

# 山东省儿童百日咳感染与哮喘的相关性

闫金燕<sup>1,2\*</sup>, 杨春<sup>2\*</sup>, 李雷<sup>3</sup>, 吴福玲<sup>4</sup>, 焦永莉<sup>5</sup>,  
张晓蔚<sup>6</sup>, 李晶<sup>7</sup>, 张瑞珍<sup>8</sup>, 王磊<sup>9</sup>, 马香<sup>2,10</sup>

(1. 山东大学附属儿童医院感染性疾病科, 山东 济南 250022;

2. 济南市儿童呼吸病重点实验室, 山东大学附属儿童医院, 山东 济南 250022;

3. 山东第一医科大学附属济南妇幼保健院儿科, 山东 济南 250001; 4. 滨州医学院附属医院儿科, 山东 滨州 256600;

5. 枣庄市市中区妇幼保健院儿科, 山东 枣庄 277100; 6. 济南市章丘区人民医院儿科, 山东 济南 250200;

7. 济宁市任城区妇幼保健院儿科, 山东 济宁 272005; 8. 德州市齐河县妇幼保健院儿科, 山东 德州 251100;

9. 泰安市妇幼保健院儿科, 山东 泰安 271000; 10. 山东省儿童疾病与健康研究中心, 济南市儿童医院, 山东 济南 250022)

**摘要:**目的 通过多中心、前瞻性调查, 评估不同分期、不同类型哮喘儿童百日咳的感染情况, 并分析哮喘与百日咳的相关性。方法 通过调查问卷收集因咳嗽持续时间 $\geq 1$ 周而就诊的哮喘儿童相关信息, 并进行百日咳毒素(pertussis toxin, PT) IgG 抗体浓度和/或百日咳核酸检测, 对结果进行判读。根据年龄、哮喘分期、是否合并百日咳感染等进行分组, 分析不同分组间百日咳抗体分布、感染情况及临床特点等。结果 1 049 例哮喘患儿中, PT-IgG 总阳性率为 26.22%, 其中 $\geq 6$ 岁组显著高于 3 个月 $\sim$ 3 岁组和 3 岁 $\sim$ 6 岁组( $P$ 均 $< 0.001$ ); 百日咳感染率为 25.17%, 其感染率随年龄段增长而升高( $P$ 均 $< 0.001$ )。咳嗽变异性哮喘合并百日咳感染者显著高于经典哮喘(28.00% vs. 22.59%,  $P = 0.040$ )。对 656 例患儿临床特点进行分析发现, 哮喘急性发作期患儿合并百日咳感染率高于慢性持续期及临床缓解期(26.15% vs. 10.46%,  $P < 0.001$ ; 26.15% vs. 8.00%,  $P = 0.042$ ); 是否合并百日咳在哮喘初诊与复诊患儿之间差异无统计学意义( $P = 0.189$ )。哮喘合并百日咳者更易出现痉挛性咳嗽、面红、鸡鸣样回声、呕吐症状( $P$ 均 $< 0.05$ )。哮喘未合并百日咳者以晨起咳嗽多见(9.36% vs. 4.20%,  $P = 0.047$ ), 而在夜间、晨起及夜间、日间、运动后等的咳嗽时相性特点在两组中差异无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ )。两组间白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、嗜酸性粒细胞计数及 IgE 水平差异均无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ )。结论 哮喘儿童百日咳检出率高, 尤其是哮喘急性发作与百日咳密切相关, 临床症状对两者有一定的鉴别意义, 实验室检查结果对两种疾病无鉴别意义。建议对咳嗽持续时间 $> 2 \sim 4$ 周的哮喘患儿常规筛查百日咳, 以更好地鉴别或判断, 指导治疗。

**关键词:** 儿童; 百日咳; 感染; 哮喘; 相关性

**中图分类号:** R725.6 **文献标志码:** A

## Correlation between asthma and pertussis infection in children of Shandong Province, China

YAN Jinyan<sup>1,2\*</sup>, YANG Chun<sup>2\*</sup>, LI Lei<sup>3</sup>, WU Fuling<sup>4</sup>, JIAO Yongli<sup>5</sup>,  
ZHANG Xiaowei<sup>6</sup>, LI Jing<sup>7</sup>, ZHANG Ruizhen<sup>8</sup>, WANG Lei<sup>9</sup>, MA Xiang<sup>2,10</sup>

(1. Department of Infectious Diseases, Children's Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250022, Shandong, China;

2. Jinan Key Laboratory of Pediatric Respiratory Diseases, Children's Hospital Affiliated to Shandong University,  
Jinan 250022, Shandong, China;

3. Department of Pediatrics, Jinan Maternity and Child Care Hospital Affiliated to Shandong First Medical University,  
Jinan 250001, Shandong, China;

收稿日期: 2024-04-28

基金项目: 济南市卫生健康委科技计划项目(2022-2-163); 山东省医药卫生科技项目(202306011027); 山东省儿童健康与疾病临床医学研究中心立项项目(SDPRC009); 济南市卫生健康委大数据科技计划项目(2022-YBD-1-06, 2022-BD-13); 济南市临床科技创新项目(202225022)

通信作者: 马香。E-mail: maxiang0176@163.com

\* 共同第一作者。

4. Department of Pediatrics, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256600, Shandong, China;
5. Department of Pediatric, Shizhong District Maternal and Child Health Care Hospital, Zaozhuang 277100, Shandong, China;
6. Department of Pediatrics, People's Hospital of Zhangqiu District, Jinan 250200, Shandong, China;
7. Department of Pediatric, Jining Rencheng District Maternal and Child Care Hospital, Jining 272005, Shandong, China;
8. Department of Pediatric, Qihe Maternity and Children's Health Care Hospital, Dezhou 251100, Shandong, China;
9. Department of Pediatrics, Taian Maternity and Child Health Care Hospital, Taian 271000, Shandong, China;
10. Shandong Provincial Clinical Research Center for Children's Health and Disease, Jinan Children's Hospital, Jinan 250022, Shandong, China)

**Abstract: Objective** To assess the prevalence of pertussis infection in children with asthma across different stages and subtypes and to analyze the correlation between the two diseases via a multicenter prospective investigation. **Methods** Information was collected from children with asthma who had a cough  $\geq 1$  week through questionnaires, and pertussis toxin (PT) IgG antibodies levels and/or pertussis nucleic acid tests were performed to interpret the results. The distribution of pertussis antibody, infection and clinical characteristics of different groups were analyzed according to different age, asthma stage and pertussis infection. **Results** Among the 1,049 asthmatic children, the positive rate of PT-IgG was 26.22%, and the rate was significantly higher in  $\geq 6$  years old group compared with 3 months -< 3 years old group and 3 years -< 6 years old group (both  $P < 0.001$ ). The overall rate of pertussis infection in asthmatic children was 25.17%, with an increasing trend in infection rates corresponding to advancing age ( $P < 0.001$ ). The incidence rate of cough variant asthma combined with pertussis infection was significantly higher than classical asthma (28.00% vs. 22.59%,  $P = 0.040$ ). According to the clinical characteristics of 656 children, the incidence rate of pertussis infection was higher in patients with acute asthma attack than in chronic duration and clinical remission (26.15% vs. 10.46%,  $P < 0.001$ ; 26.15% vs. 8.00%,  $P = 0.042$ ). There was no significant difference between newly diagnosed and recurrent cases of asthma ( $P = 0.189$ ). Asthmatic children with pertussis were more likely to have spasmodic cough, facial redness, chickenlike echo and vomiting symptoms than those without pertussis (all  $P < 0.05$ ). Morning cough was more common in asthmatic children without pertussis (9.36% vs. 4.20%,  $P = 0.047$ ). There was no significant difference in other cough phase characteristics at night, morning or night, day and after exercise between the two groups (all  $P > 0.05$ ). There were no significant differences in leukocyte count, neutrophil count, lymphocyte count, eosinophilic count, and IgE levels between the two groups (all  $P > 0.05$ ). **Conclusion** The pertussis detection is prevalent in children with asthma, especially during acute asthma exacerbation. Clinical symptoms have certain significance to distinguish the two diseases, but laboratory examination results show no significance between the two diseases. It is recommended that routine screening for pertussis should be conducted for asthmatic children with cough for more than 2-4 weeks to better identify or judge and guide treatment.

**Key words:** Child; Pertussis; Infectious disease; Asthma; Correlation

支气管哮喘(简称哮喘)是好发于儿童的慢性呼吸系统疾病<sup>[1]</sup>,临床上以反复发作的喘息、咳嗽、气促、胸闷为主要表现,部分患儿仅表现为慢性咳嗽<sup>[2]</sup>。百日咳是一种呼吸道传染性疾病,常表现为反复剧烈咳嗽<sup>[3]</sup>。近年来,一些疫苗接种覆盖率高国家出现百日咳发病率明显上升的趋势<sup>[4]</sup>,传播人群和易感人群中的青少年和成人数量明显增加<sup>[5]</sup>,且多数症状不典型,可仅仅表现为夜间干咳,与哮喘及咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma, CVA)急性发作期症状非常相似。既往研究发现,哮喘患儿中存在百日咳感染的证据<sup>[6-7]</sup>,而合并百日咳近期或现症感染亦可能增加哮喘发生率<sup>[8]</sup>,但这些研究多是单中心的、例数较

少的临床观察,哮喘和百日咳感染之间的关系尚待进一步研究。本研究在人口超过1亿且百日咳发病人数最多的山东省进行了多中心、前瞻性研究,探索不同类型、不同分期的哮喘患儿百日咳感染情况,并分析两者的相关性,以期深入了解百日咳与哮喘的关系,为临床治疗提供参考,并为进一步的基础研究提供思路。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

研究对象为于2017年10月至2022年6月在山东大学附属儿童医院(济南市儿童医院)、山东

第一医科大学附属济南妇幼保健院、滨州医学院附属医院、济南市章丘区人民医院、泰安市妇幼保健院、德州市齐河县妇幼保健院、枣庄市市中区妇幼保健院、济宁市任城区妇幼保健院等就诊的哮喘患儿。纳入标准:①年龄0~18岁;②既往曾确诊或就诊时被首次确诊为哮喘或CVA,并根据儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)<sup>[9]</sup>对支气管哮喘和咳嗽变异性哮喘的诊断标准进行判断;③本次就诊时咳嗽持续时间 $\geq 1$ 周,就诊前接受或未接受规范治疗。排除标准:排除其他引起喘息及咳嗽的疾病,如先天性气道发育异常或畸形、先天性免疫缺陷病、支气管扩张、支气管异物、闭塞性细支气管炎、支气管肺曲霉病等。本研究为前瞻性研究,所有研究对象已获得书面知情同意,并进行匿名化处理,通过山东大学附属儿童医院伦理委员会审核批准(伦理号:SDFE-IBR/P-2022056)。

共1 059例患儿符合纳入标准,从中排除10例(先天性气道发育异常8例,支气管发育变异合并支气管内异物1例,免疫缺陷者1例),最终1 049例哮喘患儿纳入研究,年龄最小7个月,最大14岁8个月,平均年龄为5岁1个月,男632例,女417例,男女比例为1.52:1。典型哮喘549例,CVA 500例。

## 1.2 方法

### 1.2.1 研究内容

通过调查问卷收集患儿基本信息、临床特点、实验室检查结果等,并进行PT-IgG和/或百日咳核酸检测,了解百日咳感染的状况。

### 1.2.2 支气管哮喘分期及咳嗽性质定义

根据中国儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)<sup>[9]</sup>把哮喘患儿分为急性发作期、慢性持续期和临床缓解期。据中国儿童百日咳诊断及治疗建议<sup>[10]</sup>对痉挛性咳嗽进行定义:咳嗽加重,出现明显的阵发性、痉挛性咳嗽,特点为成串的、痉挛性咳嗽后,伴一次深长吸气,此时因较大量空气急促通过痉挛缩窄的声门发出一种特殊的、高调鸡鸣样吸气性回声,之后又发生一次痉咳,反复多次,直至咳出较多黏稠痰液。痉咳时患儿常面红唇绀,常见咳嗽后呕吐或进食后呛咳。

### 1.2.3 质量控制

为了保证各个中心调查问卷及检测的同质性,各中心使用统一的检测试剂,并在课题开始前对各中心的调查问卷相关内容及检测人员进行统一培训,最终各个中心调查问卷邮寄到山东大学附属儿

童医院研究中心进行统一质控。

### 1.2.4 血清抗体检测及结果判读

#### 1.2.4.1 标本采集及检测

所有患儿于门诊就诊或入院采集全血2~3 mL,3 000 r/min离心,收集血清500~1 000  $\mu$ L,-70  $^{\circ}$ C冷冻保存,统一采用人百日咳毒素ELISA试剂盒(德国欧蒙公司)检测PT-IgG。将100 mL洗液加纯化水稀释至2 000 mL,充分摇匀后备用,并将样本对应PT酶标板进行编号;用样本稀释液将待测样本以1:100稀释混匀;分别于各孔加入已稀释的待测样本100  $\mu$ L,PT校准品每孔100  $\mu$ L,进行温育及洗板,加入PT酶标复合物后再进行温育及洗板,加入显色剂,再次进行温育,显色完毕后立即于每孔加50  $\mu$ L终止液,混匀;终止后在10 min内完成判读,对空白对照调零,用酶标仪在450 nm波长处测定吸光度值。

#### 1.2.4.2 结果判读标准

①PT-IgG水平 $< 40$  IU/mL:不考虑近期或现症感染;②1年内无百日咳疫苗接种,且PT-IgG水平为40~ $< 100$  IU/mL判为弱阳性,为可疑近期/现症感染<sup>[11]</sup>;近1年曾接种疫苗者,若核酸或培养阳性,或者抗体水平2~4个周后升高4倍以上为确诊,如果临床表现及以上检测均阴性,则排除;③1年内未接种疫苗,且PT-IgG水平 $\geq 100$  IU/mL判定为近期/现症感染。

### 1.2.5 百日咳核酸检测及结果判定

#### 1.2.5.1 标本采集及检测

采集鼻咽拭子,由各中心统一使用深圳亿立方试剂盒提取细菌DNA并进行检测。

#### 1.2.5.2 结果判定

FAM检测通道无Ct值或Ct值 $> 38$ ,且HEX/VIC检测通道Ct值 $\leq 34$ ,判定为阴性;FAM检测通道Ct值 $\leq 38$ ,则判定为阳性。

### 1.2.6 分组

根据患儿年龄分为3个月~ $< 3$ 岁组、3岁~ $< 6$ 岁组及 $\geq 6$ 岁组;根据哮喘类型分为经典哮喘组及CVA组;根据临床特点分为哮喘急性发作期组、慢性持续期组及临床缓解期组;根据是否合并百日咳感染分为哮喘合并百日咳组和哮喘不合并百日咳组。

## 1.3 统计学处理

采用SPSS 25.0软件,实验室检查的计量资料等进行正态性检验,不符合正态分布者则采用 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用非参数检验。计数资料采用数量(百分比)表示,组间比较采用(校

正) $\chi^2$ 检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同年龄段哮喘患儿百日咳疫苗接种情况

3个月~<3岁组哮喘患儿147例,其中有2例(1.36%)未接种过百日咳疫苗,145例(98.64%)至少接种过1剂。3岁~<6岁组有585例、 $\geq 6$ 岁组有317例均接种了百日咳疫苗,含不完全免疫2例(0.22%,其中1例接种1次、1例接种2次)。

表1 不同年龄段哮喘患儿血清中PT-IgG分布

Table 1 Distribution of PT-IgG levels in serum of asthmatic children of different ages

年龄分组	PT-IgG/(IU/mL)			病例数	百日咳抗体阳性/n(%)
	<40	$\geq 40 \sim < 100$	$\geq 100$		
3个月~<3岁组	113	18	16	147	34(23.13)
3岁~<6岁组	466	37	82	585	119(20.34)
$\geq 6$ 岁组	195	38	84	317	122(38.49)
总数	774	93	182	1 049	275(26.22)

### 2.2 哮喘患儿近期/现症百日咳感染情况

#### 2.2.1 不同哮喘类型儿童中近期/现症百日咳感染的情况

549例经典哮喘患儿中,确诊百日咳感染者124例(22.59%);500例CVA患儿中,确诊百日咳感染者140例(28.00%)。CVA患儿百日咳近期感染检出率显著高于典型哮喘患儿,差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.072, P = 0.044$ )。

#### 2.2.2 不同年龄段哮喘儿童百日咳现症/近期感染情况

1 049例哮喘儿童中,确诊百日咳感染者共

### 2.2 哮喘患儿中PT-IgG水平的分布

共有275例(26.22%)患儿的PT-IgG为阳性/弱阳性。3个月~<3岁组、3岁~<6岁组及 $\geq 6$ 岁组患儿的阳性/弱阳性率分别为23.13%、20.34%和38.49%,三组间百日咳阳性/弱阳性率差异有统计学意义( $\chi^2 = 35.832, P < 0.001$ )。两两比较显示, $\geq 6$ 岁组的阳性率高于3个月~<3岁组( $\chi^2 = 10.612, P = 0.001$ )和3岁~<6岁组( $\chi^2 = 34.567, P < 0.001$ ),差异均有统计学意义。3个月~<3岁与3岁~<6岁组阳性率差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.552, P = 0.457$ )。见表1。

264例,占25.17%,略低于抗体阳性率(26.22%)。3个月~<3岁组、3岁~<6岁组及 $\geq 6$ 岁组的近期感染率分别为6.80%、21.20%和41.01%,三组百日咳感染率差异有统计学意义( $\chi^2 = 73.466, P < 0.001$ )。组间两两对比发现, $\geq 6$ 岁组明显高于3个月~<3岁组( $\chi^2 = 55.776, P < 0.001$ )及3岁~<6岁组( $\chi^2 = 39.894, P < 0.001$ ),差异有统计学意义;3岁~<6岁组高于3个月~<3岁组( $\chi^2 = 16.275, P < 0.001$ ),差异有统计学意义。见表2。

表2 不同年龄段的哮喘儿童百日咳感染病例数

Table 2 Pertussis infection in asthmatic children of different ages

年龄分组	病例数	PT-IgG(-) 核酸(+)	近1年未接种疫苗 且抗体阳性	确诊近期/ 现症百日咳感染/n(%)
3个月~<3岁组	147	1	9	10(6.80)
3岁~<6岁组	585	5	119	124(21.20)
$\geq 6$ 岁组	317	8	122	130(41.01)
总体	1 049	14	250	264(25.17)

### 2.4 不同哮喘分期患儿百日咳感染状态分析

656例病历资料完整的哮喘患儿被纳入临床特点分析。哮喘急性发作期478例,其中125例(26.15%)合并近期/现症百日咳感染;慢性持续期共153例,其中16例(10.46%)合并百日咳感染;临床缓解期25例,仅2例(8.00%)确诊百日咳。三组对比发现,不同分期的哮喘患儿百日咳近期/现症感染率差异有统计学意义( $\chi^2 = 19.674, P < 0.001$ )。进一步组

间对比发现,哮喘急性发作期合并百日咳感染者明显高于慢性持续期及临床缓解期,差异有统计学意义( $\chi^2 = 16.449; \chi^2 = 4.147, P$ 均 $< 0.05$ );哮喘慢性持续期及临床缓解期患儿中的百日咳感染率差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.430, P = 0.674$ )。504例初诊及152例复诊患儿的百日咳感染率差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.728, P = 0.189$ )。见表3。

表3 656例哮喘患儿在不同分期和诊断时间的临床特点/ $n(\%)$ Table 3 Clinical characteristics in different staging and diagnosis time for 656 children with asthma/ $n(\%)$ 

临床特征	哮喘合并百日咳组( $n=143$ )	哮喘不合并百日咳组( $n=513$ )	$\chi^2$	$P$
哮喘分期			19.674	<0.001
急性发作期	125(26.15)	353(73.85)		
慢性持续期	16(10.46)	137(89.54)		
临床缓解期	2(8.00)	23(92.00)		
哮喘初诊/复诊			1.728	0.189
哮喘初诊	104(20.63)	400(79.37)		
哮喘复诊	39(25.66)	113(74.34)		

## 2.5 近期感染百日咳的哮喘患儿临床特点分析

656例患儿中,共143例确诊百日咳感染(21.80%),其余513例不合并百日咳感染。137例出现痉挛性咳嗽(20.88%),其中合并百日咳感染者为44例(30.77%);咳嗽面红者57例(8.69%),其中百日咳24例(16.78%);伴鸡鸣样回声者19例(2.90%),其中百日咳9例(6.29%);伴呕吐症状者共95例(14.48%),其中百日咳感染者37例(25.87%)。痉挛性咳嗽、面红、鸡鸣样回声、呕吐等症状在哮喘合并百日咳组的发生率高于哮喘不合并百日咳组,差异有统计学意义( $P$ 均<0.05);喘息症状在哮喘合并百日咳组的发生率低于哮喘不合并百日咳组,差异有统计学意义(32.17% vs. 44.25%,  $P=0.010$ )。两组患者在声音嘶哑、发热及青紫等症状方面发生率差异无统计学意义( $P$ 均>0.05)。同时伴有痉挛性咳嗽及鸡鸣样回

声者14例(2.13%),其中合并百日咳感染者9例(3个月~<3岁组1例、3岁~<6岁组及≥6岁组各4例),即哮喘合并百日咳组患儿同时出现两个症状的比例高于哮喘不合并百日咳组,差异有统计学意义(6.29% vs. 0.97%,  $P<0.001$ )。

656例哮喘患儿中,表现为夜间咳嗽者262例,其中合并百日咳者66例;晨起及夜间咳嗽为著者共139例,合并百日咳者26例;咳嗽无昼夜规律者共47例,百日咳感染8例;晨起、日间、运动后咳嗽为著者分别为54、27、23例,合并百日咳者均为6例。即哮喘未合并百日咳者以晨起咳嗽为多,差异有统计学意义(9.36% vs. 4.20%,  $P=0.047$ ),而夜间、运动后咳嗽等时相性特点在两组患儿中差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组哮喘患儿的湿疹病史差异无统计学意义(25.87% vs. 33.92%,  $P=0.854$ )。见表4。

表4 656例哮喘患儿的临床特点/ $n(\%)$ Table 4 Clinical characteristics for 656 children with asthma/ $n(\%)$ 

临床特征	哮喘合并百日咳组( $n=143$ )	哮喘不合并百日咳组( $n=513$ )	$\chi^2$	$P$
临床表现				
痉挛性咳嗽	44(30.77)	93(18.13)	10.814	0.001
伴面色潮红	24(16.78)	33(6.43)	15.100	<0.001
伴鸡鸣样回声	9(6.29)	10(1.95)	7.504	0.006
伴声音嘶哑	0(0)	6(1.17)	0.644 <sup>a</sup>	0.422
伴呕吐	37(25.87)	58(11.31)	19.164	<0.001
伴发热	16(11.19)	75(14.62)	1.102	0.294
伴气喘/喘息	46(32.17)	227(44.25)	6.718	0.010
青紫	2(1.40)	2(0.39)	—	0.209
就诊前应用抗生素史				
大环内酯类抗生素	69(48.25)	141(27.49)	22.158	<0.001
β内酰胺类抗生素	32(22.38)	125(24.37)	0.243	0.662
其他抗生素 <sup>b</sup>	19(13.29)	41(8.00)	3.772	0.052
咳嗽的时间节律				
夜间	66(46.15)	196(38.21)	2.944	0.086
晨起及夜间	26(18.18)	113(22.03)	0.990	0.320
无昼夜规律	8(5.59)	39(7.60)	0.678	0.410
晨起	6(4.20)	48(9.36)	3.943	0.047
日间	6(4.20)	21(4.09)	0.003	0.957
运动后	6(4.20)	17(3.31)	0.257	0.612
湿疹史	37(25.87)	174(33.92)	0.034	0.854

<sup>a</sup> 采用校正 $\chi^2$ 检验; <sup>b</sup> 其他抗生素包括克林霉素、碳青霉烯类等。

## 2.6 近期百日咳感染的哮喘患儿实验室特点

对于哮喘患儿,不论是否合并百日咳感染,白细

胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、嗜酸性粒细胞计数及 IgE 等差异均无统计学意义。见表 5。

表 5 哮喘合并百日咳组和哮喘不合并百日咳组患儿的实验室检查结果

Table 5 Laboratory results of children in asthma with pertussis group and asthma without pertussis group

指标	哮喘合并百日咳组	哮喘不合并百日咳组	P
白细胞计数/( $\times 10^9/L$ )	8.30(6.79, 10.15)	8.35(6.87, 10.02)	0.989
中性粒细胞计数/( $\times 10^9/L$ )	3.49(2.57, 4.96)	3.46(2.51, 4.75)	0.442
淋巴细胞计数/( $\times 10^9/L$ )	3.77(2.95, 4.58)	3.79(3.01, 4.70)	0.603
嗜酸性粒细胞计数/( $\times 10^9/L$ )	0.19(0.10, 0.36)	0.22(0.12, 0.39)	0.128
IgE/(IU/mL)	115.00(42.60, 359.50)	99.10(58.05, 214.00)	0.124

## 3 讨论

哮喘是一种慢性气道炎症性疾病,多种病原感染与哮喘相关,但是百日咳与哮喘的关系尚未明确。世界卫生组织报道美国 18 岁以下儿童哮喘发病率(1980—2007 年)和亚临床百日咳感染(1976—2012 年)的趋势明显一致<sup>[12]</sup>。另有研究报道,哮喘可增加儿童期感染百日咳的风险,而百日咳亦可使哮喘症状加重<sup>[13-14]</sup>。Macina 等<sup>[15]</sup>研究发现,哮喘是各年龄段人群感染百日咳的重要危险因素。澳大利亚和韩国的队列研究均报道,患哮喘的成人/老年人诊断百日咳的概率和风险更高<sup>[16-17]</sup>。本研究是在总人口超过 1 亿、且中国大陆百日咳报告率最高的山东省开展的一项多中心、连续 5 年的前瞻性、观察性研究,结果发现高达 1/4 的哮喘患儿中存在百日咳近期/现症感染,但 2018—2021 年我国普通人群报告的百日咳发病率仅为 0.32/10 万~2.15/10 万<sup>[18]</sup>。同时,在哮喘急性发作期患儿中,百日咳感染率明显高于慢性持续期及临床缓解期,提示百日咳与哮喘急性发作密切相关,考虑原因如下:①百日咳杆菌与其他病原(如合胞病毒、支原体等<sup>[19-20]</sup>)均可加重或诱发哮喘急性发作;②哮喘患儿可能因为气道炎症性改变、局部免疫紊乱、气道慢性损伤、气道廓清功能下降等原因更容易罹患百日咳<sup>[21-25]</sup>。但是鉴于少数研究发现百日咳和哮喘之间无相关性<sup>[26]</sup>,且该研究期间百日咳在中国的发病率有上升趋势,可能会对数据造成一定的影响,因此对两者之间相关性和机制还需要进一步深入研究。

CVA 是引起儿童慢性咳嗽的重要原因<sup>[27-28]</sup>,占慢性咳嗽病因的 32.6%~34.2%<sup>[29-30]</sup>。百日咳也是引起儿童慢性咳嗽的重要病因之一,占儿童慢性咳嗽的 22.3%~24.53%<sup>[31-32]</sup>。CVA 以咳嗽为唯一或主要表现,而部分百日咳患儿也可仅表现为慢性咳嗽,两者易被混淆,既往文献曾报道 CVA 被误诊为百日咳<sup>[33]</sup>。本课题组发现,百日咳患儿占慢性咳嗽

患儿的 26.48%(数据待发表),同时 CVA 患儿合并近期百日咳感染的比例显著高于典型哮喘患儿,提示百日咳与 CVA 具有非常相近的临床特点,易于混淆且可能合并存在,因此,建议对于慢性咳嗽儿童考虑 CVA 诊断可能时更应加强百日咳筛查,以进一步鉴别和指导治疗。

一直以来,百日咳的典型表现多描述为痉挛性咳嗽、咳后鸡鸣样回声,往往伴有面色潮红、口周青紫、咳嗽后呕吐等,且夜间为著<sup>[10]</sup>,青少年和成人可无症状或仅为轻微咳嗽<sup>[34]</sup>。而哮喘的喘息、气急、咳嗽等症状也常在夜间和/或清晨发作、加剧<sup>[35]</sup>。本研究发现哮喘合并百日咳感染者痉挛性咳嗽、面红、鸡鸣样回声、呕吐等症状的发生率高于不合并百日咳者,但同时出现痉挛性咳嗽及鸡鸣样回声者也仅占 6.29%,与本课题组之前的研究结果类似<sup>[7]</sup>,均提示百日咳典型表现者少见,且与哮喘患者难以鉴别。对上海地区的流行病学调查也发现,不典型百日咳感染在儿童中普遍存在<sup>[36]</sup>。此外,本研究还发现咳嗽以晨起为著者主要见于未合并百日咳儿童,但夜间、运动后咳嗽等咳嗽时相性差异无统计学意义。因此,鉴于百日咳症状的不典型和哮喘复杂的临床分型及表现,建议对于咳嗽大于 2 周以上的哮喘患儿常规排除百日咳。

此外,本研究还发现,是否合并百日咳感染对哮喘患儿的实验室指标并未有明显影响,更是增加了两者的鉴别难度。IgE 水平升高是诱发哮喘的重要因素<sup>[37]</sup>,II 型哮喘患儿多伴有 IgE 水平升高,且既往研究报道百日咳杆菌有较强的 IgE 佐剂活性,感染后可诱导 IgE 水平的升高<sup>[38]</sup>。故理论上哮喘合并百日咳感染患儿的 IgE 水平可能会显著升高。尽管本研究结果显示哮喘合并百日咳组 IgE 水平稍高于未合并百日咳者,但差异无统计学意义,考虑有以下原因:①该研究中所纳入人群均为哮喘患儿,本身可能存在 IgE 水平升高的趋势,感染百日咳并未造成 IgE 水平的再度升高;②合并百日咳感染后,可能导致患儿哮喘症状加重,需接受更多的药物治

疗,如糖皮质激素的应用可能会降低 IgE 水平<sup>[39]</sup>。多数哮喘患儿嗜酸性粒细胞升高,而百日咳蛋白可降低嗜酸性粒细胞计数<sup>[40]</sup>。小鼠接种百日咳疫苗后嗜酸性粒细胞也会降低<sup>[41]</sup>。但也有研究发现,百日咳感染患儿的嗜酸性粒细胞计数较合胞病毒感染明显升高<sup>[42]</sup>。本研究仅发现哮喘合并百日咳感染者嗜酸性粒细胞计数略降低,但与未合并感染者差异无统计学意义。鉴于两组间实验室检查结果差异无统计学意义,加强对哮喘患儿百日咳的筛查尤为重要,亦可考虑将哮喘患儿列为百日咳疫苗加强剂的重点人群,通过被动免疫,减少百日咳感染对原发疾病的影响。

本研究的不足之处:① 尽管该研究是在多中心进行的,但是由于受诊断水平的影响,各中心的病例数不一,可能会有一定的数据偏差;② 由于哮喘的确诊多数集中在学龄前期或学龄期,本研究中婴幼儿数量相对较少,也可能受不同年龄段百日咳发病率不同的影响。

本研究为历时五年的多中心、前瞻性研究,是目前所知的最大的哮喘儿童与百日咳的临床观察研究,并且取得重要发现:儿童哮喘尤其是哮喘急性发作期、咳嗽变异性哮喘与百日咳密切相关,且临床症状及实验室检查对两者的鉴别意义甚微。因此,鉴于百日咳早期治疗的重要性,建议对咳嗽时长大于2~4周的哮喘患儿行常规百日咳筛查,以期更好地进行鉴别或判断,指导治疗的方向。

## 参考文献:

[1] 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心,中华医学会儿科学分会呼吸学组哮喘协作组,中国医药教育协会儿科专业委员会,等.中国儿童哮喘行动计划临床应用专家共识[J].中华实用儿科临床杂志,2021,36(7):484-490.  
China National Clinical Research Center for Respiratory Diseases, Cooperative Group of Asthma, the Subspecialty Group of Respiratory, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association, China Medicine Education Association Committee on Pediatrics, et al. Expert consensus on clinical application of China Children's Asthma Action Plan[J]. Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics, 2021, 36(7): 484-490.

[2] 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心,中华医学会儿科学分会呼吸学组哮喘协作组,中国医药教育协会儿科专业委员会,等.中国儿童哮喘行动计划“百问百答”[J].中华实用儿科临床杂志,2021,36(7):491-513.  
China National Clinical Research Center for Respiratory

Diseases, Cooperative Group of Asthma, the Subspecialty Group of Respiratory, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association, China Medicine Education Association Committee on Pediatrics, et al. One hundred key issues on Chinese Children's Asthma Action Plan[J]. Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics, 2021, 36(7): 491-513.

[3] Decker MD, Edwards KM. Pertussis (whooping cough) [J]. J Infect Dis, 2021, 224 (Supplement\_4): S310-S320.

[4] 中华预防医学会.中华预防医学会疫苗与免疫分会.中国百日咳行动计划专家共识[J].中华流行病学杂志,2021,42(6):955-965.  
Chinese Preventive Medicine Association, Vaccine and Immunology Branch of the Chinese Preventive Medicine Association. [Expert consensus on the China Pertussis Initiative][J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2021, 42(6): 955-965.

[5] 郑继航,郭琴,万朝敏.百日咳再现与疫苗策略研究进展[J].中华儿科杂志,2020,58(8):686-689.  
JIA Jihang, GUO Qin, WAN Chaomin. Resurgence and vaccine strategies of pertussis [J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2020, 58(8): 686-689.

[6] 谢甜,钟礼立,黄寒,等.225例支气管哮喘急性发作患儿呼吸道病原体检出及临床特征分析[J].中国当代儿科杂志,2020,22(11):1198-1203.  
XIE Tian, ZHONG Lili, HUANG Han, et al. Detection of respiratory pathogens and clinical features in 225 children with acute exacerbation of bronchial asthma[J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2020, 22(11): 1198-1203.

[7] 孟庆红,丁明杰,史伟,等.肺炎或哮喘住院患儿百日咳感染状况的血清学调查[J].贵州医科大学学报,2017,42(11):1292-1296.  
MENG Qinghong, DING Mingjie, SHI Wei, et al. Seroprevalence analysis of pertussis infection of hospitalized children with clinical diagnoses of pneumonia or asthma [J]. Journal of Guizhou Medical University, 2017, 42(11): 1292-1296.

[8] Bhavsar A, Aris E, Harrington L, et al. Burden of pertussis in individuals with a diagnosis of asthma: a retrospective database study in England[J]. J Asthma Allergy, 2022, 15: 35-51. doi:10.2147/JAA.S335960.

[9] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会.儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)[J].中华儿科杂志,2016,54(3):167-181.

[10] 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.

[11] Tanriover MD, Soyler C, Ascioğlu S, et al. Low sero-

- prevalence of diphtheria, tetanus and pertussis in ambulatory adult patients; the need for lifelong vaccination[J]. *Eur J Intern Med*, 2014, 25(6): 528-532.
- [12] Rubin K, Glazer S. The pertussis hypothesis: *Bordetella pertussis* colonization in the etiology of asthma and diseases of allergic sensitization[J]. *Med Hypotheses*, 2018, 120: 101-115. doi:10.1016/j.mehy.2018.08.006.
- [13] Burgess JA, Abramson MJ, Gurrin LC, et al. Childhood infections and the risk of asthma; a longitudinal study over 37 years[J]. *Chest*, 2012, 142(3): 647-654.
- [14] Macina D, Evans KE. Pertussis in individuals with co-morbidities: a systematic review[J]. *Infect Dis Ther*, 2021, 10(3): 1141-1170.
- [15] Macina D, Mathur S, Dvaretskaya M, et al. Estimating the pertussis burden in adolescents and adults in the United States between 2007 and 2019[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2023, 19(1): 2208514. doi:10.1080/21645515.2023.2208514.
- [16] Liu BC, McIntyre P, Kaldor JM, et al. Pertussis in older adults; prospective study of risk factors and morbidity[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(11): 1450-1456.
- [17] Chen J, Shin JY, Kim H, et al. Incidence and healthcare burden of pertussis among older adults with and without pre-existing chronic obstructive pulmonary disease or asthma in South Korea[J]. *COPD*, 2023, 20(1): 126-134.
- [18] 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.
- WU Dan, ZHENG Wei, LI Mingshuang, et al. Epidemiology of pertussis in China, 2018-2021[J]. *Chinese Journal of Vaccines and Immunization*, 2022, 28(6): 638-643.
- [19] Rosas-Salazar C, Chirkova T, Gebretsadik T, et al. Respiratory syncytial virus infection during infancy and asthma during childhood in the USA (INSPIRE): a population-based, prospective birth cohort study[J]. *Lancet*, 2023, 401(10389): 1669-1680.
- [20] Luo JY, Chen HA, Zhang QY, et al. Metabolism characteristics of *Mycoplasma pneumoniae* infection in asthmatic children[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2022, 14(6): 713-729.
- [21] Liu D, Tan YR, Bajinka O, et al. Th17/IL-17 axis regulated by airway microbes get involved in the development of asthma[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2020, 20(4): 11. doi:10.1007/s11882-020-00903-x.
- [22] Kapil P, Merkel TJ. Pertussis vaccines and protective immunity[J]. *Curr Opin Immunol*, 2019, 59: 72-78. doi:10.1016/j.coi.2019.03.006.
- [23] Borkner L, Curham LM, Wilk MM, et al. IL-17 mediates protective immunity against nasal infection with *Bordetella pertussis* by mobilizing neutrophils, especially Siglec-F+ neutrophils[J]. *Mucosal Immunol*, 2021, 14(5): 1183-1202.
- [24] Hammad H, Lambrecht BN. The basic immunology of asthma[J]. *Cell*, 2021, 184(6): 1469-1485.
- [25] Kessie DK, Lodes N, Oberwinkler H, et al. Activity of tracheal cytotoxin of *Bordetella pertussis* in a human tracheobronchial 3D tissue model[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 614994. doi:10.3389/fcimb.2020.614994.
- [26] Sundqwist M, Trollfors B, Taranger J. Pertussis in infancy does not increase the risk of asthma[J]. *Pediatrics*, 1998, 102(6): 1496-1497.
- [27] 杨颺, 沈俊. 491 例儿童慢性咳嗽病因及其临床特征分析[J]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2022, 15(4): 542-544.
- YANG Yang, SHEN Jun. Analysis of etiology and clinical features of 491 chronic cough children[J]. *Chinese Journal of Lung Diseases (Electronic Edition)*, 2022, 15(4): 542-544.
- [28] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南(试行)[J]. *中华儿科杂志*, 2008, 46(2): 104-107.
- [29] Ding HM, Xu XH, Wen SW, et al. Changing etiological frequency of chronic cough in a tertiary hospital in Shanghai, China[J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(8): 3482-3489.
- [30] Lai KF, Chen RC, Lin JT, et al. A prospective, multi-center survey on causes of chronic cough in China[J]. *Chest*, 2013, 143(3): 613-620.
- [31] 李翠彤, 黄玉芬, 向宇俊. 83 例慢性咳嗽患儿百日咳感染情况临床分析[J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(20): 3781-3784.
- LI Cuitong, HUANG Yufen, XIANG Yujun. Clinical analysis of pertussis infection in 83 children with chronic cough[J]. *Maternal and Child Health Care of China*, 2022, 37(20): 3781-3784.
- [32] 吕曦, 李玮菡. 百日咳感染在儿童慢性咳嗽中的临床特征研究[J]. *中国实用医药*, 2021, 16(1): 26-28.
- LYU Xi, LI Weihuan. Study on the clinical characteristics of pertussis infection in children with chronic cough[J]. *China Practical Medicine*, 2021, 16(1): 26-28.
- [33] 滕瑞红, 付丽, 柳俊芳, 等. 儿童咳嗽变异性哮喘误诊原因分析[J]. *临床误诊误治*, 2020, 33(7): 1-4.
- TENG Ruihong, FU Li, LIU Junfang, et al. Analysis on misdiagnosis causes of children with cough variant asthma[J]. *Clinical Misdiagnosis & Mitherapy*, 2020, 33(7): 1-4.
- [34] 王宗润, 米荣. 百日咳研究现状[J]. *当代医学*, 2018,

24(6): 174-177.

WANG Zongrun, MI Rong. Research status of whooping cough[J]. Contemporary Medicine, 2018, 24(6): 174-177.

- [35] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等. 支气管哮喘基层诊疗指南(2018年)[J]. 中华全科医师杂志, 2018, 17(10): 751-762.

Chinese Medical Association, Chinese Medical Journals Publishing House, Chinese Society of General Practice, et al. Guideline for primary care of bronchial asthma (2018)[J]. Chinese Journal of General Practitioners, 2018, 17(10): 751-762.

- [36] 荆小袁, 陆敏. 上海地区儿童百日咳鲍特杆菌毒素 IgG 抗体的血清流行病学调查[J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(6): 585-591.

JING Xiaoyuan, LU Min. The seroepidemiology of anti-*Bordetella pertussis* toxin IgG antibodies among children in Shanghai[J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2018, 18(6): 585-591.

- [37] Novosad J, Krčmová I. Evolution of our view on the IgE molecule role in bronchial asthma and the clinical effect of its modulation by omalizumab; where do we stand today?[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2020, 34: 2058738420942386. doi:10.1177/2058738420942386.

- [38] 闫金燕, 李小敏, 马香. 儿童哮喘与百日咳关系机制的研究进展[J]. 结核与肺部疾病杂志, 2023, 4(1): 78-84.

YAN Jinyan, LI Xiaomin, MA Xiang. Research progress on the mechanism of the relationship between asthma and Pertussis[J]. Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2023, 4(1): 78-84.

- [39] 梁磊, 成孟瑜, 段炜, 等. 口服糖皮质激素对哮喘患者全身及局部气道炎症反应的影响[J]. 中国医药, 2022, 17(11): 1634-1637.

LIANG Lei, CHENG Mengyu, DUAN Wei, et al. Effects of oral glucocorticoids on systemic and local airway inflammation in patients with asthma[J]. China Medicine, 2022, 17(11): 1634-1637.

- [40] 杜晓刚, 董新威, 陈季强, 等. 百日咳蛋白对小鼠过敏性哮喘模型的免疫调节作用[J]. 浙江大学学报(医学版), 2008, 37(4): 351-356.

DU Xiaogang, DONG Xinwei, CHEN Jiqiang, et al. Immunoregulatory effects of pertussis protein on allergic asthma in mouse[J]. Journal of Zhejiang University (Medical Sciences), 2008, 37(4): 351-356.

- [41] Belcher T, Ait-Yahia S, Solans L, et al. Live attenuated pertussis vaccine for prevention and treatment of allergic airway inflammation in mice[J]. NPJ Vaccines, 2022, 7(1): 66. doi:10.1038/s41541-022-00494-w.

- [42] Nicolai A, Nenna R, Stefanelli P, et al. Bordetella pertussis in infants hospitalized for acute respiratory symptoms remains a concern[J]. BMC Infect Dis, 2013, 13: 526. doi:10.1186/1471-2334-13-526.

(编辑:相峰)