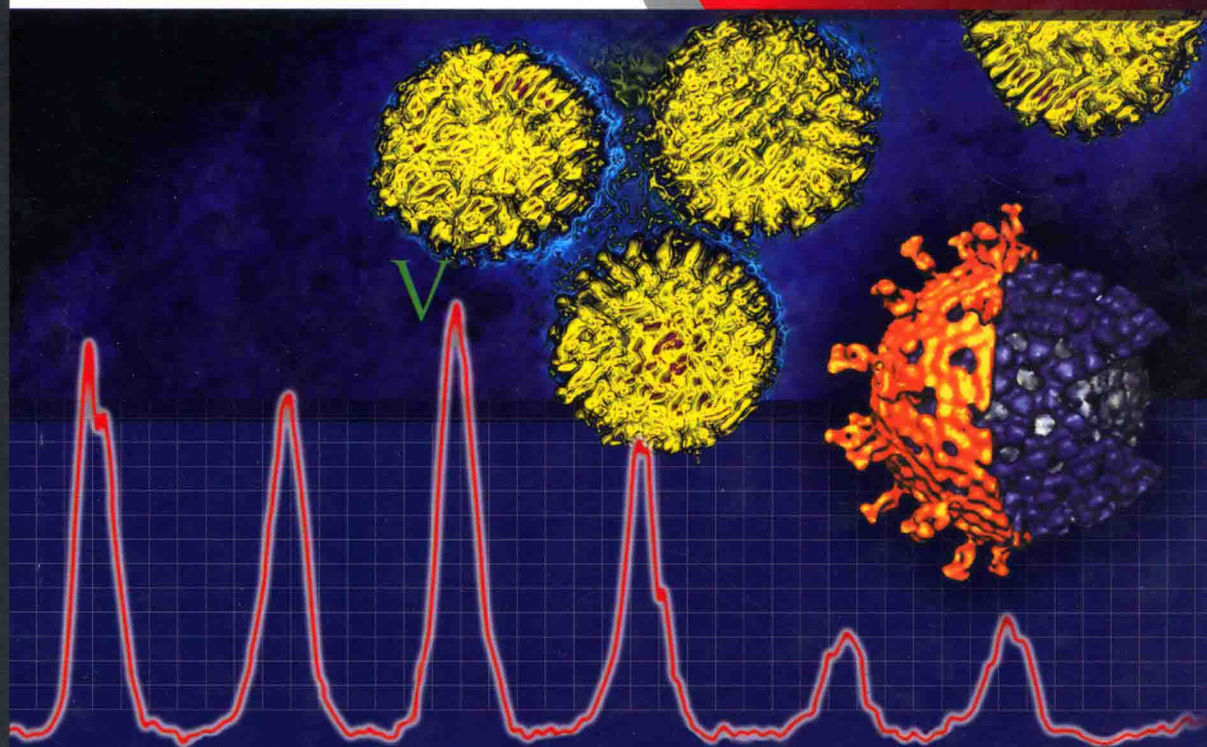


下 册



疫苗 VACCINES

第

6

版

SIXTH EDITION

原 著 STANLEY A. PLOTKIN WALTER A. ORENSTEIN
PAUL A. OFFIT

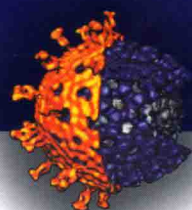
主 译 罗凤基 杨晓明 王军志 时念民

主 审 赵 铠 杨维中 杨 焕 梁晓峰 李凤祥

张 瑞 王华庆 谢贵林 李全乐 黄仕和

秘书组 刘瑶瑶 孙美平 王 雷 张华捷 殷大鹏

BILL GATES 作序



ELSEVIER
SAUNDERS



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

疫 苗

Vaccines

第 6 版

(下 册)

原 著 Stanley A. Plotkin Walter A. Orenstein
Paul A. Offit

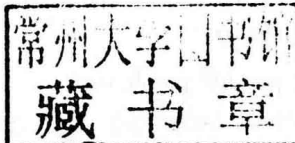
主 译 罗凤基 杨晓明 王军志 时念民

主 审 赵 铠 杨维中 杨 焕 梁晓峰 李凤祥
张 瑞 王华庆 谢贵林 李全乐 黄仕和

秘书组 刘瑶瑶 孙美平 王 雷 张华捷 殷大鹏

审 校 (按姓氏笔画排序)

王书耕	王若涛	乌正赉	史久华	丘远征	朱 为
安志杰	许洪林	李见明	李玉华	杨陵江	余 清
沈一峰	沈心亮	张孔来	张效群	屈 燕	赵 伟
洪小栩	徐 冰	徐 苗	徐帆洪	章健康	梁争论
梁国栋	舒俭德	楚金贵			



人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

疫苗:全2册/(美)普洛特金·斯坦利(Stanley A. Plotkin)
主编;罗凤基等译.—2版.—北京:人民卫生出版社,2016
ISBN 978-7-117-23615-7

I. ①疫… II. ①普…②罗… III. ①疫苗-研究
IV. ①R979.9

中国版本图书馆CIP数据核字(2016)第297143号

人卫智网 www.ipmph.com 医学教育、学术、考试、健康,
购书智慧智能综合服务平台
人卫官网 www.pmph.com 人卫官方资讯发布平台

版权所有,侵权必究!

图字:01-2013-4349

疫 苗

上、下册

第2版

主 译:罗凤基 杨晓明 王军志 时念民

出版发行:人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址:北京市朝阳区潘家园南里19号

邮 编:100021

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线:010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷:北京人卫印刷厂

经 销:新华书店

开 本:889×1194 1/16 总印张:148

总 字 数:4584千字

版 次:2011年10月第1版 2017年5月第2版

2017年5月第2版第1次印刷(总第2次印刷)

标准书号:ISBN 978-7-117-23615-7/R·23616

定价(上、下册):880.00元

打击盗版举报电话:010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

ELSEVIER

Elsevier (Singapore) Pte Ltd.

3 Killiney Road

#08-01 Winsland House I

Singapore 239519

Tel: (65) 6349-0200

Fax: (65) 6733-1817

Vaccines, 6/E

Copyright 2013, 2008, 2004, 1999, 1994, 1988 by Saunders, an affiliate of Elsevier Inc.

Chapter 17 entitled 'Inactivated influenza vaccines' is in the public domain.

Chapter 18 entitled 'Influenza vaccine-live' is in the public domain.

Chapter 24 entitled 'Plague vaccines' © Crown Copyright 2011 Dstl

Chapter 28 entitled 'Poliovirus vaccine-live': Bruce Aylward's portion of the contribution is © World Health Org.

Chapter 32 entitled 'Smallpox and vaccinia': Mayo retains copyright to their original artwork.

Chapter 41 entitled 'Biodefense and special pathogen vaccines' is in the public domain.

Chapter 44, Dengue vaccines. Scott B. Halstead, Stephen J. Thomas. Disclaimer: The opinions or assertions contained herein are the private views of the author (S. J. T.) and are not to be construed as reflecting the official views of the United States Army or the United States Department of Defense. Research was conducted in compliance with the Animal Welfare Act and other federal statutes and regulations relating to animals and experiments involving animals and adhered to the principals stated in the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, NRC Publication, 1996 edition. One author (S. J. T.), as an employee of the United States Army, has been assigned to work on dengue vaccine co-development efforts with numerous commercial entities, some mentioned in this article. The author discloses these relationships not because there is a conflict of interest but for transparency.

Chapter 49 entitled 'Hepatitis E virus vaccines' is in the public domain.

All material in Chapter 73 entitled 'Regulation and testing of vaccines' is in the public domain, with the exception of any borrowed figures or tables.

Chapter 75, Regulation of vaccines in developing countries. Lahouari Belgharbi, Nora Dellepiane, David J. Wood. Disclaimer: The authors are staff members of the World Health Organization. The authors alone are responsible for the views expressed in this publication, which do not necessarily represent the decisions, policy, or views of the World Health Organization.

Chapter 77 entitled 'Legal issues' is in the public domain.

ISBN-13: 978-1-4557-0090-5

This translation of Vaccines, 6/E by Stanley A. Plotkin, Walter A. Orenstein, Paul A. Offit was undertaken by People's Medical Publishing House and is published by arrangement with Elsevier (Singapore) Pte Ltd.

Vaccines, 6/E by Stanley A. Plotkin, Walter A. Orenstein, Paul A. Offit 由人民卫生出版社进行翻译, 并根据人民卫生出版社与爱思唯尔(新加坡)私人有限公司的协议约定出版。

《疫苗学》(第6版)(罗凤基, 杨晓明, 王军志, 时念民, 主译)

ISBN: 978-7-117-23615-7

Copyright 2016 by Elsevier (Singapore) Pte Ltd.

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, recording, or any information storage and retrieval system, without permission in writing from Elsevier (Singapore) Pte Ltd. Details on how to seek permission, further information about Elsevier's permissions policies and arrangements with organizations such as the Copyright Clearance Center and the Copyright Licensing Agency, can be found at the website: www.elsevier.com/permissions.

This book and the individual contributions contained in it are protected under copyright by Elsevier (Singapore) Pte Ltd. (other than as may be noted herein)

Notice

This publication has been carefully reviewed and checked to ensure that the content is as accurate and current as possible at time of publication. We would recommend, however, that the reader verify any procedures, treatments, drug dosages or legal content described in this book. Neither the author, the contributors, the copyright holder nor publisher assume any liability for injury and/or damage to persons or property arising from any error in or omission from this publication.

Printed in China by People's Medical Publishing House under special arrangement with Elsevier (Singapore) Pte Ltd. This edition is authorized for sale in the People's Republic of China only, excluding Hong Kong SAR, Macau SAR and Taiwan. Unauthorized export of this edition is a violation of the contract.

目 录

上 册

第一篇 疫苗接种总论

第1章 疫苗接种简史	1	第6章 美国上市疫苗中的添加剂和生产工艺	
第2章 疫苗免疫学	26	残留物	98
第3章 疫苗产业	51	第7章 被动免疫	110
第4章 疫苗生产	63	第8章 免疫接种的一般规范	124
第5章 佐剂的跨世纪发展	80		

第二篇 获准上市的疫苗

第9章 腺病毒疫苗	155	第22章 腮腺炎疫苗	638
第10章 炭疽疫苗	180	第23章 百日咳疫苗	684
第11章 霍乱疫苗	202	第24章 鼠疫疫苗	747
第12章 白喉类毒素	219	第25章 肺炎球菌结合疫苗和肺炎球菌	
第13章 流感嗜血杆菌疫苗	241	蛋白疫苗	763
第14章 甲型肝炎疫苗	270	第26章 肺炎球菌多糖疫苗	822
第15章 乙型肝炎疫苗	307	第27章 灭活脊髓灰质炎病毒疫苗	867
第16章 人乳头瘤病毒疫苗	356	第28章 脊髓灰质炎减毒活疫苗	904
第17章 流感灭活疫苗	388	第29章 狂犬病疫苗	974
第18章 流感活疫苗	444	第30章 轮状病毒疫苗	1013
第19章 流行性乙型脑炎疫苗	470	第31章 风疹疫苗	1043
第20章 麻疹疫苗	527	第32章 天花与牛痘	1093
第21章 脑膜炎球菌疫苗	588		

下 册

第33章 破伤风类毒素	1133	第37章 水痘疫苗	1278
第34章 蜱传脑炎病毒疫苗	1183	第38章 黄热病疫苗	1334
第35章 结核疫苗	1203	第39章 带状疱疹疫苗	1474
第36章 伤寒疫苗	1239	第40章 联合疫苗	1492

第三篇 开发中的疫苗和新疫苗策略

第41章 生物防御及特殊病原体疫苗	1537	第46章 埃博拉疫苗	1620
第42章 治疗性癌症疫苗	1555	第47章 EB病毒疫苗	1632
第43章 巨细胞病毒疫苗	1574	第48章 丙型肝炎疫苗	1641
第44章 登革热疫苗	1589	第49章 戊型肝炎疫苗	1658
第45章 细菌引起的腹泻	1607	第50章 单纯疱疹病毒疫苗	1666

第 51 章 人类免疫缺陷病毒疫苗	1676	第 57 章 金黄色葡萄球菌疫苗	1787
第 52 章 莱姆病疫苗	1727	第 58 章 A 群链球菌疫苗	1800
第 53 章 疟疾疫苗	1744	第 59 章 B 群链球菌疫苗	1812
第 54 章 非传染性疾病疫苗	1752	第 60 章 新型疫苗研制技术	1821
第 55 章 呼吸道合胞病毒和副流感病毒 疫苗	1763	第 61 章 新型疫苗接种方法	1845
第 56 章 寄生虫病疫苗	1777	第 62 章 免疫用基因载体的研发	1909

第四篇 特定人群的疫苗接种

第 63 章 免疫功能低下者的疫苗接种	1929	第 65 章 国际旅行者疫苗接种	1971
第 64 章 人类免疫缺陷病毒感染者的免疫 接种	1953	第 66 章 卫生保健工作者用疫苗	1996

第五篇 公共卫生与法规

第 67 章 美国的免疫接种	2029	第 73 章 疫苗的监管和检定	2183
第 68 章 欧洲的免疫规划	2057	第 74 章 欧洲的疫苗监管	2206
第 69 章 亚太地区的免疫接种	2081	第 75 章 发展中国家的疫苗监管	2215
第 70 章 发展中国家的免疫情况	2097	第 76 章 疫苗安全性	2226
第 71 章 社区(人群)免疫	2135	第 77 章 法律问题	2255
第 72 章 疫苗策略的经济学分析	2160	第 78 章 伦理学	2290
附录 I 包含免疫接种信息的网址	2299		
附录 II 中英文对照词汇表	2307		

第33章 破伤风类毒素

Martha H. Roper
Steven G. F. Wassilak
Teipratap S. P. Tiwari
Walter A. Orenstein

破伤风是疫苗可预防疾病中唯一的非传染性疾病。破伤风梭菌是破伤风的致病因子,在环境中广泛传播。除人类外,许多动物能够携带和排泄这种微生物及其芽胞。当破伤风梭菌的芽胞被带入厌氧环境中,如衰老组织或刺孔,就会萌发成为有活力的能产毒素的菌体。破伤风的临床表现即为这种毒素对中枢神经系统(CNS)的作用所致。除人类外,许多动物也对该病易感。

由于破伤风症状在人和动物中持续存在且较严重,人类在其历史的早期就已明确认识到破伤风的临床特点。早在公元前1550年,古埃及的纸莎草医学文献中就出现了关于破伤风的描述,而更详细的描述见于希波克拉底及其他古希腊人的手稿^[1,2]。但直到1884年,破伤风的病因学才为人所知。Carle和Rottone证实^[3],将死亡患者的脓疱内含物注入家兔的坐骨神经,就会出现典型的破伤风症状,随后这种病又可通过感染的神经组织传给其他家兔。土壤样品接种到动物体内也会引起破伤风。革兰染色阳性细菌经常在接种部位的流出液中而不是在神经组织中检出,因此Nicolaier假设^[4]是在接种部位产生的毒物引起了神经系统的症状。1886年,从1例患者的接种部位流出物中分离到了产芽胞细菌^[5]。1889年,人们发现破伤风梭菌芽胞耐热,且能够在厌氧条件下萌发,与活微生物形成鲜明对照。注射该菌的纯培养物,能在动物中重新引起这种疾病^[6]。在1890年对该毒素进行鉴定与纯化后,发现用少量毒素反复接种动物会导致存活动物体内产生可中和毒素的抗体^[7]。制备动物血清特别是马血清来源的抗体成为最早预防和治疗破伤风的方法。这方面的最大成就是于1924年研制成功“变性毒素”,即化学灭活毒素,现称之为类毒素^[8]。类毒素可在暴露前

诱导抗破伤风的主动免疫。

推动通过免疫预防破伤风疾病的原因是工业化国家和发展中国家均出现这种引人注目的高死亡率疾病,主要与健康人的创伤,特别是在军事冲突中造成的创伤有关。在发展中国家,破伤风造成的持续性医疗负担(health burden)大部分来自于新生儿。现在,通过使用高免疫原性且安全的含有类毒素的疫苗,基本上在全世界实现了预防破伤风的目标。破伤风也可以通过适当的伤口护理,无菌外科手术及产科处理,或使用外源性抗体得到预防或减轻病情。

临床特点

尽管有报告表明破伤风的潜伏期从受伤后的1天到数月不等,但大多数病例都发生在感染芽胞后的3天~3周。据报道,在美国1972—2001年出现的1191个非新生儿病例中,从受伤到破伤风发作的中位数时间是7天(0~178天)。97%的病例从受伤到出现症状的时间<30天,10%的病例<2天^[9]。

感染部位和潜伏期之间有明显的相关性,离中枢神经系统最远的创伤潜伏期最长,头和躯干部的创伤潜伏期通常最短^[10,11]。从历史记录可以看出,潜伏期与发病的严重程度呈负相关^[12-18],且潜伏期被视为最好的预后指标之一^[19,20]。如果潜伏期≥10天,病情通常较轻,而潜伏期<7天通常会导致更加严重的病情。

与破伤风梭菌感染有关的临床综合征分为3种,即:①局部性破伤风;②全身性破伤风;③头面部破伤风^[10]。局部性破伤风在人类中并不常见,包括

伤口附近限定区域的肌肉痉挛^[21,22]。痉挛可持续数周到数月,然后逐渐平息。研究认为局部性破伤风是由于受伤部位产生的毒素转运被限定在局部神经所致^[11]。这种症状可以在实验里复制,其方法是在将毒素注射到肌肉中的同时,将抗毒素注射到血液以防止毒素的血液扩散^[11]。尽管局部性破伤风本身一般比较轻微,病死率<1%,但有可能发展成全身性破伤风,造成更为严重的后果^[21]。

>80%的破伤风病例是全身性破伤风。最常见的起始信号是咀嚼肌痉挛或牙关紧闭症,可占病例总数90%^[10,23,24]。牙关紧闭症与面部肌肉痉挛有关,会导致特征性的苦笑,面容表现为眉毛提高、眼皮紧闭、前额起皱纹和嘴角侧面延伸。破伤风的其他早期表现包括颈部、肩部、背部及腹部肌肉疼痛和痉挛。吞咽困难也是起始症状,特别在老年人群中多见^[25,26]。最初,痉挛是由触摸或突如其来的噪声等外界刺激引发,但随着病程的进展可表现为自主的痉挛。持续的背部肌肉痉挛能够导致角弓反张。全身性强直发作样破伤风痉挛包括所有肌肉群突然疼痛收缩,导致角弓反张,肩部内收,肘和腕部弯曲,腿部伸展。严重感染的患者可出现症状明显的痉挛。声门的痉挛可导致猝死。患者可表现为全身性反射亢进,严重痉挛通常使体温升高2~4℃。对认知功能未见明显影响。

全身性破伤风常伴有呼吸衰竭,可由胸壁强直和痉挛、隔膜功能紊乱、喉部或声门痉挛所致的气道阻塞、吸入性肺炎及疲劳引起^[1,10]。在治疗药物有效控制痉挛及机械给氧之前,呼吸衰竭是破伤风患者最常见的死因,这种情况在发展中国家一直存在^[1,27,28]。

破伤风还可伴有严重的自主神经系统紊乱,症状出现后往往会持续几天到1周,包括短暂或持续性的系统性高血压与低血压、面部潮红、出汗、心动过速、心动过缓和心律不齐^[29-32]。自主功能紊乱的发展使得病情预后更差,在具备重症监护设施和呼吸支持条件的国家,这已成为最常见的死因^[1,33,34]。其他与破伤风相关的并发症包括椎骨和长骨骨折、吞咽困难、创伤性舌炎、尿潴留、导尿管引起的感染、肺部栓塞、压疮和挛缩。并发症的长期后果包括延长的肌疲劳、骨增生、骨关节炎以及语言、记忆和智力上的障碍,这些都有资料记载,但并不普遍^[35-38]。

新生儿破伤风是一种在新生儿中发生的全身性破伤风,多由脐带残端感染所致^[10,39]。典型的新生儿破伤风出现在出生后3~14天,表现为出生后前2天正常吃奶的婴儿突然出现吸吮困难和哭闹不止^[10,39-41]。随后会出现不同程度的牙关紧闭、吞咽困难、角弓反张和其他破伤风痉挛表现。在存活的新生儿破伤风患者中,神经损伤如脑瘫、严重的精神活动延迟,以及轻微的智力与行为异常现象,在一些评估长期后遗症的研究中均有报道^[42-45]。

全身性破伤风的临床病程是高度变化的。这种病通常在开始1~4周表现强烈,随后逐渐减弱。据报道,全身性破伤风的病死率为25%~70%,过去在高龄老年人中病死率接近100%^[17,18,46]。目前采用现代重症特护技术,病死率可降至10%~20%^[20,28,47-54]。但在重症特护条件有限的地方,病死率依然很高^[55-58]。美国在1972—2009年,报道的破伤风病死率从50%左右降至10%,但这一比例因年龄和免疫状况而异^[9,59-62](图33-1)。有报道称,

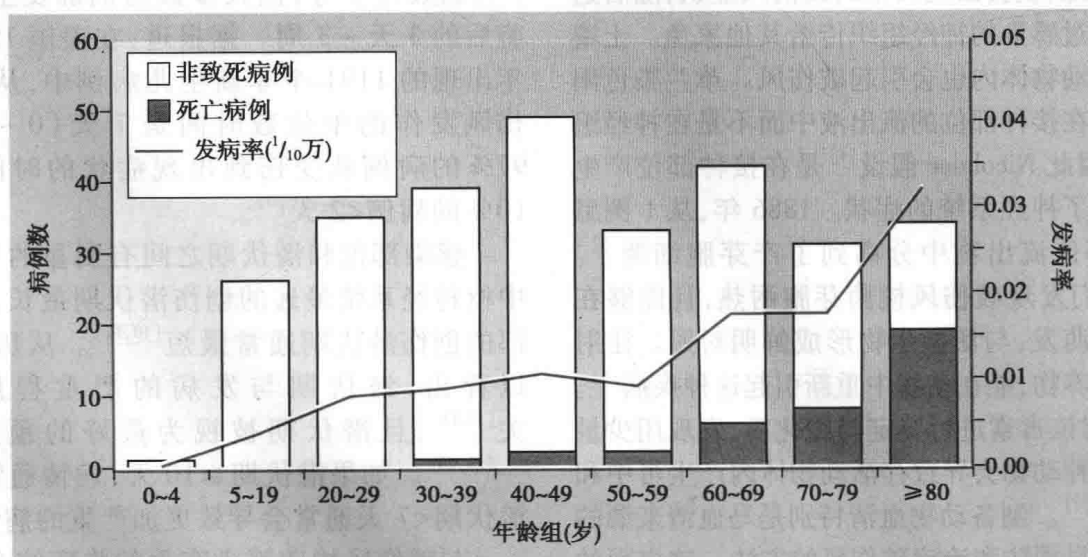


图 33-1 美国 2000—2009 年不同年龄组破伤风的报告病例数、患者生存状况及年平均发病率。
资料来源:美国 CDC,资料未发表

当破伤风系由肌内注射奎宁化合物或分娩和流产引起时,病死率更高^[39,46,63-65]。

头面部破伤风是破伤风的一种稀有表现形式,通常与头面部创伤,特别是面部神经分布区与眼眶部位的创伤^[10,40]及慢性中耳炎相关^[66]。潜伏期通常是急性创伤后的1~2天。与全身性破伤风和痉挛有关相反,头面部破伤风的表现是无张力脑神经麻痹,与第Ⅲ、Ⅳ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ和Ⅻ对脑神经单独或联合作用有关。无论怎样,牙关紧闭症仍可观察到。这种病可能发展成为全身性破伤风,预后相似^[10,67]。

细菌学

破伤风梭菌是一种产芽胞、能运动的厌氧型革兰染色阳性菌^[68-72]。典型的破伤风梭菌宽0.3~0.5 μm ,长2~2.5 μm ,其活力形式在培养基中通常表现为长丝状细胞。依靠菌体表面的周身鞭毛提供动力。因为有芽胞形成,破伤风梭菌失去了鞭毛,且呈更具特色的鼓槌形外观,可反映末端位置的芽胞形成。破伤风梭菌是严格的厌氧菌,最适生长温度为33~37 $^{\circ}\text{C}$,但是,生长温度因菌株而异,在14~43 $^{\circ}\text{C}$ 的范围内均有菌株能够生长。破伤风梭菌可以在各种厌氧培养基,如巯基醋酸盐培养基、酪蛋白水解物培养基和肉汤培养基中培养。在中性到碱性pH条件下,或向培养基中添加还原物质均可促进生长。在血琼脂板上,破伤风梭菌能产生具有特色的紧密型菌落,呈细丝网状伸展。伴随着菌体生长,通常产生一种恶臭味气体。

芽胞的形成依赖各种因素,包括pH、温度和培养基组分。在37 $^{\circ}\text{C}$,存在油酸、磷酸盐、1%~2%氯化钠或蛋白和镁盐的条件下,能够促进芽胞形成^[68,69]。相反,酸化、高温($\geq 41^{\circ}\text{C}$)或低温($\leq 25^{\circ}\text{C}$)、葡萄糖、各种饱和脂肪酸、抗生素和钾盐能够抑制芽胞形成。厌氧条件,乳酸和有细胞毒性的化学试剂可促进芽胞萌发^[71]。

如果不暴露在阳光下,芽胞可以在土壤中存活数月数年^[10,68,69]。芽胞对煮沸和各种消毒剂都具有抗性^[10,73]。在苯酚(5%)、甲醛(3%)、氯胺(1%)或过氧化氢(6%)溶液中浸泡15~24小时可灭活芽胞;利用液态碘或2%戊二醛在pH 7.5~8.5条件下,3小时内可杀死芽胞;在120 $^{\circ}\text{C}$,15psi下高压蒸汽灭菌15~20分钟可破坏芽胞^[1,27,73]。

环境中破伤风梭菌及其芽胞的最常见来源是土

壤。破伤风梭菌在土壤中分布广泛但差异很大。有关破伤风梭菌在自然界中分布情况的各项研究因方法学不同,很难进行比较^[72]。许多研究表明,有活力的芽胞在碱性pH、营养丰富的土壤中以及潮暖气候条件下更为常见,因为这样的条件更有利于细菌繁殖^[65,74]。然而,1975年在美国邻近地区进行的一项有限范围内的研究发现,地理和化学因素对30%样品中的芽胞分布无任何明显的影响^[75]。

动物也是破伤风梭菌的宿主。草食动物和杂食动物均能经肠道携带破伤风梭菌及其芽胞,并很轻易地将其通过粪便传播。据报道,有10%~20%的马和25%~30%的犬和豚鼠粪便中带有破伤风梭菌,从其他动物种类,如羊、牛和小型哺乳动物的粪便标本中也发现了破伤风梭菌^[73,76]。对破伤风梭菌在人肠道中的定植率进行定量分析,结果为0~40%^[71,77-83]。农村居民的破伤风梭菌肠道携带率高于城市居民。在街道的灰尘^[83,84]以及外科手术室的灰尘和空气中也检出了破伤风梭菌芽胞^[83]。

致病机制

破伤风梭菌产生两种外毒素,即破伤风菌溶血素和破伤风痉挛毒素^[10,70,71]。破伤风菌溶血素是一种氧敏感的血溶素,与链球菌溶血素和产气荚膜梭菌 θ 毒素有关。它在引起暴露部位感染的过程中发挥作用,但与发病机制无关^[85]。破伤风痉挛毒素也称破伤风毒素,是一种能引起破伤风症状的神经毒素。这种毒素是高毒性蛋白,于对数生长期积累在细胞内,自溶后释放到培养基中。破伤风毒素基因及其转录调节子位于质粒上^[86-88]。所观察到的破伤风梭菌参考株的产毒性差别与菌株组分克隆的异质性有关:当含有质粒与失去质粒的细菌混合在一起时,菌株产毒性较低^[89]。

破伤风毒素的分子量约为150 000kDa,系作为一种原毒素单链多肽被合成。原毒素经细胞死亡被释放后,由菌体或组织蛋白酶裂解为活性形式,由分子量为50 000kDa含毒性结构域的轻链以及分子量为100 000kDa含两个膜结合与转位相关结构域的重链组成。轻重链之间通过单一二硫键结合,第二个二硫键连接两个重链位点^[90-92]。毒素的3个独特的结构域与神经元受体结合、内化、轴突内转运、膜转位和靶向酶活性的各步有关。重链的C端(HC或片段C)与受体位点结合是通过胞吞作用实现内化所必需的^[93];重链氨基端(HN)介导膜在轴突内转运并定位

到神经元的细胞质中^[92,94,95]。轻链是一种内肽酶,与破伤风痉挛毒素的特异毒性有关(后文讨论)^[92,96]。

由于破伤风毒素的绝对神经特异性及作用位点的酶功能,使其成为已知的按体重计算毒性最强的毒物之一^[96]。低至1ng/kg剂量的破伤风毒素即可以杀死1只小鼠,0.3ng/kg即可以杀死1只豚鼠^[97]。据估计,该毒素对人的最低致死剂量 $<2.5\text{ng/kg}$ ^[97]。不同种类动物对该毒素的反应水平不同。例如,猫、犬、鸟类和冷血动物对毒素的耐受作用相对较强;豚鼠、猴子、绵羊、山羊,特别是马对该毒素敏感。Humeau及其同事提出了证据,指出

这种差异是由于毒素结合及神经递质封闭活性的不同所致^[98]。

感染通常始于伤口芽胞的侵入,通常伴有组织损伤与坏死,并形成芽胞发芽和菌体繁殖所需的厌氧环境。钙离子能增加局部坏死,也可能增加破伤风梭菌感染的可能性,在土壤污染的伤口中,钙离子的存在将促进芽胞萌发和菌体繁殖^[99]。

毒素从受伤部位到中枢神经系统的转运过程很复杂(图33-2)。毒素胞外释放后,可扩散至邻近肌肉组织 α 运动神经元的神经-肌肉接合处或进入淋巴系统,进而转运至血液中,引起毒素全身扩散和被

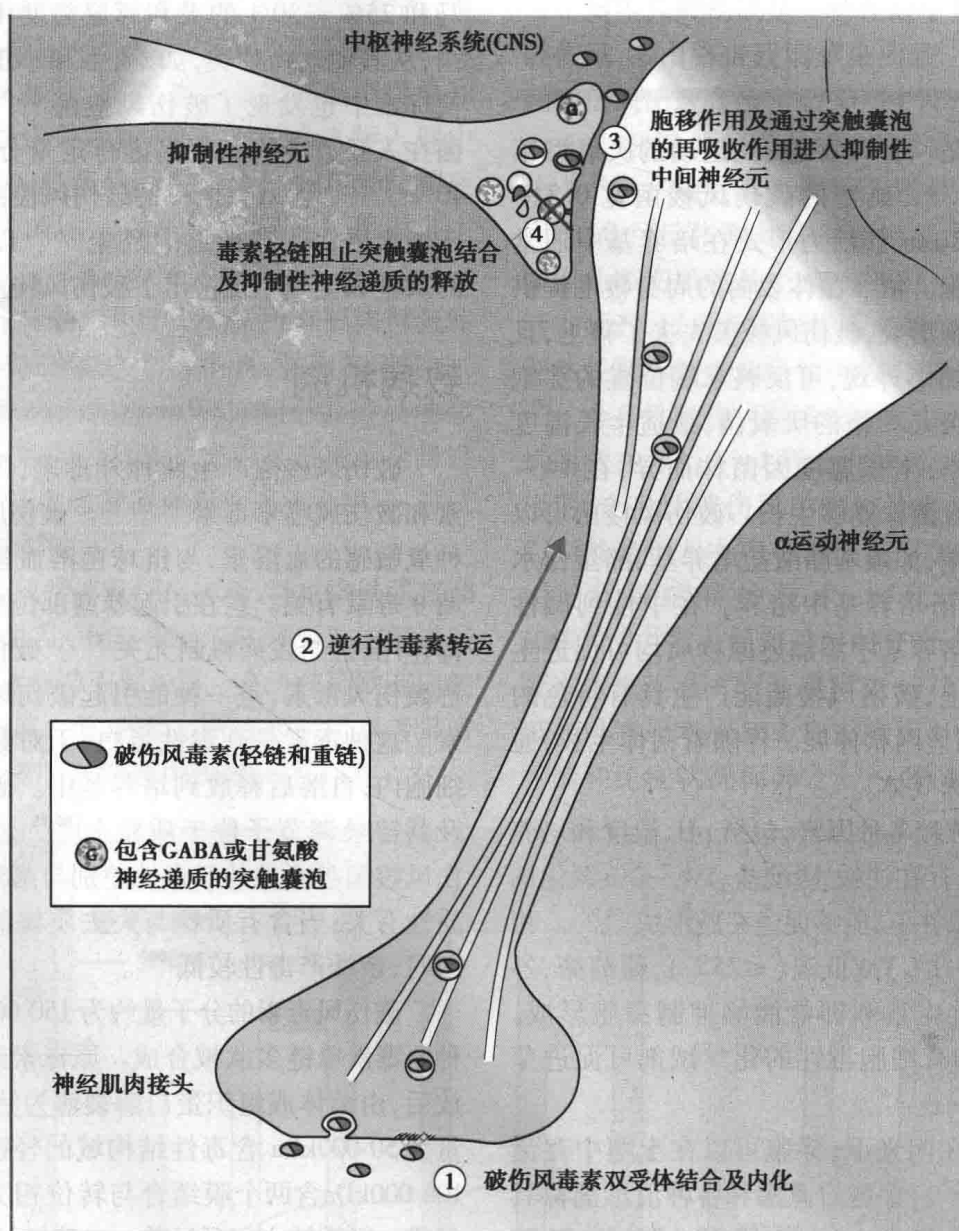


图33-2 破伤风毒素从进入 α 运动神经元到抵达位于中枢神经系统抑制性神经元(CNS)作用位点的路径。步骤如下:①毒素与位于 α 运动神经元胞膜上的两个特异受体结合,通过内化作用进入该运动神经元;②毒素经逆行性轴突转运至运动神经元胞内;③毒素从运动神经元释放,然后通过突触囊泡的再吸收作用进入抑制性中间神经元;④毒素从进入运动神经元的囊泡中释放,释放的毒素轻链通过切断小突触泡蛋白阻止突触囊泡结合,进而阻止抑制性神经递质的释放

广泛摄取^[10,100]。毒素通过与脂质微域的特异聚神经节苷脂有关或与糖蛋白有关的双受体持续结合过程进入 α 运动神经元^[95,101-107],再通过胞吞作用而内化。毒素一经内化,即可通过特异性的逆行性轴突转运系统以3~13mm/h的速度转运至运动神经元胞体^[96,106,108-111]。破伤风毒素释放至邻近突触的机制尚不清楚^[96,102,106]。毒素通过突触囊泡的再吸收作用(再循环)进入CNS的邻近抑制性中间神经元,由此与突触囊泡外膜蛋白SV2结合,进而通过胞吞作用进入突触囊泡腔^[106,108,112,113]。

一旦进入抑制性神经元,毒素轻链通过膜转位作用转运至神经元细胞质,该转位作用是由毒素分子重链部分的氨基端在囊泡膜形成的通道实现的。在神经元细胞质内,毒素轻、重链间的二硫键断裂,轻链释放进而发挥其酶活性^[96,102,113]。轻链是一种含锌内肽酶,能切割小突触泡蛋白,即一种囊泡与胞膜融合所必需的突触囊泡蛋白内的肽键。如无完整小突触泡蛋白内的肽键,突触囊泡将聚集于神经末梢,不能释放其内含物,即甘氨酸和 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)抑制性神经递质^[83,96,114-116]。一旦抑制作用被阻断,兴奋神经元的基准激发速率即增加,引起肌肉僵直,进而出现无节制的兴奋反射,导致特征性的破伤风痉挛或在大脑水平上不常见的惊厥^[1,10,92,117-119]。

破伤风毒素不能通过血-脑屏障,神经元内转运是其到达CNS的唯一途径^[10,120-122]。完整毒素经跨突触转运途径可转运至脊髓的抑制性神经元,并在CNS中更广泛地分布。毒素的恢复可能取决于新的功能性连接或毒素降解^[123-125]。

破伤风痉挛毒素可作用于外周神经肌肉接头、脊髓、大脑及交感神经系统^[10,29-32,95,118,119]。在局部破伤风中,毒素主要是从未发生血液扩散的被感染肌肉的神经-肌肉接合处传递,主要作用于脊髓甘氨酸抑制性神经元^[1,126]。对于全身性破伤风,血液扩散使毒素更广泛地在神经-肌肉接合处被摄取,主要作用于 γ -氨基丁酸(GABA)能刺突上抑制性神经元^[1]。临床症状同土的宁(strychnine)中毒几乎完全一样,后者是通过竞争性结合运动神经元突触后甘氨酸受体而发挥作用^[127]。也有证据表明,破伤风痉挛毒素干扰其他多种神经递质的释放,包括引起外周体神经和自主神经释放乙酰胆碱^[98,113]。这就解释了病重时出现的自主功能异常、头面部破伤风时出现松弛性脑神经麻痹,以及外周肌无力,这些症状经常被中枢抑制阻塞这一更显著的临床表现所掩

盖。有关破伤风毒素的更多细节参见近期综述^[92,96,98,102,106,128]。

诊断

破伤风的诊断首先建立在临床基础上,其次也要得到流行病学的支持。被土壤或其他物质污染过伤口或存在局部皮肤感染均有助于诊断,尽管这些诊断标准可能并不存在^[10]。细菌学检测的结果通常为阴性,偶尔在感染部位的抽吸物中发现特征性的革兰染色阳性菌,有些带有末端或亚末端芽胞。组织或抽吸物的厌氧培养物中一般不呈阳性^[48,129]。在有症状出现时,会产生低水平或检测不出的循环抗毒素,与诊断结果相一致,但也有报告表明一部分病例在患者就医时检测到略高水平的抗毒素^[130-137]。无可靠证据表明抗毒素在康复过程中会变化^[138]。对于一些症状较轻者,建议采用肌电图进行辅助诊断^[139],也有报告表明咽后壁刺激引发的牙关紧闭有助于临床鉴别诊断^[140]。

鉴别诊断依赖于破伤风的临床类型与表现症状。头面部破伤风有可能与Bell麻痹(面神经麻痹)和三叉神经炎混淆。但是,头面部破伤风常常伴有其他脑神经症状,包括吞咽困难、牙关紧闭征兆和颈项强直^[10,40]。牙关紧闭可由多种原因引起,如牙科感染、扁桃腺炎、扁桃体脓肿、颞下颌关节功能障碍、腮腺炎、中枢神经系统障碍等,并不都是由破伤风所致。狂犬病患者也可表现出反射亢进,但狂犬病似乎更与幻想、恐水、癫狂、昏迷和动物咬伤史有关,而不太可能伴有牙关紧闭。另外,狂犬病的发作通常是阵挛性的,而破伤风痉挛是长时间和强直的。脑炎很少有牙关紧闭现象,与破伤风相比,更有可能伴随意识障碍。细菌性脑炎由于也有颈项强直现象,也会与破伤风混淆。也有极其罕见的僵人综合征被误诊为破伤风(美国疾病预防控制中心,资料未发表)^[1]。

各种代谢状况和中毒症状都可以很像破伤风。尽管在低血钙性抽搐中也能观察到肌肉痉挛,但通常并无牙关紧闭现象^[141]。血清低钙可以证实破伤风的存在。土的宁中毒症状与全身性破伤风很相似^[127],但还具备以下特点:①很少伴有持续性牙关紧闭;②在痉挛时有大肌肉松弛;③体温正常;④胃内容物或尿中可检出土的宁。吩噻嗪(phenothiazine)中毒与各种肌张力障碍包括牙关紧闭有关。在血液检出吩噻嗪或用苯海拉明(diphen-hydra-

mine)治疗后症状减轻可证实诊断结果。瘰疬与破伤风也很相像,但瘰疬患者在延长观察时间后或注意力被转移时通常很放松,而且更容易表现出阵挛而不是破伤风痉挛^[142]。

由于新生儿破伤风特有的表现,采用验尸记录可对极有可能造成死亡的破伤风进行准确分类,记录内容包所括症状及其出现时间,并能证实婴儿在出生时情况正常^[143]。WHO将新生儿破伤风定义为在出生后两天内能正常吃奶和哭泣的新生儿,在3~28天时失去这种能力,变得僵硬或者出现惊厥(参见第70章)^[144]。

治疗

患者表现出破伤风症状时,毒素已进入神经系统,在淋巴和血液中循环,并在感染部位有破伤风梭菌持续不断地产生。破伤风治疗有如下目的:①灭活循环毒素。②通过消除破伤风梭菌,防止毒素进一步产生。③在病情持续期间给予支持治疗。这里概述了利用破伤风免疫球蛋白(tetanus immunoglobulin, TIG)和药物治疗的基本原理。有关治疗的详细信息参见综述文献和有关章节^[1,27,52,117,145-149]。

破伤风患者最初可能几乎无症状和征兆,但通常数日后就会出现。有相当一部分临床病例,其症状一经医院确认就会急剧恶化^[1,10]。尽管预测病情进展和是否需要超常规治疗的临床评分法已经建立,但这些方法都是经验性的,主要用于划分患者严重程度以权衡治疗分组的临床研究^[19,150]。另外,这些方法也主要是在提高临床干预效果和降低破伤风病死率之前建立的。最近 Thwaites 等采用对数回归,建立了一种破伤风严重性评分法,研究发现该法总体上比其他方法有更高的特异性和敏感性^[151]。病情快速发展的主要指标是年龄、从第一次出现症状到被确诊的时间、感染部位以及第一天的血流动力学指标。

确诊为破伤风之后,应注射 TIG,使循环毒素在到达神经系统之前被中和掉^[1,11,146]。治疗性 TIG 的最适剂量尚未明确。在 20 世纪 60 年代开始使用 TIG 时,选择的剂量是 3000~6000U,其依据是诱导的抗体水平超过具有抗破伤风毒素保护作用的最低抗体水平所需的 TIG 量^[152]。尽管无证据支持这一选择,单次肌肉注射 3000~6000U 的 TIG 还是被采纳作为 TIG 疗法的剂量标准^[10]。后来,对美国 1965—1971 年的破伤风病例报告的回顾性分析表

明,500U 的 TIG 即可以有效降低病死率^[153]。同样,1981—2001 年两家医院收治的 236 名严重破伤风患者的观察结果也表明,在治疗中将 TIG 剂量从 3000~6000U 降至 500U 单位,并未对患者产生不良后果^[20]。另外,500U 作为明显有效的高剂量,其所含抗毒素的体积也小,从而减少了肌肉注射量,避免了反复注射给患者带来的痛苦。因此,目前推荐使用 TIG 总剂量为 500U^[1,123,146-149,154,155],但有些管理机构仍然倾向于 3000~6000U^[27,52,156,157]。

马抗毒素可以静脉给药,但易引起严重的过敏反应,如过敏症和血清病^[158-160]。肌肉注射 TIG 后,血清抗毒素水平于 48~72 小时达到峰值,这在理论上是 TIG 的一个缺点,因此美国的产品标签上注明不能采用静脉给药^[161]。不管怎样,目前尚无证据表明静脉注射马抗毒素比肌肉注射人破伤风免疫球蛋白更有效。因此,在能得到 TIG 的情况下,不推荐使用马抗毒素^[162]。当无法得到 TIG 或不能进行肌肉注射时,推荐使用静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)作为替代品^[155,161,163,164]。尽管 IVIG 中的破伤风抗毒素数量因生产厂家而异,但市售的 IVIG 含有大量的抗破伤风抗体,当剂量为 200~400mg/kg 时即可达到保护水平^[161,164,165]。IVIG 在美国还未批准用于此项治疗。

鞘内注射抗毒素是一种有争议的疗法^[166,167]。全身使用的抗体并不能跨越血-脑屏障,因为鞘内注射能够通过突触空间,从理论上讲有可能中和 CNS 中的胞外毒素。动物实验和早期临床研究支持了这种疗法^[168,169]。然而,评价鞘内注射治疗益处的研究却得出不一样的结果。大多数发表的鞘内注射马抗毒素或 TIG 治疗成年人或新生儿破伤风的对照观察都表明死亡率无明显下降^[167,169-172]。然而,多数上述试验规模有限,但结果确实显示死亡率呈下降趋势,在其中 6 项研究中,死亡率下降了 1/3~1/2^[173-178]。1991 年,Abutyn 和 Berlin 对该课题进行 meta 分析,从而得出如下结论,即鞘内注射抗毒素疗法的益处尚无有力证据,安全性尚未建立,对该疗法的评价尚需设计精密的临床观察^[167]。随后,有两项评价鞘内注射 TIG 治疗成年破伤风患者的随机对照临床观察证实该疗法能明显改善临床进程,缩短治疗周期^[179,180](与早期的一些观察结果一致^[168,173])。这种大规模观察显示了死亡率下降的趋势^[180]。对 2006 年报道的临床对照观察进行的 meta 分析补充了以上研究成果,并得出鞘内注射疗法在降低死亡率方面优于单独肌肉注射抗毒素的结

论^[181]。令人费解的是这个分析不涵盖1991年的分析中包括的所有研究,且又无其他规律可循。两项最新研究再次证实了改进的鞘内注射疗法的效果,但其优越性尚缺少明显证据^[182,183]。由于支持疗法的改善,破伤风的总死亡率随时间推移持续降低,评价个体治疗干预对破伤风死亡率的影响越来越困难,也越来越不重要。虽然还需要用更多的样本进一步观察,以提供死亡率下降的确切证据,但大多数研究已表明在病程早期鞘内注射TIG可以降低破伤风的发病率和死亡率。鞘内注射疗法为降低死亡率带来的任何一点真正的益处,即使有限,在采取临床支持治疗条件有限的环境下都可能有更重要的意义。在美国,由于TIG未被批准用于治疗破伤风,且无确切证据表明其益处,不推荐鞘内注射TIG。

所有疑似破伤风患者在诊断时就应开始或完成破伤风类毒素的基础免疫,或者接受一次加强免疫。破伤风本身可能不会诱导对破伤风痉挛的免疫^[138]。旧病复发或再次感染的病例均有报道^[66,134,184-188]。破伤风患者对破伤风类毒素的应答要低于正常人群,但仍可产生达到保护水平的抗毒素^[189,190]。

当患者持续感染部位明确时,应该采取外科引流或清创术以及适当的抗微生物治疗,以防止持续产生破伤风毒素^[191]。在无活动性感染时,使用抗生素治疗破伤风的效果并不明确^[1,27]。但来自Ghana的一项研究表明,当不使用抗生素时,破伤风所引起的死亡率有所上升^[56]。过去,杀灭活菌体是使用普鲁卡因青霉素5~10天,每天120万单位,或青霉素G粉针剂(aqueous crystalline penicillin G),每天400万单位,分数次给药,每6小时1次^[10]。但青霉素是一种中枢GABA拮抗剂,可能具有潜在的破伤风毒素效应^[1,146],最近更倾向于以每6小时500mg的剂量静脉注射或口服甲硝唑(metronidazole)^[1]。在印度尼西亚进行的一项对照研究发现,与青霉素相比,使用甲硝唑可明显改善预后^[192]。另一项研究未能显示出死亡率的差异,但却发现使用甲硝唑治疗的患者减少了对肌肉松弛剂和止痛药的需求^[27]。但第三项随机对照观察未显示出甲硝唑疗法的任何优点^[193]。因此,使用甲硝唑与青霉素相比可能只是理论上更有优势。其他对破伤风梭菌有效的抗生素有大环内酯物(macrolides)、四环素(tetracyclines)和克林霉素(clindamycin)^[1]。

对破伤风患者采取严格的支持治疗是非常重要的^[48,49,166]。为了最大限度地减轻痉挛,应将患者置于安静、微暗的房间里,配有避免突然的环境刺激

(如较大声音)的设备。对高渗和痉挛的药物治疗视病情的严重程度而定,目的是控制痉挛和增加协调性,如有可能,应尽量不影响自发运动、意识或自主呼吸。由于破伤风痉挛阻碍中枢神经系统抑制神经元中GABA的释放,理想的治疗制剂应该能够逆转或抵消这种阻滞作用^[1,117,146,194]。利用苯二氮类药物(benzodiazepines),如地西洋(diazepam)进行的实验证明了这些药物的GABA激动剂作用直接抵消了毒素的作用^[1,195,196]。静脉注射地西洋的剂量通常是0.5~15mg/(kg·d)^[129,197-200]。有些临床医生使用标准剂量,每2~8小时1次;还有一些医生在痉挛时给药,使用剂量为5~10mg,通常是每小时3次或更多^[10,49]。如果低剂量无效,可使用高剂量。一些成年患者24小时需要和耐受的剂量>600mg。劳拉西洋(lorazepam)也同样有效,而且由于其作用时间长,更可能被优先选用^[1]。咪达唑仑(midazolam)连续输注也很有效,而且还具有不含丙二醇的优点。丙二醇(propylene glycol)是一种存在于注射药物安定和劳拉西洋制剂中的防腐剂,可引起乳酸酸毒症^[1,145,146]。

被使用的肌肉松弛剂还包括丹曲林(dantrolene)和鞘内注射用巴氯酚(baclofen)^[1,52,145,146,201,202]。异丙酚(propofol)连续输注可作为苯二氮类药物疗法的辅助镇静剂^[1,152,146,203]。硫酸镁(magnesium sulfate)作为一种突触前神经肌肉阻滞剂,也被用于控制全身性破伤风的肌肉痉挛和自主功能异常(见下文)^[52,204-209]。短效巴比妥类(short-acting barbiturates)[司可巴比妥钠(secobarbital sodium)和戊巴比妥(pentobarbital)]可以在地西洋治疗无效时使用,但应考虑到它们比苯二氮类药物更容易导致呼吸抑制和昏迷的副作用^[10,117,148]。氯丙嗪已与苯二氮类药物及巴比妥类药物联合或单独用于治疗破伤风^[10,27]。如果保守疗法不能控制肌肉痉挛,或者患者出现严重痉挛而影响呼吸,则应使用神经肌肉阻滞剂辅以供氧治疗。维库溴铵(vecuronium)是当前的首选制剂,因为其只引起极其轻微的自主神经不稳定性。也可选用阿曲库铵(atracurium)^[1,52,117,146]。当无这两种药物时,可选用传统药物^[10,117]。使用神经肌肉阻滞剂的患者还需予以镇静,以抑制麻痹期间的意识及记忆^[1,132,146]。

上述药物尽管对控制痉挛有效,但可能不会减少可使破伤风病情复杂化并增加致死风险的交感神经功能。使用拉贝洛尔(labetalol)或吗啡(morphine)已成功治愈自主神经功能障碍^[32,117,146,210-212]。

β -受体拮抗剂不应单独使用,因为能导致不可逆转的 α -肾上腺素活性,从而引起严重高血压。其他用于治疗自主神经功能障碍的药物还包括连续静脉注射用硫酸镁以及可乐定(clonidine)和芬太尼(fentanyl)^[52,145,204,206,207,213,214]。

急性呼吸衰竭是全身性破伤风常见的早期并发症。破伤风引起的呼吸代偿是突发性的,因此在发病早期,对患者实施严密观察是非常必要的。即使对于使用神经肌肉阻滞剂治疗的患者,辅助性给氧也只能是短时间的。如果因需要延长机械给氧时间、气管内插管加重上呼吸道痉挛,或患者不能咳嗽或吞咽,则应实施气管切开术^[10,27,48,149,215]。

中度或重度破伤风往往导致高代谢需求和蛋白代谢状态。有时需要注射补充营养^[1,52,117,149,216,217],最好在治疗的早期进行。其他支持治疗措施还包括对血栓栓塞、消化道出血及压疮的预防。

流行病学

发病率

尽管破伤风有着很高的死亡率及可怕的症状,但直至20世纪下半叶,破伤风对公共卫生的真正影响才引起广泛的重视。人们对破伤风认识不足的原因可能为该病主要发生于农村,多为散发病例而不是集中流行,并且缺少强制报告机制^[46,218]。Bytchenko于1966年提交给WHO的一份综述的数据,其中补充了自20世纪50年代起发表的科学资料。该综述称非洲的破伤风总死亡率为2/10~3/10万,而在美洲中、南部和亚洲的一些国家和地区高达25/10~100/10万^[65]。Bytchenko估计每年全球因破伤风总死亡人数至少为50 000,但应注意该数据很可能被严重低估。

自从破伤风特别是新生儿破伤风引起公共卫生领域关注20年来,人们对全球破伤风带来的负担有了更清楚的认识,这鼓励人们开发廉价且高效的破伤风类毒素。在20世纪80年代以前,根据所报道的病例,估计发展中国家的新生儿破伤风发病率约为0.1%^[65]。根据医院报告的数据,估计1981年全球共有60万新生儿死于破伤风,死亡率约为活产婴儿的5%^[219]。然而,由于大多数的新生儿破伤风患儿并未被送至卫生机构进行治疗,在非洲、亚洲、南美洲及中东的40多个国家,只有当以社区为单位进行逐门逐户调查时,才能对新生儿破伤风的死亡率做出

实际评估。调查结果表明,实际的新生儿破伤风死亡率远高于上述水平,在某些地区甚至>50%^[46,220-222]。将调查数据与报道数据进行比较,结果表明在发展中国家,新生儿破伤风的报告率常<5%^[46,223]。据此调查结果,估计20世纪80年代全球每年的新生儿破伤风死亡人数约为100万,死亡率约占活产新生儿的10%^[39,224]。同时,在发展中国家估计每年会出现31万~70万的非新生儿破伤风病例,导致12.2万~30万人死亡^[225]。与此形成对照的是,在同一时期,工业化国家据估计每年只出现2000例破伤风,导致1000人死亡。

从20世纪早期,工业化国家的破伤风发病率开始下降。到20世纪30年代中期,许多欧洲国家的破伤风死亡率降至<1/10万^[65]。究其原因,包括城镇化、农业机械化、无菌外科技术的采用、新法接生与伤口护理以及预防性破伤风抗毒素和抗生素的使用^[46,65,225]。然而,发展中国家在破伤风类毒素纳入国家免疫规划之前,破伤风依然是主要的公共卫生负担。

工业化国家使用含破伤风类毒素的疫苗50多年、发展中国家使用30多年以后,破伤风病例及死亡人数显著下降(图33-3)^[226,227]。采用不同数字模型进行估计的最新结果显示,2001年全球的破伤风死亡人数为29.3万^[228],2004年为16.3万^[229]。在两种模型中,高收入国家的破伤风死亡人数均<1000。多数欧洲国际目前报告的破伤风总发病率<0.05/10万。美国2000—2009年的平均破伤风发病率为0.01/10万(美国疾病预防控制中心,资料未发表)^[9,231]。

随着完善的破伤风类毒素基础免疫及加强免疫程序的建立,发展中国家的破伤风病例也日益罕见^[227,232-234]。例如,泰国2006年的破伤风发病率为0.23/10万,巴西约为0.32/10万,两国的破伤风发病率均在稳步下降^[235,236]。在破伤风类毒素基础免疫普及较晚或加强免疫尚未实施的国家,破伤风发病率仍然 $\geq 1/10$ 万~2/10万(Roper M,资料未发表)。在这些国家,破伤风引起的住院及死亡依然占很大比例^[53,237-239]。尽管自20世纪80年代以来,全球的新生儿破伤风死亡率已下降90%,但据估计,每年仍有5.9万的新生儿死于破伤风(见公共卫生前景)^[240]。

目前对于破伤风发病率的估计依然存在一定程度的不确定性,报告情况略好于20世纪50年代。许多发展中国家仅报告新生儿破伤风病例,且报告的比

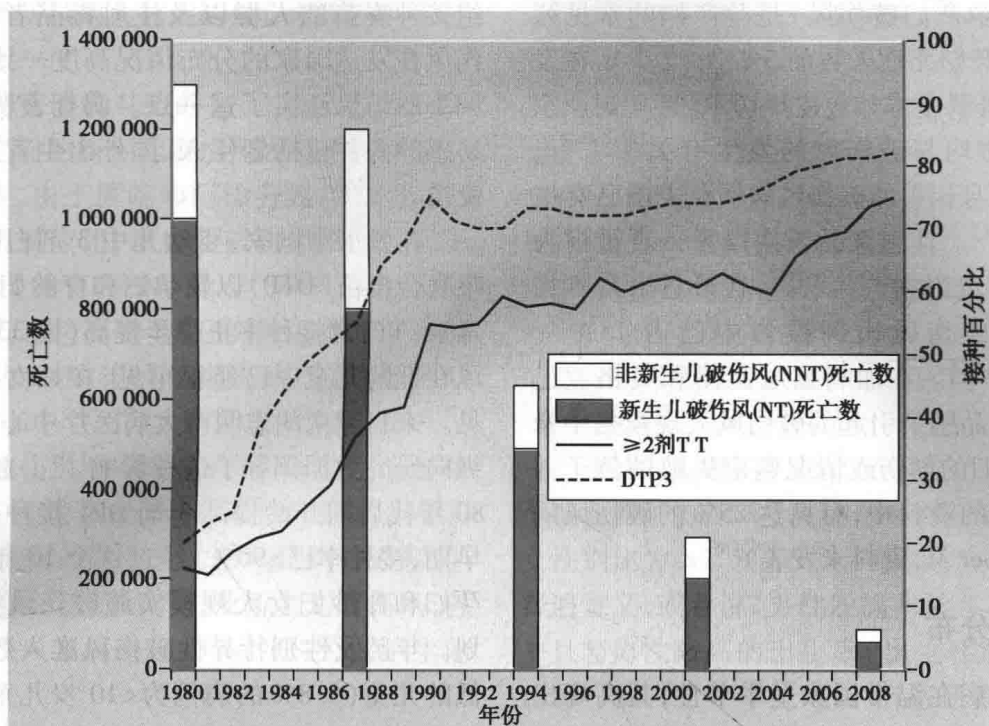


图 33-3 1980—2008 年估计的新生儿破伤风及非新生儿破伤风每年死亡情况及 DTP3 和 ≥ 2 剂 TT 的覆盖率。疫苗接种率引自 WHO/IVB 数据库, 2011。估算的破伤风死亡数引自参考文献[224]、[225]、[227]、[228]、[240]、[726]、[735], 也来自 Roper M 未发表的资料以及 WHO、UNICEF 和 World Bank 共同编写的 State of the world's vaccines and immunization 一书(Geneva: WHO, 2002)

例依然较低^[241-243]。即使在发达国家, 破伤风报告率也仅为 50% 左右甚至更低^[46, 244-248]。1989 年, 美国的破伤风死亡病例中, 报告率仅为 40%^[244], 据估计总体报告率 $<20\%$ ^[9]。在缺少可靠监测数据的情况下, 对破伤风负担的评估只能依靠数学模型。

非新生儿破伤风

在应用破伤风类毒素之前, 一个地区的破伤风流行病学取决于破伤风梭菌的感染风险及预防性破伤风抗毒素的应用。破伤风类毒素的广泛应用改变了该病的分布, 在世界多地促进了社会经济发展。

感染源

在引起破伤风的各种损伤中, 急性创伤特别是刺伤和撕裂伤占 50% 以上(47% ~ 82%), 其严重性从浅表的轻微损伤到大面积深度损伤不等。通常认为破伤风发病的先决条件是由于损伤太轻微而得不到医学处理。烧伤、开放性骨折、皮肤擦伤及表皮脱落通常也与破伤风的发生有关^[9, 16, 65, 249-253]。历史上, 破伤风往往是战争导致的严重后果, 在受伤的军人中, 破伤风的发病率高达 2%^[254], 类似的高发病

率在第二次世界大战期间亚洲地区受伤的平民中也有报道^[255]。最近, 破伤风大规模集中暴发多出现在自然灾害所造成的大规模伤亡之后^[149], 包括 2004 年印度尼西亚的亚齐省海啸(发病 106 例, 死亡 20 例)^[256, 257] 以及巴基斯坦(2005 年, 发病 139 例, 死亡 41 例)^[258, 259]、印度尼西亚(2006 年, 发病 81 例, 至少死亡 25 例)^[257, 260] 的地震。

破伤风也见于多种非外伤的情况, 包括慢性皮肤溃疡、脓肿、坏疽、牙科感染、昆虫和动物叮咬及癌症^[9, 46, 64, 253, 261, 262]。在南亚和非洲, 中耳炎是小儿破伤风的常见病因, 占儿童破伤风病例的一半^[64, 182, 253, 263-265]。在非洲、南美洲及加勒比地区, 潜蚤病(由穿皮潜蚤侵染所导致的皮肤炎症及细菌感染)经常引起破伤风, 尤其是在儿童中^[20, 261, 265-267]。工业化国家在使用无菌设备、溶液和敷料以前, 外科手术及注射等医疗手段经常引起破伤风, 目前在发展中国家, 这种情况引起的破伤风仍然占较大比例^[65, 249, 262, 268-270]。甚至接种疫苗, 尤其是天花疫苗, 也会引起破伤风^[65, 253, 249]。肌内注射奎宁可引起死亡率极高的破伤风, 其原因可能与奎宁引起的肌肉坏死加速了菌体的生长及毒素的产生有关^[63, 271]。在不洁分娩和流产比较普遍的地区, 与分娩与流产

相关的破伤风(孕产妇破伤风)是孕产妇的常见死因,最高可占孕产妇死亡人数的5%^[65,272,273]。在发展中国家,传统外科手术如包皮环切术、打耳洞及宗教仪式上的划痕均与破伤风的发生有关^[46,65,270]。与身体穿刺和文身相关的破伤风病例在美国已有报道^[61,62,232,234,280,281]。注射毒品长期以来一直被视为引起破伤风的高危因素^[9,61,276-279],在最近来自富裕国家的一系列破伤风病例报告中已占15%~89%^[9,62,233,234,280,281]。在加利福尼亚州和英格兰已出现由于注射毒品感染引起的破伤风大规模集中暴发^[281-283]。对陈旧的创伤或情况鉴定失败的例子并不罕见。在发表的资料中,有高达25%的破伤风病例病因不明(Roper M,资料未发表)^[65]。

季节性 & 地理分布

破伤风的发病在温带国家呈季节性,其高峰出现在仲夏,因为此时破伤风梭菌的土壤和孢子的生长条件适宜,同时人们在温暖的季节进行农耕和其他户外活动容易受伤^[16,65,218,249,284,285]。在热带地区,尽管某些地区在潮湿的季节破伤风病例有所增加,但整体倾向于全年均有发生。破伤风的地理分布不平衡,在气候温暖、湿润且土地肥沃的洼地,特别是土地用于耕作或饲养家畜的地区,破伤风发病率较高^[286],但在沙漠地区也有破伤风病例的报道^[287]。高海拔地区破伤风发病率较低,但情况并非总是一成不变^[65,288]。破伤风的最高发病率出现在农村,特别是离赤道最近的地区^[46,64,65]。

如果不进行疫苗接种,儿童在过去和现在都是发生非新生儿破伤风危险性最高的人群,约占病例总数的一半,<10岁儿童破伤风的年龄相关发病率最高^[46,65,218,225,249,289]。男孩发病率略高于女孩。破伤风在历史上对青年人的影响仅次于儿科病,除了在以妇女为主要劳动力的农村以及脓毒性分娩和流产比较常见的地区外,对男性的影响往往更加突出^[65,290]。

疫苗时代

在除新生儿外的大量人群均全程接种破伤风类毒素的地区,破伤风的发病率都很低。在发达国家,破伤风病例主要出现在老年人中,其中多数老年人未接种过疫苗或接种剂次不足^[9,46,49,50,225,245,248,291-295]。许多国家自20世纪40年代起为男性军人接种破伤风类毒素,因此在老年组的破伤风病例中以女性居多^[245,248,294,295]。其他高危人群包括来自免疫规划不完善的国家的移民、由于宗教或哲学方面的原因拒

绝接种疫苗的人群以及注射毒品者^[9,62,233,296]。破伤风在发达国家的分布情况高度一致,人群血清学调查的结果证实了这一点。调查表明,对破伤风最易感的人群包括老年人、国外出生者以及反对接种疫苗者^[297-303]。

在发展中国家,婴幼儿中3剂白喉破伤风百日咳联合疫苗(DTP)以及孕妇和育龄妇女中破伤风类毒素(TT)的接种率正稳步提高(图33-3),因此破伤风在低龄儿童中已经很罕见,在妇女中也越来越少。来自越南胡志明市大病医疗中心的一项破伤风纵向研究数据阐释了这种影响^[53]。越南自20世纪80年代后期开始提高3剂DPT接种率,到90年代早期,接种率已>90%,经过这个10年以后,开始对孕妇和育龄妇女大规模实施破伤风类毒素免疫计划。年龄及性别特异性破伤风准入数字模型显示,低龄儿童(5.8%的病例为<10岁儿童)及成年女性(1993年10%的病例为成年女性,2002年为1%)中的破伤风病例数有所减少,而大龄儿童及成年男性病例数则保持不变。同一模型在达喀尔、塞内加尔及其他地方也有报告(Roper M,资料未发表)^[304]。因此,在多数发展中国家,破伤风病例的年龄分布显示出向成年人转化的趋势,绝大多数为成年男性。在对儿童或青少年进行加强免疫的地区,破伤风发病的中位年龄在向中老年转化。

新生儿破伤风

新生儿破伤风是指发生于<1月龄的新生儿的全身性破伤风。最常见的感染部位是脐带残端。约90%的新生儿破伤风病例在出生后3~14天出现症状,但出生后1~28天均可能出现症状^[39,46,221,305,306]。这种可预见的潜伏期导致不同文化背景下的新生儿破伤风有着各种与时间相关的名称,如中国的“3~6天病”、拉丁美洲的“第7天病”以及苏格兰、太平洋群岛和其他地区的“8天病”^[39,54,307,308]。

新生儿破伤风集中出现在免疫水平下的贫穷、偏远、落后的地区以及分娩条件及产后脐带护理措施不卫生的地区。在感染率较高的地区进行的研究表明,新生儿破伤风的死亡率一度高达活产新生儿的50%~110%^[222,309-311]。自20世纪70年代和80年代开始以社区为单位进行的研究表明,有23%~72%的新生儿死亡系由新生儿破伤风引起;在参与调查的46个国家中,有39%至少有1个观察

点死于新生儿破伤风的人数占到死亡新生儿总数的一半以上^[46,221]。

与发展中国家形成对照的是,工业化国家使用破伤风类毒素之前的新生儿破伤风发病率要低几个数量级。在丹麦,由于医院和门诊分娩的增多以及无菌技术的大规模应用,新生儿破伤风的发病率从20世纪20年代的0.79‰,降至60年代中期的<0.05‰^[312]。与此情况相类似的是,美国新生儿破伤风的死亡率从1900年的0.64‰降至20世纪50年代早期的<0.02‰^[285,307]。自从20世纪下半叶工业化国家普及破伤风类毒素接种之后,新生儿破伤风已极为罕见。土耳其是WHO欧洲区最后一个到21世纪仍然定期报告新生儿破伤风病例的国家,但在2009年被确认已消除孕产妇及新生儿破伤风,各地区新生儿破伤风发病率均<1‰(见“公共卫生前景”)^[313]。

新生儿破伤风的风险因素

Poper 等对文献记载的新生儿破伤风风险因素进行了详细综述^[39]。居家分娩时,不洁的分娩物料表面、未经训练的接生人员、接生人员不洗手、不洁的脐带剪断器具以及在脐带残端使用传统物料,均会增加发生新生儿破伤风的风险^[51,305,314-325]。非洲及南亚地区经常采用动物粪便进行产后脐带护理(以祈求“力量”和“纯洁”),因此新生儿破伤风发病率非常高。当采用文明社会可接受的更清洁的替代方案后,新生儿破伤风的发病率则显著下降^[326,327]。在普遍饲养家畜的地区,尤其当家畜离住宅较近或就在住宅内时,新生儿破伤风就更易发生^[316,328,329]。用干牛粪作为燃料可能会导致手及脐带残端敷料的污染^[330,331]。传统外科手术或穿刺也可导致新生儿破伤风的发生^[51,65,324,332,333]。

尽管预防接种比在未接种疫苗,只通过专业接生人员在干净的分娩环境下接生,对于降低新生儿破伤风更有效,但对接生人员的培训还是可以全面降低由破伤风或其他感染引起的新生儿死亡^[311,318,326,334-337]。预防脐带感染的措施对降低新生儿破伤风(包括其他新生儿感染)的发病率也很有效^[326,327]。三项病例对照研究表明,在分娩或产后护理时使用外用抗生素可以降低新生儿破伤风的风险^[338-340]。一项评价氯己定(洗必泰)用于脐带残端护理的随机对照研究表明,脐炎发病率降低75%,新生儿死亡率降低25%(该研究在孕产妇破伤风类毒素接种率较高的尼泊尔进行,研究期间未发现新

生儿破伤风病例)^[341]。最近一篇关于洁净分娩和脐带护理对新生儿破伤风、新生儿败血症及各种原因导致的新生儿死亡影响的文献综述强调,很难对洁净分娩及产后护理措施在预防新生儿破伤风及其他原因导致的新生儿死亡方面的单独作用进行区分和评价^[342]。基于现有证据及德尔斐专家意见,可以推断洁净分娩及产后护理措施能够有效预防婴幼儿死于新生儿破伤风及破伤风败血症,应当继续推广。洁净分娩措施还可以减少孕产妇破伤风及其他各种产后感染。

在许多发表的以社区和医院为单位的研究中,都观察到了男性新生儿破伤风发病率明显较高(男、女性别比为 $\geq 1.5:1$)^[46]。然而,这一发现并不具有普遍意义,或者说,男性发病率通常只是略高一点,并且与男性略高的出生率(出生性别比约为1.05:1)相一致^[39,46,316,325,337,343]。有些研究者把男性新生儿破伤风发病率略高归因于求医过程中的文化差异或回忆偏差,使男性病例/死亡能得到更多确认^[39,221,320,344]。的确,许多较高的男性发病率(男、女之比高达4:1)是在以医院为单位的研究中报道的。另有作者认为,男性新生儿破伤风发病率和死亡率较高的真正原因是男、女新生儿脐带处理方式不同以及男性新生儿的包皮环切手术^[220,333],或者是生物学方面的差异,包括男性脐带分离较迟^[46,65,345]。

美国的破伤风流行病学

美国非新生儿破伤风

美国的破伤风流行病学阐释了所有工业化国家的流行模式。美国自20世纪早期起的死亡证明资料和自1947年起的国内监测数据表明破伤风的年死亡率在逐年稳定下降(图33-4)。20世纪20年代中期,随着预防和治疗用马破伤风抗毒素的引入以及生活和医护水平的提高,破伤风的年死亡率快速下降^[291]。1947年开始实行国家报告制度时,发病率为0.39/10万^[284]。到2000—2009年,破伤风的总发病率已降至0.01/10万^[231]。各年龄组的发病率均有下降(图33-5),其中<1岁和 ≥ 60 岁的下降幅度最大(美国疾病预防控制中心,资料未发表)。在20世纪50年代,美国死于破伤风的患者>1/3是新生儿和<1岁的婴儿^[284,285],相比之下,2000—2009年只有1名新生儿死亡,81%的死亡病