

DOI: 10.20135/j.issn.1006-8147.2024.02.0185

综述

成人百日咳的现状分析与防治进展

赵晶晶^{1,2}, 刘亚敏³ 综述, 赵晓赞¹ 审校

(1.天津医科大学胸科临床学院呼吸与危重症医学科, 天津 300222; 2.天津市滨海新区大港医院呼吸与危重症医学科, 天津 300270; 3.天津市第二人民医院感染科, 天津 300110)

摘要:虽然各国都实施了有效的疫苗接种计划,但百日咳仍是目前比较棘手的健康问题。百日咳疾病的流行病学已经随时间推移发生了变化,已由婴幼儿转向了青少年、成人。成人感染百日咳杆菌后的症状较轻微,且缺乏相应的实验室检测,导致成人人群中百日咳真实疾病负担被大大低估。现有证据表明,患有慢性基础疾病的成人群体百日咳的疾病负担可能更严重,许多发达国家已实施成人免疫接种计划。本文阐述了成人百日咳的发病机制、流行病学、疾病负担情况、临床特征及合并症、诊断及预防。旨在帮助认清百日咳表现的多样性,了解成人中百日咳的负担,为百日咳临床诊疗和疫苗接种战略提供建议和参考信息。

关键词 百日咳;成人;发病机制;临床特征;成人免疫

中图分类号 R515

文献标志码 A

文章编号 1006-8147(2024)02-0185-05

百日咳是由革兰阴性鲍特菌属的百日咳鲍特菌(*Bordetella pertussis*, BP)感染引起的, BP通过空气飞沫传播,百日咳患者和无症状的携带者可以将病原传播给未感染的人群。感染后开始表现为非特异性上呼吸道感染,紧接着会出现阵发性、痉挛性咳嗽,严重者可发生百日咳脑病、多发性骨折,甚至引起死亡。近年来在青少年和成年人群中发现了百日咳的死灰复燃^[1]。成人百日咳症状不典型或隐匿,疾病得不到临床关注,感染者得不到及时治疗,而且成人不是预防的目标,助长了疾病在社区中的传播。国外流行病学调查显示在疫苗时代百日咳的发病人群以青少年、成人为主^[2],但国内报道发病人群仍以婴幼儿为主^[3],国内关于成人百日咳疾病的特征及负担的数据少之又少。本文对成人百日咳疾病作一综述,加深读者对成人百日咳的了解,对可疑患者及时进行实验室检测以实现早诊断,阻断百日咳疫情传播。

1 百日咳的病原学及发病机制

百日咳具有高度传染性, R0值高达12~17,即无干预下每1例感染病例平均会感染12~17人。通常影响非免疫接触者,人类是百日咳鲍特菌的唯一宿主。百日咳的易感风险因素包括:儿童、怀孕、流行病暴露、缺乏免疫接种、与感染者密切接触等。

百日咳疾病是由毒素介导的疾病, BP致病毒素主要包括:百日咳毒素(*pertussis toxin*, PT)、丝状血

凝素(*filamentous hemagglutinin*, FHA)、菌素(*pertactin*, PRN)、菌毛(*fimbriae*, FIM)、腺苷酸环化酶毒素(*adenylate cyclase toxin*, ACT)、气管细胞毒素(*tracheal cytotoxin*, TCT)、热不稳定毒素(*heat-labile toxin*, HLT)、鲍德氏菌抗杀灭蛋白(*bacteria-released kinases A*, BrkA)、内毒素(*endotoxin*), 见表1。百日咳杆菌的蛋白质和毒素使其能够广泛干扰免疫系统, 抑制补体、吞噬细胞以及T细胞和B细胞应答^[4]。Yukihiko等^[5]发现导致百日咳咳嗽的毒素包括PT、脂寡糖、Vag8, 共同诱导宿主缓激肽(Bdk)的产生, 协同产生咳嗽。

表1 百日咳鲍特菌致病毒素及作用机制

毒素	分子及作用机制
PT	由S1-S5非共价结合构成, 通过受体介导的内吞作用和逆行转运进行细胞内运输 ^[6] 。
FHA	具有多个促进黏附的结构域, 如RGD、糖识别域和肝素结合域, 参与纤毛呼吸上皮的附着。
PRN	由承载结构域与转运单位形成 α -螺旋和 β -螺旋, 促进BP黏附于纤毛上皮细胞 ^[7] 。
FIM	附着于纤毛呼吸道上皮上, 抑制早期炎症反应, 促进百日咳持续感染。
ACT	包括不同的功能分子的C末端及N末端, 抑制吞噬功能、中性粒细胞的趋化 ^[8] 。
TCT	引起呼吸道纤毛上皮破坏。
HLT	引起动物皮肤坏死和血管收缩。
BrkA	参与黏附和补体抵抗的外膜蛋白, 增强对百日咳B型杆菌的杀灭作用。
Endotoxin	与其他革兰阴性菌中的内毒素相似, 致发热和局部反应。

2 百日咳的流行病学

自全球实施扩大免疫计划以来, 百日咳发病率长时间处于低发状态, 近年来许多国家都监测到了百日咳复现^[9]。我国一些省份深圳市^[10]、山东省^[11]、重庆市^[12]也监测到百日咳发病率反弹升高的现象。而

基金项目 天津市医学重点学科(专科)建设项目(TJYXZDXK-049A); 天津市卫生健康委员会、天津市中医药管理局中医中西医结合科研课题(2121138)

作者简介 赵晶晶(1996-), 女, 医师, 硕士在读, 研究方向: 呼吸危重症、睡眠呼吸疾病; 通信作者: 赵晓赞, E-mail: zxydoctor@163.com。

且年龄特异性高峰已从婴幼儿转向青少年和成人。

Lena 等^[13]监测了欧洲 14 个国家成人患者百日咳毒素血清 IgG 抗体水平,发现近期感染样本比例 0.2%~5.7%。土耳其一项研究报道指出成人急性咳嗽患者百日咳的患病率约为 3.5%^[14]。Chen 等^[15]调查了我国成人血清抗 IgG 抗体,发现 2018 年、2019 年和 2020 年的百日咳抗体阳性率分别为 1.79%、2.04%和 1.66%。Zhang 等^[16]通过调查陕西省成人的百日咳抗体水平,发现抗体的阳性率为 11.0%。

尽管已经注射了疫苗,为什么百日咳仍然流行并且发生了流行病学变化?原因可归因于疫苗覆盖率低、缺乏加强疫苗接种、病原体变异、免疫力减弱,诊断方法的改善以及对成人百日咳疾病的认识逐渐提高。

3 百日咳的疾病负担

成人通过自然免疫或疫苗免疫已经获得了特异性抗体,感染 BP 后症状较轻微,这意味着可能会存在大量隐性感染者及亚临床症状者,导致疾病真实负担被严重低估。百日咳的危险因素包括哮喘、免疫缺陷、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、肥胖、克罗恩病、糖尿病等,可增加重症百日咳的风险^[17]。一项韩国的报道发现基础病为 COPD 或哮喘的人群患有百日咳的风险增加,并且较无该基础疾病的患者有更高的医疗资源负担^[18]。英格兰的一项研究显示 COPD 合并 BP 感染的患者在感染前后医疗保健资源利用率和直接医疗费用显著增加^[19]。老年人因免疫功能而逐步恶化,更容易出现严重症状,有更高的百日咳相关死亡风险。

4 成人百日咳的临床特征及合并症分析

4.1 成人百日咳的临床特征 百日咳的典型表现通常分为 3 个阶段:卡他性、阵发性和恢复性阶段,持续时间通常为 6~12 周,症状平均潜伏期为 7~10 d。加拿大一项研究发现成人百日咳的主要临床症状包括阵发性咳嗽(99%)、咳嗽后呼吸暂停(87%)、鸡鸣样咳嗽(69%)和咳嗽后呕吐(65%),其他症状包括鼻漏(49%)、咽炎(46%)、咳嗽时出汗(32%)、发热(31%)和乏力(21%)^[20]。其他报道成人百日咳病例最常见的临床表现是阵发性咳嗽、咳嗽导致睡眠欠佳、咳嗽后吸气暂停、咳嗽时出汗、咽部症状、流感样症状、声音嘶哑、鼻窦痛、头痛等。国内对成人百日咳的研究较少,可能与临床医师对成人百日咳感染缺少全面认识,甚至忽略百日咳诊断有关。

4.2 成人百日咳的并发症及合并症 成人百日咳及并发症引发死亡很少见,但国内外也有报道。美国一项研究报告成人并发症包括鼻窦炎(13%)、中

耳炎(4%)、尿失禁(4%)、肺炎(4%)、体重减轻(3%)、肋骨骨折(2%)和昏厥(2%)^[21]。此外,也有报道成年人百日咳的并发症包括:睡眠问题、呕吐、意识丧失,偏头痛、颈动脉夹层、咳嗽后昏厥和记忆丧失。一项韩国的研究报道百日咳的合并症包括哮喘、癌症、心血管疾病、脑血管疾病、COPD、糖尿病、胃食管反流病、高脂血症、高血压、自身免疫性疾病、肝病和肾脏疾病^[22]。综述分析,对于具有基础疾病的人群,临床应重点关注百日咳杆菌感染,及时送检标本。

5 成人百日咳诊断、鉴别诊断及治疗

5.1 百日咳诊断 (1)临床诊断:不同组织及国家对于百日咳的诊断标准各有不同(表 2)。国际上对成人百日咳的临床诊断没有统一的定义。Abigail 等^[23]对有咳嗽症状的成人患者给出了建议:对于有急性咳嗽或亚急性咳嗽的成人患者,应特别关注有无阵发性咳嗽、咳后呕吐、吸气性哮鸣和有无发热 4 个关键特征,如果患者有发热或无阵发性咳嗽的,则不太可能是由于百日咳,如果有咳嗽后呕吐或与吸气性哮声有关症状,则咳嗽很可能是由百日咳引起的。

(2)实验室诊断:①细菌培养法:是百日咳诊断的金标准,特异度较高但敏感度偏低。发病 2 周后取样,敏感度只有 20%~80%。而且对工作人员标本采集方法、标本转移及标本培养要求较高,培养周期较长。②PCR 检测法:不仅可以检测到无生命力的生物体,而且耗时短,敏感度可达 90%以上,但标本采集应在咳嗽发作 4 周内进行。近年来开发的环介导等温扩增是一种新的核酸扩增技术,较 PCR 更为迅速,且具有较高的灵敏度和特异性^[24]。③血清学检测法:应用酶联免疫吸附测定血清中抗百日咳毒抗体浓度,特异度约为 95%。但该方法也存在一些弊端,无法区分接种疫苗产生的免疫反应与感染后产生的免疫反应;此外,需要验证人群的临界值。④基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱鉴定技术:是一种微生物鉴定和聚类技术,能够提取微生物独特的光谱信号,将光谱信号与数据库中的菌株进行匹配,建立相应的识别关系。然而,现有的质谱文库不足以准确鉴定当地流行菌株,需要对数据库进行进一步扩展,增加更多的光谱^[25]。

5.2 成人百日咳鉴别诊断 (1)支气管炎和肺炎:通常发病几天后可发生剧烈咳嗽和痉挛,但痉挛后无鸡鸣,夜间无咳嗽加重,经适当治疗,症状可在短时间内缓解或消失。

(2)支气管淋巴结结核:增大的肺门淋巴结会压迫气道,引起痉挛性咳嗽,但不会出现鸡鸣样咳

表2 不同组织及国家对于百日咳的诊断标准

	WHO/2018 诊断标准	美国诊断标准	中国诊断标准
临床表现标准	①咳嗽≥2周。 ②或无其他诊断,具有≥1个下列症状:阵发性咳嗽;吸气性回声;咳嗽后呕吐或无其他原因的呕吐;呼吸暂停(仅适用于1岁以下婴儿)。 ③临床医生怀疑百日咳。	无其他诊断,咳嗽≥2周且具有≥1个下列症状:阵发性咳嗽;吸气性回声;咳嗽后呕吐;呼吸暂停(伴或不伴有紫绀)。	临床表现 ①典型病例阵发性、痉挛性咳嗽,持续咳嗽≥2周。 ②不典型病例婴儿有反复发作的呼吸暂停、室息、青紫和心动过缓,或有间歇的阵发性咳嗽;青少年和成人具有不典型较轻症状,只表现持续两周以上的长期咳嗽。
流行病学关联病例	咳嗽前3周与实验室确诊病例(或与在疫情暴发期间流行病学关联病例)有密切接触史。	接触过实验室确诊病例。	该地区有百日咳流行,有与百日咳患者的密切接触史,无预防接种史。
实验室诊断标准	①分离出百日咳杆菌。②或PCR阳性。 ③或检测到距接种最后1剂百日咳疫苗>1年的≥11岁个体PT-IgG抗体升高。	从临床标本中分离出百日咳杆菌;PCR检测阳性。	①外周血白细胞计数及淋巴细胞明显增高。 ②从痰、鼻咽分泌物分离到百日咳鲍特菌。 ③恢复期血清特异性抗体比急性期呈≥4倍增长。
病例分类	疑似病例:符合临床标准; 可能病例:符合临床标准但无实验室确诊或实验室检测阴性; 确诊病例:实验室确诊或流行病学关联病例。	疑似病例:①符合临床标准且无其他诊断。②咳嗽伴有≥1个下列症状:阵发性咳嗽、吸气性回声、咳嗽后呕吐、呼吸暂停。③接触过实验室确诊病例。 确诊病例:实验室确诊病例。	疑似病例:符合临床诊断标准任意一项,或流行病学关联病例。 临床诊断病例:疑似病例同时符合实验室检查①。 确诊病例:临床诊断病例同时符合实验室检查中②、③。

嗽,也无夜间加重现象。诊断可根据结核菌特殊临床表现、结核菌素试验、肺部影像学、支气管黏膜活检、T-spot等做出鉴别。

(3)气管支气管异物:有明显异物呛入史,患者可呈突发性剧烈痉挛性咳嗽,影像学可见节段性肺不张,纤维支气管镜检查可发现异物。

(4)百日咳综合征:患者有百日咳典型的临床表现,相似的实验室检查,但并不是由百日咳杆菌感染引起。患者标本中可分离出副百日咳鲍特菌、霍氏鲍特菌、支气管败血鲍特菌、腺病毒、其他呼吸道病毒、肺炎支原体等其他微生物。

(5)咳嗽变异性哮喘(CVA):是一种特殊类型的哮喘,以咳嗽为唯一临床表现,与百日咳表现相似。但该患者通常FeNO值偏高,PEF平均变异率升高也有助于此病。

5.3 成人百日咳治疗 成人百日咳的治疗主要以抗生素治疗为主,包括对接触过百日咳临床病例的个体使用暴露后预防。疾病早期可给予大环内酯类药物等,可缩短病程和严重程度、降低传染性。暴露后预防是通过清除鼻咽部的百日咳杆菌,防止感染的传播。

传染病预防建议将百日咳感染患者隔离并治疗5 d。美国CDC推荐成人百日咳治疗方案^[26]:阿奇霉素:首剂加倍,第2~5天,250 mg/d;红霉素:2 g/d,分4次给药,持续用药7~14 d;克拉霉素:1 g/d,分两次服用,持续7 d;替代药物甲氧苄啶-磺胺甲噁唑:甲氧苄啶320 mg/d,磺胺甲噁唑1 600 mg/d,分2次给药,持续14 d。大环内酯耐药菌株在国内较普遍,而且在中国流通的分离株与西方国家不同^[27]。耐药菌株的普遍出现可能跟国内抗生素滥用有关。

其他治疗方案包括:抗百日咳毒素免疫球蛋白、支气管扩张剂、抗组胺药、糖皮质激素、体外膜氧合、换血疗法、Pendrin靶点、SIP信号途径等靶向治疗。但上述其他治疗方案并没有得到推荐。

6 成人百日咳的预防策略

6.1 成人免疫接种策略 疫苗接种是预防感染和降低百日咳严重程度的最有效策略之一。起初全细胞百日咳疫苗(whole-cell pertussis, wp)与白喉和破伤风类毒素疫苗联合为全细胞百白破疫苗(diphtheria and tetanus toxoids with acellular pertussis vaccine, DTwP)开始在全球大范围应用,百日咳的发病率和死亡率大幅下降。因疫苗不良反应较重,其后开发出了无细胞百日咳疫苗(acellular pertussis, ap),此后DTap疫苗(diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccine, DTap)逐步取代了DTwP。ap疫苗可分为全抗原含量DTap和其中抗原含量减少的Tdap(tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccine)。儿童百日咳的风险更高,故建议使用全抗原含量的DTap行儿童基础免疫;成人在儿童阶段已经完成了全剂次的疫苗接种,故建议使用抗原含量减少的Tdap来更新青少年、成年人的机体的免疫力^[28]。欧美国家特别强调对孕妇、青少年和成人以及对与婴儿密切接触的家庭成员进行疫苗接种,严格保护婴儿并建立“茧策略”,主张成人每10年接种一次疫苗(表3)。

6.2 呼吁成人免疫接种策略实施 成人接种百日咳疫苗不仅可以保护个人,而且可以间接保护新生儿。新型冠状病毒流行期间,已充分展现了成人疫苗接种对传染病预防的价值。现Tdap疫苗已经被证实在成人中具有良好的耐受性和高度的免疫原

表 3 不同国家百日咳的疫苗接种策略

国家	免疫接种策略
加拿大	2 月、4 月、6 月基础免疫,16~18 月龄、4~6 岁、14~16 岁儿童期和青少年加强免疫,成人可行成人加强免疫。
英国	2 月、3 月、4 月基础免疫,3~5 岁儿童期和青少年加强免疫,茧策略,孕妇成人加强免疫。
美国	2 月、4 月、6 月基础免疫,15~18 月龄、4~6 岁、11~12 岁儿童期和青少年加强免疫;茧策略,孕妇、医护人员、10 年内未接种百日咳疫苗的成人行成人加强免疫。
法国	2 月、3 月、4 月基础免疫,16~18 月龄、11~13 岁行加强免疫;茧策略,青年人、成人加强免疫。
德国	2 月、3 月、4 月基础免疫,11~14 月龄、5~6 岁、9~17 岁加强免疫;茧策略、成人每 10 年行加强免疫。
意大利	3 月、5 月、11 月基础免疫,5~6 岁、部分地区 11~15 岁加强免疫。
奥地利	3 月、5 月、12 月基础免疫,7~9 岁、之前未加强免疫的 13~15 岁儿童期和青少年加强免疫,每 10 年行成人加强免疫。
中国	3 月、4 月、5 月基础免疫,18~24 月加强免疫。

性^[29],国外在青少年和成人中进行的大规模 Tdap 安全性研究未发现任何严重不良事件^[30],也未发现既往已接种百日咳疫苗会增加 Tdap 的不良反应的证据^[31]。成人免疫功能下降、免疫衰老、百日咳负担加重,疫苗的免疫原性和安全性,都为加强接种提供了强有力的依据。现国内对成人百日咳的大规模研究较少,对该疾病的预防缺乏相应的认识及更健全的疫苗接种策略。

6.3 未来疫苗的研发 (1) wp 疫苗与 ap 疫苗免疫机制:自然感染或接种 wp 疫苗后机体表达 Th1 和 Th17 的细胞免疫应答,而接种 ap 疫苗后表达的是 Th2 和 Th17 的细胞应答,机体最佳保护需要诱导 Th1,而不是 Th2^[32],故 ap 疫苗接种诱导机体产生的免疫力、持久性和保护效果较 wp 弱。其次,驻留在鼻咽部和肺部的记忆 T 细胞细胞(TRM)可刺激分泌免疫球蛋白 IgA 的产生,对百日咳杆菌鼻腔定植可起保护作用,自然感染和接种 wp 疫苗比接种 ap 疫苗更能刺激 TRM 细胞^[33]。

(2)新疫苗研发方向:探索新的既可保持无细胞疫苗的安全性,也能改善细胞免疫应答的新型百日咳疫苗将是未来控制百日咳爆发的关键解决方式。新疫苗研发的方向分为以下 3 个方面:①经改良的 wp 疫苗:减毒 wp 疫苗通过模拟自然感染,诱发机体长期的保护免疫^[34]。②多抗原的 ap 疫苗:通过添加新 BP 抗原来增强 aP 疫苗,如百日咳杆菌的外膜囊泡、与生物膜相关的毒力因子、铁吸收蛋白、腺苷酸环化酶以及单克隆抗体等。③添加佐剂的 ap 疫苗:添加新佐剂的目的是诱导机体免疫偏向 Th1 的应答。目前正在研究的佐剂类型包括干扰素刺激剂、TLR-2、TLR-7 激动剂,鲍氏杆菌定殖因子 A、脂多糖等。

7 结语

现百日咳仍然是一种常见的传染病,成年人中疾病负担很重,并且成年人是婴幼儿的一个重要传染源。虽然近年来们对成人百日咳的认识及实验室

诊断方法也有所提升,也有一些临床研究通过血清学检测证明了国内成人百日咳被低估的事实,但血清学检测结果易受到预先存在的免疫力(由以前接种疫苗或感染引起)的影响。对于国内成人百日咳感染、百日咳并发症风险及疾病的真实负担,仍需进行更精确的流行病学调查及监测,指导预防、控制和治疗策略,保护高危人群。

参考文献:

[1] BRODER K R,CORTESE M M,ISKANDER J K,et al. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)[J]. MMWR Recomm Rep, 2006, 55 (RR-3): 1-34.

[2] MACINA D, EVANS K E. Bordetella pertussis in school-age children, adolescents and adults: a systematic review of epidemiology and mortality in europe[J]. Infect Dis Ther, 2021, 10(4): 2071-2118.

[3] 宁桂军, 高源, 吴丹, 等. 中国 2011-2017 年百日咳流行病学特征分析[J]. 中国疫苗和免疫, 2018, 24(3): 264-267, 273.

[4] DE GOUW D, DIAVATOPOULOS D A, BOOTSMA H J, et al. Pertussis: a matter of immune modulation[J]. FEMS Microbiol Rev, 2011, 35(3): 441-474.

[5] HIRAMATSU Y, SUZUKI K, NISHIDA T, et al. The mechanism of pertussis cough revealed by the mouse-coughing model[J]. mBio, 2022, 13(2): e319721.

[6] LOCHT C, COUTTE L, MIELCAREK N. The ins and outs of pertussis toxin[J]. FEBS J, 2011, 278(23): 4668-4682.

[7] EMSLEY P, CHARLES I G, FAIRWEATHER N F, et al. Structure of Bordetella pertussis virulence factor P.69 pertactin[J]. Nature, 1996, 381(6577): 90-92.

[8] MELVIN J A, SCHELLER E V, MILLER J F, et al. Bordetella pertussis pathogenesis: current and future challenges[J]. Nat Rev Microbiol, 2014, 12(4): 274-288.

[9] DOMENECH D C M, MAGPANTAY F M, KING A A, et al. The pertussis enigma: reconciling epidemiology, immunology and evolution[J]. Proc Biol Sci, 2016, 283(1822): 20152309.

[10] 段利娜, 刘刚, 孔东风, 等. 2005-2016 年深圳市百日咳发病反弹流行病学特征[J]. 热带医学杂志, 2019, 19(1): 92-94.

[11] ZHANG Y, BAMBRICK H, Mengersen K, et al. Resurgence of pertussis infections in Shandong, China: space-time cluster and trend

- analysis[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2019, 100(6):1342–1354.
- [12] LIU Z, LIU S, SHU Y, et al. Severe *Bordetella pertussis* infection and vaccine issue in Chongqing, from 2012 to 2018[J]. *Int J Infect Dis*, 2019, 84: 102–108.
- [13] WEHLIN L, LJUNGMAN M, KÜHLMANN-BERENZON S, et al. Pertussis seroprevalence among adults of reproductive age (20–39 years) in fourteen European countries[J]. *APMIS*, 2021, 129(9): 556–565.
- [14] İLBAY A, TANRİÖVER M D, ZARAKOL P, et al. Pertussis prevalence among adult patients with acute cough[J]. *Turk J Med Sci*, 2022, 52(3): 580–586.
- [15] CHEN Z, PANG J, ZHANG Y, et al. Seroprevalence of pertussis in adults at childbearing age pre- and post- COVID-19 in Beijing, China[J]. *Vaccines (Basel)*, 2022, 10(6): 872.
- [16] ZHANG C, HU W, WANG R, et al. Seroepidemiology of pertussis and diphtheria among healthy adults in Shaanxi province, northwest China: a large-scale cross-sectional study[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2022, 18(6): 2133913.
- [17] 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.
- [18] CHEN J, SHIN J, 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.
- [19] ARIS E, HARRINGTON L, BHAVSAR A, et al. Burden of pertussis in COPD: a retrospective database study in England[J]. *COPD*, 2021, 18(2): 157–169.
- [20] SENZILET L D, HALPERIN S A, SPIKA J S, et al. Pertussis is a frequent cause of prolonged cough illness in adults and adolescents [J]. *Clin Infect Dis*, 2001, 32(12): 1691–1697.
- [21] DE SERRES G, SHADMANI R, DUVAL B, et al. Morbidity of pertussis in adolescents and adults[J]. *J Infect Dis*, 2000, 182(1): 174–179.
- [22] KIM H, SHIN J, CHEN J, et al. Risk factors of pertussis among older adults in south Korea: a nationwide health data-based case-control study[J]. *Infect Dis Ther*, 2023, 12(2): 545–561.
- [23] MOORE A, HARNDEN A, GRANT C C, et al. Clinically diagnosing pertussis-associated cough in adults and children: CHEST guideline and expert panel report[J]. *Chest*, 2019, 155(1): 147–154.
- [24] DOU M, MACIAS N, SHEN F, et al. Rapid and accurate diagnosis of the respiratory disease pertussis on a point-of-care biochip[J]. *E Clin Med*, 2019, 8: 72–77.
- [25] LIU Y, CUI J, QIE C, et al. Automatic identification of MALDI-TOF MS database using classical *Bordetella* species isolates[J]. *Comput Math Methods Med*, 2022, 2022: 1679951.
- [26] TIWARI T, MURPHY T V, MORAN J. Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC Guidelines[J]. *MMWR Recomm Rep*, 2005, 54(RR-14): 1–16.
- [27] LI L, DENG J, MA X, et al. High prevalence of macrolide-resistant *Bordetella pertussis* and ptxP1 genotype, mainland China, 2014–2016[Z]. *Emerg Infect Dis*, 2019, 25(12): 2205–2214.
- [28] LIANG J L, TIWARI T, MORO P, et al. Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria with vaccines in the United States: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP)[J]. *MMWR Recomm Rep*, 2018, 67(2): 1–44.
- [29] XU J, LIU S, LIU Q, et al. The effectiveness and safety of pertussis booster vaccination for adolescents and adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(16): e15281.
- [30] YIH W K, NORDIN J D, KULLDORFF M, et al. An assessment of the safety of adolescent and adult tetanus-diphtheria-acellular pertussis (Tdap) vaccine, using active surveillance for adverse events in the Vaccine Safety Datalink[J]. *Vaccine*, 2009, 27(32): 4257–4262.
- [31] TALBOT E A, BROWN K H, KIRKLAND K B, et al. The safety of immunizing with tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine (Tdap) less than 2 years following previous tetanus vaccination: Experience during a mass vaccination campaign of healthcare personnel during a respiratory illness outbreak[Z]. *Vaccine*, 2010, 28(50): 8001–8007.
- [32] ROSS P J, SUTTON C E, HIGGINS S, et al. Relative contribution of Th1 and Th17 cells in adaptive immunity to *Bordetella pertussis*: towards the rational design of an improved acellular pertussis vaccine[J]. *PLoS Pathog*, 2013, 9(4): e1003264.
- [33] WILK M M, BORKNER L, MISIAK A, et al. Immunization with whole cell but not acellular pertussis vaccines primes CD4 T(RM) cells that sustain protective immunity against nasal colonization with *Bordetella pertussis*[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2019, 8(1): 169–185.
- [34] THORSTENSSON R, TROLLFORS B, AL-TAWIL N, et al. A phase I clinical study of a live attenuated *Bordetella pertussis* vaccine—BPZE1; a single centre, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating study of BPZE1 given intranasally to healthy adult male volunteers[Z]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e83449.

(2023-09-23 收稿)