

儿童重症百日咳研究进展

唐琳

重庆医科大学附属儿童医院重症医学科, 重庆

收稿日期: 2025年4月6日; 录用日期: 2025年4月28日; 发布日期: 2025年5月7日

摘要

百日咳是由百日咳杆菌感染引起的一种具有高度传染性的呼吸道疾病, 以持续性痉挛性咳嗽为典型表现。近年来出现了“百日咳再现”, 部分地区出现百日咳爆发情况。百日咳对儿童普遍易感, 尤其是未完成疫苗接种的婴幼儿, 部分患儿可能进展为重症百日咳, 出现严重并发症甚至导致死亡。本文将根据近年来儿童重症百日咳相关研究, 对儿童重症百日咳的临床特征、治疗措施等进行综述, 以提高对重症百日咳的认识。

关键词

重症百日咳, 儿童, 高白细胞血症, 换血治疗, 体外膜肺氧合

Research Advances on Severe Pertussis in Children

Lin Tang

Department of Intensive Care, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Apr. 6th, 2025; accepted: Apr. 28th, 2025; published: May 7th, 2025

Abstract

Pertussis is a highly contagious respiratory disease caused by infection with *Bordetella pertussis*, characterized by a persistent spastic cough. In recent years, there has been a resurgence of pertussis, with outbreaks occurring in some regions. Children are generally susceptible to pertussis, particularly infants and young children who have not completed their vaccination series. Some affected children may progress to severe pertussis, developing serious complications or even succumbing to the disease. This article will review the clinical features and treatment measures of severe pertussis in children based on recent research, aiming to enhance the understanding of severe pertussis.

Keywords

Severe Pertussis, Children, Hyperleukemia, Blood Transfusion Treatment, ECMO

Copyright © 2025 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

百日咳是由百日咳杆菌感染引起的一种传染性极强的呼吸道疾病，其主要特征为反复发作的痉挛性咳嗽以及咳嗽末鸡鸣样回声，病程可持续 2 至 3 个月或更长时间[1]。婴幼儿是百日咳的易感人群，但其临床表现常不典型，可表现为紫绀、阵发性呼吸暂停、惊厥发作、心动过缓、甚至心脏骤停等。婴幼儿百日咳还常伴随外周血白细胞计数明显升高，可达到 $(20\sim50) \times 10^9/L$ ，以淋巴细胞为主(60%~90%)，在年长儿、部分免疫患者或伴随继发性细菌感染时，可能不会出现这种情况。由于疫苗接种，大龄儿童、青少年及成年感染者也缺乏典型临床表现[2]，相比之下，未接种疫苗的婴幼儿患者更容易发展为重症百日咳，出现呼吸、循环、神经系统等并发症并伴随死亡风险。

2. 百日咳流行特点及现状

20 世纪初始，随着百日咳疫苗的应用，百日咳的发病率大大降低。然而，自 20 世纪 80 年代起，在疫苗接种覆盖率较高的国家，百日咳的发病率呈现上升趋势，部分地区甚至出现暴发疫情，这被称为“百日咳再现”[3]。百日咳的流行具有一定的周期性，每 3 至 5 年会发生一次流行高峰[4]。自然感染和接种百日咳疫苗均无法产生终生免疫[5]，因此可能发生多次感染。近年来，一些国家和地区的百日咳病例数呈增加趋势，青少年感染病例数也有所上升，并成为婴儿感染百日咳的主要传染源[6]。然而，百日咳病例在 1 岁以内婴幼儿中的发病率仍然最高，尤其是那些未完成百日咳疫苗接种的婴儿。3 月龄以下的婴儿感染百日咳更容易进展为重症病例，该疾病也是全球婴儿死亡的主要原因之一[7]。

根据英国卫生安全局(UKHS)发布的最新数据显示，在英格兰，2024 年 1 月至 10 月期间，报告的实验室诊断确诊百日咳病例高达 14,453 例，而 2023 年全年报告的百日咳病例仅为 856 例。根据我国疾病预防控制中心统计数据显示，截至 2024 年 9 月 30 日，全国全年累计报告百日咳病例 469,712 例，为 2023 年总发病数的 12.27 倍，直至 2024 年上半年，百日咳患者累计死亡病例为 23 例，对比 2012 年至 2019 年报告百日咳死亡病例为 9 例。受限于对疾病的认识以及检测手段普及程度，实际发病人数以及死亡病例数量可能更多。因此需要进一步加强对该疾病的监测，提高疾病认知，早期识别重症病例，并加强对重症百日咳患者临床管理以应对当前的现状。

3. 重症百日咳发病机制

3.1. 百日咳杆菌致病过程

人是百日咳杆菌的唯一宿主。百日咳杆菌的致病物质包括荚膜、菌毛和多种毒力因子。其中，毒力因子主要包括毒素和黏附蛋白。毒素主要有百日咳毒素(PT)、腺苷酸环化酶毒素(ACT)、气管细胞毒素(TCT)；黏附蛋白主要有丝状血凝素(FHA)、菌毛(FIM)、百日咳黏附素(PRN)等[8]。百日咳杆菌直接作用于气道上皮细胞，在局部繁殖并产生多种毒素，导致纤毛麻痹、细胞变性、上皮细胞坏死脱落等气道损

伤表现。脱落的上皮细胞和小支气管内积聚的粘液刺激周围呼吸神经,向延髓咳嗽中枢传递信号,造成持续痉挛性咳嗽。痰液滞留还可能导致不同程度的呼吸道阻塞,甚至引发肺不张、肺气肿、支气管扩张和肺炎等状况;长期剧烈咳嗽可引起纵隔气肿和皮下气肿,严重者可导致大脑缺氧、水肿而表现为百日咳脑病[9]。

3.2. 重症百日咳发病机制

百日咳毒素(PT)是百日咳杆菌的一个重要致病毒力因子,也是严重百日咳感染的重要诱因。PT通过抑制中性粒细胞和巨噬细胞的早期募集与趋化作用,增加血液循环中淋巴细胞水平,影响机体免疫反应、导致白细胞增多症。体外研究表明PT可能通过破坏血脑屏障加剧神经系统的表现[10]。动物模型的研究显示,PT能够降低单核细胞的吞噬作用,并抑制中性粒细胞向气道和肺部的募集,从而促进百日咳杆菌在呼吸道的存活。此外,当感染百日咳杆菌患儿合并其他病原体感染时,PT也会加剧并延长呼吸道炎症持续的时间,导致其病情加重、病程延长[11]。PT还能直接或间接引起肺动脉高压,这可能与高白细胞水平、缺氧引起肺血管痉挛,或通过抑制心脏和肺中G蛋白耦连受体-血管紧张素II受体(AT2受体)导致血管平滑肌的过度增殖等因素相关[12],然而,其具体病理生理机制仍需进一步研究明确。百日咳杆菌的毒力相关等位基因变异在重症百日咳的发生和发展中也起重要作用。有研究表明,产PRN型菌株是发生重症百日咳的独立危险因素(aRR 3.76, 95% CI 1.02~13.83)[13]。在全球范围内,ptxP3型菌株分布呈现上升趋势,研究证实ptxP3型菌株相比于ptxP1型菌株具有更强的PT分泌能力、毒性更强,以及更高的住院率和死亡率[14]。日本的一项研究对25例百日咳患者的菌株进行了回顾性分析,检测了主要毒力相关基因,包括fim3A (17/21, 83%)、ptxA1 (20/23, 87%)、prn2 (13/16, 81%)和ptxP3 (14/17, 82%)。基于以上基因序列进行多点位序列分型(multilocus sequence typing, MLST),显示MLST-2型(fim3A-ptxA1-Prn2-ptxP3)百日咳杆菌最常见。此外,气管插管患者的MLST-2基因型检出率高于无需插管患者($P < 0.05$)[15]。因此研究者认为MLST-2型菌株可能与重症百日咳病例相关,但仍需进一步研究以明确百日咳杆菌毒力相关等位基因变化与重症百日咳发生之间的关系。

4. 重症百日咳临床特征及其危险因素

重症百日咳患者多为未接种或未完成百日咳疫苗接种的小月龄婴儿,其临床症状常不典型,因此易被漏诊误诊,但是其病情往往进展快、危重、预后差。重症病例可出现白细胞增多、肺动脉高压、出现急性呼吸窘迫综合征、心血管衰竭、感染性休克、呼吸衰竭和脑病等[16],需要进行重症监护。

目前没有关于重症百日咳统一的诊断标准,现有的临床研究通常将需要进行呼吸支持、入住重症监护室或导致死亡的病例定义为重症百日咳[17][18]。施婷婷等[19]研究发现, $WBC > 30.0 \times 10^9/L$; 气促; 心率 > 180 次/分(≤ 1 岁), > 160 次/分(> 1 岁); 发绀和氧饱和度 < 0.90 是百日咳患儿进入儿童重症监护室治疗的独立危险因素。意大利一项纳入195名因呼吸道感染住院并确诊百日咳儿童的研究显示,病情严重需重症监护的病例均发生在3月龄以下患儿,与普通病房患者相比,入住儿童重症监护病房患者平均年龄更小(42.8天 vs 240天, $P < 0.0007$)、住院时间更长(24.7天 vs 7.52天, $P < 0.003$)[20]。尽管接受重症监护,仍有死亡可能。Cong Liu等[18]对年龄 < 120 天的重症百日咳致死病例和非致死病例的一项回顾性病例对照研究发现,与死亡相关的危险因素包括呼吸暂停($P = 0.001$)、白细胞增多($WBC \geq 30 \times 10^9/L$ ($P = 0.001$)或 $WBC \geq 50 \times 10^9/L$ ($P = 0$))、最高淋巴细胞计数($P = 0$)、肺动脉高压($P = 0.001$)和PICU住院时间($P = 0.003$)。另一项对144名重症百日咳住院患儿的研究发现,有56.9%的患儿年龄 < 3 月,38名患儿进入儿童重症监护病房,其中13例死亡,大多数(77%)死亡病例发生在6周以下儿童,其中最常见导致死亡的因素为肺动脉高压(OR 323.29; 95% CI 16.01~6529.42; $P < 0.001$)[21]。法国的一项多中心研究[22]

也报告了类似的结果, 23 名婴儿中有 9 名(40%)死亡: 死亡组较存活组更常见出现心血管衰竭(100% vs 36%, $P = 0.003$)和肺动脉高压(100% vs 29%, $P = 0.002$)。

5. 重症百日咳的治疗

百日咳的治疗包括一般治疗、抗菌治疗和重症患者的并发症治疗等。确诊百日咳患者应按照传染病防治规范进行隔离, 一般治疗包括对症支持治疗、营养丰富的食物、适当补充维生素和钙剂等。重症百日咳患者的治疗包括呼吸支持、高白细胞血症治疗、肺动脉高压治疗、ECMO 治疗、糖皮质激素以及免疫球蛋白的应用等, 目前关于以上支持治疗适应症、使用标准等尚无统一认识, 以下将主要讨论抗菌治疗、换血以及 ECMO 治疗。

5.1. 抗菌治疗

大环内酯类药物长期以来均被推荐作为百日咳感染的首选抗菌素[23], 但近年来, 大环内酯类药物的耐药情况急剧上升, 大环内酯类药物的耐药机制主要是其 23S rRNA 基因中心环 V 结构域发生 A2047G 突变导致大环内酯类药物与作用位点的亲和力下降导致[24]。我国不同地区的百日咳分离菌株对大环内酯类药物的耐药率达 48.6%~97.6% [24], 尤其毒力更强的 ptxP3 型菌株获得耐药性后, 百日咳耐药情况将更为显著。浙江的一项单中心研究调查了大环内酯类、头孢哌酮-舒巴坦以及哌拉西林/哌拉西林-他唑巴坦对百日咳杆菌的体外活性和临床疗效。该研究在 126 名确诊的百日咳患者中发现, 大环内酯类耐药率达 75.4%。大环内酯类药物的最小抑菌浓度值较高; 相比之下, 头孢哌酮-舒巴坦和哌拉西林/哌拉西林-他唑巴坦在体外和体内均表现出强大的抗菌活性, 可能成为治疗大环内酯类耐药菌株引起的百日咳的替代选择[25]。Mi [26]等人对 125 例接受单一抗生素治疗的儿童百日咳患者进行了分析, 发现 48.8% (61/125)的患者接受了大环内酯类药物(包括红霉素 50 例、阿奇霉素 11 例), 而其余 51.2% (64/125)的患者接受了 β -内酰胺类药物(包括头孢哌酮-舒巴坦 23 例、哌拉西林-他唑巴坦 11 例以及头孢曲松、头孢克肟、阿莫西林-克拉维酸钾等 30 例), 在治疗 14 天后, β -内酰胺类药物的清除率(68.8%, 44/64)明显高于大环内酯类药物的清除率(50.8%, 31/61)。指南推荐对于 2 月龄以上的成人和大环内酯类耐药百日咳患者, 复方磺胺甲噁唑可作为经验性治疗的一线选择。对于慎用或禁用复方磺胺甲噁唑的患者, 如年龄小于 2 月龄、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症、严重过敏反应及肾损伤的患儿, 建议选择哌拉西林-他唑巴坦或头孢哌酮-舒巴坦作为替代治疗[27]。国内有学者建议根据年龄或体重确定甲氧苄啶-磺胺甲噁唑(TMP-SMZ)的剂量, 疗程为 14 天, 作为 2 月龄以上百日咳患儿的经验性首选方案。如果无法使用 TMP-SMZ, 则可使用足量、足疗程的 β 内酰胺类药物[28]。加强对百日咳鲍特菌耐药性的监测和研究, 及时了解耐药菌株的流行情况和耐药机制, 对制定合理的抗感染治疗方案具有重要意义。

5.2. 换血治疗

当白细胞计数 $\geq 20 \times 10^9/L$ 时即提示伴随高白细胞血症[29], 百日咳患儿疾病严重程度和病死率与白细胞计数升高水平相关[30]。白细胞计数升高是导致重症百日咳发生和死亡的重要危险因素[31], Palvo [32]等人研究报告显示, 以入院时白细胞计数 41,200 白细胞/mm 作为临界值, 预测百日咳患儿入住 PICU 的灵敏度为 64.7%, 特异度为 89.5%(曲线下面积 0.75), 预测死亡的灵敏度为 100%, 特异度为 81.6%(曲线下面积 0.93), 因此降低白细胞水平是治疗的关键。换血治疗是目前最多用于降低白细胞的治疗方法, Guo [16]等人总结了 1 岁以下婴幼儿重症百日咳患者的系列病例报告, 减少白细胞计数的方法包括白细胞分离术(10%, 4/40)、换血治疗(27.5%, 11/40)以及体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) (4/40, 10%)。法国一项对接受换血治疗的重症百日咳患者的研究指出接受手动换血(blood

exchange, BE)可显著降低白细胞计数($P \leq 0.001$)以及改善氧合情况($P = 0.05$) [33]。目前有关换血治疗的报道,多为单个病例报告或较少量的病例,重症百日咳患者接受换血治疗的适应症尚无统一标准。Shi T [34]等人进行的一项回顾性研究提出: $T \geq 38.5^{\circ}\text{C}$ 、C 反应蛋白(CRP) $> 30 \text{ mg/L}$ 和 $\text{WBC} > 40.0 \times 10^9/\text{L}$ 是重症百日咳婴儿需要进行换血治疗的独立危险因素,当出现上诉情况时,可考虑换血治疗,并且应在发生肺动脉高压之前启动换血治疗。Cherry [35]等人建议年龄 $< 120 \text{ d}$ 的百日咳患者,出现以下情况时应考虑进行换血治疗:(1) 患儿白细胞计数 $\geq 25 \times 10^9/\text{L}$, 且淋巴细胞计数 $\geq 12 \times 10^9/\text{L}$, 并且伴随有心源性休克、肺动脉高压、或脏器衰竭(如肾衰)之一;(2) 白细胞计数大于 $48 \times 10^9/\text{L}$, 且淋巴细胞计数 $> 15 \times 10^9/\text{L}$;(3) 白细胞计数 $\geq 30 \times 10^9/\text{L}$, 淋巴细胞计数 $\geq 15 \times 10^9/\text{L}$, 且 24 小时内升高比例超过 50%。当出现持续性心率增快($\text{HR} > 170 \text{ 次/分}$)、气促($\text{R} > 70 \text{ 次/分}$)和血氧饱和度 $< 80\%$ 时也可作为换血治疗的适应症。

5.3. ECMO

在重症百日咳患儿中,ECMO 通常作为一种挽救性措施用于常规治疗难以改善氧合或出现不可逆性肺动脉高压等情况中,但是其适应症、启动时机等尚无统一标准。尽管 ECMO 越来越多地应用于重症百日咳患儿的救治,但接受 ECMO 治疗的百日咳患者死亡率仍处于较高水平,根据体外生命支持组织(Extracorporeal Life Support Organization, ELSO)统计的数据,2002~2015 年期间,百日咳患儿接受 ECMO 治疗的死亡率达 72%,进一步研究发现,年龄小、氧合指数低、使用血管活性药物、肺动脉高压以及病情进展速度与死亡率增加有关[36]。总结 ECMO 成功救治百日咳患儿的部分病例报道[37]-[42],联合俯卧位通气、肺内冲击通气、支气管镜下肺泡灌洗、NO 吸入等多模式的气道管理方案,能够改善肺的顺应性、缓解气道痉挛等从而改善氧合,此外,早期启动 ECMO 治疗、降低白细胞计数也可能提供生存优势。ECMO 在重症百日咳患儿中的应用需要总结、分析更多的临床病例以探索其适应症、最佳启动时机以及联合其他治疗的一些列综合管理措施。

6. 小结与展望

百日咳在全球范围内仍呈现散在流行或局部暴发态势,严重威胁儿童健康。在治疗上,百日咳杆菌的耐药问题逐渐凸显,换血治疗以及 ECMO 治疗在部分重症百日咳患儿中有所应用,但关于其适应症、启动时机及管理方案等更需要进一步的研究明确。此外,强化儿童百日咳预防措施,优化疫苗接种方案、提升疫苗接种覆盖率,有望从根本上降低重症百日咳的发生率,进而推动儿童群体健康水平的整体提升。

参考文献

- [1] Decker, M.D. and Edwards, K.M. (2021) Pertussis (Whooping Cough). *The Journal of Infectious Diseases*, **224**, S310-S320. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa469>
- [2] Mengyang, G., Yahong, H., Qinghong, M., Wei, S. and Kaihu, Y. (2024) Resurgence and Atypical Patterns of Pertussis in China. *Journal of Infection*, **88**, 106140. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2024.106140>
- [3] Guiso, N. (2014) *Bordetella pertussis*: Why Is It Still Circulating? *Journal of Infection*, **68**, S119-S124. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2013.09.022>
- [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.
- [5] Sheridan, S.L., Frith, K., Snelling, T.L., Grimwood, K., McIntyre, P.B. and Lambert, S.B. (2014) Waning Vaccine Immunity in Teenagers Primed with Whole Cell and Acellular Pertussis Vaccine: Recent Epidemiology. *Expert Review of Vaccines*, **13**, 1081-1106. <https://doi.org/10.1586/14760584.2014.944167>
- [6] Hu, Y., Guo, M. and Yao, K. (2024) Infections in Preschool and School-Aged Children Are Driving the Recent Rise in Pertussis in China. *Journal of Infection*, **88**, Article ID: 106170. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2024.106170>
- [7] Chong, C., Yung, C., Tan, N.W., Acharyya, S. and Thoon, K. (2017) Risk Factors of ICU or High Dependency Requirements Amongst Hospitalized Pediatric Pertussis Cases: A 10 Year Retrospective Series, Singapore. *Vaccine*, **35**, 6422-

6428. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.09.085>
- [8] Mohamed, Y.F., Manivannan, K. and Fernandez, R.C. (2023) *Bordetella pertussis*. *Trends in Microbiology*, **31**, 1192-1193. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2023.03.012>
 - [9] Scanlon, K.M., Chen, L. and Carbonetti, N.H. (2021) Pertussis Toxin Promotes Pulmonary Hypertension in an Infant Mouse Model of *Bordetella pertussis* Infection. *The Journal of Infectious Diseases*, **225**, 172-176. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab325>
 - [10] Gregg, K.A. and Merkel, T.J. (2019) Pertussis Toxin: A Key Component in Pertussis Vaccines? *Toxins*, **11**, Article 557. <https://doi.org/10.3390/toxins11100557>
 - [11] Carbonetti, N.H., Artamonova, G.V., Van Rooijen, N. and Ayala, V.I. (2007) Pertussis Toxin Targets Airway Macrophages to Promote *Bordetella pertussis* Infection of the Respiratory Tract. *Infection and Immunity*, **75**, 1713-1720. <https://doi.org/10.1128/iai.01578-06>
 - [12] Scanlon, K., Skerry, C. and Carbonetti, N. (2019) Association of Pertussis Toxin with Severe Pertussis Disease. *Toxins*, **11**, Article 373. <https://doi.org/10.3390/toxins11070373>
 - [13] Leroux, P., Matczak, S., Bouchez, V., Volant, S., Ouziel, A., Launay, E., *et al.* (2025) Association between Pertactin-Producing *Bordetella pertussis* and Fulminant Pertussis in Infants: A Multicentre Study in France, 2008-2019. *Clinical Microbiology and Infection*, **31**, 233-239. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2024.09.009>
 - [14] Mooi, F.R., van Loo, I.H.M., van Gent, M., He, Q., Bart, M.J., Heuvelman, K.J., *et al.* (2009) *Bordetella pertussis* Strains with Increased Toxin Production Associated with Pertussis Resurgence. *Emerging Infectious Diseases*, **15**, 1206-1213. <https://doi.org/10.3201/eid1508.081511>
 - [15] Imamura, T., Shoji, K., Kono, N., Kubota, M., Nishimura, N., Ishiguro, A., *et al.* (2020) Allele Frequencies of *Bordetella pertussis* Virulence-Associated Genes Identified from Pediatric Patients with Severe Respiratory Infections. *Journal of Infection and Chemotherapy*, **26**, 765-768. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2020.02.016>
 - [16] Guo, S., Zhu, Y., Guo, Q. and Wan, C. (2024) Severe Pertussis in Infants: A Scoping Review. *Annals of Medicine*, **56**, Article ID: 2352606. <https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2352606>
 - [17] Berger, J.T., Carcillo, J.A., Shanley, T.P., Wessel, D.L., Clark, A., Holubkov, R., *et al.* (2013) Critical Pertussis Illness in Children. *Pediatric Critical Care Medicine*, **14**, 356-365. <https://doi.org/10.1097/pcc.0b013e31828a70fc>
 - [18] Liu, C., Yang, L., Cheng, Y., Xu, H. and Xu, F. (2020) Risk Factors Associated with Death in Infants < 120 Days Old with Severe Pertussis: A Case-Control Study. *BMC Infectious Diseases*, **20**, Article No. 852. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05535-0>
 - [19] 施婷婷, 黄莉, 江文辉, 等. 百日咳患儿进入重症监护室治疗危险因素分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2022, 37(6): 458-463.
 - [20] Di Camillo, C., Vittucci, A.C., Antilici, L., Ciarlito, C., Linardos, G., Concato, C., *et al.* (2020) Pertussis in Early Life: Underdiagnosed, Severe, and Risky Disease. A Seven-Year Experience in a Pediatric Tertiary-Care Hospital. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, **17**, 705-713. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1791617>
 - [21] Shi, T., Wang, L., Du, S., Fan, H., Yu, M., Ding, T., *et al.* (2021) Mortality Risk Factors among Hospitalized Children with Severe Pertussis. *BMC Infectious Diseases*, **21**, Article No. 1057. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06732-1>
 - [22] Coquaz-Garoudet, M., Ploin, D., Pouyau, R., Hoffmann, Y., Baleine, J., Boeuf, B., *et al.* (2021) Malignant Pertussis in Infants: Factors Associated with Mortality in a Multicenter Cohort Study. *Annals of Intensive Care*, **11**, Article No. 70. <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00856-y>
 - [23] Tiwari, T., Murphy, T.V., Moran, J., *et al.* (2005) Recommended Antimicrobial Agents for the Treatment and Postexposure Prophylaxis of Pertussis: 2005 CDC Guidelines. *MMWR Recommendations and Reports*, **54**, 1-16.
 - [24] Ivaska, L., Barkoff, A., Mertsola, J. and He, Q. (2022) Macrolide Resistance in *Bordetella pertussis*: Current Situation and Future Challenges. *Antibiotics*, **11**, Article 1570. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11111570>
 - [25] Hua, C., Wang, H., Zhang, Z., Tao, X., Li, J., Mi, Y., *et al.* (2019) *In Vitro* Activity and Clinical Efficacy of Macrolides, Cefoperazone-Sulbactam and Piperacillin/Piperacillin-Tazobactam against *Bordetella pertussis* and the Clinical Manifestations in Pertussis Patients Due to These Isolates: A Single-Centre Study in Zhejiang Province, China. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, **18**, 47-51. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.01.029>
 - [26] Mi, Y., Hua, C., Fang, C., Liu, J., Xie, Y., Lin, L., *et al.* (2020) Effect of Macrolides and β -Lactams on Clearance of *Bordetella pertussis* in the Nasopharynx in Children with Whooping Cough. *Pediatric Infectious Disease Journal*, **40**, 87-90. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000002911>
 - [27] 中华医学会儿科感染病学分会, 国家卫生健康委能力建设和继续教育儿科专委会感染组, 中国临床实践指南联盟方法学专委会, 等. 中国百日咳诊疗与预防指南(2024 版) [J]. 中华医学杂志, 2024, 104(15): 1258-1279.
 - [28] 姚开虎, 孟庆红, 史伟, 等. 国内当前百日咳治疗的抗菌药物选择之我见[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2024, 39(2):

85-88.

- [29] 中华医学会儿科学分会感染学组, 编辑委员会中华儿科杂志. 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.
- [30] Pierce, C., Klein, N. and Peters, M. (2000) Is Leukocytosis a Predictor of Mortality in Severe Pertussis Infection? *Intensive Care Medicine*, **26**, 1512-1514. <https://doi.org/10.1007/s001340000587>
- [31] Winter, K., Zipprich, J., Harriman, K., Murray, E.L., Gornbein, J., Hammer, S.J., *et al.* (2015) Risk Factors Associated with Infant Deaths from Pertussis: A Case-Control Study. *Clinical Infectious Diseases*, **61**, 1099-1106. <https://doi.org/10.1093/cid/civ472>
- [32] Palvo, F., Fabro, A.T., Cervi, M.C., Aragon, D.C., Ramalho, F.S. and Carlotti, A.P.D.C.P. (2017) Severe Pertussis Infection. *Medicine*, **96**, e8823. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000008823>
- [33] Cousin, V.L., Caula, C. and Tissières, P. (2024) Biological Impact of Manual Blood Exchange in Malignant *Bordetella pertussis* Infection in Infants. *Vox Sanguinis*, **119**, 1191-1195. <https://doi.org/10.1111/vox.13722>
- [34] Shi, T., Du, S., Fan, H., Yu, M., Jiang, W., Zhang, D., *et al.* (2023) Risk Factors of Exchange Blood Transfusion in Infants with Severe Pertussis. *Clinical Pediatrics*, **62**, 1245-1253. <https://doi.org/10.1177/00099228231154949>
- [35] Cherry, J.D., Wendorf, K., Bregman, B., Lehman, D., Nieves, D., Bradley, J.S., *et al.* (2018) An Observational Study of Severe Pertussis in 100 Infants $\leq$ 120 Days of Age. *Pediatric Infectious Disease Journal*, **37**, 202-205. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000001710>
- [36] Domico, M., Ridout, D., MacLaren, G., Barbaro, R., Annich, G., Schlapbach, L.J., *et al.* (2018) Extracorporeal Membrane Oxygenation for Pertussis: Predictors of Outcome Including Pulmonary Hypertension and Leukodepletion. *Pediatric Critical Care Medicine*, **19**, 254-261. <https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000001454>
- [37] Osawa, I., Watanabe, T., Matsumoto, S., Ide, K., Nishimura, N. and Nakagawa, S. (2021) Long-Term ECMO for Infantile Critical Pertussis: A Case Report. *Journal of the Japanese Society of Intensive Care Medicine*, **28**, 105-109. https://doi.org/10.3918/jsicm.28_105
- [38] Faudeux, C., Dupont, A., Gondon, E., Brun, J., Afanetti, M. and Dupont, D. (2014) SFP P-102 - Une coqueluche maligne d'évolution favorable sous ECMO. *Archives de Pédiatrie*, **21**, 812. [https://doi.org/10.1016/s0929-693x\(14\)72072-x](https://doi.org/10.1016/s0929-693x(14)72072-x)
- [39] Krawiec, C., Ballinger, K. and Halstead, E.S. (2017) Intrapulmonary Percussive Ventilation as an Airway Clearance Technique during Venoarterial Extracorporeal Life Support in an Infant with Pertussis. *Frontiers in Pediatrics*, **5**, Article 99. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00099>
- [40] Paden, M.L., Wagoner, S.F., Heard, M.L., Jones, T.L., Cardona, M.F. and Fortenberry, J.D. (2006) Successful Use of Venovenous ECMO for Long Term Support of an Infant with Pertussis. *Pediatric Critical Care Medicine*, **7**, 523. <https://doi.org/10.1097/00130478-200609000-00116>
- [41] Shi, J., Wang, C., Cui, Y. and Zhang, Y. (2018) Extracorporeal Membrane Oxygenation with Prone Position Ventilation Successfully Rescues Infantile Pertussis: A Case Report and Literature Review. *BMC Pediatrics*, **18**, Article No. 377. <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1351-0>
- [42] 杨青, 孔艳霞, 孟晓宁, 等. 应用静脉-静脉体外膜氧合成功救治重症百日咳婴儿 1 例[J]. 中国体外循环杂志, 2023, 21(4): 225-227.