

· 论 著 ·

儿童致死性百日咳相关因素的Meta分析

赵艳¹, 尹丽娟², 汤磊¹

1.重庆市巴南区人民医院儿科, 重庆 401320; 2.重庆医科大学附属儿童医院

摘要: **目的** 系统评价儿童致死性百日咳的相关因素, 为儿童致死性百日咳防治提供依据。**方法** 检索中国知网、中国学术期刊数据库、中国生物医学文献数据库、Pubmed、Embase、Ovid、Web of Science等文献数据库, 收集建库至2020年5月有关儿童致死性百日咳相关因素的分析性研究。采用加权均数差(WMD)或比值比(OR)评估儿童致死性百日咳的相关因素。**结果** 检索文献5 418篇, 纳入符合条件的文献16篇。Meta分析结果显示, 女童(OR=1.36, 95%CI: 1.13~1.64)、出生体重低(WMD=-0.21, 95%CI: -0.40~-0.03)、年龄小(WMD=-15.54, 95%CI: -28.97~-2.10)、孕周短(WMD=-0.96, 95%CI: -1.77~-0.16)、接种疫苗(OR=0.20, 95%CI: 0.11~0.36)、惊厥(OR=9.88, 95%CI: 6.94~14.08)、痉挛样咳嗽(OR=0.61, 95%CI: 0.47~0.78)、呼吸频率增快(WMD=10.68, 95%CI: 3.41~17.95)、心率增快(WMD=18.01, 95%CI: 7.33~28.69)、血氧饱和度降低(WMD=-5.38, 95%CI: -10.36~-0.39)、白细胞计数升高(WMD=47.70, 95%CI: 40.95~54.46)、淋巴细胞计数升高(WMD=17.03, 95%CI: 11.00~23.07)、中性粒细胞计数升高(WMD=11.22, 95%CI: 6.04~16.40)、合并肺动脉高压(OR=37.99, 95%CI: 16.76~86.13)、发展成肺炎(OR=37.65, 95%CI: 27.85~50.90)、合并脑病(OR=23.38, 95%CI: 8.21~66.54)、合并任何并发症(OR=3.00, 95%CI: 1.73~5.23)、机械通气(OR=38.79, 95%CI: 11.81~127.42)、气管插管(OR=297.36, 95%CI: 46.20~1 913.98)、高频通气(OR=18.34, 95%CI: 8.46~39.75)、体外膜肺氧合(OR=47.49, 95%CI: 15.53~145.21)、吸入一氧化氮(OR=25.86, 95%CI: 8.52~78.43)、使用血管活性药物(OR=54.42, 95%CI: 15.71~188.45)、换血(OR=16.77, 95%CI: 6.53~43.09)与儿童致死性百日咳存在统计学关联。敏感性分析显示结果基本稳定。Egger's检验显示痉挛样咳嗽、脑病、使用血管活性药物存在发表偏倚; Begg's检验显示不存在发表偏倚。**结论** 儿童致死性百日咳与性别、年龄、出生体重、孕周及多种临床症状体征有关, 需早期识别和干预, 并加强预防接种。

关键词: 致死性百日咳; 相关因素; 儿童; Meta分析

中图分类号: R725.6 文献标识码: A 文章编号: 2096-5087(2020)11-1104-07

A meta analysis of associated factors for fatal pertussis in children

ZHAO Yan*, YIN Lijuan, TANG Lei

*Department of Pediatrics, People's Hospital of Chongqing Banan District, Chongqing 401320, China

Abstract: Objective To learn the associated factors for fatal pertussis in children, so as to provide evidence for the prevention and treatment of fatal pertussis. **Methods** We searched Pubmed, Embase, Ovid, Web of Science, Wanfang Data, CNKI and CBM up to May of 2020 for the analytical studies about the associated factors for fatal pertussis in children, and used weighted mean difference (WMD) and odds ratio (OR) for a meta analysis. **Results** Finally 16 studies our of 5 418 preliminary ones were included. The meta analysis indicated that females (OR=1.36, 95%CI: 1.13-1.64), low birth weight (WMD=-0.21, 95%CI: -0.40 - -0.03), young age (WMD=-15.54, 95%CI: -28.97 - -2.10), small gestational age (WMD=-0.96, 95%CI: -1.77 - -0.16), pertussis immunizations (OR=0.20, 95%CI: 0.11-0.36), seizures (OR=9.88, 95%CI: 6.94-14.08), spasmodic cough (OR=0.61, 95%CI: 0.47-0.78), increased respiratory rate (WMD=10.68, 95%CI: 3.41-17.95), increased heart rate (WMD=18.01, 95%CI: 7.33-28.69), decreased percent oxygen saturation

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2020.11.006

作者简介: 赵艳, 硕士, 主治医师, 主要从事儿童呼吸道疾病和感染性疾病诊疗工作

通信作者: 尹丽娟, E-mail: yudishengyin4356@sina.com

($WMD=-5.38$, $95\%CI: -10.36 - -0.39$), increased white blood cell counts ($WMD=47.70$, $95\%CI: 40.95-54.46$), increased absolute lymphocyte counts ($WMD=17.03$, $95\%CI: 11.00-23.07$), increased absolute neutrophil counts ($WMD=11.22$, $95\%CI: 6.04-16.40$), pulmonary hypertension ($OR=37.99$, $95\%CI: 16.76-86.13$), pneumonia ($OR=37.65$, $95\%CI: 27.85-50.90$), encephalopathy ($OR=23.38$, $95\%CI: 8.21-66.54$), any comorbidity ($OR=3.00$, $95\%CI: 1.73-5.23$), mechanical ventilation ($OR=38.79$, $95\%CI: 11.81-127.42$), intubation ($OR=297.36$, $95\%CI: 46.20-1913.98$), high-frequency ventilation ($OR=18.34$, $95\%CI: 8.46-39.75$), extracorporeal membrane oxygenation ($OR=47.49$, $95\%CI: 15.53-145.21$), inhaled nitric oxide ($OR=25.86$, $95\%CI: 8.52-78.43$), use of vasoactive drugs ($OR=54.42$, $95\%CI: 15.71-188.45$) and blood exchange transfusion ($OR=16.77$, $95\%CI: 6.53-43.09$) were associated with fatal pertussis in children. The results of sensitivity analysis were stable. The results of Egger's assay showed publication bias in studies about spasmodic cough, encephalopathy and use of vasoactive drugs, while Begg's assay showed no publication bias at all. **Conclusions** Fatal pertussis in children is associated with gender, age, birth weight, gestational age as well as a variety of clinical features. Early identification and intervention are needed, and vaccination should be strengthened.

Keywords: fatal pertussis; associated factor; children; meta analysis

百日咳是由百日咳杆菌感染引起的呼吸道传染病, 严重者可致死^[1-4]。世界卫生组织(WHO)调查显示2014年百日咳患者约5000万, 死亡患者约30万, 其中5岁以下儿童百日咳死亡约160700例^[5-6], 尽管采取体外膜肺氧合等治疗方法, 部分患者仍然不能救治。既往报道, 百日咳死亡的危险因素包括低龄、无疫苗接种史、合并肺炎、高白细胞血症和肺动脉高压等^[7-9], 然而不同研究的结果不一致。本研究采用Meta分析方法, 系统评价致死性百日咳的相关因素, 为儿童致死性百日咳防治提供依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索 系统检索中国知网、中国学术期刊数据库、中国生物医学文献数据库等中文期刊数据库和Pubmed、Embase、Ovid、Web of Science等英文数据库, 收集儿童致死性百日咳相关因素的文献。中文检索词: (“死亡” OR “致死”) AND “百日咳”, 英文检索词: (“fatal” OR “death” OR “die” OR “survival” OR “mortality”) AND “children” AND “pertussis”。检索时间为自建库至2020年5月13日, 并辅以文献追溯等方法。

1.2 文献纳入和排除标准 纳入标准: 国内外公开发表的有关儿童致死性百日咳相关因素的文献; 研究类型为分析性研究; 研究对象为儿童百日咳; 实验组为儿童百日咳死亡患者, 对照组为儿童百日咳存活患者; 样本量、比值比(OR)及其95%置信区间($95\%CI$)、均数及标准差可获取。排除标准: 重复发表的文献; 会议摘要、综述和系统评价等类型的文献; 资料不完整或不可获取的文献。

1.3 资料提取 由两名研究人员采用统一标准同时

独立进行文献筛选、文献质量评价和资料提取, 若存在分歧则通过讨论及由第三名研究人员协商确认。提取资料包括第一作者、发表年份、国家、研究对象、总人数、实验组例数、对照组例数和相关因素等。

1.4 文献质量评价 采用纽卡斯尔-渥太华(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)量表^[10-11]进行文献质量评价, 包括研究人群选择(4分)、组间可比性(2分)和结果测量(3分), 总分9分, ≥ 6 分为高质量研究。

1.5 统计分析 采用Stata 12.0软件统计分析。定量资料采用加权均数差(weighted mean difference, WMD)为效应指标; 定性资料采用 OR 为效应指标。纳入研究结果间的异质性采用 Q 检验分析, 结合 I^2 定量判断异质性大小。若 $P \geq 0.100$ 、 $I^2 < 50.00\%$, 提示无明显异质性, 采用固定效应模型; 若 $P < 0.100$ 、 $I^2 \geq 50.00\%$, 提示存在异质性, 采用随机效应模型。敏感性分析采用不同效应模型分析同一资料, 将固定效应模型和随机效应模型的结果进行对比, 若两种模型结果一致, 则合并结果可靠; 若两种模型结果不一致, 则合并结果不可靠。采用Begg's检验和Egger's检验评估发表偏倚。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 纳入文献的基本特点 检索文献5418篇, 最终纳入文献16篇^[12-27]进行Meta分析, 样本量共有48492例, 百日咳死亡组668例, 占1.38%; 百日咳存活组47824例, 占98.62%。NOS评分均 ≥ 6 分, 为高质量研究。文献筛选流程见图1。文献基本

情况见表 1。

2.2 儿童致死性百日咳危险因素 Meta 分析结果
 异质性检验结果显示, 年龄、心率、血氧饱和度、淋巴细胞计数、脑病和吸入一氧化氮均存在异质性 ($P < 0.10$), 采用随机效应模型合并效应量; 性别、疫苗接种、出生体重、孕周、痉挛样咳嗽、惊厥、呼吸频率、白细胞计数、中性粒细胞计数、肺动脉高压、发展成肺炎、任何并发症、机械通气、气管插管、高频通气、体外膜肺氧合、使用血管活性药物和换血均不存在异质性 ($P \geq 0.10$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析。见表 2。

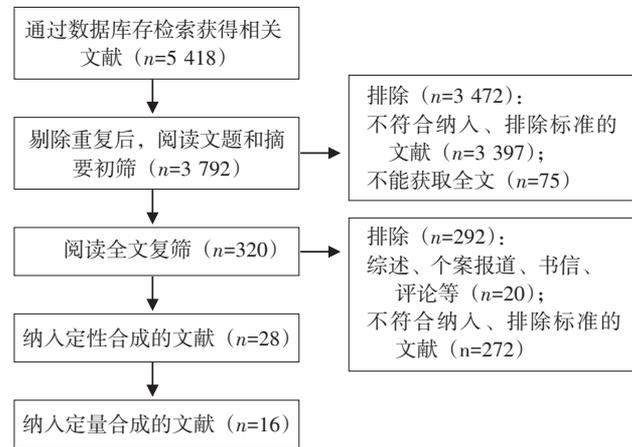


图 1 儿童致死性百日咳相关文献筛选流程

表 1 纳入研究的基本信息

第一作者	发表年份	国家	研究对象	总例数	死亡例数	存活例数	相关因素	NOS评分
BERGER ^[12]	2013	美国	≤18岁	127	12	115	性别, 痉挛样咳嗽, 惊厥, 呼吸频率, 心率, 血氧饱和度, 白细胞计数, 淋巴细胞计数, 肺动脉高压, 机械通气, 高频通气, 体外膜肺氧合, 吸入一氧化氮, 使用血管活性药物, 换血	9
POOBONI ^[13]	2003	英国	婴儿	12	7	5	性别, 出生体重, 年龄, 孕周, 惊厥, 白细胞计数, 淋巴细胞计数, 中性粒细胞, 肺动脉高压, 吸入一氧化氮	7
TIWARI ^[14]	2015	美国	<1岁	45 404	258	45 146	性别, 疫苗接种, 痉挛样咳嗽, 惊厥, 发展成肺炎, 脑病	8
WILLIAMS ^[15]	1998	美国	儿童	22	17	5	年龄, 肺动脉高压	8
STRANEY ^[16]	2016	澳大利亚和新西兰	婴儿	416	20	396	年龄, 任何并发症, 机械通气, 气管插管, 高频通气, 体外膜肺氧合, 吸入一氧化氮	9
ABU-RAYA ^[17]	2020	加拿大	≤16岁	1 402	21	1 381	性别, 年龄, 惊厥, 脑病	9
KAZANTZI ^[18]	2017	希腊	儿童	31	6	25	性别, 疫苗接种, 年龄, 白细胞计数, 淋巴细胞计数, 中性粒细胞, 肺动脉高压, 机械通气, 高频通气, 使用血管活性药物, 换血	9
DOMICO ^[19]	2018	美国	婴儿	200	144	56	年龄, 肺动脉高压, 任何并发症	9
MIKELOVA ^[20]	2003	加拿大	≤6月龄	48	16	32	性别, 疫苗接种, 出生体重, 孕周, 痉挛样咳嗽, 惊厥, 呼吸频率, 心率, 血氧饱和度, 白细胞计数, 淋巴细胞计数, 发展成肺炎, 机械通气, 高频通气, 体外膜肺氧合	8
ROCHA ^[21]	2013	葡萄牙	婴儿	18	3	15	白细胞计数, 淋巴细胞计数, 中性粒细胞	6
HABERLING ^[22]	2009	美国	婴儿	450	90	360	性别	8
BORGI ^[23]	2014	突尼斯	儿童	17	4	13	性别, 年龄, 惊厥, 任何并发症	7
WINTER ^[24]	2015	美国	<120日龄	236	53	183	性别, 疫苗接种, 出生体重, 年龄, 孕周, 痉挛样咳嗽, 惊厥, 血氧饱和度, 淋巴细胞计数, 肺动脉高压, 发展成肺炎, 脑病, 气管插管, 体外膜肺氧合, 吸入一氧化氮, 换血	7
PALVO ^[25]	2017	巴西	儿童	55	6	49	性别, 疫苗接种, 年龄, 心率, 白细胞计数, 淋巴细胞计数, 任何并发症	7
KAVITHA ^[26]	2019	印度	儿童	36	8	28	性别, 白细胞计数, 脑病, 机械通气, 使用血管活性药物, 换血	6
ŞIK ^[27]	2020	土耳其	儿童	18	3	15	性别, 白细胞计数, 淋巴细胞计数	7

表2 儿童致死性百日咳相关因素的 Meta 分析结果

研究因素	文献数量	OR/WMD值	95%CI	Z值	P值	异质性检验		模型
						P值	I ² (%)	
基本情况								
女童	12 [12-14, 17, 18, 20, 22-27]	1.36	1.13 ~ 1.64	3.19	0.001	0.106	35.50	固定效应模型
疫苗接种	5 [14, 18, 20, 24, 25]	0.20	0.11 ~ 0.36	5.40	<0.001	0.704	<0.01	固定效应模型
出生体重	3 [13, 20, 24]	-0.21 ^a	-0.40 ~ -0.03	2.28	0.022	0.447	<0.01	固定效应模型
年龄	9 [13, 15-19, 23-25]	-15.54 ^a	-28.97 ~ -2.10	2.27	0.023	0.001	70.60	随机效应模型
孕周	3 [13, 20, 24]	-0.96 ^a	-1.77 ~ -0.16	2.34	0.019	0.691	<0.01	固定效应模型
临床症状体征								
痉挛样咳嗽	4 [12, 14, 20, 24]	0.61	0.47 ~ 0.78	3.84	<0.001	0.213	33.20	固定效应模型
惊厥	7 [12-14, 17, 20, 23, 24]	9.88	6.94 ~ 14.08	12.69	<0.001	0.111	40.20	固定效应模型
呼吸频率	2 [12, 20]	10.68 ^a	3.41 ~ 17.95	2.88	0.004	0.900	<0.01	固定效应模型
心率	3 [12, 20, 25]	18.01 ^a	7.33 ~ 28.69	3.30	0.001	0.023	68.50	随机效应模型
血氧饱和度	3 [12, 20, 24]	-5.38 ^a	-10.36 ~ -0.39	2.11	0.035	0.003	82.90	随机效应模型
实验室检测								
白细胞计数	8 [12, 13, 18, 20, 21, 25-27]	47.70 ^a	40.95 ~ 54.46	13.84	<0.001	0.105	39.40	固定效应模型
淋巴细胞计数	8 [12, 13, 18, 20-21, 24-25, 27]	17.03 ^a	11.00 ~ 23.07	5.53	<0.001	<0.001	73.70	随机效应模型
中性粒细胞计数	3 [13, 18, 21]	11.22 ^a	6.04 ~ 16.40	4.24	<0.001	0.321	12.00	固定效应模型
合并症或并发症								
肺动脉高压	6 [12, 13, 15, 18, 19, 24]	37.99	16.76 ~ 86.13	8.71	<0.001	0.176	34.70	固定效应模型
发展成肺炎	3 [14, 20, 24]	37.65	27.85 ~ 50.90	23.59	<0.001	0.836	<0.01	固定效应模型
脑病	4 [14, 17, 24, 26]	23.38	8.21 ~ 66.54	9.07	<0.001	0.069	57.70	随机效应模型
任何并发症	4 [16, 19, 23, 25]	3.00	1.73 ~ 5.23	3.89	<0.001	0.410	<0.01	固定效应模型
治疗干预								
机械通气	5 [12, 16, 18, 20, 26]	38.79	11.81 ~ 127.42	6.03	<0.001	0.914	<0.01	固定效应模型
气管插管	2 [16, 24]	297.36	46.20 ~ 1 913.98	5.99	<0.001	0.240	27.70	固定效应模型
高频通气	4 [12, 16, 18, 20]	18.34	8.46 ~ 39.75	7.37	<0.001	0.833	<0.01	固定效应模型
体外膜肺氧合	4 [12, 16, 20, 24]	47.49	15.53 ~ 145.21	6.77	<0.001	0.425	<0.01	固定效应模型
吸入一氧化氮	4 [12, 13, 16, 24]	25.86	8.52 ~ 78.43	5.74	<0.001	0.072	57.10	随机效应模型
使用血管活性药物	3 [12, 18, 26]	54.42	15.71 ~ 188.45	6.31	<0.001	0.743	<0.01	固定效应模型
换血	4 [12, 18, 24, 26]	16.77	6.53 ~ 43.09	5.86	<0.001	0.328	13.00	固定效应模型

注: a为WMD值, 其他为OR值。任何并发症是指合并肺动脉高压、肺炎、惊厥、低血压、肾功能衰竭等并发症之一或叠加。

2.2.1 基本情况 女童、出生体重低、年龄小、孕周短、疫苗接种均与儿童致死性百日咳存在统计学关联 ($P < 0.05$)。见表2。

2.2.2 临床症状体征 惊厥、呼吸频率增快、心率增快、血氧饱和度降低、痉挛样咳嗽均与儿童致死性百日咳存在统计学关联 ($P < 0.05$)。见表2。

2.2.3 实验室检测 白细胞计数升高、淋巴细胞计数升高和中性粒细胞计数升高均与儿童致死性百日咳存在统计学关联 ($P < 0.05$)。见表2。

2.2.4 合并症或并发症 合并肺动脉高压、发展成肺炎、合并脑病、合并任何并发症均与儿童致死性百日

咳存在统计学关联 ($P < 0.05$)。见表2。

2.2.5 治疗干预 机械通气、气管插管、高频通气、体外膜肺氧合、吸入一氧化氮、使用血管活性药物、换血均与儿童致死性百日咳存在统计学关联 ($P < 0.05$)。见表2。

2.3 敏感性分析和发表偏倚 敏感性分析结果显示, 各个研究因素的固定效应模型和随机效应模型中合并效应量基本一致, 研究结果稳定可靠。Egger's 检验结果显示, 痉挛样咳嗽、脑病、使用血管活性药物存在发表偏倚 ($P < 0.05$); Begg's 检验结果显示不存在明显发表偏倚 (均 $P > 0.05$)。见表3。

表3 儿童致死性百日咳相关因素研究的敏感性分析和发表偏倚

研究因素	固定效应模型		随机效应模型		Egger's 检验		Begg's 检验	
	OR/WMD 值	95%CI	OR/WMD 值	95%CI	t 值	P 值	Z 值	P 值
基本特点								
女童	1.36	1.13 ~ 1.64	1.41	1.05 ~ 2.12	1.69	0.121	0.48	0.631
疫苗接种	0.20	0.11 ~ 0.36	0.21	0.12 ~ 0.38	1.23	0.306	0.73	0.462
出生体重	-0.21 ^a	-0.40 ~ -0.03	-0.21 ^a	-0.40 ~ -0.03	0.01	0.996	<0.01	>0.999
年龄	-17.52 ^a	-22.54 ~ -12.49	-15.54 ^a	-28.97 ~ -2.10	0.06	0.950	<0.01	>0.999
孕周	-0.96 ^a	-1.77 ~ -0.16	-0.96 ^a	-1.77 ~ -0.16	1.48	0.378	1.04	0.296
临床症状体征								
痉挛样咳嗽	0.61	0.47 ~ 0.78	0.43	0.19 ~ 0.95	-4.60	0.044	1.02	0.308
惊厥	9.88	6.94 ~ 14.08	8.11	4.04 ~ 16.27	-1.61	0.158	0.87	0.386
呼吸频率	10.68 ^a	3.41 ~ 17.95	10.68 ^a	3.41 ~ 17.95			<0.01	>0.999
心率	20.16 ^a	14.35 ~ 25.96	18.01 ^a	7.33 ~ 28.69	-2.70	0.114	1.02	0.308
血氧饱和度	-3.08 ^a	-4.80 ~ -1.36	-5.38 ^a	-10.36 ~ -0.39	-4.52	0.139	<0.01	>0.999
实验室检测								
白细胞计数	47.70 ^a	40.95 ~ 54.46	47.10 ^a	37.87 ~ 56.33	-0.22	0.829	0.52	0.602
淋巴细胞计数	17.05 ^a	14.63 ~ 19.47	17.03 ^a	11.00 ~ 23.07	-0.04	0.972	<0.01	>0.999
中性粒细胞计数	11.22 ^a	6.04 ~ 16.40	11.96 ^a	5.14 ~ 18.77	2.50	0.240	1.04	0.300
合并症或并发症								
肺动脉高压	37.99	16.76 ~ 86.13	30.65	10.62 ~ 88.47	-2.27	0.086	0.75	0.452
发展成肺炎	37.65	27.85 ~ 50.90	36.86	27.65 ~ 49.14	4.11	0.152	1.04	0.296
脑病	24.67	12.34 ~ 49.34	23.38	8.21 ~ 66.54	-20.35	0.002	1.02	0.308
任何并发症	3.00	1.73 ~ 5.23	3.15	1.80 ~ 5.51	-2.05	0.176	1.70	0.089
治疗干预								
机械通气	38.79	11.81 ~ 127.42	36.68	11.71 ~ 114.87	1.92	0.151	0.73	0.462
气管插管	297.36	46.20 ~ 1 913.98	371.44	49.96 ~ 2 761.26	—	—	<0.01	>0.999
高频通气	18.34	8.46 ~ 39.75	17.77	8.42 ~ 37.49	0.27	0.811	0.34	0.734
体外膜肺氧合	47.49	15.53 ~ 145.21	50.09	18.70 ~ 134.15	0.06	0.956	-0.34	>0.999
吸入一氧化氮	31.51	15.20 ~ 65.32	25.86	8.52 ~ 78.43	-1.30	0.324	1.02	0.308
使用血管活性药物	54.42	15.71 ~ 188.45	53.13	15.15 ~ 186.33	20.00	0.032	1.04	0.296
换血	16.77	6.53 ~ 43.09	11.40	3.58 ~ 36.33	0.58	0.622	0.34	0.734

注: a为WMD值,其他为OR值。“—”表示无统计结果。

3 讨论

Meta 分析结果显示,年龄小、出生体重低和孕周短是儿童致死性百日咳的危险因素,与既往报道^[28]一致。HALASA 等^[29]分析接受体外膜肺氧合治疗的百日咳儿童,发现年龄<6周儿童的死亡率远高于≥6周儿童。LANGKAMP 等^[30]分析549例百日咳病例,结果提示低出生体重儿的罹患率和住院率明显更高。MARSHALL 等^[31]研究结果显示,住院治疗的1岁以上百日咳儿童早产的比例明显更高。建议将低龄、低出生体重和早产的儿童视为致死性百日咳的高危人群,积极探索诊治方法,完善免疫规划。

疫苗接种是儿童致死性百日咳的保护因素,建议及时对儿童进行预防接种。

惊厥、呼吸增快、心率增快和血氧饱和度降低等临床表现是儿童致死性百日咳的重要预警信号。既往有报道1例8周婴儿在百日咳诊治过程中出现典型惊厥发作等神经系统症状^[32]。百日咳患儿咳嗽剧烈,胸腹腔压力升高,出现中枢神经系统出血等病理改变,可导致惊厥和百日咳脑病等神经系统症状^[9]。相关研究表明,低氧血症与百日咳脑病有关联,约0.3%的百日咳患儿合并缺氧会导致脑病发生^[33]。百日咳毒素也可直接影响百日咳脑病^[34],且百日咳脑病病死率极高,可能是百日咳的致死因素。建议重视

惊厥、呼吸增快、心率过快或血氧饱和度不能维持等生命体征不稳定的患儿，及早完善病原学检测，早诊断，早干预^[35]。

白细胞、淋巴细胞和中性粒细胞水平升高是儿童致死性百日咳的危险因素，与既往研究结果^[34, 36-39]一致。既往有文献报道，重症百日咳患者合并高白细胞血症病死率高达80%^[40]。TIAN等^[37]报道1例百日咳婴儿，其白细胞、淋巴细胞计数均异常升高。中性粒细胞计数显著升高也和百日咳死亡结局有关联，同时中性粒细胞计数升高也可能与其他非百日咳病原体的合并感染有关^[13]。在诊断和治疗过程中，建议积极完善病原学检测，避免忽略合并感染的病原筛查；建议动态随访血常规变化情况，针对高白细胞血症可以通过降低白细胞数量改善预后。

Meta分析结果还显示，机械通气、气管插管、高频通气、体外膜肺氧合、吸入一氧化氮、使用血管活性药物和换血等治疗干预手段是儿童致死性百日咳的相关因素。既往报道肺动脉高压是儿童致死性百日咳的重要危险因素，百日咳患者肺动脉高压的出现与高白细胞血症有关，可导致心肺功能衰竭、急性呼吸窘迫综合征，甚至婴儿猝死^[6, 8, 29]。尽管体外膜肺氧合可以作为最后挽救的治疗手段，在相似的病理生理情况下，百日咳患儿使用体外膜肺氧合的病死率更高^[29]，死亡率约70.5%，使用体外膜肺氧合治疗且年龄<6周婴儿的死亡率甚至高达84%。

本次Meta分析存在局限性：纳入研究是分析性研究，不可控变量过多；部分研究的样本量较少，可能存在偏倚，有待大样本随机对照试验进一步探究；文献数量有限，部分相关因素无法合并分析；部分相关因素存在一定的异质性及发表偏倚，与儿童致死性百日咳的关联有待进一步研究证实。

综上所述，女童、年龄小、孕周短、出生体重低、惊厥、呼吸频率增快、心率增快、血氧饱和度降低、合并肺动脉高压、发展成肺炎、合并脑病、合并任何并发症、白细胞计数升高、淋巴细胞计数升高、机械通气、气管插管、高频通气、体外膜肺氧合、吸入一氧化氮、使用血管活性药物和换血可增加儿童百日咳死亡的风险；而疫苗接种可降低儿童百日咳死亡的风险。建议重视对儿童百日咳病例临床特点的分析归纳，进行详细病史采集、追踪症状体征的变化、完善辅助检查、评估治疗干预并加以总结，加强管理和干预，延缓病情演变，降低病死率。

参考文献

- [1] KAPIL P, MERKEL T J. Pertussis vaccines and protective immunity [J]. *Curr Opin Immunol*, 2019, 59: 72-78.
- [2] KILGORE P E, SALIM A M, ZERVOS M J, et al. Pertussis: microbiology, disease, treatment, and prevention [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2016, 29 (3): 449-486.
- [3] KLEIN N P, BARTLETT J, ROWHANI-RAHBAR A, et al. Waning protection after fifth dose of acellular pertussis vaccine in children [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367 (11): 1012-1019.
- [4] 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.
- [5] YEUNG K H T, DUCLOS P, NELSON E A S, et al. An update of the global burden of pertussis in children younger than 5 years: a modelling study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17 (9): 974-980.
- [6] 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.
- [7] 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): 1681-1685.
- [8] 周凯, 韩青. 百日咳致婴儿死亡的机制和预防 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32 (22): 1699-1701.
- [9] MACHADO M B, PASSOS S D. Severe pertussis in childhood: update and controversy—systematic review [J]. *Rev Paul Pediatr*, 2019, 37 (3): 351-362.
- [10] LICHTENSTEIN M J, MULROW C D, ELWOOD P C. Guidelines for reading case-control studies [J]. *J Chronic Dis*, 1987, 40 (9): 893-903.
- [11] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses [J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25 (9): 603-605.
- [12] BERGER J T, CARCILLO J A, SHANLEY T P, et al. Critical pertussis illness in children: a multicenter prospective cohort study [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2013, 14 (4): 356-365.
- [13] POOBONI S, ROBERTS N, WESTROPE C, et al. Extracorporeal life support in pertussis [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2003, 36 (4): 310-315.
- [14] TIWARI T S P, BAUGHMAN A L, CLARK T A. First pertussis vaccine dose and prevention of infant mortality [J]. *Pediatrics*, 2015, 135 (6): 990-999.
- [15] WILLIAMS G D, NUMA A, SOKOL J, et al. ECLS in pertussis: does it have a role? [J]. *Intensive Care Med*, 1998, 24 (10): 1089-1092.
- [16] STRANEY L, SCHIBLER A, GANESHALINGHAM A, et al. Burden and outcomes of severe pertussis infection in critically ill infants [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2016, 17 (8): 735-742.
- [17] ABU-RAYA B, BETTINGER J A, VANDERKOOI O G, et al. Burden of children hospitalized with pertussis in Canada in the acellular pertussis vaccine era, 1999-2015 [J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2020, 9 (2): 118-127.
- [18] KAZANTZI M S, PREZERAKOU A, KALAMITSOU S N, et al. Characteristics of *Bordetella pertussis* infection among infants and children admitted to paediatric intensive care units in Greece: a

- multicentre, 11-year study [J]. *J Paediatr Child Health*, 2017, 53 (3): 257-262.
- [19] DOMICO M, RIDOUT D, MACLAREN G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for pertussis: predictors of outcome including pulmonary hypertension and leukodepletion [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2018, 19 (3): 254-261.
- [20] MIKLOVA L K, HALPERIN S A, SCHEIFELE D, et al. Predictors of death in infants hospitalized with pertussis: a case-control study of 16 pertussis deaths in Canada [J]. *J Pediatr*, 2003, 143 (5): 576-581.
- [21] ROCHA G, FLÔR-DE-LIMA F, SOARES P, et al. Severe pertussis in newborns and young vulnerable infants [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2013, 32 (10): 1152-1154.
- [22] HABERLING D L M, HOLMAN R C M S, PADDOCK C D M D, et al. Infant and maternal risk factors for pertussis-related infant mortality in the United States, 1999 to 2004 [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2009, 28 (3): 194-198.
- [23] BORG I A, MENIF K, BELHADJ S, et al. Predictors of mortality in mechanically ventilated critical pertussis in a low income country [J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2014, 6 (1): e2014059.
- [24] WINTER K, ZIPPRICH J, HARRIMAN K, et al. Risk factors associated with infant deaths from pertussis: a case-control study [J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 61 (7): 1099-1106.
- [25] PALVO F, FABRO A T, CERVI M C, et al. Severe pertussis infection: a clinicopathological study [J]. *Medicine*, 2017, 96 (48): e8823.
- [26] KAVITHA T K, SAMPRATHI M, JAYASHREE M, et al. Clinical profile of critical pertussis in children at a Pediatric Intensive Care Unit in Northern India [J]. *Indian Pediatr*, 2020, 57 (3): 228-231.
- [27] ŠIK G, DEMIRBUĞA A, ANNAYEV A, et al. The clinical characteristics and prognosis of pertussis among unvaccinated infants in the pediatric intensive care unit [J]. *Turk Pediatri Ars*, 2020, 55 (1): 54-59.
- [28] CHERRY J D, WENDORF K, BREGMAN B, et al. An observational study of severe pertussis in 100 infants ≤120 days of age [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2018, 37 (3): 202-205.
- [29] HALASA N B, BARR F E, JOHNSON J E, et al. Fatal pulmonary hypertension associated with pertussis in infants: does extracorporeal membrane oxygenation have a role? [J]. *Pediatrics*, 2003, 112 (1): 1274-1278.
- [30] LANGKAMP D L, DAVIS J P. Increased risk of reported pertussis and hospitalization associated with pertussis in low birth weight children [J]. *J Pediatr*, 1996, 128 (1): 654-659.
- [31] MARSHALL H, CLARKE M, RASIAH K, et al. Predictors of disease severity in children hospitalized for pertussis during an epidemic [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2015, 34 (4): 339-345.
- [32] CHIN L K, BURGNER D, BUTTERY J, et al. Pertussis encephalopathy in an infant [J]. *Arch Dis Child*, 2013, 98 (2): 163.
- [33] OLSEN M, THYGESEN S K, ØSTERGAARD J R, et al. Hospital-diagnosed pertussis infection in children and long-term risk of epilepsy [J]. *JAMA*, 2015, 314 (17): 1844-1849.
- [34] SCANLON K, SKERRY C, CARBONETTI N. Association of pertussis toxin with severe pertussis disease [J]. *Toxins*, 2019, 11 (7): 373.
- [35] PILORGET H, MONTBRUN A, ATTALI T, et al. Malignant pertussis in the young infant [J]. *Arch Pediatr*, 2003, 10 (9): 787-790.
- [36] GREGG K A, MERKEL T J. Pertussis toxin: a key component in pertussis vaccines? [J]. *Toxins*, 2019, 11 (10): 557.
- [37] TIAN S F, WANG H M, DENG J K. Fatal malignant pertussis with hyperleukocytosis in a Chinese infant: a case report and literature review [J]. *Medicine*, 2018, 97 (17): e0549.
- [38] KUNDRAT S L, WOLEK T L, ROWE-TELOW M. Malignant pertussis in the pediatric intensive care unit [J]. *Dimens Crit Care Nurs*, 2010, 29 (1): 1-5.
- [39] CHANTREUIL J, FAKHRI N, LABARTHE F, et al. Malignant pertussis and exchange transfusion [J]. *Arch Pediatr*, 2015, 22 (1): 84-87.
- [40] KUPERMAN A, HOFFMANN Y, GLIKMAN D, et al. Severe pertussis and hyperleukocytosis: is it time to change for exchange? [J]. *Transfusion*, 2014, 54 (6): 1630-1633.

收稿日期: 2020-04-08 修回日期: 2020-06-04 本文编辑: 田田