

世界卫生组织关于破伤风疫苗的立场文件——2017年2月

引言

依据为成员国提供卫生政策方面指导意见这一职责，世界卫生组织（World Health Organization, WHO）就使用疫苗及联合疫苗预防具有全球公共卫生影响的疾病，发布一系列定期更新的立场文件。这些文件着重关注疫苗在大规模免疫规划项目中的使用，总结了疾病与疫苗的基本背景信息，并就疫苗在全世界范围内的使用表明了 WHO 目前的立场。

这些文件经外部专家和 WHO 工作人员评审，并由 WHO 免疫战略咨询专家组（Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, SAGE）（<http://www.who.int/immunization/sage/en/>）审核和认可。采用“推荐分级的评估、制定和评价方法”（Grades of Recommendation Assessment, Development, and Evaluation, GRADE），系统评估了现有证据质量。SAGE 决策过程详见“从证据到建议”表¹。疫苗立场文件的制订程序可参见：http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf

这些立场文件主要供各国公共卫生官员和免疫规划管理人员使用。对这些立场文件感兴趣的还包括国际资助机构、疫苗咨询小组、疫苗生产厂家、医学界、科学媒体和公众。

本文件将取代 WHO 2006 年发布的破伤风类毒素（Tetanus toxoid, TT）疫苗立场文件²。它综合了破伤风预防领域的最新进展，并更正了破伤风疫苗加强剂次最佳接种时间的指导意见。2016 年 10 月，SAGE 商讨了含破伤风类毒素疫苗（TT-containing vaccines, TTCVs）的使用建议；会议展示的证据可访问以下网址获取：http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/presentations_background_docs/en/

背景

流行病学

破伤风是由产毒破伤风杆菌（*Clostridium tetani*, *C. tetani*）引起的急性感染性疾病。*C. tetani* 芽孢可在任何地理环境中生存。它们可通过被污染的皮肤创口或受损组织（包括穿刺伤）进入人体。该病见于各个年龄，即使可获得重症监护，其病死率仍然很高。如果不进行医疗干预，病死率可达 100%³。在世界上很多免疫规划不完善的地区，特别是低收入国家中最不发达地区，破伤风仍然是重要的公共卫生问题。报告的大多数破伤风病例都与生育相关，发生于低收入国家未充分完成免疫接种的孕产妇及其新生儿，由

¹ Guidance for the development of evidence-based vaccine-related recommendations. http://www.who.int/immunization/sage/Guidelines_development_recommendations.pdf; accessed January 2017.

² See No. 20, 2006, pp. 198–208.

³ Roper MH, Vandelaer JH, Gasse FL. Maternal and neonatal tetanus. *The Lancet*. 2007;370(9603):1947–1959.

不洁分娩和流产、较差的产后卫生条件及脐带护理导致。当使用未经消毒的器械切断脐带或使用被污染的材料包扎脐带残端时，容易发生新生儿破伤风。接生人员手部未清洗或操作台受污染也是危险因素⁴。在已通过疫苗接种降低了孕产妇和新生儿破伤风（Maternal and neonatal tetanus, MNT）疾病负担的国家，相当比重的破伤风病例发生在儿童和成人中（受伤而感染）。

因很多国家尚未建立完善的破伤风监测系统，无法准确估计其发病率。既往监测系统都集中于发现医疗机构中新生儿破伤风病例。但还有很多病例发生于医疗机构外，这部分病例没有被报道。据 WHO 估计，2015 年大约 34 000 个新生儿死于新生儿破伤风⁵，比 1988 年下降了 96%。这意味着全球消除孕产妇和新生儿破伤风（Maternal and neonatal tetanus elimination, MNTE）的目标⁶（即各国每个地区每千活产儿中新生儿破伤风的发病人数小于 1）已取得了重大进展。目前尚未估计全球 5 岁以上（包括孕产妇）人群的破伤风死亡数。

破伤风可以通过接种 TTCVs 进行预防，TTCVs 已被全球纳入儿童常规免疫规划项目，也有很多国家在产前保健时接种。清洁医疗操作，包括生育时的清洁分娩和脐带护理、外科和牙科手术中适当的伤口护理，也可以预防破伤风。在几十年来国家免疫规划项目一直保持 TTCVs 高接种率的国家，破伤风发病率非常低；这些地区的破伤风多发生于未接种或未完全接种疫苗的个体。在 MNT 高危地区，常以免疫活动的方式开展 TTCVs 接种，目标接种人群为所有 15-49 岁育龄妇女（Women of reproductive age, WRA）。

2015 年，世界卫生组织/联合国儿童基金会（World Health Organization / United Nations International Children's Emergency, WHO/UNICEF）联合报告表共报告了 10 301 例（包括 3 551 例新生儿）破伤风病例，反映出破伤风病例报告的敏感度低，且无法确定真实发病率⁷。欧盟大多成员国已建立了良好的免疫和监测系统，2006 年以来每年确诊的破伤风病例在 49-167 例之间，且呈下降趋势。2014 年，欧盟报告破伤风发病率为 0.01/100 000，其中 65% 的病例 ≥ 65 岁⁸。2001-2008 年美国破伤风年平均发病率为 0.01/100 000。此间报告的病例中，65 岁及以上、20-64 岁和 20 岁以下人群分别占 30%、60% 和 10%，且 65 岁以上人群死于破伤风的风险较其他人群高 5 倍⁹。

⁴ Roper MH, Wassilak SGF, Tiwari TSP, Orenstein WA. Tetanus toxoid. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, eds. Vaccines, 6th ed. Philadelphia, Saunders, 2013:447-492.

⁵ Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. The Lancet. 2016;388(10063):3027-3035.

⁶ WHO. Global Vaccine Action Plan 2011-2020. Available at http://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/GVAP_doc_2011_2020/en/; accessed November 2016.

⁷ WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system 2016 global summary. Available at http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tsincidencettetanus.html; accessed November 2016.

⁸ European Center for Disease Control. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. Available at: <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>; accessed November 2016.

⁹ CDC. Tetanus surveillance — United States, 2001-2008. MMWR 2011;60:365-396.

近年来，发展中国家通过广泛努力将 TTCVs 纳入常规免疫规划，特别是针对孕妇和儿童的疫苗接种，使破伤风发病率有所下降^{10,11}。已发明一些新设备（如单剂量压缩式预填充自动灭活[compact pre-filled auto-disable, cPAD]注射技术）来促进最边缘人群的疫苗接种。

未能实现 TTCVs 高接种率的地区存在免疫缺口，尤其在对生育相关破伤风缺乏保护力的育龄妇女及其新生儿中。这种免疫缺口使发展中国家的 MNT 负担持续存在。低收入国家的一些青少年和成年男性在婴儿时期完成基础免疫后并未加强免疫，这部分人也存在破伤风免疫缺口。例如，对非洲 14 个优先国家超过 1100 万自愿行包皮环切术（Voluntary medical male circumcision, VMMC）的男性进行追踪，2012-2016 年间发现 13 例破伤风病例。随后一项涵盖 10 个非洲国家研究的文献综述发现，在非新生儿破伤风住院患者中，男性所占比例中位数为 71%^{12,13}。3 个非洲国家（肯尼亚、坦桑尼亚和莫桑比克）的住院记录和血清学数据表明，因为青少年（包括男性和女性）和成年男性不是 MNTE 的重点实施对象，他们中相当比重的人都缺乏破伤风免疫力^{12,14}。

病原体

C. tetani 是革兰氏阳性、绝对厌氧菌，可形成芽孢。芽孢在环境中普遍存在，特别是在温暖潮湿的土壤中，人与动物的肠道和粪便中也可携带。粪肥处理的土壤也可含有大量芽孢。*C. tetani* 可通过不洁分娩、烧伤、外科手术和拔牙等造成的伤口或受损组织污染而进入人体。部分病例的细菌入侵部位无法知晓或在症状出现时已不可识别。破伤风不会在人与人之间传播。在有利的无氧条件下，例如在坏死组织或受污染的伤口中，休眠芽孢可以转化成为具有活性的产毒 *C. tetani*。毒性极强的破伤风痉挛毒素是 *C. tetani* 最重要的毒素，可阻断中枢神经系统中的抑制性神经递质的传递，引起肌肉强直和痉挛，这是全身性破伤风的典型表现。依重量计算，破伤风毒素是已知的毒性最强的毒素之一（最小人类致死剂量估计为 2.5ng/kg）¹⁵。

¹⁰ Chatchatee P, Chatproedprai S, Warinsathien P, et al: Seroprevalence of tetanus antibody in the Thai population: a national survey. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2007; 25: 219–223.

¹¹ Gouveia PA da C, Silva CEF, Miranda Filho D de B, Bernardino SN, Escarião AG, Ximenes RA de A. Mortality trend due to accidental tetanus from 1981 to 2004 in Pernambuco and analysis of the impact on intensive care unit attendance. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009;42(1):54–57.

¹² Dalal S, Samuelson J, Reed J, Yakubu A, Ncube B, Baggaley R. Tetanus disease and deaths in men reveal need for vaccination. *Bull World Health Organ*. 2016;94(8):613–621.

¹³ Tetanus and voluntary medical male circumcision: risk according to circumcision method and risk mitigation. Report of the WHO Technical Advisory Group on Innovations in Male Circumcision – consultative review of additional information, 12 August 2016. WHO 2016. Available at <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250146/1/WHO-HIV-2016.19-eng.pdf>; accessed December 2016.

¹⁴ Scobie HM, Patel M, Martin D, Mkocho H, Njenga SM, Odiere MR, et al. Tetanus immunity gaps in children 5–14 Years and men ≥ 15 years of age revealed by integrated disease serosurveillance in Kenya, Tanzania, and Mozambique. *Am J Trop Med Hyg*. 2016; doi: 10.4269/ajtmh.16-0452. Published online 5 December 2016.

¹⁵ Schiavo G, Matteoli M, and Montecucco C. Neurotoxins affecting neuroexocytosis. *Physiol Rev* 2000; 80:717–766.

疾病

非新生儿破伤风的潜伏期为感染后 3-21 天。从病原体入侵机体至发病的时间间隔中位数为 7 天，但可在感染后长达 178 天才发病¹⁶。一般来说，伤口距离中枢神经系统越远，潜伏期越长。潜伏期越短，病死率越高。在新生儿破伤风中，90%的病例发病时间为出生后 3-14 天，平均 7 天³。

根据特征性临床表现，破伤风感染分为 3 类：局部、头部和全身性破伤风。美国一项针对 1972 至 2009 年间所报告破伤风病例的研究显示，736 名病例报告了临床特征，其中局部、头部和全身性破伤风所占比例分别为 12%、1%、88%⁴。

局部破伤风不常见，其特点为伤口所在部位肌肉持续收缩。局部破伤风的病死率低于 1%¹⁷。

头部破伤风很罕见，与耳部感染（中耳炎）或头部损伤有关。临床表现为颅神经麻痹。这种形式的破伤风潜伏期短，仅 1-2 天，病死率为 15%-30%¹⁸。头部破伤风可发展成全身性破伤风，这种情况下，愈后较差⁴。

超过 80%的病例会出现全身性破伤风，表现为全身痉挛性疾病⁴。其发作时的特征为早期出现颌部肌肉痉挛，被称作牙关紧闭（张口受限）。面部肌肉痉挛呈现“苦笑面容”，该面部表情十分特殊，类似于勉强的笑容。随后，背部肌肉的持续痉挛导致角弓反张，头部、颈部、脊椎向后弯曲，以及突发性全身癫痫样痉挛（常因刺激后出现）。声门痉挛会导致猝死。在新生儿破伤风中，全身性痉挛之前常会出现不能吮吸、接受喂食或过度哭闹。全身性破伤风的严重性和病死率均有较大差异。受治疗、病人年龄和总体健康状况影响，病死率从 10%到 70%不等。在最低和最高年龄组中，没有重症监护时，病死率接近 100%。有重症监护时，新生儿和老年人的病死率可降低至 10%-20%^{Error!}
Bookmark not defined.,Error! Bookmark not defined.

诊断

破伤风诊断主要是基于临床特征而不需实验室确诊。WHO 关于新生儿破伤风确诊病例的定义为：婴儿在出生后前 2 天具备正常的吮吸和啼哭能力，但在第 3-28 天丧失这种能力，且出现身体强直或痉挛^{19,20}。WHO 关于成人破伤风的定义需至少满足以下一

¹⁶ Srivastava P, Brown K, Chen J, et al: Trends in tetanus epidemiology in the United States, 1972–2001. Presented at the 39th National Immunization Conference, Washington, D.C., 21–24 March 2005. http://cdc.confex.com/cdc/nic2005/techprogram/paper_7813.htm; accessed January 2017.

¹⁷ Millard AH. Local Tetanus. *The Lancet*. 1954;264(6843):844–846.

¹⁸ Jagoda A, Riggio S, Burguières T. Cephalic tetanus: A case report and review of the literature. *Am J Emerg Med*. 1988;6(2):128–130.

¹⁹ WHO. WHO-recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases. Geneva: World Health Organization, 2003. Available at http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/68334/1/WHO_V-B_03.01_eng.pdf; accessed November 2016.

²⁰ WHO, Department of Reproductive Health and Research. Managing newborn problems: A guide for doctors, nurses and midwives. 2003. Available at http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/9241546220/en/; accessed

条：(1)牙关紧闭或“苦笑面容”；(2)伴有疼痛的肌肉收缩。尽管此定义需要结合外伤史，但有时破伤风病人可能无法回忆起明确的外伤史²¹。

“压舌试验”即通过柔软的压舌板触碰咽喉后壁，如果颌部出现反射性痉挛则为阳性。可通过这种临床试验来诊断破伤风，具有很高的特异度（100%）和灵敏度（94%）²²。

治疗

破伤风病例管理

推荐注射人破伤风免疫球蛋白（tetanus immune globulin, TIG）来预防病情的进一步发展。它可以清除已释放的破伤风毒素却不能影响已发生的病理改变，建议尽快肌内注射一剂次。如无人源或马源 TIG，可静脉内注射丙种免疫球蛋白（intravenous immune globulin, IVIG）代替²³。使用马源破伤风抗毒素可能会导致严重的过敏反应，只能在进行了过敏测试后单次大剂量使用。

抗生素也可预防病情的进展。首选抗生素为甲硝唑或青霉素 G²¹。

应予以支持治疗，包括病人所处环境应保持黑暗且安静，以减少反射性痉挛发生风险；新生儿应予以鼻饲喂养^{20,21}。

苯二氮平类药物是控制肌肉痉挛的首选药物。用药剂量应调整至控制痉挛的同时不会导致过度镇静和通气不足。如果发生肌肉痉挛，保持呼吸道通畅十分关键。如果没有机械通气设备，在避免呼吸衰竭时需对病人进行密切监测以减少痉挛和自主神经功能障碍的发生^{20,23}。

预防破伤风的伤口处置

受伤后的破伤风预防方式需结合伤口的性质和病人的免疫史。为了避免伤口和受损组织在污染后感染破伤风，所有的伤口均需进行及时、恰当的清洗和清创²⁴。

对于不完全免疫或免疫史不明的个体，若其伤口被污染，则推荐使用 TIG 进行被动

November 2016.

²¹ WHO. Current recommendations for treatment of tetanus during humanitarian emergencies. Technical Note 2010. Available at http://www.who.int/diseasecontrol_emergencies/publications/who_hse_gar_dce_2010.2/en/; accessed October 2016.

²² Apte NM, Karnad DR. Short report: the spatula test: a simple bedside test to diagnose tetanus. *Am J Trop Med Hyg.* 1995;53(4):386–387.

²³ Rodrigo C, Fernando D, Rajapakse S. Pharmacological management of tetanus: an evidence-based review. *Crit Care.* 2014;18(2):217.

²⁴ WHO. Department of Violence and Injury Prevention and Disability. Prevention and management of wound infection. Guidance from WHO's Department of Violence and Injury Prevention and Disability and the Department of Essential Health Technologies. Available at http://www.who.int/hac/techguidance/tools/guidelines_prevention_and_management_wound_infection.pdf?ua=1; accessed November 2016.

免疫，且首选人源 TIG^{Error! Bookmark not defined..Error! Bookmark not defined.}。为了提供针对破伤风的长期保护力，应该尽快让没有接受所有基础免疫剂次的个体完成全程接种 ^{Error! Bookmark not defined.}。

自然获得性免疫

人类对破伤风没有自然获得性免疫。针对破伤风的免疫力只能通过主动或者被动免疫获得。破伤风康复后不会产生免疫力。针对破伤风的免疫力是通过抗体介导的，取决于破伤风特异性抗体中和破伤风痉挛毒素的能力。非常少量的破伤风毒素就足以导致疾病，但却不足以刺激抗体的产生。破伤风抗体可通过胎盘由母体传递给婴儿使其受到保护。母亲如果按照免疫程序全程接种，则可为婴儿提供新生儿时期的保护作用。

破伤风类毒素疫苗

TT 疫苗于 1924 年首次生产，并在第二次世界大战期间首次在士兵中大规模使用。从那时起，免疫规划中使用 TTCVs 非常成功地预防了 MNT 和受伤相关破伤风。

疫苗特性、成分、剂量、接种和储藏

传统 TTCVs 生产过程包括产毒 *C. tetani* 在有利于产毒的液体培养基中生长，过滤获得毒素，通过甲醛灭活毒素，多步骤纯化灭菌。为了增强免疫原性，使用佐剂吸附毒素。与个别担忧相反，人绒毛膜促性腺激素（human chorionic gonadotropin, HCG）或任何 HCG 衍生物均未用于破伤风疫苗的生产中。

TT 效力以具有保护力的国际单位（international units, IU）来表示，通过评估免疫后豚鼠或小鼠经破伤风毒素攻击后的生存率来确定。依据 WHO 要求，儿童破伤风疫苗的效力不能低于 40IU/剂次²⁵。当 TTCV 用于年龄较大儿童和成人加强免疫时，可以降低对疫苗最低效力的要求但必须得到相关管理机构的认可²⁶。TTCV 标准剂量是 0.5ml，肌肉注射。注射部位为婴幼儿大腿前外侧和年龄较大人群的三角肌。

全球注册的 TTCVs 有多种²⁷。最常见的疫苗制剂总结如下。每剂次通常含有铝盐或钙盐佐剂、氯化钠，以及不超过 100 μg 的残留甲醛。一些制剂因生产过程残留有痕剂量硫柳汞 (<0.5μg/剂)，或多剂次制剂使用硫柳汞作为防腐剂 (10-50μg/剂)。一些联合

²⁵ WHO Expert Committee on Biological Standardization. Sixty-third report. Geneva, World Health Organization, 2014 (WHO Technical Report Series, No. 980). See Annex 6, Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of DT-based combined vaccines, pp.335–406. Also available from http://www.who.int/biologicals/vaccines/Combined_Vaccines_TRS_980_Annex_6.pdf?ua=1. See <http://www.who.int/biologicals/vaccines/tetanus/en/>; accessed October 2016.

²⁶ WHO Information Sheet: Observed rate of vaccine reactions – Diphtheria, pertussis, tetanus vaccines, 2014. Available at http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/DTP_vaccine_rates_information_sheet.pdf?ua=1; accessed October 2016.

²⁷ WHO Prequalified Vaccines. See http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/PQ_vaccine_list_en/en/; accessed November 2016.

疫苗使用苯氧乙醇作为防腐剂而不是硫柳汞。

TT 可作为单抗原疫苗和联合疫苗组分用以预防其他疫苗可预防性疾病，包括白喉、百日咳、脊髓灰质炎、乙肝、B 型流感嗜血杆菌 (*Haemophilus influenzae* type b, Hib) 所致疾病。五价疫苗 (diphtheria, tetanus, pertussis, Hib and hepatitis B, DTPHibHepB) 可预防白喉、破伤风、百日咳、Hib 和乙肝，是全球最常用的儿童疫苗。此外还有其他五联疫苗 (DTaPIPvHIB) 和六联疫苗 (DTaPIPvHibHepB)。破伤风加强剂次可选用含较低浓度白喉抗原 (diphtheria antigen, d) 的破伤风白喉联合疫苗。强烈建议联合使用 TTCV 和白喉类毒素联合疫苗，在可行的情况下，停用单抗原疫苗 (不再广泛使用) 以利于终身维持针对白喉和破伤风的高免疫力。在一些结合疫苗中，包括 Hib、脑膜炎球菌 (A、C、ACYW、C-Hib 和 CY-Hib)、肺炎链球菌 (pneumococcal conjugate vaccine, PCV)、伤寒 (typhoid conjugate vaccine, TCV) 等结合疫苗中，TT 可作为载体蛋白。

WHO 已经针对 TTCVs 的质量、安全性和效力提供了一系列推荐建议 [Error! Bookmark not defined.](#)

儿童白喉-破伤风-百日咳疫苗 (diphtheria-tetanus-pertussis, DTP) 和白喉-破伤风 (diphtheria-tetanus, DT) 疫苗已通过注册，可从 6 周龄开始使用。厂家建议基础免疫接种 3 剂次，各剂次间至少间隔 4 周。根据产品的不同，厂家对加强剂次的使用建议不同。

不同国家使用的 3 剂次儿童基础免疫程序存在差异，包括在以下年龄进行接种：6 周、10 周和 14 周；2 月、3 月和 4 月；3 月、4 月和 5 月；2 月、4 月和 6 月。2 剂次基础免疫程序主要用于北欧国家，包括在 2 月龄和 4 月龄，或 3 月龄和 5 月龄接种。加强剂次的使用也存在差异。

破伤风-白喉 (Tetanus-diphtheria, Td, 低剂量白喉类毒素) 制剂和破伤风-白喉-无细胞百日咳 (tetanus-diphtheria-acellular pertussis, Tdap) 制剂通过注册，可分别用于 5 岁以上和 3 岁以上人群。对于成人基础免疫，厂家推荐接种 3 剂次，并且前 2 剂次接种间隔为 1-2 月，在接种第 2 剂次 6-8 月后接种最后 1 剂次。有些国家推荐 3 剂次的接种间隔至少为 1 月。

TTCVs (包括储存在 cPAD 注射系统的)，都应在 2-8°C 条件下保存，不能冻存²⁸。

免疫原性、效力和效果

针对破伤风的保护效果无确定的免疫学相关性。多数情况下，体内针对破伤风有保护作用的循环抗体最低浓度视采用的检测方法而异。使用体内中和试验或改良的酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immunosorbent assays, ELISA) 进行检测，通常循环抗体浓度超过 0.01IU/ml 即被定义为具有保护性；而使用标准 ELISA 技术时，抗体浓度至少为 0.1-0.2IU/ml 时，才认为具有保护性。然而，由于抗体浓度高于上述阈值的个体中仍然

²⁸ Temperature sensitivity of vaccines. Geneva: World Health Organization, 2006. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69387/1/WHO_IVB_06.10_eng.pdf, accessed October 2016.

出现了破伤风病例，所以，通常意义的“保护性抗体浓度”不能视为所有情况下都能确保足够的免疫力。工作目标应致力于维持终生高抗体浓度 **Error! Bookmark not defined.**²⁹。

尽管接种第 1 剂次疫苗后不能获得充分的保护效果，但间隔至少 4 周接种第 2 剂次后，大多数接种者体内抗体可达到短期保护性浓度。在第 2 剂次接种 2-4 周后，破伤风抗体平均浓度通常超过保护阈值。然而，免疫力随时间下降。疫苗接种一年后，保护效果不足人群的比例可增加至 20%，且抗体平均滴度可下降到保护阈值 **Error! Bookmark not defined.**。第 3 剂次疫苗接种几乎能使所有接种者产生保护性免疫效果。对儿童而言，3 剂次 DTP 基础免疫可诱导产生高于最小保护阈值的抗体滴度，如几项研究所报道，儿童体内的平均抗体滴度高于 0.2IU/ml **Error! Bookmark not defined.**。

一项针对既往未接种过破伤风疫苗的孕妇的研究表明，怀孕期间接种两剂次破伤风疫苗，3 年后 78% 的接种者体内破伤风特异性抗体水平仍高于保护阈值。对破伤风特异性抗体水平未达标的母亲，其新生儿可能有患破伤风的风险。因此，应在下次妊娠，或完成初始两剂次接种至少 6-12 月后接种第 3 剂 TTCV²⁹。

TTCV 各剂次间至少间隔 4 周对于诱导充分的免疫应答，增加特异性破伤风抗体水平很有必要。当间隔增加到 2 月时，免疫应答数量级会更大。接种第 3 剂次破伤风疫苗后，后续剂次以至少 1 年的间隔进行接种，可以增加破伤风特异性抗体水平并延长免疫持续时间。尽管更长的接种间隔可增加免疫反应数量级和持续时间，但不应推迟破伤风疫苗接种（特别是孕妇）。事实上，发展中国家孕妇经常在怀孕晚期才首次到医疗中心就诊，因此更长的接种间隔可能不可行。

TTCVs 免疫应答倾向于随年龄增长而降低。比较性研究发现，与成人相比，儿童倾向于产生更高的抗体水平。尽管成年人接种疫苗后抗体滴度较低，但大多数接种者能获得并维持破伤风特异的保护性抗体水平。在之前未接种过疫苗的成年人中，完成初始两剂次接种至少 6-12 月后接种第 3 剂 TTCV 能诱导高浓度的、持久的破伤风特异性抗体³⁰。

自二战使用以来，TTCVs 的效果已得到验证。然而，尚未开展满足当前随机对照试验标准的正规临床实验来评估 TTCV 预防非新生儿破伤风的效力。在孕妇和育龄妇女中接种 TTCVs 以预防新生儿破伤风的效力和效果研究结果证明，TTCVs 是高度有效的干预措施，其结果将在下面具体呈现 **Error! Bookmark not defined.**。

1959 年，新几内亚一项非随机对照试验首次研究了怀孕期间母亲接种 TT 以预防新生儿破伤风的能力。3 剂次无佐剂纯 TT 疫苗接种的效果为 94%，2 剂次为 65%，但 1 剂次没有效果³¹。观察性研究一致表明，破伤风疫苗接种所提供的保护效果随接种剂次

²⁹ Borrow R., Balmer P. and Roper M.H.: The immunologic basis for immunization: module 3: tetanus. Geneva: World Health Organization, 2007. Available at http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43687/1/9789241595551_eng.pdf; accessed October 2016.

³⁰ Myers MG, Beckman CW, Vosdingh RA, Hankins WA. Primary immunization with tetanus and diphtheria toxoids: Reaction rates and immunogenicity in older children and adults. JAMA. 1982;248(19):2478-2480.

³¹ Schofield FD, Tucker VM, Westbrook GR. Neonatal Tetanus in New Guinea. B Med J. 1961;2(5255):785.

的增加而增加，单剂次 TTCV 接种不能产生理想的血清转化。研究孕妇和育龄妇女破伤风疫苗接种效力的随机对照试验一致表明，接种 1 剂次 TTCV 对新生儿破伤风没有保护作用。最近两个系统综述评估了育龄妇女或孕妇接种铝吸附 TTCVs 的效力，具有类似的结果^{32,33}。其中一项综述通过 meta 分析得出结论，孕妇或育龄妇女在恰当时间接种两剂次或更多 TT，新生儿破伤风死亡率预防效果为 94%[95% CI: 80–98%]³⁴。

预防新生儿破伤风取决于母亲破伤风免疫接种，可产生特异性 IgG 抗体，并通过胎盘传递给发育的胎儿。母源性破伤风特异性 IgG 能够为新生儿提供暂时保护。由于抗体的胎盘转移通常非常高效，所以婴儿出生时血清中破伤风抗体浓度通常大于或等于母亲 **Error! Bookmark not defined.**。

偶有报道称母亲免疫接种不能预防新生儿破伤风。在这些失败案例中，部分是由不准确的免疫接种史，不恰当的疫苗接种程序，使用低效力疫苗，疫苗储存不当，母体免疫应答差，或抗体胎盘转移不足所致。最近一次疫苗接种与分娩间隔小于 14 天、早产以及诸如母亲 HIV 感染、疟疾和慢性胎盘疟疾感染相关的高丙种球蛋白血症等情况均可显著降低胎盘抗体转移 **Error! Bookmark not defined.**。关于影响 TTCV 免疫应答因素的系统综述³⁵表明，疟疾感染可以减弱对 TT 的免疫应答，而疟疾的化学预防可以增强其免疫应答。然而，胎盘疟疾感染对破伤风特异性抗体胎盘转移的影响在各研究结果间并不一致 **Error! Bookmark not defined.**。

儿童的疫苗保护期及加强免疫需求

抗体浓度、亲合力和保护持续时间取决于许多因素，包括接种者年龄、接种剂次和接种间隔。血清学研究数据表明，婴儿期 3 剂次 TTCV 基础免疫加上生命第二年 1 剂次加强免疫可提供 3-5 年的保护。第 2 剂次加强免疫（例如在儿童早期）将提供青春期间的保护，青春期的第 3 剂次加强免疫将诱导产生能持续至大部分成年期的免疫保护，从而为妇女的整个育龄期提供保护 **Error! Bookmark not defined.**。

没有足够证据来比较不同破伤风疫苗接种程序的抗体水平进而评价其保护期。观察发现，发达国家多数破伤风病例发生在未接种疫苗和接种少于 5 剂次的个体中。因此，一些专家认为，儿童期接种 5 剂次足以提供长期保护。一些国家已经减少了其破伤风疫苗接种程序，即整个生命过程中只接种 5 剂次 TTCV，包括选择性的基础免疫和加强免疫程序。

³² Demicheli V, Barale A, Rivetti A. Vaccines for women for preventing neonatal tetanus. In: Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [cited 2016 Oct 14]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002959.pub4/abstract;jsessionid=3E06435AA61D55B24A43CD96131EEEC0.f04t01>

³³ Blencowe H, Lawn J, Vandelaer J, Roper M, Cousens S. Tetanus toxoid immunization to reduce mortality from neonatal tetanus. *Int J Epidemiol*. 39 Suppl 1:i102–9.

³⁴ GRADE table 4. Available at: http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/tetanus/en/.

³⁵ Dietz V, Galazka A, van Loon F, Cochi S. Factors affecting the immunogenicity and potency of tetanus toxoid: implications for the elimination of neonatal and non-neonatal tetanus as public health problems. *Bull World Health Organ*. 1997;75(1):81–93.

研究破伤风病例的疫苗接种史并不能完全捕捉人群中易感个体数量及人群针对破伤风的免疫水平。由于破伤风在发达国家是一种罕见疾病，破伤风病例的回忆偏倚和小样本量会导致这些研究设计存在缺陷^{36,37}。

尽管接种 3 剂次 TTCV 基础免疫后，婴幼儿破伤风抗体水平较高，但会随时间逐渐下降。生命第二年的加强剂次可以迅速增加其抗体水平。美国一项血清学研究证据表明，在 2、4 和 6 月龄完成基础免疫，并在 18 月龄进行 1 剂次加强免疫将会再次诱导出抗体浓度峰值，能够将保护期维持到入学 **Error! Bookmark not defined.**。在荷兰，儿童时期注射 6 剂次 TTCVs，最后一剂次在 8 岁时接种。结果显示，破伤风免疫可在完成 6 剂次接种后持续至少 20 年，30-34 岁个体中抗体几何平均滴度(geometric mean titre, GMT)为 0.44IU/ml。该血清学数据的回归分析预测，保护性抗体水平将持续到 90 岁，GMT 为 0.22IU/ml³⁸。几项研究已表明 6 剂次 TTCV 接种，保护性免疫将持续 20-30 年 **Error! Bookmark not defined.**³⁷。

最近一项系统综述发现³⁹，与婴儿期接种 3 剂次基础免疫相比，两剂次基础免疫诱导的破伤风抗体滴度将显著降低。此外，第 2 和第 3 剂次间隔 6 个月或更长时间将在其生命第二年提供更高的抗体滴度。在 3 剂次基础免疫之后的生命第二年进行加强免疫接种，也可显著增加破伤风特异性抗体滴度⁴⁰。

另一项系统综述⁴¹评价了各研究中六价疫苗(DTPa-HBV-IPV/Hib)和同等疫苗的免疫原性和保护效果。2 剂次或 3 剂次基础免疫后，生命第二年进行加强免疫，所有接种者的血清学保护率都很高。两项研究^{42,43}评估了接种 4 剂次 TTCV 后 4-6 岁时的免疫持续性，分别有 75%和 76%的儿童在加强免疫后 3.5 年维持针对破伤风的血清保护抗体水平。其中一项研究结果表明，5-6 岁时未进行加强免疫接种的儿童，到 7-9 岁时仅 65%具有破伤风特异性保护性抗体水平；相比之下，5-6 岁时进行加强免疫接种的儿童，100%具有破伤风特异性保护抗体水平⁴⁰。

青少年和成人的疫苗保护期和加强免疫需求

³⁶ Collins S, Amirthalingam G, Beeching NJ, Chand MA, Godbole G, Ramsay ME, et al. Current epidemiology of tetanus in England, 2001–2014. *Epidemiology & Infection*. 2016;144(16):3343–3353.

³⁷ GRADE table 1a. Available at: http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/tetanus/en/.

³⁸ de Melker HE, van den Hof S, Berbers GAM, Nagelkerke NJD, Rümke HC, Conyn-van Spaendonck MAE. A population-based study on tetanus antitoxin levels in the Netherlands. *Vaccine*. 1999;18(1–2):100–108.

³⁹ Mueller J. Part I. Diphtheria and tetanus vaccines. Comparative efficacy/effectiveness of schedules in infant immunization against pertussis, diphtheria and tetanus: systematic review and meta-analysis. 2014. Available from http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/5_Report_D_T_140812.pdf; accessed November 2016.

⁴⁰ GRADE table 1b. Available at http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/tetanus/en/.

⁴¹ Dhillon S. DTPa-HBV-IPV/Hib Vaccine (Infanrix hexaTM): A review of its use as a primary and booster vaccination. *Drugs*. 2010 Mar 28;70(8):1021–1058.

⁴² Heininger U, Sanger R, Jacquet JM, Schuerman L. Booster immunization with a hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus vaccine and Haemophilus influenzae type b conjugate combination vaccine in the second year of life: safety, immunogenicity and persistence of antibody responses. *Vaccine* 2007 Jan 22;25(6):1055–1063.

⁴³ Zinke M, Disselhoff J, Gartner B, Jacquet JM. Immunological persistence in 4-6 and 7-9 year olds previously vaccinated in infancy with hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib. *Hum Vaccin* 2010 Feb;6(2):189–193.

时隔 25-30 年后仍然可以引发加强免疫应答，表明免疫记忆具有持久性。血清学调查数据表明，青少年和成人接种加强剂次对于维持可持续数十年的高抗体水平至关重要 **Error! Bookmark not defined.**。从项目实施角度，在青春期之前和青春期结合人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)免疫程序，开展破伤风疫苗加强剂次接种也是可行的。一项系统综述评估了最新研究结果和美国青少年免疫政策，结果显示⁴⁴，青少年和成人接种 Tdap 或 Td 加强剂次可对所有疫苗抗原诱导产生强体液免疫应答。免疫 10 年后，≥97%的青少年和成人体内破伤风抗体水平仍然超过免疫前水平，并具有保护效果(≥0.10IU/ml)。

由于免疫力减弱或未接种疫苗，老年人尤其是女性(男性一般在服兵役期间接种过疫苗)可能存在破伤风免疫缺口⁴⁵，需要进一步研究以充分评估老年人接种破伤风疫苗的保护期。

疫苗安全性

单独接种或者在多种固定联合疫苗中使用 TT 疫苗都是非常安全的。接种 TTCV 后，轻度局部反应很常见，但更严重的反应是罕见的。加强接种的不良反应发生率和严重性受既往接种剂次、加强免疫前抗体水平、疫苗佐剂的类型和数量，以及疫苗中其他物质(如防腐剂)的影响^{26,46}。

TTCVs 加强免疫的人群中，50-80%会出现轻微的局部反应，例如疼痛和红斑。0.5-10%的接种者进行加强免疫后发生轻度全身反应，包括发热、疼痛和不适²⁶。偶尔发生结节；无菌性脓肿非常罕见，据报道每百万剂 DTP 接种发生 6-10 例⁴⁷。局部和全身反应的强度和发生频率具有随着既往接种剂次的增加而增加的趋势。例如，在基础免疫程序中第 1、2、3 剂次 DTaP 接种后，分别有 12.2%、16.2%和 19.4%的接种者出现注射部位发红；接种任何剂次(包括加强剂次)后注射部分发红的发生率为 31.4%。当现有破伤风抗体水平已经很高时，还存在接种过量 TT 的风险，这可能导致局部反应发生率增高。因此，检查疫苗接种史以评估是否符合 TTCV 接种指征，或者评估个体是否已经接受了足够的剂量很重要²⁶。

严重的全身性不良事件，例如臂丛神经炎是极为罕见的。已有接种后数小时至数周发生外周神经病变，特别是臂丛神经炎的报道。但美国被动监测表明，接种疫苗后 0-60 天臂丛神经炎发生率为每 1000 万剂次接种发生 0.69 例⁴⁸。接种 TT 疫苗后出现格林-巴

⁴⁴ Capua T, Katz JA, Bocchini JA, Jr. Update on adolescent immunizations: selected review of US recommendations and literature. *Curr Opin Pediatr* 2013;25(3):397-406.

⁴⁵ Bourée P. Immunity and immunization in elderly. *Path Biol*. 2003;51(10):581-585.

⁴⁶ GRADE table 2. Available from: http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/tetanus/en/.

⁴⁷ CDC. Update: vaccine side effects, adverse reactions, contraindications, and precautions. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 1996;45(RR-12):1-35.

⁴⁸ Zhou W, Pool V, Chen R (2004). Reports of brachial neuritis in the vaccine adverse event reporting system (VAERS), United States 1991 - 2003 (Abstract 557). 20th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk management. Bordeaux.

利综合症（Guillain-Barré syndrome, GBS）的报道很少。人群水平的研究结果没有发现接种 TT 疫苗和 GBS 之间的关联⁴⁹。接种 TTCVs 的过敏反应非常罕见²⁹。最新的被动监测数据表明，接种每百万剂次 Td 发生 1.6 个过敏事件²⁶。

联合疫苗均未导致出现任何单独组分未观察到的不良事件。最近一项系统综述⁵⁰发现，对于 DTaP-HepB-Hib 和 DTwP-HepB-Hib，相较于单一组分疫苗接种，联合疫苗接种不会导致严重不良事件发生率增加（RR 0.94, 95% CI: 0.58-1.53），但确实会增加轻度反应发生率，例如发红（RR 1.09, 95% CI: 1.01-1.18）和疼痛（RR 1.09, 95% CI: 1.02-1.16）。

针对疫苗某种组分的严重过敏反应，或既往接种 TTCV 已出现严重过敏反应，是接种 TTCV 的禁忌。具有严重急性病应延迟接种，但轻度或中度疾病不需延迟接种。

特殊高危人群

TTCV 对孕妇是安全的。没有证据表明怀孕期间接种 TTCVs 会导致不良怀孕结局或对胎儿产生风险^{51,52}。作为防止 MNT 的一种策略，推荐孕妇接种疫苗。

TTCVs 适用于 HIV 感染者和免疫功能低下者。与其他疫苗一样，HIV/AIDS 儿童对 TTCVs 的抗体应答是受损的。然而，围产期感染 HIV 的儿童在其生命的最初 2 年中获得了对 TT 令人满意的抗体反应。感染 HIV 的成人对 TT 的抗体应答可能较非感染个体弱（特别是随着疾病的进展），但抗体浓度很高，这表明对疫苗接种产生了阳性应答^{4,46,52}。

疫苗联合接种

多种灭活和减毒活疫苗的联合接种是安全、可接受的。前三剂次 TTCVs 与其他儿童疫苗（例如 PCV、IPV、OPV、MCV 和脑膜炎双球菌结合疫苗、轮状病毒和水痘疫苗）联合接种的数据表明，不论是在基础免疫还是在加强免疫期间，均未对其它任何抗原的免疫应答反应产生干扰，也不影响对 TT 抗原的免疫应答^{53,54,55}。证据也支持将

⁴⁹ Tuttle J, Chen RT, Rantala H, Cherry JD, Rhodes PH, Hadler S. The risk of Guillain-Barré syndrome after tetanus-toxoid-containing vaccines in adults and children in the United States. *Am J Public Health*. 1997;87(12):2045–2048.

⁵⁰ Bar-On ES, Goldberg E, Hellmann S, Leibovici L. Combined DTP-HBV-HIB vaccine versus separately administered DTP-HBV and HIB vaccines for primary prevention of diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and Haemophilus influenzae b (HIB). In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012(4):CD005530.

⁵¹ See No. 29, 2013, 88, pp 301-312.

⁵² GRADE table 3. Available from: http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/tetanus/en/.

⁵³ King GE, Hadler SC. Simultaneous administration of childhood vaccines: an important public health policy that is safe and efficacious. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:394–407.

⁵⁴ Dolan S, Wallace A, Burnett E, Ehlman D, Sui W, Garon J, Patel M, Hampton L, Kay A, Chmielewski E, and Hyde T. Summary of evidence on the administration of multiple injectable vaccines in infants during a single visit: safety, immunogenicity, and vaccine administration practices (prepared for the April 2015 SAGE meeting). Available at http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/5_Summary_of_Evidence_3-25-2015.pdf?ua=1; accessed October 2016.

⁵⁵ Gasparini R, Tregnaghi M, Keshavan P, Ypma E, Han L, Smolenov I. Safety and Immunogenicity of a Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine and Commonly Administered Vaccines After Coadministration. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(1):81–93.

TTCVs 加强剂次与在青春期接种的其它疫苗（如 HPV 和脑膜炎双球菌结合疫苗）联合接种⁵⁶。此外，因为全细胞百日咳疫苗组分的佐剂性质，已证实与全细胞百日咳疫苗的联合接种能增强对白喉和破伤风类毒素的血清学应答⁴。

既往接种疫苗的影响

已经开发了几种以 TT 作为载体蛋白的多糖-蛋白质结合疫苗。与单独接种 DT 疫苗相比，同时接种 DT 和 Hib 荚膜多糖 TT 结合（PRP-T）疫苗能诱导产生同等或更高的破伤风抗体应答。虽然 PRP-T 和 DT 诱导的破伤风抗体水平均高于所提出的保护阈值（0.01IU/ml），但与 DT 相比，PRP-T 的抗体应答较低。因此，PRP-T 疫苗不能替代 TTCVs⁴。此外，菲律宾和英国的数据表明含有 TT 作为载体蛋白的联合疫苗可增强破伤风抗体反应，可以作为加强剂次接种²⁹。

研究发现生活在几个非洲国家和印度的既往接种过破伤风疫苗的 12 月龄至 35 岁个体中，脑膜炎球菌 A 荚膜多糖（polysaccharide, PsA）与 TT 结合（PsA-TT）能显著增强其破伤风抗体水平。一项研究以使用单剂量 TT 的 18-25 岁成年人作为对照，结果显示，PsA-TT 和 TT 组间的抗体应答没有显著性差异。尽管 PsA-TT 疫苗不能替代 TT 疫苗，但可以确定的是它们在脑膜炎易流行国家（如非洲脑膜炎带）的使用可以为 TT 额外加强剂次带来附加收益⁵⁷。

已发表的研究表明，既往破伤风-白喉疫苗接种可以增强或抑制对肺炎链球菌或脑膜炎球菌结合疫苗的免疫应答，这种现象称为载体诱导的表位抑制^{4,29}。当儿童在接种脑膜炎球菌 C-TT 结合疫苗前一个月接种过 DT 或者 Td 疫苗时，观察到其对结合疫苗的免疫应答降低（尽管抗体水平仍高于保护阈值）。成人在接种 PCV13 之前 3-4 周接种 Tdap 也显著降低了针对 13 种肺炎链球菌血清型中的 6 种血清型的抗体应答（尽管抗体水平仍高于保护阈值）^{58,59}。

母源性抗体也可干扰婴幼儿使用以下疫苗进行基础免疫时的应答反应：母亲所接种的同种疫苗抗原，以及与白喉类毒素变体（CRM）或 TT 结合的疫苗抗原⁶⁰。最新一项研究也表明⁶¹，虽然增强应答反应的免疫机制仍不清楚，但母亲进行 TT 免疫接种确实

⁵⁶ Schilling A, Parra MM, Gutierrez M, Restrepo J, Ucros S, Herrera T, et al. Co-administration of a 9-valent Human Papillomavirus Vaccine with Meningococcal and Tdap Vaccines. *Pediatrics*. 2015;136(3):e563–572.

⁵⁷ Borrow R, Tang Y, Yakubu A, Kulkarni PS, LaForce FM. MenAfriVac as an Antitetanus Vaccine. *Clin Infect Dis*. 2015;61 (Suppl 5):S570-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26553690>

⁵⁸ Borrow R., and Balmer P.: The immunologic basis for immunization: module 15: meningococcal disease. Geneva: World Health Organization, 2010. Available at http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44376/1/9789241599849_eng.pdf.

⁵⁹ Tashani M, Alfelali M, Barasheed O, Alqahtani AS, Heron L, Wong M, et al. Effect of Tdap when administered before, with or after the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (coadministered with the quadrivalent meningococcal conjugate vaccine) in adults: A randomised controlled trial. *Vaccine*. 2016;34(48):5929–5937.

⁶⁰ Niewiesk S. Maternal antibodies: clinical significance, mechanism of interference with immune responses, and possible vaccination strategies. *Front Immunol*. 2014;5:446.

⁶¹ Ladhani SN, Andrews NJ, Southern J, Jones CE, Amirthalingam G, Waight PA, et al. Antibody responses after

可以增强婴幼儿对 TT 和以 TT 作为载体蛋白的结合疫苗的应答反应。母亲接种 Tdap/IPV 可增强婴幼儿基础免疫后对 TT 和 TT-结合疫苗（Hib，脑膜炎球菌 C）的免疫应答。相反，与母亲在怀孕期间没有接种含破伤风-白喉疫苗的历史队列相比，接种过上述疫苗的母亲其婴幼儿体内白喉和 CRM-结合疫苗（PCV13，脑膜炎球菌 C）的抗体显著降低（尽管大多数婴儿基础免疫后达到保护性抗体水平）。对于脑膜炎球菌 C-CRM 而言，免疫前白喉抗体和免疫后应答反应之间的负相关很明显；但对于 PCV13 血清型而言，此关联不明显，表明潜在机制存在不同。

成本效果

在常规产前检查和补充免疫活动（Supplemental immunization activities, SIAs）中进行 TTCVs 接种以预防新生儿破伤风非常具有成本效果⁴。2016 年，Td-10 剂次、TT-10 剂次和 TT-20 剂次疫苗制剂每剂的加权平均价格估计分别为 0.12、0.10 和 0.07 美元⁶²。UNICEF 估计，2016 年后，每个妇女与分娩相关而进行的 3 轮 SIAs 中接种破伤风疫苗（3 剂次）将花费 3 美元。这个价格考虑了疫苗和注射器、清洁分娩及促进活动、疫苗接种卡和操作成本⁶³。

在撒哈拉以南非洲，母亲接种 TT 是一种具有成本效果的常规产前干预措施（增量成本效果比为 22 美元/避免一个伤残调整生命年[disability adjusted life year, DALY]）⁶⁴。巴基斯坦的成本效果研究⁶⁵也报告了，在疾病负担较高的地区，3 轮 SIAs 具有成本效果（每避免 1 例死亡多花费 117 美元，每避免 1 个 DALY 多花费 3.61 美元）。如果 TTCV 常规免疫覆盖率较高或在此 SIAs 活动后，常规接种率有了提高，那么 SIAs 的成本效果会更显著（DTP3 覆盖率为 80%时，每避免 1 个 DALY 多花费 2.65 美元）。这些结果凸显了增加常规免疫覆盖率以消除 MNT，并在实现消除后维持更广泛破伤风预防的重要性。

2009 年，美国一项关于儿童常规免疫计划疫苗的经济影响分析⁶⁶显示，每一例非新生儿破伤风病例每次住院治疗的花费估计为 90 635 美元。据估计，通过常规免疫给一个出生队列接种 DTP 疫苗，可以预防 169 例破伤风病例和 25 例死亡。一个出生队列节省的直接成本和社会总成本估计分别为 1200 万美元和 4500 万美元。

primary immunization in infants born to women receiving a pertussis-containing vaccine during pregnancy: single arm observational study with a historical comparator. *Clin Infect Dis*. 2015;61(11):1637–1644.

⁶² UNICEF Supply Division. Vaccine Price Data. Available at https://www.unicef.org/supply/index_57476.html; accessed December 2016.

⁶³ “Maternal and Neonatal Tetanus Elimination (MNTE) Funding.” Presented by Flint Zulu, UNICEF, 30 November 2016 at the MNTE Stakeholders Meeting, UNICEF New York.

⁶⁴ Adam T, Lim SS, Mehta S, Bhutta ZA, Fogstad H, Mathai M, et al. Cost effectiveness analysis of strategies for maternal and neonatal health in developing countries. *BMJ*. 2005;331(7525):1107.

⁶⁵ Griffiths UK, Wolfson LJ, Quddus A, Younus M, Hafiz RA. Incremental cost-effectiveness of supplementary immunization activities to prevent neonatal tetanus in Pakistan. *Bull World Hlth Org*. 2004;82(9):643.

⁶⁶ Zhou F, Shefer A, Wenger J, Messonnier M, Wang LY, Lopez A, et al. Economic Evaluation of the Routine Childhood Immunization Program in the United States, 2009. *Pediatrics*.2014;133(4):577–585.

WHO 立场

破伤风疫苗接种的目标包括：(1)在全球范围内消除 MNT；(2)通过儿童常规免疫，实现并维持 6 剂次 TTCV（3 剂次基础免疫加 3 剂次加强免疫）的高覆盖率，以保证在全人群中实现终生保护。以下是针对不同年龄组、不同人群基础和加强免疫程序的最新指导意见。

全球所有儿童都应进行破伤风免疫接种。每个国家都应该致力于实现早期、及时的婴幼儿疫苗接种（从 6 周龄开始），并保证在青少年之前完成 3 剂次基础免疫和 3 剂次加强免疫的高覆盖率⁶⁷。在还没有实现 MNTE 的国家，以及 MNT 仍然是公共卫生问题的地区，应该特别注意确保育龄妇女的免疫接种。然而，一旦实现儿童和青少年 6 剂次破伤风免疫程序的高覆盖率，将可保护未来的育龄妇女队列直至其生育年龄及之后。

不管破伤风消除状态或国家免疫规划的实施情况，作为确保保护新生儿的最低策略，所有孕妇在第一次产前保健时都应回顾破伤风疫苗接种史，任何漏种剂次都应在此次和后续产前保健中补种（视情况而定）。

应确保准确记录 TTCV 接种剂次并长期保留记录文件，以便能核查破伤风疫苗接种史。

对于全年龄段和男女双方而言，其他破伤风预防控制措施也是必要的：包括针对伤口清洁护理，以及遵从依据 WHO 指南所制订的标准手术方案的重要性开展个人和社区教育。

儿童基础免疫和加强免疫

推荐 3 剂次 TTCV 基础免疫：第 1 剂次从 6 周龄开始接种；后续剂次应至少间隔 4 周；如果可能的话，基础免疫的第 3 剂次应该在 6 月龄内完成。如果基础免疫开始或完成时间延迟，则应尽早补充漏种剂次，剂次之间至少间隔 4 周。3 剂次基础免疫是建立破伤风终生免疫的基础。鉴于许多国家历史上破伤风疫苗的低覆盖率，针对在婴儿期错过基础免疫的儿童，应在其任何年龄，充分抓住补种机会。

免疫规划项目应保证提供 3 剂次 TTCV 加强免疫，即共 6 剂次，最好是在童年接种且在青春期前完成，从而获得贯穿青春期和成年期的免疫保护。3 剂次 TTCV 加强免疫应该分别在 12-23 月龄、4-7 岁和 9-15 岁接种。理想情况下，加强免疫剂次间应该至少间隔 4 年¹。

国家疫苗接种程序可以在上述特定的年龄范围内调整，以使免疫规划项目能够根据当地流行病学、免疫规划目标、任何特异的项目实施问题来制定免疫规划程序，并更好地将破伤风疫苗接种与其他疫苗（特别是百日咳和白喉）的接种要求相匹配，增加与儿

⁶⁷ Evidence-to-recommendation table for tetanus vaccine. Available at: http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/tetanus/en/; accessed November 2016.

童接触的机会。破伤风疫苗接种时机可以选在生命第二年 PCV 2+1 免疫接种、MCV 第 2 剂次和含 A 群脑膜炎球菌疫苗接种时，还可以选在青春期前和青春期接触时（包括 HPV 免疫接种时）。

随着全球男孩和女孩入学比例逐步升高，针对学龄儿童的免疫规划项目越来越重要。这与 TTCV 加强免疫尤其相关，在小学入学年龄阶段接种第 2 剂次加强免疫，小学结束或中学刚开始的重合阶段接种第 3 剂次加强免疫。与教育部合作决定哪些年级和年龄组应该接种破伤风疫苗时，应当考虑入学率。入学时的疫苗接种情况筛查也可提供有效的机制对任何漏种剂次进行补充接种，降低学校里疫苗可预防疾病的暴发风险。基于学校的疫苗接种方式可能需与儿童和青少年中其他重要的卫生干预措施联系起来。

青少年和成人补充免疫程序

血清学调查数据显示，在缺少加强免疫的情况下，随着年龄增加血清学保护作用下降，由此表明需要同时对男性和女性进行加强免疫以提供终生保护。应该抓住机会，为那些在儿童期未接种疫苗或未完全接种疫苗的人提供或完成 TTVC 全程接种。

机会性补充接种可包括接种其他疫苗时（例如为少女接种 HPV 疫苗）进行 TTCV 接种，或在军队常规入伍检查时。

另一个补充接种机会是为青少年和成年男性提供 VMMC 服务的国家。可在传统外科男性包皮环切术时或之前（这取决于国家具体情况）接种 1 剂次 TTCV。还有一个机会是在男性包皮环切术后的随访过程中。如果补充剂次为接种的第 3 剂次 TTCV，则应在第 2 和第 3 剂次间应至少间隔 6 个月，并且可能涉及到转诊到医疗机构进行疫苗接种。应向个人提供疫苗接种记录/卡并教育其妥善保存。只有就诊者在放置设备前，已接种 TTCV 且能提供完全保护时，才能使用弹性箍圈式环切术。因为与传统手术相比，使用该方法感染破伤风的风险更大。对于既往未免疫接种者，应当至少间隔 4 周接种 2 剂次 TTCV，第 2 剂次应在放置装置前至少 2 周接种；或如果就诊者已有文件证明其在婴幼儿期接种过 3 剂次，或在青春期或成年期接种过 1 剂次，应在装置放置前至少 2 周接种 1 剂次加强免疫。

如果是在青春期或成年期开始接种破伤风疫苗，则需以适当间隔总共接种 5 剂次以获得终生保护。

孕妇疫苗接种

如果母亲在儿童期接种了 6 剂次 TTCV，或首次接种是在育龄期前的青少年/成人期（通过卡片、免疫接种登记和/或接种史记载）且总共接种了 5 剂次，那么该孕妇及其新生儿能够预防生育相关破伤风。为了确定当前妊娠期是否需要接种 1 剂次 TTCV，应验证疫苗接种史。

在 MNT 仍然是公共卫生问题的国家，对于未能获得既往破伤风疫苗接种可靠信息的孕妇，应至少接种 2 剂次 TTCV，优选 Td，两剂次间至少间隔 4 周，并且第 2 剂次至少在分娩 2 周前接种。为了确保保护期至少达到 5 年，应至少在 6 个月后接种第 3 剂次。第 4 和第 5 剂次应至少间隔 1 年接种，或在下次怀孕时接种，以确保终生保护。

儿童期仅接种 3 剂次 TTCV 而未进行加强免疫的孕妇应在孕期尽早接种两剂次 TTCV，两剂次至少间隔 4 周并且第 2 剂次至少在分娩 2 周前接种。虽然 1 剂次加强免疫可使抗体迅速增加，但对于在婴幼儿期仅接受 3 剂次基础免疫的妇女而言，1 剂次加强免疫 15 年后，其体内的破伤风特异性抗体水平与未进行基础免疫的个体类似。因此，推荐此类妇女接种两剂次以确保分娩前总共接种了 5 剂次。在儿童期或成年前接种了 4 剂次 TTCV 的妇女仅需要 1 剂次加强免疫，且应尽快接种。在这两种情况下，为了提供终生保护，需在第 5 剂次免疫后至少间隔一年时间进行第 6 剂次接种。

尚未达到 MNTE 状态的国家（每个地区每千活产儿中新生儿破伤风病例 <1 ），应将“高风险”方法作为消除策略的一部分。这种方法针对高风险地区所有育龄妇女，包括 3 轮疫苗接种活动，以提供 3 剂次 TTCV，而不考虑既往接种状态；第 1 和第 2 剂次至少间隔 4 周，第 2 和第 3 剂次至少间隔 6 月。确保清洁分娩和卫生的脐带护理操作是预防母亲和新生儿破伤风的重要补充活动。

对于有文件证明已接种了为达到完全保护所需所有剂次的妇女（即儿童期接种 6 剂次 TTCV，或在青少年/成人期首次接种且总共接种 5 剂次），孕期不应再接种，以减少局部反应增加的风险。

受伤后的疫苗接种

尽管足够的疫苗接种会针对破伤风提供充分保护，但是如果损伤严重或者患者既往的破伤风免疫史不可靠，除了采取全面伤口处理的其他预防措施外，医生可以注射 1 剂 TTCV，优选 Td。对于尚未接种所有剂次（达到终生保护所需）TTCV 的患者，应尽快完成免疫接种程序。

此外，伤者未完全免疫接种且伤口被污染时，需要使用 TIG（优选人源的）被动免疫来进行预防。TIG 在破伤风病例治疗和预防中是必不可少的，且应在所有国家随时可获得。

联合疫苗的选择

WHO 确认了其更早的建议：从使用单抗原 TT 转变为含有白喉类毒素的联合疫苗（即 DT 或 Td 疫苗）**Error! Bookmark not defined.**。尽管 TT 和 DT/Td 疫苗之间的价格差异微乎其微，但许多国家尚未按上述建议实施。敦促各国和合作伙伴采取行动加快这一转变。虽然有一些证据表明母亲进行 Td 免疫接种具有抑制婴儿后续对白喉疫苗和一些 CRM

结合抗原免疫应答的潜力，但是介导这种抑制作用的免疫机制尚未明确，且其临床和公共卫生意义也未知。没有足够的证据表明该抑制作用影响了白喉高免疫应答的维持。因此，WHO 继续支持使用 Td 进行孕产妇免疫，且持续和改良的监测仍然至关重要。在可及性和接种员能力有限的地区，单一抗原 TT 接种推荐使用 cPAD 注射装置（目前 Td 制剂不能使用），以促进社区工作者对难以接触群体开展免疫接种。

无论男女，为了整个生命过程提供和维持破伤风和白喉免疫，应使用适龄的破伤风和白喉类毒素联合疫苗。对于<7 岁的儿童，可以使用 DTwP 或 DTaP 联合疫苗。对于 4 岁及以上的儿童，可以使用并优先使用 Td。7 岁及以上人群只能使用 Td 联合疫苗。还可获得适龄的包含低剂量白喉抗原的百日咳联合疫苗。

特殊高危人群

TTCVs 可用于免疫抑制者，包括 HIV 感染个体，但此类个体的免疫应答可能低于免疫能力正常者。所有 HIV 感染儿童应按照普通人群疫苗接种建议接种破伤风疫苗。

联合接种

关于 TTCVs 前 3 剂次与其它儿童疫苗联合接种的数据表明，基础免疫或加强免疫时没有干扰对其它任何抗原的免疫应答。所有适龄疫苗，以及符合儿童前期疫苗接种史的疫苗，均可在同一次就诊时联合接种。特别地，TTCV 可以与 HPV、IPV、OPV、PCV、轮状病毒、MCV 和脑膜炎球菌结合疫苗同时接种。

当在特定载体-结合疫苗之前使用载体蛋白时，考虑到潜在的载体诱导的表位特异性抑制，TT-结合疫苗（例如 PRP-T 和 PsA-TT），应当与 TTCVs 同时或其前接种。

当同一次就诊时接种两种或更多疫苗时，应在不同肢体注射。当接种 3 种疫苗时，2 种可以在同一肢体中注射，而第 3 种应在另一肢体中注射。同一肢体的注射应至少相隔 2.5 厘米，以便区分局部反应。有些有效的方法可减轻疫苗接种时的疼痛⁶⁸。

医务人员

医务人员一般不具感染破伤风的特殊风险。他们应该遵循普通人群的疫苗接种建议。

旅行者

旅行者一般不具有感染破伤风的特殊风险。然而，他们应该遵循普通人群的疫苗接种建议，并确保他们在旅行之前接种了破伤风疫苗，以预防受伤时感染破伤风。

⁶⁸ See No. 39, 201, pp. 505–510.

监测

改善国家监测和报告系统，并进行区级数据分析，对于合理规划免疫工作（包括支持 MNTE 的高风险方法）至关重要。由于缺乏全球非新生儿破伤风病例和死亡（包括孕产妇破伤风）的可靠估计数据，需要强调改善监测系统的必要性。

总结表：为了获得针对破伤风的长期保护效果所需的白喉-破伤风-百日咳疫苗（diphtheria-tetanus-pertussis, DTP），白喉-破伤风（diphtheria-tetanus, DT）和破伤风-白喉（tetanus-diphtheria, Td）疫苗接种¹

针对婴幼儿/ 儿童的推荐 免疫程序	DTP	DTP	DTP	DTP	DTP/DT/Td	Td	总剂次
	从6周龄开始, 1岁以前应接种3剂次, 剂次间应至少间隔4周			12-23月龄	4-7岁	9-15岁	6
既往未接种 疫苗的青少年 和成人 (包括孕妇) ²	Td	Td	Td	Td	Td		
	尽早	至少4周后	至少6个月后	至少1年后	至少1年后		5
儿童期接种3 剂次DTP的 孕妇	Td	Td	Td				
	在首次妊娠时尽早接种	至少4周后, 分娩前2周	至少1年后, 或下次妊娠时				6
儿童期接种4 剂次DTP的 孕妇	Td	Td					
	在首次妊娠时尽早接种	至少1年后, 或下次妊娠时					6
高风险地区的 补充免疫 活动(育龄 妇女)	Td	Td	Td	Td	Td		
	第1轮	第2轮, 第1轮后至少4周	第3轮, 第2轮后至少6个月后	至少1年后, 或下次妊娠时	至少1年后, 或下次妊娠时		5

¹ 其他含破伤风的联合疫苗（如五价疫苗）应根据每个国家的免疫程序接种。

² 对于孕妇, 第2剂次应在分娩前至少2周接种。在后续妊娠期也可以提供3-5剂次。