

## \*临床误诊\*

天津市 2010—2015 年百日咳病例  
临床症状与误诊的特征分析

黄海涛, 李永成, 高志刚, 刘勇, 刘鹏, 张颖

**摘要:** 目的 对天津市近年来百日咳确诊病例的临床特征及诊断情况进行分析, 提高医务人员对百日咳的认知。  
方法 采用描述流行病学方法对在 2010—2015 年医院被动监测和 2010—2012 年社区症状主动监测中确诊的百日咳病例的临床症状进行分析。  
结果 百日咳病例咳嗽时间中位数为 14 d, 咳嗽时间在 14 d 以下的占 46.45%。25.63% 的病例只表现为单纯的持续咳嗽, 无其他特异的临床症状。具有阵发性痉挛性咳嗽(痉咳)症状的比例最多, 占 74.37%, 其次为咳嗽后呕吐(呕吐)占 32.95%, 鸡鸣音、青紫、窒息的发生率均低于 30.00%。医院监测的发生率均显著高于社区诊所( $P < 0.05$ )。1 岁以下病例组出现痉咳、鸡鸣音、呕吐、青紫和窒息的发生率均为最高, 15 岁及以上病例组上述症状的发生率均为最低。未接种疫苗人群中痉咳、鸡鸣音、呕吐及青紫的发生率均高于已接种疫苗的人群( $P < 0.05$ )。社区诊所确诊病例在初次就诊时其误诊率高达 95.16%, 误诊为肺炎的比例最高, 占 50.00%。  
结论 百日咳临床症状不典型, 误诊率高, 建议修订现行百日咳监测病例定义, 提高百日咳的监测水平。

**关键词:** 百日咳; 临床特征; 病程; 误诊

中图分类号: R516.6

文献标志码: A

文章编号: 1003-9961(2016)09-0791-05

**Characteristics of clinical symptoms and misdiagnosis of pertussis between 2010 and 2015 in Tianjin** HUANG Hai-tao, LI Yong-cheng, GAO Zhi-gang, LIU Yong, LIU Peng, ZHANG Ying. Expanded Program on Immunization Department, Tianjin Centers for Disease Control and Prevention, Tianjin 300011, China

**Corresponding author:** HUANG Hai-tao, Email: huanghaitao2009jmk@126.com

**Abstract:** **Objective** To analyze the clinical characteristics of pertussis cases and the diagnosis performance in Tianjin during 2010–2015, and provide evidence to improve the clinical identification of pertussis. **Methods** Descriptive epidemiological analysis was conducted by using the passive surveillance data from hospitals and active surveillance data from communities in Tianjin during this period. **Results** The median cough duration was 14 days. Cough lasted for less than 14 days in 46.45% of the cases, and 25.63% of the cases showed a persistent cough only without other specific clinical symptoms. The main symptom was paroxysmal spasmodic cough (74.37%), followed by post cough vomiting (32.95%), inspiratory “whooping” (< 30.00%), cyanosis (< 30.00%) and apnea (< 30.00%). The cases’ symptom detection rate in hospital surveillance was significantly higher than that in community surveillance ( $P < 0.05$ ). The proportion of the cases with paroxysmal cough, post cough vomiting, inspiratory “whooping”, cyanosis and apnea was highest in age group < 1 year group, and lowest in age group  $\geq 15$  years. The proportion of the cases with the symptoms mentioned above in the unvaccinated was significantly higher than that in the vaccinated ( $P < 0.05$ ). The misdiagnosis rate of community surveillance was 95.16% in the first medical seeking, in which half of the cases were misdiagnosed with pneumonia. **Conclusion** The clinical symptoms of pertussis are untypical, and the misdiagnosis rate is high. It is suggested to revise the current case definition of pertussis surveillance to improve the surveillance for pertussis.

**Key words:** Pertussis; Clinical symptom; Course of disease; Misdiagnosis

**This work was supported by the research fund from Tianjin Municipal Health and Family Planning Commission (No. 2015KY18)**

百日咳发病率上升的同时, 其流行病学与临床

特征均发生了改变<sup>[1-2]</sup>。1973 年天津市开始使用百日咳疫苗, 之后百日咳发病率逐渐降低, 2009 年达历史最低水平(0.16/10 万), 而后发病率出现反弹, 且临床症状也出现了改变<sup>[3]</sup>。百日咳的临床表现受患者年龄、疾病进程和疫苗接种等多种因素影响<sup>[4]</sup>。为提高医务人员对百日咳临床特征的认识, 本研究收集天津市 2010—2015 年监测工作中发现的百日咳确诊病例, 对其临床症状与诊断情况进行

基金项目: 天津市卫生和计划生育委员会科技基金(No. 2015KY18)

作者单位: 天津市疾病预防控制中心免疫规划科, 天津 300011

作者简介: 黄海涛, 男, 甘肃省定西市人, 主管医生, 硕士, 主要从事疫苗可预防疾病的监测与控制

通信作者: 黄海涛, Tel: 022-24333046, Email: huanghaitao2009jmk@

126.com

收稿日期: 2016-04-25

分析。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

1.1.1 病例定义 具有下列四项之一者为监测病例:①阵发性痉挛性咳嗽。②咳嗽后伴有呕吐,严重者有结膜下出血或舌系带溃疡。③新生儿或婴幼儿有原因不明的阵发性青紫或窒息。④持续咳嗽 $\geq 14$  d,且能排除其他病因。符合监测病例同时有以下一种检测结果者为确诊病例:①聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)检测阳性。②酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测单份血抗百日咳毒素抗体(PT-IgG) $\geq 80$  IU/ml 且 3 年内无疫苗接种史。本研究以确诊病例为研究对象。

1.2 监测对象 医院被动监测:2010—2015 年医院检索中国疾病预防控制中心信息系统,对获取的百日咳病例,采集鼻咽拭子和血标本,进行实验室检测。对确诊阳性的病例开展流行病学调查,内容包括患者的基本信息、临床特征、并发症、疫苗接种信息及临床转归等。**社区症状主动监测:2010—2012 年按照市区、近郊、远郊的地区分布选择天津市红桥区丁字沽街、北辰区天穆镇和汉沽区寨上街 3 家社区诊所,要求接诊医生在接诊呼吸道疾病病例时,只要符合监测病例定义即纳入监测对象,采集鼻咽拭子和血标本。**对实验室检测阳性的确诊病例按照统一设计的流行病学调查表,调查内容包括患者的基本信息、临床特征、初诊结论、疫苗接种信息及临床转归。

### 1.2 方法

1.2.1 实验室检测 标本采集:患者就诊当天采集鼻咽拭子 1 份及 2 ml 静脉血,分离血清,血清和鼻咽拭子置于  $-20$  °C 冰箱保存待检。PCR 检测:使用 NucliSens easy MAG 全自动核酸提取系统提取鼻咽拭子标本 DNA,按仪器操作说明书进行,筛选实验检测百日咳插入序列区域(IS481)基因,特异性试验检测百日咳 PT 基因,结果判断:琼脂糖凝胶电泳分离扩增产物,经紫外荧光检测,筛选试验在 137 bp 处扩增到特异条带,并且特异性试验在 191 bp 处扩增到特异条带判定为标本 PCR 检测阳性。ELISA 抗体检测:采用 ELISA 方法进行百日咳单份血标本抗 PT-IgG 抗体检测, $\geq 30$  IU/ml 为阳性, $\geq 80$  IU/ml 且 3 年内无疫苗接种史为近期感染。检测按照说明书操作,血清样品用稀

液 1:100 稀释,检测设空白对照 1 孔,阴性对照 2 孔,分别设抗 PT-IgG 抗体阳性对照 2 孔。微量板孔用灭活百日咳鲍特菌抗原预包被,每孔加稀释后血清样品 100  $\mu$ l, 37 °C 温育 60 min 后洗涤液洗涤。加入酶结合物 100  $\mu$ l, 37 °C 温育 30 min。温育结束后洗涤,每孔加入 TMB 显色剂 100  $\mu$ l, 37 °C 反应 30 min,避光显色。反应结束后,每孔加入终止液 100  $\mu$ l。用酶标仪测定:波长 405 nm,参考波长 630 nm。试剂由德国维润赛润公司提供。

1.2.2 质量控制 调查前对调查、采样人员进行统一培训,规范调查和知情同意的内容。

1.2.3 统计分析 采用 Excel 2007 和 SPSS 19.0 软件对资料进行统计分析,依据资料的特征以  $\chi^2$  检验进行统计分析。显著性水平定为  $\alpha = 0.05$ 。不符合正态分布的资料采用中位数( $M$ )及四分位数间距( $IQR$ )描述。

## 2 结果

2.1 监测概况 确诊百日咳病例 874 例,其中年龄最小 7 d,最大 70 岁;男性 465 例,女性 409 例;医院被动监测(医院)750 例,社区症状主动监测(诊所)124 例。检测结果,PCR(+):531 例,抗 PT-IgG 抗体(+):183 例,双阳性:160 例。

### 2.2 病程

2.2.1 监测类型分析 就诊时咳嗽持续时间最短(min)为 1 d,最长(max)为 140 d,  $M$  为 14 d,  $IQR$  为(8,25) d,  $< 14$  d 的占 46.45%。两种不同监测方式获得病例的咳嗽时间差异有统计学意义( $\chi^2 = 6.782, P = 0.009$ ),见表 1。

表 1 不同监测类型百日咳病例咳嗽持续时间  
Table 1 Cough duration of pertussis cases in active or passive surveillance

监测方式	病例数	就诊时咳嗽持续时间(d)				
		min	max	$M$	$IQR$	$< 14$ d (%)
医院被动监测	750	1	140	15	8,25	335(44.67)
诊所主动监测	124	2	90	10	5,20	71(57.26)
合计	874	1	140	14	8,25	406(46.45)

2.2.2 年龄分析  $< 1$  岁组百日咳病例咳嗽时间  $M$  最短为 11 d,  $< 14$  d 占 64.48%,  $\geq 15$  岁咳嗽时间  $M$  最长为 29 d,  $\geq 7$  岁人群中约 70% 以上病例就诊时其发病咳嗽持续时间已经超过 14 d,表现为随着年龄的增长咳嗽持续时间延长,见表 2。

### 2.3 特异性临床症状

2.3.1 监测类型分析 对百日咳病例的特异性临床特征监测,155 例病例有发热症状,发生率为 17.73%。

表 2 不同年龄组百日咳病例咳嗽持续时间

Table 2 Cough duration of pertussis cases in different age groups

年龄组 (岁)	病例数	就诊时咳嗽持续时间(d)				
		min	max	M	IQR	<14 d(%)
0~	411	1	57	11	7,18	265(64.48)
1~	166	2	93	14	8,22	80(48.19)
7~	76	4	47	25	13,38	20(26.32)
15~	221	7	140	29	17,43	41(17.65)
合计	874	1	140	14	8,25	406(46.45)

25.63% 的病例仅呈现为单纯的持续咳嗽,无其他特异的临床症状。具有阵发性痉挛性咳嗽(痉咳)症状的比例最多,占 74.37%,其次为咳嗽后呕吐(呕吐),占 32.95%,鸡鸣音、青紫、窒息的发生率均低于 30.00%。对两种监测类型的特征对比分析,除痉咳无统计学差异外,其他症状医院监测的发生率均显著高于社区监测,见表 3。

2.3.2 年龄分析 不同年龄组特异性临床症状监测,<1 岁病例组出现痉咳、鸡鸣音、呕吐、青紫和窒

息的发生率均为最高,≥15 岁病例组的发生率均为最低。监测结果显示随着年龄的增长百日咳的特异性临床症状越发不典型,见表 4。

2.3.3 疫苗接种情况 <7 岁的 577 例患者中,355 例有百日咳疫苗接种史,222 例未接种过疫苗,除窒息症状两者无统计学差异外,未接种疫苗人群中痉咳、鸡鸣音、呕吐及青紫的发生率均高于已接种疫苗的人群,见表 5。

2.3.4 并发症分析 医院被动监测的 750 例患者中,171 例伴有并发症,占总病例的 22.80%。并发症类型最多的为支气管炎 121 例,占 70.76%,其次为肺炎 35 例,气管炎 9 例和其他类型 6 例。

2.3.5 误诊情况 社区诊所主动监测的 124 例患者,在初次就诊时被正确诊断为百日咳的只有 6 例,其他均被误诊,误诊率高达 95.16%。误诊病种中诊断为肺炎的比例最高,为 50.00%,上呼吸道感染为 15.32%、气管炎为 14.52%,其次为支气管炎和咳嗽待查,见图 1。

表 3 百日咳病例特异临床症状  
Table 3 Specific clinical symptoms of pertussis case

临床症状	合计		医院主动监测		诊所被动监测		$\chi^2$ 值	P 值
	病例数	发生率(%)	病例数	发生率(%)	病例数	发生率(%)		
痉咳	650	74.37	556	74.13	94	75.81	0.16	0.69
鸡鸣音	228	26.09	218	29.07	10	8.06	24.35	0.00
呕吐	288	32.95	267	35.60	21	16.94	16.78	0.00
青紫	197	22.54	188	25.07	9	7.26	19.33	0.00
窒息	67	7.67	65	8.67	2	1.61	7.48	0.01

表 4 不同年龄组百日咳病例特异临床症状  
Table 4 Specific clinical symptoms of pertussis cases in different age groups

年龄组 (岁)	病例数	临床症状(%)				
		痉咳	鸡鸣音	呕吐	青紫	窒息
0~	411	365(88.81)	163(39.17)	188(45.74)	180(43.79)	60(14.59)
1~	166	134(80.72)	32(19.28)	42(25.3)	13(7.83)	4(2.41)
7~	76	54(71.05)	11(14.47)	20(26.32)	2(2.63)	2(2.63)
15~	221	97(43.89)	22(9.95)	38(17.19)	2(0.90)	1(0.45)
合计	874	650(74.37)	228(26.09)	288(32.95)	197(22.54)	67(7.67)

表 5 不同疫苗接种情况百日咳病例特异临床症状  
Table 5 Specific clinical symptoms of pertussis cases with different vaccination status

临床症状	合计		接种疫苗		未接种疫苗		$\chi^2$ 值	P 值
	病例数	发生率(%)	病例数	发生率(%)	病例数	发生率(%)		
痉咳	499	86.48	298	83.94	201	90.54	5.08	0.03
鸡鸣音	195	33.79	106	29.86	89	40.09	6.39	0.01
呕吐	230	39.86	100	35.60	130	58.55	52.62	0.00
青紫	193	33.45	100	28.17	93	41.89	11.56	0.00
窒息	64	11.09	34	9.58	30	13.51	2.15	0.14



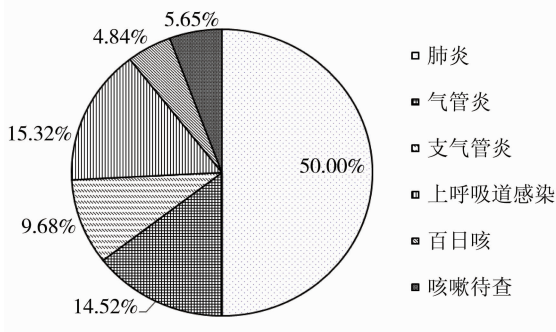


图 1 社区症状监测百日咳初诊误诊病种构成分布  
Figure 1 Distribution of misdiagnosis of pertussis in the first community clinic visit

分年龄组监测, < 1 岁组的误诊率相对较低为 57.14%, ≥ 1 岁组初诊的误诊率都在 90.00% 以上, 尤其是 ≥ 15 岁的青少年及成人病例的误诊率高达 100%, 见表 6。

### 3 讨论

2014 年世界卫生组织 (WHO) 估计全球有 5000 万百日咳病例发生, 同时有 30 万的病例死亡, 其中 95% 分布在发展中国家<sup>[5]</sup>。2014 年天津市百日咳的报告发病率为 1.77/10 万, 但在社区人群中开展的百日咳症状监测发病率为 23.52/10 万, 是同期医院报告发病率的 16.22 倍<sup>[6]</sup>。由于目前监测到的百日咳临床特征不典型, 使得医院被动监测中漏报现象严重。因此, 为了与传统的百日咳相区别, 将免疫规划时代高发人群发生双向位移、接种疫苗人群再发病、临床症状不典型、鲍特菌出现抗原漂移等特征的百日咳称为“现代百日咳”<sup>[7]</sup>。

本研究监测到的病例从发病到就诊患者持续咳嗽时间 < 14 d 的占 46.45%, 最短的只有 1 d, 咳嗽时间的 M 为 14 d。同时, 监测到 25.63% 的病例仅为单纯的咳嗽而无痉咳等特异临床特征。我国现行的百日咳监测病例定义要求<sup>[8]</sup>: 疑似病例都必须是咳嗽 ≥ 14 d 并伴有痉挛性咳嗽。按照此定义有近 50% 的百日咳病例不能及时纳入到监测病例中。

法国监测病例定义要求持续咳嗽 ≥ 7 d 并伴有任一临床特征, 而澳大利亚监测病例定义要求只要有任一临床特征而对咳嗽持续时间无限制<sup>[2]</sup>。因此本研究设定的监测病例定义能够很好地提高“现代百日咳”监测的灵敏性。

除痉咳症状的发生率较高 (74.37%) 外, 鸡鸣音、呕吐、青紫、窒息等症状的发生率仅为 7.67% ~ 32.95%。同样, 在巴西开展的一项研究中, 百日咳确诊病例典型症状的发生率较低为 15.5% ~ 37.9%<sup>[9]</sup>。< 1 岁病例中上述特征相对比较典型, 随着年龄的增加百日咳特异性临床症状的阳性率更低, 尤其是 ≥ 15 岁的青少年及成人病例中 56.11% 只有单纯的咳嗽而无其他典型症状。国外学者同样证明随着年龄的增长百日咳病例的临床症状越发不典型<sup>[10-11]</sup>。对比医院监测与社区诊所发现, 医院监测病例的特异性临床症状阳性率较高, 主要因为这些病例症状较重才被临床医生识别、诊断和报告。在社区诊所初次就诊时百日咳的误诊率高达 95.16%, 尤其 ≥ 15 岁人群几乎没有医生对其做百日咳的诊断结论, 误诊率高达 100%。国外有学者调查发现, 百日咳实际感染数量比报告的要严重得多, 可能高达 95% 的感染者未被诊断<sup>[12]</sup>。百日咳临床表现受到患者的年龄、疾病的进程等多种因素影响, 导致当前百日咳病例症状不典型, 为百日咳的临床诊断带来困难<sup>[4]</sup>。因此社区症状主动监测是及时发现百日咳病例的一个有效途径。

百日咳是一个疫苗可控制的传染病, 但是即使接种疫苗仍然会被感染。本监测结果提示: 除窒息外, 接种过疫苗人群的痉咳、鸡鸣音、呕吐及青紫的发生率比未接种过疫苗的人群低。一方面说明虽然接种疫苗不能确保不被感染, 但可以减缓症状; 另一方面则说明接种过疫苗病例的临床症状越发不典型, 这为百日咳的诊断带来较大困难。立陶宛的一项研究中, 接种疫苗的百日咳病例中只有 15.6% 的有典型的临床症状<sup>[13]</sup>。接种疫苗后的人群

表 6 不同年龄百日咳确诊病例误诊监测结果  
Table 6 Surveillance results of misdiagnosis of pertussis in different age groups

年龄组 (岁)	初步诊断						误诊 (%)
	肺炎	支气管炎	气管炎	上呼吸道感染	咳嗽待查	百日咳	
0 ~	2	0	2	0	0	3	7 (57.14)
1 ~	31	7	5	3	0	1	47 (97.87)
7 ~	16	4	4	2	0	2	28 (92.85)
15 ~	13	1	7	14	7	0	42 (100.00)
合计	62	12	18	19	7	6	124 (95.16)

仍然发病,需要探讨流行株是否与疫苗株之间出现了基因型及抗原变异,对目前所用疫苗是否有保护力提出了挑战,进而探讨免疫人群再发病和“现代百日咳”的形成机制。

**百日咳的临床特征不典型为免疫规划时期百日咳的防控带来很大挑战。建议结合多地监测结果,获得充分数据后对现行的百日咳监测病例定义做出修订,对医务人员开展培训,提高临床医生对“现代百日咳”的认知,同时提高实验诊断技术,加强监测水平,从而更好地防控百日咳。**

### 参考文献

- [1] Sealey KL, Belcher T, Preston A. *Bordetella pertussis* epidemiology and evolution in the light of pertussis resurgence [J]. *Infect Genet Evol*, 2016, 40: 136–143.
- [2] Cherry JD, Tan T, Wirsing von König CH, et al. Clinical definitions of pertussis: Summary of a Global Pertussis Initiative roundtable meeting, 2011 [J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54 (12): 1756–1764.
- [3] Gao ZG, Huang HT, Liu Y, et al. Analysis on influence factors about resurgence and changing epidemiological characteristic of pertussis in Tianjin municipal [J]. *Chinese Journal of Vaccines and Immunization*, 2011, 17(3): 212–215. (in Chinese)  
高志刚, 黄海涛, 刘勇, 等. 天津市百日咳发病反弹及流行病学特征改变的影响因素分析 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2011, 17(3): 212–215.
- [4] Hozbor D, Mooi F, Flores D, et al. Pertussis epidemiology in Argentina: trends over 2004–2007 [J]. *J Infect*, 2009, 59(4): 225–231.
- [5] World Health Organization. WHO-recommended surveillance standard of pertussis [EB/OL]. (2015–10–26) [2016–02–25]. [http://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/vpd/surveillance\\_type/passive/pertussis\\_standards/en/](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/passive/pertussis_standards/en/).
- [6] Huang H, Zhu T, Gao C, et al. Epidemiological features of pertussis resurgence based on community populations with high vaccination coverage in China [J]. *Epidemiol Infect*, 2015, 143(9): 1950–1956.

- [7] Huang HT, Gao ZG. Research progress on re-emergence of pertussis and its control strategy [J]. *Medical Recapitulate*, 2015, 21(9): 1630–1632. (in Chinese)  
黄海涛, 高志刚. 百日咳再现及其应对策略的研究进展 [J]. *医学综述*, 2015, 21(9): 1630–1632.
- [8] Wang LD. Practice and management of vaccination [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006: 217–223. (in Chinese)  
王陇德. 预防接种实践与管理 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 217–223.
- [9] Belletini CV, de Oliveira AW, Tusset C, et al. Clinical, laboratorial and radiographic predictors of *Bordetella pertussis* infection [J]. *Rev Paul Pediatr*, 2014, 32(4): 292–298.
- [10] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Centers for disease control and prevention: Diagnosis confirmation [EB/OL]. (2011–02–14) [2016–02–25]. <http://www.cdc.gov/pertussis/clinical/diagnostic-testing/diagnosis-confirmation.html>.
- [11] Mattoo S, Cherry JD. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella subspecies* [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2005, 18(2): 326–382.
- [12] Tan T, Trindade E, Skowronski D. Epidemiology of pertussis [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2005, 24(5 Suppl): S10–18.
- [13] Narkeviciute I, Kavaliunaite E, Bernatoniene G, et al. Clinical presentation of pertussis in fully immunized children in Lithuania [J]. *BMC Infect Dis*, 2005, 5: 40.



黄海涛

ORCID: 0000–0003–1145–1686

#### 作者贡献:

黄海涛: 承担研究设计、数据分析、论文撰写主要工作

李永成: 承担数据收集工作

高志刚: 参与数据收集工作

刘勇: 承担实验检测工作

刘鹏: 参与实验检测工作

张颖: 参与研究设计工作