· 实验技术及其应用 ·

贵州省 36 株百日咳鲍特菌抗生素敏感性及分子分型研究

杨煊婕[1],刘淳婷[2],王铭[2],马青[2],李德育[2],韦小瑜[2],胡勇[1],李世军[1,2]
1. 贵州医科大学公共卫生与健康学院,环境污染与疾病监控教育部重点实验室,贵州 贵阳 561113;
2. 贵州省疾病预防控制中心

摘要:目的 了解贵州省百日咳鲍特菌(*Bordetella pertussis*,Bp)的抗生素敏感性及分子分型特征,为当地百日咳防控及治疗策略制定提供科学依据。**方法** 收集 2017 年至 2024 年贵州省分离并鉴定的 Bp 菌株,采用 E - test 法进行红霉素、阿奇霉素、克拉霉素等 10 种抗生素敏感性试验;基于二代全基因组测序技术进行耐药基因位点检测及多位点序列分型(Multilocus sequence typing, MLST);用 XbaI 内切酶进行脉冲场凝胶电泳(Pulsed field gel electrophoresis, PFGE)分子分型。**结果** 收集到的 36 株 Bp 菌株,对大环内酯类抗生素耐药率达 83.3%(30/36),耐药率从 2017 年的 40%(2/5)升至 2024 年的 100%(19/19),均携带 23S rRNA 基因 A2047G 突变;对复方新诺明敏感率为 58.3%(21/36);对头孢曲松、美罗培南、氨苄西林、环丙沙星、左氧氟沙星、庆大霉素敏感率为 100%(36/36);MLST 分型均为 ST - 2 型;PFGE 分型为 21 个型别、5 个聚类簇,2023—2024 年流行株主要集中于 C 簇,与早期菌株存在明显遗传差异。**结论** 贵州省 Bp 菌株呈现多态性 PFGE 型别,不同时期菌株存在遗传特征及大环内酯类抗生素敏感性差异,MLST 型别与疫苗株存在分子水平差异。

关键词:百日咳鲍特菌;抗生素敏感性;耐药基因;PFGE;MLST
中图分类号:R183.3 **文献标志码:**A **文章编号:**1003 - 8507(2025)24 - 4572 - 06
DOI:10.20043/j.cnki.MPM.202508314

Study on antimicrobial susceptibility and molecular typing of 36 strains of *Bordetella pertussis*, Guizhou

YANG Xuan - jie*, LIU Chun - ting, WANG Ming, MA Qing, LI De - yu, WEI Xiao - yu, HU Yong, LI Shi - jun
* *School of Public Health, the Key Laboratory of Environmental Pollution Monitoring and Disease Control, Ministry of Education, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou* 561113, *China*

Abstract: Objective To investigate the antimicrobial susceptibility and molecular characteristics of *Bordetella pertussis* (Bp) in Guizhou Province, in order to provide a scientific basis for pertussis prevention, control, and treatment strategy formulation. **Methods** Bp strains collected from Guizhou Province between 2017 and 2024 were isolated and identified, followed by antimicrobial susceptibility testing against 10 antibiotics, including erythromycin, azithromycin, and clarithromycin, using the E - test method. Based on next - generation sequencing, drug resistance gene locus detection and multilocus sequence typing (MLST) were performed. Pulsed field gel electrophoresis (PFGE) molecular typing was performed using the restriction enzyme XbaI. **Results** Of the 36 collected Bp strains, the resistance rate to macrolide antibiotics was 83.3% (30/36), increasing from 40% (2/5) in 2017 to 100% (19/19) in 2024. All resistant isolates harbored the A2047G mutation in the 23S rRNA gene. The susceptibility rate to Sulfamethoxazole - Trimethoprim was 58.3% (21/36), while all strains (100%, 36/36) were susceptible to ceftriaxone, meropenem, ampicillin, ciprofloxacin, levofloxacin, and gentamicin. Multilocus sequence typing (MLST) identified all isolates as sequence type 2 (ST - 2). Pulsed - field gel electrophoresis (PFGE) classified the strains into 21 pulsotypes and 5 clusters, with epidemic strains from 2023—2024 predominantly belonging to cluster C and exhibiting significant genetic divergence from earlier isolates. **Conclusion** Bp strains in Guizhou Province presents heterogeneous PFGE

基金项目:公共卫生人才培养支持项目(国疾控综人函[2024]122);贵州省微生物组与传染性疾病防控重点实验室(黔科合平台人才 - ZDSYS[2023]004);重要病原微生物的基础与应用研究(黔科合中引地[2025]024);贵州省卫生计生委科学技术基金项目(gzwjkj2018 - 1 - 068);基于 MCDA - LFB 技术的百日咳鲍特菌快速检测方法在百日咳病例诊断中的应用(贵州省疾病预防控制中心,编号:2023 - 11 技)
作者简介:杨煊婕(1999—),女,硕士在读,研究方向:百日咳分子流行病学研究
通信作者:李世军,E - mail:zjumedjun@163.com

profiles, varying over time in genetic features and macrolide sensitivity, and differing molecularly from vaccine strains.

Keywords: *Bordetella pertussis*; Antimicrobial susceptibility; Drug resistance gene; PFGE; MLST

百日咳是由百日咳鲍特菌(*Bordetella pertussis*, Bp)引起的一种古老的急性传染性呼吸道疾病,传染性强、全人群易感,以阵发性痉挛性咳嗽为典型症状,婴幼儿感染后易出现严重并发症甚至死亡[1]。尽管疫苗已广泛使用,但近年全球多地百日咳发病率显著上升,我国包括贵州省在内的报告病例数亦持续增加[2-4]。更值得关注的是,大环内酯类耐药百日咳鲍特菌在我国多省份流行率升高[5-7],增加了治疗难度、延长病程,并加剧耐药传播风险。

在百日咳鲍特菌的研究与防控中,分子分型技术是监控细菌群体分子变化的重要工具,多位点序列分型(Multilocus sequence typing, MLST)[8]基于管家基因的序列分析,适用于揭示菌株的遗传进化关系和种群结构;而脉冲场凝胶电泳(Pulsed field gel electrophoresis, PFGE)[9]通过酶切基因组 DNA 产生指纹图谱,具有较高的分辨力,常用于暴发调查和传播链追溯。

"百日咳重现"对公共卫生构成了新的挑战,中国百日咳行动计划(China Pertussis Initiative, CPI)建议加强百日咳监测以明确流行特征及传播模式[10]。然而,贵州省仍缺乏相应的病原菌耐药性及分子分型数据,本研究旨在分析贵州省近年百日咳流行株的抗生素敏感性及分子分型特征,为制定区域性精准防控策略及优化治疗方案提供本土数据。

1　材料与方法

1.1　菌株来源　本研究所用菌株为 2017—2024 年贵州省百日咳监测网络实验室成功分离鉴定的所有百日咳鲍特菌,原始样本鼻咽拭子采集自同时期报告的百日咳疑似病例及其密切接触者。

1.2　主要仪器与试剂耗材　荧光 PCR 仪(Applied Biosystems 7500)、麦氏比浊仪(梅里埃)、脉冲场凝胶电泳仪(Bio Rad)、凝胶成像分析仪(Bio Rad)、自动核酸提取仪(柏炬科技)、自动建库仪(MGISP-100);二代测序仪(华大基因 MGISEQ-2000RS)、木炭琼脂培养基(OXOID)、头孢氨苄(OXOID)、脱纤维羊血(北京宝特)、百日咳三重核酸检测试剂盒(深圳生科原)、MarkerλLadder(Bio Rad)、DNA 提取试剂盒(杭州柏熠科技有限公司)、MGIEasy 酶切 DNA 文库制备试剂套装(武汉华大智造科技有限公司);MGISEQ-2000RS 高通量测序试剂盒(武汉华大智造科技有限公司)、E-test 试纸(意大利飞驰公司)等。

1.3　抗生素敏感性试验　参考文献[11]方法,采用木炭血琼脂培养基、E-test 药敏试纸条对菌株进行抗生素敏感性试验,抗生素药物选取红霉素、克拉霉素、阿奇霉素、复方新诺明、头孢曲松、美罗培南、氨苄西林、环丙沙星、左氧氟沙星、庆大霉素,经 37℃孵育 96 h 后读取最低抑菌浓度(Minimal inhibitory concentration, MIC)。目前美国临床实验室标准协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)和欧洲药敏试验委员会(European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST)尚未提供百日咳鲍特菌的抗生素药物敏感性判定标准,因此参考文献[11]将大环内酯类抗生素(红霉素、克拉霉素和阿奇霉素)的耐药折点定为 32 mg/L,复方新诺明、头孢曲松、美罗培南、氨苄西林、环丙沙星、左氧氟沙星的敏感性判断折点参考 CLSI(2025)中流感嗜血杆菌标准,庆大霉素参考 CLSI(2025)中大肠杆菌标准(表 1)。质控菌株为肺炎链球菌 ATCC49619、大肠埃希菌 ATCC25922。

表 1　Bp 菌株抗生素敏感性判断折点(mg/L)

Table 1　Bp strains antimicrobial susceptibility judgment break point(mg/L)

抗生素	敏感	中介	耐药
复方新诺明	≤0.5/9.5	1/19 ~ 2/38	≥4/76
头孢曲松	≤2	-	-
美罗培南	≤0.5	-	-
氨苄西林	≤1	2	≥4
环丙沙星	≤1	-	-
左氧氟沙星	≤2	-	-
庆大霉素	≤2	4	≥8
大环内酯类	-	-	≥32

注:-,表示无相应的临床判断折点。

1.4　全基因组测序及分析　按照细菌基因组 DNA 提取试剂及测序仪等设备使用说明,提取 Bp 菌株基因组 DNA,采用 MGIEasy 酶切 DNA 文库制备试剂套装进行 DNA 片段化与接头连接、文库环化与消化、DNB 制备,获得待测基因组文库,利用二代测序平台华大基因 MGISEQ-2000RS 进行全基因组测序,获得 FastQ 格式的基因序列,使用 fastp[12]进行质控(含碱基质量、GC 含量评估)、adapter 修剪、碱基校正及 polyG/polyX 尾修剪,生成 clean reads 后采用 SPAdes 经 k-mer 优化参数从头组装为 contigs。将组装后的全基因组序列上传到 BIGSdb-Pasteur 数据库(https://bigsdb.pasteur.fr/),获得菌株的 MLST 型别;使用 abricate 组装后的 contig 进行耐药基因预测,耐药基因数据库为综合抗生素耐药性数据库

(https://card.mcmaster.ca)。利用 BLASTn 软件,将 Bp 菌株与 23S rRNA 基因标准序列(GenBank 序列号:X68323)进行比对[13]。

1.5 PFGE 参照文献[14]方法,选用 XbaI 内切酶进行 PFGE 分型,设置电泳液温度 14 ℃,电压 5.5 V/cm,脉冲时间为 5 ~ 21 s,电泳时长为 18 h。以 λ Ladder 图谱作为标准化参考,用于指示条带片段大小;通过 BioNumerics 软件,采用非加权组平均法(unweighted pair group method using arithmetic averages, UPGMA)方法进行聚类分析。

2 结 果

2.1 贵州省 2017—2024 年百日咳流行株基本特征 共分离到 Bp 菌株 36 株,分离地为贵阳(9 株)、安顺(11 株)、毕节(8 株)、六盘水(7 株)、黔南州(1 株);菌株携带者包括婴儿(17 例)、幼儿(4 例)、儿童(12 例)及成人(3 例);菌株分离时间覆盖 1 至 9 月,其中第三季度(7—9 月)为分离高峰期。

2.2 抗生素敏感性试验 36 株 Bp 菌株中,83.3%(30/36)对红霉素、克拉霉素和阿奇霉素等大环内酯类抗生素耐药,大环内酯类抗生素耐药率从 2017 年的 40%(2/5)升至 2024 年的 100%(19/19),耐药株(n = 30)MIC 均 >256 mg/L,而敏感株(n = 6)MIC 均 ≤0.064 mg/L。58.3%(21/36)对复方新诺明敏感,41.7%(15/36)对复方新诺明的敏感程度为中介;在 30 株耐大环内酯类抗生素的 Bp 菌株中,对复方新诺明敏感、中介的占比分别为 56.7%(17/30)、43.3%(13/30)。全部菌株对头孢曲松、美罗培南、氨苄西林、环丙沙星、左氧氟沙星、庆大霉素敏感,且 MIC 值波动在 0.023 ~ 1 mg/L(表 2,图 1)。

表 2 贵州省 Bp 菌株的抗生素敏感性实验结果[n(%)]

Table 2 The results of antimicrobial susceptibility test of Bp strains in Guizhou Province[n(%)]

抗生素	构成[n(%)]		
	敏感	中介	耐药
红霉素 E	6(16.70)	0(0.00)	30(83.30)
克拉霉素 CLR	6(16.70)	0(0.00)	30(83.30)
阿奇霉素 AZM	6(16.70)	0(0.00)	30(83.30)
复方新诺明 SXT	21(58.30)	15(41.70)	0(0.00)
头孢曲松 CRO	36(100.00)	0(0.00)	0(0.00)
美罗培南 MRP	36(100.00)	0(0.00)	0(0.00)
氨苄西林 AMP	36(100.00)	0(0.00)	0(0.00)
环丙沙星 CIP	36(100.00)	0(0.00)	0(0.00)
左氧氟沙星 LEV	36(100.00)	0(0.00)	0(0.00)
庆大霉素 CN	36(100.00)	0(0.00)	0(0.00)

2.3 耐药基因和突变位点检测 36 株 Bp 菌株的全基因组序列中均未检测到甲基化酶基因 *erm*;所有菌株均携带多种耐药基因,包括调控基因(cprR、golS、kdpE)、外排泵组件(MexB、MexC、MexD、MexI、MuxA、MuxC、OprM)、外膜蛋白(OpmB、OpmD)及物种特异性基因(Klebsiella_pneumoniae_KpnH、Pseudomonas_aeruginosa_soxR)等。30 株对大环内酯类抗生素耐药的 Bp 菌株均检出 23S rRNA 的 A2047G 突变,而所有对大环内酯类抗生素敏感的菌株,其 23S rRNA 中均未发现该突变。

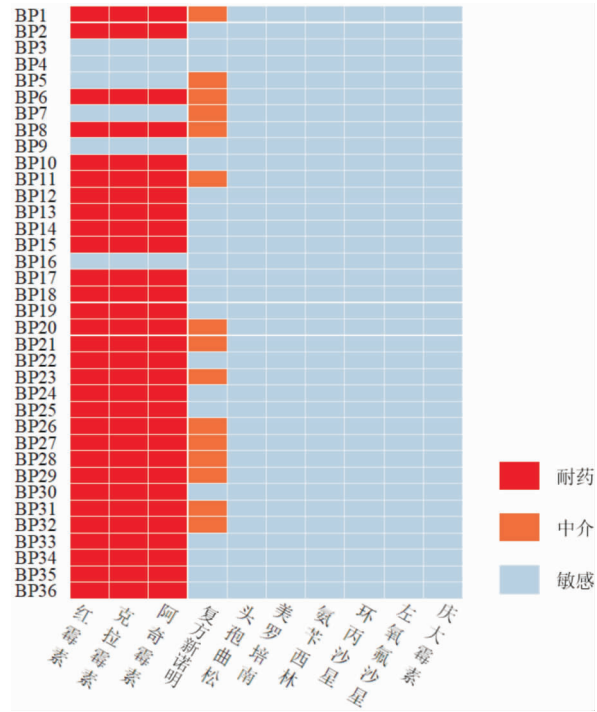


图 1 贵州省 Bp 菌株抗生素敏感性分析热图

Fig. 1 Heat map of antimicrobial susceptibility analysis of Bp strains in Guizhou Province

2.4 MLST 本研究中的 36 株 Bp 菌株经分型均属于 ST-2 型,其 7 个管家基因的等位基因型别为 *adk*-1、*fumC*-1、*glyA*-1、*tyrB*-3、*icd*-1、*pepA*-1 及 *pgm*-1。

2.5 PFGE 36 株 Bp 菌株被分为 21 个带型(图 2),其 Dice 相似性指数为 82% ~ 100.0%,将相似度在 90% 以上的作为一个聚类簇,则 36 株 Bp 可以分为 A、B、C、D、E 五个聚类簇。2017—2018 年的菌株大多分在 A、B、D、E 簇(除 BP3、BP7 外),而 2023—2024 年的菌株均在 C 簇,与 2017—2018 年的 PFGE 型别不一致。C 簇的优势带型为 BPX10 型(BP18、BP19、BP23、BP24、BP25、BP30、BP34)和 BPX11 型(BP3、BP22、BP27、BP28、BP29、BP31、BP32),除 BP3、BP7 外均为耐大环内酯类菌株;D 簇(BP4、BP5、BP9)菌株均对大环内酯类抗生素敏感。

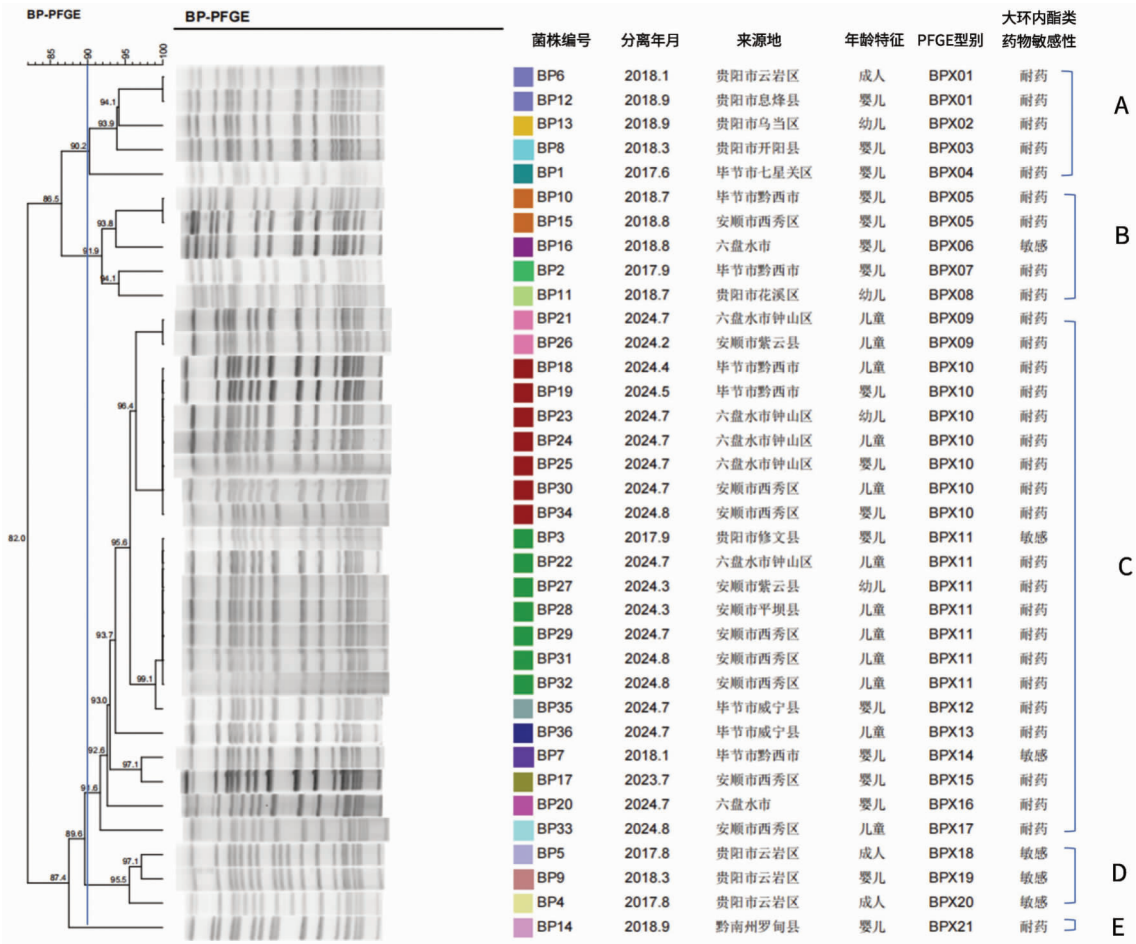


图 2　贵州省 Bp 菌株 XbaI 酶切结果

Fig. 2　XbaI digestion results of Bp strains in Guizhou province

3　讨　论

百日咳是威胁人类健康的主要传染病之一，也是 20 世纪 50 年代前儿童发病和死亡的主要原因[15]。2011 年以来耐大环内酯类百日咳鲍特菌（Macrolide - resistant *Bordetella pertussis*，MRBP）流行率居高不下[6,16-17]。《中国百日咳诊疗与预防指南》[18]虽仍将阿奇霉素等大环内酯类抗生素作为首选，但对于耐药或治疗无效病例，明确推荐复方磺胺甲噁唑作为 2 月龄以上儿童及成人的首选替代药物。本次研究结果显示贵州省 Bp 菌株对大环内酯类抗生素（红霉素、阿奇霉素、克拉霉素）耐药率达 83.3%，且有随时间耐药率增加的趋势，与近年来国内文献报道的百日咳鲍特菌对大环内酯类抗生素耐药性普遍升高的趋势一致[6,17,19]，也再次佐证我国百日咳诊疗方案适时更新的必然性。相关研究发现大环内酯类耐药性可能由两种机制引起[20]：23S rRNA 基因突变导致结构变化、获得红霉素耐药甲基化酶基因 *erm* 导致高水平的耐药。本次研究的 Bp 菌株中未发现 *erm* 基因存在，但在所有大环内酯类抗生素耐药株中均检出 23S rRNA 基因 A2047G 位点突变，与国内多地报道一致[6,11,21]，进一步印证 23S rRNA 基因 A2047G 位点突变可能是百日咳鲍特菌对大环内酯类抗生素产生耐药性的主要机制。本研究发现，58.3% 的 Bp 菌株对复方新诺明敏感，41.7% 为中介，这与国内外既往多数研究报道的 Bp 菌株对该药物敏感率为 100% 的结果存在明显差异[6,22]，值得注意的是，Cai 等[21] 2025 年发表的最新多中心研究也报告了类似趋势，其结果显示 48.0% 的分离株对复方新诺明敏感，52.0% 为中介。这一发现提示中国当前流行的 Bp 菌株对复方新诺明的敏感性可能正在下降，其机制可能与细菌基因组的演化或抗生素选择压力有关，值得进一步监测与研究。本研究中检出的复方新诺明中介株在不同年龄段人群均有分布，在 3 ~ 10 岁年龄组携带率最高，这可能与该年龄段人群的易发生呼吸道感染、易不规范使用抗生素等因素有关，需要引起重点关注。Bp 菌株对 β - 内酰胺类抗生素（氨苄西林、头孢曲松、美罗培南）、喹诺酮类抗生素（环丙沙星、左氧氟沙星）和

氨基糖苷类抗生素(庆大霉素)等其它非大环内酯类抗生素,表现出高度敏感性,MIC 值普遍较低(0.023 ~1 mg/L),提示此类药物对 Bp 菌株具有较强的抑制作用,可备选为治疗或预防性用药。

在百日咳的研究与防控中,分子分型技术是监控百日咳鲍特菌群体分子水平变化的重要工具,为了解其基因多态性及进化特征提供了关键支撑。本研究 MLST 分析结果显示,贵州 Bp 流行株(ST-2 型)与中国疫苗株 CS(ST-1 型)和国际疫苗株 TohamaI(ST-1 型)ST 型别不同,但与近年国内外流行的优势型别一致[6,23]。本次研究 PFGE 分型结果显示,36 株 Bp 菌株可分为 21 个带型,提示贵州 Bp 菌株呈现遗传多样性。在时间分布上,2017—2018 年菌株多分布于 A、B、D、E 簇,而 2023—2024 年菌株均集中于 C 簇,这一趋势与国内外多项研究报道的百日咳鲍特菌优势流行克隆发生演替的现象相一致[24-25]。在耐药特征上,C 簇中 2023—2024 年菌株(除 BP3、BP7 外)均为耐大环内酯类菌株,结合聚类簇基因型特征,反映出近期流行的耐大环内酯类 Bp 菌株,遗传背景已与早期菌株明显分化。提示贵州省 Bp 菌株流行型别已发生特征性演变,这一演变趋势可能与菌株传播动态、抗生素选择压力及宿主暴露环境变化密切相关。在传播优势上,C 簇中的 BPX11 亚型自 2017 年存续至 2024 年,说明 BPX11 亚型菌株的核心遗传特征高度稳定,其可成为优势流行株,能在人群中长期存续传播。在地区分布上,D 簇菌株均来自贵阳市某一区,相似度达 95.5%,提示该簇菌株或有共同传播链、起源。此外,亚型 BPX01 在 2018 年不同月份(BP6 于 1 月,BP12 于 9 月)均有检出,表明同一克隆株可在局部地区长期传播,其流行可能由隐性感染个体维持。这一发现提示贵州省百日咳鲍特菌流行亟需建立基于分子分型的耐药监测体系,推动临床经验性治疗策略调整,减少大环内酯类药物依赖;同时加强优势耐药克隆的时空动态追踪,及时阻断传播链。

本研究仍存在一定局限性:由于培养要求严苛,加之临床病例诊断普遍采用核酸检测法,基层实验室条件有限等诸多影响 Bp 菌株成功分离的因素存在,导致 Bp 菌株获取困难,因此本研究纳入菌株未覆盖全省,2019—2022 年新冠疫情期间菌株收集存在空白,导致监测时间连续性不足、研究结果代表性不够。今后将持续开展百日咳病原学监测,通过扩大样本量、开展多中心研究深入解析耐药机制及流行特征,加强对贵州省百日咳流行株的抗生素敏感性监测和分子流行病学研究,为贵州省百日咳临床治疗方案优化、耐药性监测及防控策略制定提供科学依据。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

[1] Mohamed YF, Manivannan K, Fernandez RC. Bordetella pertussis [J]. Trends in Microbiology, 2023, 31(11): 1192-1193.

[2] Sheng YP, Ma SJ, Zhou Q, et al. Pertussis resurgence: epidemiological trends, pathogenic mechanisms, and preventive strategies[J]. Frontiers in Immunology, 2025, 16: 1618883.

[3] 蔡路奎,李婧妍,姬秋彦,等. 2004-2019 年我国百日咳报告病例流行病学特征分析[J]. 预防医学情报杂志,2021,37(8):1036-1043.
Cai LK, Li JY, Ji QY, et al. Epidemiological characteristics of reported cases of pertussis in China from 2004 to 2019[J]. Journal of Preventive Medicine Information, 2021, 37(8): 1036-1043. (In Chinese)

[4] 穆秋玥,蒋凤. 2017—2019 年贵州省百日咳流行病学特征[J]. 中国疫苗和免疫,2021,27(1):70-73.
Mu QY, Jiang F. Epidemiological characteristics of pertussis in Guizhou province, 2017-2019[J]. Chinese Journal of Vaccines and Immunization, 2021, 27(1): 70-73. (In Chinese)

[5] He BH, Jia ZY, Zheng F, et al. Molecular characterization and antimicrobial susceptibility for 62 isolates of Bordetella pertussis from children[J]. Frontiers in Microbiology, 2024, 15: 1498638.

[6] 李振翠,马炜森,王安娜,等. 广东省两个地区 2021—2022 年百日咳鲍特菌分离株的抗菌药物敏感性和抗原基因型[J]. 中国疫苗和免疫 in 2021-2022,2023,29(5):498-502.
Li ZC, Ma WS, Wang AN, et al. Antimicrobial susceptibility and antigen genotypes of Bordetella pertussis strains isolated in two prefectures of Guangdong province in 2021-2022[J]. Chin. J. Vaccines Immun, 2023, 29(5): 498-502. (In Chinese)

[7] Ivaska L, Barkoff AM, Mertsola J, et al. Macrolide resistance in bordetella pertussis: current situation and future challenges[J]. ANTIBIOTICS-BASEL, 2022, 11(11): 1570.

[8] Van loo IHM, Heuvelman KJ, King AJ, et al. Multilocus sequence typing of Bordetella pertussis based on surface protein genes[J]. Journal of Clinical Microbiology, 2002, 40(6): 1994-2001.

[9] Mooi FR, Hallander H, Wirsing von König CH, et al. Epidemiological typing of Bordetella pertussis isolates: recommendations for a standard methodology[J]. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology, 2000, 19(3): 174-181.

[10] 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]. 中国疫苗和免疫,2021,27(3):317-327.
Zhong Hua Yu Fang Yi Xue Hui, Zhong Hua Yu Fang Yi Xue Hui Yi Miao Yu Mian Yi Fen Hui. Expert consensus on the China Pertussis Initiative [J]. Chinese Journal of Vaccines and Immunization, 2021, 27(3): 317-327. (In Chinese)

[11] 邱书香. 深圳市百日咳流行特征及百日咳鲍特菌耐药与基因组学分析[D]. 衡阳:南华大学,2024.
Qiu SX. Epidemiological characteristics of pertussis and resistance characteristics and genomic analysis of bordetella pertussis in Shenzhen[D]. Hengyang: University of South China, 2024. (In Chinese)

[12] Chen SF, Zhou YQ, Chen YR, et al. Fastp: an ultra-fast all-in-one FASTQ preprocessor[J]. Bioinformatics, 2018, 34(17): i884-i890.

[13] Lin XJ, Zou J, Yao KH, et al. Analysis of antibiotic sensitivity and resistance genes of Bordetella pertussis in Chinese children [J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(2): e24090.

(下转第 4590 页)

1999, 340(6): 448 – 454.
[17] Fleck A, Raines G, Hawker F, et al. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury[J]. Lancet, 1985, 1(8432): 781 – 784.
[18] Wang SY, Yang NS, Zhang H. Metabolic dysregulation of lymphocytes in autoimmune diseases[J]. Trends in Endocrinology and Metabolism, 2024, 35(7): 624 – 637.
[19] Firestein GS, Mcinnes IB. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. Immunity, 2017, 46(2): 183 – 196.
[20] Van der goes MC, Jacobs JW, Bijlsma JW. The value of glucocorticoid co – therapy in different rheumatic diseases – – positive and adverse effects[J]. Arthritis Research and Therapy, 2014, 16 Suppl 2(Suppl 2): S2.
[21] Miyara M, Ito Y, Sakaguchi S. TREG – cell therapies for autoimmune rheumatic diseases [J]. Nature Reviews Rheumatology, 2014, 10(9): 543 – 551.
[22] Pope JE, Choy EH. C – reactive protein and implications in rheumatoid arthritis and associated comorbidities[J]. Seminars in Arthritis and Rheumatism, 2021, 51(1): 219 – 229.
[23] Viatte S, Plant D, Raychaudhuri S. Genetics and epigenetics of rheumatoid arthritis[J]. Nature Reviews Rheumatology, 2013, 9(3): 141 – 153.
[24] Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Research, 2002, 4 Suppl 3(Suppl 3): S265 – S272.
[25] Alamanos y VPAI, prevalence of rheumatoid arthritis. Based on the 1987 American college of rheumatology criteria: a systematic review [J]. Seminars in Arthritis and Rheumatism, 2006, 36(3): 182 – 188.
[26] Frisell T, Hellgren K, Alfredsson L, et al. Familial aggregation of arthritis – related diseases in seropositive and seronegative rheumatoid arthritis: a register – based case – control study in Sweden[J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2016, 75(1): 183 – 189.
[27] Jiang X, Frisell T, Askling J, et al. To what extent is the familial risk of rheumatoid arthritis explained by established rheumatoid arthritis risk factors? [J]. Arthritis Rheumatol, 2015, 67(2): 352 – 362.
[28] Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, et al. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis[J]. Best Practice & Research. Clinical Rheumatology, 2017, 31(1): 3 – 18.
[29] Yip K, Navarro – Millán IR, Ethnic. And healthcare disparities in rheumatoid arthritis[J]. Current Opinion in Rheumatology, 2021, 33(2): 117 – 121.

收稿日期:2025-07-11

(上接第 4576 页)

[14] 刘淳婷,田慧,赵苏晔,等. 百日咳鲍特菌脉冲场凝胶电泳分子分型方法的优化和应用[J]. 中国疫苗和免疫,2022,28(3):282 – 287.
Liu CT, Tian H, Zhao SY, et al. Optimization and application of pulsed field gel electrophoresis molecular typing of Bordetella pertussis[J]. Chinese Journal of Vaccines and Immunization, 2022, 28(3): 282 – 287. (In Chinese)
[15] Domenech de Cellès M, Rohani P. Pertussis vaccines, epidemiology and evolution[J]. Nature Reviews Microbiology, 2024, 22(11): 722 – 735.
[16] Yang RL, Xu HM, Zhang ZZ, et al. Challenges and prospects in treating macrolide – resistant Bordetella pertussis in Chinese paediatric practice[J]. Journal of Infection, 2024, 89(1): 106185.
[17] Cai JH, Chen ML, Liu QY, et al. Domination of an emerging erythromycin – resistant ptxP3 Bordetella pertussis clone in Shanghai, China[J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2023, 62(1): 106835.
[18] 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.
Group PI, Children N, China Clinical Practice Guidelines Alliance Methodology Committee, et al. Guidelines for diagnosis and management and prevention of pertussis of China (2024 edition)[J]. National Medical Journal of China, 2024, 104(15): 1258 – 1279. (In Chinese)
[19] Fu P, Yan GF, Li YJ, et al. Pertussis upsurge, age shift and vaccine escape post – COVID – 19 caused by ptxP3 macrolide – resistant Bordetella pertussis MT28 clone in China[J]. Clinical Microbiology and Infection, 2024, 30(11): 1439 – 1446.
[20] Feng Y, Chiu CH, Heininger U, et al. Emerging macrolide resistance in Bordetella pertussis in mainland China: Findings and warning from the global pertussis initiative[J]. Lancet Reg Health West Pac, 2021, 8: 100098.
[21] Cai JH, Liu QY, Chen BQ, et al. Waning immunity, prevailing non – vaccine type ptxP3 and macrolide – resistant strains in the 2024 pertussis outbreak in China: a multicentre cross – sectional descriptive study[J]. The Lancet Regional Health – Western Pacific, 2025, 60: 101628.
[22] 吴小英. 百日咳鲍特菌临床分离株耐药性和疫苗抗原分子特征研究及百日咳临床特点分析[D]. 重庆:重庆医科大学,2023.
Wu XY. Antibiotic resistance and vaccine antigen molecular profiles of clinical bordetella pertussis isolates and clinical characteristics of pertussis[D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2023. (In Chinese)
[23] 贾肇一,郑飞,张洪斌,等. 2019—2020 年河北省百日咳鲍特菌分离株基因多样性分析[J]. 中国疫苗和免疫,2024,30(4):415 – 420.
Jia ZY, Zheng F, Zhang HB, et al. Genetic diversity of Bordetella pertussis strains isolated during 2019 – 2020 in Hebei province[J]. Chin. J. Vaccines Immun, 2024, 30(4): 415 – 420. (In Chinese)
[24] 张柳. 中国百日咳鲍特菌分离株的分子流行病学研究[D]. 石家庄:河北医科大学,2009.
Zhang L. Molecular characterization of Bordetella pertussis Isolates in China[D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2009. (In Chinese)
[25] Cassiday PK, Skoff TH, Jawahir S, et al. Changes in predominance of Pulsed – Field gel electrophoresis profiles of bordetella pertussis isolates, United States, 2000 – 2012[J]. Emerging Infectious Diseases, 2016, 22(3): 442 – 448.

收稿日期:2025-08-21