

·百日咳·专家论坛·

百日咳的非抗生素治疗策略

黄丽素 李聿嘉 方晓慧

浙江大学医学院附属儿童医院感染科, 杭州 310052

通信作者: 黄丽素, Email: huanglisu@126.com

【摘要】 近年来百日咳鲍特菌对大环内酯类药物的耐药率显著增加, 导致传统抗生素治疗的有效性下降。本文提出, 尽早识别百日咳的卡他期并进行暴露后预防性给药, 强化痉挛性咳嗽的非抗生素药物治疗, 重视百日咳毒素所致高凝状态对肺部及全身的影响, 以及警惕百日咳继发感染的排查与治疗, 是当前治疗百日咳的关键策略。

【关键词】 百日咳; 非抗生素治疗; 耐药性; 痉挛性咳嗽; 高凝状态

基金项目: 国家卫生健康委员会科研基金(WKJ-ZJ-2432)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20240717-00140

Non-antibiotic treatment strategies for pertussis

Huang Lisu, Li Yujia, Fang Xiaohui

Department of Infectious Diseases, Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310052, China

Corresponding author: Huang Lisu, Email: huanglisu@126.com

【Abstract】 The rate of resistance to macrolides in *Bordetella pertussis* has increased significantly in recent years, leading to a decrease in the effectiveness of conventional antibiotic therapy. This article proposes that early recognition of the catarrhal phase of pertussis and post-exposure prophylactic administration, intensive non-antibiotic pharmacological treatment of spasmodic cough, attention to the pulmonary and systemic effects of hypercoagulability due to pertussis toxin, and vigilance in the detection and treatment of secondary infections of pertussis are key strategies in the current treatment of pertussis.

【Key words】 Pertussis; Non-antibiotic therapy; Drug resistance; Spasmodic cough; Hypercoagulable state

Fund program: Research Fund of National Health Commission(WKJ-ZJ-2432)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20240717-00140

百日咳是由百日咳鲍特菌引起的急性呼吸道传染病。在疫苗推行广泛接种之前, 百日咳是全球最高发的儿童疾病之一。20 世纪 50 年代工业化国家开始大规模接种疫苗后, 百日咳的发病率与死亡率均下降超过 90%。中国自 1978 年将百白破三联疫苗纳入儿童扩大免疫规划后, 百日咳一度得到有效控制。近年来许多疫苗高覆盖率的地区出现了百日咳发病率再次升高的现象, 称为“百日咳再现”^[1]。据统计, 2016 年美国 19~35 月龄儿童接种 ≥ 3 剂疫

苗的比例为 93.7%, 但百日咳发病率仍呈显著增加趋势^[2]。中国 2018 年、2019 年、2020 年、2021 年百日咳发病率分别为 1.59/10 万、2.15/10 万、0.32/10 万和 0.68/10 万, 较 2015—2017 年年均报告发病率分别上升了 189.09%、290.91%、-41.82% 和 23.64%^[3]。2022 年至今, 百日咳报告病例数迅猛上升, 2022 年发病数为 39 781 例, 是 2019 年发病数的 1.32 倍, 是 2021 年发病数的 4.14 倍^[4]。

在发病率上升的大背景下, 我国百日咳鲍特菌

菌株对大环内酯类药物耐药率增高。Fu 等^[5]对 2016—2022 年在上海地区采集的 283 株百日咳分离株进行耐大环内酯百日咳杆菌(MRBP)代表性菌株的全基因组测序,MRBP 检出率从 2016 年的 36.4% 显著增加到 2022 年的 97.2%, 显著增加的主要基因型为 *ptxP1/prn1/fhaB3/ptxA1/ptxC1/fim2-1/fim3-1*(48.7%) 和 *ptxP3/prn2/fhaB1/ptxA1/ptxC2/fim2-1/fim3-1* (47.7%), 这使得儿童百日咳的社会负担极为沉重。《百日咳诊疗方案(2023 年版)》对抗感染药物使用进行了较为系统的解答^[6], 本文就抗生素以外的百日咳综合治疗要点做简要阐述。

一、尽早识别百日咳卡他期, 必要时暴露后预防性给药

百日咳总持续时间通常约为 6~12 周, 典型的疾病进展经历三个临床阶段, 分别是卡他期、痉咳期和恢复期。卡他期通常持续 1~2 周, 可出现流鼻涕、鼻塞、低于 38℃ 的低烧, 偶有轻微咳嗽。百日咳卡他期症状与普通感冒类似, 易发生误诊漏诊, 但该时期排菌量达高峰, 具有极强传染性。百日咳患者发病 1~2 周后进入痉咳期, 患者通常会出现长时间、反复或剧烈的咳嗽, 直至咳出大量粘稠的痰液才能缓解。百日咳初期用抗生素, 可降低传染性, 减轻症状并缩短病程。在痉咳期, 百日咳毒素大量产生且代谢缓慢, 抗感染治疗效果可能有限。对于以下儿童, 可尽早筛查: ①无百日咳免疫史且咳嗽至少 1 周的婴幼儿(< 5 岁), 以及咳嗽至少 2 周的大龄儿童和青少年; ②咳嗽表现出百日咳的一个或多个特征, 包括阵发性咳嗽、“呜呜”声或咳嗽伴呕吐; ③婴儿出现反复发作的呼吸暂停、窒息、发绀、或心动过缓, 任何其他原因无法解释; ④个体经历阵发性咳嗽, 在夜间加剧, 咳嗽发作之间没有明显异常; ⑤与百日咳病例有过密切接触^[7], 并随后出现任何持续时间咳嗽症状的儿童, 或者在学校、日托中心和其他公共生活环境中发生百日咳, 儿童出现上呼吸道感染, 但没有明显发热; ⑥儿童上呼吸道感染, 无明显发热, 家中有多人慢性咳嗽。

暴露后预防不仅对于防止百日咳的传播至关重要, 而且对于保护特殊群体, 如新生儿、婴儿和高

危人群, 具有不可替代的作用。对于发生暴露的个体, 尤其是未全程接种疫苗者, 应在暴露后的 3 周内密切观察其是否有百日咳的症状和体征, 以便及时采取进一步的预防或治疗措施。而对于与患者有密切接触的个体, 即使有完整疫苗接种史, 也要重视暴露后预防。暴露后预防是百日咳防控的关键措施。密切接触被定义为与有症状的百日咳患者 1 米以内面对面接触, 或直接接触其呼吸道、鼻腔或口腔分泌物。特别是与百日咳患者有密切接触的人员如果同时与重症百日咳高风险人群有密切接触, 应该优先考虑接受暴露后预防。重症百日咳高风险人群包括 6 个月以下的婴儿、免疫功能受损者、未全程接种疫苗的儿童、孕妇、慢性肺病患者和老年人。

二、强化百日咳痉挛性咳嗽非抗生素药物治疗

典型的百日咳痉挛性咳嗽有以下四大特征: ①阵发性、痉挛性咳嗽; ②咳嗽终止时伴有鸡鸣样吸气回声(吸入性哮声); ③咳嗽后呕吐; ④昼轻夜重, 严重影响睡眠。新生儿及 6 个月以下婴幼儿百日咳症状常表现为阵发性发绀, 严重者可出现呼吸暂停、抽搐、心动过缓, 甚至心跳骤停。新生儿百日咳表现为呼吸暂停者占 90.0%, 咳嗽伴发呼吸困难占 57.6%, 而 6 个月以内百日咳患儿阵发性痉挛性咳嗽仅占 10.0%, 咳嗽后呼吸暂停占 18.0%^[5,8]。抗生素或只能缓解部分痉挛性咳嗽, 这与百日咳毒素的作用机制有关。

百日咳毒素导致患者处于组胺高敏感的状态。外周组胺受体 H1R 介导支气管收缩、过敏反应、结膜炎和荨麻疹, 中枢 H1R 介导调节食物和水摄入的调节、抽搐、注意力和睡眠, H3R 受体常影响睡眠、认知障碍等精神健康。针对组胺高敏感状态, 治疗药物常选用 H1R 拮抗剂酮替芬, 其组胺拮抗作用为氯苯那敏的 10 倍, 且作用时间较长。建议 3 岁以上的儿童酮替芬每天的用量为 0.03 mg/kg, 于睡前服用较好。另一种外周 H1R 拮抗剂西替利嗪, 在变应原免疫性实验中对肥大细胞无影响, 但会抑制中性粒细胞和血小板的反应, 且对中枢组胺受体不起作用, 故常用于百日咳的抗组胺治疗。

中枢咳嗽敏感性增高是百日咳反复发作的痉

挛性咳嗽的另一重要机制,因此选用中枢性镇咳药物治疗效果更佳。大龄儿童可使用复方可待因口服溶液,但存在一定成瘾性风险。婴幼儿可使用福尔可定,其成瘾性较可待因弱,口服每次 5~10 mg。其他常用的镇咳药如氢溴酸右美沙芬无成瘾性,但治疗剂量对中枢性咳嗽效果不明显。针对百日咳的痉挛性咳嗽还可以采用雾化治疗,如异丙托溴铵通过阻断胆碱受体,缓解支气管平滑肌痉挛。但雾化本身可视为对呼吸道纤毛细胞的刺激因素,故在接受雾化吸入的当下可能出现咳嗽加重,治疗结束后可有症状改善。

三、重视百日咳毒素所致高凝状态对肺部及全身的影响

百日咳毒素可作用于多种 G 蛋白底物,如 TXA2 受体是一种 $G_{\alpha q/11}$ 偶联的 G 蛋白偶联受体,它可以激活 $G_{\alpha q/11}$ 信号通路并进一步启动下游磷脂酶 C- β 信号通路,导致血小板的活化和数量增加,表现为血液的高凝状态,进而易出现血栓,可引起肺血管阻塞和恶性肺动脉高压。此外百日咳毒素可以抑制淋巴细胞归巢和淋巴外渗,外周血中淋巴细胞数量增加,加重了上述的高凝状态^[9]。肺部毛细血管在这种情况下易形成白色血栓,导致局灶性梗死灶影响气血交换,加重肺动脉高压。输入低分子右旋糖酐等胶体液可能改善循环。同时,百日咳患儿可存在以下症状:①气管、支气管和细支气管黏膜损害;②上皮细胞坏死、胞浆出现空泡,胞核碎裂、溶解,细胞死亡、脱落、分泌物增多;③黏膜上皮细胞基底部中性粒细胞和单核细胞的浸润;④坏死的支气管黏膜上皮细胞及肺泡周围出现粒细胞和淋巴细胞聚集;⑤气管和支气管旁淋巴结肿大。以上症状最终导致支气管炎阻塞进而引起肺不张或支气管扩张。针对此类患儿,及时排除痰液有重要的临床意义,可以采取物理拍背、吸痰,支气管镜或适当使用化痰药物来达到排痰的目的,改善肺不张的症状。

存在严重白细胞增高和肺动脉高压的百日咳患者应尽早考虑换血疗法。其中高白细胞血症是导致重症百日咳甚至死亡的重要原因^[10-13],有效降低外周血白细胞总数可显著改善患者预后。在以下情

况下,尤其是小于 60 d 的婴儿百日咳患者,强烈建议进行治疗性血浆置换^[10,14]:①白细胞计数超过 $25 \times 10^9/L$,淋巴细胞计数超过 $12 \times 10^9/L$,并发心力衰竭、肺动脉高压或器官衰竭等情况;②白细胞计数升高至 $48 \times 10^9/L$ 以上,淋巴细胞计数超过 $15 \times 10^9/L$;③白细胞计数达到 $30 \times 10^9/L$ 以上,特别是 24 h 内增加 50% 以上,且淋巴细胞计数超过 $15 \times 10^9/L$ 。

四、百日咳继发感染的排查与治疗

百日咳毒素可导致吞噬细胞中环磷酸腺苷的积聚,从而抑制吞噬细胞对细菌感染产生典型免疫反应;百日咳毒素能够抑制中性粒细胞的早期募集,同时也可以抑制抗体反应,因此继发感染在百日咳患者中普遍发生^[9]。一项研究报告表明临床疑似百日咳婴儿送检样本中,百日咳婴儿检测出 2 种及以上病原阳性的比例为 56.9% (37/65),明显高于非百日咳组的 15.1% (8/53),且百日咳组以 6 个月以下未完成百白破疫苗基础免疫的婴儿为主,非百日咳组以 6~12 月龄婴儿为主^[15]。肺炎是百日咳最常见的并发症,但单纯由百日咳鲍特菌引发的肺炎并不常见,通常由继发感染的各种细菌引发,包括卡他莫拉菌、肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌和流感嗜血杆菌,以及腺病毒和呼吸道合胞病毒等病毒。小于 4 月龄的百日咳患儿更易感染呼吸道合胞病毒,且常致死。百日咳患者往往感染支气管为主,肺部无啰音,当出现肺炎症状体征时,除了针对百日咳的抗菌药物外,还需要根据药敏试验结果针对引起继发感染的病原体进行治疗。

值得注意的是,即使急性感染期已经结束或接受 2 周有效治疗后百日咳鲍特菌 DNA 已呈阴性,患儿在受到咽部检查、进食、冷风、烟雾或交叉感染等刺激时可能会出现痉挛性咳嗽反复发作,这是因为百日咳患者长期剧烈的咳嗽已刺激大脑皮层咳嗽中枢形成持久的兴奋灶,进而在轻微刺激下即可发作痉挛性咳嗽,称为“咳嗽回忆”^[16]。因此,正确判断百日咳患者所处的疾病发展阶段,再给予对应的治疗就显得尤为重要。此外,可能由于疫苗接种和年龄增长器官功能成熟等原因,大龄儿童、青少年及成人百日咳症状往往不典型,临床分期不明显,

缺乏典型的阵发性咳嗽、吸气性“呼噜”声和咳嗽结束时呕吐的症状,部分患者病程缩短,临床过程类似轻度感冒。有些患者甚至被认为是无症状百日咳杆菌感染。

综上所述,百日咳治疗是包括一般对症治疗、抗感染治疗在内的综合性治疗。需要明确的是,百日咳临床症状的严重程度并不完全取决于体内百日咳鲍特菌活动性增殖情况。临床中可以观察到,有时患儿已经接受了有效的抗感染治疗,体内细菌载量已降至较低水平,但痉挛性咳嗽等症状仍明显,这是因为百日咳毒素通过多种机制引起包括痉挛性咳嗽、肺不张、血液高凝状态在内的广泛的呼吸道症状和全身症状。因此除了核心的抗感染治疗,针对百日咳毒素相关的非抗生素治疗也需要引起重视。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Cherry JD. Epidemic pertussis in 2012—the resurgence of a vaccine-preventable disease[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(9): 785-787. DOI: 10.1056/NEJMp1209051.
- [2] Hill HA, Elam-Evans LD, Yankey D, et al. Vaccination coverage among children aged 19-35 months—United States, 2017 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2018, 67 (40): 1123-1128. DOI: 10.15585/mmwr.mm6740a4.
- [3] 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.
- [4] 国家疾病预防控制中心. 2022 年 12 月全国法定传染病疫情概况 [EB/OL]. [2024-08-20]. https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzxx/c100016/common/content/content_1663441048043327488.html.
- [5] Fu P, Zhou J, Yang C, et al. Molecular evolution and increasing macrolide resistance of *Bordetella pertussis*, Shanghai, China, 2016-2022[J]. *Emerg Infect Dis*, 2023, 30(1): 29-38. DOI: 10.3201/eid3001.221588.
- [6] 国家卫生健康委员会, 国家中医药管理局. 百日咳诊疗方案 (2023 年版)[J]. *国际流行病学传染病学杂志*, 2024, 51(1):1-3. DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20240117-00012.
- [7] Tiwari T, Murphy TV, Moran J, et al. Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC guidelines[J]. *MMWR Recomm Rep*, 2005, 54(RR-14): 1-16.
- [8] 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.
- [9] Sawal M, Cohen M, Irazuzta JE, et al. Fulminant pertussis: A multi-center study with new insights into the clinico-pathological mechanisms[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2009, 44(10): 970-980. DOI: 10.1002/ppul.21082.
- [10] 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.
- [11] Marshall H, Clarke M, Rasiah K, et al. Predictors of disease severity in children hospitalized for pertussis during an epidemic [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2015, 34(4): 339-345. DOI: 10.1097/INF.0000000000000577.
- [12] Chong CY, Yung CF, Tan NW, et al. Risk factors of ICU or high dependency requirements amongst hospitalized pediatric pertussis cases: A 10 year retrospective series, Singapore[J]. *Vaccine*, 2017, 35(47): 6422-6428. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.09.085.
- [13] Cherry JD. The prevention of severe pertussis and pertussis deaths in young infants[J]. *Expert Rev Vaccines*, 2019, 18(3): 205-208. DOI: 10.1080/14760584.2019.1581065.
- [14] 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.00000000000001710.
- [15] 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.
- [16] 李凤英,邓政. 病毒感染后咳嗽发病机制的研究进展[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2022, 45 (2) : 213-217. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20210610-00415.

(收稿日期:2024-07-17)