

小婴儿重症百日咳并文献复习1例

徐聪聪, 王新秀, 莫宗举*

山东省临沂市莒南县人民医院, 山东 临沂

收稿日期: 2022年6月19日; 录用日期: 2022年7月11日; 发布日期: 2022年7月22日

摘要

小婴儿(<3月龄)因年龄小无法接种疫苗、免疫反应弱而成为百日咳易感高危人群。小婴儿感染百日咳后缺乏典型的临床表现, 容易出现较重的临床症状及并发症, 易漏诊从而延误治疗, 从而导致这部分患儿病情重, 进展快, 病死率高。本文通过复习临床上遇到的1例重症小婴儿百日咳病例来进一步学习重症百日咳的临床表现和实验室检查, 以此加强临床医务工作者对小婴儿百日咳的认识及重视, 做到早期发现、早期治疗、密切监护。

关键词

百日咳, 临床特点, 婴幼儿

Small Baby Severe Pertussis and Literature Review 1 Case

Congcong Xu, Xinxiu Wang, Zongju Mo*

Junan County People's Hospital of Linyi City in Shandong Province, Linyi Shandong

Received: Jun. 19th, 2022; accepted: Jul. 11th, 2022; published: Jul. 22nd, 2022

Abstract

Young infants (<3 months old) are at high risk of pertussis because they are too young to be vaccinated and their immune response is weak. Small infants lack typical clinical manifestations after being infected with whooping cough, and are prone to severe clinical symptoms and complications. The missed diagnosis leads to delayed treatment, resulting in serious illness, rapid progress and

*通讯作者。

作者简介: 徐聪聪: 儿科, 主治医师。王新秀: 儿科, 主管护师。莫宗举: 儿科, 副主任医师。

high mortality in these children. This paper further studies the clinical manifestations and laboratory examinations of severe pertussis by reviewing a case of severe infant pertussis encountered in clinical practice, so as to strengthen clinical medical workers' understanding and attention to infant pertussis, so as to achieve early detection, early treatment and close monitoring.

Keywords

Pertussis, Clinical Characteristics, Nurseling

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

百日咳是由百日咳鲍特菌感染引起的具有高度传染性的急性呼吸道疾病,主要通过呼吸道飞沫传播。自1974年全球实施扩大免疫计划以来,世界范围内的百日咳得到有效控制,但并未完全控制,且百日咳流行病学特征发生了改变,发病年龄段从婴幼儿转变为各年龄段,其中婴儿和青少年、成人病例增加,后两者百日咳症状不典型,常常漏诊,已成为婴幼儿百日咳的重要传染源[1]。小婴儿(<3月龄)因年龄小无法接种疫苗、免疫反应弱而成为百日咳易感高危人群,感染后容易出现较重的临床症状及并发症,住院率和病死率较其他年龄组高[2][3]。为引起儿科临床医生重视,现在在青岛大学附属医院学习期间遇到的1例入住儿童重症医学科的小婴儿重症百日咳患儿的临床资料报道如下。

2. 病例资料

患儿男,76天,因“咳嗽、发热10天,加重3天,抽搐1次”入院。

10天前患儿无明显原因出现咳嗽,阵发性单声咳,有痰鸣,无喘息,伴一过性发热,热峰38.6℃,无抽搐,口服退热剂后体温降至正常,无鼻塞、流涕,无腹泻及呕吐,就诊于当地医院,血常规检查:白细胞计数 $12.7 \times 10^9/L$,淋巴细胞比例31.3%,血红蛋白105 g/L,血小板计数 $457 \times 10^9/L$,C反应蛋白8.73 mg/L,给予口服头孢克肟治疗1周,体温正常,咳嗽未缓解。3天前患儿咳嗽加重,为阵发性痉挛性连声咳,夜间重,伴呼吸急促,再次就诊于当地医院,复查血常规:白细胞高达 $83.97 \times 10^9/L$,住院治疗患儿咳嗽稍有减轻,但呼吸急促无好转,且出现吐沫。1天前患儿出现抽搐,表现为双目凝视,双眼睑抖动,头后仰,四肢强直无抖动,持续约3分钟缓解,测体温无发热,完善颅脑CT示未见异常,再次复查血常规:白细胞 $72.12 \times 10^9/L$,血红蛋白降至87 g/L,为进一步治疗,转入青大附院PICU。患儿来时体温正常,仍有咳嗽、气促、吐沫,烦躁。患儿既往生后体健,乙肝疫苗于1月龄时接种。家中成员无慢性咳嗽病史。

入院时查体:T:37.2℃,P:158次/分,R:46次/分,BP:85/46 mmHg,体重7 kg。嗜睡,精神差。咽红,扁桃体无肿大,胸廓稍隆起,呼吸急促,三凹征阳性,双肺呼吸音粗,可闻及干湿性啰音。心律齐,各瓣膜听诊区未闻及杂音。腹软,无压痛及反跳痛,肠鸣音存在。双下肢无浮肿。双侧巴氏征阳性,其余病理征未引出。院前辅助检查:血气分析全项(吸氧后):PH 7.25,氧分压227 mmHg,二氧化碳分压39.7 mmHg,乳酸8.2 mmol/L,实际碳酸氢盐16.9 mmol/L;降钙素原0.09 ng/ml;高敏肌钙蛋白T 8.90 pg/ml;BNP 266 ng/ml;外周血涂片无异常,生化全套、免疫球蛋白检测、血凝常规大致正常;肺炎支原

体抗体、人巨细胞病毒抗体未见异常；胸部 CT 提示双肺炎。

入院后初步诊断为：社区获得性肺炎(重症)、脓毒血症、呼吸衰竭、心力衰竭、代谢性酸中毒、高乳酸血症、不明原因抽搐。入院后给与多功能监护，高流量湿化氧疗，米达唑仑镇静，入院 3 天，体温不稳定，最高 38.5℃，咳时有面红耳赤伴憋气，复查血常规 $74.07 \times 10^9/L$ ，期间院外送痰液 NGS 提示百日咳鲍特菌感染，完善脑脊液检查及颅脑 MR 无异常，结合胸部 CT 示双肺炎(见图 1)。诊断为：社区获得性肺炎(重症)、百日咳肺炎、百日咳脑病、脓毒血症、中毒性脑病、呼吸衰竭、心力衰竭、代谢性酸中毒、贫血、高乳酸血症。给与美罗培南、利奈唑胺联合阿奇霉素静滴抗感染治疗，甲泼尼龙琥珀酸钠非特异性抗炎，丙种球蛋白免疫支持治疗 1 次。体温逐渐正常，咳嗽、气促减轻，伴鼻塞明显，第 5 天复查血常规 $49.30 \times 10^9/L$ ，血小板计数高达 $1045.00 \times 10^9/L$ ，甲泼尼龙减量，阿奇霉素第一疗程结束，加用阿司匹林、双嘧达莫抗凝治疗，第 6 天停利奈唑胺。治疗 1 周后病情稳定，无发热，无抽搐，刺激性咳嗽减轻，精神好转，停甲泼尼龙，给与阿奇霉素第 2 疗程，抗生素美罗培南降级为头孢哌酮舒巴坦继续抗感染治疗，复查血常规为白细胞计数 $23.97 \times 10^9/L$ ，血小板计数 $1101.00 \times 10^9/L$ ，期间复查肺部 CT 双肺炎症较前好转(见图 2)。入院第 12 天停阿奇霉素第 2 疗程，复查白细胞计数 $18.28 \times 10^9/L$ ，血小板计数 $805.00 \times 10^9/L$ ，治疗过程顺利，入院第 19 天患儿夜间仍有阵发性刺激性咳，无气促，监测白细胞计数 $12.38 \times 10^9/L$ ，血小板计数 $438.00 \times 10^9/L$ ，停阿司匹林、双嘧达莫治疗，第 24 天患儿一般情况好，呼吸平稳，偶咳，连续观察 3 天无面部憋红表现，准予出院。

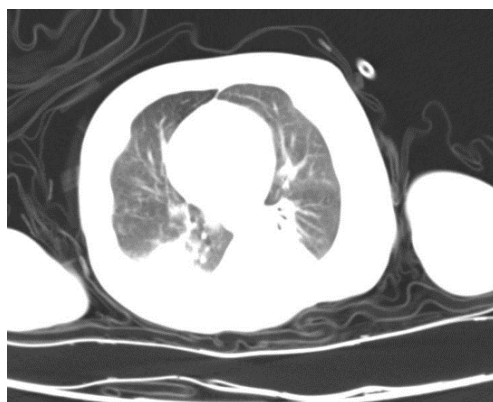


Figure 1. Before pneumonia treatment
图 1. 肺炎治疗前



Figure 2. After pneumonia treatment
图 2. 肺炎治疗后

3. 讨论

近年来,“百日咳再现”[4]在全球受到重视,百日咳是由百日咳鲍特菌感染引起的呼吸道传染病。人类是百日咳鲍特菌的唯一宿主,感染途径通过飞沫传播,自然人群普遍易感,发病率无明显性别差异。典型病程可分为3个阶段:卡他期、痉咳期和恢复期,病程持续2~3个月,在这病程中百日咳脑病较多的发生在咳嗽开始的第2~4周,这一时期临床医师应提高警惕,及时发现病情变化。百日咳鲍特菌感染宿主的过程包括:暴露、粘附定植、增殖并产生毒素、调控宿主免疫、破坏纤毛上皮引起临床症状[5][6],其中百日咳毒素是主要致病因子,其聚集于呼吸道内刺激神经末梢,引起剧烈的痉挛性咳嗽。

婴幼儿是百日咳的易感人群,常以痉挛性咳嗽、鸡鸣样回声为典型表现。但未免疫的小婴儿,临床症状不典型易误诊、漏诊导致重症百日咳的发生甚至死亡,临床调查百日咳死亡病例主要见于<3月龄婴儿中,因<3月龄婴儿的呼吸、心血管调节中枢功能差,易并发肺动脉高压、心肺功能衰竭、神经系统损害等。因此有研究指出<3月龄是重症百日咳的独立危险因素,年龄越小,百日咳患儿症状越重[7],赵艳[8]等学者也对已发表的10篇儿童重症百日咳危险因素的观察性研究文献进行Meta分析,结果也显示<3月龄百日咳患儿的重症几率更高。目前对于已知重症百日咳诊断标准[9]如下:临床确诊百日咳并符合下列表现之一者:反复出现呼吸暂停和(或)心率下降、呼吸衰竭、百日咳脑病、肺动脉高压、低血压或休克、重度白细胞计数增高($\geq 60 \times 10^9/L$)。另外,总结国内外文献报道引起百日咳患儿易发展为重症的高危风险基本因素有早产、先心病基础、接触史、年龄小、体重轻;临床症状或体征危险因素有呼吸困难、紫绀、呼吸暂停、惊厥、呼吸频率增快、心率增快;合并症危险因素有肺炎、RSV感染、其他感染、肺动脉高压等任何并发症;实验室检查危险因素有WBC计数、淋巴细胞计数增高等。姚开虎[10]等也指出引起百日咳患儿死亡的危险因素主要有高白细胞计数,肺动脉高压、未接种疫苗、低龄、混合感染等,这与以上总结相一致。

百日咳多伴有外周血白细胞增高,以淋巴细胞升高为主,C反应蛋白及降钙素原升高不明显,若合并细菌感染,后两者可升高。重症百日咳出现高白细胞血症的机制尚未完全阐明,目前比较公认的机制是百日咳毒素具有促淋巴细胞生长的作用,从而引起了白细胞增多[11]。另外百日咳患儿实验室检查也多伴有血小板增高,可能与百日咳毒素使IL-6增多,刺激肝脏内血小板生成素合成,导致巨核细胞生成血小板增多有关。詹媛丽[12]等曾对96例6月内婴儿百日咳进行临床分析,结果PLT计数 $> 500 \times 10^9/L$ 达59.38%。Kliegman等[13]在Nelson儿科学第19版也提出:百日咳患儿死亡与极度的白细胞增高和血小板增多有关,致命和非致命病例的血小板计数正中峰值分别为 $782 \times 10^9/L$ 和 $556 \times 10^9/L$ 。分析该临床资料中百日咳患儿外送痰液NGS检测出百日咳鲍特菌,病原诊断明确;有阵发性痉挛性刺激性咳嗽,临床症状典型;血气分析有呼吸衰竭表现;合并肺炎、感染,出现百日咳脑病的并发症;实验室检查白细胞计数高达 $83.97 \times 10^9/L$,淋巴细胞升高明显,血小板计数最高达 $1045.00 \times 10^9/L$,以上都与重症百日咳特点相符,文献也报道外周血白细胞增高、合并感染及肺实变和(或)不张患儿易发展为重症[14],说明该患儿符合重症百日咳。我们在临床工作中会遇到部分小婴儿百日咳发病不典型,如咳嗽后出现发绀或者呛吐,临床医生一定要引起重视,及时行外周血常规的检查以协助诊断,因为往往在典型的痉咳出现之前外周血白细胞计数及淋巴细胞比例已发生相应的变化。

百日咳治疗的首选药物是大环内酯类抗生素,如红霉素、阿奇霉素、罗红霉素或克拉霉素等,但若未在早期(卡他期)使用抗生素,抗生素仅能杀灭呼吸道病原体,降低传染性,而对缓解临床症状的效果并不理想,瑞典的一项研究表明,在咳嗽发作6d内使用抗生素与咳嗽2周后才使用抗生素比较,前者可明显缩短咳嗽持续时间[15]。临床上大环内酯类抗生素 > 1 月龄患儿可用红霉素、克拉霉素、阿奇霉素, > 2

月龄还可选复方磺胺甲唑,美国 CDC 建议,新生儿百日咳选用阿奇霉素最佳,但疗效与用药早晚有关[16]。中国儿童百日咳诊断及治疗建议[17]上指出红霉素 30~50 mg/(kg·d), 每天 3 次, 静脉滴注或口服, 7~14 d 为 1 个疗程; 阿奇霉素 5~10 mg/(kg·d), 1 次顿服, 3~5 d 为 1 个疗程; 罗红霉素 5~10 mg/(kg·d), 分两次口服, 7~10 d 为 1 个疗程; 克拉霉素 15 mg/(kg·d), 分两次口服, 7 d 为 1 个疗程。绝大多数患儿治疗 1 个疗程即可。其他治疗包括抗百日咳毒素(pertussis toxin, PT)免疫球蛋白, 支气管扩张剂, 抗组胺药, 皮质类固醇, 体外膜氧合(ECMO), 换血疗法以及最新研究的白细胞单采术[18]等, 其中后三种治疗主要用于重症百日咳高白细胞血症者。该临床资料中患儿病情重, 胸部 CT 示肺部损伤面积大, 咳嗽持续时间长, 给予阿奇霉素治疗 2 疗程结束, 治疗过程顺利, 临床症状逐渐缓解。

总之 3 月内小婴儿百日咳呼吸道症状明显, 容易合并肺炎、呼吸衰竭、脑病等, 有需要呼吸支持可能, 而高白细胞血症、淋巴细胞比例增高和合并肺部感染是百日咳脑病发生的高危因素[14] [19], 应高度重视。临床工作中遇到出现阵发性痉挛性咳嗽伴吸气“鸡鸣”样回声的小婴儿, 应尽快行百日咳鲍特菌 PCR 及全血细胞计数检测, 对 WBC 及 PLT 明显升高的病例, 警惕重症百日咳的发生, 及时诊治, 有助于改善百日咳患儿的预后。

参考文献

- [1] 许红梅. 儿科医生应高度重视百日咳再现[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(8): 564-567.
- [2] Chang, I.F., Lee, P.I., Lu, C.Y., et al. (2019) Resurgence of Pertussis in Taiwan during 2009-2015 and Its Impact on Infants. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, **52**, 542-548. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2019.06.002>
- [3] Frassanito, A., Nenna, R., Nicolai, A., et al. (2017) Infants Hospitalized for *Bordetella pertussis* Infection Commonly Have Respiratory Viral Coinfections. *BMC Infectious Diseases*, **17**, Article No. 492. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2567-6>
- [4] 刘莹, 姚开虎. 百日咳再现的研究进展[J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(4): 313-316.
- [5] Melvin, J.A., Scheller, E.V., Miller, J.F., et al. (2014) *Bordetella pertussis* Pathogenesis: Current and Future Challenges. *Nature Reviews Microbiology*, **12**, 274-288. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3235>
- [6] Hewlett, E.L., Bums, D.L., Cotter, P.A., et al. (2014) Pertussis Pathogenesis What We Know and What We Don't Know. *The Journal of Infectious Diseases*, **209**, 982-985. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit639>
- [7] 许美, 雷炎玲, 谭锬, 等. 住院患儿百日咳相关性肺炎 309 例临床分析[J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(9): 686-690.
- [8] 赵艳, 汤磊, 尹丽娟, 等. 基于临床特征的儿童重症百日咳早期预警危险因素 Meta 分析[J]. 中国疫苗和免疫, 2020, 26(4): 460-467.
- [9] Cherry, J.D., Wendorf, K., Bregman, B., et al. (2018) An Observational Study of Severe Pertussis in 100 Infants \leq 120 Days of Age. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, **37**, 202-205. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001710>
- [10] 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): 1681-1684.
- [11] Carbonetti, N.H. (2016) Pertussis Leukocytosis: Mechanisms, Clinical Relevance and Treatment. *Pathogens and Disease*, **74**, ftw087. <https://doi.org/10.1093/femspd/ftw087>
- [12] 詹媛丽, 彭海波, 王剑心. 6 月内婴儿百日咳临床分析[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(11): 2576-2580.
- [13] Kliegman, R.M., Stanton, B.F., Geme, J.W., 等. 尼尔逊儿科学原著[M]. 第 19 版. 北京: 世界图书出版公司, 2019: 1070-1075.
- [14] 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.
- [15] Carlsson, R.M., von Segebaden, K., Bergstorm, J., et al. (2015) Surveillance of Infant Pertussis in Sweden 1998-2012: Severity of Disease in Relation to the National Vaccination Programme. *Eurosurveillance*, **20**, pii: 21032. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2015.20.6.21032>
- [16] Tcherr, Y.J.D. (2018) Treatment of Pertussis—2017. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, **7**, e123-e125. <https://doi.org/10.1093/jpids/pix044>
- [17] 中华医学会儿科学分会感染学组. 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.

- [18] 李敏霞, 王乔宇, 曲东. 白细胞单采术治疗小儿重症百日咳合并高白细胞血症一例并文献复习[J]. 中国小儿急救医学, 2020, 27(4): 312-314.
- [19] 许美, 王红梅, 雷炎玲, 等 . 百日咳脑病患儿八例临床分析[J]. 中华传染病杂志, 2017, 35(7): 425-427.