咳鲍特菌为专性需氧菌,革兰染色阴性,为两端着色较深的短杆菌,无鞭毛。百日咳鲍特菌表达多种毒力因子,产生大量毒素和生物活性产物,最重要的毒力因子是百日咳毒素 (PT),具有促分裂活性,影响淋巴细胞循环,并作为细菌与呼吸道纤毛细胞结合的黏附素。百日咳鲍特菌对理化因素抵抗力弱,56℃ 30 分钟、日光照射 1 小时、干燥 3~5 小时可灭活,对紫外线和一般消毒剂敏感。

二、流行病学

(一) 传染源。

患者、带菌者是主要传染源。从潜伏期开始至发病后 6 周均有传染性,尤以潜伏期末到病后卡他期 2~3 周内传染性最强。

(二) 传播途径。

主要通过呼吸道飞沫传播,也可经密切接触传播。

(三) 易感人群。

人群普遍易感。

三、发病机制

细菌侵入易感者呼吸道后,首先粘附于呼吸道上皮细胞纤毛上,在局部繁殖并产生 PT 等毒素,引起上皮细胞纤毛麻痹、细胞变性和上皮细胞坏死脱落,导致小支气管中黏液及

坏死上皮细胞堆聚滞留,分泌物排出受阻,刺激呼吸道周围神经,传入延髓咳嗽中枢,反射性地引起连续痉挛性咳嗽,直至分泌物排出为止。痉咳时患者处于呼气状态,痉咳末,由于吸入大量空气通过痉挛的声门而发出高音调似鸡鸣样的吸气吼声。剧烈咳嗽刺激大脑皮质的咳嗽中枢可形成持久的兴奋灶,咽部检查或遇到冷风、烟雾、进食等诱因时,可引起痉挛性咳嗽发作。剧烈咳嗽还可使肺泡破裂形成纵隔气肿和皮下气肿;痉咳不止,使脑部缺氧、充血、水肿并发百日咳脑病。CD4⁺T 细胞和 Th1 细胞分泌的细胞因子所介导的免疫反应,在百日咳鲍特菌感染中起重要作用。

四、病理改变

主要引起支气管和细支气管黏膜的损害,鼻咽部、喉和气管亦可受累。表现为上皮细胞坏死、胞浆出现空泡,胞核碎裂、溶解,细胞死亡、脱落;黏膜上皮细胞基底部有中性粒细胞和单核细胞浸润,并可见细胞坏死;支气管及肺泡周围粒细胞和淋巴细胞聚集,形成间质炎症;气管和支气管旁淋巴结常肿大;分泌物阻塞支气管时可引起肺不张或支气管扩张。并发脑病时脑组织充血水肿,神经细胞变性,并有多处小出血灶。

五、临床表现

潜伏期 5~21 天,一般为 7~14 天。

(一) 卡他期。

表现为流涕、打喷嚏、流泪、咽痛、阵发性咳嗽等上呼吸道感染症状。多无发热,或初期一过性发热。该期排菌量达高峰,具有极强传染性。持续 1~2 周。

(二) 痉咳期。

表现为阵发性痉挛性咳嗽,伴咳嗽末吸气性吼声,反复多次,直至咳出黏痰,昼轻夜重,睡眠期间痉挛性咳嗽更为突出,影响睡眠。痉咳次数随病情发展而增多。常在咳嗽后出现呕吐,可致舌系带溃疡,面部、眼睑浮肿,眼结膜出血,鼻衄,

重者颅内出血。新生儿和 6 月龄以下婴儿咳嗽后常会引起发绀、呼吸暂停、惊厥、心动过缓或心脏停搏。此期一般持续 2~6 周,亦可长达 2 个月以上。

青少年或成人百日咳患者,常无典型痉咳,表现为阵发性咳嗽和暂时性缓解交替。持续 2~3 周。

(三)恢复期。

痉咳逐渐缓解,咳嗽强度减弱,发作次数减少,鸡鸣样吼声逐渐消失,阵发性痉咳症状可持续数周或数月。

(四)并发症。

多见于新生儿和 6 月龄以下婴儿,以肺炎最常见,亦可并发肺不张、气胸、纵隔气肿、皮下气肿、肺动脉高压、窒息和脑病等。

1.肺炎

可原发于百日咳,也可继发于其他病毒(腺病毒、呼吸道合胞病毒)或细菌(肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、流感嗜血杆菌)感染。

2.肺动脉高压

可见于少数患儿,严重者可导致猝死。

3.百日咳脑病

主要发生于痉咳期,可表现为惊厥、抽搐、高热、昏迷等。恢复后可能会遗留偏瘫等神经系统症状。

六、实验室检查

(一)血常规检查。

在卡他期末及痉咳期可见白细胞增多,痉咳期最明显,多为 $(20\sim 50)\times 10^9/L$,少数可达 $70\times 10^9/L$ 以上,以淋巴细胞为主,多见于婴幼儿。

(二)病原学和血清学检查。

1.细菌培养

鼻咽分泌物可培养到百日咳鲍特菌。卡他期或痉咳期早期鼻咽拭子标本阳性率高,病程 3 周以后阳性率较低。既往接种含百日咳成分疫苗且已接受抗菌药物治疗或者病程超过 3 周的患者,检出率较低。

2.核酸检测

鼻咽拭子或者鼻咽洗液标本中百日咳鲍特菌核酸检测阳性,发病 3 周内阳性率高。

3.血清学检查

末次接种含百日咳成分疫苗间隔超过 1 年的病例,单份血清百日咳鲍特菌 PT 特异性 IgG 浓度超过诊断急性感染的标准阈值,对于咳嗽 $\geq 2\sim 3$ 周的百日咳病例诊断价值大。恢复期血清 PT-IgG 抗体滴度较急性期呈 4 倍及以上升高(排除近期接种过疫苗)适用于回顾性诊断。

七、诊断

结合流行病学史、临床表现、实验室检查进行综合分析,作出诊断。

(一)疑似病例。

具有以下任一项者:

1.阵发性痉挛性咳嗽,病程 ≥ 2 周;

2.婴儿有反复发作的呼吸暂停、窒息、紫绀和心动过缓症状,或有间歇的阵发性咳嗽,有百日咳流行病学暴露史或者确诊病例接触史;

3.大龄儿童、青少年、成人持续 2 周以上咳嗽,不伴发热,无其他原因可解释,有百日咳流行病学暴露史或者确诊病例接触史。

(二)临床诊断病例。

具有以下任一项者:

1.疑似病例,且外周血白细胞和淋巴细胞增多,明显高于相应年龄正常范围;

2.阵发性痉挛性咳嗽,病程 ≥ 2 周,与百日咳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 天)。

(三)确诊病例。

疑似病例或临床诊断病例,具有以下任一项者:

1.培养到百日咳鲍特菌;

2.百日咳鲍特菌核酸检测阳性;

3.PT-IgG 抗体阳转或恢复期较急性期滴度呈 4 倍及以上升高(排除婴幼儿 1 年内接种含百日咳成分疫苗或既往感染)。

八、鉴别诊断

(一)百日咳样综合征。

副百日咳杆菌、呼吸道合胞病毒、腺病毒及其他呼吸道病毒、肺炎支原体、肺炎衣原体等引起的呼吸道感染,部分患者临床表现、血常规、肺部影像学表现可与百日咳类似。鉴别主要依靠病原学检查。

(二)慢性咳嗽。

支气管淋巴结核、气管支气管异物及其他病因引起的慢性咳嗽,也可引起刺激性阵发性咳嗽,但通常无典型咳嗽末吸气性鸡鸣样吼声。可根据血常规、肺部影像学、病原学进行鉴别。

九、治疗

(一)一般治疗。

按呼吸道传染病隔离。对症支持治疗,给予营养丰富、易于消化的食物,适当补充维生素及钙剂。痉咳严重者可鼻饲,避免误吸。缺氧者进行氧疗。做好气道护理,预防窒息。

(二)病原治疗。

1.阿奇霉素

优先选择口服给药,口服不能耐受,选择静脉给药。 < 6 月龄婴儿 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,疗程 5 天; ≥ 6 月龄儿童第一天 $10\text{ mg}/\text{kg}$ (最大剂量不超过 500 mg),顿服,第 2~5 天, $5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ (最大剂量不超过 250 mg),顿服,疗程 5 天;成人第一天 500 mg,第 2~5 天,250 mg/d,疗程 5 天。

2.红霉素(口服)

儿童 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{次}^{-1}$ (最大剂量不超过 2 g/d),成人 500 mg/次,每 6 小时 1 次,疗程 14 天。红霉素有引起新生儿肥厚性幽门狭窄风险,不推荐用于新生儿。

3. 克拉霉素(口服)

≥ 1 月龄儿童 $7.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{次}^{-1}$ (最大剂量不超过 1 g/d), 成人 500 mg/次 , 每 12 小时 1 次, 疗程 7 天。不推荐用于新生儿。

4. 复方磺胺甲噁唑(TMP-SMZ)(口服)

≥ 2 月龄儿童 $4/20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{次}^{-1}$, 成人 $160/800 \text{ mg/次}$, 每 12 小时 1 次, 疗程 14 天。

百日咳的抗菌治疗首选大环内酯类抗生素, 如阿奇霉素、红霉素、罗红霉素或克拉霉素等。鉴于国内百日咳鲍特菌对大环内酯类抗菌药耐药率高, >2 月龄的儿童和成人, 若存在使用大环内酯类的禁忌证、不能耐受大环内酯类或感染耐大环内酯类的菌株, 可使用复方磺胺甲噁唑。用药期间注意肾损伤、结晶尿、皮疹等不良反应。国内研究报道对于大环内酯类耐药的百日咳鲍特菌引起的感染, 使用头孢哌酮钠舒巴坦、哌拉西林他唑巴坦治疗后细菌清除率高, 可以考虑用于治疗耐药株感染的 2 月龄以下小婴儿。

对疑似病例可以经验性抗菌药物治疗, 发病 1~2 周内接受有效的抗菌药物治疗可以减轻症状。

(三) 并发症治疗。

出现百日咳脑病时, 酌情应用镇静止痉剂及脱水剂, 治疗同脑炎。继发细菌性肺炎时, 根据致病菌和药敏结果, 选择合适的抗菌药物治疗。

(四) 中医治疗。

百日咳之核心病机为外感时疫, 内蕴伏痰, 时邪与伏痰搏结, 阻遏气道, 肺气上逆而为病。临床分为初咳期、痉咳期、恢复期三期论治。

1. 初咳期。

(1) 轻症。

临床表现: 咳嗽, 流清鼻涕, 间有微热, 咳时涕泪交流, 舌淡红苔薄白, 脉浮数。

推荐方剂: 甘桔汤。

常用药物与参考剂量: 桔梗 15 g 、甘草 5 g 、荆芥穗 10 g 、前胡 10 g 、黛蛤散 15 g (包煎)、陈皮 10 g 、竹茹 10 g 、枇杷叶 15 g (包煎)。

煎服法: 口服, 每日 1 剂, 水煎温服。早晚各一次, 年长儿和成人: 每次 $100\sim 200 \text{ mL}$; 少儿: 每次 $50\sim 100 \text{ mL}$; 婴幼儿: 每次 $20\sim 50 \text{ mL}$ 。以下处方服法相同(如有特殊, 遵医嘱)。

(2) 重症。

临床表现: 咳声不爽, 面赤口渴, 发热较重, 鼻塞, 无汗或少汗, 舌红苔薄黄, 脉数。

推荐方剂: 麻杏石甘汤。

常用药物与参考剂量: 生麻黄 6 g 、苦杏仁 15 g 、生石膏 20 g (先煎)、桔梗 15 g 、白前 15 g 、黄芩 10 g 、甘草 5 g 、瓜蒌 20 g 、浙贝母 15 g 、生大黄 9 g 。

2. 痉咳期。

(1) 轻症。

临床表现: 阵发性痉挛性咳嗽, 日轻夜重, 咳即作吐, 眼睑浮肿, 有时痰中带血, 口鼻衄血, 舌红苔黄腻, 脉浮数。

推荐处方: 宁嗽汤。

常用药物与参考剂量: 炙紫苑 15 g 、麦冬 10 g 、知母 10 g 、百部 15 g 、款冬花 15 g 、桔梗 10 g 、甘草 5 g 、海浮石 15 g 、芦根 20 g 。

(2) 重症。

临床表现: 痰中带血、口鼻衄血较重者, 舌红苔黄腻, 脉数。

推荐方剂: 千金苇茎汤。常用药物与参考剂量: 芦根 20 g 、白茅根 20 g 、苦杏仁 10 g 、冬瓜仁 15 g 、桃仁 10 g 、炙紫苑 15 g 、麦冬 10 g 、知母 10 g 、甘草 5 g 。

推荐中成药: 痰热清注射液。

3. 恢复期。

临床表现: 咳嗽逐渐减少、减轻, 痰少, 两颧发红, 潮热, 微汗, 舌质红, 苔薄, 脉细数。

推荐方剂: 沙参麦冬汤。

常用药物与参考剂量: 南沙参 15 g 、麦冬 10 g 、生稻芽 15 g 、陈皮 10 g 、桔梗 10 g 、茯苓 15 g 、川贝粉 3 g (冲服)、知母 10 g 、桑白皮 15 g 、地骨皮 15 g 、甘草 5 g 。

十、预防

(一) 一般预防措施。

1. 呼吸道隔离至少到有效抗菌药物治疗后 5 天, 对于未及时给予有效抗菌药物治疗的患者, 隔离期为痉咳后 21 天。

2. 做好住院患者所在房间通风, 并按照《医疗机构消毒技术规范》做好房间物体表面的清洁和消毒。接触患者时佩戴医用防护口罩, 并严格执行手卫生。

(二) 暴露后预防。

以下人群建议暴露后预防: 未全程接种含百日咳成分疫苗的婴幼儿、家庭内和托幼机构的密切接触者、有明确接触史的幼托机构工作人员、婴幼儿看护者、新生儿病房医务人员。在暴露后 21 天内(尽可能暴露后 1~2 周内)接受药物预防或者紧急接种疫苗预防(我国尚无 6 岁以上儿童和成人用含百日咳成分疫苗), 药物选择、剂量、疗程与治疗相同。

(三) 疫苗接种。

目前我国使用的疫苗是白喉类毒素、无细胞百日咳疫苗、破伤风类毒素(DTaP)三联疫苗。接种时间为 3 月龄、4 月龄、5 月龄、18 月龄时各接种 1 剂次。通常疫苗接种 3~5 年后保护性抗体水平下降, 12 年后抗体几乎消失。若有流行时易感人群仍需加强接种。

(收稿日期: 2024-01-17)