

# 影响成人破伤风患者机械通气 的多因素回归分析

陈羽婷 马慧敏 熊号峰

**【摘要】目的** 探讨成人破伤风患者实施机械通气的危险因素。**方法** 选取首都医科大学附属北京地坛医院于2008年9月至2017年5月收治的48例成人破伤风患者为研究对象, 根据是否实施机械通气分为两组, 即未实施机械通气组15例, 实施机械通气组33例, 回顾性分析患者性别、年龄、发病至就医时间、潜伏期、首发表现、受伤部位、出现吞咽困难、进行院内清创、使用破伤风抗毒素(TAT)、使用破伤风免疫球蛋白(TIG)、抽搐大发作、呼吸困难及自律性不稳定等临床资料。**结果** 卡方检验显示性别、年龄、发病至就医时间、潜伏期、首发表现、受伤部位、吞咽困难、进行院内清创、使用TAT、使用TIG与实施机械通气无显著相关性, 差异无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ )。出现抽搐大发作、呼吸困难、自律性不稳定与实施机械通气显著相关( $\chi^2 = 13.191$ 、 $P < 0.001$ ;  $\chi^2 = 18.960$ 、 $P < 0.001$ ;  $\chi^2 = 7.884$ 、 $P = 0.005$ ), 差异均具有统计学意义。对以上3个因素进行多因素回归分析, 结果显示抽搐、呼吸困难和自律性不稳定均为影响机械通气的危险因素,  $OR$  (95% $CI$ ) 分别为18.109 (2.114~155.141,  $P = 0.008$ )、13.781 (1.822~104.26,  $P = 0.011$ )、18.400 (1.234~274.305,  $P = 0.035$ )。**结论** 成人破伤风患者若出现抽搐、呼吸困难、自律性不稳定, 应该对其实施机械通气。

**【关键词】** 成人; 破伤风; 机械通气; Logistics回归分析

**Multivariable regression analysis of mechanical ventilation implementation in adult patients with tetanus** Chen Yuting, Ma Huimin, Xiong Haofeng. Intensive Care Unit, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: Xiong Haofeng, Email: xionghaofeng@ccmu.edu.cn

**【Abstract】Objective** To identify the risk factors of mechanical ventilation implementation in adult patients with tetanus. **Methods** Total of 48 adult cases with tetanus were enrolled in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University from September 2008 to May 2017. The patients were divided into two groups, including 33 patients with mechanical ventilation and 15 patients without mechanical ventilation. Gender, age, onset to treatment time, incubation period, initial performance, injury site, the symptom of dysphagia, debridement in the hospital, use of tetanus antitoxin (TAT), use of tetanus immunoglobulin (TIG), onset of convulsions, the symptom of dyspnoea and spontaneous respiratory rhythm instability were analyzed, retrospectively. **Results** The chi-square test showed that gender, age, onset to treatment time, incubation period, initial performance, injury site, the symptom of dysphagia, debridement in the hospital, use of TAT or TIG had no relationship with mechanical ventilation implementation, without significant difference (all  $P > 0.05$ ). However, the symptom of dyspnoea, spontaneous respiratory rhythm instability was significantly associated with mechanical ventilation implementation ( $\chi^2 = 13.191$ ,  $P < 0.001$ ;  $\chi^2 = 18.960$ ,  $P < 0.001$ ;  $\chi^2 = 7.884$ ,  $P = 0.005$ ), with significant differences. Multivariate regression analysis of the above three factors showed that the onset of convulsions, the symptom of dyspnea, and spontaneous respiratory rhythm instability were the risk factors of mechanical ventilation,  $OR$  (95% $CI$ ) were 18.109 (2.114-155.141,  $P = 0.008$ ), 13.781 (1.822-104.26,  $P = 0.011$ ) and 18.400 (1.234-274.305,  $P = 0.035$ ), respectively. **Conclusions** If the patient with tetanus had convulsions, the symptom of dyspnea, and spontaneous respiratory rhythm instability, with indicated that the patient should be mechanically ventilated.

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2018.04.004

基金项目: 北京市医院管理局重点医学专业发展计划-扬帆计划-感染性疾病重症医学 (No. ZYLX201827)

作者单位: 100015 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院重症医学科

通信作者: 熊号峰, xionghaofeng@ccmu.edu.cn

【Key words】 Adult; Tetanus; Ventilator; Logistics regression analysis

破伤风是由破伤风杆菌引起的以肌肉痉挛为主要表现的一种侵犯神经系统的感染性疾病<sup>[1]</sup>。发达国家中,随着儿童破伤风疫苗的普遍接种,破伤风发病率急剧下降<sup>[2]</sup>。2001年至2008年,美国疾病预防控制中心报告233例破伤风,年均发病率为0.10例/百万例,≥65岁以上者为0.23例/百万例<sup>[3]</sup>。2001年至2014年间,英格兰破伤风平均年发病率为0.13例/百万例<sup>[4]</sup>。而发展中国家,特别是亚洲及非洲地区,因缺乏适当的接种及免疫,破伤风仍然严重威胁人类健康<sup>[2, 5]</sup>,病死率为38%~46%。有些无重症监护条件的地区,病死率可高达65%~70%<sup>[6]</sup>。成人破伤风可防、可治愈,早期进行正确诊断和及时处理,预防抽搐大发作导致的缺血缺氧性脑病是救治的关键因素。因破伤风患者发病初期,常无明显肺部感染及呼吸功能衰竭,抽搐发作间期呼吸节律和频率正常,不存在氧合和通气障碍。这种情况下若根据我国现行机械通气临床应用指南推荐的机械通气时机进行气管插管,往往不能及时预防患者发生缺氧的风险<sup>[7]</sup>。故本文对首都医科大学附属北京地坛医院于2008年9月至2017年5月收治的48例成人破伤风患者进行多因素分析,分析影响呼吸机使用的危险因素,及时实施机械通气,旨在早期识别危险因素,现报道如下。

## 资料与方法

### 一、破伤风诊断及分型标准

入组病例均按照《实用内科学》中的破伤风诊断标准及分型<sup>[8]</sup>。破伤风诊断主要依据外伤史及典型临床表现,如张口困难、肌肉痉挛、板状腹、角弓反张等。破伤风可分为轻、中、重三型。轻型:潜伏期10 d以上,症状于4~7 d内逐渐发展,每日肌痉挛发作不超过3次。牙关紧闭及肌强直均较轻,无吞咽困难。中型:潜伏期7~10 d,症状于3~6 d内较快的发展至高峰,有明显牙关紧闭、吞咽困难和全身肌肉强直性痉挛,后者频繁(3次/d以上)而剧烈。重型:潜伏期短于7 d,症状于3 d内即发展至高峰,本型与中型的主要区别在于是否伴有呼吸困难,另外可有窒息、高热及交感神经功能亢进如多汗、肢端发冷、血压升高、心动过速、阵发性早搏等。肌痉挛发作频繁,每分钟发作1次或呈持续状态,且于发病后24~48 h内可发生。

### 二、研究对象

首都医科大学附属北京地坛医院自2008年9月至2017年5月收治48例成人破伤风患者为研究对象。在进行文献回顾、观察临床实际情况的基础上,经讨论分析,将可能影响实施机械通气的性别、年龄、抽搐、吞咽困难、呼吸困难、出现自律性不稳定、院内清创、使用破伤风抗毒素(tetanus antitoxin, TAT)、使用破伤风免疫球蛋白(tetanus immunoglobulin, TIG)、发病至就医时间、潜伏期、首发表现、受伤部位13个因素录入资料提取表,资料提取表中的各项因素进行量化,按照是否采用机械通气治疗分组,建立数据库。

### 三、统计学处理

对本研究所有数据采用SPSS 22.0软件进行统计分析。先将各因素进行单因素分析中,实施机械通气组与未实施机械通气组患者中,性别、年龄、出现抽搐、出现吞咽困难、出现呼吸困难、出现自律性不稳定、院内清创、使用TAT、使用TIG、发病至就医时间、潜伏期、首发表现、受伤部位均为计数资料,统计分析采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率检验。采用二分类Logistic回归分析对有统计学意义的单因素进行多因素分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、成人破伤风患者机械通气影响因素的卡方检验

患者性别、年龄、发病至就医时间、潜伏期、首发表现、受伤部位、出现吞咽困难、进行院内清创、使用TAT、使用TIG与实施机械通气无明显相关性( $P$ 均 $> 0.05$ ),而出现抽搐( $\chi^2 = 13.191$ 、 $P < 0.001$ ),呼吸困难( $\chi^2 = 18.960$ 、 $P < 0.001$ ),自律性不稳定( $\chi^2 = 7.884$ 、 $P = 0.005$ )与实施机械通气有显著相关性,见表1。

### 二、成人破伤风患者机械通气影响因素的多因素分析

将具有统计学差异的因素采用二分类Logistic回归检验进行多因素分析,出现抽搐、呼吸困难、自律性不稳定皆为实施机械通气的危险因素( $P$ 均 $< 0.05$ ),见表2。回归模型检验中(Omnibus检验),以 $P < 0.001$ 表示回归方程有统计学意义;回归模型Nagelkerke决定系数 $R^2 = 0.707$ ,总判对率为87.5%。

表1 各观察指标对机械通气的影响 [例 (%)]

观察指标	机械通气		$\chi^2$ 值	P值
	否	是		
性别			0.155	0.693
男	12 (25.0)	23 (47.9)		
女	3 (6.3)	10 (20.8)		
年龄 (岁)			0.356	0.551
18~59	10 (20.8)	19 (39.6)		
≥ 60	5 (10.4)	14 (29.2)		
发病至就医时间 (d)			4.876	0.075
0~3	5 (10.4)	20 (41.7)		
4~7	5 (10.4)	10 (20.8)		
≥ 8	5 (10.4)	3 (6.3)		
潜伏期 (d)			3.167	0.238
0~6	6 (14.3)	14 (33.3)		
7~10	1 (2.4)	7 (16.7)		
≥ 11	7 (16.7)	7 (16.7)		
首发表现			0.500	0.851
张口困难	12 (25.0)	27 (56.3)		
吞咽困难	2 (4.2)	3 (6.3)		
肌肉痉挛	1 (2.1)	3 (6.3)		
受伤部位			2.213	0.544
头颈躯干	0 (0.0)	4 (9.8)		
上肢	5 (12.2)	12 (29.3)		
下肢	8 (19.5)	12 (29.3)		
抽搐			13.191	< 0.001
是	3 (6.3)	25 (52.1)		
否	12 (25.0)	8 (16.7)		
吞咽困难			3.316	0.069
是	9 (18.8)	29 (60.4)		
否	6 (12.5)	4 (8.3)		
呼吸困难			18.960	< 0.001
是	3 (6.3)	28 (58.3)		
否	12 (25.0)	5 (10.4)		
自律性不稳定			7.884	0.005
是	1 (2.1)	16 (33.3)		
否	14 (29.2)	17 (35.4)		
院内清创			0.458	0.499
是	7 (14.6)	12 (25.0)		
否	8 (16.7)	21 (43.8)		
使用TAT			0.041	0.839
是	10 (20.8)	21 (43.8)		
否	5 (10.4)	12 (25.0)		
使用TIG			0.636	0.425
是	12 (25.0)	21 (43.8)		
否	3 (6.3)	12 (25.0)		

表2 各因素对机械通气的多因素 Logistic 回归分析

影响因素	回归系数	标准误	Wald 值	自由度	P值	OR值	95%CI
抽搐	2.896	1.096	6.985	1	0.008	18.109	2.114~155.141
呼吸困难	2.623	1.032	6.456	1	0.011	13.781	1.822~104.260
自律性不稳定	2.912	1.379	4.463	1	0.035	18.400	1.234~274.305

## 讨 论

本研究对破伤风患者13个观察指标进行卡方检验, 出现抽搐、呼吸困难、自律性不稳定与实施机械通气有显著相关, 经多因素分析也证实以上3个因素是影响呼吸机使用的危险因素。

预防抽搐大发作导致的缺血缺氧性脑病是救治成功、减少并发症的关键因素。抽搐大发作时, 患者主要表现为全身抽搐, 角弓反张, 腹肌强直, 肌痉挛发作频繁, 每数分钟发作一次或呈持续状态。这类患者随时存在气道痉挛的风险, 建议在重症监护室治疗, 可减少全身持续痉挛导致窒息时抢救的风险, 减少并发症发生, 与国外推荐一致<sup>[9]</sup>。

控制抽搐是除早期、及时实施机械通气, 还要注意安置患者, 控制房间内的光线或噪音, 以避免引起肌肉痉挛。其次, 合理使用镇静剂及神经肌肉阻滞剂等药物。苯二氮卓类药物已被广泛用于控制痉挛发作, 同时具有镇静作用。地西洋是临床上治疗破伤风的首选药物, 通常从小剂量开始, 根据患者的症状调节用量, 但因其半衰期较长, 停药后神志恢复时间长, 影响病情观察和后期呼吸机的脱离, 目前于临床中已逐渐减少使用。咪达唑仑与丙泊酚是重症监护病房常用的镇静药物, 在重症患者中已得到广泛使用, 可达到理想的镇静深度, 效果肯定, 又能减轻不良反应、减少治疗费用<sup>[10]</sup>。国外研究证实硫酸镁可有效控制重症破伤风肌肉僵直和抽搐, 并可减少镇静剂使用<sup>[11-13]</sup>。当镇静剂仍不能有效控制肌肉痉挛发作时, 可早期短疗程使用肌松剂<sup>[11]</sup>。

近年来, 国外有关硫酸镁治疗破伤风的报道增多, 硫酸镁作为突触前神经肌肉阻滞剂, 阻断儿茶酚胺从神经释放, 并降低受体对儿茶酚胺的反应性。其在临床中可用于管理自主神经功能障碍, 亦可作为控制痉挛的辅助治疗<sup>[14-16]</sup>, 因此, 一致认为硫酸镁具有控制抽搐和自律性不稳定的双重效应。越南一项随机双盲试验, 研究对象为256例严重破伤风住院患者, 目的是对照硫酸镁输注与应用安慰剂两组的自主神经功能障碍差异<sup>[17]</sup>。结果表明输注硫酸镁显著降低其他药物控制肌肉痉挛的需求, 并且硫酸镁治疗组较安慰剂组需要维拉帕

米控制心血管不稳定性的剂量低4.7倍(95%CI: 1.4~15.9)。但硫酸镁输注并未减少机械通气的需要。另一项荟萃分析显示<sup>[18]</sup>, 硫酸镁不降低病死率, 其对ICU住院或住院时间的影响尚不清楚。

部分破伤风患者可表现为明显的呼吸困难, 重者出现鼻翼扇动、端坐呼吸、紫绀, 并伴有呼吸频率和深度的改变。主要原因可能是患者呼吸肌受累出现强直性收缩, 或者气道痉挛后狭窄引起, 如果不能及时的实施机械通气, 改善患者缺氧状态, 患者很快会出现呼吸肌疲劳, 且因严重的缺氧和二氧化碳潴留而出现多器官功能受损, 导致机械通气的疗效显著降低。另外, 此类患者往往可继续发展为抽搐大发作, 而引起严重并发症, 增加致残率及延长平均住院日。

重症破伤风自律性不稳定表现为一组特异性的临床综合征, 包括持续但不稳定的高血压和心动过速、心动过速与低血压和心动过缓交替出现、多汗、通气过度、血清和尿液中儿茶酚胺浓度升高<sup>[19]</sup>, 是导致并发症和死亡的重要因素<sup>[11, 20-21]</sup>。临床工作中常对其重视不足, 忽视其引起的血流动力学不稳定、心跳呼吸骤停等危害, 控制高血压和心动过速时推荐短效 $\beta$ -肾上腺能受体阻滞剂, 如艾司洛尔。此外, 抗肾上腺能药物也可稳定心血管系统。吗啡与芬太尼有稳定心血管系统的作用, 可减少交感神经活动和组胺的释放, 重症患者可以使用<sup>[19, 21]</sup>。

笔者建议一旦破伤风患者出现抽搐、呼吸困难及自律性不稳定, 应及早预防性保护性气管插管。由于破伤风病程在发病后2周才达高峰期, 平均呼吸机支持时间超过2周, 易继发肺部感染, 常在气管插管后即考虑择期气管切开。出于社会观念及家属意愿问题, 对老年患者常延长至2周后才考虑进行气管切开。

破伤风是一种可以预防, 能彻底治愈的疾病。破伤风患者一经诊断后, 需要立即采取及时处理, 采取综合治疗, 包括清理创口、局部拮抗破伤风毒素、控制肌肉痉挛、保护气道、预防和治疗呼吸机相关性肺炎、营养支持等措施后, 大部分患者痊愈出院, 较少遗留后遗症。

#### 参 考 文 献

[1] 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[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*,2013,62(7):131-135.

[2] Singh P, Seth A. Tetanus--A tale of 50 years[J]. *Indian Pediatr*, 2015,52(10):881-882.

[3] Centers for Disease Control and Prevention. Tetanus surveillance--United States, 2001-2008[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*,2011,60(12):365-369.

[4] Collins S, Amirthalingam G, Beeching NJ, et al. Current epidemiology of tetanus in England, 2001-2014[J]. *Epidemiol Infect*,2016,144(16):1-11.

[5] Derbie A, Amdu A, Alamneh A, et al. Clinical profile of tetanus patients attended at Felege Hiwot Referral Hospital, Northwest Ethiopia: a retrospective cross sectional study[J]. *Springerplus*,2016,5(1):892-896.

[6] Tosun S, Batirel A, Oluk AI, et al. Tetanus in adults: results of the multicenter ID-IRI study[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*,2017;36(8):1455-1462.

[7] 中华医学会重症医学分会. 机械通气临床应用指南(2006)[J]. *中华危重病急救医学*,2007,19(2):65-72.

[8] 陈灏珠主编. 实用内科学[G]. 12版. 北京: 人民卫生出版社,2005:590-593.

[9] Nobrega MV, Reis RC, Aguiar IC, 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.

[10] 赖军华, 李敏. 咪唑安定和丙泊酚对机械通气患者镇静-遗忘作用[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*,2012,26(6):590-592.

[11] Rodrigo C, Fernando D, Rajapakse S. Pharmacological management of tetanus: an evidence-based review[J]. *Crit Care*,2014,18(2):217-226.

[12] Mathew PJ, Samra T, Wig J. Magnesium sulphate for treatment of tetanus in adults[J]. *Anaesth Intensive Care*,2010,38(1):185-189.

[13] Karanikolas M, Velissaris D, Marangos M, et al. Prolonged high-dose intravenous magnesium therapy for severe tetanus in the intensive care unit: a case series[J]. *J Med Case Rep*,2010,4(1):100-104.

[14] Ramadurg U, Vidler M, Charanthimath U, et al. Community health worker knowledge and management of pre-eclampsia in rural Karnataka State, India[J]. *Reprod Health*,2016,13(Suppl 2):113-120.

[15] Wangmo KP, Teng M, Henker R, et al. Survival of a patient with tetanus in Bhutan using a magnesium infusion managed only by clinical signs[J]. *Wilderness Environ Med*,2014,25(2):194-197.

[16] Pokharel K, Tripathi M, Bhattarai B, et al. Large versus small dose magnesium sulfate infusion in Tetanus[J]. *JNMA J Nepal Med Assoc*,2014,52(194):796-801.

[17] Thwaites CL, Yen LM, Loan HT, et al. Magnesium sulphate for treatment of severe tetanus: a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2006,368(9545):1436-1443.

[18] Rodrigo C, Samarakoon L, Fernando SD, et al. A meta-analysis of magnesium for tetanus[J]. *Anaesthesia*,2012,67(12):1370-1374.

[19] 张文敏, 赵炳朕, 李书敏. 重症破伤风自律性不稳定致心跳, 呼吸骤停1例报告[J]. *吉林医学*,2013,34(12):2395.

[20] Miya K, Shimojo N, Koyama Y, et al. Efficacy of concomitant use of dexmedetomidine and propofol in tetanus[J]. *Am J Emerg Med*,2015,33(12):1843-1848.

[21] Govindaraj GM, Riyaz A. Current practice in the management of tetanus[J]. *Crit Care*,2014,18(3):145-146.

(收稿日期: 2017-12-25)

(本文编辑: 孙荣华)

陈羽婷, 马慧敏, 熊号峰. 影响成人破伤风患者机械通气的多因素回归分析[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2018,12(4):330-333.