

破伤风高风险人群主动免疫制剂使用专家共识

中华预防医学会

通信作者:尹遵栋,中国疾病预防控制中心免疫规划中心,北京 100050, Email: yinzd@chinacdc.cn;王传林,北京大学人民医院创伤救治中心,北京 100044, Email: wangchuanlin@medmail.com.cn

【摘要】 目前在全球范围内破伤风仍然是一种极为严重的潜在致死性疾病。我国已于 2012 年消除新生儿破伤风,但外伤后破伤风的疾病负担较重。针对我国外伤后破伤风高发风险人群做好暴露前主动免疫,对于降低我国外伤后破伤风疾病负担具有重要意义。本共识依据世界卫生组织破伤风疫苗立场文件以及中国发布的破伤风相关规范、标准,并结合国内外相关研究结果,介绍了国内外破伤风暴露前免疫预防策略、我国破伤风发病高风险人群的界定等内容,并对暴露前破伤风主动免疫制剂的使用形成了推荐意见,供疾病预防控制和预防接种相关工作人员参考使用。

【关键词】 破伤风; 暴露前免疫预防; 破伤风疫苗; 专家共识

Expert consensus on the use of tetanus vaccines for the high-risk group of post-traumatic tetanus

Chinese Preventive Medicine Association

Corresponding authors: Yin Zundong, National Immunization Program, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China, Email: yinzd@chinacdc.cn; Wang Chuanlin, Trauma Center, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China, Email: wangchuanlin@medmail.com.cn

【Abstract】 Tetanus remains a potentially fatal disease with highly severe consequences worldwide. China has eliminated neonatal tetanus since 2012, but post-traumatic tetanus still represents a substantial public health burden. It is of great significance to implement active pre-exposure immunization among the high-risk group of post-traumatic tetanus in China, which can help reduce the burden of post-traumatic tetanus. Based on the World Health Organization's position paper on tetanus vaccines and relevant regulations and standards issued by China. This consensus introduces the pre-exposure immunization prevention strategies for tetanus both domestically and internationally, as well as the definition of a high-risk group of post-traumatic tetanus in China. It also provides recommendations on using active immunological preparation for tetanus, which can be used as a reference for relevant personnel engaged in disease prevention, control, and vaccination.

【Key words】 Tetanus; Pre-exposure immunization; Tetanus vaccines; Expert consensus

破伤风是由人体皮肤或组织损伤后感染破伤风梭状芽孢杆菌(破伤风杆菌)所导致的急性感染性疾病。破伤风病死率高,重症病例在无医疗干预

的情况下,病死率接近 100%^[1-2],即使经过积极的综合治疗,全球范围内破伤风病死率仍达 30%~50%^[3],目前仍然是一种极为严重的潜在致死性

DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20240401-00161

收稿日期 2024-04-01 本文编辑 王岚

引用格式:中华预防医学会.破伤风高风险人群主动免疫制剂使用专家共识[J].中华流行病学杂志,2024,45(6):761-769. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20240401-00161.

Chinese Preventive Medicine Association. Expert consensus on the use of tetanus vaccines for the high-risk group of post-traumatic tetanus[J]. Chin J Epidemiol, 2024, 45(6):761-769. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20240401-00161.



疾病。

破伤风可分为新生儿破伤风和非新生儿破伤风(外伤后破伤风)。新生儿破伤风主要由使用不洁器械切断脐带或使用被破伤风杆菌污染的敷料包扎脐带残端所致。由于住院分娩率的提高,我国已于 2012 年消除新生儿破伤风^[4]。由于外伤后破伤风尚不属于我国法定报告传染病,目前对于全国外伤后破伤风的发病率及疾病负担缺乏准确数据。但有研究提示,我国外伤后破伤风的疾病负担较重,是美国及欧洲国家发病率的数十倍^[3,5]。

正确使用主动免疫制剂(破伤风疫苗)和被动免疫制剂[破伤风抗毒素、破伤风人免疫球蛋白(human tetanus immunoglobulin, HTIG)]都可以有效预防外伤后破伤风。但被动免疫制剂的保护时间短,不能对外伤高发人群提供持久保护,并且存在致敏风险等问题,因此世界卫生组织(World Health Organization, WHO)及美国等国家均推荐高风险人群实施破伤风主动免疫策略。

破伤风作为疫苗可预防疾病,如何针对我国外伤后破伤风高发风险人群做好暴露前主动免疫,降低疾病负担,是需要关注的公共卫生问题之一。专家组参考 WHO《破伤风疫苗立场文件(2017 年版)》^[6]、国家卫生健康委员会印发的《非新生儿破伤风诊疗规范(2019 年版)》^[7]及中国医学救援协会发布的团体标准《外伤后破伤风预防规范》^[8]等文件,并结合国内外相关研究结果,形成本共识,供疾病预防控制和预防接种相关工作人员参考使用。

1 病原学

破伤风杆菌是一种革兰阳性、可形成芽孢、可移动的厌氧菌,通常宽 0.3~0.5 μm 、长 2.0~2.5 μm ,最适生长温度 33 $^{\circ}\text{C}$ ~37 $^{\circ}\text{C}$,并以芽孢的形式广泛存在于自然环境(通常是土壤)中,也可见于人与温血动物的肠道和粪便中。未产生芽孢的菌体抵抗力不强,但形成芽孢后菌体抵抗力增强,无日光或不加热的情况下,在干燥的土壤和尘埃中可存活数年。芽孢耐煮沸和各种消毒剂。灭活芽孢需要在苯酚(5%)、甲醛(3%)、氯胺(1%)或过氧化氢(6%)溶液中浸泡 15~24 h。利用液态碘或 2% 戊二醛在 pH 值 7.5~8.0 条件下,3 h 内可杀死芽孢;高压蒸汽灭菌 15~20 min 可破坏芽孢^[9]。

2 自然史及发病机制

外伤后破伤风潜伏期通常为 3~21 d,平均为 14 d,潜伏期长短与原发感染部位距离中枢神经系

统的远近有关^[10]。造成破伤风杆菌感染的重要条件包括伤口形成厌氧微环境,伤口窄而深(如刺伤)且伴有泥土或异物污染,大面积创伤、烧伤、坏死组织多,局部组织缺血,伴有需氧菌或兼性厌氧菌感染。

当破伤风杆菌在机体厌氧环境中繁殖,可释放主要致病物质——破伤风痉挛毒素。破伤风痉挛毒素是毒性极强的神经毒素,对脊髓前角细胞和脑干神经细胞有高度的亲和力,当毒素与抑制性中间神经元结合后,可抑制突触释放甘氨酸或 γ -氨基丁酸等抑制性神经介质,从而导致肌张力增高、痛性痉挛和广泛的自主神经不稳定,引起全身骨骼肌强直性收缩和阵发性痉挛。

3 临床表现及实验室检测

破伤风有三种临床类型:全身型、局部型和头部型。全身型破伤风是最常见的类型,其特征是牙关紧闭、面部肌肉痉挛从而产生苦笑面容;随后背部肌肉的持续痉挛导致角弓反张,声门的痉挛会使呼吸道梗阻导致猝死。局部型破伤风是指毒素只影响感染部位附近的肌肉,导致局限性的肌肉僵硬和痉挛,其特征为损伤部位的肌肉持续挛缩;局部型破伤风并不常见,且病死率较低(<1%)。头部型破伤风是一种罕见的局部型破伤风,临床表现为颅神经麻痹,潜伏期仅为 1~2 d,病死率为 15%~30%。头部型破伤风通常与耳部或眼部创伤有关,表现为早期颌骨肌肉痉挛、牙关紧闭、面部肌肉痉挛;此外,头部型的破伤风可发展为全身型破伤风,此种情况往往显示预后不良。

由于破伤风临床表现较为特异,通过典型症状可诊断。此外,伤口分泌物标本涂片镜检、厌氧菌培养、破伤风杆菌聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)检测阳性,可以辅助诊断。

4 流行病学

4.1 流行特征

破伤风杆菌的孢子广泛存在于环境中,尤其是在土壤、尘灰、动物和人类的肠道/粪便、表皮,以及生锈工具如钉子、针头和铁丝网。常见的破伤风杆菌感染途径有:尖锐物质导致的伤口很深并产生厌氧环境;烧、烫、冻伤等产生坏死组织伤口并形成厌氧环境;被粪便、土壤、污垢或唾液污染的伤口;动物咬伤;超过 6 h 未处理的伤口或未实施正确消毒措施的手术^[11]。

人类对破伤风杆菌无自然特异性抗体,因此人群普遍易感,但破伤风不能在人与人之间传播。极

少量的破伤风毒素足以致病或致死,但不足以刺激抗体的产生^[12]。人体被破伤风杆菌感染后,很少发现产生针对类毒素和其他破伤风杆菌抗原的抗体,或者抗体不能持续存在,因此即使破伤风发病后人体也不会产生对该病的免疫力^[9],不能有效预防再次发病。破伤风患者或康复者都建议使用破伤风疫苗进行免疫。

4.2 疾病负担

破伤风可发生于任何年龄段,全球不同地区破伤风年发病率存在较大差异。在发达国家,由于儿童普遍接种破伤风疫苗以及采取了良好的暴露后预防措施,目前发病率已降至较低水平^[13-15];而发展中国家,特别是亚洲及非洲地区,由于缺乏必要且及时的疫苗接种,破伤风仍严重威胁人群健康。

2019 年全球疾病负担研究估计全球外伤后破伤风病例总数超过 46 000 例,其中有 28 000 例死于外伤后破伤风,其中大多数发生在南亚地区和撒哈拉以南的非洲地区^[16]。非洲的一项系统综述研究显示,当地破伤风粗病死率高达 43.2% (95%CI: 36.9%~49.5%)^[17]。

欧美国家研究数据发现,外伤后破伤风病例多见于无免疫史或免疫史不详的人群和注射吸毒人群^[13,18],≥65 岁老年人患破伤风的风险是其他年龄组的 5 倍^[19]。2003-2019 年澳大利亚全国 44% 的破伤风住院病例和 63% 的报告病例发生在 >65 岁老年人^[20-21]。

我国外伤后破伤风疾病负担的系统监测数据较缺乏。2015-2017 年一项桂林市的调查显示,外伤后破伤风年均发病率为 0.43/10 万^[22]。2014-2018 年石家庄市和南京市的调查显示,外伤后破伤风年均发病率分别为 0.42/10 万和 0.17/10 万,≥65 岁人群年均发病率分别为 1.32/10 万和 0.45/10 万^[23],远高于美国及欧洲地区外伤后破伤风发病率(0.01/10 万)^[3,5]。我国外伤后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,发病率可能存在严重低估。在医疗经济负担方面,国内调查结果显示,每例外伤后破伤风病例直接医疗费用在 305~363 500 元,平均约 4.6 万元/例,其中 59% 的病例是自费就诊,部分重症患者治疗费用高达数 10 万元;患者平均住院时间为 22~30 d,重症患者平均住重症监护室时间约为 13.3 d^[23]。

5 破伤风暴露前免疫预防

破伤风的预防主要依赖于通过主动免疫或被动免疫获得的抗体。破伤风暴露前免疫预防,是指

在发生破伤风杆菌暴露前(通常指发生外伤前),对有感染风险的个体进行预防性的含破伤风类毒素成分疫苗接种。

5.1 含破伤风成分疫苗

目前全球在用的含破伤风类毒素成分疫苗(tetanus toxoid containing vaccines, TTCVs)主要有破伤风疫苗(tetanus toxoid vaccine, TT)、百日咳-白喉-破伤风联合疫苗(diphtheria, tetanus and pertussis combined vaccine, DTP)、白喉-破伤风联合疫苗(diphtheria and tetanus combined vaccine, DT)和百日咳-白喉-破伤风-灭活脊髓灰质炎-b 型流感嗜血杆菌联合疫苗(absorbed diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-*Haemophilus influenzae* type b combined vaccine, DTaP-IPV-Hib)、百日咳-白喉-破伤风-b 型流感嗜血杆菌联合疫苗(diphtheria, tetanus and pertussis *Haemophilus influenzae* type b combined vaccine, DTP-Hib)等多联疫苗。

目前,部分国家推荐使用含破伤风类毒素成分联合疫苗或单苗用于青少年、成年人和孕妇等人群加强免疫。我国目前在用的 TTCVs 共 5 种:TT、DTP、DT、DTaP-IPV-Hib 和 DTP-Hib,其中仅 TT 可用于成年人。见表 1。

5.2 疫苗有效性和安全性

破伤风疫苗在第二次世界大战中被证实具有很好的保护效果,在士兵中推行 2 剂或 3 剂基础免疫加受伤后加强免疫的策略,所有前线的 273 万受伤的美国陆军人员中仅报告了 12 例破伤风病例(0.44/10 万),而在第一次世界大战中,52 万人中有 70 例(13.4/10 万)^[24]。在接种破伤风疫苗的英国部队中,受伤士兵破伤风发病率为 4/10 万~9/10 万,且病例主要为未接种疫苗者,而在早期战争中,发病率高达 22/10 万~147/10 万^[25]。

目前,还没有明确用于破伤风保护性阈值的免疫学指标。大多数情况下,可使用体内中和试验或改良酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测抗破伤风抗体水平,抗体滴度超过 0.01 IU/ml 可判定为阳性,超过 0.1 IU/ml 通常被认为具有保护作用。然而,部分破伤风病例报告发现即使患者体内抗体滴度高于阈值但仍发病,因此,WHO 建议通过定期加强免疫以维持高水平的免疫保护^[6]。

TTCVs 单独接种或与其他常用疫苗同时接种的安全性较好,最常见是局部轻微反应如疼痛和红

表 1 目前我国在用的含破伤风类毒素成分疫苗

项目	吸附无细胞百白破联合疫苗 (DTP)	无细胞百白破 b 型流感嗜血杆菌联合疫苗 (DTP-Hib)	吸附破伤风疫苗 (TT)	吸附白喉破伤风联合疫苗 (DT)	吸附无细胞百白破灭活脊髓灰质炎和 b 型流感嗜血杆菌(结合)联合疫苗 (DTaP-IPV-Hib)
疫苗类型	灭活	灭活	灭活	灭活	灭活
剂型	液体	液体	液体	液体	液体+冻干
破伤风抗原含量	0.5 ml 含破伤风疫苗效价 ≥ 40 IU	0.5 ml 含破伤风疫苗效价 ≥ 40 IU	0.5 ml 含破伤风疫苗效价 ≥ 40 IU	0.5 ml 含破伤风疫苗效价 ≥ 40 IU	0.5 ml 含破伤风疫苗效价 ≥ 40 IU
适种年龄	3 月龄~6 周岁	>3 月龄婴儿	发生创伤机会较多的人群,妊娠期妇女接种可预防产妇及新生儿破伤风	<12 岁儿童	≥ 2 月龄婴幼儿
接种程序	基础免疫:共 3 针,自 3 月龄开始至 12 月龄,每针间隔 4~6 周,每次注射 0.5 ml 加强免疫:通常在基础免疫后 18~24 月龄内进行,注射剂量为 0.5 ml	3、4、5 月龄进行基础免疫,18~24 月龄加强免疫	对于无破伤风类毒素免疫史者:接种 3 针,前两针间隔 4~8 周,第 3 针与第 2 针间隔 12 个月	注射 1 次	在 2、3、4 月龄,或 3、4、5 月龄进行 3 剂基础免疫,在 18 月龄进行 1 剂加强免疫
接种方式	肌内注射	肌内注射	肌内注射	肌内注射	肌内注射

斑,其次为轻度全身不良反应,包括发热、头痛和疲劳,0.5%~10.0%的疫苗接种者在加强免疫后偶尔会出现局部的红肿或硬结。不良反应的发生和严重程度可能会受既往接种 TTCVs 剂次、免疫后体内抗体水平、疫苗中含有的佐剂和防腐剂等其他物质的影响^[26]。有研究显示,体内破伤风抗体水平较高的情况下,过量注射破伤风疫苗有可能会局部不良反应发生率增加^[27]。因此,WHO 建议在在进行 TTCVs 加强免疫时,应对既往接种史进行核查并评估 TTCVs 接种的必要性。但因过量注射破伤风疫苗发生严重不良反应的概率仍十分罕见。

5.3 疫苗保护的持久性

血清调查数据表明,破伤风疫苗 5 剂次接种后多数人体内的保护力持续时间达 5~10 年,在最后 1 剂疫苗接种 10 年以上且没有加强免疫的情况下,破伤风抗体水平随着年龄的增长逐渐下降^[18]。但在 5 剂次 TTCVs 高接种率的覆盖下,破伤风抗体持久性数据尚不明确,美国、欧洲等研究也提示,疫苗产生的破伤风抗体水平随时间推移逐渐下降,半衰期约为 14 年^[14,28]。2021 年河南省一项研究结果显示,破伤风抗体保护率(按界值 ≥ 0.1 IU/ml 计算)在 20~34 岁人群中仅为 9.2%,在 >35 岁人群中不足 4%,可能与 1978 年我国实施计划免疫之前的出生人群既往未接种 TTCVs 有关^[29]。2021 年重庆市一项研究结果显示,随着年龄增长,破伤风抗体保护水平(按界值 ≥ 0.1 IU/ml 计算)显著下降,从 18 岁的 90.8% 降至 18~40 岁的 28.4%,在 >40 岁年龄组中低于 10%^[30]。

与疫苗保护的持久性相比,外伤后如注射 HTIG 仅能保护 28 d^[31],注射破伤风抗毒素(tetanus antitoxin, TAT)仅能保护 10 d^[32]。通过破伤风疫苗接种,可避免高风险人群每次外伤后几乎均需要注射被动免疫制剂,既节省医疗费用,又减轻医疗机构的负担,还能更有效避免破伤风的发病^[33],同时降低被动免疫制剂导致过敏甚至严重过敏反应的概率^[31,34-35]。

5.4 疫苗免疫策略 见表 2。

5.4.1 儿童常规免疫

WHO 立场文件中建议儿童期 6 月龄前完成 3 剂 TTCVs 接种,在 12~23 月龄和 4~7 岁分别加强 1 剂^[6]。全球大部分国家均建议在儿童期完成 4 剂或 5 剂 TTCVs 接种。

5.4.2 青少年免疫策略

2017 年 WHO 立场文件中更新建议在儿童期 5 剂次的基础上,9~15 岁时再加强 1 剂 TTCVs 以获得长期保护^[6]。美国免疫实施咨询委员会(Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP)建议在 11~18 岁加强 1 剂 DTP^[36]。欧洲国家均建议在出生后 2 年内接种 3 或 4 剂 TTCVs,并在 2~17 岁期间接种 1~3 剂加强疫苗^[15]。

5.4.3 成年人免疫策略

WHO 推荐免疫功能受损人群和老年人可适当加强 1 剂 TTCVs,美国 ACIP 建议成年人可每 10 年加强接种 1 剂白破疫苗以维持足够的免疫保护抗体^[36]。多数欧洲国家建议在成年期每 10~20 年定期加强 1 剂含破伤风成分疫苗^[14,28]。英国破伤风处

理指南中建议,如成年期之前接种 5 剂 TTCVs 即视为完成全部免疫程序,对于已完成基础免疫的人群尚未建议在成年期进行常规加强接种。

与欧美等发达国家已形成较为系统的成年期人群破伤风主动免疫策略相比,多数发展中国家或地区对于成年期破伤风疫苗免疫未作出明确建议,也未出台成年人常规接种破伤风疫苗的免疫策略,破伤风暴露后多采取被动免疫的方法为人群提供保护^[37]。

5.5 我国破伤风疫苗免疫策略及应用现状

自 1978 年起,我国一直使用 DTP、DT 用于 ≤6 岁儿童的破伤风免疫预防。1988 年、1990 年、1995 年先后实现了以省、县、乡为单位,儿童“四苗”接种率达 85% 的目标^[38]。我国目前尚未推荐对青少年和成年人采取加强免疫策略。

2018 年起,我国逐步出台了关于成年人破伤风免疫制剂使用相关指南文件,对成年人破伤风暴露后免疫预防处置给出了明确的建议^[7,39-41],但全球普遍采用的免疫策略仍以暴露前免疫为主,与我国主要实施的暴露后免疫策略不一致。

6 我国破伤风发病高风险人群

6.1 外伤高风险职业人群

我国不同研究中破伤风病例的职业构成显示,农民占 54.6%~98.0%^[42-46],军人占 19.4%^[47],工人占 13.0%~34.0%^[48-51],学生占 10.0%~19.5%^[43,47-48,52]。

南京市和石家庄市 497 家二级以上医疗机构开展的回顾性病例调查显示,86.6% 的破伤风确诊病例为农林牧渔从业人员^[23]。昆明市第三人民医院对收治的 80 例破伤风病例进行回顾发现,农民、工人、学生占比为 82.5%,其中 30.0% 并发心肌损害,32.5% 出现呼吸衰竭^[51]。

此外,由于研究方法、研究人群等不同,关于我国人群破伤风抗体水平的数据也有所差异,但有多项研究数据提示,我国成年人的破伤风抗体保护可能不足。一项对于中国 1978 年后出生健康人群破伤风抗体保护率的 Meta 分析结果显示,16~40 岁人群破伤风抗体合并保护率为 52.9%^[53]。河南省对 7 519 名健康人群的破伤风抗体水平调查发现,破伤风抗体保护率和抗体浓度随年龄增加不断下降,至 20 岁时分别下降至 10% 和 0.01 IU/ml 以下^[54]。对 1 003 名深圳市工厂工人进行破伤风抗体水平调查,结果显示,破伤风抗体水平偏低,<29 岁人群破伤风抗体的阳性率为 15.7%,30~39 岁的阳性率为 2.1%,>40 岁的阳性率仅为 0.8%^[55]。

综合分析,特殊职业人群或特定人群如军人、警察、消防员、野外工程工作人员、建筑工人、农林牧渔等野外作业人员、运动员、野外运动爱好者及旅行者发生外伤(或烧伤)风险显著高于一般人群,结合我国成年人人体内破伤风抗体水平整体较低现状,上述人群属于外伤后破伤风的潜在高风险

表 2 部分国家和地区对不同人群推荐的破伤风疫苗免疫策略

国家(地区)	2~23 月龄	2~8 岁	9~17 岁	18~60 岁	>60 岁
WHO	3+1	1	1	-	-
北美洲					
美国、加拿大	3+1	1	1	每 10 年	每 10 年
古巴	3+1	1	1	每 10 年	1
欧洲					
德国、比利时、希腊、葡萄牙	3+1	1	1	每 10 年	每 10 年
英国、荷兰、马耳他	3	1	1	-	-
法国	2+1	1	1	每 20 年	每 10 年
瑞典	2+1	1	1	每 20 年	每 20 年
奥地利	2+1	1	1	每 10 年	每 5 年
保加利亚	3+1	1	2	每 10 年	每 10 年
亚洲					
中国	3+1	1	-	-	-
日本	2+1	-	1	-	-
新加坡	3+1	-	1	-	-
马来西亚	3+1	1	1	-	-
泰国	3+1	1	1	每 10 年	每 10 年

注:3+1 为接种 3 剂(间隔 1 个月或 2 个月),6~12 个月后接种 1 剂加强;3 为接种 3 剂(间隔 1 个月或 2 个月);2+1 为接种 2 剂(间隔 1 个月或 2 个月),6~12 个月后接种 1 剂加强;-:无数据

人群。

6.2 老年人

美国的研究数据显示, >65 岁人群破伤风发病率和病死率均高于 <65 岁人群^[36]。我国石家庄市和南京市的研究提示, >60 岁人群年均发病率分别为 1.41/10 万和 0.44/10 万, 分别是当地全人群发病率(0.42/10 万和 0.17/10 万)的 3.4 倍和 2.6 倍^[23]。我国桂林市破伤风流行病学调查也显示, >65 岁人群年均发病率为 1.43/10 万, 高于全人群年均发病率 0.43/10 万^[22]。

20 世纪 60 年代我国开始使用 DTP, 1978 年 DTP 纳入计划免疫。因此, 20 世纪 60 年代以前出生的(>65 岁)均为免疫空白人群, 是破伤风发病的高危人群。

6.3 免疫功能受损人群

免疫功能受损人群一般包括先天性免疫缺陷、人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染者、血液病或其他恶性肿瘤、干细胞移植或器官移植以及慢性肾功能衰竭患者。免疫功能受损人群由于其免疫应答产生的速度和水平都低于健康人群, 伤口愈合速度也明显较低。同时, 免疫功能受损人群破伤风免疫史往往不完整甚至缺失, 因此免疫功能受损人群发生外伤且发生破伤风暴露时, 破伤风发病风险将明显增加。

7 暴露前破伤风主动免疫制剂使用的共识

对个体而言, 长期而有效的抗体水平只能通过破伤风疫苗的基础免疫和加强免疫获得。外伤后破伤风免疫制剂使用原则的预防处置见《外伤后破伤风疫苗和被动免疫制剂使用指南》^[7]。本研究对于暴露前破伤风主动免疫制剂的使用形成如下共识:

建议 1: 免疫史不全的儿童、成年人外伤高风险人群(包括如军人、警察、消防员、野外工程工作人员、建筑工人、农林牧渔等野外作业人员、运动员、野外运动爱好者及旅行者等特殊职业人群或特定人群)、老年人群以及免疫功能受损人群为破伤风发病高风险人群。

建议 2: 适龄儿童遵照国家免疫规划程序完成含破伤风成分的疫苗接种。

含破伤风类毒素成分的疫苗(DTaP、DT)是我国免疫规划疫苗, 适龄儿童接种含破伤风成分的疫苗应遵照《国家免疫规划疫苗儿童免疫程序及说明(2021 年版)》完成 5 剂次接种, 即 3 月龄、4 月龄、5 月龄和 18 月龄各接种 1 剂 DTaP, 6 周岁接种 1 剂

DT; 如 18 周岁以下人群未按程序完成 5 剂次接种, 应按程序完成补种。

接种非免疫规划疫苗应当遵守《预防接种工作规范(2023 年版)》《非免疫规划疫苗使用指导原则(2020 年版)》和各省(自治区、直辖市)卫生健康行政部门制定的接种方案。上述文件尚未制定或未作出规定的非免疫规划疫苗, 按照疫苗说明书使用。

建议 3: 成年人外伤高风险人群中, 针对明确无免疫史者推荐完成 3 剂次破伤风疫苗接种; 针对免疫史不详者推荐 1 剂次破伤风疫苗免疫。后续结合自身风险可考虑每 10 年加强 1 次。

根据我国扩大免疫规划程序, 儿童在 6 周岁完成 5 剂次 TTCVs 接种。对于成年人外伤高风险人群, 如明确既往无 TTCVs 免疫史, 应按程序完成或补全 3 剂次 TTCVs 免疫。但成年人中破伤风疫苗免疫史不详者较多, 考虑我国 1978 年已将 TTCVs 纳入计划免疫, 且适龄人群疫苗接种率持续维持在高水平, 因此, 针对免疫史不详的成年高危人群推荐在暴露前进行 1 剂次破伤风疫苗加强免疫, 以提高体内抗体水平。

此外, 美国研究发现, 每 10 年进行一次破伤风疫苗加强免疫的预防效果优于不加强免疫或仅于 65 岁进行单次加强免疫^[56]。哥伦比亚的一项卫生经济学研究显示, 每 10 年进行一次破伤风疫苗的加强免疫, 相较于不进行加强免疫更具有成本效益^[57]。欧美多数国家和地区推荐每 10 年进行一次破伤风疫苗的加强免疫^[14]。因此, 我国外伤高风险人群结合暴露风险可选择在加强免疫后每隔 10 年加强 1 剂次。

从组织实施及加强个人保护角度考虑, 建议优先关注军队(含军校)、警校和体育学校等院校新生或新入伍人员、建筑工人, 可考虑针对该人群在新训期或在校期间加强 1 剂次破伤风疫苗, 此后根据其职业和暴露风险再考虑隔 10 年加强 1 剂次。

建议 4: >65 岁老年人在实际发生外伤前可按照自愿原则接种 3 剂次破伤风疫苗。考虑依从性, 应至少接种 1 剂次。

我国 >65 岁老年人绝大部分为破伤风疫苗免疫空白人群。只接种 1 剂 TTCVs 虽可以诱导保护性抗体, 但在通常情况下, 多数受种对象并未获得最低保护水平的抗体。数据表明保持长期而有效的抗体水平需 3 剂次疫苗接种^[9]。另外, 研究显示, ≥65 岁既往无免疫史人群在外伤后同时进行

HTIG 注射和破伤风疫苗免疫,可能影响疫苗的免疫效果^[58]。因此,为降低老年人破伤风发病风险,结合其他国家推荐意见,建议≥65 岁老年人在实际发生外伤前按照自愿原则接种 3 剂次破伤风疫苗,考虑老年人接种的依从性问题,应至少接种 1 剂次。

建议 5:免疫功能受损人群暴露前预防仍应结合个人外伤风险和既往破伤风疫苗免疫史综合进行判断。

目前所有上市在用的 TTCVs 均为灭活疫苗,免疫功能受损人群接种安全性良好。尽管 WHO 推荐免疫功能受损者和所有 HIV 感染儿童都应按照一般人群的疫苗建议接种 TTCVs,且我国《外伤后破伤风疫苗和被动免疫制剂使用指南》^[7]《中国破伤风免疫预防专家共识》中也就免疫功能受损人群破伤风疫苗接种做了相关推荐,但针对该人群是否进行暴露前预防仍应结合个人外伤风险和既往破伤风疫苗免疫史进行综合评估确定。

建议 6:暂不对非破伤风发病高风险人群做加强免疫推荐。

国际研究显示,外伤后破伤风病例主要集中在既往免疫史不详或缺乏免疫史的人群中。目前国际上关于成年人 TTCVs 加强接种的意见并不统一,尽管美国和欧洲许多国家建议在成年期间隔 10~20 年加强 1 剂次,但众多研究显示,成年人即使在加强免疫接种率有限的情况下,破伤风发病率和死亡率仍然较低,因此有研究者建议在儿童基础免疫和青少年加强接种后,在 30 岁或 50 岁之前可以不考虑疫苗加强接种^[56]。鉴于我国外伤后破伤风监测数据和人群免疫基础研究证据尚不充分,暂不对非破伤风发病高风险人群做加强免疫推荐。

8 中国当前破伤风免疫预防尚需解决的问题和建议

我国 1978 年将 TTCVs 纳入计划免疫后,在适龄儿童中持续维持高接种率水平,对降低人群破伤风疾病负担发挥重要作用。目前针对外伤后破伤风流行病学及疫苗应用现状,仍存在亟需解决的问题:首先,应加强对外伤后破伤风的监测,掌握我国外伤后破伤风的流行病学特征、高风险人群及疾病负担,为完善外伤后破伤风防控策略提供依据。其次,我国临床中普遍存在对外伤后破伤风预防的误区,对破伤风主动免疫的作用和意义认识不足,应加强外伤后破伤风正确预防处置的培训、宣传和科学普及力度,不断提高医务人员及相关服务人员

对破伤风防控知识认知度,引导破伤风高风险人群主动、及时接受合理的防控措施,并不断提高医务人员及相关服务人员的破伤风防控知识认知水平。再次,我国目前进行外伤处置的医疗机构中,仅部分可对成年人高风险人群提供破伤风疫苗主动免疫服务,非免疫规划的破伤风疫苗在高风险人群中的可及性亟待提高。最后,进一步加强外伤后破伤风预防策略相关科学研究。破伤风作为潜在致死性疾病,未来在条件成熟时,是否可以考虑基于个体的保护性抗体水平进行破伤风免疫预防推荐^[12]等,值得今后进一步深入研究和讨论。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

执笔人员:中国疾病预防控制中心郑徽、李明爽、吴丹、闫婷婷、张倩

参与共识讨论的专家:中国疾病预防控制中心尹遵栋、李艺星;北京大学人民医院创伤救治中心王传林;北京大学第一医院急诊科刘斯;解放军疾病预防控制中心刘威;北京市疾病预防控制中心索罗丹;上海市疾病预防控制中心孙晓冬;江苏省疾病预防控制中心汪志国;河南省疾病预防控制中心张延扬;湖北省疾病预防控制中心童叶青;湖南省疾病预防控制中心高立冬;贵州省疾病预防控制中心雷世光

参 考 文 献

- [1] Roper MH, Vandelaer JH, Gasse FL. Maternal and neonatal tetanus[J]. Lancet, 2007, 370(9603): 1947-1959. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61261-6.
 - [2] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases[R]. 2008.
 - [3] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tetanus surveillance-United States, 2001-2008[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2011, 60(12):365-369.
 - [4] World Health Organization. China eliminates maternal and neonatal tetanus[Z]. 2019. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.02.013.
 - [5] European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance atlas of infectious diseases [EB/OL]. (2023-04-28). <https://www.ecdc.europa.eu/en/surveillance-atlas-infectious-diseases>.
 - [6] Tetanus vaccines: WHO position paper-February 2017[J]. Wkly Epidemiol Rec, 2017, 92(6):53-76.
 - [7] 王传林, 刘斯, 邵祝军, 等. 外伤后破伤风疫苗和被动免疫制剂使用指南[J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(2):167-172. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.006.
 - [8] Wang CL, Liu S, Shao ZJ, et al. Guidelines for the use of post-traumatic tetanus vaccines and passive immune preparation[J]. Chin J Epidemiol, 2020, 41(2): 167-172. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.006.
 - [8] 中国医学救援协会. 外伤后破伤风预防规范(T/CADERM 3001-2019) [J]. 中华预防医学杂志, 2019, 53(10):978-981. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.10.005.
- China Association for Disaster and Emergency Rescue Medicine. Specifications for prevention of post-Traumatic tetanus (T/CADERM 3001-2019) [J]. Chin J Prev Med, 2019, 53(10): 978-981. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.10.005.

- [9] Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, et al. Plotkin's vaccines [M]. 7th ed. Amsterdam:Elsevier, 2018:1053. DOI:10.1016/C2013-0-18914-3.
- [10] World Health Organization. Current recommendations for treatment of tetanus during humanitarian emergencies [R]. Geneva:WHO, 2010.
- [11] Dal-Ré R, Gil A, González A, et al. 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.
- [12] Yen LM, Thwaites CL. Tetanus[J]. Lancet, 2019, 393(10181): 1657-1668. DOI: 10.1016/S0140-6736(18) 33131-3.
- [13] Tiwari TSP. Manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases, Chapter16: tetanus[M]// VPD surveillance manual. 5th ed. 2011.
- [14] Weinberger B. Adult vaccination against tetanus and diphtheria: the European perspective[J]. Clin Exp Immunol, 2017, 187(1):93-99. DOI:10.1111/cei.12822.
- [15] European Centre for Disease Prevention and Control. Tetanus[M]//ECDC. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm:ECDC, 2020.
- [16] Vos T, Lim SS, Abbafati C, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990 - 2019:a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. Lancet, 2020, 396(10258): 1204-1222. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
- [17] Woldeamanuel YW, Andemeskel AT, Kyei K, et al. Case fatality of adult tetanus in Africa: systematic review and meta-analysis[J]. J Neurol Sci, 2016, 368: 292-299. DOI: 10.1016/j.jns.2016.07.025.
- [18] Beeching NJ, Crowcroft NS. Tetanus in injecting drug users [J]. BMJ, 2005, 330(7485): 208-209. DOI: 10.1136/bmj.330.7485.208.
- [19] Folia A, Bella A, von Hunolstein C, et al. Tetanus in Italy 2001-2010:a continuing threat in older adults[J]. Vaccine, 2014, 32(6):639-644. DOI:10.1016/j.vaccine.2013.12.012.
- [20] Morris ESG, Dey A, Vette K, et al. Australian vaccine preventable disease epidemiological review series: tetanus 2003-2019[J]. Commun Dis Intell (2018), 2023, 47. DOI:10.33321/cdi.2023.47.61.
- [21] Quinn HE, McIntyre PB. Tetanus in the elderly-An important preventable disease in Australia[J]. Vaccine, 2007, 25(7): 1304-1309. DOI: 10.1016/j. vaccine. 2006. 09.084.
- [22] 麦浩, 刘颖, 龙虎, 等. 2015-2017年桂林市全人群破伤风流行特征调查[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2018, 13(11):1084-1086. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6966.2018. 11.013.
- [23] Mai H, Liu Y, Long H, et al. Epidemiological characteristics of tetanus in Guilin from 2015 to 2017[J]. China J Emerg Resusc Disaster Med, 2018, 13(11): 1084-1086. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6966.2018.11.013.
- [23] 宋欣. 石家庄、南京两市人群创伤后破伤风疾病负担及基层医务人员破伤风防治知识知晓情况调查[D]. 北京:中国疾病预防控制中心, 2020. DOI: 10.27511/d.cnki.gzyyy. 2020.000103.
- Song X. Investigation on the burden of post-traumatic tetanus disease and knowledge of tetanus prevention and treatment among primary medical staff in Shijiazhuang and Nanjing[D]. Beijing: Chinese Center for Disease Control and Prevention, 2020. DOI: 10.27511/d.cnki.gzyyy.2020.000103.
- [24] Böhmer MM, Walter D, Krause G, et al. Determinants of tetanus and seasonal influenza vaccine uptake in adults living in Germany[J]. Hum Vaccin, 2011, 7(12): 1317-1325. DOI:10.4161/hv.7.12.18130.
- [25] Boyd JSK. Tetanus in the African and European theatres of war 1939-1945[J]. Lancet, 1946, 247(6387): 113-119. DOI:10.1016/s0140-6736(46)91262-7.
- [26] Update: vaccine side effects, adverse reactions, contraindications, and precautions. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)[J]. MMWR Recomm Rep, 1996, 45(RR-12):1-35.
- [27] WHO. Information Sheet: Observed rate of vaccine reactions - Diphtheria, pertussis, tetanus vaccines[R].
- [28] Kanitz EE, Wu LA, Giambi C, et al. Variation in adult vaccination policies across Europe: an overview from VENICE network on vaccine recommendations, funding and coverage[J]. Vaccine, 2012, 30(35): 5222-5228. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.06.012.
- [29] 刘倩, 豆巧华, 王文慧, 等. 2016-2018年河南省健康人群破伤风抗体水平监测[J]. 中国疫苗和免疫, 2021, 27(4): 387-390, 409. DOI:10.19914/j.CJVI.2021064.
- Liu Q, Dou QH, Wang WH, et al. Tetanus antibody levels in healthy people in Henan province, 2016-2018[J]. Chin J Vaccin Immun, 2021, 27(4):387-390, 409. DOI:10.19914/j.CJVI.2021064.
- [30] Liu DD, Cheng XP, Wei S, et al. Decline of serologic immunity to diphtheria, tetanus and pertussis with age suggested a full life vaccination in mainland China[J]. Hum Vaccin Immunother, 2021, 17(6): 1757-1762. DOI: 10.1080/21645515.2020.1840253.
- [31] Stiehm ER. Standard and special human immune serum globulins as therapeutic agents[J]. Pediatrics, 1979, 63(2): 301-319. DOI:10.1542/peds.63.2.301.
- [32] 陈孝平, 汪建平, 赵继宗. 外科学[M]. 9版. 北京:人民卫生出版社, 2018.
- Chen XP, Wang JP, Zhao JZ. Surgery[M]. 9th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018.
- [33] 兰晓东, 周涛, 王超, 等. 我国烧伤后并发破伤风临床文献分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(14):2198-2202. DOI:10.11816/cn.ni.2021-202040.
- Lan XD, Zhou T, Wang C, et al. Clinical literatures regarding burn wounds complicated with tetanus in China [J]. Chin J Nosocomiol, 2021, 31(14): 2198-2202. DOI: 10.11816/cn.ni.2021-202040.
- [34] 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.
- [35] 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 desensitizing tetanus antitoxin injections and the use of human tetanus immunoglobulin[J]. J Qiqihar Med College, 2009, 30(18): 2336. DOI:10.3969/j.issn.1002-1256.2009.18.077.
- [36] 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. DOI:10.15585/mmwr.rr6702a1.
- [37] WHO. Vaccination schedule for Tetanus[Z]. 2023.

- [38] 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. DOI: 10.3969/j. issn. 1673-7830. 2009.04.010.
Shi SF. Current status and development of immunization program in China[J]. Cap J Public Health, 2009, 3(4): 179-181. DOI:10.3969/j.issn.1673-7830.2009.04.010.
- [39] 王传林, 刘斯, 陈庆军, 等. 非新生儿破伤风诊疗规范[J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(2):162-166. DOI:10.3760/cma. j.issn.0254-6450.2020.02.005.
Wang CL, Liu S, Chen QJ, et al. Specifications for diagnosis and treatment of non-neonatal tetanus[J]. Chin J Epidemiol, 2020, 41(2): 162-166. DOI: 10.3760/cma. j. issn.0254-6450.2020.02.005.
- [40] 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, 等. 成人破伤风急诊预防及诊疗专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2018, 27(12): 1323-1332. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 1671-0282.2018. 12.003.
Chinese Medical Doctor Association Emergency Physician Branch, Chinese People's Liberation Army Emergency Medicine Committee, Beijing Emergency Medicine Society, et al. Expert consensus on prophylaxis, diagnosis and management of tetanus among adults[J]. Chin J Emerg Med, 2018, 27(12):1323-1332. DOI:10.3760/cma.j. issn.1671-0282.2018.12.003.
- [41] 中华预防医学会. 外伤后破伤风预防处置和预防接种门诊建设专家共识[J]. 中华预防医学杂志, 2022, 56(6):726-734. DOI:10.3760/cma.j.cn112150-20220413-00357.
Chinese Preventive Medicine Association. Expert consensus on preventive management of post-traumatic tetanus and establishment of vaccination clinic practice standards[J]. Chin J Prev Med, 2022, 56(6):726-734. DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20220413-00357.
- [42] 龙虎, 王松, 林起庆, 等. 非新生儿破伤风患者预后相关因素分析[J]. 中国医刊, 2023, 58(7):796-798. DOI:10.3969/j. issn.1008-1070.2023.07.027.
Long H, Wang S, Lin QQ, et al. Prognostic factors in non-neonatal tetanus patients[J]. Chin J Med, 2023, 58(7): 796-798. DOI:10.3969/j.issn.1008-1070.2023.07.027.
- [43] 谭家麟. 破伤风 462 例诊治报告[J]. 实用外科杂志, 1988, 8(7):347-348.
Tan JL. Report of 462 cases of tetanus[J]. Chin J Pract Surg, 1988, 8(7):347-348.
- [44] 毛从龙, 吕志正. 破伤风 64 例分析报告[J]. 山西医学杂志, 1966 (1):28-30.
Mao CL, Lv ZZ. Analysis of 64 cases of tetanus[J]. Shanxi Med J, 1966 (1):28-30.
- [45] 周颜才, 阮庆兰, 柳更新, 等. 治疗破伤风 246 例的经验体会 [J]. 武汉医学杂志, 1985 (3):205-206.
Zhou YC, Ruan QL, Liu GX, et al. Experience in treating 246 cases of tetanus[J]. Orthopaedics, 1985 (3):205-206.
- [46] 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.
- [47] 王地槐. 成人破伤风误诊 36 例分析[J]. 中国误诊学杂志, 2001, 1(2):257-258. DOI:10.3969/j.issn.1009-6647.2001. 02.070.
Wang DH. Analysis of 36 misdiagnosed cases of adult tetanus[J]. Chin J Misdiagn, 2001, 1(2): 257-258. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6647.2001.02.070.
- [48] 钟琳. 中西医结合治疗破伤风 37 例[J]. 山东医刊, 1964 (10):22-23.
Zhong L. 37 cases of tetanus were treated by integrated Chinese and western medicine[J]. Shandong Med J, 1964 (10):22-23.
- [49] 何远学, 苏林光. 成年人破伤风 185 例病因分析及防治对策 [J]. 中国热带医学, 2006, 6(8): 1410, 1455. DOI: 10.3969/j.issn.1009-9727.2006.08.039.
He YX, Su LG. Etiological analysis of 185 adult tetanus cases and control measures[J]. China Trop Med, 2006, 6(8): 1410, 1455. DOI: 10.3969/j. issn. 1009-9727.2006. 08.039.
- [50] 唐荔伟, 金燕, 王菁, 等. 781 例外伤者的流行病学调查及破伤风预防效果分析[J]. 中国生物制品学杂志, 2013, 26(11): 1644-1645, 1651. DOI:10.13200/j.cnki.cjb.001952.
Tang LW, Jin Y, Wang J, et al. Investigation of epidemiology and analysis of tetanus prevention in 781 cases of surgical trauma[J]. Chin J Biol, 2013, 26(11): 1644-1645, 1651. DOI:10.13200/j.cnki.cjb.001952.
- [51] 彭江丽, 陈永刚, 王璐, 等. 2013-2020 年某医院破伤风患者临床特点及预后的危险因素[J]. 昆明医科大学学报, 2021, 42(11):87-92. DOI:10.12259/j.issn.2095-610X.S20211115.
Peng JL, Chen YG, Wang L, et al. Clinical characteristics and prognostic risk factors of tetanus patients in a hospital from 2013 to 2020[J]. J Kunming Med Univ, 2021, 42(11):87-92. DOI:10.12259/j.issn.2095-610X.S20211115.
- [52] 陈新, 刘书庆, 周梧求, 等. 212 例住院破伤风患者发病因素的调查[J]. 河南预防医学杂志, 1991, 2(5):830-832.
Chen X, Liu SQ, Zhou WQ, et al. Investigation of pathogenic factors in 212 hospitalized patients with tetanus[J]. Henan J Prev Med, 1991, 2(5):830-832.
- [53] 刘斯, 王传林, 王洪波, 等. 中国 1978 年后出生健康人群破伤风抗体保护率 Meta 分析[J]. 中华预防医学杂志, 2020, 54(2): 203-208. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0253-9624. 2020.02.017.
Liu S, Wang CL, Wang HB, et al. Meta-analysis on tetanus antibody protection rate of healthy population born after 1978 in China[J]. Chin J Prev Med, 2020, 54(2):203-208. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2020.02.017.
- [54] 刘倩, 郭永豪, 孔江南, 等. 河南省 7 519 名健康人群破伤风抗体水平调查[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2023, 43(9):704-709. DOI:10.3760/cma.j.cn112309-20230523-00142.
Liu Q, Guo YH, Kong JN, et al. A survey of tetanus antibody levels in 7 519 healthy people in Henan Province[J]. Chin J Microbiol Immunol, 2023, 43(9):704-709. DOI:10.3760/cma.j.cn112309-20230523-00142.
- [55] 邱亚群, 程锦泉, 扈庆华, 等. 深圳市 1 003 名外来劳工破伤风抗体水平的调查[J]. 热带医学杂志, 2010, 10(6): 719-721.
Qiu YQ, Cheng JQ, Hu QH, et al. Surveillance on tetanus antibody levels of 1 003 migrant factory workers in Shenzhen[J]. J Trop Med, 2010, 10(6):719-721.
- [56] Balestra DJ, Uttenberg B. Should adult tetanus immunization be given as a single vaccination at age 65? A cost-effectiveness analysis[J]. J Gen Intern Med, 1993, 8(8):405-412. DOI:10.1007/BF02599616.
- [57] Alvis N, de La Hoz F, Gamboa O, et al. Epidemiological and economic impact of tetanus vaccination in Colombian adults[J]. Rev Panam Salud Publica, 2011, 30(3):209-216. DOI:10.1590/s1020-49892011000900004.
- [58] 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.