

百日咳再现原因及应对策略

战泊希

长春中医药大学公共卫生专业 吉林长春 130117

摘要:百日咳是由百日咳杆菌引起的呼吸道传染病,在百日咳疫苗大规模使用接种后,全球范围内的感染人数降低,发病率维持在较低水平。但近年来,部分国家出现了百日咳患者突增现象,我国的百日咳患者也呈现上升趋势。反映出对于百日咳疾病的危害程度存在着严重低估,对该疾病传染性未达到应有的重视。本文综述百日咳流行现状及其背后成因以及相应的应对策略,能够为将来更好地预防和控制百日咳病症做出有益贡献。

关键词:百日咳;预防控制;免疫规划

百日咳是由百日咳杆菌感染引发的高传染性呼吸道传染病。但随着疫苗替换,新疫苗的保护效果不佳,以及现有疫苗接种范围和频率无法提供长时间保护。近几年各个地区报告的确诊病例逐渐上升,从2020年的32%上升到了68%,易感染人群中婴幼儿受到影响是最大的,每年全球有近20万名婴儿因为百日咳感染死亡,发展中国家因百日咳导致婴幼儿死亡占比居高不下^[1]。尽管百日咳在成人等群体引起较轻的症状,但它对婴儿和免疫系统较弱个体来说可能非常危险甚至致命,现应加强对百日咳杆菌的防控和监视,加强对百日咳流行病学研究,完善和修改疫苗接种规划,加大对新型疫苗研发的投入。本文综述了百日咳患者上升原因并提出策略和建议。

1. 百日咳流行现状

1.1 国外百日咳发病现状

得益于在20世纪40年代百日咳疫苗大范围接种,从157例/10万人下降到1973年1例/10万人^[2]。但近些年国外报告中成人患者的数量递增。2010年—2020年,丹麦,苏格兰等8个国家的感染人数显示,大于50岁的成人感染人数持续上升,挪威发现26例/10万人,荷兰21例/10万人^[3]。

1.2 国内百日咳流行现状

中国在1987年引入百日咳疫苗并对新生儿群体开始接种后,百日咳的感染率开始大幅度下降,从1979年的数据中显示100—200例/10万人降低到了2006年—2010年中2例/100万人,但到了2022年,中国百日咳感染的人数上升到38295例,和2009年相比,感染人数增加近20倍^[4],

但中国百日咳的主要感染人群依旧以婴幼儿为主,CDC在2018年—2021年报告病例的分析中发现,0—4岁的儿童在2018年—2021年发病总数中占了84.49%^[5]。和外国以成人患者为主不同,国内仍以婴幼儿患者为主。

2. 百日咳发病的增长原因和影响

2.1 百日咳疫苗免疫保护下降

因DTwP不良反应发生的概率较大,20世纪90年代开始,越来越多的国家将DTwP替换成了发生不良反应概率较小的DTaP,随着DTaP普及,报告不良反应的次数大幅度下降,进一步证明了DTaP安全性较高。但DTaP相对于原疫苗相比,刺激机体产生抗体的时间不如原疫苗。在加拿大的安大略省,基于人体疫苗效果的病例对照研究,接种了DTaP后,第一年有着较高的抗体水平,但随着时间推移,抗体水平快速下降,该地区抗体水平降低的时期正是当地学生群体百日咳大爆发时期^[6]。有研究对436名0—7岁儿童进行了10年随访观察,婴幼儿接种疫苗后随着时间推移,到4岁抗体水平将下降到50%左右^[7]。

2.2 百日咳杆菌的基因变异

有研究表明百日咳杆菌蛋白表面变化可能与百日咳患者上升有关,和PTXp1型杆菌相比,PTXp3型杆菌分泌毒素含量更高,增加了百日咳杆菌对呼吸道粘附性,意大利一项研究中发现,在收集样本中检测到了含有ptxA1-PTXP3-PRN2基因,表明ptxp3变异可使得百日咳杆菌对免疫力低下的婴儿具有更强的传染性和增加重症的发生率^[8]。

2.3 耐药菌株产生

在20世纪90年代,美国成功地分离出百日咳耐药菌株,

在 2012—2013 年中国分离出了 16 株百日咳中 14 株含有 23S rRNA A2047G 突变,表现出对大环内酯类抗生素抗性^[9]。上海市开展的对百日咳杆菌的研究中发现含有 pxtpl/PRN1/PtXG 基因的菌株对抗生素表现出的抗性达到了 97.6%^[10]。

2.4 百日咳的检测能力提升

百日咳病例数上升原因之一是因 PCR 检测技术的进步,检测出假阴性概率大大降低,在澳大利亚,经过新的 PCR 技术普及之后,确诊人数从 16.3% 增到 65.3%^[11],随着 PCR 技术进步可进一步降低假阴性的可能。

3. 百日咳免疫方案完善

3.1 加大成人等群体中接种百日咳疫苗的比例

近年来的数据表明,百日咳的易感人群不单单是婴幼儿,其他国家,成人等群体感染数量近些年不断增加,以无症状患者或轻症患者为主。美国的一项有关于百日咳传染源的研究中发现,直系亲属为传染源超过 66%^[12],澳大利亚的监测数据表明,婴幼儿百日咳的传染源是以父母和兄弟姐妹为主^[13]在灵长类的动物实验中已经得到证实,家庭传播已成为新传播途径^[14]。而婴幼儿现有接种规划在无法应对百日咳产生新变化,免疫群体不单单对婴幼儿采取保护性免疫,同时应加强对成人等群体的疫苗接种,阻断家庭成员对婴幼儿传播。

3.2 增加对孕期的疫苗接种种类

针对百日咳保护性抗体为 IgA、IgG,但 IgA 无法通过脐带供给婴儿,对新生儿脐带血的分析结果显示,419 例婴儿中,有 293 例检测不到相应的抗体,能在脐带血检测到抗体的 126 例中,只有 13 例的抗体水平能起到保护作用^[15],国内接种百日咳疫苗的时间是新生儿出生后的 3 月份,此期间婴儿的抗体都来自母体,虽新生儿出生时 IgG 已达到成人的水平,但来自母体的 IgG 不能免疫于所有病原体,这段时间内新生儿对百日咳的抵抗力低。报告中新生儿占了该病住院病例中的 61% ~ 92.9%^[16],在孕期接种是预防 0—3 月新生儿发生百日咳感染和降低百日咳重症发生率最有效,成本最低的方法之一。研究中发现孕期接种百日咳疫苗的新生儿抗体含量明显高于对照组,同期发病率也明显低于对照组^[17]。接种后的孕妇乳汁中百日咳抗体是未接种的 4 倍,并能维持到产后 3 个月。安全性方面,为期三年的研究表明,孕期接种疫苗与早产、巨大胎儿等均无关联,为百日咳免疫安全性提供了强有力的证据^[18]。我国新生儿免疫规划中,百

日咳接种在婴儿出生后 3 个月开始接种,但没有针对孕妇的免疫规划,维持疫苗接种水平的同时开展对孕妇的接种,可降低新生儿感染和重症的发生。

3.3 加大对新百日咳疫苗的研发

得益于 DTwP 的普及,百日咳的发病率大幅度下降,但 DTwP 虽降低了百日咳的感染率,但接种后不良反应报告逐渐增加,在 1981 年,发明了安全性更高的 DTaP,替换的百日咳疫苗虽安全性提高,但提供免疫保护的持续时间大大降低。虽各国提出补救方案,但研发安全性高,抗体持续时间长的新型疫苗仍是重要方向。

3.4 完善和调整对百日咳免疫方案

因 DTwP 免疫持续时间下降,不仅加大百日咳疫苗接种范围,更要调整接种方案,少部分国家为避免 DTaP 的免疫效果不佳改变接种疫苗种类,将 DTwP 和 DTaP 混合使用,澳大利亚的开展一项病例对照研究表明,与只注射 DTaP 相比,接种第一剂为百日咳混合疫苗的接种者抵抗百日咳能力更强^[19]。另外大多数国家因 DTwP 免疫效果不佳,增大了对婴幼儿接种频率,从出生后的原有的 3 月、4 月、5 月各接种一次变成在出生后 24 个月内接种 4 剂次,72 个月以内接种 5 剂次和低于十五岁的儿童及青少年接种 6 个剂次^[20]。

4. 结论与建议

综上所述,百日咳的再现是对现有针对百日咳的免疫规划提出了挑战。从长远角度,研发新型疫苗,提高疫苗效力仍是一个降低百日咳感染率的一个重要手段。同时,我们的预防重点依旧要放在婴幼儿群体,对婴幼儿的免疫规划不但要及时完成。更要扩大免疫人群,加大成人等群体接种比例,减少家庭传播。从孕期开始对婴儿开展免疫成为了成本较低,效果较好的免疫手段。采用混合疫苗方案也可作为应对现疫苗免疫效果不佳的补充方案,尽可能利用现有技术提高疫苗的效果,阻断百日咳的传播途径。提高完善对百日咳检测,通过检测的结果调整相应政策。对当前流行菌株进行分析,调整治疗方案,降低耐药菌株产生的可能性。因百日咳发生变异导致患者年龄比例发生了变化,要加大成人等群体的监测并提高监测的灵敏度。提高百日咳报告的准确性,降低成人等轻症患者的误诊率。

参考文献

[1] Domenech de Cellè sM, MagpantayFMG, KingAA, et al. The impact of past vaccination coverage and immunity on

- pertussis resurgence[J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(434): eaau9627.DOI: 10.1126/scitranslmed.aau9627.
- [2] Bahar E, Shamarina D, Sergerie Y, et al. Descriptive overview of pertussis epidemiology among older adults in Europe during 2010–2020[J]. *Infect Dis Ther*, 2022, 11(5): 1821–1838. DOI:10.1007/s40121-022-00668-y
- [3] 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.
- [4] 黄卓英, 任佳, 沈思, 马晓英, 李智, 汪志国, 吕华坤, 王斌冰, 曾玫, 孙晓冬. 全球百日咳防控现状和中国百日咳防控策略展望[J]. *中国疫苗和免疫*, 2023, 29(05):606–612.
- [5] 吴丹, 郑徽, 李明爽, 闫婷婷, 张倩, 安志杰, 尹遵栋, 李艺星. 中国 2018–2021 年百日咳流行病学特征[J]. *中国疫苗和免疫*, 2022, 28(06):638–643.
- [6] Crowcroft NS, Schwartz KL, Chen C, et al. Pertussis vaccine effectiveness in a frequency matched population-based case–control Canadian Immunization Research Network study in Ontario, Canada 2009–2015[J]. *Vaccine*, 2019, 37(19): 2617–2623. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.02.047.
- [7] JENKINSON D. Duration of effectiveness of pertussis vaccine: evidence from a 10 year community study[J]. *BMJ*, 1988, 296 · 611 · (6622): 612–614.
- [8] Loconsole D, de Robertis AL, Morea A, et al. Resurgence of pertussis and emergence of the Ptxp3 toxin promoter Allele in South Italy[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2018, 37(5):e126–131. DOI:10.1097/inf.0000000000001804.
- [9] Yang Y, Yao K, Ma X, et al. Variation in *Bordetella pertussis* susceptibility to erythromycin and virulence-related genotype changes in China(1970–2014)[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9):e0138941.
- [10] Fu P, Wang CQ, Tian H, et al. *Bordetella pertussis* infection in infants and young children in Shanghai, China, 2016–2017: clinical features, genotype variations of antigenic genes and macrolides resistance[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2019, 38(4):370–376. DOI:10.1097/inf.0000000000000000
- [11] Kaczmarek MC, Valenti L, Kelly HA, et al. Sevenfold rise in likelihood of pertussis test requests in a stable set of Australian general practice encounters, 2000–2011[J]. *Med J Aust*, 2013, 198(11): 624–628. DOI: 10.5694/mja13.10044.
- [12] SKOFF TH, KENYON C, COCOROS N, et al. Sources of infant pertussis infection in the United States[J]. *Pediatrics*, 2015, 136(4):635–641.
- [13] JARDINE A, CONATY SJ, LOWB RIDGE C, et al. Who gives pertussis to infants Source of infection for laboratory confirmed cases less than 12 months of age during an epidemic, Sydney, 2009[J]. *Commun Dis Intell Q R ep*, 2010, 34(2): 116–121.
- [14] Wilk MM, Borkner L, Misiak A, et al. Immunization with whole cell but not acellular pertussis vaccines primes CD4 TRM cells that sustain protective immunity against nasal colonization with *Bordetella pertussis*[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2019, 8(1): 169–185. DOI: 10.1080/22221751.2018.1564630.
- [15] 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.
- [16] 于晓婷, 谌志筠, 何秋水. 无细胞百日咳疫苗全球孕期接种的现状[J]. *微生物学免疫学进展*, 2020, 48(3):59–65
- [17] NGUYEN HS, VO LY, CHEN SY, et al. The optimal strategy for pertussis vaccination: A systematic review and meta-analysis of randomized control trials and real-world data[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 226(1):52–67
- [18] MOHAMMED H, ROBERTS CT, GRZESKOWIAK LE, et al. Safety of maternal pertussis vaccination on pregnancy and birth outcomes: A prospective cohort study[J]. *Vaccine*, 2021, 39(2):324–331.
- [19] SHERIDAN SL, WARE RS, GRIMWOOD K, et al. Number and order of whole cell pertussis vaccines in infancy and disease protection[J]. *JAMA*, 2012, 308(5): 454–456.
- [20] Kuchar E, Karlikowska-Skwarnik M, Han S, et al. Pertussis: History of the disease and current prevention failure[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 934: 77–82.