**破伤风**

[**Author**](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/tetanus/contributors)  
[Daniel J Sexton, MD](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/tetanus/contributors)

[**Section Editor**](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/tetanus/contributors)  
[John G Bartlett, MD](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/tetanus/contributors)

[**Deputy Editor**](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/tetanus/contributors)  
[Anna R Thorner, MD](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/tetanus/contributors)

***Disclosures:*** **Daniel J Sexton, MD**Grant/Research/Clinical Trail Support: Cubist [C. difficile infection (Fidaxomycin)]. Consultant/Advisory Boards: Johnson & Johnson [Pelvic mesh-related infection]; Sterilis [Medical waste disposal systems]. Other Financial Interest: National Football League [Infection control program].**John G Bartlett, MD**Nothing to disclose. **Anna R Thorner, MD**Employee of UpToDate, Inc.

编辑组会认真审核作者的声明。之间的利益冲突将会通过编辑组对文章以及参考文献的多级审评来解决。 所有的作者都必须提供与文章相关的文献，文章以及文献须严格依循UpToDate 的相关的标准。

[**利益矛盾的解决方案**](http://www.uptodatechina.com/%E5%88%A9%E7%9B%8A%E5%86%B2%E7%AA%81%E5%8E%9F%E5%88%99)

我们的所有专题都会依据新发表的证据和[同行评议过程](http://www.uptodatechina.com/%E7%BC%96%E8%BE%91%E5%8E%9F%E5%88%99)而更新。

**文献评审有效期至：**2015-01 . | **专题最后更新日期：**2015-01-28.

There is a newer version of this topic available in [English](http://www.uptodate.com/contents/tetanus?source=Out+of+date+-+zh-Hans&search=%E7%A0%B4%E4%BC%A4%E9%A3%8E%E6%8A%97%E6%AF%92%E7%B4%A0&selectedTitle=1%7E150).

该主题有一个新的 [英文版本](http://www.uptodate.com/contents/tetanus?source=Out+of+date+-+zh-Hans&search=%E7%A0%B4%E4%BC%A4%E9%A3%8E%E6%8A%97%E6%AF%92%E7%B4%A0&selectedTitle=1%7E150)。

**引言** — 破伤风是一种神经系统疾病，其特征为肌肉痉挛，由在土壤中发现的破伤风梭菌(一种产毒素的厌氧菌)导致。古希腊人、古埃及人和许多临床医生在20世纪40年代引入破伤风类毒素疫苗接种前就了解破伤风的临床表现及其与外伤的关系。术语“口噤”(现称为牙关紧闭症)在现代说法中作为破伤风主要特征之一的提示存在：咬肌剧烈的痛性痉挛。

破伤风的表现可能为以下4种临床类型之一：

●全身性

●局部性

●头部

●新生儿

尽管破伤风目前在发达国家很少见，但该疾病仍旧威胁着所有未接种疫苗的人群，尤其是在发展中国家。既然不能消除环境中的破伤风梭菌的芽胞，免疫接种及对伤口和创伤性损伤的妥善处理对于破伤风预防尤为重要。破伤风的流行病学、发病机制、临床特征、诊断和治疗将总结在此。破伤风的预防原则和对易感破伤风伤口的治疗将单独讨论。 (参见[“成人破伤风-白喉类毒素预防接种”](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/tetanus-diphtheria-toxoid-vaccination-in-adults?source=see_link)和[“Diphtheria, tetanus, and pertussis immunization in infants and children 0 through 6 years of age”](http://www.uptodate.com/contents/diphtheria-tetanus-and-pertussis-immunization-in-infants-and-children-0-through-6-years-of-age?source=see_link)和[“Diphtheria, tetanus, and pertussis immunization in children 7 through 18 years of age”](http://www.uptodate.com/contents/diphtheria-tetanus-and-pertussis-immunization-in-children-7-through-18-years-of-age?source=see_link)和[“穿刺伤概述”](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/overview-of-puncture-wounds?source=see_link)和[“Soft tissue infections due to dog and cat bites”](http://www.uptodate.com/contents/soft-tissue-infections-due-to-dog-and-cat-bites?source=see_link))

**流行病学**

**发达国家** — 由于发达国家的儿童几乎普遍接种破伤风类毒素，在这些地区破伤风的发病率自1940年就大幅平稳下降。在2001-2008年，美国疾病控制预防中心(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)报道称美国的破伤风病例为233例，每年人群总发病率为每百万人0.10例，在65岁及以上人群的发病率为每百万人0.23例[[1](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/1)]。总体病死率为13.2%，而65岁及以上人群的病死率为31.3%。

大多数破伤风患者以往未接受全套破伤风类毒素免疫接种，且在受伤后预防不足。大约3/4的破伤风患者回忆在其症状发作前有急性损伤，但其中约2/3并未寻求医疗处理[[1](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/1)]。在51名因急性损伤而寻求治疗并有充分彻底的监测报告进行评价的患者中，有49名患者(96%)并未接受足够的破伤风类毒素预防或破伤风类毒素预防加破伤风免疫球蛋白[[1](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/1)]。但是，偶尔也出现已有破伤风抗体的患者(通过豚鼠或小鼠保护试验检测)发生破伤风的情况[[2](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/2)]。 (参见[“成人破伤风-白喉类毒素预防接种”](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/tetanus-diphtheria-toxoid-vaccination-in-adults?source=see_link)和[“Diphtheria, tetanus, and pertussis immunization in infants and children 0 through 6 years of age”, section on ‘Indications’](http://www.uptodate.com/contents/diphtheria-tetanus-and-pertussis-immunization-in-infants-and-children-0-through-6-years-of-age?source=see_link&anchor=H10#H10)和[“Diphtheria, tetanus, and pertussis immunization in children 7 through 18 years of age”, section on ‘Indications’](http://www.uptodate.com/contents/diphtheria-tetanus-and-pertussis-immunization-in-children-7-through-18-years-of-age?source=see_link&anchor=H11#H11))

与发展中国家不同，在美国极少见新生儿破伤风。在2001-2008年间，仅报告1例新生儿破伤风的病例；该患儿的母亲未曾接种破伤风疫苗[[3](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/3)]。15%的破伤风患者有糖尿病，这是估计美国糖尿病患病率的3倍。另有15%的患者为静脉药瘾者(injection drug users, IDUs)。

在其他发达国家中，由于有疫苗接种计划，所以破伤风的年发病率也较低并呈下降趋势。举例来说，在英格兰和威尔士，年发病率为每百万人0.2例，64岁以上患者的发病率最高[[4](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/4)]。意大利报道的病例数量居欧洲国家之最，但在20世纪70-90年代期间，每年发病率从每10万人中0.5例降至0.2例[[5](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/5)]。同期病例死亡率从68%降至39%；64岁以上妇女不成比例地受累。

尽管在发展中国家临床疾病发病率低，但是很多成年人没有充分接种破伤风疫苗。在上述美国的1988-1994年血清学调查中，6岁或以上个体中具有全面防护性抗破伤风抗体水平的比例为72%，70岁以上成年人中的比例仅为31%[[6](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/6)]。毫无意外的是，服过兵役、教育水平较高和较高收入的成年人更有可能具有防护性抗体水平[[7](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/7)]。

**发展中国家** — 与罕见破伤风的发达国家不同，破伤风仍是发展中国家的地方性流行病，其发病率常在自然灾害(如地震和海啸)后升高[[8](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/8)]。预计全世界每年的破伤风发病数量约为1百万例，死亡人数为30万-50万[[8](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/8)]。举例来说，在尼日利亚的一家医院因神经系统疾病而入院的患者中，破伤风是继脑卒中后的第2常见病因(14%)[[9](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/9)]。

WHO曾把不晚于1995年消灭新生儿破伤风当作目标，在2008年约有59,000例死于新生儿破伤风[[10](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/10)]。虽然与1988年相比，这意味着死亡率下降了92%，但在2010年，有39个国家仍未根除母亲和新生儿破伤风[[10](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/10)]。 (参见下文[‘新生儿破伤风’](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/tetanus?source=search_result&search=%E7%A0%B4%E4%BC%A4%E9%A3%8E%E6%8A%97%E6%AF%92%E7%B4%A0&selectedTitle=1%7E150#H13))

**发病机制** — 当破伤风梭菌芽胞(一种专性厌氧菌，通常存在于哺乳类动物的肠道中并广泛存在于土壤中)侵入有损伤的人体组织时，就会引发破伤风。破伤风梭菌侵染进入人体后转化为繁殖体杆菌并产生金属蛋白酶，即破伤风痉挛毒素(又称为破伤风毒素)。

破伤风毒素通过逆行轴突运输到达脊髓和脑干[[11,12](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/11,12)]，并与这些部位的受体不可逆地紧密结合后[[11,13](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/11,13)]，它通过对参与神经胞吐的膜蛋白的裂解作用来阻滞神经传递[[14,15](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/14,15)]。净效应是调控来自运动皮质兴奋冲动的神经元出现去抑制。前角细胞和自主神经元的去抑制导致肌张力增强、痛性痉挛和广泛的自主神经不稳定。

尽管复合机制包括去抑制的运动神经元静息兴奋率提高和缺乏对传入感觉刺激的反射运动反应的抑制，但破伤风时还是会发生肌强直[[11](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/11)]。缺乏对肾上腺释放儿茶酚胺类的神经控制(由破伤风毒素诱导)可产生交感神经兴奋状态，表现为发汗、心动过速和高血压。 (参见下文[‘全身性破伤风’](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/tetanus?source=search_result&search=%E7%A0%B4%E4%BC%A4%E9%A3%8E%E6%8A%97%E6%AF%92%E7%B4%A0&selectedTitle=1%7E150#H10))

破伤风毒素诱导的对前角细胞、脑干和自主神经元末端的作用持久，因为恢复需要生长出新的轴突神经末梢。(参见下文[‘疾病的持续时间’](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/tetanus?source=search_result&search=%E7%A0%B4%E4%BC%A4%E9%A3%8E%E6%8A%97%E6%AF%92%E7%B4%A0&selectedTitle=1%7E150#H15))

结合及抑制神经细胞的机制与破伤风痉挛毒素(破伤风毒素)分子的特定部分有关。破伤风毒素最初是由活跃生长的破伤风梭菌产生的不活跃多肽链。这种合成由位于细胞内质粒的基因控制。

梭菌属的细菌死后，毒素得以释放，随后被细菌蛋白酶或组织蛋白酶活化为其活化形式，活化的毒素含有结合及侵入神经元所需的重链及导致毒性作用的轻链[[11,13,15,16](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/11,13,15,16)]。重链被胃蛋白酶进一步裂解为特定的片段，这些片段各自介导与特定类型的神经细胞结合。通过轻链介导神经递质释放的突触前抑制。

破伤风溶血毒素是破伤风梭菌在其早期生长阶段产生的另一种毒素。其具有溶血特性并会造成其他细胞的膜损伤，而尚不确定其对临床破伤风的作用。

**易感因素** — 因为破伤风梭菌不会在健康组织中生长，所以必须存在各种因素的组合使破伤风毒素在人类宿主体内合成。这种因素的组合通常包括以下因素中的两种或以上：

●导致破伤风梭菌芽孢侵染的穿入伤

●有其他细菌同时感染

●失活组织

●异物

●局部缺血

上述因素解释了为何易患破伤风的损伤包括小伤口和其他穿刺伤、枪伤、复合骨折、烧伤和未消毒的肌内注射或皮下注射(常发生于IDUs)。这些易感因素亦解释了为什么破伤风会在如下不常见的临床环境中发生：

●新生儿(因脐残余部感染)

●产科患者(脓毒性流产之后)

●术后患者(有涉及肠道菌群的坏死性感染)

●牙科感染患者

●有感染性肢体溃疡的糖尿病患者

●注射违禁药品和/或受污染药品的患者

**无可辨病因的破伤风患者** — 90%以上破伤风感染患者的破伤风可识别前因明显，但有少部分出现典型破伤风体征和症状的患者无法识别其病因。据推测，较小的不引人注意的擦伤或皮肤损伤导致大多数或所有这些“隐源性”病例。

**临床特征**

**潜伏期** — <63/破伤风的潜伏期短则1日，长则数月，大多数病例在8日内发病[[11,17-20](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/11,17-20)]。与侵染接近中枢神经系统(central nervous system, CNS)的身体部位(如头或颈部)处的芽胞潜伏期相比，侵染远离CNS的身体部位(如手或足)的芽胞会导致更长的潜伏期。

**全身性破伤风** — 破伤风的最普遍和最严重的临床表现是全身性破伤风。半数以上此类患者的主诉症状为牙关紧闭症(口噤)，尽管全身性破伤风患者有时表现为头部或局部破伤风。全身性破伤风患者通常会有自主神经过度兴奋的症状，可能在早期表现易激惹性、躁动、发汗和心动过速。在疾病的较晚阶段，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。

全身性破伤风患者的特征为骨骼肌强直性收缩和间歇性剧烈的肌肉痉挛。由于破伤风患者并无意识损害或知觉损害，强直性收缩和痉挛均会让患者感到剧烈疼痛。强直性痉挛可能会因嘈杂的噪声或其他感觉刺激而触发，如身体接触或光照。强直性和周期性痉挛性肌肉收缩导致破伤风的大多数典型临床表现，例如：

●颈僵硬

●角弓反张

●痉笑(冷笑)

●板状腹

●因胸部肌肉钳样收缩和/或声门或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

在全身性强直痉挛发作期间，患者特征性表现为攥拳、背部后仰并弯曲和外展手臂同时伸展腿部，通常在这些引人注目的姿势过程中出现呼吸暂停。

**局部破伤风** — 罕见情况下，破伤风表现为单个肢体或身体某一部位发生强直性和痉挛性肌肉收缩。局部破伤风经常(但不总是)发展为全身性破伤风。可难以诊断局部破伤风。举例来说，早期破伤风患者极少发生类似急腹症的板状腹。

**头部破伤风** — 头部或颈部受伤的患者可能出现头部破伤风，早期仅累及颅神经。与其他类型局部破伤风一样，头部破伤风患者通常随后会发展为全身性破伤风。在出现全身性破伤风的典型特征前，头部破伤风患者可能出现有迷惑性的临床表现，包括可导致误诊为脑卒中的吞咽困难、牙关紧闭和局灶性颅神经病[[21](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/21)]。面神经在头部破伤风中最常受累[[22](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/22)]，但颅神经Ⅵ、Ⅲ、Ⅳ和Ⅻ也可能单独受累或联合受累。

**新生儿破伤风** — 新生儿破伤风通常发生于婴儿出生后3-21日(中位数为8日)，尽管据报道破伤风潜伏期或短至1日或长达超过1个月[[16](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/16)]。临床表现为强直、痉挛、牙关紧闭、不能吮吸和癫痫发作。新生儿破伤风由疫苗接种不良的母亲所生的婴儿处理脐带残端时未采用无菌操作而导致。

认为在脐带残端使用非常规物质(如印度酥油或纯净黄油、果汁和牛粪)是与促发新生儿破伤风有关的常见文化习俗[[23](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/23)]。新生儿破伤风也可能由分娩场所中手和器械不干净或受污垢、稻草或其他未经无菌处理的材料污染导致。

新生儿破伤风病情的发作通常比较年长个体的病情发作更迅速，可能在数小时内而非数日内进展，这很可能是由于婴儿的轴突长度相应较短[[16](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/16)]。

**疾病的严重程度** — 破伤风临床特征的严重程度和发生频率因病例而异，取决于到达CNS的破伤风毒素量。症状和体征可能在疾病发作后进展长达2周。其严重程度与疾病的潜伏期和症状发作到出现痉挛的间隔时间有关[[11](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/11)]；间隔时间越长，破伤风的临床特征就越轻微。此外，已有抗破伤风抗体但抗体为非防护性水平患者的病情可能较轻。在一项纳入64例破伤风患者的研究中，35%的患者在开始治疗前获得的血清含有可检测的抗体水平，这类患者的破伤风严重程度似乎与治疗前抗破伤风毒素的抗体水平呈逆相关[[24](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/24)]。

**疾病的持续时间** — 破伤风毒素所致影响持久，因为恢复需要生长出新的轴突神经末梢。临床上破伤风的持续时间通常为4-6周。

**诊断** — 破伤风的诊断通常显而易见，一般根据上述典型临床表现进行诊断。当患者曾有破伤风倾向损伤史及破伤风疫苗接种不足史时，尤其应怀疑破伤风。然而，正如以下章节所述，破伤风有时会与其他病程相混淆。

**鉴别诊断** — 破伤风有时会与以下类似病情相混淆：

**药物诱导性肌张力障碍(如吩噻嗪类药物导致)** — 药物诱导性肌张力障碍通常导致明显的眼球偏斜、头部和颈部的扭转运动并在痉挛发作间歇期无强直性肌肉收缩。与之相比，破伤风不会造成眼球偏斜，并且在痉挛发作间隔期肌肉出现特征性的强直性收缩。最后，给予抗胆碱能药(如[甲磺酸苯扎托品](http://www.uptodate.com/contents/92741?source=see_link))通常会立即逆转药物诱导性肌张力障碍中所见的痉挛。该疗法对破伤风患者无效。

**口腔感染导致的牙关紧闭** — 口腔感染可能会造成显著的牙关紧闭，这很少会与头部破伤风相混淆。但是，经过初步评估和/或一段时期观察后，明显的牙脓肿和缺乏疾病进展或叠加痉挛的表现通常会使这两种疾病的区别显而易见。 (参见[“颈深间隙感染”](http://www.uptodate.com/contents/deep-neck-space-infections?source=see_link&language=zh-Hans)和[“Complications, diagnosis, and treatment of odontogenic infections”](http://www.uptodate.com/contents/complications-diagnosis-and-treatment-of-odontogenic-infections?source=see_link))

**摄入毒鼠药导致的士的宁中毒** — 偶然或蓄意的士的宁中毒可能造成类似于破伤风的临床综合征。对这两种情况的支持治疗至关重要；因此，两者的初始治疗完全相同。对血液、尿液和组织学的士的宁检测可在专门的参考实验室进行。当有对偶然或蓄意中毒的任何怀疑时或缺乏既往损伤或破伤风感染的典型病史或患者已充分进行破伤风免疫时，应进行这些检查。 (参见[“Strychnine poisoning”](http://www.uptodate.com/contents/strychnine-poisoning?source=see_link))

**恶性综合征** — 恶性综合征患者可表现出突出症状：自主神经不稳定和肌肉强直。然而，发热表现、精神状态改变及近期使用易导致这一并发症的药物通常能使其与破伤风相对容易地区分。 (参见[“Neuroleptic malignant syndrome”](http://www.uptodate.com/contents/neuroleptic-malignant-syndrome?source=see_link))

**僵人综合征** — 僵人综合征(stiff-person syndrome, SPS)是一种罕见的以重度肌肉强直为特征的神经系统障碍。自主运动或听觉、触觉或情感刺激可能会突然导致躯干与肢体痉挛，破伤风也会出现所有这些症状。无牙关紧闭或面痉挛且对[地西泮](http://www.uptodate.com/contents/92445?source=see_link)的快速反应可将SPS与真正的破伤风性痉挛区分开来[[25](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/25)]。此外，SPS与抗[谷氨酸](http://www.uptodate.com/contents/92533?source=see_link)脱羧酶的自身抗体有关。 (参见[“僵人综合征”](http://www.uptodate.com/contents/stiff-person-syndrome?source=see_link&language=zh-Hans))

**治疗** — 破伤风的治疗最好在重症监护病房(intensive care unit, ICU)并与受过该病并发症处理(包括早期和积极的气道管理)培训的麻醉师科医生或重症治疗专科医生的会诊下进行。遗憾的是，缺乏证据来支持任何特殊的破伤风治疗干预。在过去30年中，文献中仅报道9项随机试验[[26](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/26)]。治疗的目的包括：

●阻止产生毒素

●中和非结合毒素

●气道管理

●控制肌肉痉挛

●治疗自主神经功能障碍

●一般支持性治疗

**阻止产生毒素**

**伤口处理** — 所有破伤风患者应行伤口清创术以根除为疾病发作创造理想条件的芽胞和坏死组织。

**抗生素治疗** — 虽然抗生素在破伤风治疗中很可能发挥相对较小的作用，但还是被普遍推荐。然而，重要的是强调除非进行充分的伤口清创，否则适当的抗生素治疗可能也无法根除破伤风梭菌。这在一项研究中得到阐明，该研究在为84例越南的严重破伤风患者进行伤口清创时，得到45株破伤风梭菌分离株[[27](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/27)]。45株分离株皆对青霉素和[甲硝唑](http://www.uptodate.com/contents/92269?source=see_link)敏感(通过纸片扩散法和浓度梯度法)，并且所有分离株对[复方磺胺甲噁唑](http://www.uptodate.com/contents/94012?source=see_link)耐药。但是，在对2例接受高剂量青霉素超过2周的患者行清创术时，从其伤口处分离出破伤风梭菌。

[甲硝唑](http://www.uptodate.com/contents/92269?source=see_link)(静脉给药，一次500mg，每6-8小时1次)是治疗破伤风的优选药物，但[青霉素G](http://www.uptodate.com/contents/92335?source=see_link)(静脉给药，一次2百万-4百万U，每4-6小时1次)是安全且有效的可选药物[[8](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/8)]。我们建议的治疗持续时间为7-10日。

第1项比较青霉素和[甲硝唑](http://www.uptodate.com/contents/92269?source=see_link)的研究发现甲硝唑组死亡率有较大幅降低(24% vs 7%)[[28](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/28)]。但在随后2项研究中，接受青霉素和甲硝唑治疗的患者死亡率差异无统计学意义[[3,19](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/3,19)]。在一项上述研究中，接受甲硝唑治疗的患者需要较少的肌肉松弛药和镇静剂[[3](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/3)]。有可能观察到的结果差异并非源自两种药物的抗菌活性差异，而可能由青霉素类和第三代头孢菌素类的γ-氨基丁酸(gamma-aminobutyric acid, GABA)受体拮抗作用来解释，这种作用可导致CNS兴奋。

如果怀疑存在混合感染，可采用第一、二或三代头孢菌素类，比如：头孢唑啉(静脉给药，一次1-2g，每8小时1次)、[头孢呋辛](http://www.uptodate.com/contents/94022?source=see_link)(静脉给药，一次2g，每6小时1次)或[头孢曲松](http://www.uptodate.com/contents/94025?source=see_link)(静脉给药，一次1-2g，每24小时1次)。

可选药物为[多西环素](http://www.uptodate.com/contents/92300?source=see_link)(一次100mg，每12小时1次)；其他有抗破伤风梭菌活性的药物有大环内酯类、[克林霉素](http://www.uptodate.com/contents/92318?source=see_link)、[万古霉素](http://www.uptodate.com/contents/94028?source=see_link)和[氯霉素](http://www.uptodate.com/contents/92326?source=see_link)[[8,29](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/8,29)]。尚未评估这些药物的有效性，但根据体外药敏数据，它们很可能有效。

**中和非结合毒素** — 因为破伤风毒素与组织不可逆地结合，所以只有非结合毒素可进行中和作用。已证实在病例就诊时10%的血清样本和4%的脑脊液样本有非结合毒素[[30](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/30)]。利用被动免疫中和非结合毒素与提高生存率有关，已考虑将其用作标准治疗。

在美国，[人破伤风免疫球蛋白](http://www.uptodate.com/contents/91981?source=see_link)(human tetanus immune globulin, HTIG)应随时可用并且是首选制剂。一旦考虑诊断为破伤风，就应尽快肌内注射3000-6000U的剂量，用该剂量的部分浸润伤口周围[[18](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/18)]。HTIG应在与破伤风类毒素不同的部位给药。

并未证实破伤风免疫球蛋白鞘内给药的益处。一项来自巴西的随机试验将免疫球蛋白肌内注射加鞘内注射(n=58)与仅采用肌内注射治疗(n=62)进行了比较[[31](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/31)]。接受鞘内给药的患者发生痉挛的持续时间更短、住院时间更短且对呼吸辅助的要求降低。死亡率未受到明显影响。

然而，一些方法学问题可能影响该研究。该项研究期间，破伤风患者的死亡率从历史对照的35%下降到该研究中对照患者的12%。虽然破伤风病例在入院时会被分级，但并未报道这些分级，而且与接受鞘内免疫球蛋白组比较，对照组中Ⅲ和Ⅳ级破伤风患者更多，这仅有的对比记录意味着这些差异出现在治疗过程中。研究者提到破伤风超免疫球蛋白，但在方法部分仅列出冻干人免疫球蛋白。

在没有现成HTIG的国家，采用马抗毒素进行肌内注射或静脉给药。当使用马抗毒素时，在足量给药前应将0.1mL以1:10比例稀释液进行皮内试验，以便评估过敏反应[[8](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/8)]。与之相反，如果使用人制剂，则无需预先进行皮肤试验。

有时会提倡用人抗毒素或马抗毒素浸润伤口，但尚未证实其价值。作为HTIG可能的替代药品，建议采用混合静脉用免疫球蛋白(intravenous immune globuli, IVIG)[[18](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/18)]。

**主动免疫** — 因为破伤风是少数几种从急性疾病恢复后不会获得免疫力的细菌性疾病之一，所以**所有破伤风患者一旦确诊，应立即开始接受总共3剂、间隔至少2周的破伤风和白喉类毒素主动免疫接种。**破伤风类毒素应在与破伤风免疫球蛋白不同的部位给药。应假设未足量接种疫苗或受到防破伤风保护的任何人也不足以抵御白喉[[6](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/6)]。可能使用破伤风-白喉-无细胞百日咳疫苗(tetanus-diphtheria-acellular pertussis, Tdap)代替破伤风-白喉疫苗(tetanus-diphtheria, Td)，但如果采用这种疫苗，推荐妊娠妇女以外的成人仅使用该制剂1次，妊娠妇女应于每次妊娠期间接种Tdap[[32-34](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/32-34)]。针对采用疫苗使成人、妊娠期妇女和儿童避免感染破伤风、白喉和百日咳的具体推荐将会单独详细讨论。 (参见[“成人破伤风-白喉类毒素预防接种”，关于‘TD或TDAP疫苗接种的适应证’一节](http://www.uptodate.com/contents/tetanus-diphtheria-toxoid-vaccination-in-adults?source=see_link&language=zh-Hans&anchor=H5#H5)和[“Treatment and prevention of Bordetella pertussis infection in adolescents and adults”, section on ‘Prevention’](http://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-bordetella-pertussis-infection-in-adolescents-and-adults?source=see_link&anchor=H12882660#H12882660)和[“妊娠期免疫接种”，关于‘破伤风、白喉、百日咳(Tdap)’一节](http://www.uptodate.com/contents/immunizations-during-pregnancy?source=see_link&language=zh-Hans&anchor=H17#H17)和[“Diphtheria, tetanus, and pertussis immunization in infants and children 0 through 6 years of age”](http://www.uptodate.com/contents/diphtheria-tetanus-and-pertussis-immunization-in-infants-and-children-0-through-6-years-of-age?source=see_link)和[“Diphtheria, tetanus, and pertussis immunization in children 7 through 18 years of age”](http://www.uptodate.com/contents/diphtheria-tetanus-and-pertussis-immunization-in-children-7-through-18-years-of-age?source=see_link))

推荐在整个成年期每10年给予后续破伤风疫苗剂量(以Td的形式)[[33](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/33)]。单用破伤风类毒素应仅用于已证实对白喉类毒素有变态反应或不良反应的患者。 (参见[“成人破伤风-白喉类毒素预防接种”](http://www.uptodate.com/contents/tetanus-diphtheria-toxoid-vaccination-in-adults?source=see_link&language=zh-Hans))

**控制肌肉痉挛** — 全身性肌肉痉挛可危及生命，因为其可造成患者呼吸衰竭、导致误吸并诱发全身性耗竭。有几种药物可能用于控制这类痉挛。在有药物可用于预防痉挛前，注重于安置患者并控制病房内的光线或噪声，以努力避免引发肌肉痉挛是治疗破伤风患者的要点。这些措施在神经肌肉阻滞剂使用可能受到限制的地区仍旧至关重要[[8](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/8)]。

**镇静剂** — 传统上采用苯二氮卓类，通常可有效控制强直和痉挛[[8](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/8)]。它们也有镇静作用。对于破伤风，[地西泮](http://www.uptodate.com/contents/92445?source=see_link)的常规起始用量为静脉给药10-30mg，尽管也曾用过每日高达120mg/kg的剂量。在这样较高的剂量下，通气辅助必不可少。因为静脉给药剂型的辅料丙二醇可能导致乳酸性酸中毒，所以应谨慎使用较高剂量[[35](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/35)]。其他苯二氮卓类与地西泮同样有效。因为可能需要将这类药物使用较长时间(常为数周)，所以应逐渐减量并停用以防止停药反应。

输注麻醉药[丙泊酚](http://www.uptodate.com/contents/92986?source=see_link)也可能控制痉挛和强直。长期使用该药物会导致乳酸性酸中毒、高[甘油](http://www.uptodate.com/contents/92007?source=see_link)三酯血症和胰腺功能障碍。

**神经肌肉阻滞剂** — 当单独使用镇静剂的效果不充分时，可使用神经肌肉阻滞剂。传统上采用[泮库溴铵](http://www.uptodate.com/contents/92992?source=see_link)(一种长效药物)。但是，因为该药是儿茶酚胺再摄取抑制剂，所以它可能使自主神经不稳定加重。[维库溴铵](http://www.uptodate.com/contents/92994?source=see_link)也可用于治疗且不太可能引起自主神经问题，但因其为短效药，所以为达到充分的效果必须连续输注。监测使用这些药物的患者对避免或发现并发症极为重要，并且一日应至少停药1次，以便评估患者的状态。

[巴氯芬](http://www.uptodate.com/contents/92707?source=see_link)可刺激突触后GABA β受体，已被用于数项小型研究。优选途径是鞘内给药，可以单次快速鞘内给药1000μg或进行连续鞘内输注[[36](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/36)]。在一项葡萄牙一所医疗中心的回顾性结局研究中发现以巴氯芬初始单次快速鞘内给药剂量范围为40-200μg，随后以20μg/h连续输注，22例Ⅲ级破伤风患者中有21例患者痉挛和强直得到控制。22例患者中有1例出现继发于鞘内导管感染的脑膜炎，尽管事实是大多数患者需要进行该治疗至少3周(8-30日)[[37](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/37)]。在某些情况下，使用巴氯芬时不需要人工通气[[38](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/38)]。过去曾采用吩噻嗪类和巴比妥类药物控制痉挛，但这两类药物已在很大程度上被神经肌肉阻滞剂替代。

**自主神经功能障碍的治疗** — 已将若干药物用于引起[肾上腺素](http://www.uptodate.com/contents/92155?source=see_link)能阻滞及抑制自主神经活动过度；仅有使用[硫酸镁](http://www.uptodate.com/contents/92729?source=see_link)治疗在一项对破伤风的随机临床试验中进行研究[[39](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/39)]，因为临床系列研究中使用该药治疗自主神经功能障碍和将该药作为控制痉挛的辅助治疗[[39-42](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/39-42)]。

**硫酸镁** — [硫酸镁](http://www.uptodate.com/contents/92729?source=see_link)用作突触前神经肌肉阻滞剂，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[[43](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/43)]。它的优势在于在治疗子痫方面有全世界范围的经验。

在越南一项纳入256例住院的严重破伤风患者的随机双盲试验中，将[硫酸镁](http://www.uptodate.com/contents/92729?source=see_link)输注与安慰剂用于控制自主神经功能障碍进行比较[[39](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/39)]。将患者随机分配至接受硫酸镁(负荷剂量40mg/kg持续30分钟，随后为体重>45kg的患者连续输注2g/h或为体重≤45kg的患者输注1.5g/h)或安慰剂([5%葡萄糖](http://www.uptodate.com/contents/92607?source=see_link)水溶液)输注。主要结局是需要机械通气及药物以控制肌肉痉挛和自主神经功能障碍。输注镁明显减少为控制肌肉痉挛而对其他药物的需求，且用镁治疗的患者与安慰剂组相比，前者需[维拉帕米](http://www.uptodate.com/contents/92191?source=see_link)治疗的可能性为后者的1/4.7(95%CI, 1.4-15.9)。输注硫酸镁不会减少机械通气的需要。

**Β受体阻滞剂** — [拉贝洛尔](http://www.uptodate.com/contents/92196?source=see_link)(0.25-1.0mg/min)因其α受体和β受体双重阻滞特性常用于治疗。举例来说，应避免使用普奈洛尔仅进行β受体阻滞，因有猝死的报道[[44](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/44)]。[硫酸吗啡](http://www.uptodate.com/contents/92963?source=see_link)(每小时0.5-1.0mg/kg连续静脉输注)常用于控制自主神经功能障碍和诱导镇静。

**其他药物** — 已报道用于治疗各种自主神经事件有用的其他药物有[阿托品](http://www.uptodate.com/contents/92538?source=see_link)、[可乐定](http://www.uptodate.com/contents/92211?source=see_link)和硬膜外给予[布比卡因](http://www.uptodate.com/contents/92979?source=see_link)。

**气道管理与其他支持性措施** — 因为破伤风毒素一旦与神经元结合后就不能从神经系统中去除，所以支持治疗是破伤风的主要疗法。严重破伤风患者在ICU内长时间制动很常见，其中许多患者进行机械通气并可能持续数周。这类患者易发生医院感染、褥疮、气管狭窄、胃肠道出血和血栓栓塞性疾病。

起初认为气管插管术合理，但因为可能长期需要机械通气，往往需要早期行气管造口术。气管造口术可以更好地进行气管吸引和肺部清洁。

破伤风患者的能量需求可能极高，所以必须进行早期营养支持。如果通过肠道喂养可以给予足够热量，则优选这一途径。置入经皮内镜下皮胃造口(percutaneous endoscopic gastrostomy, PEG)管是常见的方法，因为这种方法可防止可能由鼻胃管引发的胃食管反流。[硫糖铝](http://www.uptodate.com/contents/96083?source=see_link)或酸阻滞剂的预防性治疗可用于预防应激性溃疡导致的胃食管出血。

应在早期给予[肝素](http://www.uptodate.com/contents/92894?source=see_link)、低分子肝素或其他抗凝剂以预防血栓栓塞。

因为破伤风患者常常因长期使用药物引起的麻痹和制动而出现失能，所以一旦痉挛停止，就应尽快开始理疗。

**发展中国家的注意事项** — 在很多发展中国家，常常不能提供重症监护服务或不完善[[8](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/8)]。当ICU不可用时，急性呼吸衰竭是破伤风致死的主要病因。在没有ICU可用的情况下，应为破伤风患者安排单独的病房或房间，并且应尽量减少感觉刺激，因为吵闹的噪声、身体接触和光照会触发破伤风痉挛[[8](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/8)]。在无通气支持的情况下，使用非去极化型麻痹药物(如[维库溴铵](http://www.uptodate.com/contents/92994?source=see_link)和[泮库溴铵](http://www.uptodate.com/contents/92992?source=see_link))并不安全。但是，在这种情况下如果小心调整剂量以防止出现呼吸抑制，可使用苯二氮卓类和[巴氯芬](http://www.uptodate.com/contents/92707?source=see_link)。[硫酸镁](http://www.uptodate.com/contents/92729?source=see_link)可能用于治疗自主神经功能障碍。 (参见上文[‘控制肌肉痉挛’](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/tetanus?source=search_result&search=%E7%A0%B4%E4%BC%A4%E9%A3%8E%E6%8A%97%E6%AF%92%E7%B4%A0&selectedTitle=1%7E150#H28)和[‘硫酸镁’](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/tetanus?source=search_result&search=%E7%A0%B4%E4%BC%A4%E9%A3%8E%E6%8A%97%E6%AF%92%E7%B4%A0&selectedTitle=1%7E150#H32))

**预防** — 刺伤后的破伤风预防法将会单独详细讨论。下表总结了破伤风预防的方法([图表 1](http://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PEDS%2F61087&topicKey=PC%2F14592&rank=1%7E150&source=see_link&search=%E7%A0%B4%E4%BC%A4%E9%A3%8E%E6%8A%97%E6%AF%92%E7%B4%A0))。 (参见[“穿刺伤概述”，关于‘破伤风免疫接种’一节](http://www.uptodate.com/contents/overview-of-puncture-wounds?source=see_link&language=zh-Hans&anchor=H6#H6))

**预后** — 发展中国家非新生儿破伤风的病死率范围为8%-50%[[16](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/16)]，然而当现代支持治疗可用时，大多数破伤风患者可恢复[[45](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/45)]。

新生儿破伤风曾经几乎总是致命的，现在其死亡率为10%-60%[[16](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/16)]。潜伏期较短(如≤7日)患者的病情严重程度和死亡率较高[[16,46](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/16,46)]。

在新生儿感染中，幸存者可能完全恢复或有不同程度的神经损伤，轻则智力缺陷，重则脑性瘫痪[[47](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/47)]。感染而不伴痉挛患者的预后表现极佳(来自印度的一项研究显示死亡率为2%)[[46](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/46)]。

**患者教育** — UpToDate提供两种类型的患者教育资料：“基础篇”和“高级篇”。基础篇通俗易懂，相当于5-6级阅读水平(美国)，可以解答关于某种疾病患者可能想了解的4-5个关键问题。基础篇更适合想了解疾病概况且喜欢阅读简短易读资料的患者。高级篇篇幅较长，内容更深入详尽。相当于10-12级阅读水平(美国)，适合想深入了解并且能接受一些医学术语的患者

以下是与此专题相关的患者教育资料。我们建议您以打印或电子邮件的方式给予患者。(您也可以通过检索“患者教育”和关键词找到更多相关专题内容。)

●基础篇(参见[“Patient information: Tetanus (The Basics)”](http://www.uptodate.com/contents/tetanus-the-basics?source=see_link))

**总结**

●破伤风是一种临床诊断，有肌肉痉挛和疫苗接种不足史的患者必须考虑破伤风。 (参见上文[‘临床特征’](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/tetanus?source=search_result&search=%E7%A0%B4%E4%BC%A4%E9%A3%8E%E6%8A%97%E6%AF%92%E7%B4%A0&selectedTitle=1%7E150#H8)和[‘诊断’](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/tetanus?source=search_result&search=%E7%A0%B4%E4%BC%A4%E9%A3%8E%E6%8A%97%E6%AF%92%E7%B4%A0&selectedTitle=1%7E150#H16))

●支持治疗是避免呼吸衰竭、医院感染和血栓栓塞等并发症的治疗的主要依靠。 (参见上文[‘治疗’](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/tetanus?source=search_result&search=%E7%A0%B4%E4%BC%A4%E9%A3%8E%E6%8A%97%E6%AF%92%E7%B4%A0&selectedTitle=1%7E150#H22))

●因为该病由毒素介导，治疗中至关重要的一点是根除持续产生的毒素、通常用人破伤风免疫球蛋白中和非结合毒素并接种抗破伤风疫苗，因为自然疾病不会产生免疫力。 (参见上文[‘治疗’](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/tetanus?source=search_result&search=%E7%A0%B4%E4%BC%A4%E9%A3%8E%E6%8A%97%E6%AF%92%E7%B4%A0&selectedTitle=1%7E150#H22))

●抗生素在破伤风疗法中起辅助作用。我们推荐甲硝唑(静脉给药，一次500mg，每6-8小时1次)治疗破伤风。我们建议治疗持续时间为7-10日。(参见上文[‘抗生素治疗’](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/tetanus?source=search_result&search=%E7%A0%B4%E4%BC%A4%E9%A3%8E%E6%8A%97%E6%AF%92%E7%B4%A0&selectedTitle=1%7E150#H25))

●应用镇静剂(通常为苯二氮卓类)或神经肌肉阻滞剂控制肌肉痉挛。 (参见上文[‘控制肌肉痉挛’](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/tetanus?source=search_result&search=%E7%A0%B4%E4%BC%A4%E9%A3%8E%E6%8A%97%E6%AF%92%E7%B4%A0&selectedTitle=1%7E150#H28))

●自主神经活动过度可用拉贝洛尔或硫酸吗啡来治疗。应避免在进行β受体阻滞时未同时进行α受体阻滞。使用硫酸镁治疗自主神经功能障碍和辅助控制肌肉痉挛已经产生了相当大的益处。该药随时可用并在全世界用于治疗子痫。 (参见上文[‘自主神经功能障碍的治疗’](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/tetanus?source=search_result&search=%E7%A0%B4%E4%BC%A4%E9%A3%8E%E6%8A%97%E6%AF%92%E7%B4%A0&selectedTitle=1%7E150#H31))

●潜伏期较短的患者病情严重程度和死亡率较高。 (参见上文[‘预后’](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/tetanus?source=search_result&search=%E7%A0%B4%E4%BC%A4%E9%A3%8E%E6%8A%97%E6%AF%92%E7%B4%A0&selectedTitle=1%7E150#H36))

●刺伤后的破伤风预防法将会单独详细讨论。下表总结了破伤风预防方法([图表 1](http://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PEDS%2F61087&topicKey=PC%2F14592&rank=1%7E150&source=see_link&search=%E7%A0%B4%E4%BC%A4%E9%A3%8E%E6%8A%97%E6%AF%92%E7%B4%A0))。 (参见[“穿刺伤概述”，关于‘破伤风免疫接种’一节](http://www.uptodate.com/contents/overview-of-puncture-wounds?source=see_link&language=zh-Hans&anchor=H6#H6))

使用UpToDate临床顾问须遵循[用户协议](http://www.uptodate.com/contents/license)。

**参考文献**

1. [Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tetanus surveillance --- United States, 2001-2008. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2011; 60:365.](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/1)
2. [Berger SA, Cherubin CE, Nelson S, Levine L. Tetanus despite preexisting antitetanus antibody. JAMA 1978; 240:769.](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/2)
3. Yen LM, Dao LM, Day NPJ. Management of tetanus: a comparison of penicillin and metronidazole. Symposium of antimicrobial resistance in southern Viet Nam, 1997.
4. [Rushdy AA, White JM, Ramsay ME, Crowcroft NS. Tetanus in England and Wales, 1984-2000. Epidemiol Infect 2003; 130:71.](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/4)
5. [Pedalino B, Cotter B, Ciofi degli Atti M, et al. Epidemiology of tetanus in Italy in years 1971-2000. Euro Surveill 2002; 7:103.](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/5)
6. [McQuillan GM, Kruszon-Moran D, Deforest A, et al. Serologic immunity to diphtheria and tetanus in the United States. Ann Intern Med 2002; 136:660.](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/6)
7. [Gergen PJ, McQuillan GM, Kiely M, et al. A population-based serologic survey of immunity to tetanus in the United States. N Engl J Med 1995; 332:761.](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/7)
8. [Afshar M, Raju M, Ansell D, Bleck TP. Narrative review: tetanus-a health threat after natural disasters in developing countries. Ann Intern Med 2011; 154:329.](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/8)
9. [Talabi OA. A 3-year review of neurologic admissions in University College Hospital Ibadan, Nigeria. West Afr J Med 2003; 22:150.](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/9)
10. World Health Organization. Immunization surveillance, assessment and monitoring. Maternal and Neonatal Tetanus (MNT) elimination. http://www.who.int/immunization\_monitoring/diseases/MNTE\_initiative/en/index.html (Accessed on March 14, 2011).
11. [Farrar JJ, Yen LM, Cook T, et al. Tetanus. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 69:292.](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/11)
12. [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 Cell Sci 2003; 116:4639.](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/12)
13. [Rummel A, Bade S, Alves J, et al. Two carbohydrate binding sites in the H(CC)-domain of tetanus neurotoxin are required for toxicity. J Mol Biol 2003; 326:835.](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/13)
14. [Schiavo G, Benfenati F, Poulain B, et al. Tetanus and botulinum-B neurotoxins block neurotransmitter release by proteolytic cleavage of synaptobrevin. Nature 1992; 359:832.](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/14)
15. [Caccin P, Rossetto O, Rigoni M, et al. VAMP/synaptobrevin cleavage by tetanus and botulinum neurotoxins is strongly enhanced by acidic liposomes. FEBS Lett 2003; 542:132.](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/15)
16. [Roper MH, Vandelaer JH, Gasse FL. Maternal and neonatal tetanus. Lancet 2007; 370:1947.](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/16)
17. [Brauner JS, Vieira SR, Bleck TP. Changes in severe accidental tetanus mortality in the ICU during two decades in Brazil. Intensive Care Med 2002; 28:930.](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/17)
18. American Academy of Pediatrics. Tetanus (lockjaw). In: Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases, 29th, American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2012. p.707.
19. [Saltoglu N, Tasova Y, Midikli D, et al. Prognostic factors affecting deaths from adult tetanus. Clin Microbiol Infect 2004; 10:229.](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/19)
20. [Ergonul O, Erbay A, Eren S, Dokuzoguz B. Analysis of the case fatality rate of tetanus among adults in a tertiary hospital in Turkey. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003; 22:188.](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/20)
21. [Doshi A, Warrell C, Dahdaleh D, Kullmann D. Just a graze? Cephalic tetanus presenting as a stroke mimic. Pract Neurol 2014; 14:39.](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/21)
22. [Weinstein L. Tetanus. N Engl J Med 1973; 289:1293.](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/22)
23. [Idema CD, Harris BN, Ogunbanjo GA, Dürrheim DN. Neonatal tetanus elimination in Mpumalanga Province, South Africa. Trop Med Int Health 2002; 7:622.](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/23)
24. [Goulon M, Girard O, Grosbuis S, et al. [Antitetanus antibodies. Assay before anatoxinotherapy in 64 tetanus patients]. Nouv Presse Med 1972; 1:3049.](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/24)
25. [Andreadou E, Kattoulas E, Sfagos C, Vassilopoulos D. Stiff person syndrome: avoiding misdiagnosis. Neurol Sci 2007; 28:35.](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/25)
26. [Thwaites CL, Farrar JJ. Preventing and treating tetanus. BMJ 2003; 326:117.](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/26)
27. [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. Am J Trop Med Hyg 2009; 80:827.](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/27)
28. [Ahmadsyah I, Salim A. Treatment of tetanus: an open study to compare the efficacy of procaine penicillin and metronidazole. Br Med J (Clin Res Ed) 1985; 291:648.](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/28)
29. Johnson EA, Summanen P, Finegold SM. Clostridium. In: Manual of Clinical Microbiology, 9th edition, Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, et al (Eds), ASM Press, Washington DC 2007. Vol 1, p.889.
30. Veronose R. Tetanus: Important new concepts. Excerpta Medica 1981; 183.
31. [Miranda-Filho Dde B, Ximenes RA, Barone AA, et al. Randomised controlled trial of tetanus treatment with antitetanus immunoglobulin by the intrathecal or intramuscular route. BMJ 2004; 328:615.](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/31)
32. [Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis (Tdap) vaccine in adults aged 65 years and older - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2012; 61:468.](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/32)
33. [Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis (Tdap) vaccine from the Advisory Committee on Immunization Practices, 2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2011; 60:13.](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/33)
34. [Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women--Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2013; 62:131.](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/34)
35. [Kapoor W, Carey P, Karpf M. Induction of lactic acidosis with intravenous diazepam in a patient with tetanus. Arch Intern Med 1981; 141:944.](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/35)
36. [Engrand N, Guerot E, Rouamba A, Vilain G. The efficacy of intrathecal baclofen in severe tetanus. Anesthesiology 1999; 90:1773.](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/36)
37. [Santos ML, Mota-Miranda A, Alves-Pereira A, et al. Intrathecal baclofen for the treatment of tetanus. Clin Infect Dis 2004; 38:321.](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/37)
38. [Engrand N, Vilain G, Rouamba A, Benhamou D. [Value of intrathecal baclofen in the treatment of severe tetanus in the tropical milieu]. Med Trop (Mars) 2000; 60:385.](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/38)
39. [Thwaites CL, Yen LM, Loan HT, et al. Magnesium sulphate for treatment of severe tetanus: a randomised controlled trial. Lancet 2006; 368:1436.](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/39)
40. [Attygalle D, Rodrigo N. Magnesium as first line therapy in the management of tetanus: a prospective study of 40 patients. Anaesthesia 2002; 57:811.](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/40)
41. [James MF, Manson ED. The use of magnesium sulphate infusions in the management of very severe tetanus. Intensive Care Med 1985; 11:5.](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/41)
42. [Ceneviva GD, Thomas NJ, Kees-Folts D. Magnesium sulfate for control of muscle rigidity and spasms and avoidance of mechanical ventilation in pediatric tetanus. Pediatr Crit Care Med 2003; 4:480.](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/42)
43. [Lipman J, James MF, Erskine J, et al. Autonomic dysfunction in severe tetanus: magnesium sulfate as an adjunct to deep sedation. Crit Care Med 1987; 15:987.](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/43)
44. [Buchanan N, Smit L, Cane RD, De Andrade M. Sympathetic overactivity in tetanus: fatality associated with propranolol. Br Med J 1978; 2:254.](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/44)
45. [Trujillo MH, Castillo A, España J, et al. Impact of intensive care management on the prognosis of tetanus. Analysis of 641 cases. Chest 1987; 92:63.](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/45)
46. [Patel JC, Mehta BC. Tetanus: study of 8,697 cases. Indian J Med Sci 1999; 53:393.](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/46)
47. [Barlow JL, Mung'Ala-Odera V, Gona J, Newton CR. Brain damage after neonatal tetanus in a rural Kenyan hospital. Trop Med Int Health 2001; 6:305.](http://www.uptodate.com/contents/tetanus/abstract/47)

专题 5525 版本 10.0.zh-Hans.1.0