

· 专家解读 ·

世界卫生组织破伤风立场文件解读与动物致伤后破伤风的预防

张成¹, 刘斯¹, 孙玉佳¹, 王传林²

1. 北京大学第一医院急诊科, 北京 100034; 2. 北京大学人民医院急诊科、创伤救治中心

摘要: 世界卫生组织(World Health Organization, WHO)于2017年2月发布了最新的破伤风疫苗立场文件,此立场文件对2006年的WHO破伤风类毒素疫苗(tetanus toxoid containing vaccines, TTCV)立场文件进行了更新。新的立场文件更新了当前破伤风的流行病学特征、发病经过、诊断以及治疗方法,并对破伤风类毒素疫苗基础免疫和加强免疫的最佳时机提供了修订指南。动物致伤伤口是破伤风感染的高风险伤口,处理过程中必须对破伤风的风险进行评估并采取合理的预防措施。本文将结合中国目前破伤风预防的现状,重点对该立场文件中的一些更新内容作一解读,并介绍动物致伤后预防破伤风的相关方法。

关键词: 破伤风;破伤风类毒素疫苗;免疫预防;动物致伤;伤口管理

中图分类号: R459.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6966(2018)11-1051-05

Interpretation of World Health Organization tetanus position paper and prevention of tetanus after animal injury

*ZHANG Cheng, LIU Si, SUN Yu jia, WANG Chuan lin. *Department of Emergency, Peking University First Hospital, Beijing 10034, China

Corresponding author: Liu Si, Email: docleo@vip.sina.com

Abstract: World Health Organization (WHO) released the latest tetanus vaccine position paper in February 2017. This position paper replaces the previous 2006 WHO position paper on tetanus toxoid (TT) vaccines. The new position paper updates the current epidemiological characteristics, pathogenesis, diagnosis and treatment of tetanus, and provides revised guidance on the optimal timing of recommended tetanus vaccine basic and booster doses. Animal injury cause high-risk wounds of tetanus. The risk of tetanus must be assessed, and reasonable precautions should be taken during treatment. This article will combine the current situation of prevention of tetanus in China, focus on the interpretation of some of the updates of the position paper, and introduce the related methods of preventing tetanus after animal injury.

Key words: Tetanus; Tetanus toxoid-containing vaccines; Immunization programs; Animal bites; Wound management

2017年2月,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)发布了最新的破伤风疫苗立场文件,此立场文件对2006年WHO破伤风类毒素疫苗(tetanus toxoid containing vaccines, TTCV)立场文件进行了更新,纳入了破伤风预防领域的最新进展。本文将重点对该立场文件中的一些更新内容作一解读,并结合该立场文件介绍动物致伤后预防破伤风的相关方法。

1 背景

1.1 流行病学 新文件更新了目前破伤风在全球范围内的流行病学情况。

破伤风的定义是由破伤风梭状杆菌(*clostridium tetani*, C.tetani)的产毒菌株引起的急性中毒性疾病,而非传染病。破伤风杆菌广泛存在于自然环境中,通过污染的皮肤伤口或损伤的组织(包括穿刺伤口、动物致伤的伤口)进入人体。重症患者,特别是老年人、新生儿,在没有医疗干预的情况下病死率接近100%^[1]。

这种疾病在世界许多不发达地区仍然是一个严重的公共卫生问题。大多数报告的破伤风病例与分娩有关。而在通过接种疫苗减少孕产妇与新生儿破伤风(maternal and neonatal tetanus, MNT)的国家,相当大比例的破伤风病例由儿童和成人外伤引起。

通信作者: 刘斯, Email: docleo@vip.sina.com

2015年,通过WHO和联合国儿童基金会共报告了10 301例破伤风病例,其中包括3 551例新生儿病例^[2]。在欧盟,自2006年以来每年确诊49~167例破伤风病例,呈下降趋势。2014年,欧盟报告的破伤风发病率为0.01/10万人,其中65%的病例年龄 ≥ 65 岁^[3]。2001~2008年美国的年平均发病率为0.01/10万人。在此期间, ≥ 65 岁、20~64岁和 <20 岁的病例分别占总发病人数的30%、60%和10%,65岁以上的患者死于破伤风的风险是其他患者的5倍^[4]。

自1978年我国开始实行儿童计划免疫,百白破疫苗被正式纳入儿童计划免疫程序。1996~2007年我国共报告MNT病例37 792例,死亡5 252例,年平均发病率0.19‰,年平均死亡率0.0265‰,年平均病死率13.66%^[5]。除部分省份的个别县外,中国MNT的发病率已控制在 $<1\%$ ^[6,7]。2001年,中国MNT监测系统共报告了2 300例MNT^[8]。2004~2007年中国免疫规划监测信息系统共报告MNT病例7 882例,其中36例患儿母亲曾接种过破伤风疫苗,占0.46%^[9]。2012年,中国已证实消灭了产妇与新生儿破伤风,但这个成功很大程度上归功于医疗环境的改善和住院生产率的提高,而非规范的免疫接种方案^[10]。

1.2 发病 新的立场文件对破伤风的发病过程作了进一步的阐述。非MNT的潜伏期通常在感染后3~21 d之间,中位数7 d,但最长可在感染后178 d发病。一般来说,损伤部位离中枢神经系统越远,潜伏期越长。较短的潜伏期与较高的死亡率相关。在新生儿破伤风中,90%的病例症状通常出现在出生后的3~14 d,平均为7 d^[11]。

WHO新立场文件将破伤风的临床表现分为三种类型:局部症状型,头部症状型和全身症状型。美国1972~2009年报告的破伤风病例中,12%表现为局部症状型,1%表现为头部症状型,88%表现为全身症状型^[12]。表现为局部症状型的破伤风并不常见,其特征为损伤部位的肌肉持续挛缩。局部症状型的破伤风病死率 $<1\%$ ^[13]。头部症状型的破伤风是与耳部感染(中耳炎)或头部病变相关的罕见疾病,临床表现为颅神经麻痹。这种破伤风的潜伏期仅为1~2 d,病死率为15%~30%。头部症状型的破伤风可发展为全身症状型破伤风,此种情况预后不良^[14]。全身症状型破伤风发生在 $>80\%$ 的病例中,表现为全身痉挛性疾病。疾病发作的特征是早期颌骨肌肉痉挛、牙关紧闭、面部肌肉的痉挛产生苦笑面容。随后,背部肌肉的持续痉挛导致角弓反张。声门的痉挛会因呼吸道梗阻导致猝死。在MNT中,全身性痉挛通常表现为无法吸吮母乳以及过度哭闹等^[1,12]。

1.3 诊断 破伤风的诊断主要依据典型的临床表现。WHO将MNT定义为新生儿在出生后前2 d具备正常的吮吸和啼哭能力,但在第3~28天内丧失这种能力,出现强直和痉挛等症状的疾病。

新文件还新增了成年人破伤风的诊断标准。需至少有以下两项表现:①牙关紧闭或苦笑面容;②疼痛性肌肉挛缩。虽然这个标准需要患者有外伤史,但破伤风也可能出现在一些无明确伤口或外伤史的患者中。查体可采用压舌板实验,使用压舌板刺激咽后壁,引起颌反射痉挛为阳性,此实验特异性为100%,敏感性为94%^[15,16]。

2 治疗

2.1 破伤风病例的治疗 新文件对破伤风病例的治疗给出了建议。建议尽早肌注人破伤风免疫球蛋白(tetanus immunoglobulin, TIG)中和未与神经结合的破伤风毒素来预防病情的进展,但TIG不能杀灭伤口中的破伤风杆菌,也不能去除已经和神经结合的破伤风毒素。如果不能获得TIG或马破伤风抗毒素(tetanus antitoxin, TAT),静脉注射免疫球蛋白可能会有效^[17]。TAT可能会引起严重的过敏反应,只能在进行超敏反应测试后单剂量使用。抗生素可以通过杀灭伤口中的破伤风杆菌延缓疾病进展。首选的抗生素是甲硝唑或青霉素G^[15]。还应给予对症支持治疗,包括使患者处于黑暗和安静的环境中,以减少外界刺激诱发的反射性痉挛,新生儿应鼻饲喂养。

苯二氮卓类药物是控制肌肉痉挛的首选治疗药物。应调整剂量至恰好可实现痉挛的控制,而又不会过度镇静和通气不足。如果发生了肌肉痉挛的症状,保持呼吸道通畅是最关键的措施。如果无法进行机械通气,则应严密监护患者病情,以尽量减少痉挛和植物神经功能紊乱,同时避免呼吸衰竭^[17]。

2.2 预防破伤风的伤口处理 伤后所需的破伤风预防方法取决于外伤的性质和患者的免疫史。为了防止污染的伤口或损伤的组织感染破伤风杆菌,所有伤口均应及时妥善的清创^[15,18]。

建议未全程接种疫苗(全程接种为至少注射过3剂TTCV)的患者和接种史不明确的患者,受伤后肌注TIG来进行被动免疫,从而起到预防破伤风的临时作用。对于未全程接种疫苗的患者,应尽快完成疫苗的全程接种,以便获得长期保护^[15]。

2.3 动物致伤后伤口的处理 动物咬伤或抓伤后形成的伤口,尤其是累及手足部位的小而深的穿刺伤、贯通伤,适宜厌氧菌生存,容易感染破伤风,因此需妥善处理伤口,从而起到预防破伤风作用。伤口处理包括对伤口进行彻底的冲洗、消毒以及清创。伤口处理应及时、尽早。如清洗或消毒时疼痛剧烈,可先进行必要的麻醉。

冲洗伤口:用肥皂水(或其他弱碱性清洗剂)和一定压力的清水交替冲洗,冲洗约 15 min。建议使用专业的清洗设备和专用清洗剂对伤口内部进行冲洗。最后用生理盐水冲洗伤口以免肥皂液或其他清洗剂残留^[19]。

消毒处理:伤口彻底冲洗后用约 1:10 000 碘溶液(如 1:1 000 碘伏)涂擦或消毒伤口内部^[20]。过氧化氢冲洗有可能引起氧气栓塞、心搏骤停等并发症,且临床疗效与单纯生理盐水冲洗无显著统计学差异,不再推荐常规使用过氧化氢冲洗伤口^[21-23]。

清创缝合:哺乳动物致伤后的伤口经过清洗、消毒,并根据需要使用狂犬病被动免疫制剂后,可进行清创缝合。清创前,需仔细探查伤口内部,避免遗漏重要血管、神经、肌腱等深部组织损伤,清除伤口内残留的异物。注射被动免疫制剂且清创后需缝合的伤口,应进行疏松缝合,以避免缝合张力过高影响被动免疫制剂在伤口中的弥散。伤口是否进行 I 期缝合需要综合考虑多方面因素,如受伤时间、致伤物种、受伤部位、伤口的污染程度以及患者的基础健康状况等。应根据患者的自身情况,选择个体化的治疗方式。对于发生在 6 h 以内的犬类咬伤,如果能做到彻底冲洗和清创,均可考虑清创后行 I 期缝合,特别是头面部的伤口,对于美观的需求较高,并且头面部血供丰富,感染几率相对较低,应当积极进行 I 期缝合^[24];而猫咬伤的伤口类型多为小而深的穿刺伤,属于感染的高危因素,除头面部的伤口外,应尽量避免 I 期缝合,可采取延期缝合或 II 期缝合^[25]。人咬伤除发生在头面部外,均不建议进行 I 期缝合^[26]。啮齿类动物的咬伤可以进行 I 期缝合,但伤口比较小,通常不需要缝合。对于存在高感染风险因素的患者,应禁忌 I 期缝合,包括不易冲洗清创的穿刺伤、贯通伤、无法彻底清创的手足部位伤口、伴有广泛软组织缺损的伤口、大面积撕裂伤、合并糖尿病、免疫功能障碍以及接受糖皮质激素或免疫抑制剂治疗的患者。这类伤口应充分冲洗、清创、开放引流,3~5 d 后根据伤口情况决定延期缝合或两周后行 II 期缝合^[27]。

2.4 破伤风类毒素 WHO 新立场文件指出,给予儿童的 TTCV 效力应不低于每剂 40 IU, TTCV 的标准剂量是 0.5 mL。婴儿在大腿前外侧肌肉注射,成年人在三角肌肌肉注射。此次更新,WHO 还出台了一系列有关 TTCV 的质量、安全性、有效性的建议。

3 WHO 的立场

新文件指出接种 TTCV 的目标是:①实现全球消灭 MNT;②通过常规的儿童免疫接种计划,达到并维持 6 个剂量(3 个基础加 3 个加强剂量)的 TTCV 高覆盖率,确保所有人获得终身保护。根据年龄和人群,新文件提供了关于基础和加强剂量疫苗接种时间的最新推荐。

3.1 儿童基础免疫和加强免疫 建议使用 3 剂次的 TTCV 基础免疫,第一剂次从 6 周龄开始,随后的剂次应至少间隔 4 周。如果可能的话,基础免疫的第三剂次应在 6 月龄内接种。如果婴儿基础免疫的开始或完成被延迟,则应尽早补种缺失的剂次,剂次间隔至少 4 周。为了获得永久的保护,免疫计划应确保提供 3 剂次加强 TTCV,总剂次为 6 次,在儿童期开始接种,到青少年期完成。3 剂次的加强疫苗应该在 12~23 月龄,4~7 岁和 9~15 岁给予。理想情况下,每次接种加强疫苗应至少间隔 4 年。

3.2 孕妇的接种 如果母亲自儿童期开始接种了 6 剂 TTCV,或者在育龄之前,青春期/成年期开始接种了 5 剂 TTCV(通过免疫登记和/或病史记录证明),则孕妇及其新生儿都可避免发生 MNT。当孕妇无法获得有关先前 TTCV 接种的可靠信息时,应至少接受 2 剂 TTCV,剂次间隔至少 4 周,第 2 剂最晚于生产前 2 周接种。为确保至少 5 年的保护,应至少在 6 个月后给予第 3 剂。第 4 剂和第 5 剂应至少间隔 1 年,或在随后的妊娠中给予,以确保终身保护。若孕妇能证明其接种过免疫所需的全部剂量的疫苗,如儿童期的 6 剂 TTCV 或青春期及成年后的 5 剂 TTCV,在妊娠期间应不再接种疫苗,以避免增加局部过敏反应的风险。

3.3 外伤患者的疫苗接种 虽然儿童期的 6 剂 TTCV 或青春期及成年后的 5 剂 TTCV 应该能提供足够的破伤风保护,但是新文件推荐如果外伤严重或患者既往的 TTCV 接种史不可靠,医生除了进行基本的伤口处理外,还可以给予一剂 TTCV,作为伤口综合处理的一部分。对于尚未完成基础免疫的患者,应尽快完成基础免疫,对于此类患者的污染伤口,应即刻给以 TIG 临时保护的同时用 TTCV 进行主动免疫以预防破伤风的发生。

4 我国目前在破伤风免疫预防方面存在的误区

我国目前尚缺乏关于成人及青少年破伤风预防免疫的相关指南,成人及青少年的破伤风加强免疫不足,临床医师在破伤风的预防处理中,普遍存在对破伤风制剂使用不规范的情况。

4.1 TAT 和 TIG 的过度使用 部分医师对破伤风的发病机制不了解,误认为 TAT 或 TIG 是预防破伤风的特效药,把注射 TAT 或 TIG 作为常规,只要有外伤,甚至只是擦伤,无论其是否进行过主动免疫,一律应用 TAT/TIG 进行被动免疫。

TAT 与破伤风类毒素(tetanus toxoid, TT)中文名称接近,导致部分医师、药师混淆了主、被动免疫,误认为 TAT 具有 TTCV 的作用,可以预防破伤风感染。

另一方面,鉴于我国当前医疗环境,因未注射 TAT 或 TIG 导致破伤风发病将被认为是医疗过失,会追究相关医疗单位和主诊医师的责任,这也会导致 TAT 和 TIG 在临床中被过度使用。

TAT 和 TIG 的过度使用一方面给有限的医疗资源造成巨大浪费,另一方面不合理的 TAT 使用带来了比破伤风更大的医疗风险。

4.2 对破伤风的认识不足 部分医务人员告诉患者应在受伤 24 h 内接受预防免疫,否则无效。而实际上破伤风感染后发病的潜伏期为 6~12 d,根据其发病机制,晚于伤后 24 h 应用破伤风免疫制剂也能起到预防作用。因此,不应把 24 h 作为可否接受免疫预防的时限。临床上应强调尽早预防,只要未发病,伤后 2 周内应用 TAT 或 TIG 均应视为有预防作用。但是单次 TAT 或 TIG 的注射并不能给人体带来对破伤风杆菌的持久免疫力,只有接种 TTCV 进行主动免疫,保持体内较高的破伤风类毒素抗体滴度水平,才是预防破伤风杆菌感染最有效的措施。

4.3 非外伤性损伤的破伤风预防 对于某些非外伤性的损伤,如肛周脓肿、结肠穿孔、体内异物取出等,临床医师较少考虑到其有感染破伤风的可能,因此,破伤风的预防常被忽视。事实上,破伤风杆菌大量存在于人的肠道内,肠管破裂后腹腔和伤口感染破伤风的机会大大增加。因此,此类病人,也应根据既往破伤风免疫情况进行破伤风的免疫预防。

4.4 动物致伤后破伤风的预防 动物致伤造成的伤口是破伤风高风险伤口,处理过程中必须对破伤风的风险进行评估并采取合理的预防措施。

外伤伤口的通用破伤风风险分类^[28]:①清洁伤口:位于身体细菌定植较少的区域,并且在伤后 6 h 以内得到处理的简单伤口(如刀片割伤);②不洁伤口:位于身体细菌定植较多的区域(如腋窝、腹股沟及会阴等),或超过 6 h 未处理的简单伤口;③污染伤口:被黏土或粪便污染,或者已经感染的伤口,包括被污物、有机泥土、粪便或唾液污染(如动物或人咬伤)的伤口,含有坏死组织的伤口(如坏死或坏疽)、火器伤、冻伤、烧伤等。

基于以上分类原则,狂犬病暴露后对应的破伤风风险分类:①无破伤风风险:狂犬病 I 级暴露、完好的黏膜被唾液污染、无皮肤破损的蝙蝠接触;②破伤风低风险:狂犬病 II 级暴露伤口;③破伤风高风险:狂犬病 III 级暴露伤口(除外完好的黏膜被唾液污染、无皮肤破损的蝙蝠接触)。

狂犬病暴露后,可考虑如下的破伤风免疫程序,见表 1^[29]:①既往免疫接种史不详或未完成全程免疫时,低风险伤口需完成全程 TTVC 免疫程序(受伤后第 0 天、1 个月、7 个月,每次接种 1 剂含 TTCV),高风险伤口在即刻注射 TAT 或 TIG 的同时需完成全程 TTCV 免疫程序(受伤后第 0 天、1 个月、7 个月,每次接种 1 剂 TTCV);②在全程免疫最后一次注射后的 5 年内受伤时,所有类型伤口均不需接种 TTCV、TAT 或 TIG;③在全程免疫最后一次注射后超过 5 年但不足 10 年受伤者,低风险伤口不需接种 TTCV、TAT 或 TIG,高风险伤口加强接种 1 剂 TTCV 而不需注射 TAT 或 TIG。④在全程免疫最后一次注射 10 年后受伤时,因部分患者体内破伤风抗体水平降

表 1 动物致伤后的破伤风免疫接种程序

免疫史	最后一剂至今	伤口类型	破伤风疫苗	破伤风被动免疫制剂
全程免疫	<5 年	低、高风险	无需	无需
全程免疫	5~10 年	低风险	无需	无需
全程免疫	5~10 年	高风险	加强 1 剂	无需
全程免疫	>10 年	低、高风险	加强 1 剂	无需
非全程或不详	-	低风险	全程免疫	无需
非全程或不详	-	高风险	全程免疫	需要(TAT 或 TIG)

至保护水平以下,为加强对破伤风的主动免疫,所有伤口类型均需接种1剂次TTCV,不需注射TAT或TIG。

破伤风目前仍是一个严重的公共卫生问题,在患者受伤后,规范使用被动免疫制剂和主动免疫是预防破伤风的关键。WHO的破伤风立场文件为破伤风的免疫预防提供指导性的意见,应引起广大医护人员的重视,及时纠正我国临床工作中存在的误区,结合我国的现状特点和政策规范对破伤风进行正确、规范的预防。

参考文献

- [1] Roper MH, Vandelaer JH, Gasse FL. Maternal and neonatal tetanus[J]. Lancet, 2007, 370(9603): 1947-1959.
- [2] WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system 2016 global summary[EB/OL]. [2016-11-20]. http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tsincidence/tetanus.html.
- [3] European Center for Disease Control. Surveillance Atlas of Infectious Diseases[EB/OL]. [2016-11-20]. <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>.
- [4] CDC. Tetanus surveillance—United States, 2001–2008[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2011(60): 365–396.
- [5] 张萍,梁晓峰,李黎,等.中国1996–2007年新生儿破伤风流行病学特征分析[J].中国疫苗和免疫, 2008, 14(3): 261–262.
- [6] 郭昕东,黄建晖,蔡咏娜,等.2000–2004年汕头市新生儿破伤风流行病学和影响因素分析[J].疾病监测, 2006, 21(2): 76–77.
- [7] 林风华,陈杨,陈剑慧,等.福州市2003–2006年新生儿破伤风疫情分析[J].职业与健康, 2008, 24(2): 161–162.
- [8] 史淑芬.我国免疫规划工作现状及发展[J].首都公共卫生, 2009, 3(4): 179–181.
- [9] 王传林,王艳华,张晓萌.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.
- [10] 国家免疫规划中心.中国消除新生儿破伤风工作进展[EB/OL]. [2010-10-09]. http://www.chinanip.org.cn/cn/detail.jsp?id=2152&column_id=399.
- [11] Srivastava P, Brown K, Chen J, et al. Trends in tetanus epidemiology in the United States, 1972–2001. Presented at the 39th National Immunization Conference, Washington, D.C., 21–24 March 2005[EB/OL]. [2017-01-10]. http://cdc.confex.com/cdc/nic2005/techprogram/paper_7813.htm.
- [12] Roper MH, Wassilak SG, Tiwari TS, et al. Tetanus toxoid. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, eds. Vaccines, 6th ed[G]. Philadelphia, Saunders, 2013: 447–492.
- [13] Millard AH. Local tetanus [J]. Lancet, 1954, 267(6843): 844–846.
- [14] Jagoda A, Riggio S, Burguières T. Cephalic tetanus: a case report and review of the literature[J]. The American journal of emergency medicine, 1988, 6(2): 128–130.
- [15] WHO. Current recommendations for treatment of tetanus during humanitarian emergencies. Technical Note 2010[EB/OL]. [2016-10-102]. http://www.who.int/diseasecontrol_emergencies/publications/who_hse_gar_dce_2010.2/en/.
- [16] Apte NM, Karnad DR. Short report: the spatula test: a simple bedside test to diagnose tetanus[J]. The American journal of tropical medicine and hygiene, 1995, 53(4): 386–387.
- [17] Rodrigo C, Fernando D, Rajapakse S. Pharmacological management of tetanus: an evidence-based review [J]. Critical care 2014, 18(2): 217.
- [18] 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[EB/OL]. [2016-11-05]. http://www.who.int/hac/techguidance/tools/guidelines_prevention_and_management_wound_infection.pdf?ua=1;
- [19] Fry DE. Pressure Irrigation of Surgical Incisions and Traumatic Wounds[J]. Surgical infections, 2017, 18(4): 424–430.
- [20] 国家药典委员会.中华人民共和国药典临床用药须知(第四版)[M].北京:中国医药科技出版社, 2015: 1–5.
- [21] Reid CJ, Alcock M, Penn D. Hydrogen peroxide—a party trick from the past?[J]. Anaesthesia and intensive care, 2011, 39(6): 1004–1008.
- [22] Beattie C, Harry LE, Hamilton SA, et al. Cardiac arrest following hydrogen peroxide irrigation of a breast wound[J]. JOPRAS, 2010, 63(3): 253–254.
- [23] Prabhakar H, Rath GP, Dash HH. Bradycardia following hydrogen peroxide irrigation during posterior fossa surgery[J]. Anaesthesia, 2006, 61(9): 914.
- [24] Cheng HT, Hsu YC, Wu CI. Does primary closure for dog bite wounds increase the incidence of wound infection? A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. JPRAS, 2014, 67(10): 1448–1450.
- [25] Esposito S, Picciolli I, Semino M, et al. Dog and cat bite-associated infections in children[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2013, 32(8): 971–976.
- [26] Rothe K, Tsokos M, Handrick W. Animal and Human Bite Wounds[J]. Deutsches Arzteblatt international, 2015, 112(25): 433–442.
- [27] Fleisher GR. The management of bite wounds[J]. The New England journal of medicine, 1999, 340(2): 138–140.
- [28] Quinn RH, Wedmore I, Johnson EL, et al. Wilderness Medical Society practice guidelines for basic wound management in the austere environment: 2014 update[J]. Wilderness & environmental medicine, 2014, 25(4): 118–133.
- [29] 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 Recomm Rep, 2018, 67(2): 1–44.

收稿日期: 2018-10-22