

成人重症破伤风的诊断与治疗

张晓萌¹, 王艳华², 王传林^{1,3}

1.北京大学人民医院创伤救治中心,北京 100044;2.北京大学人民医院创伤骨科;3.北京大学人民医院急诊科

摘要: 重症破伤风具有较高的死亡率,早期、及时明确有助于提高患者生存率。破伤风的诊断基于临床表现,并依此采用Ablett分级系统进行严重程度分级。重症破伤风的治疗包括伤口处理、抗生素治疗、中和游离毒素、解除肌肉痉挛、纠正自律性不稳定、气道管理、营养及其他支持、护理措施等。同时,针对不同患者应采用个体化治疗。破伤风痊愈后无法获得免疫力,仍需采取主、被动免疫预防措施。

关键词: 重症破伤风;诊断;Ablett分级系统;治疗;预防

中图分类号: R473 文献标识码: A 文章编号: 1673-6966(2018)11-1087-06

Diagnosis and treatment of severe adult tetanus

ZHANG Xiao meng, WANG Yan hua, WANG Chuan lin. Trauma Center, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

Corresponding author: WANG Chuan lin, Email: wangchuanlinvip@163.com

Abstract: Severe tetanus has a high mortality rate, and early and timely identification can help improve survival rate. The diagnosis of tetanus is based on its clinical manifestations, and the Ablett grading system is used for severity grading. The treatment includes wound management, antibiotic treatment, neutralization of free toxins, muscle spasm control, autonomic dysfunction management, airway management, nutrition and other supportive and nursing measures. In the meanwhile, individualized treatment should be adopted for different patients. It is unable to obtain immunity after the tetanus has healed, and still necessary to take preventive measures of primary and passive immunity.

Key words: Severe tetanus; Diagnosis; Ablett grading system; Treatment; Prevention

破伤风是一种由专性厌氧的革兰氏阳性梭状芽胞杆菌通过伤口或黏膜侵入人体后引起的中毒性疾病,表现为全身骨骼肌持续性强直和阵发性痉挛,严重者可因相关并发症导致死亡^[1]。经过治疗,该病在全球范围内死亡率为30%~50%^[2],在缺乏医疗干预的条件下,婴幼儿及老年人破伤风病死率接近100%^[3]。经过治疗后,破伤风的死亡率降至10%~20%^[4]。但是,在有重症监护条件下,重症破伤风的死亡率仍高达15%~40%^[5]。因此,及时识别并治疗重症破伤风对于提高患者生存率、降低致残率具有重要意义。

1 重症破伤风的诊断

破伤风的诊断完全基于临床特征,而不依赖于实验室检查。根据受伤史、无破伤风免疫接种史、典型的临床症状和体征可确诊。WHO定义成年人破伤风需要至少具备以下特征之一:牙关紧闭或苦笑;肌肉挛缩疼痛。尽管该定义强调了损伤或外伤史,但是破

伤风也可发生在无明显损伤的病例中^[6]。

压舌板试验是诊断破伤风仅有的一项体格检查,即使用压舌板触及破伤风患者咽后部时引发咬肌反射性痉挛而不是反射性恶心。Apte等^[7]研究认为这一体格检查方法的特异性为100%,敏感性为94%。但该方法仅适用于早期破伤风患者筛查。破伤风毒素目前在临床上没有直接检测方法,通常仅检查破伤风抗体水平。美国FDA认为,当抗毒素滴度超0.01 IU/mL时可排除破伤风^[8]。极个别患者尽管血清抗体水平达到了0.01 IU/mL,但仍然罹患破伤风^[9,10]。该方法只用于破伤风的排除而无法用于确定诊断。

破伤风典型的临床表现包括“苦笑”面容、颈项强直、角弓反张、板状腹、全身骨骼肌强直性收缩和间歇性痉挛,可伴有周期性呼吸暂停和/或上气道梗阻症状^[11]。重症破伤风除上述临床表现外,Kerr等^[12]总结了82例破伤风患者后发现自律性不稳定也是其主要特征。随着现代重症监护学科专业的发展,重症破伤

通信作者: 王传林,Email: wangchuanlinvip@163.com

风患者因呼吸衰竭死亡的发生率较过去显著降低,自律性不稳定成为破伤风危及生命的最严重合并症^[13]。这一特异性的临床综合征包括持续但不稳定的高血压、心动过速,甚至出现高血压、心动过速与低血压、心动过缓交替出现,伴随心律失常、发热、多汗、通气过度等症状。Tsueda等^[14]观点认为自律性不稳定表现出的心动过缓是由于副交感神经功能亢进所致。Thwaites等^[15]研究认为,重症破伤风患者体内儿茶酚胺排泄增多,血糖偏高,与交感神经功能亢进引起的自律性不稳定有关。

此外,Luisto等^[16]研究发现,破伤风患者约有半数以上会出现脑电活动异常,重症患者通过脑电图可以检测脑深部投射区域的异常脑电活动。因此,脑电图也可用于重症破伤风的诊断。

2 破伤风严重程度分级

破伤风患者的预后与伤后发病时间、痉挛发作频率和间隔等有关。破伤风的严重程度分级主要依据其临床表现,目前应用最为广泛的是Ablett分级^[17]。Ablett将破伤风按严重程度分为I~IV级。根据这一分级系统,临床上重症破伤风主要是指III、IV级。III级的临床特征包括严重的牙关紧闭、全身性痉挛状态、反射性持续抽搐、呼吸频率>40次/min、严重呼吸困难、严重吞咽困难、心动过速(心率>120次/min)。IV级的临床特征除III级以外,还伴有强烈的自律性不稳定,主要表现为心血管系统症状,包括严重的高血压和心动过速与低血压和心动过缓交替,以及任何一种上述形式持续存在。Armitage和Clifford^[18]依据入院后的插管时间和痉挛发作持续时间提出了破伤风的预后分级,可将处于不同病程时期中的患者进行严重程度比较。Miranda等^[19]根据Armitage和Clifford的破伤风预后分级,结合临床表现提出了Miranda-Filho破伤风严重程度分级。与Ablett分级类似,这一分级系统按破伤风轻重分为I~IV级,其中III级和IV级为重症破伤风。III级包括严重和反复发作的痉挛,通常由轻微刺激触发;IV级包括与III级相似的特征和交感神经亢进的症状。根据破伤风分级及时识别破伤风重症患者对治疗及预后具有重要意义。

3 重症破伤风的治疗

重症破伤风病情凶险,治疗棘手,病死率极高。目前,随着医疗技术的不断发展和医生对破伤风认识的加深,重症患者的死亡率呈下降趋势。与轻症破伤风的治疗相比,重症破伤风的治疗除伤口处理、抗

生素应用、中和毒素、解除痉挛、营养支持等,还应重视自律性不稳定的纠正、维持气道通畅和生命体征的稳定,以及相关并发症的治疗。

3.1 伤口处理 明确伤口,及时彻底清创,消灭死腔,消除厌氧环境^[20,21]。清除残留异物和坏死组织,必要时扩大创面及深度,对于已结痂的伤口可清除结痂,暴露原有创面。尽管有文献报道伤口外科清创的有效性并不确定,但伤口仍需清创以减少破伤风梭状芽胞杆菌的残存^[22]。伤口一般采用3%过氧化氢溶液(或1:5 000高锰酸钾溶液)和生理盐水反复交替冲洗后视情况予以旷置或作充分引流;如果创面较大,可覆盖1%碘伏纱布预防其他细菌感染。

3.2 抗生素治疗 抗生素在破伤风治疗中的作用相对较小,但仍受到广泛推荐。Campbell等^[22]研究者对84例越南破伤风患者的伤口清创时从45例患者的伤口中分离出破伤风梭状芽胞杆菌菌株。应用抗生素的前提是伤口需经过彻底清创,否则单纯用药仍无法根除破伤风梭状芽胞杆菌。

早期观点认为,青霉素和甲硝唑联合用药是治疗破伤风的首选抗生素。但青霉素作为 γ -氨基丁酸的拮抗剂,在动物实验中表明有致惊厥的风险^[23]。青霉素可因伤口内其他细菌产生的 β -内酰胺酶而分解失活^[24]。Saltoglu等^[25]对比研究认为单纯应用甲硝唑组比单纯应用青霉素组在死亡率方面有大幅降低。Yen等^[26]和Johnson等^[27]研究均发现,应用青霉素和甲硝唑对减少重症破伤风死亡率无明显差异,但应用甲硝唑组可减少肌松剂和镇静剂的用量。这一现象可能与青霉素增加中枢神经系统兴奋性有关^[23]。基于上述数据,多名专家也推荐选用甲硝唑作为治疗破伤风的抗生素^[28,29]。此外,甲硝唑价格便宜,更易穿透厌氧组织。因此,对于明确诊断破伤风的患者首选静脉或口服应用甲硝唑(成人500 mg/6 h)10~14 d^[30]。

头孢菌素对于破伤风梭状芽胞杆菌的杀灭效果并不确切^[11],如伤口合并其他细菌感染,可考虑使用1~3代头孢菌素。其他用于破伤风治疗的抗生素包括多西环素、大环内酯类、克林霉素、万古霉素、氯霉素等^[27,30]。这些药物的有效性尚不明确,可根据药敏试验结果进行选择。

3.3 中和游离毒素 破伤风发病早期,大部分破伤风毒素存在于血液循环中,一旦出现典型破伤风症状,这时破伤风毒素大多与神经系统紧密结合而血液中仅存在少量毒素。破伤风毒素一旦与神经组织结合后就无法被中和。因此,一旦确诊破伤风,需在伤口清创前尽快应用被动免疫制剂中和尚未与神经细

胞膜结合的游离毒素,可缩短病程,减轻严重程度。

中和游离毒素首选人免疫球蛋白,以一次给药为佳。如果剂量较大,可多点注射给药。目前国际上对HTIG的推荐剂量尚无统一论。澳大利亚国家卫生与医疗研究机构建议治疗剂量为4 000 IU^[31],印度的Bhatia等^[32]建议HTIG的治疗剂量为3 000~10 000 IU,新西兰免疫手册推荐剂量仅为2 000 IU^[33],美国疾病预防控制中心推荐剂量为3 000~5 000 IU^[34]。目前国内按照说明书的参考剂量推荐用药,一般为3 000~6 000 IU多点注射并浸润伤口,以确保血清抗体水平在0.1 IU/mL以上。如无条件获得HTIG,也可采用破伤风抗毒素20 000~50 000 IU加入5%葡萄糖注射液500~1 000 mL缓慢静脉滴注一次应用。由于TAT是马血清制品,在足量给药前应将0.1 mL以1:10比例稀释液进行皮内试验^[30]。目前尚无研究证明TAT用于伤口周围浸润的有效性。当TAT过敏且无TIG可用时,可考虑每日输注已获得破伤风自动免疫且血型匹配的全血200~400 mL并且持续5~7 d^[35]。

近年有学者尝试使用鞘内注射被动免疫制剂灭活与神经结合的毒素。Vakil等^[36]通过一项随机对照试验认为肌内注射效果优于鞘内注射。Miranda等^[37]研究认为鞘膜内注射TIG后患者的抽搐持续时间、住院时间和并发症发生率明显低于肌肉注射。Abrutyn和Berlin^[38]在一项随机对照研究中并不推荐鞘内注射HTIG或TAT。然而Kabura等^[39]通过Meta分析指出,鞘膜内注射TIG或TAT能明显降低死亡率,效果优于肌肉注射。目前依据说明书内容,TAT被批准用于静脉或肌内注射,而TIG仅被批准用于肌内注射,鞘内注射这两种被动免疫制剂均属超说明书用法,其安全性仍存在争议,故不作为首选推荐。如果临床医师选择使用鞘内注射免疫球蛋白,有发生可逆性截瘫的风险,尽管罕见,但应高度警惕^[40]。

3.4 解除肌肉痉挛 反复持续的肌痉挛可引发骨折、肌溶解、呼吸衰竭等严重并发症。对于破伤风患者,控制痉挛发作可减少并发症的发生而获得治愈。在治疗过程中,应用镇痛剂可解除因持续肌肉收缩导致的剧烈疼痛,镇静剂可减少抽搐发作的频率与严重程度,肌松剂可松弛肌肉,减轻强直收缩程度,避免骨折、肌溶解等并发症的发生。在控制肌肉强直收缩和痉挛抽搐时应减少不必要的刺激,可将患者隔离于安静黑暗的房间内,并注意适度减少药物用量。

目前认为控制痉挛发作首选地西洋^[41,42],其用量可按照15~100 mg/h持续静脉给药^[11],或每4~6 h 0.1~0.2 mg/kg 静脉给药^[43],每日用药剂量可高达500 mg,

在此大剂量下机械通气必不可少。Lipman等^[44]报道最大用量可达3 400 mg/d,但该剂量不作为常规推荐使用。由于地西洋注射液的辅料为丙二醇,在大剂量使用时应警惕乳酸酸中毒的风险^[45]。同时,地西洋在停药前应逐渐减量,避免出现撤药症状。除外地西洋,其他苯二氮卓类制剂如咪达唑仑等也可作为选择,与地西洋相比没有血栓和药物蓄积风险^[46,47],但因其较高的价格限制了使用人群范围。

为避免大剂量使用苯二氮卓类制剂导致药物蓄积中毒,在镇静效果不显著时可采用冬眠剂I号(含氯丙嗪、异丙嗪各50 mg和哌替啶100 mg共6 mL)具有镇静、止痛、催眠、降温和降低对外界刺激的敏感性的优势,建议每6 h肌肉注射1/3~1/2量。应用期间需补足血容量并注意呼吸循环变化。

丙泊芬也可用于重症破伤风患者的镇静治疗,且不具有药物耐受、成瘾和撤药反应等缺点^[48,49]。通常在给予50 mg初始剂量后以每小时3.5~4.5 mg/kg的背景剂量维持用药。同时,丙泊芬还具有减少肌紧张、停药后快速苏醒、减少机体代谢和耗氧量、缩短住院时间的优势^[48],但其价格昂贵,同样也限制了适用人群范围。此外,长时间使用丙泊芬有导致乳酸酸中毒、高甘油三酯血症和胰腺功能障碍的风险。

对于使用镇静剂效果不佳的重症患者,与肌松剂联合用药可减少镇静剂的用量,同时减少了相关副作用。但应注意的是,加用肌松剂前需预先行气管插管或气管切开并维持机械通气,同时行人工鼻饲以确保营养支持。目前可选用的肌松剂有箭毒碱、泮库溴铵、维库溴铵、阿曲库铵等。尽管Dance^[50]对比了泮库溴铵与箭毒碱在心血管方面均无明显副作用,但仍有个案报道认为泮库溴铵可影响儿茶酚胺再摄取,因此应避免在心血管不稳定的患者中使用该药。维库溴铵少有心血管方面副作用,尽管理论上长时间使用维库溴铵有引发神经肌肉病变的风险^[51],但作为重症破伤风患者的肌松剂仍是良好的选择,其初始用量为0.08~0.1 mg/kg,维持剂量为每0.5~1.0 h 0.01~0.15 mg/kg。阿曲库铵尽管没有药物代谢蓄积风险^[52],但对心血管系统存在一定影响^[53]。新型肌松药哌库溴铵和罗库溴铵则避免了上述副作用。与镇静剂相比,肌松剂价格更加昂贵,限制了在人群中的使用。使用肌松药时应注意并发症的风险,因此建议每日停药一次评估患者状况。

硫酸镁治疗重症破伤风患者早在100多年前就已有报道,Blake^[54]曾报道对2例患者鞘内注射硫酸镁治疗重症破伤风。但直至上世纪80年代后硫酸镁才

被发现具有解痉作用而受到广泛应用^[55]。Attygalle和Rodrigo^[56]研究发现,静脉应用硫酸镁在缓解骨骼肌痉挛和控制自律性不稳定方面具有双重效应。Thwaites等^[57]对越南256例严重破伤风住院患者纳入随机双盲试验,发现输注硫酸镁不能减少对机械通气的需要,但仍可发挥上述双重效应。国内方军等^[58]研究认为,硫酸镁可有效控制重症破伤风患者的临床症状,并减少其他镇静剂的用量,给药方便,简化护理程序,降低并发症发生率,降低总体费用。硫酸镁的用法较为特殊,使用前需确保机械通气和肾功能正常。Duning等^[59]推荐初始给予75~80 mg/kg负荷量以<30 min静脉滴注,然后维持2 g/h(<60岁)或1 g/h(>60岁)的背景量。使用过程需定期检查膝跳反射,并且每12 h检测血清镁离子的浓度,确保在4 mmol/L安全范围内,充分补液确保尿量每日>50 mg/kg以促进镁的排泄,同时需每日补充10%葡萄糖酸钙10~20 mL避免低钙血症的发生。Mathew等^[60]在一项研究中发现,单独应用硫酸镁解痉效果欠佳,需同时联用镇静剂。

有多个报道认为应用巴氯芬可有效控制重症患者的痉挛发作,同时减少其他镇静剂的应用^[61-63]。巴氯芬是GABA β 受体激动剂,口服用药无法透过血脑屏障,故推荐用药途径为鞘内注射^[64]。Santos等^[65]在葡萄牙的一所医疗中心的回顾性研究中发现,巴氯芬初始单次快速鞘内给药剂量范围为40~200 μ g,随后以20 μ g/h连续输注可使大多数患者(21/22例III级)的痉挛与抽搐症状得到缓解,但用药时间需长达3周以上(8~30 d)。Engrand等^[66, 67]也推荐鞘内注射为巴氯芬的优选给药途径,并且可采用1000 μ g单次快速给药或进行连续输注,无需人工辅助通气。但Rodrigo等^[68]研究发现,以500~2 000 μ g/d剂量鞘内应用巴氯芬可导致不同程度的呼吸抑制和循环不稳定,建议在有重症监护的条件下应用,故不作为常规用药推荐。

此外,治疗恶性高热的特效药丹曲洛林也可用于破伤风患者的解痉治疗。Checketts等^[69]报道了2例重症破伤风患者全病程中联合静脉应用丹曲洛林和咪达唑仑取得良好的效果,且不需要辅助通气支持。Obanor^[70]报道了使用氯胺酮联合地西洋治疗1例女性头型重症破伤风患者,但其作用有待进一步评估。

以往也曾采用水合氯醛保留灌肠和巴比妥类药物控制痉挛,由于水合氯醛使用操作不便,而巴比妥类药物治疗剂量与中毒剂量接近易发生危险,故现已基本被其他镇静剂及肌松剂所替代。

3.5 纠正自律性不稳定 破伤风导致的自律性不稳

定又称自主神经功能障碍,是导致并发症和死亡的重要因素^[71]。由此引发的心跳骤停可能与较高的儿茶酚胺水平对心肌造成损伤和脑干的毒性损伤有关^[72, 73]。传统观点认为,自律性不稳定只发生于重症破伤风患者,但现有研究认为,这一综合征可发生于各分级的破伤风患者中,即使是轻微的破伤风^[17, 74],因而容易被忽视。Henriques等^[74]研究发现,采用24 h动态心电图监测测量破伤风患者R-R间期于正常R-R间期标准差的平均值可用于检测自主神经功能障碍,而且IV级破伤风患者的罹患风险是其他分级患者的2.5倍。目前针对这一问题尚没有细致的量化诊断标准,但在判断自律性不稳定时应排除骨骼肌痉挛和镇静不足导致的循环不稳定,因此,评估时应使患者处于完全镇静的状态,并且在没有外部刺激和痉挛情况下测量心率、血压等相关指标。

在治疗自律性不稳定时,充分镇静是首要前提。目前已有多种药物用于自律性不稳定的治疗,其中吗啡、芬太尼、 α 和 β 受体阻滞剂是常用药物。吗啡、芬太尼等阿片类药物是心血管系统特殊的稳定剂,可抑制交感兴奋并减少组胺释放。硫酸吗啡通常以每小时0.5~1.0 mg/kg连续静脉输注用于控制自主神经功能障碍和诱导镇静。 α 和 β 受体阻滞剂可用于治疗病程中的高血压和心动过速,曾被推荐联合用药用来治疗自律性不稳定^[75],在使用时应注意 α 和 β 受体阻滞剂有循环衰竭、心脏骤停的风险,尤其是避免单纯使用普萘洛尔^[76]。拉贝洛尔具有 α 受体和 β 受体双重阻滞特性,是用于治疗破伤风心动过速和高血压最早的药物之一,其剂量为0.25~1.0 mg/min^[77-79],但无法纠正心率和血压的变异^[80]。

Lipman等^[44]研究发现,硫酸镁是突触前神经肌肉阻滞剂,可阻滞儿茶酚胺自神经中释放,并减弱受体对儿茶酚胺的反应性,从而起到稳定自律性的作用。Bhagwanjee等^[81]研究发现采用布比卡因和舒芬太尼硬膜外阻滞能减轻重症破伤风患者的交感神经过度活跃,同时具有降低血压的作用。Gregorakos等^[82]将可乐定用于17例重症破伤风的治疗,可有效降低死亡率。Dolar^[83]曾认为乙酰胆碱中毒是破伤风痉挛发作的原因,持续静脉应用阿托品后发现可稳定心血管系统,并减少对呼吸机和肌松剂的依赖。国内有学者静脉应用东莨菪碱0.03 mg/kg,以每4 h给药一次治疗重症破伤风,取得了较好的效果^[84]。Girgin等^[85]采用右旋美托咪啶治疗重症破伤风,尽管未能完全改善肌肉痉挛和僵硬的症状,但显著减少其他镇静剂和肌松剂的用量。

3.6 气道管理 在没有医疗救治的条件下,破伤风主要致死原因是呼吸肌和喉肌痉挛,引起呼吸困难、窒息、呼吸衰竭。这主要是由于重症破伤风多表现为吸入性呼吸困难,呼吸肌及膈肌痉挛后,潮气量及分钟通气量不足,出现低氧血症和二氧化碳潴留,诱发并加重呼吸衰竭。肺炎及肺不张是破伤风最常见的并发症,也是患者死亡的主要原因。高全杰等^[60]认为,破伤风患者如果存在频繁抽搐且解痉效果不佳、窒息性抽搐发作伴发绀、合并慢性阻塞性肺疾病和肺部感染、呼吸道分泌物较多、应用镇静剂和肌松剂等情况时应行气管切开术并加强护理。李炬带等^[67]通过对10例重症破伤风患者的管理发现,对重症患者建议尽早开放气道,且需要在短时间内完成,否则患者会因为呼吸衰竭和(或)窒息引起严重缺氧,导致短时间内出现心跳骤停,甚至死亡;建立人工气道急救时以气管插管为主,如插管失败,应立即行气管切开术,不建议反复插管,以免延误抢救。

由于重症破伤风患者需较长时间的机械通气,因此气管切开有助于更好地气道清理和肺部清洁。气管切开后,每日应充分吸痰^[28],必要时采用纤维支气管镜行深部吸痰以保持呼吸道通畅,并加用抗生素预防呼吸机相关肺炎的发生。此外,破伤风患者存在张口及吞咽困难,良好的气道管理在一定程度上可避免误吸导致吸入性肺炎的发生^[68]。王武超等^[69]通过Meta分析发现,气管切开对于重症破伤风患者的治疗有效,并可降低其死亡率。因此,早期及时开放气道是重症破伤风患者抢救成功的关键。

3.7 营养及其他支持、护理措施 重症破伤风患者由于频发抽搐或镇静状态,往往进食困难,而反复发作的骨骼肌强直性收缩和阵发性抽搐又加剧了机体消耗,这类患者通常存在营养相关并发症,并且对能量的需求极高,所以必须进行早期营养支持^[5],同时注意给予高热量、高蛋白及维生素等营养要素。肠内营养是改善破伤风患者营养状况的首选措施,既可以维持原有胃肠功能,又可以避免因长时间禁食水导致的肠道菌群失调。与鼻胃管相比,经鼻空肠管或经皮内镜下皮胃造口可避免胃食管反流的发生。实施肠内营养是应注意用输液泵控制营养液的流量,避免高渗营养液引起腹泻等并发症。当肠内营养无法满足机体能量需求时可同时采用肠外营养。也有文献报道认为^[90,91],全肠外营养均有效改善患者的营养状况并降低死亡率。针对水、电解质、酸碱平衡紊乱,需定期检测生化指标并及时加以纠正。在病程中通常留置尿管以缓解尿潴留,同时有助于记录患者24 h液体出

入量,以便于评估出入量平衡。

此外,为预防应激性溃疡的发生,可静脉应用质子泵抑制剂;如无禁忌,可早期给予低分子肝素预防下肢深静脉血栓及肺栓塞;抽搐频繁患者需检测肾功能,警惕急性肾衰竭的发生;长期镇静患者应注意定期翻身预防压疮;彻底实施床旁隔离,换药用具、敷料等应严格消毒或焚毁。

3.8 治疗后预防 破伤风没有自然获得的免疫性,这主要是因为破伤风痉挛毒素的生成量极少,不足以刺激免疫系统产生足量的抗体,以至破伤风痊愈后患者仍没有免疫力,少量的破伤风毒素就再次致病,但是不能刺激抗体产生^[92]。在确诊破伤风1月后,应给予250 IU TIG肌肉注射并完成主动免疫。

及时诊断重症破伤风对此类患者的预后意义重大,在治疗上包括多个方面的综合措施,应依据其特点采取个体化的综合治疗措施,进一步降低患者死亡率及致残率,提高重症破伤风患者生存质量。

参考文献

- [1] 中国创伤救治联盟.中国破伤风免疫预防专家共识[J].中华外科杂志,2018,56(3):161-167.
- [2] Sanford JP. Tetanus—forgotten but not gone[J].New England Journal of Medicine,1995,332(12):812-813.
- [3] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases[M].10th ed. Washington, DC: Public Health Foundation,2008:273-282.
- [4] Rhinesmith E, Fu L. Tetanus Disease, Treatment, Management[J].Pediatr Rev,2018,39(8):430-432.
- [5] Trujillo MH, Castillo A, Espana J, et al. Impact of intensive care management on the prognosis of tetanus. Analysis of 641 cases[J].Chest, 1987,92(1): 63-65.
- [6] Organization WH. Current recommendations for treatment of tetanus during humanitarian emergencies[J].WHO technical note,2010:1-5.
- [7] Apte NM, Karnad DR. Short report: the spatula test: a simple bedside test to diagnose tetanus[J].American Journal of Tropical Medicine & Hygiene,1995,53(4):386-387.
- [8] Roper MH, Vandelaer JH, Gasse FL. Maternal and neonatal tetanus [J].Lancet,2007,370(9603):1947-1959.
- [9] Passen EL, Andersen BR. Clinical tetanus despite a protective level of toxin-neutralizing antibody [J].Jama the Journal of the American Medical Association,1986,255(9):1171-1173.
- [10] Abrahamian FM, Jr PC, Lovecchio F, et al. Fatal tetanus in a drug abuser with "protective" antitetanus antibodies[J]. Journal of Emergency Medicine,2000,18(2):189-193.
- [11] Brook I. Current concepts in the management of Clostridium tetani infection[J].Expert Rev Anti Infect Ther,2008,6(3):327-336.
- [12] Kerr JH, Corbett JL, Prys RC, et al. Involvement of the sympathetic nervous system in tetanus. Studies on 82 cases[J].Lancet,1968,2(7562):236-241.
- [13] Lin TS, Chen LK, Lin TY, et al. Autonomic dysfunction because of severe tetanus in an unvaccinated child [J]. Pediatrics & Neonatology, 2011,52(3):169-171.

- [14] Tsueda K, Oliver PB, Richter RW. Cardiovascular manifestations of tetanus[J]. *Anesthesiology*, 1974, 40(6): 588-592.
- [15] Thwaites CL, Yen LM, Cordon SM, et al. Urinary catecholamine excretion in tetanus[J]. *Anaesthesia*, 2010, 61(4): 355-359.
- [16] Luisto M, Seppäläinen AM. Electroencephalography in tetanus[J]. *Acta Neurologica Scandinavica*, 1989, 80(2): 157.
- [17] Ablett JL. Analysis and main experience in 82 patients treated in the Leeds tetanus unit. In: Ellis M (ed). *Symposium on Tetanus in Great Britain*[R]. Boston Spa, UK: National Lending Library, 1967: 1-10.
- [18] Armitage P, Clifford R. Prognosis in Tetanus: Use of Data from Therapeutic Trials[J]. *Journal of Infectious Diseases*, 1978, 138(1): 1-8.
- [19] Miranda DB, Ximenes RA, Barone AA, et al. Clinical classification of tetanus patients[J]. *Brazilian Journal of Medical & Biological Research*, 2006, 39(10): 1329-1337.
- [20] Gibson K, Uwineza JB, Kiviri W, et al. Tetanus in developing countries: a case series and review[J]. *Can J Anaesth*, 2009, 56(4): 307-315.
- [21] Department of Violence and Injury Prevention and Disability. Prevention and management of wound infection. Guidance from WHO's Department of Violence and Injury Prevention and Disability and the Department of Essential Health Technologies[ED/OL]. [2016-11-02]. http://www.who.int/hac/techguidance/tools/idelines_prevention_and_management_wound_infection.pdf?ua=1.
- [22] Campbell JI, Lam TM, Huynh TL, et al. Microbiologic characterization and antimicrobial susceptibility of *Clostridium tetani* isolated from wounds of patients with clinically diagnosed tetanus[J]. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2009, 80(5): 827-831.
- [23] Clarke G, Hill R G. Effects of a focal penicillin lesion on responses of rabbit cortical neurones to putative neurotransmitters[J]. *British Journal of Pharmacology*, 2012, 44(3): 435-441.
- [24] Brook I. Presence of beta-lactamase-producing bacteria and beta-lactamase activity in abscesses[J]. *American Journal of Clinical Pathology*, 1986, 86(1): 97-101.
- [25] Saltoglu N, Tasova Y, Midikli D, et al. Prognostic factors affecting deaths from adult tetanus[J]. *Clinical Microbiology & Infection*, 2004, 10(3): 229-233.
- [26] Yen LM, Bethell D, Loan HT, et al. Randomised comparison of penicillin & metronidazole for the treatment of tetanus[J]. *Journal of Infection*, 2002, 44(2): 118.
- [27] Johnson EA, Summanen P, Finegold SM. *Clostridium*. In: *Manual of Clinical Microbiology*, 9th edition[M]. ASM Press, Washington DC, 2007: 889.
- [28] Cook TM, Protheroe RT, Handel JM. Tetanus: a review of the literature[J]. *British Journal of Anaesthesia*, 2001, 87(3): 477-487.
- [29] Farrar JJ, Yen LM, Cook T, et al. Tetanus[J]. *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry*, 2000, 69(3): 292-301.
- [30] Afshar M, Raju M, Ansell D, et al. Narrative review: tetanus—a health threat after natural disasters in developing countries[J]. *Annals of Internal Medicine*, 2011, 154(5): 329-335.
- [31] National Health and Medical Research Council. Tetanus[A]. Canberra: Australian Government Publishing Service, 2000: 212-220.
- [32] Bhatia R, Prabhakar S, Grover VK. Tetanus[J]. *Neurology India*, 2002, 50(4): 398.
- [33] Tetanus. In: *New Zealand Immunisation Handbook 2002*[A]. Wellington: Ministry of Health, 2002: 88-95.
- [34] Centers for Disease Control and Prevention. Tetanus[A]. US Department of Health and Human Services, 2003: 49-57.
- [35] 王先明, 姚宏亮. 破伤风的免疫治疗[J]. *中国实用外科杂志*, 1996, 16(10): 593-595.
- [36] Vakil BJ, Armitage P, Clifford RE, et al. Therapeutic trial of intracisternal human tetanus immunoglobulin in clinical tetanus[J]. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1979, 73(5): 579-583.
- [37] Miranda DB, 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): 615-617.
- [38] Abrutyn E, Berlin JA. Intrathecal Therapy in Tetanus: A Meta-analysis[J]. *Jama*, 1991, 266(16): 2262-2267.
- [39] 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]. *Tropical Medicine & International Health* Tm & Ih, 2006, 11(7): 1075-1081.
- [40] Robert R, Rouffineau J, Cremault A, et al. Reversible paraplegia following intrathecal injection of high doses of human gammaglobulins in the treatment of low-grade tetanus. 4 cases[J]. *Presse Medicale*, 1984, 13(32): 1947-1949.
- [41] Norredam K, Hainau B. Treatment of tetanus in tropical Africa: a comparison between a barbiturate and diazepam in the treatment of non-neonatal tetanus[J]. 1970, 50(2): 239-246.
- [42] Joseph A, Pulimood BM. Use of diazepam in tetanus—a comparative study[J]. *Indian J Med Res*, 1978(68): 489-491.
- [43] Attygalle D, Rodrigo N. New trends in the management of tetanus[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2004, 2(1): 73-84.
- [44] Lipman J, James MF, Erskine J, et al. Autonomic dysfunction in severe tetanus: magnesium sulfate as an adjunct to deep sedation[J]. *Critical Care Medicine*, 1987, 15(10): 987-988.
- [45] Kapoor W, Carey P, Karpf M. Induction of lactic acidosis with intravenous diazepam in a patient with tetanus[J]. *Archives of Internal Medicine*, 1981, 141(7): 944-945.
- [46] Gyasi HK, Fahr J, Kurian E, et al. Midazolam for prolonged intravenous sedation in patients with tetanus[J]. *Middle East Journal of Anaesthesiology*, 1993, 12(2): 135-141.
- [47] Peduto VA, Pisanu GM, Piga M. Midazolam, propofol, and clonidine for sedation and control of autonomic dysfunction in severe generalized tetanus[J]. *Minerva Anestesiologica*, 1993, 59(4): 171-178.
- [48] Borgeat A, Dessibourg C, Rochani M, et al. Sedation by propofol in tetanus—is it a muscular relaxant[J]. *Intensive Care Medicine*, 1991, 17(7): 427-429.
- [49] Borgeat A, Popovic V, Schwander D. Efficiency of a continuous infusion of propofol in a patient with tetanus [J]. *Critical Care Medicine*, 1991, 19(2): 295-297.
- [50] Dance M. Tetanus: an intensivist's view[J]. *Internat Intensive Care*, 1994(1): 56-60.
- [51] Peat SJ, Potter DR, Hunter JM. The prolonged use of atracurium in a patient with tetanus[J]. *Anaesthesia*, 2010, 43(11): 962-963.
- [52] Powles A B, Ganta R. Use of vecuronium in the management of tetanus[J]. *Anaesthesia*, 2010, 40(9): 879-881.
- [53] Fischer JR, Baer RK. Acute myopathy associated with combined use of corticosteroids and neuromuscular blocking agents[J]. *Annals of Pharmacotherapy*, 1996, 30(12): 1437-1445.
- [54] Blake JA. The use of magnesium sulphate in the production of anaesthesia and in the treatment of tetanus[J]. *Surg Gynecol Obstetrics*, 1906(2): 541-550.
- [55] James MF, Manson ED. The use of magnesium sulphate infusions in the management of very severe tetanus[J]. *Intensive Care Med*, 1985, 11(1): 5-12.
- [56] Attygalle D, Rodrigo N. Magnesium as first line therapy in the management of tetanus: a prospective study of 40 patients[J]. *Anae-*

- sthesia,2002,57(8):811-817.
- [57] 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.
- [58] 方军,邵永胜,刘文,等.连续静脉输注硫酸镁治疗成人重症破伤风19例分析[J].临床外科杂志,2010,18(4):262-264.
- [59] Duning T, Kraus J, Nabavi DG, et al. Management of autonomic dysfunction in severe tetanus: the importance of deep analgesation[J]. Intensive Care Medicine,2007,33(2):380-381.
- [60] Mathew PJ, Samra T, Wig J. Magnesium sulphate for treatment of tetanus in adults[J].Anaesthesia&Intensive Care,2010,38(1):185-189.
- [61] Müller H, Börner U, Zierski J, et al. Intrathecal baclofen for treatment of tetanus-induced spasticity[J].Anesthesiology,1987,66(1):76.
- [62] Brock H, Moosbauer W, Gabriel C, et al. Treatment of severe tetanus by continuous intrathecal infusion of baclofen[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry,1995, 59(2):193-194.
- [63] Boots RJ, Lipman J, Callaghan J, et al. The treatment of tetanus with intrathecal baclofen[J].Anaesth Intensive Care,2000,28(4):438-442.
- [64] Deibert E, Bhardwaj A, Staats PS, et al. Chronic Intrathecal Baclofen Administration for the Treatment of Severe Generalized Tetanus via a Synchronised Infusion Pump[J]. Neuromodulation Journal of the International Neuromodulation Society,2015,1(1):2-5.
- [65] Engrand N, Guerot E, Rouamba A, et al. The efficacy of intrathecal baclofen in severe tetanus[J]. Anesthesiology,1999,90(6):1773-1776.
- [66] Engrand N, Vilain G, Rouamba A, et al. Value of intrathecal baclofen in the treatment of severe tetanus in the tropical milieu[J].Médecine Tropicale Revue Du Corps De Santé Colonial,2000,60(4):385.
- [67] Santos ML, Motamiranda A, Alvespereira A, et al. Intrathecal baclofen for the treatment of tetanus[J].Clinical Infectious Diseases,2004, 38(3):321-328.
- [68] Rodrigo C, Fernando D, Rajapakse S. Pharmacological management of tetanus: an evidence-based review[J].Critical Care,2014,18(2):1-10.
- [69] Checketts MR, White RJ. Avoidance of intermittent positive pressure ventilation in tetanus with dantrolene therapy[J].Anaesthesia, 2010,48(11):969-971.
- [70] Obanor O, Osazuwa HJ. Ketamine in the management of generalised cephalic tetanus[J].Journal of Laryngology & Otology,2008,122(12): 1389-1391.
- [71] Wasay M, Khealani BA, Talati N, et al. Autonomic nervous system dysfunction predicts poor prognosis in patients with mild to moderate tetanus[J].Bmc Neurology,2005,5(1):1-4.
- [72] Rose AG. Catecholamine-induced myocardial damage associated with pheochromocytomas and tetanus[J]. South African medical journal: Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde,1973,48(30):1285-1289.
- [73] Hollow VM, Clarke GM. Autonomic manifestations of tetanus[J]. Anaesthesia & Intensive Care,1975,3(2):142.
- [74] Henriques Filho GT, Lacerda HR, Albuquerque A, et al. Sympathetic overactivity and arrhythmias in tetanus: electrocardiographic analysis[J]. Revista Do Instituto De Medicina Tropical De São Paulo, 2007,49(1):17.
- [75] Prysroberts C, Corbett JL, Kerr JH, et al. Treatment of sympathetic overactivity in tetanus[J].Lancet,1969,293(7594):542-546.
- [76] Buchanan N, Smit L, Cane RD, et al. Sympathetic overactivity in tetanus: fatality associated with propranolol[J].British Medical Journal, 1978,2(6132):254-255.
- [77] Connor H, Hine IP, Hart DG. Labetalol in Severe Tetanus[J]. Br Med J,1979,1(6171):1121-1122.
- [78] Domenighetti GM, Savary C, Stricker H. Hyperadrenergic syndrome in severe tetanus: extreme rise in catecholamines responsive to labetalol[J]. Br Med J (Clin Res Ed),1984,288(6429):1483-1484.
- [79] Hanna W, Grell GA. Oral labetalol in the management of the sympathetic overactivity of severe tetanus[J]. Southern Medical Journal, 1980,73(5):653-654.
- [80] Wesley AG, Hariparsad D, Pather M, et al. Labetalol in tetanus[J]. Anaesthesia,1983,38(3):243-249.
- [81] Bhagwanjee S, Bösenberg AT, Muckart DJ. Management of sympathetic overactivity in tetanus with epidural bupivacaine and sufentanil: experience with 11 patients[J].Critical Care Medicine,1999,27(9): 1721.
- [82] Gregorakos L, Kerezoudi E, Dimopoulos G, et al. Management of blood pressure instability in severe tetanus: the use of clonidine[J].Intensive Care Medicine,1997,23(8):893-895.
- [83] Dolar D. The use of continuous atropine infusion in the management of severe tetanus[J].Intensive Care Medicine,1992,18(1):26-31.
- [84] 侯可法,刘春水,冯作兰,等.东莨菪碱静脉注射在破伤风治疗中的疗效观察[J].中华传染病杂志,1997(1):48-49.
- [85] Girgin NK, Iscimen R, Gurbet A, et al. Dexmedetomidine sedation for the treatment of tetanus in the intensive care unit[J].British Journal of Anaesthesia,2007,99(4):599-600.
- [86] 高全杰,史忠,郭忠杰,等.人破伤风免疫球蛋白在重症破伤风救治中的应用[J].重庆医学,2007,36(18):1807-1808.
- [87] 李炬带,郭敏,刘力新.呼吸气囊辅助呼吸下紧急经皮气管切开术在重症破伤风的应用价值[J].中华传染病杂志,2016,34(4):248.
- [88] Mangilli LD, Sassi FC, Santos SD, et al. Oral sensorimotor function for feeding in patients with tetanus[J]. Acta Tropica,2009,111(3):316-320.
- [89] 王武超,薛晓艳.我国气管切开治疗重症破伤风患者的荟萃分析[J].中国急救医学,2010,30(11):1051-1053.
- [90] Simpson F, Doig GS. Parenteral vs. enteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis of trials using the intention to treat principle[J].Intensive Care Med,2005,31(1):12-23.
- [91] Clave SA, Martindale RG, Vanek VW, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine(SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) [J]. Jpen,2010,34(3):350-352.
- [92] 严有望,李少安. WHO关于破伤风疫苗的意见书[J].国际生物制品学杂志,2007,30(1):12-14.

收稿日期:2018-10-22