

# 成人破伤风急诊预防及诊疗专家共识



扫码阅读

中国医师协会急诊医师分会, 中国人民解放军急救医学专业委员会, 北京急诊医学学会, 中国急诊专科医联体, 中国医师协会急诊医师分会急诊外科专业委员会

执笔人: 张 炜, 中国人民解放军东部战区总医院, E-mail: artzer@126.com。

通信作者: 聂时南, 中国人民解放军东部战区总医院, E-mail: shn\_nie@sina.com; 赵晓东, 中国人民解放军总医院第四医学中心, E-mail: zxd63715@126.com; 于学忠, 北京协和医院, E-mail: yxz@medmail.com.cn。

[关键词] 破伤风; 潜伏期; 主动免疫; 被动免疫; 免疫力

doi:10.3969/j.issn.1002-1949.2018.12.001

破伤风是由经皮肤或黏膜侵入人体的破伤风梭菌(*Clostridium tetani*)分泌的神经毒素引起,其临床特征是肌肉痉挛,随着病情进展,轻微的刺激也有可能诱发全身强直性发作,从而导致各种并发症,甚至引起死亡,是一种特异性感染。我国早在西汉时期的《五十二病方》中就有关于破伤风的记载<sup>[1]</sup>。

2016 全球疾病负担研究的数据显示,2016 年全球因破伤风导致的全年龄伤残调整寿命年(disability-adjusted life-years, DALYs)为 236 万,较 1990 年降低了 90.5%<sup>[2]</sup>。WHO 认为 2010 年新生儿因破伤风导致的病死率较 1980 年降低了 93%<sup>[3]</sup>。但对于发展中国家而言,破伤风是需要重视的问题。我国破伤风的发病率虽不明确,但时有发生,创伤后破伤风的预防仍存在破伤风类毒素(tetanus toxoid, TT)、抗毒素使用不当和主动免疫重视不够的情况,对破伤风的治疗亦不够规范。

为规范临床诊疗行为,提高破伤风预防及诊治水平,破伤风共识专家组参照国际国内的指南、规范和文献,结合国内的具体情况,达成本共识,为急诊医师规范预防及诊治破伤风提供基本的指导,具体实施时应注意个体化治疗。

## 1 发病机制

破伤风的病原体为破伤风梭菌,梭形芽孢杆菌属,革兰阳性的专性厌氧菌,芽孢广泛分布于土壤及环境中。尽管现在破伤风的发病率不高,但是在自然灾害发生时,破伤风将对公共健康产生潜在的威胁,2010 年海地地震后其破伤风发病率较平时升高,严重自然灾害后破伤风病死率在 19%~31%之间<sup>[4]</sup>。破伤风梭菌可以通过破损的皮肤进入体内,

通常是污染的物体造成的伤口(如:被泥土、粪便、痰液污染的伤口,钉子或针造成的穿刺伤,烧烫伤,挤压伤,烟花爆竹炸伤等),伤口内有坏死组织。另外还有一些较少见的感染途径,如表皮伤口、手术操作、昆虫咬伤、牙齿感染、开放性骨折、慢性伤口、静脉药物滥用等<sup>[5]</sup>。在一个包含 2422 例破伤风患者的研究中,21.9% 的患者没有发现明显的侵入伤口,推测破伤风梭菌也可能通过小的擦伤创面侵入机体<sup>[6]</sup>。在厌氧环境下(如污染的伤口中)芽孢能够迅速生长为增殖体,释放外毒素从而致病。破伤风不会造成人群传播。

破伤风梭菌对活组织、淋巴结、血液无侵袭力,但可产生毒素引起发病。毒素有两种:溶血素和痉挛毒素。目前溶血素的作用尚未明确,可能造成组织损伤。痉挛毒素即破伤风毒素,是破伤风梭菌致病的主要因素<sup>[7]</sup>。破伤风痉挛毒素是单链蛋白,分子量约 150 kDa,由 1315 个氨基酸组成,被切割为重链和轻链,由二硫键连接在一起<sup>[8]</sup>。重链的 C 末端负责与神经细胞突触前膜的结合及内化,含有破伤风毒素的囊泡沿轴突逆行转移到神经元胞体,与这些部位的受体不可逆结合,并转移至节前抑制神经元,其 N 末端协助轻链从囊泡转移到细胞质内<sup>[9-11]</sup>。轻链具有锌离子依赖的肽链内切酶活性,能剪切囊泡相关的小突触囊泡蛋白-2,阻止囊泡中抑制性神经递质的释放<sup>[12]</sup>,导致肌肉强直、痛性痉挛和自主神经不稳定。破伤风痉挛毒素是已知的毒力最强的一种毒素<sup>[13]</sup>。

## 2 临床表现

破伤风的潜伏期为 3~21 d,多数在 10 d 左右,

但根据伤口特征、范围和部位,可能为 1 d 到数月之间<sup>[14]</sup>,也有发生在摘除多年留于体内的异物时(如弹片等)。新生儿破伤风潜伏期为出生后 5~7 d (3~24 d)<sup>[15]</sup>。一般潜伏期越短,预后越差<sup>[15]</sup>。菌体本身及外毒素在局部没有明显的组织毒性,局部可无明显的炎症或感染征象,甚至有些是看上去已经愈合的伤口。

破伤风临床类型可分为 3 种:全身型破伤风约 88%,局部型破伤风约 12%,头部型破伤风约 1%<sup>[16]</sup>。

全身型破伤风患者的前驱症状有全身不适、乏力、头晕、头痛、咀嚼无力、嚼肌酸胀、局部肌肉发紧、扯痛、反射亢进等;接着出现肌肉紧张性收缩,阵发性痉挛,通常最先出现在咀嚼肌,随后为面部表情肌,颈项、背、腹、四肢肌肉,最后为膈肌、肋间肌。相应的典型表现是张口困难,苦笑面容,甚至牙关紧闭;颈项强直,头后仰;背、腹肌收缩,因背部肌群有力,躯干扭屈呈弓形,结合四肢痉挛,形成角弓反张或侧弓反张;膈肌受影响时,可出现面唇青紫,呼吸困难甚至暂停。上述发作可因轻微的刺激(如光、声、接触、饮水等)而诱发。间歇期长短不一,发作越频繁,病情越严重。发作时意识清楚,痛苦面容,每次发作时间由数秒至数分钟不等。强烈的肌痉挛,可致肌断裂,甚至骨折;膀胱括约肌痉挛可引起尿潴留;持续的呼吸肌和膈肌痉挛,可造成呼吸停止。病情较重者,可出现自主神经功能紊乱,往往发生在肌肉痉挛症状后数天,并持续 1~2 周,最常见的是心血管系统,包括血压不稳定、心动过缓、心动过速、心律失常、出汗等,甚至呼吸心跳停止,发病原因可能是循环中去甲肾上腺素及肾上腺素浓度升高导致心血管调节功能障碍<sup>[15,17-18]</sup>。疫苗接种不全的母亲所生的婴儿可患新生儿破伤风,发生于未消毒的器械处理脐带或粪便污染脐带残端导致感染的情况,潜伏期中位数为出生后 5~7 d (3~24 d),表现为拒食和张口受限,随后不能吸乳,因面部肌肉痉挛出现苦笑面容,双手紧握,足背屈,肌张力增高,病情进展迅速,可能出现肌肉强直和角弓反张<sup>[15]</sup>。

局部型破伤风并不常见,表现为受伤局部或单个肢体的肌肉痉挛和强直,病死率 < 1%,较全身型破伤风明显降低<sup>[19]</sup>。

头部型破伤风发生于耳部感染或头部创伤后,表现为张口受限合并 1 个以上的颅神经麻痹,累及第Ⅶ、Ⅵ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅻ对颅神经,颅神经麻痹可以发生在张口受限之前或之后,症状比较有迷惑性,如能排除脑卒中、脑炎或脑膜炎,需考虑破伤风诊断。该类型破伤风的气道和呼吸系统并发症更多见,约 2/3

的头部型破伤风会进展为全身型破伤风,总体病死率达 15%~30%<sup>[15,20-22]</sup>。

全身型破伤风肌肉痉挛持续时间一般为 3~4 周,需要生长出新的轴突神经末梢后才得以恢复,完全恢复大约需要月余。但痊愈后仍有一段时间存在局部肌肉紧张或反射亢进。恢复期间可能出现一些精神症状(如幻觉、言语和行动错乱等),但多能自行恢复。

所有类型的破伤风严重度分级见表 1<sup>[14]</sup>及表 2<sup>[23]</sup>。

表 1 破伤风严重度分级方案一

| 分级         | 临床特点                               |
|------------|------------------------------------|
| 1 级(轻型)    | 轻度至中度的牙关紧闭和全身强直,轻微或无吞咽困难,无呼吸窘迫     |
| 2 级(中型)    | 中度的牙关紧闭和全身强直,有吞咽困难和呼吸窘迫,短暂肌痉挛发作    |
| 3 级(严重型)   | 严重的牙关紧闭和全身强直,严重的吞咽困难和呼吸困难,严重持续的肌痉挛 |
| 4 级(非常严重型) | 严重的破伤风症状加自主神经功能障碍,特别是交感神经过度激动      |

表 2 破伤风严重度分级方案二

| 总分  | 严重度 | 病死率(%) |
|-----|-----|--------|
| 0~1 | 轻度  | <10    |
| 2~3 | 中度  | 10~20  |
| 4   | 重度  | 20~40  |
| 5~7 | 特重度 | >50    |

注:评分项目(每项为 1 分)——潜伏期 < 7 d;发作期 < 48 h;烧伤,手术伤口,复合骨折,脓毒性流产;静脉毒瘾;全身型破伤风;体温 > 40℃;心动过速 > 120 次/min(婴儿 > 150 次/min)。发作期指出现牙关紧闭症状与第一次全身抽搐相隔的时间。头部型破伤风为重度或特重度,新生儿破伤风为特重度

第一种分级方案偏重于定性,操作简易,缺点是症状体征评估相对主观,在临床工作中更常用。第二种分级方案有详细的量化指标,且指出了与病死率的相关性,但操作相对复杂。对于我国患者,需要更多的临床研究比较分级方案的优劣及与预后的相关性。

**推荐意见 1:**破伤风的潜伏期为 3~21 d,可能为 1 d 到数月之间,潜伏期较短患者的病情严重程度和病死率较高。破伤风临床类型可分为 3 种:全身型破伤风、局部型破伤风和头部型破伤风。破伤风的病程可能达月余。根据临床表现的轻重,破伤风可分为 4 级。

### 3 诊断

**3.1 临床诊断** 破伤风的诊断主要依靠外伤史及临床表现。药物滥用注射、外伤、动物咬伤或抓伤、未完整破伤风主动免疫的患者,有牙关紧闭合并以

下一个或更多的症状时需考虑破伤风诊断:苦笑面容,肌紧张,吞咽困难,呼吸窘迫,痉挛,或自主神经功能障碍,有外伤伤口时更明确。有时因受伤时间较长,可能伤口已愈合,或患者不能准确回忆受伤情形,应仔细寻找伤口。15% ~ 25% 的患者没有明确的近期外伤<sup>[20]</sup>。压舌板试验简便易操作,具有很高的敏感性(94%)和特异性(100%),用压舌板触及咽后壁时,发生下颌反射性痉挛,而不是恶心反射<sup>[16]</sup>。

**3.2 实验室诊断** 诊断困难时可考虑实验室诊断方法,伤口组织的破伤风梭菌培养或聚合酶链反应(PCR)检测阳性,可确诊破伤风,但阴性不能排除诊断;血清破伤风 IgG 抗体浓度 > 0.1 U/mL(需在给予抗毒素前抽血,ELISA 检测方法)时对机体有保护作用,患破伤风的可能性小。但上述实验室诊断方法并不是常规检测,目前国内绝大多数医院不能实施,且破伤风抗体达到保护水平也不能排除破伤风诊断<sup>[14-15,22,24-25]</sup>。

**3.3 鉴别诊断** 破伤风应与下列疾病相鉴别<sup>[17-18,23]</sup>,见表 3。

表 3 破伤风的鉴别诊断

| 疾病名称       | 鉴别方法                                                                                                    |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 脑膜炎        | 有角弓反张、颈项强直等症状,但合并剧烈头痛、高热、呕吐、意识障碍等,且脑脊液检验及头颅 MRI 检查异常                                                    |
| 狂犬病        | 有被狗、猫、蝙蝠咬伤或抓伤病史,以吞咽肌痉挛表现为主,“恐水”症状明显,饮水不能下咽,并流大量口涎                                                       |
| 口腔及咽部感染    | 虽有牙关紧闭症状,但无明显肌肉痉挛,且有局部脓肿等感染表现及发热                                                                        |
| 颞下颌关节紊乱病   | 主要的临床表现有关节局部酸胀或疼痛、关节弹响和颌部运动受限,关节酸胀或疼痛尤以咀嚼及张口时明显,颌部活动时出现弹响,但无明显肌肉痉挛                                      |
| 子痫         | 妊娠妇女在子痫前期的基础上发作全身强直阵挛性抽搐或昏迷,持续 1 ~ 2 min,抽搐发作前及抽搐期间往往意识丧失;多无外伤史                                         |
| 癔病         | 癔病性牙关紧闭如和全身其他肌痉挛或抽搐症状伴发,则需要与破伤风鉴别。此病多发于女青年,既往有癔病史,有独特的性格特征,一般在发病时有精神因素,然后突然发生开口困难或牙关紧闭。此病用语言暗示或间接暗示常能奏效 |
| 士的宁中毒      | 临床表现类似于破伤风,对有可疑中毒病史,或缺乏外伤史,或患者已行充分主动免疫时,需考虑该诊断,可送检血、尿标本                                                 |
| 药物诱发性肌张力障碍 | 如吩噻嗪类药物或胃复安等,表现为头部和颈部的肌肉扭转动作及眼球偏斜,在痉挛发作间歇期无肌肉强直;破伤风无眼球偏斜,痉挛发作间歇期有肌肉强直。给予抗胆碱能药对此类痉挛有效,对破伤风无效             |
| 僵人综合征      | 一种罕见的以极度的肌肉僵硬和强直为特征的神经系统障碍。自主运动、噪音或情绪波动等可诱发阵发性肌肉痉挛,破伤风也会出现所有这些症状。僵人综合征与破伤风不同,无牙关紧闭或面部痉挛且对地西洋反应迅速        |

**推荐意见 2:**破伤风的诊断主要依靠外伤史及临床表现,张口受限、苦笑面容、肌张力增高为特征性表现,压舌板试验敏感性及特异性均较高。

**4 预防**

破伤风芽孢广泛存在于自然环境中,且人类普遍对破伤风无自然免疫力,因此需要进行人工免疫,可使机体产生对破伤风毒素的免疫力,有主动免疫和被动免疫两种方法。破伤风属于可预防疾病,因为破伤风梭菌的生长需要厌氧环境,创伤后的早期彻底清创及改善循环是预防破伤风的关键之一。创伤患者的破伤风预防流程见图 1。

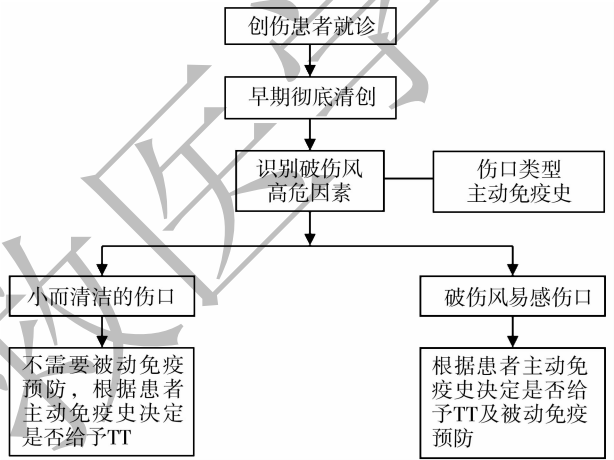


图 1 创伤患者破伤风预防流程

**推荐意见 3:**人类对破伤风无自然免疫力,需要进行人工免疫。创伤后早期彻底清创是关键措施之一。

**4.1 主动免疫**

主动免疫,也称为自动免疫,将 TT 接种于人体,使机体产生针对破伤风毒素的抗体,从而获得免疫力。TT 是破伤风外毒素经减毒制成的。破伤风疫苗可作为单价抗原疫苗单用,亦可与白喉类毒素联用(DT 或 dT,视白喉类毒素的含量而定)或与白喉类毒素及全细胞(wP)或无细胞(aP)百日咳疫苗联用(DTwP、DTaP、TdaP)。上述含有 TT 成分的疫苗接种于人体后,机体将产生抗体。但未接受过破伤风疫苗免疫的患者需要连续分次注射三剂才能达到足够的抗体滴度。尽管三剂破伤风疫苗注射后,抗体水平较高,但抗体水平会随着时间逐渐下降。为获得较持久的免疫力,在三剂疫苗后仍需定期加强<sup>[26]</sup>。不少血清学研究显示,在婴幼儿期三剂破伤风基础免疫后加上第二年的一剂加强免疫,将提供 3 ~ 5 年的保护,儿童早期再接受一剂加强免疫,保护力可持续至青少年,假如青少年时期继续接受一剂加强免疫,可对成年期提供长时间的保护,包括女性的

育龄期<sup>[27]</sup>。破伤风疫苗使用安全,少有不良反应。

我国自上世纪 70 年代开始实施计划免疫,将破伤风免疫纳入计划中,破伤风的发病率明显下降。目前我国疫苗免疫程序的儿童计划免疫选用破伤风多联疫苗,共 5 针,前 4 针为百日咳-白喉-破伤风联合疫苗(DTP),分别在出生后 3 个月、4 个月、5 个月及 18 个月肌内注射,第 5 针为白喉-破伤风联合疫苗(Td),在 6 岁时应用。成人如未免疫,可使用 Td 上臂三角肌肌内注射,前两针间隔 4~8 周,在 1/2~1 年后进行第三次强化注射<sup>[16-17]</sup>。根据中国疾病预防控制中心免疫规划中心的报告<sup>[28]</sup>,2015 年我国 45.54% 的县 DTP 的脱漏率 > 5%,18.5% 的县 DTP 脱漏率 ≥ 10%,主要分布在中、西部地区,全国总的脱漏率为 2.97%。有研究发现,南京市 25 岁以下人群对破伤风有较好的免疫屏障,但破伤风抗体几何平均滴度在 16~25 岁以后明显降低,因此有必要考虑制定一个成人强化免疫的可行程序<sup>[29]</sup>。我国目前整体破伤风主动免疫覆盖率较好,但地区差异大,且未实行常规成年人破伤风疫苗定期加强免疫,外伤后我们普遍采取被动免疫方式,对主动免疫重视不够,应提高对破伤风全程免疫的认知,重视加强免疫,美国免疫实践咨询委员会建议对于 > 19 岁成年人实行每 10 年加强免疫一次的方案<sup>[30]</sup>,我们建议成年人每隔 10 年注射一次 TT,可选择 Td(成人用),如果从未接种过 TdaP,应将 TdaP 作为第一次强化免疫的选择,尤其对于易暴露于创伤风险的成年人。鉴于当前我国大部分医院无破伤风疫苗,接种需要到定点机构的现状,我们呼吁为方便患者和提高破伤风免疫规范的依从性,有必要采取一定的改进措施或流程(比如在大部分医院准备疫苗,建立医院-定点机构的转诊流程,设立青少年、成人疫苗接种门诊等)。

**推荐意见 4: 主动免疫对于破伤风预防至关重要。进一步提高计划免疫的覆盖率,强调全程免疫,重视加强免疫。**

#### 4.2 被动免疫

被动免疫是指机体被动接受破伤风毒素抗体,能迅速获得免疫力,但持续时间短。目前我国常用的被动免疫药物有精制破伤风抗毒素(tetanus antitoxin, TAT)注射液、人破伤风免疫球蛋白(human tetanus immunoglobulin, HTIG)、马破伤风免疫球蛋白。TAT 为 TT 免疫的马血浆,经胃酶消化后纯化制成的液体抗毒素球蛋白制剂,其中含有马血清中 IgG,使用前需皮试,易引起过敏反应,过敏反应发生率为 5%~30%,致死率约为 1/10 000<sup>[31]</sup>。文献分

析发现 2636 例 TAT 不良反应患者中,死亡 10 例<sup>[32]</sup>。TAT 引起的过敏反应主要有两种:一是过敏性休克,可在注射中或注射后数分钟至数十分钟突然发病,主要表现为胸闷、气喘、脉搏细速、血压下降;二是血清病,一般在注射后 2~4 d 或 7~14 d 发病,主要表现为荨麻疹、发热、淋巴结肿大、局部浮肿,偶有蛋白尿、呕吐、关节痛,注射部位出现红斑、瘙痒及水肿。过敏试验方法为:用 0.9% 氯化钠注射液将抗毒素稀释 10 倍(0.1 mL 抗毒素加 0.9 mL 氯化钠注射液),在前臂掌侧皮内注射 0.05 mL,观察 30 min,注射部位无明显反应者为阴性,可在严密观察下直接注射抗毒素,如注射部位出现皮丘增大、红肿、浸润,特别是形似伪足或有痒感者,为阳性反应,可行脱敏注射法,如注射局部反应特别严重或伴有全身症状,如荨麻疹、鼻咽刺痒、喷嚏等,则为强阳性反应,应避免使用抗毒素,即使无过敏史或过敏反应阴性者,也并非没有发生过过敏性休克或血清病的可能,可先注射少量于皮下观察 0.5 h,无异常反应,再将全量注射。脱敏注射法:用 0.9% 氯化钠注射液将抗毒素稀释 10 倍后,分次小量皮下注射,每次注射后观察 30 分钟,观察有无发绀、气喘、脉搏加速等,如均无反应,可按照以下顺序,第一次 0.2 mL,第二次 0.4 mL,第三次 0.8 mL,第四次为剩余的量一次注射,如皮试为强阳性或既往有过敏史,每次的量应适当减少。注射抗毒素后,须观察至少 30 分钟方可离开。HTIG 用破伤风疫苗免疫供血者,采集含高效价破伤风抗体的血浆提纯制成,或基因重组技术制备,过敏反应率低<sup>[33]</sup>、效价高、体内半衰期长(3~4 周)、使用方便<sup>[31]</sup>,无需皮试,但我国目前 HTIG 市场供应缺口大,且价格大大高于 TAT,无法完全替代 TAT 在临床上的应用。马破伤风免疫球蛋白于 2008 年在国内上市,加用柱色谱法纯化工序降低 IgG 等大分子蛋白的含量,提高有效成分抗体片段 F(ab')<sub>2</sub> 的相对含量,降低了过敏率,目前已在部分医院临床使用<sup>[34-35]</sup>,还需要更多的临床研究,可作为不能获得 HTIG 时的代替品,但使用前仍需要皮试,用法为皮下或肌内注射 1500~3000 U。

**推荐意见 5: 被动免疫药物目前有精制破伤风抗毒素、人破伤风免疫球蛋白及马破伤风免疫球蛋白。**

#### 4.3 外伤后破伤风预防推荐意见

根据我国的实际情况,参考 WHO<sup>[16,27]</sup>、美国<sup>[30,36-39]</sup>、英国<sup>[40]</sup>、澳大利亚<sup>[41]</sup>、日本<sup>[23]</sup> 及国内<sup>[42-43]</sup> 的指南及文献,提出以下外伤后破伤风预防推荐意见。

伤口务必充分清创,清除坏死组织,可尽早采用高压(6~12 psi, 1 psi≈6.9 kPa≈70 cm H<sub>2</sub>O)伤口冲洗方法,液体量不少于 1 L<sup>[39]</sup>,可以使用过氧化氢溶液冲洗伤口,消灭伤口中可能存在的破伤风梭菌。不建议常规使用抗生素预防健康成年人外伤后的破伤风,但是对于未接受破伤风免疫、存在高危因素而转运延迟的伤员,应该考虑给予青霉素类抗生素口服,有可能延缓破伤风的临床发作<sup>[39]</sup>。对符合指征的患者,需要使用抗生素预防其他细菌的感染<sup>[41]</sup>。

外伤后破伤风的预防免疫方式主要取决于损伤的性质及伤者的免疫接种史。未充分主动免疫及破伤风易感伤口是破伤风感染的高危因素。

区分破伤风易感伤口及破伤风非易感伤口是急诊预防中的关键问题,但在临床上区别两者并不容易,一般认为除了清洁的小伤口外都是破伤风易感伤口<sup>[41]</sup>,如穿刺伤、撕脱伤、枪弹伤、挤压伤、烧伤、冻伤、处理延迟超过 6 h 的伤口、伤口内有异物、药物滥用者静脉穿刺点等,尤其被土壤、粪便或唾液污染的创面<sup>[39-41]</sup>,需注意伤口大小不能作为区分特征,研究发现破伤风患者中 30% 由轻微外伤引起<sup>[44]</sup>。根据国内外文献及指南,我们认为部分伤口有较高的风险发生破伤风,需要高度重视,建议酌情增加被动免疫药物的剂量,如 HTIG 为 500 U, TAT 为 3000 U,或伤后 1 周左右再追加一次被动免疫。这些高风险的伤口类型指被可能有破伤风杆菌的物质严重污染或含有广泛的失活组织,如:伤口或烧伤有广泛坏死组织或者刺伤,特别是被土壤或粪便污染过;伤口内有污染异物;污染严重的开放性骨折;脓毒症患者的伤口或烧伤;碾压伤;动物咬抓伤;脓肿;污染伤口未彻底清创;广泛的组织损伤;表浅伤口被土壤、灰尘、粪便污染等<sup>[41]</sup>。

此外,压疮<sup>[45]</sup>、肛周脓肿<sup>[46]</sup>、胃肠道术后或穿孔<sup>[47]</sup>亦可能导致破伤风,但临床较少见,有学者建议给予破伤风预防措施<sup>[48]</sup>。

在实际临床工作中,往往不能获得明确的破伤风免疫史,有学者研究在急诊科快速检测患者体内的破伤风抗体滴度,明确机体是否对破伤风存在免疫力,可以避免不必要的主动或被动免疫治疗<sup>[49-52]</sup>,在我国的应用需要进一步研究。机体对破伤风类毒素的反应动力学很重要,因为涉及到破伤风易感伤口的主动免疫规范,给予破伤风类毒素强化免疫后,约 4 天后可检测到破伤风抗体浓度开始升高,但是一般需要 6~7 天才能达到保护浓度,约 2 周达最高血药浓度<sup>[27]</sup>。

外伤后破伤风预防的主动免疫及被动免疫的建

议见表 4。

表 4 外伤患者破伤风预防的主动免疫及被动免疫建议

| 分类                    | 小而清洁的伤口                  |      | 破伤风易感伤口             |      |
|-----------------------|--------------------------|------|---------------------|------|
|                       | 主动免疫                     | 被动免疫 | 主动免疫                | 被动免疫 |
| 免疫史不清/未免疫             | 全程主动免疫                   | 不需要  | 全程主动免疫              | 需要   |
| 已完成初始免疫,未完成加强免疫       | 不需要(若加强免疫时间已近,可给予一次加强免疫) | 不需要  | 若加强免疫时间已近,可给予一次强化免疫 | 不需要  |
| 未完成初始免疫               | 加强免疫一次(随后继续完成免疫计划)       | 不需要  | 加强免疫一次(随后继续完成免疫计划)  | 需要   |
| 已完成免疫计划,最近一次加强 < 5 年  | 不需要                      | 不需要  | 不需要                 | 不需要  |
| 已完成免疫计划,最近一次加强 5~10 年 | 不需要                      | 不需要  | 加强免疫一次              | 需要   |
| 已完成免疫计划,最近一次加强 > 10 年 | 加强免疫一次                   | 不需要  | 加强免疫一次              | 需要   |

注:①对于免疫缺陷人群,如 HIV 感染、器官移植免疫抑制剂使用患者,按照免疫史不清类别处理<sup>[40]</sup>,发生破伤风易感伤口后均应给予被动免疫<sup>[41]</sup>;②对于破伤风易感高风险伤口,均需要给予被动免疫预防;③同时使用 HTIG/TAT 及破伤风疫苗时,需在不同部位肌注,建议对侧注射;④饮酒对 TAT 或马破伤风免疫球蛋白皮试结果有影响,一般建议在饮酒 8 h 后进行皮试和注射<sup>[53]</sup>;⑤对于深部创伤感染厌氧菌风险较高的患者,可在 1 周后追加注射一次量;⑥前次注射 HTIG 约 3 周内可以不进行破伤风被动免疫<sup>[31]</sup>,TAT 的有效期约 10 d<sup>[18]</sup>;⑦尽早使用被动免疫,若外伤超过 24 h,HTIG/TAT 仍有预防作用,建议剂量加倍<sup>[40-41,43,48]</sup>;⑧对破伤风疫苗及其中成分过敏的患者外伤后不建议使用破伤风疫苗,可以考虑仅使用 HTIG/TAT<sup>[41]</sup>;⑨对于创伤的孕妇及哺乳期妇女是否使用 HTIG/TAT,需要谨慎权衡利弊,并与患者及家属充分的沟通

**推荐意见 6:**污染伤口和损伤组织应立即充分清创、消毒、清除坏死组织,不建议常规使用抗生素预防破伤风梭菌感染。

**推荐意见 7:**外伤后的破伤风预防免疫方式取决于损伤的性质及伤者的免疫接种史。注意区分破伤风易感和非易感伤口,鉴别高风险伤口,询问伤者的主动免疫史。

5 治疗

破伤风治疗的主要原则:镇静镇痛和肌松控制痉挛、纠正自主神经功能障碍以避免耗竭;彻底清创和抗破伤风梭菌治疗;中和循环系统中的毒素;对症支持治疗<sup>[54-55]</sup>。破伤风的治疗流程见图 2。

5.1 镇静镇痛和肌松治疗,纠正自主神经功能障碍

破伤风痉挛往往需要适度的镇静镇痛甚至肌松治疗,尤其是重度破伤风患者。但是,在人工通气的支持下给予深度镇静和肌松可能会延长气管插管和

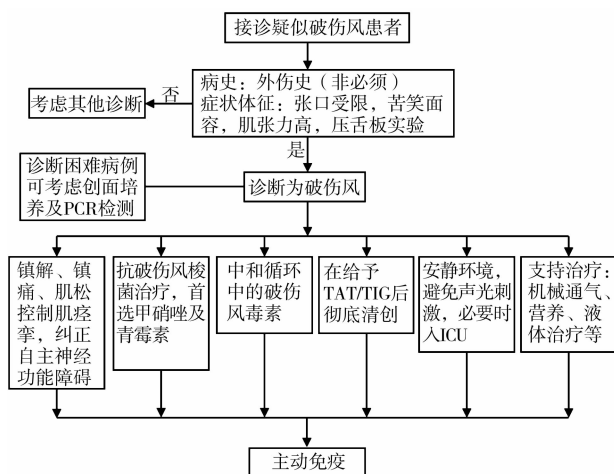


图2 破伤风的治疗流程

机械通气的时间,增加呼吸机相关性肺炎、气管狭窄、脱机困难和急性呼吸窘迫综合征的风险<sup>[54]</sup>。可供选择的药物有苯二氮草类药物、硫酸镁、巴氯芬、丙泊酚、右美托咪定、苯巴比妥、水合氯醛、维库溴铵、吗啡、芬太尼等<sup>[17-18,54,56]</sup>。

苯二氮草类药物具有镇静、抗惊厥、抗焦虑、中枢性肌肉松弛等作用,非常适合用于破伤风,是控制破伤风肌肉痉挛的标准治疗方法,较常用的药物有地西洋和咪达唑仑,因一般使用时间较长,应逐渐减量。对于儿童破伤风,单独使用地西洋的生存率明显高于苯巴比妥联合氯丙嗪<sup>[57]</sup>。咪达唑仑是一种短效苯二氮草类药物,理论上是比地西洋更好的选择,但缺乏循证医学证据,需要更多的临床随机对照研究<sup>[54]</sup>。右美托咪定为有效的 $\alpha_2$ -肾上腺素受体激动剂,联合其他镇静镇痛药物用于破伤风的镇静,能降低镇静镇痛肌松剂的剂量<sup>[58-60]</sup>。建议联合使用镇痛治疗,可以使用芬太尼、阿芬太尼、瑞芬太尼等,尤其是自主神经功能障碍的患者<sup>[56]</sup>。

对于严重的破伤风,即使大剂量的苯二氮草类药物和阿片类药物联合使用仍然可能不能有效控制肌肉痉挛,这时可能需要肌松治疗,可以选择维库溴铵、泮库溴铵、罗库溴铵、阿曲库铵等。肌松药物选择的原则与其他类型重症疾病类似<sup>[56]</sup>。但泮库溴铵有儿茶酚胺释放作用,可能使自主神经紊乱加重,维库溴铵无此作用,为短效药物,需连续输注。使用肌松药物前必须行有创机械通气支持。

硫酸镁用于破伤风的治疗已有 100 多年的历史<sup>[61]</sup>,但因现在破伤风患者数并不多,很难进行大规模的临床研究验证其疗效。Meta 分析提示没有证据显示硫酸镁能改变破伤风患者的病死率,是否改变 ICU 滞留时间和住院时间也不可<sup>[62]</sup>。一项

研究发现,静脉使用硫酸镁不能显著降低机械通气的时间及病死率,但可降低其他药物的剂量,如咪达唑仑、泮库溴铵、维拉帕米<sup>[63]</sup>。硫酸镁具有肌肉松弛、血管舒张、降低心率、降低系统儿茶酚胺水平等作用,因此仍建议联合苯二氮草类药物和神经肌肉阻滞剂以控制肌肉痉挛<sup>[56]</sup>,并建议进行更多的临床研究验证其疗效。硫酸镁用量建议<sup>[62]</sup>:静脉负荷剂量 40 mg/kg,给药时间大于 30 min,维持剂量为体质量 >45 kg 静滴 2 g/h, <45 kg 时静滴 1.5 g/h,直至痉挛被控制,或出现毒性反应。使用过程中注意监测膝腱反射、呼吸次数和尿量,查血镁浓度。

巴氯芬是一种 GABA-B 受体激动剂,但是口服制剂很难通过血脑屏障,在破伤风的治疗中效果不佳,研究发现,鞘内给药可有效控制肌肉痉挛,但需要巴氯芬注射液和特殊的装置<sup>[64-67]</sup>。

吗啡已被证实对破伤风相关的自主神经功能障碍有效,但机制尚未明确,可能与内源性阿片释放的补偿及一定的镇静作用有关,用法为:负荷剂量 5 mg 后持续静脉泵入 0.05 ~ 0.1 mg/(kg · min) 或 5 mg 每 3 h 一次,与  $\alpha_2$  受体激动剂联用可能更有效<sup>[56]</sup>。芬太尼、瑞芬太尼、舒芬太尼等也有效。在一些病例报道及前瞻性研究中发现, $\alpha_2$  受体激动剂可乐定对自主神经功能障碍有效。 $\beta$  受体阻滞剂的使用存在争议,有引起猝死的报道,但有文献建议使用拉贝洛尔。发生低血压时,建议补液及静脉给予多巴胺或去甲肾上腺素。使用上述药物时需要持续监测血压。以上药物使用的证据多基于病例报告或小的病例系列研究,证据强度不高<sup>[23,54,56]</sup>。

**推荐意见 8:** 破伤风患者需要镇静镇痛甚至肌松治疗以控制肌肉痉挛,可以使用苯二氮草类药物、右美托咪定、芬太尼等。硫酸镁可以作为辅助,但不推荐常规使用。

**推荐意见 9:** 吗啡或芬太尼持续静脉滴注可用于控制自主神经功能障碍, $\beta$  受体阻滞剂的使用存在争议,不推荐作为常规使用。发生低血压时,建议补液及静脉给予多巴胺或去甲肾上腺素。

## 5.2 清创和抗破伤风梭菌治疗

存在于伤口中的破伤风梭菌会持续释放外毒素,因此早期彻底清创能中断毒素的释放,是破伤风治疗的重要措施,建议在给予 TAT/HTIG/马破伤风免疫球蛋白后 1 ~ 6 h 行清创术,以避免清创导致伤口中的毒素扩散<sup>[22,56]</sup>,清创前可将适量破伤风抗毒素浸润注射于伤口周围的组织中。凡能找到伤口、伤口内存留坏死组织、引流不畅者,均应行清创术,看上去已经愈合的伤口可能有窦道或潜行死腔,需

要仔细检查,清除坏死和不健康组织,敞开伤口,充分引流,局部可用过氧化氢溶液冲洗<sup>[17-18]</sup>。

抗生素在破伤风的治疗中发挥辅助作用,建议给予抗生素以抑制伤口中的破伤风梭菌增殖,推荐的一线用药有甲硝唑和青霉素。但青霉素对 GABA-A 受体有非竞争性的电压依赖性抑制作用,从而减弱突触后抑制反应<sup>[68]</sup>。大剂量使用青霉素可能导致抽搐、肌阵挛、昏迷及严重精神症状等,称为青霉素脑病,理论上可能增强破伤风痉挛毒素的兴奋效应。因此一些学者认为甲硝唑可能是更好的选择<sup>[54]</sup>,但是临床研究并未证明哪种药物更优<sup>[69-70]</sup>。如甲硝唑和青霉素不宜应用,二线药物为头孢菌素、大环内酯类、万古霉素、林可霉素、氯霉素<sup>[71]</sup>。青霉素剂量为 80 万~100 万 U,肌肉注射,4~6 h 一次,或 200 万~1000 万 U,每日分 2~4 次静脉滴注;甲硝唑为 2.5 g/d,每日分 3~4 次口服或静滴,疗程一般为 7~10 d<sup>[18,49]</sup>。

**推荐意见 10:**建议在给予被动免疫治疗后 1~6 h 彻底清创,清创前可将适量破伤风抗毒素浸润注射于伤口周围的组织中。

**推荐意见 11:**抗生素在破伤风的治疗中发挥辅助作用,建议给予抗生素以抑制伤口中的破伤风梭菌增殖,推荐的一线用药有甲硝唑和青霉素。

### 5.3 中和毒素

破伤风毒素对神经系统的损伤是不可逆的,因此发病后应尽快中和循环系统中的毒素。诊断后尽早使用 HTIG、TAT 或马破伤风免疫球蛋白<sup>[54]</sup>,首选 HTIG,推荐剂量为 3000~6000 U,一次肌肉注射,可多点注射<sup>[17-18]</sup>。TAT 的说明书治疗剂量为 50 000~200 000 U,儿童与成人用量相同,静滴或多次肌肉注射,以后视病情决定注射剂量与间隔时间,因不能使与神经细胞结合的毒素失活,且可能导致过敏反应及血清病,不建议盲目加大剂量或持续应用<sup>[16-18]</sup>。注射 TAT 前适当应用激素可能减轻过敏症状或降低过敏发生率。鞘内注射 HTIG 或 TAT 的疗效目前存在争议,且不能确保安全性,不做推荐<sup>[56,72-74]</sup>。破伤风感染不能诱导机体产生免疫力,因此在应用 HTIG/TAT 时,对于之前已完成初始免疫的患者,在病情恢复时尽早给予一次强化免疫,如未主动免疫过或免疫史不清的患者,应完成基础免疫及强化免疫以产生长期的保护力<sup>[18,30,54,56]</sup>。

**推荐意见 12:**尽快使用人破伤风免疫球蛋白、破伤风抗毒素。人破伤风免疫球蛋白剂量为 3000~6000 U,破伤风抗毒素的剂量为 50 000~200 000 U。破伤风感染不能诱导机体产生免疫力,应给予

主动免疫。

### 5.4 支持治疗

破伤风患者易受声光刺激导致痉挛发作,尽量安置于单间暗室。严重的破伤风患者往往需要入住 ICU,尽量收住单间,避免声、光刺激,减少不必要的操作。需注意在操作前增加镇静药物的剂量,否则会加重患者的痉挛。

破伤风患者易合并呼吸衰竭,需要加强气道管理,必要时尽早气管插管,给予机械通气,并及时气管切开<sup>[16,56]</sup>。常见的并发症有院内感染、压疮、气管狭窄、消化道出血、深静脉血栓等。院内感染是最常见的并发症,主要有肺部感染、泌尿系统感染和伤口感染。预防误吸、床头抬高 30°~45°,翻身拍背及振动排痰、声门下分泌物吸引、口腔护理、加强呼吸机内外管道的清洁消毒、保持气管导管气囊的充盈压不低于 25 cm H<sub>2</sub>O (1 cm H<sub>2</sub>O = 0.098 kPa)、在进行与气道相关的操作时应严格遵守无菌技术操作规程等,有助于院内感染的控制。破伤风患者机械通气时多需要镇静,但仍应每天评估镇静药使用的必要性,及有创机械通气和气管插管的必要性,尽早脱机或拔管,尽早开展康复锻炼,这些措施可降低呼吸机相关性肺炎的发生,并需加强基础护理,防止患者坠床、骨折或舌咬伤,如发生呼吸机相关性肺炎,给予合理抗感染治疗<sup>[18,71,75]</sup>。患者因长时间处于抽搐痉挛状态,需要加强心理疏导。

破伤风患者因反复阵发性痉挛抽搐,大量出汗,每日消耗热量和水分较多,需注意营养补充(高热量、高蛋白)和维持水电解质平衡,尽量采取肠内营养支持,只有存在肠内营养支持禁忌证时,方给予肠外营养支持,或肠内与肠外联合营养支持。

**推荐意见 13:**破伤风患者应注意避免声光刺激,减少不必要的操作,在操作前增加镇静药物的剂量,病情较重者需要入住 ICU。

**推荐意见 14:**需加强气道管理,必要时尽早气管插管,给予机械通气,并及时气管切开,防治各种并发症,加强心理疏导。

**推荐意见 15:**破伤风患者出汗多,能量需求高,必须进行早期营养支持(高热量、高蛋白),维持水电解质平衡。

### 6 呼吁及建议

目前,我国儿童破伤风计划免疫覆盖率较高,但成人期对破伤风免疫力下降,我们呼吁重视对特殊人群的强化免疫,如军人、警察、建筑工人、园艺工人、农民、野外作业及探险人员,增强成人对破伤风的免疫屏障。呼吁广大急诊医师提高对破伤风主动

免疫的重视程度,建议研究在急诊科快速检测破伤风抗体的方案,以避免不必要的用药。目前破伤风的主动免疫维持时间不长,应研究使用更方便、维持时间更长的疫苗,以提高主动免疫的依从性。

**推荐意见 16:**我们呼吁重视对国内军人、警察、建筑工人、园艺工人、农民等的破伤风加强免疫,增强成人对破伤风的免疫屏障。

**专家组名单(均为第一作者):**于学忠,马骏麒,王成,王旭东,王伯良,王振杰,王晓宁,王琦,王瑞兰,方邦江,尹文,邓进,邓颖,左永波,卢中秋,田英平,白祥军,司君利,吕传柱,朱长举,朱华栋,朱继红,刘双庆,刘明华,刘红升,闫柏刚,闫鸿,许铁,许硕贵,阳文新,李小民,李小刚,李凤杰,李培武,杨立山,杨志洲,吴京兰,何小军,沈开金,张文武,张玉,张可,张伟,张劲松,张茂,张炜,张泓,张剑峰,张建波,张锡刚,张新超,陆一鸣,陈凤英,陈玉国,陈旭岩,陈威,陈晓辉,陈海鸣,陈彪,陈锋,范晨芳,林炳镛,金红旭,周人杰,周荣斌,周越塑,单爱军,欧阳军,赵晓东,赵敏,赵斌,封启明,秦历杰,聂时南,柴艳芬,党星波,钱传云,徐军,徐峰,郭树彬,唐忠志,唐袖青,桑锡光,黄子通,黄亮,曹钰,康健,商德亚,梁显泉,彭鹏,董士民,蒋龙元,童朝阳,蔡文伟,裴俏,黎檀实,潘险峰,冀兵,魏捷

## 参考文献

- [1] 艾儒棣,方明,谭强,等. 汉唐宋时期中医文献对破伤风的认识及贡献[J]. 中医杂志, 2011, 52(16):1437-1438.
- [2] Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. Lancet, 2017, 390(10100): 1260-1344.
- [3] Maternal and Neonatal Tetanus (MNT) elimination: the initiative and challenges [EB/OL]. [http://www.who.int/immunization\\_monitoring/diseases/MNTE\\_initiative/en/](http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/MNTE_initiative/en/).
- [4] Finkelstein P, Teisch L, Allen CJ, et al. Tetanus: a potential public health threat in times of disaster[J]. Prehosp Disaster Med, 2017, 32(3):339-342.
- [5] Tetanus: Causes and Transmission [EB/OL]. <http://www.cdc.gov/tetanus/about/causes-transmission.html>.
- [6] Thwaites CL, Yen LM, Nga NT, et al. Impact of improved vaccination programme and intensive care facilities on incidence and outcome of tetanus in southern Vietnam, 1993-2002[J]. Trans R Soc Trop Med Hyg, 2004, 98(11):671-677.
- [7] 中国疾病预防控制中心. 新生儿破伤风知识天地 [EB/OL]. [http://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/xseps/zstd/200509/t20050907\\_24856.htm](http://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/xseps/zstd/200509/t20050907_24856.htm)
- [8] Calvo AC, Olivo AC, Manzano R, et al. Fragment C of tetanus toxin: new insights into its neuronal signaling pathway[J]. Int J Mol Sci, 2012, 13(6):6883-6901.
- [9] Montecucco C, Schiavo G. Mechanism of action of tetanus and botulinum neurotoxins[J]. Molecular Microbiology, 1994, 13(1):1.
- [10] Fishman PS, Carrigan DR. Motoneuron uptake from the circulation of the binding fragment of tetanus toxin[J]. Arch Neurol, 1988, 45(5):558-561.
- [11] Salinas S, Schiavo G, Kremer EJ. A hitchhiker's guide to the nervous system: the complex journey of viruses and toxins[J]. Nat Rev Microbiol, 2010, 8(9):645-655.
- [12] Schiavo G, Benfenati F, Poulain B, et al. Tetanus and botulinum-B neurotoxins block neurotransmitter release by proteolytic cleavage of synaptobrevin[J]. Nature, 1992, 359(6398):832-835.
- [13] Schiavo G, Matteoli M, Montecucco C. Neurotoxins affecting neuroexocytosis[J]. Physiol Rev, 2000, 80(2):717-766.
- [14] Tetanus: information for health professionals [EB/OL]. <https://www.gov.uk/government/publications/tetanus-advice-for-health-professionals> (Effective date 30th June 2015).
- [15] Thwaites CL, Beeching NJ, Newton CR. Maternal and neonatal tetanus [J]. Lancet, 2015, 385(9965):362-370.
- [16] Tetanus vaccines: WHO position paper - February 2017 [J]. Wkly Epidemiol Rec, 2017, 92(6):53-76.
- [17] 吴孟超,吴在德. 黄家驷外科学(第7版) [M]. 北京:人民卫生出版社, 2008:127-128.
- [18] 陈孝平,汪建平,赵继宗. 外科学(第9版) [M]. 北京:人民卫生出版社, 2018:117-119.
- [19] Millard AH. Local Tetanus [J]. The Lancet, 1954, 264(6843):844-846.
- [20] Cook TM, Protheroe RT, Handel JM, Handel. Tetanus: a review of literature [J]. British J Anaesth, 2001, 87(3):477-487.
- [21] Kotani Y, Kubo K, Otsu S, et al. Cephalic tetanus as a differential diagnosis of facial nerve palsy [J]. BMJ Case Rep, 2017, 20:2017.
- [22] Ataro P, Mushaffi D, Ahsan S. Tetanus: a review [J]. South Med J, 2011, 104(8):613-617.
- [23] Japanese Society of Chemotherapy Committee on guidelines for treatment of anaerobic infections, Japanese Association for Anaerobic Infection Research. Chapter 2-12-4, Anaerobic infections (individual fields): tetanus [J]. J Infect Chemother, 2011, 17(1):125-132.
- [24] Abrahamian FM, Pollack CJ, LoVecchio F, et al. Fatal tetanus in a drug abuser with "protective" antitetanus antibodies [J]. J Emerg Med, 2000, 18(2):189-193.
- [25] Vollman KE, Acquisto NM, Bodkin RP. A case of tetanus infection in an adult with a protective tetanus antibody level [J]. Am J Emerg Med, 2014, 32(4):392.
- [26] Diphtheria, tetanus, and pertussis: recommendation for vaccine use and other preventive measures. Recommendation of the Immunization Practices Advisory committee (ACIP) [J]. MMWR Recomm Rep, 1991, 40(RR-10):1-28.
- [27] The immunological basis for immunization series module 3: tetanus. Update 2018 [EB/OL]. World Health Organization, Geneva, 2018. Available at <http://www.who.int/immunization/documents/ISBN9789241513616/en/>. accessed on October 2018.
- [28] 崔健,曹雷,郑景山,等. 中国 2015 年国家免疫规划疫苗报告接种率分析 [J]. 中国疫苗和免疫, 2017, 23(6):601-607.
- [29] 徐鹭,丁筱竹,路坚. 南京市 25 岁以下健康人群白喉和破伤风抗体水平调查 [J]. 现代预防医学, 2010, 37(16):3155-3156.
- [30] Liang JL, Tiwari T, Moro P, et al. Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria with Vaccines in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [J]. MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports / Centers for Disease Control, 2018, 67(2):1-44.
- [31] 周海云. 人破伤风免疫球蛋白及其应用 [J]. 微生物免疫学进展, 2006, 34(2):84-86.
- [32] 余超,徐玉茗,徐瑾,等. 破伤风抗毒素致不良反应 2636 例文献分析 [J]. 中国药房, 2017, 36:5072-5075.
- [33] 何庆,丛鲁红. 破伤风免疫球蛋白在破伤风治疗中的应用 [J]. 中国生物制品学杂志, 2007, 20(5):391-392.
- [34] 丁天然,张永信. 马破伤风免疫球蛋白 F(ab)2 及其临床应用前景 [J]. 上海医学, 2012, 33(19):13-15.
- [35] 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)2 过敏反应比较 [J]. 蛇志, 2015, 27(3):263-265.

- [36] Broder KR, Cortese MM, Iskander JK, et al. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)[J]. MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports / Centers for Disease Control, 2006, 55(RR-3): 1-34.
- [37] Kretsinger K, Broder KR, Cortese MM, et al. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adults: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and recommendation of ACIP, supported by the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), for use of Tdap among health-care personnel [J]. MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports / Centers for Disease Control, 2006, 55(RR-17):1-37.
- [38] Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis (Tdap) vaccine in adults aged 65 years and older - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012[J]. MMWR. Morbidity and mortality weekly report, 2012, 61(25):468-470.
- [39] Quinn RH, Wedmore I, Johnson E, et al. Wilderness Medical Society Practice Guidelines for Basic Wound Management in the Austere Environment[J]. Wilderness Environ Med, 2014, 25(3):295-310.
- [40] Tetanus; the green book, chapter 30 [EB/OL]. <https://www.gov.uk/government/publications/tetanus-the-green-book-chapter-30>. (last updated: 19 April 2013)
- [41] Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI). The Australian Immunisation Handbook 10th ed (2015 update) [M]. Canberra: Australian Government Department of Health, 2015:407-418.
- [42] 何庆, 丛鲁红. 创伤后破伤风免疫预防方案的比较分析[J]. 中华创伤杂志, 2007, 23(7): 555-557.
- [43] 王雪霏, 郭树彬, 魏学, 等. 人破伤风免疫球蛋白在预防破伤风使用中的问题及对策[J]. 中华急诊医学杂志, 2015, 24(5):573-575.
- [44] Rhee P, Nunley MK, Demetriades D, et al. Tetanus and trauma: a review and recommendations[J]. J Trauma, 2005, 58(5):1082-1088.
- [45] Verde F, Riboldi G, Zappa C, et al. An old woman with pressure ulcer, rigidity, and opisthotonus: never forget tetanus! [J]. Lancet, 2014, 384(9961):2266.
- [46] 郭裕琼. 肛周脓肿术后并发破伤风 1 例报告[J]. 广州中医药大学学报, 2005, 22(3):254-254.
- [47] 王海东, 徐德征, 杨含维. 急性肠扭转坏死肠切除术后并发破伤风一例[J]. 新疆医科大学学报, 1987, 10(3):224.
- [48] 杨贵博, 王传林. 破伤风预防现状及常见误区[J]. 创伤外科杂志, 2014, 16(1):94-96.
- [49] Hatamabadi HR, Abdolvand A, Safari S, et al. Tetanus Quick Stick as an applicable and cost-effective test in assessment of immunity status[J]. Am J Emerg Med, 2011, 29(7):717-720.
- [50] N'Diaye DS, Schwarzwinger M, Obach D, et al. Effectiveness and cost of quick diagnostic tests to determine tetanus immunity in patients with a wound in French emergency departments[J]. BMC Infect Dis, 2014, 14: 603.
- [51] Orsi GB, Modini C, Principe MA, et al. Assessment of tetanus immunity status by tetanus quick stick and anamnesis: a prospective double blind study[J]. Ann Ig, 2015, 27(2):467-474.
- [52] Chithra A, Cariappa KM, Kamath AT, et al. Role of Rapid Tetanus Antibody Test in Accident and Emergency Department[J]. J Maxillofac Oral Surg, 2015, 14(3):784-788.
- [53] 李芬, 才战军, 孔令娜. 饮酒时间对破伤风抗毒素皮试结果的影响[J]. 中华现代护理杂志, 2011, 17(35):4381-4382.
- [54] Rodrigo C, Fernando D, Rajapakse S. Pharmacological management of tetanus: an evidence-based review[J]. Crit Care, 2014, 18(2):217.
- [55] Thwaites CL, Yen LM. Tetanus. In Harrison's Principles of Internal Medicine [M]. 18th edition. Edited by Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al. New York: McGraw Hill Inc, 2011:1197-1200.
- [56] Lisboa T, Ho YL, Henriques Filho GT, et al. Guidelines for the management of accidental tetanus in adult patients[J]. Rev Bras Ter Intensiva, 2011, 23(4):394-409.
- [57] Okoromah CN, Lesi FE. Diazepam for treating tetanus[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2004, 1, CD003954.
- [58] Miya K, Shimojo N, Koyama Y, et al. Efficacy of concomitant use of dexmedetomidine and propofol in tetanus[J]. Am J Emerg Med, 2015, 33(12):1848.e3-4.
- [59] Ozer. Cinar S, Isil CT. Dexmedetomidine in the management of severe tetanus[J]. Indian J Anaesth, 2014, 58(1):96-97.
- [60] Girgin NK, Iscimen R, Gurbet A, et al. Dexmedetomidine sedation for the treatment of tetanus in the intensive care unit[J]. British J Anaesth, 2007, 99(4):599-600.
- [61] Blake JA. The treatment of tetanus by magnesium sulphate[J]. Ann Surg, 1906, 44(3):367-373.
- [62] Rodrigo C, Samarakoon L, Fernando S D, et al. A meta-analysis of magnesium for tetanus[J]. Anaesthesia, 2012, 67(12):1370-1374.
- [63] Thwaites CL, Yen LM, Loan HT, et al. Magnesium sulphate for treatment of severe tetanus: a randomised controlled trial [J]. Lancet, 2006, 368(9545):1436-1443.
- [64] Boots RJ, Lipman J, O'Callaghan J, et al. The treatment of tetanus with intrathecal baclofen[J]. Anaesth Intensive Care, 2000, 28(4):438-442.
- [65] Santos M L, Motamiranda A, Alvespereira A, et al. Intrathecal baclofen for the treatment of tetanus. [J]. Clinical Infectious Diseases, 2004, 38(3):321-328.
- [66] Solsona M, Miro G, Yebenes JC, et al. Tetanus treated with continuous baclofen intrathecal perfusion[J]. Med Intensiva, 2007, 31(4):204-206.
- [67] Cabrero Garcia JL, Homs Gimeno CA, Pacheco Arancibia G, et al. Treatment of tetanus with intrathecal baclofen[J]. An Med Interna, 2008, 25(7):372-373.
- [68] Sugimoto M, Fukami S, Kayakiri H, et al. The beta-lactam antibiotics, penicillin-G and cefoselis have different mechanisms and sites of action at GABA(A) receptors[J]. Br J Pharmacol, 2002, 135(2):427-432.
- [69] Ahmadsyah I, Salim A. Treatment of tetanus: an open study to compare the efficacy of procaine penicillin and metronidazole[J]. Br Med J (Clin Res Ed), 1985, 291(6496):648-650.
- [70] Ganesh Kumar AV, Kothari VM, Krishnan A, et al. Benzathine penicillin, metronidazole and benzyl penicillin in the treatment of tetanus: a randomized, controlled trial[J]. Ann Trop Med Parasitol, 2004, 98(1): 59-63.
- [71] Farrar JJ, Yen JM, Cook T, et al. Tetanus[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2000, 69(3):292-301.
- [72] Abrutyn E, Berlin JA. Intrathecal therapy in tetanus, A meta-analysis [J]. JAMA, 1991, 266(16):2262-2267.
- [73] Miranda-Filho D de B, Ximenes RA, Barone AA, et al. Randomised controlled trial of tetanus treatment with antitetanus immunoglobulin by the intrathecal or intramuscular route[J]. BMJ, 2004, 328(7440):615.
- [74] Kabura L, Ilibagiza D, Menten J, et al. Intrathecal vs. intramuscular administration of human antitetanus immunoglobulin or equine tetanus antitoxin in the treatment of tetanus: a meta-analysis[J]. Trop Med Int Health, 2006, 11(7):1075-1081.
- [75] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(4):255-280.