

## 标准·方案·指南

# 破伤风暴露后预防被动免疫制剂应用 专家共识

中国医学救援协会动物伤害救治分会 北京整合医学学会动物致伤与急性传染病防治分会

通信作者:王传林,北京大学人民医院急诊外科,北京 100044,Email:wangchuanlinvip@163.com;刘斯,北京大学第一医院急诊科,北京 100034,Email:docleo@pku.edu.cn

**【摘要】** 破伤风是因破伤风梭状芽孢杆菌通过皮肤或黏膜破口侵入人体,在厌氧环境中繁殖并产生痉挛毒素,引起的以骨骼肌持续强直性收缩和阵发性痉挛为特征的急性、特异性、中毒性疾病。破伤风暴露后主要采用清创、主动免疫和被动免疫进行预防,但国内外仍有预防处置后发病的情况。随着被动免疫制剂研发的进展,新的研究证据陆续出现,在清创和主动免疫的基础上,合理应用被动免疫制剂有可能进一步降低发病风险并减少不良反应的发生。中国医学救援协会动物伤害救治分会、北京整合医学学会动物致伤与急性传染病防治分会组织领域内专家,以国家卫生健康委《非新生儿破伤风诊疗规范(2024年版)》为基础,参考国内外相关规范、指南和共识,结合专家临床经验,撰写本共识。

**【关键词】** 破伤风; 暴露后预防; 被动免疫; 专家共识

**基金项目:** 中央高水平医院临床科研业务费(北京大学第一医院院内交叉研究专项)(2024IR10)

**实践指南注册:** 国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2025CN694)

## Expert consensus on the application of passive immune preparation for post-exposure prophylaxis against tetanus

Animal Injury Treatment Branch of China Association for Disaster and Emergency Rescue Medicine, Branch of Animal Injury and Acute Infectious Disease Prevention and Treatment of Beijing Society of Integrative Medicine

Corresponding authors: Wang Chuanlin, Emergency Surgery, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China, Email: wangchuanlinvip@163.com; Liu Si, Emergency Department, The First Affiliated Hospital to Peking University, Beijing 100034, China, Email: docleo@pku.edu.cn

**【Abstract】** Non-neonatal tetanus is an acute, specific and toxic disease characterized by persistent tonic contraction and paroxysmal spasms of skeletal muscles caused by Clostridium tetani invading the human body through skin or mucosal breaks, reproducing in an anaerobic environment and producing tetanospasmin. After tetanus exposure, debridement, active immunization and passive immunization are mainly used for prevention, but there were still cases of incidence after prevention. With the development of passive immune agents, new research evidence has emerged. On the basis of debridement and active immunization, rational use of passive immune agents may further reduce the risk of disease and the occurrence of adverse reactions. Based on the Standard for

**DOI:** 10.3760/cma.j.cn112338-20250807-00564

收稿日期 2025-08-07 本文编辑 王岚

引用格式:中国医学救援协会动物伤害救治分会,北京整合医学学会动物致伤与急性传染病防治分会.破伤风暴露后预防被动免疫制剂应用专家共识[J].中华流行病学杂志,2025,46(10):1731-1738. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20250807-00564.

Animal Injury Treatment Branch of China Association for Disaster and Emergency Rescue Medicine, Branch of Animal Injury and Acute Infectious Disease Prevention and Treatment of Beijing Society of Integrative Medicine. Expert consensus on the application of passive immune preparation for post-exposure prophylaxis against tetanus[J]. Chin J Epidemiol, 2025, 46(10):1731-1738. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20250807-00564.



Diagnosis and Treatment of Non-neonatal Tetanus (2024 edition) issued by National Health Commission of the People's Republic of China, experts in the field were organized by Animal Injury Treatment Branch of China Medical Rescue Association, and Animal Injury and Acute Infectious Disease Prevention Branch of Beijing Society of Integrative Medicine. This consensus was developed by referring to the guidelines and consensus, combined with the clinical experience of experts.

**[Key words]** Tetanus; Post-exposure prophylaxis; Passive immune; Expert consensus

**Fund program:** National High Level Hospital Clinical Research Funding (Interdepartmental Research Project of Peking University First Hospital) (2024IR10)

**Practice guideline registration:** Practice Guideline Registration for Transparency (PREPARE-2025CN694)

破伤风(tetanus)是因破伤风梭状芽孢杆菌通过皮肤或黏膜破口侵入人体,在厌氧环境中繁殖并产生痉挛毒素,引起的以骨骼肌持续强直性收缩和阵发性痉挛为特征的急性、特异性、中毒性疾病。重症患者可发生喉痉挛、窒息、肺部感染和器官功能衰竭,是一种极为严重的潜在致命性疾病。

国家卫生健康委《非新生儿破伤风诊疗规范(2024年版)》(国卫办医急函[2024]381号)指出,规范地预防破伤风是避免发病的有效手段,包括清创、破伤风风险分级、判断患者的免疫功能状态和使用破伤风免疫制剂。但是,即使规范地进行破伤风预防,国内外仍有预防处置后发病的情况,而且,使用被动免疫制剂的不良反应时有发生。为提高临床医师的认识,进一步降低破伤风发病风险并减少被动免疫制剂导致的不良反应发生,中国医学救援协会动物伤害救治分会、北京整合医学学会动物致伤与急性传染病防治分会组织领域内专家,以国家卫生健康委《非新生儿破伤风诊疗规范(2024年版)》为基础,参考国内外相关规范、指南和共识,结合专家临床经验,撰写本共识。

### 一、共识制定方法

1. 共识制定团队:本共识的制定团队由急诊、创伤、疾控等专业的专家组成。团队成员包括牵头专家、执笔专家、审阅专家及工作秘书。

2. 共识使用者及目标人群:本共识的使用者为各级医疗机构中从事破伤风预防处置的医务人员。

3. 临床问题的确定:依据牵头专家制定的共识撰写计划,在牵头专家指导下,系统检索国内外已发布的破伤风暴露后预防相关规范、指南及共识文献,结合国内临床实践现况及医师访谈结果,初步拟定破伤风暴露后预防相关临床问题。

采用改良 Delphi 法通过问卷评分进行临床问题重要性调研,对遗漏的重要问题进行补充完善,最终确立本共识拟解决的临床问题体系。

4. 证据检索与证据评价、分级:基于 PICO 原则(P:人群/患者,I:干预措施,C:对照/比较,O:结局指标)对纳入的临床问题进行结构化分析,综合运用自由词与主题词进行系统性文献检索。检索数据库包括 PubMed、Embase、Web of Science、Elsevier ScienceDirect、Cochrane Library、Springer、中国知网及万方数据知识服务平台,检索策略包含“tetanus”“prophylaxis”“passive immune”“immunoglobulin”“antitoxin”“monoclonal antibody”“破伤风”“预防”“被动免疫”“免疫球蛋白”“抗毒素”“单克隆抗体”等中英文关键词,检索时限为各数据库建库至 2025 年 5 月 18 日。纳入文献类型涵盖中英文系统评价、Meta 分析及原始临床研究。完成证据表整理后,采用 GRADE 方法进行证据质量分级(表 1)。

表 1 本共识采用的证据等级与推荐分级

证据等级与推荐分级	描述
<b>证据等级</b>	
A 级(高级)	非常确信估计的效应值接近真实值
B 级(中级)	对效应估计值准确性信心中等,估计值可能接近真实值,但仍存在二者不同的可能性
C 级(低或极低级)	对效应估计值的准确性信心有限,真实值可能与估计值大不相同;对效应估计值几乎没有信心,真实值很可能与估计值完全不相同,对效应值的任何估计都很不确定
<b>推荐分级</b>	
1 级(强)	明确利大于弊
2 级(一般)	可能利大于弊

5. 共识意见的形成:2025 年 6 月 28 日于山东省济南市召开线下专家论证会,审阅专家在执笔专家拟定的推荐意见初稿基础上,综合考量我国患者偏好与价值观,干预措施利弊,医疗可及性、公平性及临床适用性等要素,最终形成 10 条推荐意见。采用改良 Delphi 法对 117 位审阅专家进行两轮问卷调查,推荐意见强度判定标准:专家支持率 $\geq 90\%$ 为“强推荐”,70%~90% 为“一般推荐”。

6. 共识注册:本共识已在国际实践指南注册与

透明化平台注册,注册号为PREPARE-2025CN694。

## 二、破伤风暴露后预防总则

破伤风梭状芽孢杆菌在体内的厌氧环境中繁殖并产生、释放痉挛毒素,其抑制脊髓和脑干的突触释放抑制性传递介质,导致肌张力增高、痛性痉挛和广泛的自主神经功能障碍而发病<sup>[1]</sup>。《非新生儿破伤风诊疗规范(2024年版)》指出,外伤导致的破伤风低风险暴露为6 h内进行医疗处理的浅表伤口,且未接触泥土、人或动物粪便及哺乳动物唾液等污染物。低风险暴露的污染程度轻、不易形成厌氧环境且清创效果相对可靠。高风险暴露为符合下述条件之一:未在6 h内进行医疗处理;伤口接触泥土、人或动物粪便及哺乳动物唾液等污染物;穿刺伤、撕脱伤、挤压伤、火器伤、烧烫伤及冻伤;存在未去除的缺血或坏死组织,伤口内有未去除的异物,已有感染征象伤口等。高风险伤口污染相对重、易形成厌氧环境且清创难度相对高。破伤风梭状芽孢杆菌可通过皮肤或黏膜破口侵入人体,而非仅是狭义上的外伤伤口,所有存在患病风险的暴露均应进行必要的预防。

破伤风梭状芽孢杆菌的芽孢存活力强,在干燥的土壤和尘埃中可存活数年,在100 °C持续1 h才可被完全破坏,在6%的过氧化氢溶液中可存活24 h,在碘伏溶液中可存活3 h<sup>[2]</sup>。及时、规范的伤口冲洗、消毒和清创,可降低伤口内破伤风梭状芽孢杆菌的残留概率,从而降低发病率。伤口中如残留异物、坏死组织等,更易形成厌氧环境,适宜破伤风梭状芽孢杆菌生长,因此,在条件允许下应尽早并尽可能去除伤口内存留的异物及坏死组织。

破伤风的主动免疫是将含破伤风类毒素疫苗(tetanus toxoid-containing vaccine, TTCV)接种于人体产生获得性免疫力的一种预防措施,其作用是使人体产生可以灭活破伤风痉挛毒素致病作用的多克隆抗体。特点是起效慢,一般注射约2周后抗体才可能达到保护性水平。从未接受过TTCV免疫的患者应接种3剂才能获得足够高且持久的抗体水平。TTCV注射3剂后96%的患者抗体可维持保护水平以上达到13年<sup>[3]</sup>,72%的患者可维持保护达到25年<sup>[4]</sup>,目前主流观点认为TTCV全程接种的保护作用可维持至少5~10年。

破伤风的被动免疫制剂包括单克隆抗体(monoclonal antibody, mAB)、破伤风人免疫球蛋白(human tetanus immunoglobulin, HTIG)、马源F(ab')<sub>2</sub>、[equine anti-tetanus F(ab')<sub>2</sub>]、和马源破伤风抗毒素

(tetanus antitoxin, TAT),均为外源性的破伤风痉挛毒素抗体。注入人体吸收后获得保护力,用于破伤风暴露后的临时应急预防。对既往无TTCV全程免疫史的患者,虽然被动免疫制剂注射后相较于主动免疫产生保护效应快,但有效保护时间较主动免疫短。F(ab')<sub>2</sub>/TAT均是马源性抗体,在人体内的保护时间一般为10 d<sup>[5-6]</sup>,反复注射保护时间进一步缩短。HTIG是人源性抗体,保护时间为28 d<sup>[7-8]</sup>。破伤风的潜伏期多数为3~21 d,有3%的患者潜伏期超过30 d<sup>[9]</sup>。因此,对既往无TTCV全程免疫史的患者,在注射被动免疫制剂提供临时性保护的同时,应接种TTCV进行主动免疫以产生持久保护。

**推荐意见1:**皮肤或黏膜破损,均应警惕破伤风的发病风险。(证据等级:A级;推荐强度:强)

**推荐意见2:**破伤风的暴露后预防,均应进行皮肤或黏膜破口的冲洗、消毒和清创,并根据TTCV免疫史进行主动免疫及被动免疫预防。(证据等级:A级;推荐强度:强)

## 三、各类被动免疫制剂的作用特点及临床应用

虽然破伤风的潜伏期多数为3~21 d,有10%的患者潜伏期短于2 d,甚至短至1 d内<sup>[9]</sup>。被动免疫制剂注射后的吸收和起效速度,可能不足以在所有破伤风病例发病前起到充分的保护作用。2023年,一项总结了我国6 084例破伤风病例的研究发现,有2.17%的患者在发病前使用了被动免疫制剂<sup>[10]</sup>,但文中未详述该类患者注射的被动免疫制剂类型和用量。1964年Sherman<sup>[11]</sup>报告了8例外伤后注射了1 500 IU TAT后仍发病的破伤风病例。在一项纳入12例女性的研究中,注射HTIG 500 IU,分别于注射前、注射后30 h、48 h、4 d测定血清破伤风抗体滴度,在注射后48 h最高的滴度仅达到0.06 IU/ml,在注射后4 d最高滴度为0.12 IU/ml,所有时间点的最低滴度均为不足0.015 IU/ml<sup>[12]</sup>,因此,注射HTIG 500 IU所产生的保护及时性并不绝对可靠,该研究结果解释了破伤风暴露后注射被动免疫制剂仍有少数患者发病的可能原因。

1990年一项研究纳入36例通过抗体检测证实无TTCV基础免疫史的患者发现,44%的患者进行1剂TTCV注射在14 d内不能达到最低的抗体水平<sup>[13]</sup>。土耳其的一项研究发现,既往仅接种过1剂TTCV的破伤风患者与完全未接种的患者病死率差异无统计学意义<sup>[14]</sup>。因此,对无既往TTCV全程免疫史且潜伏期短的患者,仅通过接种TTCV而不使用被动免疫制剂可能难以实现有效预防。

HTIG 常规用量为 250 IU, 单次肌注。对破伤风患病风险高、预期潜伏期短的患者, 例如污染重、就诊延迟(如超过 24 h<sup>[15]</sup>)的患者, HTIG 用量考虑增加至 500 IU/次, 以加快产生保护的速度。F(ab')<sub>2</sub>/TAT 用量为 1 500~3 000 IU, 单次肌注(注射前应进行皮内试验, 皮内试验阴性方可肌内注射), 对伤口污染严重的患者, 应单次肌注 3 000 IU, 并在 F(ab')<sub>2</sub>/TAT 注射后 1 周再次注射以延长保护作用的持续时间<sup>[16]</sup>。但是, 即便如此应用上述被动免疫制剂, 仍不能可靠地在破伤风潜伏期内产生充足保护。

mAB 作为新型破伤风被动免疫制剂, 其注射后产生保护的速度更快。斯泰度塔单抗(一种新上市的 mAB)的临床研究发现, 其与肌注 HTIG 250 IU 相比产生保护显著更快, 可以在注射后 12 h 使 95.4% 的患者达到最低保护水平(HTIG 仅为 53.2%)<sup>[17]</sup>, 对预防短潜伏期的患者发病, 具有潜在优势。

**推荐意见 3:** 对破伤风风险高、预期潜伏期短的患者, 如果需要使用被动免疫制剂, 推荐优先选择 mAB 进行预防。(证据等级:A 级; 推荐强度:强)

**推荐意见 4:** 对破伤风风险高、预期潜伏期短的患者, 如果需要使用被动免疫制剂且 mAB 因各种原因不能使用, 则 HTIG 用量考虑增加至 500 IU; F(ab')<sub>2</sub>/TAT 用量考虑增加至 3 000 IU, 并在 F(ab')<sub>2</sub>/TAT 注射后 1 周再次进行注射。(证据等级: A 级; 推荐强度: 强)

免疫功能受损的患者可以安全使用破伤风被动免疫制剂<sup>[18]</sup>。

免疫功能轻度受损患者包括实体器官移植手术后使用常规抗排异药物的患者<sup>[19]</sup>、服用糖皮质激素和常规免疫抑制剂的患者<sup>[20-21]</sup>、慢性肾功能不全进行透析治疗的患者<sup>[22-23]</sup>、CD4 细胞计数≥300 个/ $\mu$ l 的艾滋病患者<sup>[24]</sup>, 该类人群接种 TTcv 后可产生保护水平的抗体, 但抗体滴度较正常人群衰减快。

免疫功能严重受损患者包括实体器官移植后使用抗 CD20 单克隆抗体的患者<sup>[19]</sup>、非实体肿瘤化疗患者<sup>[25-26]</sup>、CD4 细胞计数<300 个/ $\mu$ l 的艾滋病患者<sup>[24]</sup>, 该类人群接种 TTcv 后不一定能够产生保护水平的抗体。炎症性肠病的患者存在体液免疫功能缺陷, 接种 TTcv 效果可能不佳<sup>[27]</sup>。造血干细胞移植患者, 其既往免疫效果被“清空”<sup>[28-29]</sup>, 既往 TTcv 接种的记忆免疫消失, 可认为是无既往 TTcv 接种史患者。同样, 接受过脾切除的患者, 记忆 B

细胞显著减少, 既往 TTcv 的免疫效果会衰竭和丢失<sup>[30]</sup>。

酶联免疫吸附试验(ELISA)是破伤风抗体检测的常用方法。有研究发现 ELISA 法的可靠性需要关注。van Hoeven 等<sup>[31]</sup>通过测试指出不同品牌的 ELISA 试剂盒检测破伤风抗体滴度结果存在差异。疫苗接种使人体产生的抗体为多克隆抗体, 其中不同抗体的保护能力并不相同, 而 ELISA 法并不能准确区分这种能力的差异。Crone 和 Reder<sup>[32]</sup>报道的 3 例有既往 TTcv 免疫史的重症破伤风病例, 其中 1 例患者 ELISA 法提示具有足够的抗体滴度(0.2 IU/ml), 但是在小鼠体内毒素中和试验显示实际保护性抗体滴度<0.01 IU/ml。Simonsen 等<sup>[33]</sup>研究也提示, ELISA 法检测可能高估实际抗体水平和保护能力。

**推荐意见 5:** 免疫功能受损的患者, 尤其是免疫功能严重受损患者, 即使有 TTcv 全程免疫史, 在根据适应证加强接种 TTcv 的同时, 仍应考虑使用被动免疫制剂。(证据等级:B 级; 推荐强度:强)

**推荐意见 6:** 对 TTcv 接种后产生的破伤风抗体水平, 通过 ELISA 法检测有可能高估实际保护效力。(证据等级:A 级; 推荐强度:强)

除英国的指南外<sup>[34-35]</sup>, 其他国家和地区(包括我国)的指南均未推荐既往有全程 TTcv 免疫史的患者(除免疫功能受损人群)在破伤风暴露后仍使用破伤风被动免疫制剂。其原因为, 既往有全程 TTcv 免疫史的患者进行加强免疫后, 最早于 4 d 后可检测到抗体的升高<sup>[36]</sup>, 其产生保护的速度并不明显劣于 HTIG 的注射<sup>[12]</sup>。2016 年 Hammarlund 等<sup>[37]</sup>的研究发现, 接种 TTcv 后破伤风的抗体下降半衰期为 14 年, 即使不进行加强免疫, 95% 的人将在长达 72 年内保持破伤风抗体保护, 而且既往全程接种过 TTcv 的破伤风患者的疾病严重程度及病死率很低。

既往有全程 TTcv 免疫史的患者进行过加强免疫后, 也曾有破伤风发病的极端情况。Crone 和 Reder<sup>[32]</sup>报道 3 例重症破伤风的病例, 其中 1 例于 51 d 前进行过 TTcv 加强免疫、1 例 1 年前进行过 TTcv 加强免疫。

Karyoute 和 Badran<sup>[38]</sup>报道 1 例 3 个月前进行过 TTcv 加强免疫的儿童在烧伤后发生破伤风<sup>[38]</sup>。Luisto<sup>[39]</sup>报道 8 例曾在 10 年内进行过 TTcv 加强免疫的破伤风病例。

另有研究发现, 有 TTcv 基础免疫史的人群,

疫苗加强接种的抗体上升发生在第 6 d<sup>[40]</sup>。Porte 等<sup>[41]</sup>报道既往有 TTCV 免疫史但超过 10 年未进行加强免疫的人群,在加强免疫前与加强免疫后 4 d 抗体水平没有差异。Pryor 等<sup>[42]</sup>报道 1 例 29 岁有 TTCV 免疫史的多发伤患者,既往加强过 2 次 TTCV,体内抗体水平超过最低保护滴度 100 倍,但仍然发作全身型破伤风。丹麦一项纳入 502 例既往有全程 TTCV 免疫史的 10 岁儿童的研究发现,在疫苗加强接种前,有 36 名(7.17%)的儿童抗体水平不足最低保护滴度,这 36 名儿童进行加强接种后的抗体滴度中位数,低于加强前抗体滴度超过最低保护滴度的儿童(4.0 IU/ml vs. 10.0 IU/ml)<sup>[43]</sup>,提示对 TTCV 的免疫效果存在个体差异。另有研究发现,维生素 A 和维生素 D 缺乏等原因也会影响 TTCV 的免疫效果<sup>[44-45]</sup>。Smith 等提出,对伤口污染重、TTCV 接种超过 10 年的患者,仍建议给予 HTIG 注射<sup>[46]</sup>。

基于上述证据,并鉴于作为新型破伤风被动免疫制剂的 mAB(如斯泰度塔单抗)在注射后 12 h 使 95.4% 的患者达到最低保护水平<sup>[17]</sup>,在既往 TTCV 全程免疫但抗体水平已降低至保护水平以下的患者中起效速度可能优于 TTCV 加强免疫的起效速度,而且注射 mAB 对接种 TTCV 产生的免疫效果影响较小,因此提出推荐意见 7。

**推荐意见 7:** 对既往有全程 TTCV 免疫史的患者,如果末次 TTCV 接种已超过 10 年,且本次破伤风暴露风险高,权衡利弊后可以考虑在 TTCV 加强免疫的同时注射 mAB。(证据等级:B 级;推荐强度:一般)

#### 四、被动免疫制剂使用的注意事项

TAT 和 F(ab')<sub>2</sub> 均属于动物源血清制品,其通过健康马匹接种 TTCV,待体内产生高效价破伤风抗体后,抽取血浆纯化而成。因 TAT 和 F(ab')<sub>2</sub> 属于异种蛋白,需要重视其注射于人体导致的过敏反应。文献报道 TAT 注射过敏发生率 5%~30%,并有高达 1/10 000 的过敏致死率<sup>[47-48]</sup>,TAT 脱敏注射的过敏反应率 14.1%,脱敏注射的过敏性休克发生率 1.2%<sup>[49]</sup>,TAT 在皮试时也可能引发严重过敏反应<sup>[50]</sup>。有学者认为 TAT 导致不良反应产生的成本,已经超过了其价格便宜所节省的成本<sup>[51]</sup>。有研究发现药物的皮试虽然对发生过敏反应的判断有较高的特异性,但敏感性低<sup>[52]</sup>,TAT 和 F(ab')<sub>2</sub> 即使皮试阴性也不能完全避免注射后的过敏反应发生<sup>[53-54]</sup>。近来,采用免疫亲和层析法有望提高

F(ab')<sub>2</sub> 比活性并降低不良反应发生率<sup>[55-56]</sup>。

HTIG 是一种人源性血液制品,其通过健康供血浆者接种 TTCV,待体内产生高效价破伤风抗体后,抽取血浆纯化而成。虽然生产过程中经过严格检测并进行多种工艺的病原体灭活,但理论上仍存在传播某些已知和未知病原体的潜在风险,此风险在其说明书中有所表述。

以 HTIG 为代表的多克隆抗体与 TTCV 同时应用会对 TTCV 的免疫效果产生一定的抑制作用<sup>[57]</sup>,mAB 与 TTCV 同时应用对 TTCV 的抑制作用较 HTIG 轻微<sup>[58]</sup>。另一项研究发现,TTCV 的效果在接种后超过 4 周(超过 HTIG 半衰期)以及 50 岁以下的成年人不受同时注射 HTIG 250 IU 的影响,但在接种疫苗后 4 周内和 60 岁以上的人群中,疫苗的免疫效果受同时注射 HTIG 250 IU 的影响而减弱<sup>[59]</sup>。此外,以 HTIG 为代表的免疫球蛋白类药物在应用时,要考虑患者近期是否需要接种其他疫苗,通过查看疫苗的说明书判断是否需要推迟接种,或者选择不影响疫苗免疫作用的 mAB。

**推荐意见 8:** 需要应用破伤风被动免疫制剂时,首选 mAB,其次依次为 HTIG、F(ab')<sub>2</sub>、TAT。(证据等级:A 级;推荐强度:强)

**推荐意见 9:** 使用免疫球蛋白类被动免疫制剂前,应询问患者近期是否需要接种其他疫苗,判断其他疫苗接种是否需要推迟,或者选择 mAB 进行注射。(证据等级:B 级;推荐强度:强)

#### 五、疫苗犹豫人群的破伤风预防

虽然接种 TTCV 对破伤风暴露后预防的作用至关重要,但是临幊上存在应接种 TTCV 但因各种原因拒绝接种的情况,文献报道该类患者占比高达 26.78%<sup>[60]</sup>。对于该类患者,如果仅进行被动免疫制剂的注射,则面临被动免疫制剂保护作用消失后患者仍然发病的风险。斯泰度塔单抗的临床研究发现,其注射后 90 d 仍有 91.5% 的患者存在最低保护<sup>[17]</sup>,相较于 HTIG 可以更有效的覆盖破伤风的发病潜伏期,降低发病风险。因此,提出推荐意见 10。

**推荐意见 10:** 应接种 TTCV 但因各种原因未能接种的患者,如需使用被动免疫制剂,推荐使用 mAB 进行本次预防,并尽快完成 TTCV 接种。(证据等级:A 级;推荐强度:强)

破伤风预防需要起效更快、毒素灭活作用更强、保护更持久、对 TTCV 免疫效果抑制更小、更安全的被动免疫制剂。建议和鼓励相关机构开展破

伤风暴露后预防免疫程序或预防策略的研究。随着破伤风被动免疫制剂研发的进展和研究证据的不断涌现,从事破伤风预防的临床医务人员对被动免疫制剂的认识也需要不断更新,以进一步有效预防破伤风并避免不良反应的发生及相应损害。随着破伤风被动免疫制剂研发的进展,本共识将不定期更新。

**牵头专家:**王传林(北京大学人民医院)、刘斯(北京大学第一医院)

**执笔专家:**刘珵(北京大学第一医院)、李颖利(北京大学第一医院)

**工作秘书:**王洪波(北京大学第一医院)、龚文勇(重庆市第五人民医院)

**审阅专家(按姓氏笔画排序):**丁威威(东部战区总医院)、于圣会(成都市中西医结合医院)、于洪婕(贵州医科大学附属白云医院)、马林浩(同济大学附属上海市第四人民医院)、马磊(新疆医科大学第二附属医院)、王世军(福建中医药大学附属人民医院)、王永红(山西白求恩医院)、王永翔(甘肃省第二人民医院)、王传林(北京大学人民医院)、王志华(昆明医科大学第一附属医院)、王金领(广东医科大学附属第二医院)、王剑(沧州市中心医院)、王洪波(北京大学第一医院)、王瑞兰(上海交通大学医学院附属第一人民医院)、王鹏(西安高新医院)、毛成远(贵州医科大学附属金阳医院)、毛恩强(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、乌力吉吉日嘎(内蒙古民族大学附属医院)、邓哲(深圳市第二人民医院)、左利平(兰州市第一人民医院)、石凯(吉林大学第一医院)、卢熠(沈阳医学院附属第二医院)、叶胜(皖南医学院第二附属医院)、申波(铜仁市妇幼保健院)、代建能(云南省滇南中心医院)、兰频(温州医科大学附属第五医院)、吕望(温州市人民医院)、吕新军(中国疾病预防控制中心)、朱政纲(武汉市疾病预防控制中心)、任晓军(北京大学第一医院太原医院)、任鸿(重庆大学附属仁济医院)、刘汉(安徽省宿松县人民医院)、刘明法(内蒙古自治区人民医院)、刘佳阳(北京大学人民医院)、刘晋宏(长春市中心医院)、刘珵(北京大学第一医院)、刘斯(北京大学第一医院)、刘寒松(郑州市中心医院)、孙飞(广元市第一人民医院)、孙学成(潍坊市人民医院)、孙俊峰(滨州市人民医院)、孙晨(华中科技大学同济医学院附属武汉金银潭医院)、李文(武汉大学人民医院)、李阳(陆军军医大学大坪医院)、李树贵(晋中市第一人民医院)、李勇(沧州市中心医院)、李晓莉(喀什地区第一人民医院)、李铁刚(中国医科大学附属盛京医院)、李颖利(北京大学第一医院)、李燕(山西医科大学第二医院)、杨叶(包头医学院第一附属医院)、杨初蔚(大连医科大学附属第二医院)、杨树青(重庆大学附属中心医院)、吴友涛(济宁市第二人民医院)、余阳(武汉市第六医院)、余涛(中山大学孙逸仙纪念医院)、邹建平(张家口市第一医院)、汪友平(广州医科大学附属脑科医院)、汪涛(江西省胸科医院)、张义胜(皖南医学院第一附属医院)、张可(甘肃省人民医院)、张齐龙(江西省胸科医院)、张晋(个旧市人民医院)、陈先强(福建医科大学附属协和医院)、陈庆军(首都医科大学附属北京朝阳医院)、陈泳祥(广东省人民医院南海医院)、陈治国(承德市中心医院)、陈建福(云南省大理市第一人民医院)、陈盛奎(广西中医药大学附属瑞康医院)、陈清华(益阳市人民医院)、苗冬滨(哈尔滨市第四医院)、林才(惠州市第一人民医院)、林可(重庆医科大学附属大学城医院)、林起庆(右江民族医学院附属医院)、昌继龙(云南省文山壮族苗族自治州人民医院)、易先武(宜宾市第一人民医院)、

罗勇(南华大学附属第二医院)、邵涛(保定市第一中心医院)、周天恩(佛山市第一人民医院)、周晓燕(河北省沧州中西医结合医院)、周德华(呼和浩特市第一医院)、庞鸿垠(吉林省四平市中心人民医院)、郑杨新(广州开发区医院)、郑祥德(四川省达州市中心医院)、宗建春(重庆医科大学附属第二医院)、郎良军(宁波大学附属阳明医院)、项涛(成都市第三人民医院)、赵军(皖南医学院第一附属医院)、赵运果(河北省邯郸市中心医院)、赵明(云南省曲靖中心医院)、胡轶虹(吉林省人民医院)、柳少光(甘肃省人民医院急诊科)、段强(银川市第一人民医院)、逢金满(济南市第三人民医院)、徐文达(南昌市人民医院)、殷文武(中国疾病预防控制中心)、高云水(岳阳市中医医院)、郭伟(广州医科大学附属第一医院)、郭涛(北京大学第一医院)、唐映利(兵器工业总医院)、黄明(南昌大学第一附属医院高新分院)、曹荣格(中国科学技术大学附属第一医院)、龚文勇(重庆大学附属仁济医院)、康海燕(石家庄市第五医院)、康新(南方医科大学第五附属医院)、梁子敬(广州医科大学附属第一医院)、梁庆(广州医科大学附属第一医院)、彭鹏(新疆医科大学第一附属医院)、韩小彤(湖南省人民医院)、曾昭(梧州市中医院)、谢扬(汕头大学医学院第二附属医院)、谢伟山(东莞市厚街医院)、雷军(重庆大学附属中心医院)、蔺秋麋(西安市长安区医院)、潘学坤(云南省第一人民医院)、薛乔升(青岛市第八人民医院东院)、穆叶赛·尼加提(新疆维吾尔自治区人民医院)

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突(未接受过商业组织的经费支持)

## 参 考 文 献

- [1] Megighian A, Pirazzini M, Fabris F, et al. Tetanus and tetanus neurotoxin: From peripheral uptake to central nervous tissue targets[J]. *J Neurochem*, 2021, 158(6): 1244-1253. DOI:10.1111/jnc.15330.
- [2] Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM, et al. Plotkin's Vaccines[M]. Amsterdam:Elsevier,2023.
- [3] Scheibel I, Bentzon MW, Christensen PE, et al. Duration of immunity to diphtheria and tetanus after active immunization[J]. *Acta Pathol Microbiol Scand*, 1966, 67(3):380-392. DOI:10.1111/apm.1966.67.3.380.
- [4] Simonsen O, Badsberg JH, Kjeldsen K, et al. The fall-off in serum concentration of tetanus antitoxin after primary and booster vaccination[J]. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand C*, 1986, 94(2): 77-82. DOI: 10.1111/j.1699-0463.1986.tb02093.x.
- [5] Pietsch M, Töre S, Schütt KH. Effect of administration of blood products on the course of tetanus antibody concentration in immuno-incompetent patients[J]. *Infusionsther Transfusionsmed*, 1996, 23(1):25-28.
- [6] Smolens J, Vogt AB, Crawford MN, et al. The persistence in the human circulation of horse and human tetanus antitoxins[J]. *J Pediatrics*, 1961, 59(6): 899-902. DOI: 10.1016/s0022-3476(61)80320-x.
- [7] Ogutu B, Ali A, Andrews N, et al. The half-life of maternal transplacental antibodies against diphtheria, tetanus, and pertussis in infants: an individual participant data meta-analysis[J]. *Vaccine*, 2022, 40(3): 450-458. DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.12.007.
- [8] Healy CM, RENCH MA, Swaim LS, et al. Kinetics of maternal pertussis-specific antibodies in infants of mothers vaccinated with tetanus, diphtheria and acellular pertussis (Tdap) during pregnancy[J]. *Vaccine*, 2020, 38(37):5955-5961. DOI:10.1016/j.vaccine.2020.06.050.

- [9] Srivastava PBK, Chen J, Kretsinger K, et al. Trends in tetanus epidemiology in the United States, 1972-2001. Presented at: 39<sup>th</sup> National Immunization Conference, 2005[EB/OL]. (2005-03-22) [2025-05-05]. [http://cdc.confex.com/cdc/nic2005/techprogram/paper\\_7813.htm](http://cdc.confex.com/cdc/nic2005/techprogram/paper_7813.htm).
- [10] Gou Y, Li SM, Zhang JF, et al. 6 084 Cases of Adult Tetanus from China: A Literature Analysis[J]. Infect Drug Resist, 2023, 16:2007-2018. DOI:10.2147/IDR.S404747.
- [11] Sherman RT. Tetanus after antitoxin prophylaxis. Report of six cases[J]. Am J Surg, 1964, 108(1): 36-40. DOI: 10.1016/0002-9610(64)90076-5.
- [12] Wahlberg T, Leibl H, Brauner A, et al. Tetanus antibody levels of female volunteers after injection with solvent/detergent-treated human tetanus immunoglobulin (Tetabulin S/D) [J]. Vox Sang, 2001, 80(3): 159-161. DOI: 10.1046/j.1423-0410.2001.00027.x.
- [13] Gareau AB, Eby RJ, McLellan BA, et al. Tetanus immunization status and immunologic response to a booster in an emergency department geriatric population [J]. Ann Emerg Med, 1990, 19(12): 1377-1382. DOI: 10.1016/0196-0644(05)82601-0.
- [14] Saltoglu N, Tasova Y, Midikli D, et al. Prognostic factors affecting deaths from adult tetanus[J]. Clin Microbiol Infect, 2004, 10(3): 229-233. DOI: 10.1111/j.1198-743x.2004.00767.x.
- [15] Department of Health and Aged Care of Australian Government. People with uncertain vaccination history and a tetanus-prone wound are recommended to receive tetanus-toxoid vaccine and tetanus immunoglobulin (2023) [EB/OL]. (2023-06-30) [2025-05-05]. <https://immunisationhandbook.health.gov.au/recommendations/people-with-uncertain-vaccination-history-and-a-tetanus-prone-wound-are-recommended-to-receive-tetanus-toxoid-vaccine-and-tetanus-immunoglobulin>.
- [16] 陈孝平.外科学(第10版)[M].北京:人民卫生出版社,2024.
- Cheng XP. Surgery (10<sup>th</sup> edition) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2024.
- [17] Wang W, Wang C. Recombinant monoclonal antibody siltartoxatug versus plasma-derived human tetanus immunoglobulin for tetanus: a randomized, double-blind, active-controlled, phase 3 trial[J]. Nat Med, 2025, 31(8): 2673-2681. DOI:10.1038/s41591-025-03791-8.
- [18] Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): use of vaccines and immune globulins for persons with altered immunocompetence[J]. MMWR Recomm Rep, 1993, 42(RR-4):1-18.
- [19] Eckerle I, Rosenberger KD, Zwahlen M, et al. Serologic vaccination response after solid organ transplantation: a systematic review[J]. PLoS One, 2013, 8(2):e56974. DOI: 10.1371/journal.pone.0056974.
- [20] Pedrazzi C, Ghio L, Balloni A, et al. Duration of immunity to diphtheria and tetanus in young kidney transplant patients[J]. Pediatr Transplant, 1999, 3(2):109-114. DOI: 10.1034/j.1399-3046.1999.00013.x.
- [21] Heijstek MW, van Gageldonk PG, Berbers GA, et al. Differences in persistence of measles, mumps, rubella, diphtheria and tetanus antibodies between children with rheumatic disease and healthy controls: a retrospective cross-sectional study[J]. Ann Rheum Dis, 2012, 71(6): 948-954. DOI:10.1136/annrheumdis-2011-200637.
- [22] Enke BU, Bökenkamp A, Offner G, et al. Response to diphtheria and tetanus booster vaccination in pediatric renal transplant recipients[J]. Transplantation, 1997, 64(2): 237-241. DOI: 10.1097/00007890-199707270-00010.
- [23] Guerin A, Buisson Y, Nutini MT, et al. Response to vaccination against tetanus in chronic haemodialysed patients[J]. Nephrol Dial Transplant, 1992, 7(4):323-326. DOI:10.1093/oxfordjournals.ndt.a092136.
- [24] Kroon FP, van Dissel JT, Labadie J, et al. Antibody response to diphtheria, tetanus, and poliomyelitis vaccines in relation to the number of CD4<sup>+</sup> T lymphocytes in adults infected with human immunodeficiency virus[J]. Clin Infect Dis, 1995, 21(5): 1197-1203. DOI: 10.1093/clinids/21.5.1197.
- [25] Januszkiewicz-Lewandowska D, Gowin E, Bocian J, et al. Vaccine-Derived Immunity in Children With Cancer-Analysis of Anti-Tetanus and Anti-Diphtheria Antibodies Changes after Completion of Antineoplastic Therapy[J]. Pediatr Blood Cancer, 2015, 62(12): 2108-2113. DOI:10.1002/pbc.25685.
- [26] Alavi S, Rashidi A, Arzaniyan MT, et al. Humoral immunity against hepatitis B, tetanus, and diphtheria following chemotherapy for hematologic malignancies:a report and review of literature[J]. Pediatr Hematol Oncol, 2010, 27(3):188-194. DOI:10.3109/08880011003602141.
- [27] Stevens R, Oliver M, Brogan M, et al. Defective generation of tetanus-specific antibody-producing B cells after in vivo immunization of Crohn's disease and ulcerative colitis patients[J]. Gastroenterology, 1985, 88(6): 1860-1866. DOI:10.1016/0016-5085(85)90011-3.
- [28] Škovránková J, Petrás M. Persistence of humoral immunity to tetanus and diphtheria in hematopoietic stem cell transplant recipients after post-transplant immunization[J]. Pediatr Blood Cancer, 2012, 59(5): p. 908-913. DOI:10.1002/pbc.24186.
- [29] Hammarström V, Pauksen K, Björkstrand B, et al. Tetanus immunity in autologous bone marrow and blood stem cell transplant recipients[J]. Bone Marrow Transplant, 1998, 22(1):67-71. DOI:10.1038/sj.bmt.1701289.
- [30] Rosado MM, Gesualdo F, Marcellini V, et al. Preserved antibody levels and loss of memory B cells against pneumococcus and tetanus after splenectomy: Tailoring better vaccination strategies[J]. Eur J Immunol, 2013, 43(10):2659-2670. DOI:10.1002/eji.201343577.
- [31] van Hoeven KH, Dale C, Foster P, et al. Comparison of three enzyme-linked immunosorbent assays for detection of immunoglobulin G antibodies to tetanus toxoid with reference standards and the impact on clinical practice[J]. Clin Vaccine Immunol, 2008, 15(12):1751-1754. DOI: 10.1128/CVI.00254-08.
- [32] Crone NE, Reder AT. Severe tetanus in immunized patients with high anti-tetanus titers[J]. Neurology, 1992, 42(4):761-764. DOI:10.1212/wnl.42.4.761.
- [33] Simonsen O, Schou C, Heron I. Modification of the ELISA for the estimation of tetanus antitoxin in human sera[J]. J Biol Stand, 1987, 15(2): 143-157. DOI: 10.1016/0092-1157(87)90037-0.
- [34] UK Health Security Agency. Guidance on the management of suspected tetanus cases and the assessment and management of tetanus-prone wounds (2024) [EB/OL]. (2024-03-15) [2025-05-15]. <https://www.gov.uk/government/publications/tetanus-advice-for-health-professionals/guidance-on-the-management-of-suspected-tetanus-cases-and-the-assessment-and-management-of>

- tetanus-prone-wounds.
- [35] Bracebridge S, Crowcroft N, White J. Tetanus immunisation policy in England and Wales--an overview of the literature[J]. Commun Dis Public Health, 2004, 7(4): 283-286.
- [36] Simonsen O, Klaerke M, Jensen JE, et al. Revaccination against tetanus 17 to 20 years after primary vaccination: Kinetics of antibody response[J]. J Trauma, 1987, 27(12): 1358-1361. DOI:10.1097/00005373-198712000-00007.
- [37] Hammarlund E, Thomas A, Poore EA, et al. Durability of Vaccine-Induced Immunity Against Tetanus and Diphtheria Toxins: A Cross-sectional Analysis[J]. Clin Infect Dis, 2016, 62(9): 1111-1118. DOI: 10.1093/cid/ciw066.
- [38] Karyoute SM, Badran IZ. Tetanus following a burn injury [J]. Burns, 1988, 14(3): 241-243. DOI: 10.1016/0305-4179(88)90048-4.
- [39] Luisto M. Epidemiology of tetanus in Finland from 1969 to 1985[J]. Scand J Infect Dis, 1989, 21(6): 655-663. DOI: 10.3109/00365548909021694.
- [40] Forrat R, Dumas R, Seiberling M, et al. Evaluation of the safety and pharmacokinetic profile of a new, pasteurized, human tetanus immunoglobulin administered as sham, postexposure prophylaxis of tetanus[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1998, 42(2): 298-305. DOI: 10.1128/AAC.42.2.298.
- [41] Porter JD, Perkin MA, Corbel MJ, et al. Lack of early antitoxin response to tetanus booster[J]. Vaccine, 1992, 10(5):334-336. DOI:10.1016/0264-410x(92)90373-r.
- [42] Pryor T, Onarecker C, Coniglione T. Elevated antitoxin titers in a man with generalized tetanus[J]. J Fam Pract, 1997, 44(3):299-303.
- [43] Trollfors B, Knutsson N, Taranger J, et al. Diphtheria, tetanus and pertussis antibodies in 10-year-old children before and after a booster dose of three toxoids: Implications for the timing of a booster dose[J]. Eur J Pediatr, 2006, 165(1): 14-18. DOI: 10.1007/s00431-005-1763-3.
- [44] Semba RD, Muhilal, Scott AL, et al. Depressed immune response to tetanus in children with vitamin A deficiency [J]. J Nutr, 1992, 122(1): 101-107. DOI: 10.1093/jn/122.1.101.
- [45] Heine G, Drozdenko G, Lahl A, et al. Efficient tetanus toxoid immunization on vitamin D supplementation[J]. Eur J Clin Nutr, 2011, 65(3):329-334. DOI:10.1038/ejcn.2010.276.
- [46] Laurence DR, Evans DG, Smith JW. Prevention of tetanus in the wounded [J]. Br Med J, 1975, 3(5981):453-455. DOI: 10.1136/bmj.3.5981.453.
- [47] Stiehm ER. Standard and special human immune serum globulins as therapeutic agents[J]. Pediatrics, 1979, 63(2): 301-319.
- [48] 罗时定. 人破伤风免疫球蛋白及其应用[J]. 中华急诊医学杂志, 2002, 11(4): 285-286. DOI: 10.3760/j.issn: 1671-0282.2002.04.041.
- Luo SD. Human Tetanus Immunoglobulin and Its Application[J]. Chin J Emerg Med, 2002, 11(4): 285-286. DOI:10.3760/j.issn:1671-0282.2002.04.041.
- [49] 佟孝杰, 罗银秋. 脱敏注射破伤风抗毒素的风险与人破伤风免疫球蛋白的应用[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2009, 30(18):2336. DOI:10.3969/j.issn.1002-1256.2009.18.077.
- Tong XJ, Luo YQ. The risk of desensitization injection of tetanus antitoxin and the application of human tetanus immunoglobulin[J]. J Qiqihar Med College, 2009, 30(18): 2336. DOI:10.3969/j.issn.1002-1256.2009.18.077.
- [50] Reisman RE, Arbesman CE, Rose NR. Anaphylactoid Reaction Following an Intradermal Test of Tetanus Antitoxin[J]. Ann Intern Med, 1963, 59: 883-886. DOI: 10.7326/0003-4819-59-6-883.
- [51] Perey BJ. Progress in tetanus prophylaxis: the advent of human antitoxin[J]. Can Med Assoc J, 1966, 94(9): 437-441.
- [52] Saff RR. Skin testing as a biomarker in drug allergy[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2023, 130(2): 161-168. DOI:10.1016/j.anai.2022.10.006.
- [53] 仇秋菊, 宾文凯. 马血清破伤风抗毒素与马破伤风免疫球蛋白F(ab')<sub>2</sub>过敏反应比较[J]. 蛇志, 2015(3):263-265.DOI: 10.3969/j.issn.1001-5639.2015.03.010.
- Qiu QJ, Bin WK. Comparison of allergic reaction between horse serum tetanus antitoxin and horse tetanus immunoglobulin F (ab')<sub>2</sub>[J]. J Snake, 2015(3): 263-265. DOI:10.3969/j.issn.1001-5639.2015.03.010.
- [54] 康莉, 刘艳, 郑云燕, 等. 马血清破伤风抗毒素与马破伤风免疫球蛋白F(ab')<sub>2</sub>引起的皮肤迟发型变态反应临床分析[J]. 中华皮肤科杂志, 2021, 54(3): 226-228. DOI: 10.35541/cjd.20201207.
- Kang L, Liu Y, Zheng YY, et al. Clinical analysis of delayed type hypersensitivity caused by horse serum tetanus antitoxin and horse tetanus immunoglobulin F (ab')<sub>2</sub>[J]. Chin J Dermatol, 2021, 54(3):226-228. DOI: 10.35541/cjd.20201207.
- [55] Gao X, Liu J, Xu K, et al. Immunoaffinity chromatography for the preparation of equine tetanus immunoglobulin F(ab')<sub>2</sub> for enhanced safety and efficacy[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2025, 1259. DOI: 10.1016/j.jchromb.2025.124591.
- [56] Xue JZ, Hai LL, Da YD, et al. Functional and proteomic comparison of different techniques to produce equine anti-tetanus immunoglobulin F(ab')<sub>2</sub> fragments[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2018, 1092:29-39. DOI:10.1016/j.jchromb.2018.05.041.
- [57] Dal-Ré R, Gil A, González A. Does tetanus immune globulin interfere with the immune response to simultaneous administration of tetanus-diphtheria vaccine? A comparative clinical trial in adults[J]. J Clin Pharmacol, 1995, 35(4): 420-425. DOI: 10.1002/j.1552-4604.1995.tb04083.x.
- [58] Liu X, Wang C, Liang Z, et al. A Recombinant Native Human Anti-Tetanus Monoclonal Antibody Versus Human Tetanus Immunoglobulin for Passive Immunization Against Tetanus: A Double-Blind, Randomized, Phase 3 Trial[J]. Annals of Emergency Medicine, 2024, 84(4):S94. DOI:10.1016/j.annemergmed.2024.08.206.
- [59] Shin J, Kim J, Song K. Influences on formation of tetanus antibody after simultaneous injection of tetanus immunoglobulin with tetanus vaccine[J]. J Korean Med Sci , 2012, 27(8): 934-938. DOI: 10.3346/jkms.2012.27.8.934
- [60] Chen X, Zhang MJ, Zhao Y, et al. Current Status and Factors of Vaccine Hesitancy in Tetanus Vaccination Among Traumatic Patients - China, 2024[J]. China CDC Wkly, 2025, 7(13): 441-448. DOI: 10.46234/ccdcw 2025.071.