

非新生儿破伤风诊疗规范

王传林¹ 刘斯² 陈庆军³ 邵祝军⁴ 吴纪峰⁵ 范昭⁶ 王培戈⁷ 朱政纲⁸ 兰频⁹
李建国¹⁰ 郑以山¹¹ 何武兵¹² 徐哲¹³ 唐卫东¹⁴ 逢金满¹⁵ 班志红¹⁶ 杨树青¹⁷
丁文涛¹⁸ 郑希福¹⁹ 张齐龙²⁰

¹北京大学人民医院急诊科/创伤救治中心 100044; ²北京大学第一医院急诊科 100034; ³北京市和平里医院急诊科 100013; ⁴中国疾病预防控制中心传染病预防控制所, 北京 102206; ⁵石家庄市第五医院外科 050021; ⁶北京大学深圳医院急诊科, 深圳 518036; ⁷青岛大学附属医院急诊科 266003; ⁸武汉市疾病预防控制中心狂犬病门诊 430015; ⁹浙江大学丽水医院急诊科, 丽水 323000; ¹⁰河北省人民医院急诊科, 石家庄 050051; ¹¹南京市第二医院重症医学科 210003; ¹²福建医科大学省立临床医学院, 福州 350001; ¹³解放军总医院第五医学中心感染性疾病诊疗与研究中心二科, 北京 100039; ¹⁴新疆维吾尔自治区人民医院苏州路院区骨科, 乌鲁木齐 830000; ¹⁵济南市第三人民医院两腺外科 250132; ¹⁶广西国际壮医医院急诊科, 南宁 530200; ¹⁷重庆市急救医疗中心/重庆大学附属中心医院急诊部 400014; ¹⁸天津市第一中心医院普通外科 300192; ¹⁹大连医科大学附属第一医院骨科 116011; ²⁰江西省胸科医院急诊危重症医学科, 南昌 330006

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

【摘要】 破伤风分为新生儿破伤风和非新生儿破伤风。我国已于 2012 年消除了新生儿破伤风, 但非新生儿破伤风仍是一个严重的公共卫生问题。非新生儿破伤风重症患者在无医疗干预的情况下, 病死率接近 100%, 即使经过积极的综合治疗, 全球范围病死率仍为 30%~50%, 是一种极为严重的潜在致命性疾病。为规范我国非新生儿破伤风诊疗行为, 提高医疗质量, 保障医疗安全, 特制定本规范。本规范包括了非新生儿破伤风的病原学、流行病学、发病机制、临床表现及实验室检查、诊断、鉴别诊断、分级、治疗等方面内容。

【关键词】 破伤风; 规范; 非新生儿; 诊断; 治疗

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.005

本文首次发表在《中华急诊医学杂志》, 2019, 28(12): 1470-1475

Specifications for diagnosis and treatment of non-neonatal tetanus

Wang Chuanlin¹, Liu Si², Chen Qingjun³, Shao Zhujun⁴, Wu Jifeng⁵, Fan Zhao⁶, Wang Peige⁷, Zhu Zhenggang⁸, Lan Pin⁹, Li Jianguo¹⁰, Zheng Yishan¹¹, He Wubing¹², Xu Zhe¹³, Tang Weidong¹⁴, Pang Jinman¹⁵, Ban Zhihong¹⁶, Yang Shuqing¹⁷, Ding Wentao¹⁸, Zheng Xifu¹⁹, Zhang Qilong²⁰

¹Emergency Department/Trauma Center, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China; ²Emergency Department, First Hospital of Peking University, Beijing 100034, China; ³Emergency Department, Beijing Hepingli Hospital, Beijing 100013, China; ⁴National Institute for Communicable Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China; ⁵Surgical Department, Shijiazhuang Fifth Hospital, Shijiazhuang 050021, China; ⁶Emergency Department, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, China; ⁷Emergency Department, The Affiliate Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China; ⁸Rabies Clinic, Wuhan Center for Disease Control and Prevention, Wuhan 430015, China; ⁹Department of Emergency, Lishui Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Lishui 323000, China; ¹⁰Emergency Department, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China; ¹¹Department of Critical Care Medicine, The Second Hospital of Nanjing, Nanjing 210003, China; ¹²Provincial Clinical Medical College, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China; ¹³Centre of Infectious Diseases, The Fifth Medical Centre, PLA General Hospital, Beijing 100039, China; ¹⁴Suzhou Road Hospital, Xinjiang Autonomous Region People's Hospital, Department of Orthopedics, Urumqi 830000, China; ¹⁵Thyroid and Breast Surgery, the Third Hospital of

Jinan, Jinan 250132, China; ¹⁶Emergency Department, Guangxi International Zhuang Medicine Hospital, Nanning 530200, China; ¹⁷Emergency Department, Chongqing Emergency Medical Center/Central Hospital of Chongqing University, Chongqing 400014, China; ¹⁸Department of General Surgery, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China; ¹⁹Department of Orthopedic Surgery, First Affiliated Hospital, Dalian Medical University, Dalian 116011, China; ²⁰Department of Emergency and Critical Care Medicine, the Jiangxi Chest Hospital, Nanchang 330006, China
Corresponding author: Wang Chuanlin, Email: wangchuanlinvip@163.com

【Abstract】 Tetanus consists of neonatal tetanus and non-neonatal tetanus. Non-neonatal tetanus remains a serious public health problem, although neonatal tetanus has been eliminated in China since 2012. Non-neonatal tetanus is a potential fatal disease. In the absence of medical intervention, the mortality rate of severe cases is almost 100%. Even with vigorous treatment, the mortality rate is still 30%–50% globally. These specifications aim to regulate non-neonatal tetanus diagnosis and treatment in China, in order to improve medical quality and safety. These specifications introduce the etiology, epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations and laboratory tests, diagnosis, differential diagnosis, grading and treatment of non-neonatal tetanus.

【Key words】 Tetanus; Specifications; Non-neonatal; Diagnosis; Treatment

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.005

破伤风分为新生儿破伤风和非新生儿破伤风。我国已于2012年消除了新生儿破伤风^[1],但非新生儿破伤风仍是一个严重的公共卫生问题。非新生儿破伤风(non-neonatal tetanus)是指年龄超过28 d,因破伤风梭状芽胞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外毒素,引起的以全身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,在无医疗干预的情况下,病死率接近100%,即使经过积极的综合治疗,全球范围病死率仍为30%~50%,是一种极为严重的潜在致命性疾病^[2]。为规范非新生儿破伤风诊疗行为、提高医疗质量,保障医疗安全,特制定本规范。

一、病原学

破伤风梭状芽胞杆菌属于梭菌属,在自然界中分布广泛,可存在于土壤、灰尘、人或哺乳动物粪便等介质中,其菌体细长,大小为(0.5~1.7) μm×(2.1~18.1) μm,革兰染色阳性,有周鞭毛、无荚膜,芽孢呈正圆形,直径大于菌体,位于菌体顶端,细菌呈鼓槌状^[3]。

破伤风梭状芽胞杆菌严格厌氧。在血平板上,37℃培养48 h后始见薄膜状爬行生长物,伴β溶血。不发酵糖类,不分解蛋白质。芽孢在干燥的土壤和尘埃中可存活数年,在100℃持续1 h可被完全破坏。

破伤风梭状芽胞杆菌产生两种外毒素:破伤风溶血毒素和破伤风痉挛毒素,后者是引起破伤风临床表现的主要致病物质。破伤风痉挛毒素属于神经毒素,毒性极强,小鼠腹腔注射的半数致死量(LD₅₀)为0.015 ng,对人的致死量小于1 μg^[3]。

二、流行病学

破伤风在发达国家发病率较低,但在免疫规划项目执行不规范的国家 and 地区,特别是在低收入国家和不发达地区仍然是一个重要的公共卫生问题,估计全世界每年的破伤风发病数量约为100万例,死亡人数为30万~50万例^[4]。我国尚缺乏非新生儿破伤风流行病学监测和报告体系,非新生儿破伤风多散发于乡镇和农村地区,且误诊率和漏诊率较高,因此报告发病率可能存在较严重低估。

三、发病机制

当破伤风梭状芽胞杆菌的芽孢侵入人体组织,在缺氧环境中发育为增殖体,并大量繁殖,释放痉挛毒素时,就会引发破伤风。常见的病因包括:①皮肤、黏膜有外伤史或破损史(如动物致伤、注射毒品等药物、分娩或流产等);②皮肤、黏膜、软组织有细菌感染史(如慢性中耳炎、慢性鼻窦炎、牙周感染、肛周感染等);③有消化道破损病史(如消化道手术史、消化道穿孔等)。

破伤风痉挛毒素通过逆行轴突运输到达脊髓和脑干^[5-6],并与这些部位的受体不可逆地结合,抑制突触释放抑制性传递介质,脊髓前角细胞和自主神经元的去抑制导致肌张力增高、痛性痉挛和广泛的自主神经不稳定^[7-8]。

四、临床表现和实验室检查

(一)临床表现

非新生儿破伤风的潜伏期多数为3~21 d,可短至1 d内,罕见病例可长至半年以上^[4]。感染部位越接近中枢神经系统(如头或颈部),潜伏期相对越短,而越远离中枢神经系统(如手或足),潜伏期相对越长^[9-10]。

非新生儿破伤风的临床表现分为全身型破伤

风、局部型破伤风和头部型破伤风^[9]。

1. 全身型破伤风:最普遍和最严重的类型。此类患者的主要临床表现为全身肌肉疼痛性痉挛,逐渐发展可出现张口困难、苦笑面容,以致牙关紧闭,进一步加重可表现为颈僵硬、角弓反张、板状腹等。因呼吸肌收缩和/或声门、咽肌收缩可分别导致周期性呼吸暂停和/或上气道梗阻、吞咽困难。痉挛发作时患者神志清楚。上述发作可因轻微的刺激(如光、声、接触等)而诱发。严重者伴有自主神经过度兴奋的症状,可能在早期表现为易激惹性、躁动、出汗和心动过速。在疾病的晚期阶段,常出现大量出汗、心律失常、不稳定型高血压或低血压及发热。压舌板试验可诱发咬肌反射性痉挛。

2. 局部型破伤风:较为少见。此类患者主要表现为伤口附近区域的单个肢体或身体某一部位发生强直性和痉挛性肌肉收缩。局部型破伤风可发展为全身型破伤风^[11]。

3. 头部型破伤风:一种特殊的局部型破伤风。头面部受伤或慢性中耳炎、慢性鼻窦炎的患者可能出现头部型破伤风。此类患者可能出现吞咽困难和颅神经麻痹表现,常伴有牙关紧闭。颅神经麻痹最常见为面神经麻痹^[9],表现为面部表情肌的麻痹,也可因动眼神经、滑车神经、外展神经和舌下神经麻痹而出现相应的症状,如眼运动障碍和舌运动障碍。头部型破伤风可发展为全身型破伤风^[12]。

(二) 实验室检查

1. 取伤口处分泌物标本直接涂片后镜检。阳性为:可见革兰染色阳性细菌,菌体细长,两端钝圆,无荚膜,鞭毛染色镜检可见周身鞭毛。

2. 取伤口处分泌物进行厌氧菌培养或破伤风梭状芽胞杆菌PCR检测。

3. 近期无破伤风人免疫球蛋白(HTIG)、马破伤风免疫球蛋白[F(ab')₂]/破伤风抗毒素(TAT)注射史的患者,如果破伤风抗体检测阳性,患者为破伤风的可能性小^[13],有助于除外诊断。

五、诊断

非新生儿破伤风的诊断主要依据典型的临床表现,需至少有以下两项表现之一:①牙关紧闭或苦笑面容;②疼痛性肌肉痉挛^[14]。外伤史不是诊断的必要条件^[9]。

存在破伤风常见病因,或取伤口处分泌物标本直接涂片后镜检、厌氧菌培养、破伤风梭状芽胞杆菌PCR检测阳性,可以协助诊断,但非必须^[15]。近期无HTIG、F(ab')₂/TAT注射史的患者,破伤风抗体检测

阳性有助于除外非新生儿破伤风的诊断。

对诊断有疑问的病例,可采用压舌板试验。方法为使用压舌板轻触患者咽后部,发生咬肌反射性痉挛,而非正常的反射性恶心为阳性,此检查方法的敏感性(94%)和特异性(100%)均较高^[16]。

六、鉴别诊断

(一) 狂犬病

狂犬病患者常有被猫、狗、蝙蝠等哺乳动物抓伤或咬伤病史,常有恐水、恐风、恐声及精神亢奋等症状。非新生儿破伤风患者虽有张口困难或吞咽困难,但无恐水等症状^[17]。

(二) 脑膜炎

脑膜炎患者除有颈项强直等症状外,还常有头痛、呕吐、意识障碍等症状,查体可存在病理征,可与非新生儿破伤风相鉴别。脑脊液检查及颅脑磁共振检查可协助鉴别。

(三) 癫痫

癫痫发病时多伴有意识障碍,癫痫发作间歇期无肌肉强直表现,而非新生儿破伤风痉挛发作时意识清楚、阵发性痉挛间歇期肌肉仍持续强直。

(四) 口腔感染或咽部感染

口腔感染或咽部感染可能造成张口困难,但无其他部位肌肉痉挛。

(五) 颞下颌关节紊乱

颞下颌关节紊乱可表现为关节局部酸胀、疼痛和张口受限,但无其他部位肌肉痉挛。

(六) 土的宁中毒

土的宁又名番木鳖碱,是毒鼠药的常用成分。土的宁中毒可造成类似于破伤风的临床综合征,从临床表现上难以鉴别。当怀疑有毒鼠药中毒的可能,或缺乏破伤风常见病因,或患者已充分进行破伤风免疫预防、破伤风抗体检测阳性时,进行血液、尿液和组织学的土的宁检测可以协助鉴别^[18]。

(七) 瘧病

瘧病可以出现牙关紧闭和肌肉痉挛。此病既往常有瘧病史,有独特的性格特征,常在精神因素诱发下突发张口困难或牙关紧闭。当患者注意力被转移时,肌肉痉挛缓解,可协助鉴别。

(八) 药物性肌张力障碍

吩噻嗪类药物(如氯丙嗪等)或甲氧氯普胺等可引起眼球偏斜、头部和颈部的扭转动作,但在痉挛发作间歇期无强直性肌肉收缩。非新生儿破伤风不会造成眼球偏斜,并且在痉挛发作间歇期出现特征性的肌肉强直性收缩。药物性肌张力障碍给予抗胆碱

能药物(如阿托品等)可逆转肌痉挛,而对非新生儿破伤风患者无效。

(九)神经阻滞剂恶性综合征

神经阻滞剂恶性综合征患者可表现为自主神经不稳定和肌肉强直。但是,近期使用有此作用药物(如氟哌啶醇等)出现发热及神志改变等,可与非新生儿破伤风鉴别^[19]。

(十)僵人综合征

僵人综合征是一种罕见的以重度肌肉强直为特征的神经系统疾病。自主运动、听觉、触觉或情感刺激可突然导致躯干与肢体痉挛。但僵人综合征无牙关紧闭或苦笑面容症状,且使用地西洋后效果显著,可与非新生儿破伤风鉴别^[20]。

七、严重程度分级

非新生儿破伤风的严重程度取决于可到达中枢神经系统的破伤风毒素量。其严重程度分级见表 1^[21]。

八、治疗

严重程度为中型及以上的非新生儿破伤风,建议在有气管切开或气管插管能力的重症监护病房(ICU)进行治疗。

治疗要点包括:灭活循环毒素;清除伤口中破伤风梭状芽胞杆菌;控制肌肉痉挛;治疗自主神经功能障碍;气道管理;一般支持性措施和并发症的防治;免疫预防。

(一)灭活循环毒素

破伤风毒素与神经系统会发生不可逆地结合。尚未与神经系统结合的毒素为循环毒素,使用破伤风被动免疫制剂只能中和循环毒素并消除其致病性。

HTIG 是首选制剂。诊断为非新生儿破伤风后,应尽快一次性使用 HTIG 臀部及其他大块肌肉处多点肌肉注射,推荐剂量为 3 000 ~ 6 000 IU^[22]。

不能获得 HTIG 时,可于 F(ab')₂ 或 TAT 皮试阴性后,以 10 000 ~ 60 000 IU 一次性多点肌肉注射或者以 100 ml 0.9% 氯化钠稀释缓慢输注^[23],时间不低于 15 min。F(ab')₂ 与 TAT 相比,发生过敏反应的概率低、安全性高^[24]。

不推荐 HTIG、F(ab')₂ 及 TAT 进行鞘内注射^[25]。

(二)消除伤口中破伤风梭状芽胞杆菌

完成灭活循环毒素后,在条件允许下,所有非新生儿破伤风患者均应进行伤口清创以清除伤口内的破伤风梭状芽胞杆菌和坏死组织。对于已结痂的伤口可清除结痂,必要时扩大创面及深度。伤口使用 3% 过氧化氢溶液和生理盐水反复交替冲洗后,视情况予以旷置或充分引流。

抗感染药物首选甲硝唑 500 mg Q6 h 或 Q8 h,口服或静脉给药^[26]。青霉素是备选药物^[4],皮试阴性后,200 万 ~ 400 万 IU, Q4 h 或 Q6 h 静脉给药,也可与甲硝唑联合使用,疗程建议为 7 ~ 10 d^[4]。如果怀疑存在混合感染,可采用第二代、第三代头孢菌素类抗菌素或其他相应抗菌素。

(三)控制肌肉痉挛

注意控制病房内的光线和噪声,以避免诱发肌肉痉挛。

镇静剂可用于控制肌肉痉挛,常用苯二氮卓类(如地西洋)等^[4]。地西洋的成年人常规起始剂量为 10 ~ 30 mg,按需口服或静脉给药。对于严重病例,可能需要高达 500 mg 的日总剂量。大剂量使用地西洋,要警惕呼吸抑制,必要时使用机械通气支持。静脉用地西洋,可导致乳酸性酸中毒。病情稳定后,地西洋应逐渐减量至停用,以避免发生停药反应。

当单独使用镇静剂的效果不满意时,如果已使用机械通气,可考虑神经肌肉阻滞剂(如维库溴铵)。维库溴铵初始用量为 0.08 ~ 0.1 mg/kg,维持剂量为每 0.5 ~ 1.0 h 予 0.01 ~ 0.15 mg/kg。使用神经肌肉阻滞剂的患者应密切监护,且一日应当至少停药 1 次,以便评估患者的状态。

硫酸镁可作为控制肌肉痉挛的辅助用药,不推荐作为常规使用^[27]。

(四)治疗自主神经功能障碍

充分镇静是纠正自律性不稳定的首要前提。

首选阿片类药物(如吗啡)。吗啡可使用 0.5 ~ 1.0 mg · kg⁻¹ · h⁻¹ 持续静脉泵点。硫酸镁也可作为纠正自律性不稳定的辅助用药,不推荐作为常规使用。 α 和 β 受体阻滞剂可作为纠正自律性不稳定的辅助用药,不推荐常规使用。当存在低血压时应补充血容量,必要时静脉泵入多巴胺或去甲肾上腺素。

表 1 非新生儿破伤风的严重程度分级

严重程度	牙关紧闭	肌肉痉挛发作	吞咽困难	呼吸窘迫	自主神经功能障碍
轻型	轻至中度	无	无或轻微	无	无
中型	中度	轻至中度、短暂	中度	呼吸频率 30 ~ 40 次/min	无
重型	严重	严重、持续	严重	呼吸频率超过 40 次/min、言语无法正常发音	心率超过 120 次/min
特重型	严重	严重、持续	严重	呼吸频率超过 40 次/min、言语无法正常发音	严重且持续高血压、心动过速,或低血压、心动过缓

(五) 气道管理

气道管理是治疗破伤风的关键措施。对严重程度为中度及以上的患者,尤其是用药后肌肉痉挛控制不理想的患者,应当考虑尽早进行气管切开或气管插管术。气管切开术可更好地进行气管吸引和预防肺部并发症。对早期表现为轻型的患者应密切观察,防止发生咽喉肌痉挛窒息。

(六) 一般支持性措施和并发症的防治

支持治疗是非新生儿破伤风的基本治疗。营养支持优先考虑肠内营养,必要时使用鼻饲营养,但应警惕呕吐、误吸,推荐抬高床头 30°~45°。定期监测水、电解质及酸碱平衡状态并及时纠正。对于频繁肌肉痉挛患者定期监测肾功能,警惕横纹肌溶解及急性肾功能衰竭的发生,必要时充分补液并碱化尿液。推荐留置尿管缓解尿潴留并记录 24 h 液体出入量。使用机械通气患者应注意预防呼吸机相关肺炎。还应当注意预防应激性溃疡、下肢深静脉血栓、长期卧床造成的压力性损伤、坠床、舌咬伤等。

(七) 免疫预防

当日在使用 HTIG 或 F(ab')₂/TAT 治疗的同时,如果患者既往未完成含破伤风类毒素疫苗(TTCV)全程免疫(≥3 剂)或免疫接种史不详,应按表 2 完成 TTCV 全程免疫接种。如果患者既往完成了 TTCV 全程免疫,则此次加强 1 剂 TTCV。如在使用 HTIG 或 F(ab')₂/TAT 治疗的当日无法接种 TTCV,应 4 周以后开始接种^[22]。

表 2 ≥6 岁儿童及成年人 TTCV 全程免疫接种程序

接种间隔	第 1 剂次	第 2 剂次	第 3 剂次
推荐	接种第 0 天	与第 1 剂次间隔 4~8 周	与第 2 剂次间隔 6~12 个月
最小	-	4 周	6 个月

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] China eliminates maternal and neonatal tetanus [EB/OL]. (2012-11-30) [2019-11-07]. <https://www.who.int/westernpacific/news/detail/30-11-2012-china-eliminates-maternal-and-neonatal-tetanus>.

[2] Centers for Disease Control and Prevention. Tetanus surveillance—United States, 2001–2008 [J]. *MMWR*, 2011, 60 (12): 365–369.

[3] 李凡, 徐志凯. 医学微生物学 [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013.

Li F, Xu ZK. *Medical microbiology* [M]. 8th Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013.

[4] Afshar M, Raju M, Ansell D, et al. Narrative review: tetanus—a health threat after natural disasters in developing countries [J]. *Ann Intern Med*, 2011, 154 (5): 329–335. DOI: 10.7326/0003-4819-154-5-201103010-00007.

[5] Lalli G, Gschmeissner S, Schiavo G. Myosin Va and microtubule-based motors are required for fast axonal retrograde transport of tetanus toxin in motor neurons [J]. *J Cell Sci*, 2003, 116 (Pt 22): 4639–4650. DOI: 10.1242/jcs.00727.

[6] Farrar JJ, Yen LM, Cook T, et al. Tetanus [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000, 69 (3): 292–301. DOI: 10.1136/

jnnp.69.3.292.

[7] Schiavo GG, 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. DOI: 10.1038/359832a0.

[8] Caccin P, Rossetto O, Rigoni M, et al. VAMP/synaptobrevin cleavage by tetanus and botulinum neurotoxins is strongly enhanced by acidic liposomes [J]. *FEBS Lett*, 2003, 542 (1/3): 132–136. DOI: 10.1016/S0014-5793(03)00365-X.

[9] Weinstein L. Tetanus [J]. *N Engl J Med*, 1973, 289 (24): 1293–1296. DOI: 10.1056/NEJM197312132892408.

[10] Kryzhanovsky GN. Tetanus: general and pathophysiological aspects; achievements, failures, perspectives of elaboration of the problem [M]//Jucker E. *Progress in drug research/fortschritte der arzneimittelforschung/progrès des recherches pharmaceutiques*. Basel: Birkhäuser Basel, 1975: 314–322. DOI: 10.1007/978-3-0348-7090-0_35.

[11] Millard AH. Local tetanus [J]. *Lancet*, 1954, 267 (6843): 844–846. DOI: 10.1016/S0140-6736(54)91933-9.

[12] Jagoda A, Riggio S, Burguieres T. Cephalic tetanus: a case report and review of the literature [J]. *Am J Emerg Med*, 1988, 6 (2): 128–130. DOI: 10.1016/0735-6757(88)90049-6.

[13] Berger SA, Cherubin CE, Nelson S, et al. Tetanus despite preexisting antitetanus antibody [J]. *JAMA*, 1978, 240 (8): 769–770. DOI: 10.1001/jama.1978.03290080059029.

[14] Tetanus vaccines: WHO position paper—February 2017 [J]. *Wkly Epidemiol Rec*, 2017, 92 (6): 53–76.

[15] Bleck TP, Reddy P. Toxin-mediated syndromes of the nervous system [J]. *Handb Clin Neurol*, 2010, 96: 257–272. DOI: 10.1016/S0072-9752(09)96016-X.

[16] Apte NM, Karnad DR. Short report: the spatula test: a simple bedside test to diagnose tetanus [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 1995, 53 (4): 386–387. DOI: 10.4269/ajtmh.1995.53.386.

[17] 殷文武, 王传林, 陈秋兰, 等. 狂犬病暴露预防处置专家共识 [J]. *中华预防医学杂志*, 2019, 53 (7): 668–679. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.07.004.

Yin WW, Wang CL, Chen QL, et al. Expert consensus on rabies exposure prophylaxis [J]. *Chin J Prev Med*, 2019, 53 (7): 668–679. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.07.004.

[18] Santhosh GJ, Joseph W, Thomas M. Strychnine poisoning [J]. *J Assoc Physicians India*, 2003, 51: 739–740.

[19] Strawn JR, Keck Jr PE, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome [J]. *Am J Psychiatry*, 2007, 164 (6): 870–876. DOI: 10.1176/ajp.2007.164.6.870.

[20] Andreadou E, Kattoulas E, Sfagos C, et al. Stiff person syndrome: avoiding misdiagnosis [J]. *Neurol Sci*, 2007, 28 (1): 35–37. DOI: 10.1007/s10072-007-0745.

[21] Anaerobic infections (individual fields): tetanus [J]. *J Infect Chemother*, 2011, 17 Suppl 1: 125–132. DOI: 10.1007/s10156-010-0157-2.

[22] 中国医学救援协会. 外伤后破伤风预防规范 [EB/OL]. (2019-03-24) [2019-07-30]. <http://www.caderm.org/Files/190328/20190328171452.html>.

China Association for Disaster & Emergency Rescue Medicine. Specifications for prevention of post-traumatic tetanus [EB/OL]. (2019-03-24) [2019-07-30]. <http://www.caderm.org/Files/190328/20190328171452.html>.

[23] Vakil BJ, Tulpule TH, Armitage P, et al. A comparison of the value of 200 000 I.U. of tetanus antitoxin (horse) with 10 000 IU in the treatment of tetanus [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1968, 9 (4): 465–471. DOI: 10.1002/cpt196894465.

[24] 陈彩莲, 王桃林, 朱流财. 马破伤风免疫球蛋白 F(ab')₂ 和破伤风抗毒素的过敏反应比较 [J]. *世界临床医学*, 2017, 11 (8): 46, 49. DOI: 10.19542/j.cnki.1006-5180.000725.

Chen CL, Wang TL, Zhu LC. Comparison of anaphylaxis between equine tetanus immunoglobulin F(ab')₂ and tetanus antitoxin [J]. *World Clin Med*, 2017, 11 (8): 46, 49. DOI: 10.19542/j.cnki.1006-5180.000725.

[25] de Barros Miranda-Filho D, de Alencar 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. DOI: 10.1136/bmj.38027.560347.7C.

[26] 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. DOI: 10.1136/bmj.291.6496.648.

[27] Lipman J, James MF, Erskine J, et al. Autonomic dysfunction in severe tetanus: magnesium sulfate as an adjunct to deep sedation [J]. *Crit Care Med*, 1987, 15 (10): 987–988. DOI: 10.1097/00003246-198710000-00022.

(收稿日期: 2019-11-13)
(本文编辑: 李银鸽)