

# 2008—2018 年某三级医院重症破伤风流行病学特征和死亡风险分析

魏金刚<sup>1</sup>, 王素星<sup>2</sup>, 秦浩<sup>1</sup>

1. 石家庄市第五医院, 河北 石家庄 050021; 2. 河北省人民医院, 河北 石家庄 050051

**摘要:** **目的** 分析重症破伤风的流行病学特征和死亡相关危险因素, 为防治破伤风提供依据。 **方法** 回顾性分析 2008 年 6 月—2018 年 6 月石家庄第五医院收治 78 例重症破伤风患者的病例资料, 分析流行病学特征、死亡原因和死亡相关危险因素。 **结果** 78 例患者男 67 例, 女 11 例, 平均年龄 (48.1±16.1) 岁。农村 41 例 (52.6%), 城镇 37 例 (47.4%)。7—9 月发病 33 例 (42.3%)。外伤史患者 73 例 (93.6%), 多为铁钉、玻璃、刀具等刺伤。潜伏期 5~33 d, 平均 (17.0±6.9) d; 发病至住院间隔 1~20 d, 平均 (6.5±2.0) d。并发症有肺炎 (76.9%)、自主神经功能紊乱 (66.7%)、休克 (60.3%)、肺不张 (7.7%)、急性肾衰 (6.4%)、气胸 (5.1%)、出血 (5.1%)。死亡 34 例, 死亡率 43.6%。logistic 回归分析提示自主神经功能紊乱、持续神经肌肉阻断、疫苗接种、APACHE II 评分、年龄等是死亡风险相关因素。 **结论** 有外伤史的中年男性是破伤风发病和死亡的主要人群, 夏季是高发季节, 早期完整接种疫苗可降低发病和死亡风险。自主神经功能紊乱、持续神经肌肉阻断、疫苗接种、APACHE II 评分、年龄等可用于预测患者死亡风险。

**关键词:** 破伤风; 流行病学; 疫苗; 危险因素

中图分类号: R517.3 文献标识码: A 文章编号: 1006-3110(2020)01-0050-04 DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2020.01.013

## Epidemiological characteristics and death risk analysis of severe tetanus in a tertiary hospital, 2008–2018

WEI Jin-gang<sup>1</sup>, WANG Su-xing<sup>2</sup>, QIN Hao<sup>1</sup>

1. The Fifth Hospital of Shijiazhuang City, Shijiazhuang, Hebei 050021, China;

2. Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050051, China

**Abstract:** **Objective** To analyze the epidemiological characteristics of severe tetanus and its death-related risk factors so as to provide a basis for prevention and treatment of tetanus. **Methods** The data regarding 78 patients with severe tetanus hospitalized in the Fifth Hospital of Shijiazhuang City from June 2008 to June 2018 were retrospectively analyzed, and their epidemiological

**基金项目:** 2017 年石家庄市科学技术研究与发展指导计划 (项目编号: 171461703)

**作者简介:** 魏金刚 (1981-), 男, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 破伤风疾病诊疗及研究。

- [8] 蓝丽娜, 冯铁建, 洪福昌, 等. 深圳市梅毒疫情重报现况分析[J]. 中国热带医学, 2015, 15(5): 574-577.
- [9] Smolak A, Rowley J, Nagelkerke N, et al. Trends and predictors of syphilis prevalence in the general population: global pooled analyses of 1103 prevalence measures including 136 million syphilis tests[J]. Clin Infect Dis, 2017, 66(8): 1184-1191.
- [10] 李正添, 熊明洲, 王晓华, 等. 2008—2016 年中山市性病疫情的流行病学特征分析[J]. 现代预防医学, 2018(3): 409-411, 422.
- [11] 陈小英, 杨立刚, 刘凤英, 等. 广东省清远市 2012—2016 年性病疫情分析[J]. 深圳中西医结合杂志, 2018, 28(22): 96-99.
- [12] 黄弦, 黄家驹, 李少平. 2015—2017 年珠海市淋病流行特征分析[J]. 热带医学杂志, 2018, 18(6): 822-825.
- [13] Didelot X, Dordel J, Whittles LK, et al. Genomic analysis and comparison of two gonorrhea outbreaks[J]. MBio, 2016, 7(3): e00525-00516.
- [14] 周小毅, 夏宏丽, 侯晓艳, 等. 南通市 2011—2016 年性病的流行特征分析[J]. 现代预防医学, 2017(23): 4235-4238.
- [15] Harder E, Thomsen LT, Frederiksen K, et al. Risk factors for incident and redetected Chlamydia trachomatis infection in women: results of a population-based cohort study[J]. Sex Transm Dis, 2016, 43(2): 113-119.
- [16] Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015[J]. MMWR Recomm Rep, 2015, 64(RR3): 1-137.
- [17] 常树霞, 温意琼, 李伟雄, 等. 深圳市龙岗区性病疫情趋势 Joinpoint 回归分析[J]. 新发传染病电子杂志, 2018, 3(4): 218-220, 227.
- [18] 朱建军, 赵继续, 谢欣, 等. 宜宾市 2007—2016 年 60 岁及以上人群梅毒流行特征分析[J]. 实用预防医学, 2019, 26(1): 55-58.
- [19] 王春萍, 韩卓洳, 李继钊. 威海市 2010—2017 年老年梅毒病人流行病学分析[J]. 中国艾滋病性病, 2019, 25(1): 85-89.
- [20] 靳秀英. 我院 2016—2017 年住院患者梅毒筛查的结果分析[J]. 中国当代医药, 2018, 25(22): 152-155. 收稿日期: 2019-04-04

characteristics, causes of death, and death-related risk factors were also analyzed. **Results** Among the 78 patients, there were 67 male patients and 11 female ones, with an average age of (48.1±16.1) years. 41 (52.6%) cases came from rural areas and 37 (47.4%) cases from urban areas. 33 (42.3%) cases occurred during July–September. 73 (93.6%) cases had traumatic history, and most of them were stabbing injuries caused by nails, glass and knives. The latent period was 5–33 days, with an average of (17.0±6.9) days. The median interval from symptom onset to hospitalization was 1–20 days, with an average of (6.5±2.0) days. Complications included pneumonia (76.9%), autonomic nervous system dysfunction (66.7%), shock (60.3%), atelectasis (7.7%), acute renal failure (6.4%), pneumothorax (5.1%) and hemorrhage (5.1%). There were 34 deaths, and the mortality rate was 43.6%. Logistic regression analysis indicated that autonomic nervous system dysfunction, continuous neuromuscular blockade, vaccination, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score and age were death-related risk factors.

**Conclusions** Middle-aged men with a history of trauma are the main population leading to morbidity and mortality of tetanus. Summer is a high-occurrence season for tetanus. Early complete vaccination can reduce the risk of morbidity and mortality. Autonomic nervous system dysfunction, persistent neuromuscular blockade, vaccination, APACHE II score and age can be used to predict the risk of death in patients.

**Key words:** tetanus; epidemiology; vaccine; risk factor

破伤风是一种急性传染性疾病,主要由破伤风梭状芽孢杆菌产生的外毒素污染伤口引起<sup>[1]</sup>。其临床症状主要是外毒素引起的疼痛痉挛和骨骼肌僵硬。据估计,全球每年约有 50 万~100 万例破伤风病例,主要集中在欠发达的发展中国家<sup>[2]</sup>,这与当地的社会文化、卫生水平和免疫接种水平密切相关,而发达国家破伤风发病率较低<sup>[3]</sup>。破伤风除外伤感染外也可能发生在烧伤、产褥感染、脐部残端(新生儿破伤风)和手术部位的感染<sup>[4]</sup>。人体对破伤风梭菌无天然免疫力,只能通过接种破伤风类毒素获得主动免疫。近年来,我国卫生事业蓬勃发展,破伤风的发病率和病死率均下降明显。破伤风为常见病,因其早期症状特异性不明显,容易误诊漏诊而影响治疗。本研究回顾性分析石家庄第五医院近十年来收治的重症破伤风患者的病例资料,分析其流行病学特征和死亡风险因素,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源 收集石家庄第五医院 2008 年 6 月—2018 年 6 月间收治严重破伤风患者的病例资料。资料包括性别、年龄、职业、居住地、外伤史、发病时间、住院时间、临床表现及治疗情况、疫苗接种情况、预后情况、并发症情况、基线指标(APACHE II 评分、PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 比率)以及可能与死亡率相关的参数等。诊断标准:符合人民卫生出版社《实用内科学》中破伤风的诊断标准<sup>[2]</sup>;有外伤史、张口困难、角弓反张、牙关紧闭、苦笑面容、肌肉痉挛等症状即可临床诊断。本研究共收集到 112 例严重破伤风患者的病例资料,剔除资料不完整的病例 34 例,余 78 例纳入统计分析。

1.2 方法 使用专门为本研究设计的问卷,由 3 名经过培训的研究人员直接从医院的非电子医疗记录中

收集患者从入院到出院(转院或死亡)期间的全部信息。其中疫苗接种完成为外伤 24 h 内在正规医疗机构接种三剂破伤风强化疫苗。并发症:①自主神经功能紊乱包括不稳定性高血压,心动过速,心率不规则,外周血管收缩,出汗,发热,低血压和心动过缓等症状;②休克为超过 6 h 并需要血管活性药物治疗的低血压;③急性肾功能衰竭:基线血清肌酐的 1.5~2 倍以上,或血清肌酐水平≥0.3 mg/dL,或 6 h 内尿量减少<0.5 ml/(kg·h)。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件进行数据处理与分析。计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用两样本均数比较的 *t* 检验;计数资料以例数(*n*)及率(%)表示,采用  $\chi^2$  检验。使用 logistic 回归模型分析严重破伤风患者的危险因素,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 严重破伤风患者一般资料、临床特征及治疗情况 78 例严重破伤风患者中男 67 例,女 11 例;年龄最大 62 岁,最小 21 岁,平均(48.1±16.1)岁;死亡 34 例,死亡率 43.6%。一般资料和临床特征情况见表 1、表 2。

表 1 78 例严重破伤风患者的一般资料和临床特征

项目	例数	%
疫苗接种情况		
完成疫苗接种	32	41.0
不完整或不接种疫苗	45	57.7
未知疫苗接种状况	1	1.3
通气类型		
压力支持通气(PSV)	19	24.4
呼气末正压通气(PEEP)	17	21.8
气管切开	12	15.4
气管插管	31	39.7
神经肌肉阻断/镇静/镇痛的类型		

续表 1

项 目	例数	%
持续神经肌肉阻断	56	71.8
间歇性神经肌肉阻断	35	44.9
连续镇静	77	98.7
连续镇痛	77	98.7
并发症		
肺炎	60	76.9
自主神经功能紊乱	52	66.7
休克	47	60.3
肺不张	6	7.7
急性肾衰	5	6.4
气胸	4	5.1
出血	4	5.1

表 2 78 例严重破伤风患者的一般资料和临床特征

项 目	均数( $\bar{x}\pm s$ )
年龄(岁)	48.1 $\pm$ 16.1
APACHE II 评分(分)	12.3 $\pm$ 3.1
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> 比率(%)	520.7 $\pm$ 140.1
机械通气上的时间(d)	19.2 $\pm$ 12.4
ICU 住院时间总长度(d)	17.1 $\pm$ 10.3
住院总时间(d)	22.8 $\pm$ 14.5

2.2 流行病学特征 78 例患者地区分布:石家庄 56 例(71.8%),邢台 13 例(16.7%),邯郸 5 例(6.4%),衡水 2 例(2.6%),山西省 2 例(2.6%);其中农村 41 例(52.6%),城镇 37 例(47.4%)。发病时间分布:1~3 月发病 20 例(25.6%),4~6 月发病 12 例(15.4%),7~9 月发病 33 例(42.3%),10~12 月发病 13 例(16.7%)。发病前有外伤史的患者为 73 例(93.6%),其中上肢外伤 29 例(39.7%),下肢外伤 44 例(60.3%),受伤主要为铁钉、玻璃、刀具等刺伤。潜伏期 5~33 d,平均(17.0 $\pm$ 6.9)d;发病至住院间隔 1~20 d,平均(6.5 $\pm$ 2.0)d。

2.3 患者死亡原因 34 例死亡患者的死亡原因主要是:多器官功能衰竭 11 例(32.35%)、气道梗阻 8 例(23.53%)、自主神经功能紊乱 9 例(26.47%)、脓毒血症 3 例(8.82%)、心源性猝死 3 例(8.82%)。

2.4 破伤风患者死亡相关因素 对 78 例严重意外破伤风患者与死亡可能相关的因素进行分析,结果如表 3 所示。性别、潜伏期、PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 比率、呼气末正压通气(PEEP)、连续镇静、连续镇痛等项目死亡组和幸存组差异无统计学意义(均  $P>0.05$ )。年龄、发病至住院间隔、APACHE II 评分、持续神经肌肉阻断、自主神经功能紊乱和破伤风疫苗接种两组差异有统计学意义(均  $P<0.05$ )。进一步进行死亡相关危险因素 logistic 回归分析结果如表 4 所示,APACHE II 评分每增加 1 分,相当于死亡风险增加 1.16 倍;年龄每增加 1 岁,死亡风险增加 1.07 倍;发病至住院间隔每增加

1 d,死亡风险增加 1.09 倍。接受神经肌肉阻断剂的患者死亡风险可增加 4.09 倍,出现自主神经功能紊乱患者的死亡风险高 6.57 倍,不及时注射破伤风疫苗患者死亡风险增加 5.23 倍。

表 3 78 例严重意外破伤风患者的死亡相关因素分析

项目	死亡组( $n=34$ )	幸存组( $n=44$ )	$\chi^2$ 或 $t$ 值	$P$ 值
性别(男/女, $n$ )	29/5	38/6	0.02	0.893
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$ )	52.8 $\pm$ 15.6	45.2 $\pm$ 14.2	2.25	0.028
发病至住院间隔( $d,\bar{x}\pm s$ )	7.5 $\pm$ 3.6	5.7 $\pm$ 0.8	3.22	0.002
潜伏期( $d,\bar{x}\pm s$ )	16.7 $\pm$ 7.2	17.3 $\pm$ 6.6	0.38	0.703
APACHE II 评分(分, $\bar{x}\pm s$ )	13.0 $\pm$ 3.1	10.9 $\pm$ 3.8	2.62	0.011
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> 比率(%, $\bar{x}\pm s$ )	512.4 $\pm$ 132.6	540.1 $\pm$ 141.2	0.88	0.381
PEEP(%, $\bar{x}\pm s$ )	10.3 $\pm$ 3.2	9.8 $\pm$ 2.8	0.73	0.465
持续神经肌肉阻断( $n$ ,%)	29(85.3)	27(61.4)	5.42	0.020
连续镇静( $n$ ,%)	34(100.0)	43(97.7)		0.564*
连续镇痛( $n$ ,%)	34(100.0)	43(97.7)		0.564*
自主神经功能紊乱( $n$ ,%)	29(85.3)	23(52.3)	9.41	0.002
完整破伤风疫苗接种( $n$ ,%)	8(23.5)	24(54.5)	7.63	0.006

注:\* 为 Fisher 精确概率法。

表 4 78 例严重破伤风患者死亡相关危险因素的 logistic 回归分析

项目	回归系数	标准误	Wald $\chi^2$ 值	$P$ 值	OR 值	95%CI
年龄	0.07	0.02	12.25	<0.001	1.07	1.03~1.08
APACHE II 评分	0.15	0.06	6.25	0.008	1.16	1.04~1.28
持续神经肌肉阻断	0.74	0.32	5.36	0.021	2.09	1.12~3.90
自主神经功能紊乱	1.88	0.88	4.57	0.032	6.57	1.17~36.86
发病至住院间隔	0.09	0.02	21.84	<0.001	1.09	1.05~1.13
没有注射破伤风疫苗	1.65	0.52	10.11	0.003	5.23	1.89~14.5

3 讨论

破伤风梭菌是革兰阳性厌氧菌,其菌体抵抗力较弱,100℃ 10 min 以上即可致死,但其芽孢生命力极强,可在泥土、动物肠道和粪便等存活几十年。破伤风梭菌主要通过伤口侵入机体,而在血供充足的组织,其芽孢无法出芽生长并被免疫细胞吞噬消化。当出现小而深的伤口时,形成的厌氧环境容易引起芽孢繁殖。本研究中重症破伤风患者病因主要是下肢由铁钉、玻璃、刀具等引起的刺伤引起,与其他报道相似<sup>[3]</sup>。本研究中破伤风的病死率为 43.6%,较国外报道的 10%~45% 偏高<sup>[3,5-6]</sup>,这与本院接诊的患者多为转院、病情较重且均为重症破伤风患者有关。此外,本研究剔除的资料不完整病例 34 例大多痊愈,尚未统计在内。因此,实际破伤风病死率要低于 43.6%。流行病学分析发现,破伤风发病和死亡多为男性(排除新生儿),且年龄主要集中在 40 岁以上。患者的来源主要以农村为主,城镇患者也以建筑工地和垃圾转运站等



容易接触土壤粪便的场所,发病时间多以 7~9 月为主,主要与夏季室外作业防护较少,加上湿热环境极易引起破伤风梭菌生长繁殖。

本研究中患者的临床表现多与报道一致<sup>[3, 7-8]</sup>,但常规检验指标无法为诊断提供帮助,实验室培养也未检出菌体。Hanif 等<sup>[9]</sup>对 80 例破伤风患者的组织样本进行培养,仅有 5 例检出破伤风梭菌,检出率仅为 6.2%。因此,破伤风的临床诊断必须依靠临床表现、外伤史和预防接种情况。由于这类疾病病例较少,缺乏可供参考的实验室指标,容易误诊为脑膜炎、脑膜炎脑病、电解质紊乱、高血压脑病等症。破伤风患者住院期间最常见的并发症是肺炎,自主神经功能紊乱和休克,与文献中的报道一致<sup>[10]</sup>。虽然目前重症监护质量有所改善,但破伤风合并高血压患者的心血管并发症也不容忽视,APACHE II 得分高的患者可考虑强化血流动力学监测<sup>[11]</sup>。本研究肺炎并发症发生率为 76.9%,高于 Nobrega 等<sup>[10]</sup>报道的 57%,可能是由于 ICU 住院时间延长,侵入性手术和长时间使用机械通气所致。

破伤风死亡相关因素中,自主神经功能紊乱是最重要的预测因子。此外,持续的神经肌肉阻断也是重要的预测因子,有 85.3%(29/34)的死亡患者接受持续的神经肌肉阻断,而幸存组仅 61.4%(27/44)接受持续的神经肌肉阻断,同样的结果 Thwaites 等<sup>[11]</sup>也报道,显示死亡率与接触高剂量阻断剂之间存在显著的相关性。Thwaites 的研究显示,发生自主神经功能紊乱的破伤风患者均在住院的两周内死亡,与本研究结果相吻合。破伤风疫苗是除自主神经功能紊乱外又一重要预测因子,疾病早期及时接种破伤风类毒素是有效预防破伤风的措施。本研究中,幸存组的破伤风接种率(54.5%)明显高于死亡组(23.5%),因此,做好疾病防治宣传,在创伤早期及时有效接种疫苗对于降低破伤风患病率和死亡风险有重要意义。APACHE II 评分、年龄和发病至住院间隔也是破伤风患者死亡相关危险因素。死亡年龄可能与机体的免疫率较低有关,研究发现,破伤风抗体随患者年龄的增长而下降,尤其是 40 岁以上患者<sup>[12-13]</sup>。因此,及时完整的预防接种以及定期加强免疫对预防破伤风至关重要。APACHE II 评分是一种综合评分系统,融合多项量化指标,数据相对客观,可进行动态监测,是死亡风险预测的良好指标。

综上所述,破伤风主要感染人群是受锐器伤的中

年男性,以从事农业活动和城建工作为主,多发季节为夏季,需与脑膜炎、脑膜炎脑病、电解质紊乱、高血压脑病等症鉴别诊断。自主神经功能紊乱、持续神经肌肉阻断、疫苗接种、APACHE II 评分、年龄等因素是破伤风患者死亡风险相关因素。加强破伤风知识宣传,增强民众对破伤风的了解,对于降低破伤风的发病率意义重大。同时,医护人员把握破伤风的流行病学特征和死亡危险因素有助于及时诊断和治疗破伤风。

## 参考文献

- [1] 中国创伤救治联盟. 中国破伤风免疫预防专家共识[J]. 中华外科杂志, 2018, 56(3): 161-167.
- [2] Kyu HH, Mumford JE, Stanaway JD, et al. Mortality from tetanus between 1990 and 2015: findings from the global burden of disease study 2015[J]. Bmc Public Health, 2017, 17(1): 179.
- [3] Sun C, Zhao H, Lu Y, et al. Prognostic factors for generalized tetanus in adults: a retrospective study in a Chinese hospital[J]. Am J Emerg Med, 2018, 37(2): 254-259.
- [4] Ganesh M, Sheikh NK, Shah P, et al. Detection of *Clostridium tetani* in human clinical samples using tetX specific primers targeting the neurotoxin[J]. J Infect Public Health, 2016, 9(1): 105-109.
- [5] Brandsæter B, Aaberge IS, Dunlop O. Tetanus after a minor injury leading to death in a previously non-immunized, elderly, Norwegian woman[J]. IDCases, 2015, 2(2): 53-55.
- [6] Woldeamanuel YW, Andemeskel AT, Kyei K, et al. Case fatality of a adult tetanus in Africa: systematic review and meta-analysis[J]. J Neurol Sci, 2016, 368: 292-299.
- [7] Winter K, Nickell S, Powell M, et al. Effectiveness of prenatal versus postpartum tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination in preventing infant pertussis[J]. Clin Infect Dis, 2017, 64(1): 3-8.
- [8] 占建波, 霍细香, 杨北方, 等. 2010 年湖北省部分地区健康人群百日咳、白喉、破伤风人群免疫水平分析[J]. 实用预防医学, 2011, 18(9): 1647-1649.
- [9] Hanif H, Anjum A, Ali N, et al. Isolation and antibiogram of *Clostridium tetani* from clinically diagnosed tetanus patients[J]. Am J Trop Med Hyg, 2015, 93(4): 752-756.
- [10] Nobrega MV, Reis RC, Aguiar I C, et al. Patients with severe accidental tetanus admitted to an intensive care unit in Northeastern Brazil: clinical - epidemiological profile and risk factors for mortality [J]. Braz J Infect Dis, 2016, 20(5): 457-461.
- [11] Thwaites CL, Beeching NJ, Newton CR, et al. Maternal and neonatal tetanus[J]. Lancet, 2015, 385(9965): 362-370.
- [12] 王涛, 王海红, 易文娟, 等. 2017 年北京市昌平区健康人群百日咳、白喉、破伤风抗体水平监测[J]. 实用预防医学, 2019, 26(5): 593-596.
- [13] Mcmillan M, Clarke MJ, Parrella A, et al. Safety of tetanus, diphtheria, and pertussis vaccination during pregnancy: a systematic review [J]. Obstet Gynecol, 2017, 129(3): 560-573.

收稿日期: 2019-04-07