

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2407018

论著·临床研究

换血治疗在新生儿重症百日咳并高白细胞血症中的应用

胡杨¹ 庄严¹ 吴运芹¹ 肖政辉²

(中南大学湘雅医学院附属儿童医院/湖南省儿童医院 1. 新生儿科; 2. 重症医学科, 湖南长沙 410007)

[摘要] **目的** 探索换血治疗在新生儿重症百日咳中的有效性及安全性。**方法** 回顾性分析2019年8月—2024年3月湖南省儿童医院新生儿科收治的5例行换血治疗的新生儿重症百日咳患儿的病例资料, 总结患儿临床特点, 分析换血治疗疗效和不良反应。**结果** 5例患儿均有低氧血症、反复呼吸暂停及心力衰竭, 均需有创机械通气, 2例合并肺动脉高压, 其中1例并发失代偿性休克。5例患儿, 换血前中位白细胞计数为 $82.60 \times 10^9/L$, 中位淋巴细胞绝对计数为 $28.20 \times 10^9/L$, 中位中性粒细胞绝对计数为 $43.10 \times 10^9/L$, 换血后4 h复查均下降, 分别为 $28.40 \times 10^9/L$ 、 $7.60 \times 10^9/L$ 、 $15.40 \times 10^9/L$ 。在心肺衰竭早期行换血治疗的4例患儿均有不同程度的氧合改善和二氧化碳分压下降, 好转出院; 在心肺衰竭晚期行换血治疗的1例患儿最终死亡。无患儿出现换血相关的严重不良反应。**结论** 新生儿重症百日咳在心肺衰竭早期启动换血治疗可有效减少白细胞水平, 可能提高生存率, 且相对安全。 [中国当代儿科杂志, 2024, 26(11): 1155-1161]

[关键词] 重症百日咳; 高白细胞血症; 换血治疗; 新生儿

Application of exchange transfusion in neonates with severe pertussis and hyperleukocytosis

HU Yang, ZHUANG Yan, WU Yun-Qin, XIAO Zheng-Hui. Department of Critical Care Medicine, Children's Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University/Hunan Children's Hospital, Changsha 410007, China (Xiao Z-H, Email: xiaozhh8888@163.com)

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of exchange transfusion in neonates with severe pertussis. **Methods** A retrospective analysis was performed for the medical data of five neonates with severe pertussis who underwent exchange transfusion in the Department of Neonatology, Hunan Children's Hospital, from August 2019 to March 2024. The clinical characteristics of the patients were summarized, and the efficacy and adverse reactions of exchange transfusion were analyzed. **Results** All five neonates had the symptoms of hypoxemia, recurrent apnea, and heart failure and required invasive mechanical ventilation. Two cases of pulmonary hypertension were observed, one of which was complicated by decompensated shock. Before exchange transfusion, the five children had a median leukocyte count of $82.60 \times 10^9/L$, a median absolute lymphocyte count of $28.20 \times 10^9/L$, and a median absolute neutrophil count of $43.10 \times 10^9/L$, and reexamination at 4 hours after exchange transfusion showed that these values decreased to $28.40 \times 10^9/L$, $7.60 \times 10^9/L$, and $15.40 \times 10^9/L$, respectively. The four children who underwent exchange transfusion in the early stage of cardiopulmonary failure showed varying degrees of improvement in oxygenation and a reduction in the partial pressure of carbon dioxide, and they were discharged after improvement; the one child who underwent exchange transfusion in the late stage of cardiopulmonary failure ultimately died. No child experienced severe adverse reactions related to exchange transfusion. **Conclusions** For neonates with severe pertussis, initiating exchange transfusion in the early stages of cardiopulmonary failure can effectively reduce leukocyte levels, potentially improve survival rates, and is relatively safe.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(11): 1155-1161]

Key words: Severe pertussis; Hyperleukocytosis; Exchange transfusion; Neonate

[收稿日期] 2024-07-02; [接受日期] 2024-10-15

[基金项目] 湖南省卫生健康高层次人才重大科研专项立项项目 (R2023143); 湖南省卫生健康委科研课题 (202106012146)。

[作者简介] 胡杨, 女, 硕士, 主治医师。

[通信作者] 肖政辉, 女, 主任医师。Email: xiaozhh8888@163.com。

百日咳是由百日咳鲍特菌引起的高度传染性疾病，是一种全球性的流行病，2~5年便暴发一次^[1]。各年龄段都可能罹患百日咳，但3月龄以下婴儿尤其新生儿是最易感群体^[2-3]。2014年，全球5岁以下儿童中有2 410万例百日咳病例和160 700例因百日咳导致的死亡病例^[4]。自2022年12月以来，百日咳病例急剧增加，成为一个紧迫的全球公共卫生问题^[3, 5]。新生儿由于未接受百日咳疫苗的主动免疫，易发展为重症百日咳^[6]，病死率高达25.4%~40.0%^[7-10]，严重威胁新生儿健康和生命。高白细胞血症是重症百日咳死亡的独立预测因素，与疾病的严重程度和病死率增加有关^[11-12]。重症百日咳合并高白细胞血症的治疗方法有限，一些研究认为白细胞去除术可能是一种快速挽救这类患儿生命的急救手段^[10, 13-14]。白细胞去除术包括换血治疗和白细胞单采术，新生儿因体重限制，白细胞单采术实施难度大，主要采用换血治疗。目前，国内外关于新生儿重症百日咳应用换血治疗的临床经验非常有限，病例多集中在1岁以下但非新生儿的患者群体^[10, 13, 15]。本研究回顾性分析湖南省儿童医院新生儿科行换血治疗的5例新生儿重症百日咳的临床资料，旨在总结经验，提升救治水平，以期改善新生儿重症百日咳的预后。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析2019年8月—2024年3月湖南省儿童医院新生儿科收治的5例行换血治疗的新生儿重症百日咳患儿的病例资料。本研究中，重症百日咳定义为百日咳患儿出现以下任意一种情况：低氧血症、反复呼吸暂停、肺动脉高压（pulmonary hypertension, PH）、心力衰竭、百日咳脑病^[6, 16]。纳入标准：（1）百日咳诊断标准符合国家卫生健康委制定的《百日咳诊疗方案（2023年版）》^[17]；（2）鼻咽拭子百日咳杆菌核酸检测阳性；（3）因重症百日咳行换血治疗。本研究为回顾性观察性研究，研究内容不含患儿隐私，无相关商业利益，符合知情同意豁免条件，本研究已获得我院伦理委员会批准，伦理号为HCHLL-2024-275。

1.2 方法

（1）支持性治疗：所有患儿均接受常规支持性治疗，包括抗菌治疗和对症支持等措施。对于疑似或确诊为百日咳的患儿，给予鼻饲阿奇霉素，剂量为10 mg/（kg·d），疗程为5 d。

（2）换血方法：采取双通道快速同步换血术，以一侧动脉作为换血输出通道，另一侧静脉作为换血输入通道，采用手工换血或输液泵控制。每次从输出通道置换20 mL患儿血液的同时，从输入通道同步置换20 mL O型RhD（+）浓缩红细胞或AB型RhD（+）血浆，红细胞和血浆按2：1比例交替输入。输入和输出速度一致，双通道匀速进行，速度为每5 min置换20 mL，总置换血量为150~180 mL/kg。术毕给予10%葡萄糖酸钙2 mL静脉注射。术中连续监测心率、呼吸、经皮血氧饱和度，每隔15 min监测血压，术后复查血常规、肝肾功能、电解质及血气分析等指标。

1.3 观察指标

（1）一般情况：记录研究对象人口统计学特征、接触史、发病日龄、基础治疗等。

（2）重要临床特征：记录患儿有无低氧血症、反复呼吸暂停、心力衰竭、PH、百日咳脑病、休克等临床表现，肺部合并感染的病原体、治疗及预后等。肺部合并感染的病原体诊断是基于痰培养、痰微生物宏基因组学检测和痰病原体靶向测序结果，并结合临床症状进行综合判断。

（3）换血治疗前后相关指标：换血前后白细胞（white blood cell, WBC）计数、淋巴细胞绝对计数、中性粒细胞绝对计数、C反应蛋白、降钙素原、氧分压/吸入气氧浓度（partial pressure of oxygen/fraction of inspired oxygen, PO_2/FiO_2 ）、二氧化碳分压（partial pressure of carbon dioxide, PCO_2 ）、超声心动图监测肺动脉压力等。通过三尖瓣反流峰值压差及右心房压力，可以大致评估肺动脉压力。根据测量结果，将PH分为轻度（30~50 mmHg）、中度（>50~<70 mmHg）和重度（≥70 mmHg）。婴儿正常右心房压力通常认定为5~10 mmHg^[18]。

（4）不良反应：记录换血治疗相关不良反应，如血流动力学不稳定、低体温、血小板减少症、贫血等。

2 结果

2.1 一般情况

5例重症百日咳新生儿中，男童3例，女童2例；胎龄38⁺³~39⁺⁶周，体重3 030~4 400 g，发病日龄8~17 d，入院日龄14~25 d；仅1例患儿有接触史，2例入院前有发热；胸部X线片结果以肺部炎性改变为主（4/5）；均无复杂心脏畸形；发病至阿奇霉素治疗时间为4~9 d。见表1。

表 1 5 例重症百日咳新生儿的一般情况

项目	例 1	例 2	例 3	例 4	例 5
性别	男	男	女	男	女
胎龄 (周)	39 ⁺¹	38 ⁺⁵	39 ⁺⁶	38 ⁺³	39 ⁺³
入院体重 (g)	3 920	4 400	3 230	3 560	3 030
发病日龄 (d)	13	17	12	15	8
入院日龄 (d)	22	25	16	22	14
接触史	有	无	无	无	无
入院前发热时长 (d)	2	无	3	无	无
入院胸部 X 线片	肺炎, 左肺及右肺上叶实变并不张	双肺纹理增加	双中上肺野可见大片状高密度影	肺炎	两肺野可见多发斑片、条片状影
超声心动图	动脉导管未闭(2 mm), 卵圆孔未闭(3 mm)	卵圆孔未闭(2 mm)	卵圆孔未闭(4 mm)	卵圆孔未闭(2 mm)	动脉导管未闭(2.5 mm), 卵圆孔未闭(3 mm)
发病至阿奇霉素治疗时间 (d)	7	9	4	6	6

2.2 重要临床特征

5 例患儿均有低氧血症、反复呼吸暂停及心力衰竭, 均无百日咳脑病; 2 例合并 PH, 其中 1 例并发失代偿性休克。血乳酸峰值 1.2~9.6 mmol/L, 换血前新生儿危重病例评分为 68~86 分, 换血前氧合指数为 4.0~16.1。所有患儿肺部均合并其他病原体感染, 并予相应抗生素治疗, 未使用糖皮质激素, 2 例接受静脉注射免疫球蛋白治疗。所有患儿均行有创机械通气, 持续时间为 5~11 d。2 例需要血管活性药物支持。例 1 外院怀疑为百日咳, 已诊断性给予阿奇霉素治疗, 由外院带气管插管转入我院, 转入时已有呼吸衰竭、心力衰竭, 入院第 2 天确诊

为百日咳, 血 WBC 计数、淋巴细胞绝对计数进行性增高, 并发中重度 PH, 吸入一氧化氮 (nitric oxide, NO)、予西地那非无明显改善, 建议行换血治疗家长未同意, 第 3 天出现失代偿性休克, 肾上腺素持续泵入维持循环, 第 4 天换血后 WBC 计数、淋巴细胞绝对计数、中性粒细胞绝对计数均大幅下降, 但氧合及循环功能仍继续恶化, 第 9 天家长放弃治疗后随即死亡。余 4 例患儿在心肺衰竭早期行换血治疗, 均好转出院, 入院至换血治疗间隔为 7 h 至 5 d, 住院时长 8~32 d。例 2 合并轻度 PH, 换血后肺动脉压力迅速恢复正常。见表 2。

表 2 5 例重症百日咳新生儿住院期间的重要临床特征

项目	例 1	例 2	例 3	例 4	例 5
低氧血症	有	有	有	有	有
反复呼吸暂停	有	有	有	有	有
心力衰竭	有	有	有	有	有
换血前 PH	峰值 63 mmHg	峰值 36 mmHg	无	无	无
换血后 PH	峰值 57 mmHg	换血后 2 d 正常	无	无	无
百日咳脑病	无	无	无	无	无
休克	失代偿	无	无	无	无
血乳酸峰值 (mmol/L)	9.6	2.1	1.5	1.2	1.7
换血前 NCIS (分)	68	80	86	74	78
换血前 OI	16.1	5.4	4.3	4.7	4.0
肺部合并感染的病原体	大肠埃希菌	流感嗜血杆菌	肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌	流感嗜血杆菌、大肠埃希菌	流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌
抗生素	头孢噻肟、美罗培南	哌拉西林他唑巴坦	头孢哌酮舒巴坦、万古霉素	头孢噻肟、头孢哌酮舒巴坦	头孢噻肟、万古霉素
糖皮质激素	无	无	无	无	无
IVIG	有	无	有	无	无
有创机械通气 (d)	8	6	5	10	11
血管活性药物	肾上腺素(第 3 天至第 9 天)	无	多巴胺(第 7 天至第 12 天)	无	无

表 2 (续)

项目	例 1	例 2	例 3	例 4	例 5
PH 的治疗					
西地那非	第 2 天至第 9 天	无	无	无	无
吸入一氧化氮	第 2 天	无	无	无	无
入院到换血	3 d	5 d	8 h	7 h	29 h
住院时长 (d)	8	27	23	28	32
转归	入院第 9 天放弃 治疗后死亡	好转	好转	好转	好转

注: [PH] 肺动脉高压; [NCIS] 新生儿危重病例评分; [OI] 氧合指数; [IVIG] 静脉注射免疫球蛋白。

2.3 换血前后相关指标

5 例患儿换血治疗前, 中位 WBC 计数为 82.60 (范围: $51.65\sim 97.55$) $\times 10^9/L$, 中位淋巴细胞绝对计数为 28.20 (范围: $23.54\sim 37.38$) $\times 10^9/L$, 中位中性粒细胞绝对计数为 43.10 (范围: $24.03\sim 50.17$) $\times 10^9/L$; 换血 4 h 后复查均降低, 分别为 28.40 (范围: $15.26\sim 30.51$) $\times 10^9/L$ 、 7.60 (范围:

$5.93\sim 10.15$) $\times 10^9/L$ 、 15.40 (范围: $6.44\sim 19.48$) $\times 10^9/L$; 12 h 后复查, WBC 计数迅速回升, 1~2 d 内达峰值后逐步降至正常水平。换血后早期, C 反应蛋白均有所下降, 部分患儿降钙素原亦下降。例 1 换血治疗后 PO_2/FiO_2 无上升, PCO_2 无下降。其余 4 例患儿换血后均表现出不同程度的 PO_2/FiO_2 上升和 PCO_2 下降。见图 1。

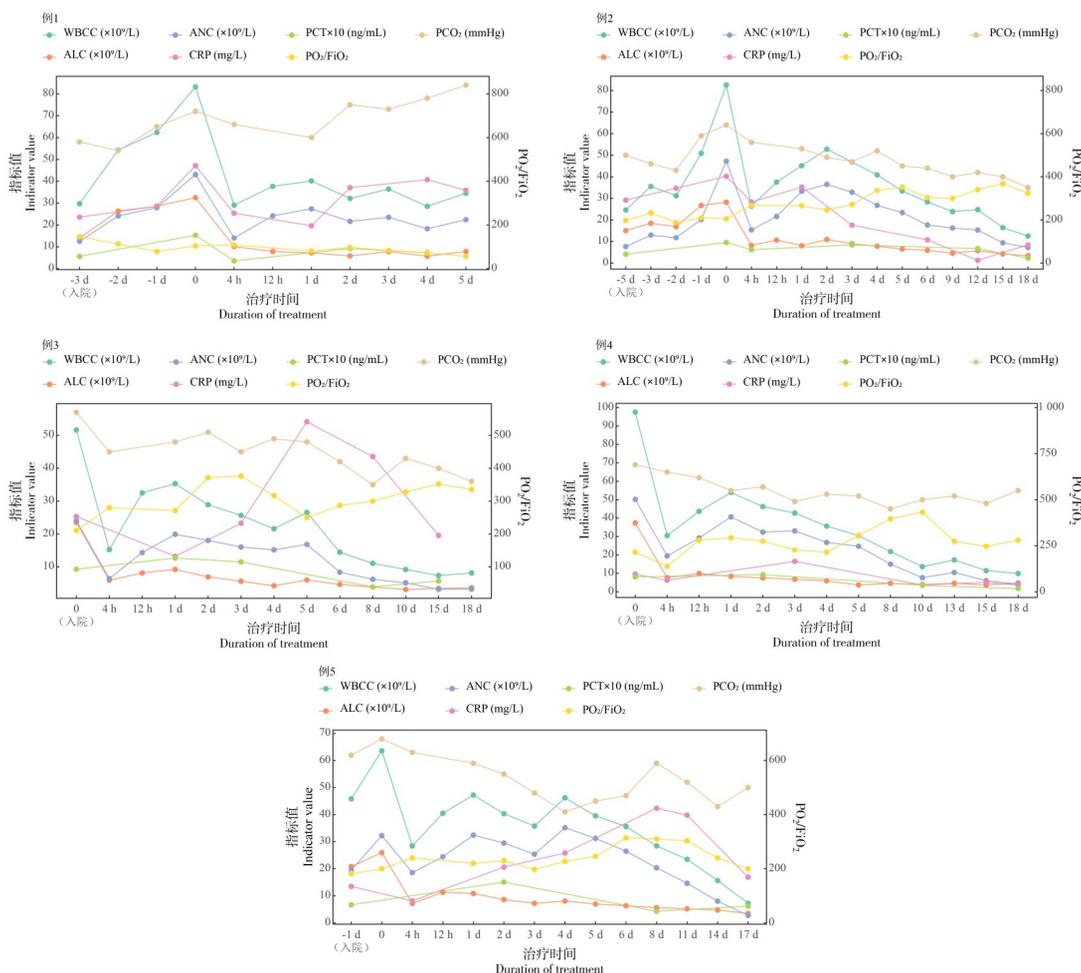


图 1 5 例患儿换血治疗前后实验室指标 以最接近换血前指标为 0 点, 图中 PCT 数值已放大 10 倍以便更清晰地展示变化趋势。[ALC] 淋巴细胞绝对计数; [WBCC] 白细胞计数; [CRP] C 反应蛋白; [PCT] 降钙素原; [PO_2/FiO_2] 氧分压/吸入气氧浓度; [PCO_2] 二氧化碳分压; [ANC] 中性粒细胞绝对计数。

2.4 换血治疗相关不良反应

5例患儿均未发生血流动力学不稳定、血小板减少、低体温、贫血等换血相关不良反应。

3 讨论

重症百日咳常伴高白细胞血症^[10-11, 19]。高水平的白细胞增多症与百日咳的致命结局之间存在相关性^[20]。重症百日咳死亡婴儿尸检显示,患儿均伴严重白细胞增多,大量白细胞聚集在肺小动脉、静脉和淋巴管,导致肺血管压力显著升高,减少肺血流,加剧低氧血症,最终引发心力衰竭、休克和急性呼吸窘迫^[21]。百日咳患者白细胞升高主要为组织或淋巴器官释放、淋巴细胞从脉管渗出减少、白细胞在骨髓和脾脏滞留减少^[22-23],而非新细胞产生,这一发现为白细胞去除术提供了依据^[13-14, 24]。

国内外文献累计报道行白细胞去除术的百日咳患儿约100例,其中绝大多数为换血治疗^[9-10, 13, 16, 25-26]。目前,关于换血治疗百日咳规模最大的研究纳入了72例WBC计数最高值 $>50 \times 10^9/L$ 的患儿,换血组存活率为58.8% (10/17),非换血组为90.9% (50/55),需要注意的是,换血组患儿病情更为严重。当WBC计数 $<70 \times 10^9/L$ 时,换血组病死率更高;然而,当WBC计数 $\geq 70 \times 10^9/L$,换血治疗显著降低了死亡风险,非换血组病死率随WBC计数的升高而增加,提示当WBC计数 $\geq 70 \times 10^9/L$,换血治疗对高白细胞血症患儿的预后具有积极作用^[25]。多中心研究显示3月龄以下重症百日咳婴儿病死率高达40%^[10]。本研究中患儿存活率达80%,高于既往研究报道的换血存活率58.8%~68%^[9, 25-26]。考虑与本研究的时间更靠后,对百日咳高白细胞血症的危害认识更深入,存活的4例患儿均在心肺衰竭早期即已介入治疗。

并发PH是重症百日咳儿童死亡的独立预测因素^[8-9]。一项多中心前瞻性队列研究纳入127例重症百日咳患儿,行白细胞去除术的患儿PH比例显著高于总体(8/14 vs 16/127)。在并发PH的16例患儿中,仅7例存活^[27],这与其他研究^[8-9]结果一致。本研究是唯一对重症百日咳患儿换血治疗前后进行肺动脉压力动态监测的研究,其中1例肺动脉压力轻度升高的患儿换血后肺动脉压力降低,氧合情况改善;另1例患儿换血治疗前肺动脉压力中重度升高,换血后PH、氧合均无明显改善。吸

入NO是新生儿PH的有效治疗方式^[28]。然而,本研究中患儿在接受NO吸入及西地那非治疗后其PH并未改善。两项共纳入9例百日咳并发PH患儿的研究也显示了相似的结果^[9, 29]。传统降低肺血管阻力的方法对百日咳合并PH患儿失效的原因,推测可能与百日咳并高白细胞血症患儿血液黏度高、血管狭窄有关^[29]。换血治疗可有效降低重症百日咳患者的白细胞水平、减少白细胞聚集,从而有可能改善百日咳相关PH。

百日咳高白细胞血症行换血治疗的时机尚未达成共识,但大都认为当出现心源性休克或PH或器官功能衰竭时需要换血^[15, 30]。本研究中1例患儿换血前氧合指数 ≥ 16 ,伴有中重度PH、失代偿性休克,并需肾上腺素维持循环,已处于心肺衰竭晚期状态。尽管进行了换血治疗,但病情未能逆转,最终死亡。该患儿的结局不仅与病情过重有关,也可能与换血时已出现严重的呼吸衰竭和循环衰竭有关。其余4例存活患儿换血启动时机早,换血前氧合指数均低于16,且无PH或仅轻度PH,在心肺衰竭早期阶段即已迅速降低白细胞负荷,氧合改善,预后良好。从本研究结果来看,在心肺衰竭早期阶段启动换血的百日咳高白细胞血症患儿存活率更高。

本研究中患儿肺部均合并其他病原体感染,根据患儿检测样本中的序列数、基因组覆盖度、菌落计数变化等,结合患儿对抗生素治疗的反应,推测合并感染的病原体对病情加重起到一定作用,但不是主要致病因素。此外,主要治疗措施仍集中在控制百日咳引起的高白细胞血症和相关并发症,换血治疗的效果也主要体现在降低白细胞负荷和改善心肺功能,这进一步支持了百日咳在病情中的主导作用。

换血治疗重症百日咳目前未见文献报道相关严重不良反应^[13-15],本研究中无一例患儿出现严重不良反应,总体较为安全。

综上所述,新生儿重症百日咳并高白细胞血症在心肺衰竭早期启动换血治疗可有效降低WBC计数,可能提高生存率,且相对安全。然而,本研究为回顾性观察性研究,且样本数量小,主要为单中心经验,还需要更大规模的多中心前瞻性对照研究来进一步验证。

作者贡献声明:胡杨负责采集数据、起草文章、统计分析、数据可视化;吴运芹负责研究设

计、指导文章撰写；庄严、肖政辉负责研究设计、对文章的知识性内容作批评性审阅。

利益冲突声明：所有作者均声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Nie Y, Zhang Y, Yang Z, et al. Global burden of pertussis in 204 countries and territories, from 1990 to 2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019[J]. BMC Public Health, 2024, 24(1): 1453. PMID: 38816714. PMCID: PMC11141049. DOI: 10.1186/s12889-024-18968-y.
- [2] Callender M, Harvill ET. Maternal vaccination: shaping the neonatal response to pertussis[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1210580. PMID: 37520565. PMCID: PMC10374427. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1210580.
- [3] Poeta M, Moracas C, Albano C, et al. Pertussis outbreak in neonates and young infants across Italy, January to May 2024: implications for vaccination strategies[J]. Euro Surveill, 2024, 29(23): 2400301. PMID: 38847118. PMCID: PMC11158011. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2024.29.23.2400301.
- [4] Yeung KHT, Duclos P, Nelson EAS, 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. PMID: 28623146. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30390-0.
- [5] Bennai RM, Zouaki A, El Amin G, et al. Pertussis outbreak in children hospitalized in Rabat (Morocco) [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2024, 109(2): 116225. PMID: 38492491. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2024.116225.
- [6] Wang C, Zhang H, Zhang Y, et al. Analysis of clinical characteristics of severe pertussis in infants and children: a retrospective study[J]. BMC Pediatr, 2021, 21(1): 65. PMID: 33546645. PMCID: PMC7863367. DOI: 10.1186/s12887-021-02507-4.
- [7] Argondizo-Correia C, Rodrigues AKS, de Brito CA. Neonatal immunity to *Bordetella pertussis* infection and current prevention strategies[J]. J Immunol Res, 2019, 2019: 7134168. PMID: 30882004. PMCID: PMC6387735. DOI: 10.1155/2019/7134168.
- [8] Liu C, Yang L, Cheng Y, et al. Risk factors associated with death in infants <120 days old with severe pertussis: a case-control study[J]. BMC Infect Dis, 2020, 20(1): 852. PMID: 33198647. PMCID: PMC7668018. DOI: 10.1186/s12879-020-05535-0.
- [9] Shi T, Wang L, Du S, et al. Mortality risk factors among hospitalized children with severe pertussis[J]. BMC Infect Dis, 2021, 21(1): 1057. PMID: 34641796. PMCID: PMC8506076. DOI: 10.1186/s12879-021-06732-1.
- [10] Coquaz-Garoudet M, Ploin D, Pouyau R, et al. Malignant pertussis in infants: factors associated with mortality in a multicenter cohort study[J]. Ann Intensive Care, 2021, 11(1): 70. PMID: 33961197. PMCID: PMC8105476. DOI: 10.1186/s13613-021-00856-y.
- [11] Birru F, Al-Hinai Z, Awlad Thani S, et al. Critical pertussis: a multi-centric analysis of risk factors and outcomes in Oman[J]. Int J Infect Dis, 2021, 107: 53-58. PMID: 33866001. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.04.046.
- [12] Cherry JD. The prevention of severe pertussis and pertussis deaths in young infants[J]. Expert Rev Vaccines, 2019, 18(3): 205-208. PMID: 30736722. DOI: 10.1080/14760584.2019.1581065.
- [13] Son PT, Reda A, Viet DC, et al. Exchange transfusion in the management of critical pertussis in young infants: a case series[J]. Vox Sang, 2021, 116(9): 976-982. PMID: 34003503. DOI: 10.1111/vox.13085.
- [14] 刘娟, 卢秀兰, 朱德胜, 等. 换血疗法在儿童重症百日咳肺炎中的临床应用[J]. 中国小儿急救医学, 2021, 28(7): 625-629. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2021.07.017.
- [15] Cherry JD, Wendorf K, Bregman B, et al. An observational study of severe pertussis in 100 infants \leq 120 days of age[J]. Pediatr Infect Dis J, 2018, 37(3): 202-205. PMID: 28737623. DOI: 10.1097/INF.0000000000001710.
- [16] Guo S, Zhu Y, Guo Q, et al. Severe pertussis in infants: a scoping review[J]. Ann Med, 2024, 56(1): 2352606. PMID: 38728617. PMCID: PMC11089926. DOI: 10.1080/07853890.2024.2352606.
- [17] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药局综合司. 百日咳诊疗方案(2023年版) [J]. 中国感染控制杂志, 2024, 23(4): 544-546. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20245428.
- [18] Arshad MS, Adnan M, Anwar-Ul-Haq HM, et al. Postnatal causes and severity of persistent pulmonary hypertension of newborn[J]. Pak J Med Sci, 2021, 37(5): 1387-1391. PMID: 34475917. PMCID: PMC8377898. DOI: 10.12669/pjms.37.5.2218.
- [19] 刘娟, 卢秀兰, 朱德胜, 等. 儿童百日咳临床特征及重症百日咳危险因素分析[J]. 中国小儿急救医学, 2022, 29(10): 796-802. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2022.10.008.
- [20] Şık 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. PMID: 32231450. PMCID: PMC7096560. DOI: 10.14744/TurkPediatriArs.2020.82435.
- [21] Paddock CD, Sanden GN, Cherry JD, et al. Pathology and pathogenesis of fatal *Bordetella pertussis* infection in infants[J]. Clin Infect Dis, 2008, 47(3): 328-338. PMID: 18558873. DOI: 10.1086/589753.
- [22] Scanlon K, Skerry C, Carbonetti N. Association of pertussis toxin with severe pertussis disease[J]. Toxins (Basel), 2019, 11(7): 373. PMID: 31252532. PMCID: PMC6669598. DOI: 10.3390/toxins11070373.
- [23] Liu Q, Tabrez S, Niekamp P, et al. Circadian-clock-controlled endocrine and cytokine signals regulate multipotential innate lymphoid cell progenitors in the bone marrow[J]. Cell Rep, 2024, 43(5): 114200. PMID: 38717905. PMCID: PMC11264331. DOI: 10.1016/j.celrep.2024.114200.
- [24] Romano MJ, Weber MD, Weisse ME, et al. Pertussis pneumonia,

- hypoxemia, hyperleukocytosis, and pulmonary hypertension: improvement in oxygenation after a double volume exchange transfusion[J]. *Pediatrics*, 2004, 114(2): e264-e266. PMID: 15286267. DOI: [10.1542/peds.114.2.e264](https://doi.org/10.1542/peds.114.2.e264).
- [25] 甘川, 吴小英, 许红梅, 等. 换血在儿童高白细胞血症百日咳患者治疗中的作用[J]. *临床儿科杂志*, 2020, 38(10): 721-725. DOI: [10.3969/j.issn.1000-3606.2020.10.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-3606.2020.10.001).
- [26] Tian SF, Wang HM, Deng JK. Fatal malignant pertussis with hyperleukocytosis in a Chinese infant: a case report and literature review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(17): e0549. PMID: 29703037. PMCID: PMC5944509. DOI: [10.1097/MD.00000000000010549](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010549).
- [27] Berger JT, Carcillo JA, Shanley TP, et al. Critical pertussis illness in children: a multicenter prospective cohort study[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2013, 14(4): 356-365. PMID: 23548960. PMCID: PMC3885763. DOI: [10.1097/PCC.0b013e31828a70fe](https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e31828a70fe).
- [28] Cookson MW, Kinsella JP. Inhaled nitric oxide in neonatal pulmonary hypertension[J]. *Clin Perinatol*, 2024, 51(1): 95-111. PMID: 38325949. PMCID: PMC10954355. DOI: [10.1016/j.clp.2023.11.001](https://doi.org/10.1016/j.clp.2023.11.001).
- [29] Palvo F, Fabro AT, Cervi MC, et al. Severe pertussis infection: a clinicopathological study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(48): e8823. PMID: 29310361. PMCID: PMC5728762. DOI: [10.1097/MD.00000000000008823](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008823).
- [30] 中华医学会感染病学分会儿科感染学组, 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. PMID: 38637166. DOI: [10.3760/cma.j.cn112137-20240124-00179](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20240124-00179).

(本文编辑: 王颖)

(版权所有©2024中国当代儿科杂志)