

外伤后破伤风疫苗和被动免疫制剂使用指南

王传林¹ 刘斯² 邵祝军³ 尹遵栋⁴ 陈庆军⁵ 马霄⁶ 马超⁴ 王青⁷ 王凌航⁸
邓继岩⁹ 李艺星⁴ 赵智娟¹⁰ 吴丹⁴ 吴疆¹¹ 张丽¹² 姚开虎¹³ 高源³ 谢旭¹⁴

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中国疾病预防控制中心传染病预防控制所, 北京 102206; ⁴中国疾病预防控制中心免疫规划中心, 北京 100050; ⁵北京市和平里医院急诊科 100013; ⁶中国食品药品检定研究院, 北京 102629; ⁷重庆市疾病预防控制中心 400042; ⁸首都医科大学附属北京地坛医院感染病急诊, 北京 100015; ⁹深圳市儿童医院感染科 518038; ¹⁰云南省疾病预防控制中心, 昆明 650022; ¹¹北京市疾病预防控制中心 100013; ¹²山东省疾病预防控制中心, 济南 250012; ¹³首都医科大学附属北京儿童医院/北京市儿科研究所, 北京 100045; ¹⁴深圳市疾病预防控制中心 518055

通信作者:王传林, Email:wangchuanlinvip@163.com; 尹遵栋, Email:yinzd@chinacdc.cn

【摘要】 外伤后破伤风是非新生儿破伤风的主要类型。为指导基层医疗机构做好外伤后破伤风的预防控制工作,尤其是外伤后的预防处置,降低破伤风发病率及病死率,中国疾病预防控制中心国家免疫规划技术工作组参考《2017年世界卫生组织破伤风立场文件》,以及国内外最新研究进展,制定了本指南。本指南主要介绍了外伤后破伤风预防处置的基本流程,破伤风疫苗和被动免疫制剂的使用方法及潜在外伤高危人群的暴露前免疫。

【关键词】 破伤风; 非新生儿; 破伤风疫苗; 被动免疫制剂; 预防处置

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.006

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

Guidelines for the use of post-traumatic tetanus vaccines and passive immune preparation

Wang Chuanlin¹, Liu Si², Shao Zhujun³, Yin Zundong⁴, Chen Qingjun⁵, Ma Xiao⁶, Ma Chao⁴, Wang Qing⁷, Wang Linghang⁸, Deng Jigui⁹, Li Yixing⁴, Zhao Zhixian¹⁰, Wu Dan⁴, Wu Jiang¹¹, Zhang Li¹², Yao Kaihu¹³, Gao Yuan³, Xie Xu¹⁴

¹Emergency Department/Trauma Center, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China; ²Emergency Department, First Hospital of Peking University, Beijing 100034, China; ³National Institute for Communicable Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China; ⁴National Immunization Programme, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China; ⁵Emergency Department, Beijing Hepingli Hospital, Beijing 100013, China; ⁶National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China; ⁷Chongqing Municipal Center for Disease Control and Prevention, Chongqing 400042, China; ⁸Emergency of Infectious Disease, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; ⁹Division of Infectious Diseases, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 518038, China; ¹⁰Yunnan Provincial Center for Disease Control and Prevention, Kunming 650022, China; ¹¹Beijing Center for Disease Prevention and Control, Beijing 100013, China; ¹²Shandong Center for Disease Control and Prevention, Jinan 250012, China; ¹³Beijing Children's Hospital, Capital Medical University/Beijing Pediatric Research Institute, Beijing 100045, China; ¹⁴Shenzhen Center for Disease Control and Prevention, Shenzhen 518055, China

Corresponding authors: Wang Chuanlin, Email:wangchuanlinvip@163.com; Yin Zundong, Email:yinzd@chinacdc.cn

【Abstract】 Post-traumatic tetanus is the main type of non-neonatal tetanus. To reduce the incidence and mortality rate of tetanus and guide the primary medical institutions to prevent and control tetanus after trauma, the National Immunization Planning Technical Working Group of the Chinese Center for Disease Control and Prevention has compiled this document in the reference with Position Paper by World Health Organization, and the latest research progress both at home and abroad. The guidelines focus on the basic procedures for the prevention and treatment of post-traumatic tetanus, the application of tetanus vaccines and immune preparation, and pre-exposure immunization in high-risk populations of trauma.

【Key words】 Tetanus; Non-neonatal; Tetanus vaccines; Passive immune preparation; Prevention and treatment

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.006

外伤后破伤风是非新生儿破伤风的主要类型。为指导基层医疗机构做好外伤后破伤风的预防控制工作,尤其是外伤后的预防处置,降低破伤风发病率及病死率,中国疾病预防控制中心国家免疫规划技术工作组参考《2017年世界卫生组织破伤风立场文件》,以及国内外最新研究进展,制定了本指南。

一、病原学

破伤风梭状芽胞杆菌是破伤风的病原菌,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。

破伤风梭状芽胞杆菌严格厌氧。在血平板上,37℃培养48h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100℃持续1h可被完全破坏,在干燥的土壤和尘埃中可存活数年。

破伤风梭状芽胞杆菌经由皮肤或黏膜破口侵入人体引起破伤风,尽管有报告表明破伤风的潜伏期从受伤后的1d到数月不等,但大多数病例都发生在感染后的3~21d,中位时间是7d^[1]。其感染的重要条件是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,局部组织缺血同时伴有需氧菌或兼性厌氧菌混合感染。

破伤风梭状芽胞杆菌产生两种外毒素,一种是对氧敏感的破伤风溶血毒素(tetanolysin),另一种为破伤风痉挛毒素(tetanospasmin),后者是引起破伤风的主要致病物质。破伤风痉挛毒素属于神经毒素(neurotoxin),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 。该毒素为蛋白质,在细菌溶解时释放,不耐热,65℃30 min即可破坏;亦可被肠道中存在的蛋白酶所破坏。该毒素对脊髓前角细胞和脑干神经细胞有高度的亲和力,引起全身骨骼肌强直性收缩和阵发性痉挛,重症患者可发生喉痉挛、窒息、肺部感染和器官功能衰竭。重症患者在无医疗干预的情况下,尤其是老年人和婴幼儿,病死率接近100%^[2-3];即使经过积极的综合治疗,病死率在全球范围仍为30%~50%^[4-5]。

破伤风患者采用伤口直接涂片镜检和病菌分离培养的检查阳性率很低,故一般不进行此项检查。临床上主要是根据典型的症状和病史作出诊断^[6]。

二、流行病学

(一)全球破伤风流行病学概况

破伤风在免疫规划项目执行不规范的国家和地

区,特别是在低收入国家的不发达地区仍然是一个重要的公共卫生问题。2015年,全球共报告10 301例破伤风病例,其中6 750例为非新生儿破伤风^[7]。

美国自20世纪40年代中期开始普遍接种含破伤风类毒素疫苗(tetanus toxoid-containing vaccine, TTCV)后,报告的破伤风发病率从1947年的0.39/10万下降到2016年的0.01/10万^[8],所有年龄组的发病率均有下降。破伤风病死率从1998—2000年的18%下降到2001—2016年的8.0%^[4,9]。发病率和死亡率的下降与广泛使用TTCV、伤口管理的改善、分娩时的卫生改善、母亲免疫力水平的提高以及城市化有关。非新生儿破伤风主要发生在老年人中。在2001—2016年期间,美国国家重点疾病监测系统(National Notifiable Diseases Surveillance System, NNDSS)报告了3例新生儿破伤风病例和459例非新生儿破伤风病例,非新生儿病例的中位年龄为44.0岁(2~95岁),60%的病例为男性。 ≥ 65 岁人群的破伤风发病风险和死亡率均高于 <65 岁人群^[8]。破伤风几乎都发生在未接种或未全程接种TTCV、TTCV接种史不详的人群中^[8]。

多数欧盟成员国拥有运转良好的免疫和监测系统,自2006年以来每年确诊49~167例破伤风病例,呈下降趋势。2014年,欧盟报告的破伤风年发病率为0.01/10万,其中65%的病例年龄 ≥ 65 岁^[10]。

截至2002年,澳大利亚的破伤风年发病率为0.04/10万, >65 岁人群年发病率为0.21/10万;破伤风患者中 ≥ 50 岁者占86%;年平均死亡1.5例^[11]。

(二)我国破伤风流行病学概况

自1978年我国开始实行儿童计划免疫,百白破疫苗纳入儿童常规免疫程序。1996—2007年我国共报告新生儿破伤风病例37 792例,死亡5 252例,年平均发病率19/10万,年平均死亡率2.65/10万,年平均病死率13.66%^[12]。2010—2017年共报告3 992例新生儿破伤风,年均发病率为0.032‰,发病率为2010年的0.058‰下降至2017年的0.006‰;2011—2017年市级和2017年县级发病率均 <1 ‰;男、女性发病率分别为0.039‰、0.024‰。在所有病例中,广东省、广西壮族自治区、新疆维吾尔自治区、浙江省和云南省的报告病例数(2 488例)占62.32%;2010—2015年每周均有病例报告;发病年龄 $M=8$ d(1~28 d)。新生儿破伤风死亡272例,病死率为6.81%;年龄 <9 、9~和 >14 d的病死率分别为8.88%、4.80%和3.97%;发病到死亡的时间间隔 $M=3$ d(0~32 d)^[13]。除部分省份的个别县外,中国新生

儿破伤风的发病率已控制在 $<1.000\%$ ^[14-15]。2012年中国已证实消除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分娩率的提高,而非规范的免疫接种方案^[16]。

桂林市疾病预防控制中心对2015—2017年桂林市二级以上医疗机构诊疗的破伤风病例资料进行了流行病学调查^[17],全市共报告破伤风发病69例,年均报告发病率0.431/10万。除1例为新生儿破伤风外,其他非新生儿破伤风病例年龄 $M=62$ 岁(19~92岁), >40 岁者占94.20%。所有病例仅1例完成4剂次TTCV接种,发病距离末次接种16年,其余病例均无TTCV接种史。破伤风发病暴露因素以铁钉、铁丝扎伤或铁器刀具割伤为主,其次为草木、竹子、树枝及玻璃等割伤,以及跌倒、车祸、重物砸落引起的外伤。

我国尚缺乏系统的非新生儿破伤风流行病学监测和报告体系,外伤后破伤风多散发于乡镇和农村地区,误诊率和漏诊率较高,因此报告发病率可能存在低估。

三、破伤风免疫制剂

破伤风主动免疫制剂为TTCV。TTCV包括吸附破伤风疫苗(tetanus vaccine, adsorbed, TT)、吸附白喉破伤风联合疫苗(diphtheria and tetanus combined vaccine, adsorbed, DT)以及吸附无细胞百日破疫苗(diphtheria, tetanus and acellular pertussis combined vaccine, adsorbed, DTaP)等。

破伤风被动免疫制剂包含破伤风抗毒素(tetanus antitoxin, TAT)、马破伤风免疫球蛋白[equine anti-tetanus $F(ab')_2$, $F(ab')_2$]和破伤风人免疫球蛋白(human tetanus immunoglobulin, HTIG)。其中 $F(ab')_2$ 是在原有使用马血清生产TAT工艺的基础上,经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 $F(ab')_2$ 的相对含量,使之安全性较TAT得到较大提高^[18]。在HTIG难以获得时,应优先选择 $F(ab')_2$,其次选择TAT。

四、外伤后破伤风预防处置的基本流程

外伤后进行伤口处置和合理使用破伤风免疫制剂对预防破伤风感染至关重要。外伤后伤口处置按照外科诊疗常规要求,破伤风疫苗和被动免疫制剂使用基本流程如下^[19]:

(一)根据伤口的情况进行分类

在接诊外伤患者时,应获取患者完整病史,包括受伤的环境和受伤的过程,对伤口进行分类^[20]:

1. 清洁伤口:位于身体细菌定植较少的区域伤

口;在伤后立即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)的伤口;超过6h未处理的简单伤口。

3. 污染伤口:被污物、有机泥土(如沼泽或丛林的土壤)、粪便或唾液(如动物或人咬伤)污染的伤口;已经感染的伤口;含有坏死组织的伤口(如发生坏疽、火器伤、冻伤、烧伤等)。

(二)判断患者的免疫功能是否正常

仔细询问影响患者免疫功能的既往病史、用药史,判断患者免疫功能状态,根据患者的免疫状态给予患者适宜的预防方法,后文详述免疫功能受损人群外伤后破伤风的预防推荐。

(三)破伤风的被动免疫

破伤风的被动免疫主要指将外源性抗体如HTIG或 $F(ab')_2$ /TAT注入体内,使机体立即获得免疫力,用于破伤风的短期应急预防。其特点是产生效应快,但有效保护时间较短: $F(ab')_2$ /TAT保护时间一般只有10d^[21],而HTIG也只有28d^[22]。 $F(ab')_2$ 与TAT相比,发生过敏反应的概率低、安全性高。

既往未全程接种破伤风疫苗(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,如果出现不洁伤口或污染伤口,应肌注HTIG进行被动免疫。HTIG难以获得时,应当优先选择 $F(ab')_2$,其次选择TAT。

HTIG用量为250~500IU/次,单次注射,接种部位为大肌肉处(如臀部),接种方式为肌肉注射。

$F(ab')_2$ /TAT用量为1500~3000IU/次,接种部位为大肌肉处(如臀部),接种方式为肌肉注射。因 $F(ab')_2$ /TAT作用维持时间仅有10d,对伤口污染严重的患者,应考虑 $F(ab')_2$ /TAT注射后1周再次注射。注射前应将1500IU $F(ab')_2$ /TAT用10ml灭菌注射用水稀释后进行皮内试验,皮内试验阴性方可肌肉注射。注射 $F(ab')_2$ /TAT后,应当观察至少30min。如果皮内试验阳性,应当改用HTIG。

如果患者应当进行破伤风被动免疫,但无接种HTIG条件且 $F(ab')_2$ /TAT皮内试验阳性时,可采用 $F(ab')_2$ /TAT脱敏注射:将 $F(ab')_2$ /TAT稀释10倍,分小量数次作皮下注射,每次注射后观察30min。第1次注射10倍稀释的 $F(ab')_2$ /TAT 0.2ml,观察无紫绀、气喘或显著呼吸短促、脉搏加速时,30min后即注射第2次0.4ml,如仍无反应则30min后注射第3次0.8ml,如仍无反应即将安瓿中未稀释的 $F(ab')_2$ /TAT全量作肌肉注射。有过敏史或过敏试验强阳性

者,应将第1次注射量和以后的递增量适当减少,分多次注射,以免发生剧烈反应。患者最后一次注射 F(ab')₂/TAT 后,应观察 ≥30 min。

(四)破伤风的主动免疫

破伤风的主动免疫,指将 TTCV 接种于人体产生获得性免疫力的一种预防破伤风感染的措施。其特点是起效慢,一般注射约 2 周后抗体才达到保护性水平。从未接受过 TTCV 免疫的患者应连续接种 3 剂才能获得足够高且持久的抗体水平,全程免疫后的保护作用可达 5~10 年^[8]。

对于未全程接种疫苗或接种史不明确的外伤患者,应尽快完成疫苗的全程接种,以便获得长期保护。≥6 岁儿童及成年人的 TTCV 全程接种程序见表 1^[20]。接种部位为上臂外侧三角肌,接种方式为肌肉注射,或按照说明书接种。<6 岁的婴幼儿及儿童,按照国家免疫规划疫苗儿童免疫程序进行 TTCV 接种,见表 2。在使用静脉注射用丙种球蛋白的当日或 28 d 后可进行主动免疫^[23]。

表 1 ≥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	-	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

表 2 国家免疫规划疫苗儿童免疫程序

疫苗种类	接种年(月)龄				
	3 个月	4 个月	5 个月	18 个月	6 岁
百白破疫苗(DTaP)	1 剂次	1 剂次	1 剂次	1 剂次	
白破疫苗(DT)					1 剂次

五、外伤后破伤风疫苗和被动免疫制剂的使用

(一)一般人群

外伤后破伤风疫苗和被动免疫制剂的使用,应结合伤口性质与既往免疫史综合判断,原则如下^[19]:

1. 全程免疫且最后一次注射后的 5 年内。

所有类型伤口,均不推荐使用 TTCV、HTIG 或 F(ab')₂/TAT。

2. 全程免疫最后一次注射后 ≥5 年,但 <10 年。

清洁伤口不推荐使用 TTCV、HTIG 或 F(ab')₂/

TAT。不洁伤口及污染伤口应加强接种 1 剂 TTCV,不推荐使用 HTIG 和 F(ab')₂/TAT。

3. 全程免疫最后一次注射已 ≥10 年。

部分患者体内抗体水平降至保护水平以下,所有类型伤口均应接种 1 剂 TTCV,以快速提高体内抗体水平,不推荐使用 HTIG 和 F(ab')₂/TAT。

4. 免疫接种史不详或 <3 次接种。

清洁伤口仅需全程接种 TTCV。不洁伤口和污染伤口在全程接种 TTCV 的同时应注射 HTIG 或 F(ab')₂/TAT。见表 3。

(二)免疫功能受损人群

免疫功能受损的外伤患者可以安全使用 TTCV^[24-25]。有条件的情况下可进行破伤风抗体测定,以评价疫苗接种后的免疫效果,并指导 TTCV 加强免疫剂次的使用。

1. 免疫功能轻度受损外伤患者

实体器官移植手术后使用常规抗排异药物的患者^[26]、服用糖皮质激素和常规免疫抑制剂的患者^[27-28]、慢性肾功能不全进行透析治疗的患者^[29-30]、CD₄ 细胞计数 ≥300 个/μl 的艾滋病患者^[31],此类人群接受破伤风主动免疫后抗体滴度较正常人群衰减快,外伤后破伤风疫苗和被动免疫制剂的使用在遵循一般人群的使用原则基础上,考虑所有伤口均将加强免疫的时间间隔缩短至 5 年。有条件的机构,可考虑检测破伤风抗体水平。

2. 免疫功能严重受损外伤患者

实体器官移植后使用抗 CD₂₀ 单克隆抗体的患者^[26]、非实体肿瘤化疗患者^[32-33]、CD₄ 细胞计数 <300 个/μl 的艾滋病患者^[31],此类人群接受破伤风主动免疫后的效果不可靠。有条件的机构,可考虑检测破伤风抗体水平,无检测条件时应给予 HTIG 或 F(ab')₂/TAT 进行保护。

部分既往接受过破伤风全程免疫的造血干细胞移植患者移植后失去保护^[34-35],应在移植后 12 个月重启破伤风基础免疫^[36-37]。有条件的机构,可考虑检测破伤风抗体水平。移植后重启破伤风基础免疫的效果与正常人群相近^[8]。在移植后 12 个月内如果

表 3 破伤风疫苗和被动免疫制剂的使用

既往免疫史	最后 1 剂注射至今时间	伤口性质	TTCV	HTIG/F(ab') ₂ /TAT
全程免疫	<5 年	所有类型伤口	无需	无需
全程免疫	≥5 且 <10 年	清洁伤口	无需	无需
全程免疫	≥5 且 <10 年	不洁或污染伤口	加强 1 剂	无需
全程免疫	≥10 年	所有类型伤口	加强 1 剂	无需
非全程免疫或免疫史不详	-	清洁伤口	全程免疫	无需
非全程免疫或免疫史不详	-	不洁或污染伤口	全程免疫	需要

受外伤,可考虑注射HTIG或F(ab')₂/TAT给予临时性保护,不推荐注射疫苗。

六、潜在外伤高危人群的暴露前免疫

既往无破伤风免疫史的高危人群,如军人、警察、军校和警校等院校在校学生、建筑工人、野外工程作业人员(石油、电力、铁路等)及厨师等,建议按表1的推荐程序尽早完成暴露前免疫。

七、破伤风患者的免疫处置

患者确诊以后应寻找感染部位进行彻底清创处理,同时需进行免疫处置,包括使用被动免疫制剂及完成破伤风疫苗主动免疫。被动免疫制剂建议用量:HTIG为3 000~6 000 IU;或F(ab')₂/TAT为10 000~60 000 IU,使用方法为单次多点肌内注射或静脉滴入^[38]。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TTCV全程免疫或免疫史不详,应按表1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,推荐4周以后开始接种^[19]。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] Satellite broadcast: epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases 2007 [J]. *MMWR*, 2007, 56(1): 10.
- [4] Centers for Disease Control and Prevention. Tetanus surveillance—United States, 2001–2008 [J]. *MMWR*, 2011, 60(12): 365–369.
- [5] Sanford JP. Tetanus—forgotten but not gone [J]. *N Engl J Med*, 1995, 332(12): 812–813. DOI: 10.1056/NEJM199503233321209.
- [6] 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.
- [7] Tetanus vaccines: WHO position paper—February 2017 [J]. *Wkly Epidemiol Rec*, 2017, 92(6): 53–76.
- [8] 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.
- [9] Pascual FB, McGinley EL, Zanardi LR, et al. Tetanus Surveillance—United States, 1998–2000 [J]. *MMWR Surveill Summ*, 2003, 52(3): 1–8.
- [10] Surveillance atlas of infectious diseases [EB/OL]. [2019-11-07]. <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>.
- [11] 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.
- [12] 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.
Zhang P, Liang XF, Li L, et al. Analysis on epidemiological characteristic of neonatal tetanus during 1996–2007 in China [J]. *Chin Vaccin Immunol*, 2008, 14(3): 261–262.
- [13] 宁桂军,高源,夏伟,等. 中国2010—2017年新生儿破伤风流行病学特征 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2018, 24(4): 379–382.
Ning GJ, Gao Y, Xia W, et al. Epidemiological characteristics for neonatal tetanus in China, 2010–2017 [J]. *Chin Vaccin Immunol*, 2018, 24(4): 379–382.
- [14] 郭听东,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, 95. DOI: 10.3784/j.issn.1003-9961.2006.02.010.
Guo XD, Huang JH, Cai YN, et al. Epidemiological and affecting factors analysis on neonatal tetanus in Shantou city from 2000–2004 [J]. *Dis Surveill*, 2006, 21(2): 76–77, 95. DOI: 10.3784/j.issn.1003-9961.2006.02.010.
- [15] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1004-1257.2008.02.039.
Lin FH, Chen Y, Chen JH, et al. Analysis of the epidemic situation of tetanus among the newborns in Fuzhou during 2003–2006 [J]. *Occup Health*, 2008, 24(2): 161–162. DOI: 10.3969/j.issn.1004-1257.2008.02.039.
- [16] 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>.
- [17] 麦浩,刘颖,龙虎,等. 2015—2017年桂林市全人群破伤风流行病学特征调查 [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.
Mai H, Liu Y, Long H, et al. Epidemiological characteristics of tetanus in Guilin from 2015 to 2017 [J]. *Chin J Emerg Resusc Disaster Med*, 2018, 13(11): 1084–1086. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6966.2018.11.013.
- [18] 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.
- [19] 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.cadern.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.cadern.org/Files/190328/20190328171452.html>.
- [20] 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 Environ Med*, 2014, 25 Suppl 4: S118–133. DOI: 10.1016/j.wem.2014.08.015.
- [21] 陈孝平. 外科学 [M]. 2版. 北京:人民卫生出版社, 2010.
Chen XP. *Surgery* [M]. 2nd Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2010.
- [22] Stiehm ER. Standard and special human immune serum globulins as therapeutic agents [J]. *Pediatrics*, 1979, 63(2): 301–319.
- [23] 张延龄,张晖. 疫苗学 [M]. 北京:科学出版社, 2004.
Zhang YL, Zhang H. *Vaccinology* [M]. Beijing: China Science Publishing & Media Ltd, 2004.
- [24] Diphtheria, tetanus, and pertussis: recommendations for vaccine use and other preventive measures. Recommendations of the Immunization Practices Advisory committee (ACIP) [J]. *MMWR Recomm Rep*, 1991, 40(RR-10): 1–28.

[25] Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): use of vaccines and immune globulins for persons with altered immunocompetence [J]. *MMWR Recomm Rep*, 1993, 42(RR-4): 1-18.

[26] Eckerle I, Rosenberger KD, Zwahlen M, et al. Serologic vaccination response after solid organ transplantation: a systematic review [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e56974. DOI: 10.1371/journal.pone.0056974.

[27] Pedrazzi C, Ghio L, Balloni A, et al. Duration of immunity to diphtheria and tetanus in young kidney transplant patients [J]. *Pediatr Transplant*, 1999, 3(2): 109-114. DOI: 10.1034/j.1399-3046.1999.00013.x.

[28] Heijstek MW, van Gageldonk PG, Berbers GA, et al. Differences in persistence of measles, mumps, rubella, diphtheria and tetanus antibodies between children with rheumatic disease and healthy controls; a retrospective cross-sectional study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(6): 948-954. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200637.

[29] Enke BU, Bokenkamp A, Offner G, et al. Response to diphtheria and tetanus booster vaccination in pediatric renal transplant recipients [J]. *Transplantation*, 1997, 64(2): 237-241. DOI: 10.1097/00007890-199707270-00010.

[30] Guerin A, Buisson Y, Nutini MT, et al. Response to vaccination against tetanus in chronic haemodialysed patients [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1992, 7(4): 323-326. DOI: 10.1093/oxfordjournals.ndt.a092136.

[31] Kroon FP, van Dissel JT, Labadie J, et al. Antibody response to diphtheria, tetanus, and poliomyelitis vaccines in relation to the number of CD4+ T lymphocytes in adults infected with human immunodeficiency virus [J]. *Clin Infect Dis*, 1995, 21(5): 1197-1203. DOI: 10.1093/clinids/21.5.1197.

[32] Januszkiewicz-Lewandowska D, Gowin E, Bocian J, et al. Vaccine-derived immunity in children with cancer: analysis of anti-tetanus and anti-diphtheria antibodies changes after completion of antineoplastic therapy [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2015, 62(12): 2108-2113. DOI: 10.1002/pbc.25685.

[33] Alavi S, Rashidi A, Arzani MT, et al. Humoral immunity against hepatitis B, tetanus, and diphtheria following chemotherapy for hematologic malignancies: a report and review of literature [J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2010, 27(3): 188-194. DOI: 10.3109/08880011003602141.

[34] Hammarström V, Pauksen K, Björkstrand B, et al. Tetanus immunity in autologous bone marrow and blood stem cell transplant recipients [J]. *Bone Marrow Transplant*, 1998, 22(1): 67-71. DOI: 10.1038/sj.bmt.1701289.

[35] Škovránková J, Petráš M. Persistence of humoral immunity to tetanus and diphtheria in hematopoietic stem cell transplant recipients after post-transplant immunization [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2012, 59(5): 908-913. DOI: 10.1002/pbc.24186.

[36] Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, et al. Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2009, 44(8): 521-526. DOI: 10.1038/bmt.2009.263.

[37] Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009, 15(10): 1143-1238. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.06.019.

[38] Vakil BJ, Tulpule TH, Armitage P, et al. A comparison of the value of 200 000 IU 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.

(收稿日期: 2019-11-14)

(本文编辑: 李银鸽)

中华流行病学杂志第八届编辑委员会组成人员名单

(按姓氏汉语拼音排序)

顾 问	高 福	顾东风	贺 雄	姜庆五	陆 林	乔友林
	饶克勤	汪 华	徐建国			

名誉总编辑 郑锡文

总编辑 李立明

副总编辑	邓 瑛	冯子健	何 纳	何 耀	卢金星	沈洪兵
	谭红专	吴尊友	杨维中	詹思延		

编辑委员(含总编辑、副总编辑)

安志杰	白亚娜	毕振强	曹广文	曹卫华	曹务春	陈 坤	陈可欣
陈万青	陈维清	代 敏	戴江红	党少农	邓 瑛	丁淑军	段广才
段蕾蕾	方利文	方向华	冯子健	龚向东	何 纳	何 耀	何剑峰
胡东生	胡永华	胡志斌	贾崇奇	江 宇	阚 飙	阚海东	李 琦
李 群	李敬云	李立明	李秀央	李亚斐	李中杰	林 鹏	刘 静
刘 民	刘 玮	刘殿武	卢金星	栾荣生	罗会明	吕 繁	吕 筠
吕嘉春	马 军	马 伟	马家奇	马文军	毛 琛	孟 蕾	米 杰
缪小平	潘凯枫	潘晓红	彭晓霞	邱洪斌	任 涛	单广良	邵中军
邵祝军	沈洪兵	施小明	时景璞	宋志忠	苏 虹	孙业桓	谭红专
唐金陵	陶芳标	汪 宁	王 蓓	王 岚	王 丽	王 璐	王金桃
王丽敏	王全意	王素萍	王伟炳	王增武	王长军	王子军	魏文强
吴 凡	吴 静	吴 涛	吴先萍	吴尊友	武 鸣	项永兵	徐 飏
徐爱强	许汴利	许国章	闫永平	杨维中	么鸿雁	叶冬青	于普林
余宏杰	俞 敏	詹思延	张建中	张顺祥	张卫东	张作风	赵方辉
赵根明	赵文华	赵亚双	周脉耕	朱凤才	庄贵华		