

连续静脉输注硫酸镁在成人重症破伤风治疗中的作用

方 军, 邵永胜, 张应天

(江汉大学 附属医院普外科, 湖北 武汉 430015)

摘要:目的: 探讨连续静脉输注硫酸镁治疗成人重症破伤风的有效性和安全性。方法: 回顾性分析江汉大学附属医院普外科2000年5月至2010年8月收治的重症破伤风患者共52例, 其中使用硫酸镁组27例, 未使用硫酸镁组25例。结果: 死亡2例, 其余50例全部治愈, 使用硫酸镁组, 镇静剂用量减少、机械通气使用率降低、并发症减少、平均总体费用降低, 两组比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 平均住院时间两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 硫酸镁可有效控制重症破伤风患者的临床症状, 并减少其他镇静剂用量, 减少机械通气使用, 简化护理程序, 并发症少, 总体费用低且给药方便。

关键词: 成人; 重症破伤风; 硫酸镁

中图分类号: R633.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-0143(2013)02-0092-05

当今世界,重症破伤风仍导致高死亡率,其治疗需要良好的重症监护条件和水平,然而很多基层医院很难达到。且长时间大剂量使用镇静剂、肌松剂及机械通气,不仅费用昂贵,还可发生呼吸机相关性肺炎(VAP)、深静脉血栓形成(DVT)等并发症致死。纵观近年来国内文献,有关重症破伤风治疗报道甚少,表明对此不够重视,且国内外教材及外科专著在破伤风治疗上并不能反映现代治疗的要点,与国外在重症破伤风上的治疗措施相比相距甚远。硫酸镁常作为一种抗惊厥剂和血管舒张剂用于治疗妇产科妊娠性高血压,根据 C. L. Thwaites 等^[1]的 RCT 研究报告,笔者将其应用到重症破伤风患者的临床治疗中,获得很好的效果,与过去治疗方法相比具有明显优势,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

根据 Ablett 分级标准^[2],江汉大学附属医院普外科从2000年5月至2010年8月共收治重症破伤风(Ablett III/IV级)52例,其中男33例,女19例,年龄27~77岁,平均(52±14.86)岁。

1.2 病例分组

所有病例分为两组,2007年5月以前病例为未使用硫酸镁组,共25例;其后为使用硫酸镁组,共27例。

两组患者年龄、性别、体重、疾病潜伏期、受伤部位、疾病严重程度等一般资料比较无明显差异,具有可比性,详见表1。

表1 两组患者一般资料比较

组别	例数	男/女	平均年龄/岁	平均体重/kg	平均潜伏期/d	受伤部位/n(%)		疾病严重程度/n(%)	
						上肢	下肢	Ablett III级	Ablett IV级
未使用硫酸镁组	25	16/9	51.56±11.19	58.56±7.87	8.56±2.67	10(40.0)	15(60.0)	16(64.0)	9(36.0)
使用硫酸镁组	27	17/10	50.30±12.32	60.96±6.36	8.78±2.88	9(33.3)	18(62.9)	17(62.9)	10(37.0)
P值			>0.05	>0.05	>0.05	>0.05		>0.05	

1.3 治疗方法

1.3.1 去除传染源阻止毒素进一步释放 所有患者均被安置在隔离病房,首先常规行气管切开充

分吸痰保持呼吸道通畅,对确定的伤口进行彻底清创,并静脉应用甲硝唑。

1.3.2 中和中枢神经系统以外机体内游离毒素

收稿日期: 2013-02-18

作者简介: 方 军(1980—),男,主治医师,研究方向:胃肠外科。

应用人破伤风免疫球蛋白(TIG)3 000 IU作深部肌肉注射(分多部位注射)以中和机体内游离毒素。

1.3.3 将已经与中枢神经系统结合毒素所产生的效应降低到最小 未使用硫酸镁组:将镇静药安定和氯丙嗪均以4 mg/h起以微量泵经静脉连续输注以控制全身性肌肉强直和抽搐,并根据抽搐控制情况动态调整用量,如抽搐频繁致呼吸困难或因镇静剂过量(最大用量,安定:300 mg/d;氯丙嗪:300 mg/d)致呼吸抑制则加用肌松剂(万可松)并辅助机械通气(模式为SIMV或PEEP)。

使用硫酸镁组:安定和氯丙嗪分别以0~2 mg/h和1~2 mg/h起始,25%硫酸镁以微量泵经静脉连续输注。硫酸镁用法如下:首剂,硫酸镁5 g负荷剂量经静脉输注>20 min,随后以2 g/h经微量泵连续静脉输注,安定和氯丙嗪用量可根据患者抽搐控制情况动态调整(最大用量,安定:240 mg/d;氯丙嗪:288 mg/d)。

治疗过程中须注意检查膝反射(特别在初4 h内应每隔半小时检查一次),每12~24 h监测一次血清镁浓度,用以判断并避免剂量超负荷,如抽搐可有效控制,则维持硫酸镁在此治疗剂量,并补液保持充足的尿量(>50 mL/(kg·d))以促进镁排泄。

除例行气管切开后吸痰可引起短暂抽搐外,如出现抽搐和自律性不稳定,则需作如下处理:①当血清镁浓度在 ≥ 3 mmol/L或膝反射消失时均无法控制抽搐,则加肌松剂(万可松)微量泵持续注入,机械通气同前。②当自律性不稳定(收缩压>160 mmHg或心率>120次/min持续超过1 h)可用吗啡加以控制。③当血清镁浓度 ≥ 3 mmol/L,并出现肌肉松弛并膝反射消失、呼吸抑制、心电图示PR间期延长等征象时,立即停用硫酸镁,强制利尿并静脉输注10%葡萄糖酸钙,一旦血清镁浓度降至安全范围,则再次从小剂量开始加用硫酸镁。维持血清镁浓度<3 mmol/L的关键在于每日尿量要求>2 000 mL(成人)。④当患者的潮气量<5 mL/kg或呼吸频率>30次/min并 $\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg, $\text{PaO}_2 \leq 60$ mmHg时,则予机械通气(SIMV或PEEP)。⑤若出现明显的低钙血症临床表现,则予10%葡萄糖酸钙对症处理。

每日上午8时查房前停用安定1 h,以便使病人稍清醒,并评估颈项、四肢、腹部肌、背直肌肌

张力,决定当日安定用量或增或减或不变。

当病程至2~3周,若患者抽搐控制理想,首先减少安定,然后是氯丙嗪,此后为硫酸镁用量直至停用。可停止使用呼吸机患者,按脱机规范进行。

1.3.4 使用硫酸镁过程中患者的观察和护理 治疗过程中必需记录神志、呼吸、脉搏、血压、 SpO_2 、留置尿管记每小时尿量,监测体液、电解质失衡和血气分析(动脉留置针)。记录抽搐发作及持续时间、强度。药物剂量根据病情调整,镇静深度以唤之能醒的浅睡状态为宜。此外每日定时检查患者四肢、颈项、腹壁肌肉张力。如腹壁肌肉转为柔软再进一步检查四肢,四肢、腹壁肌痉挛消失表示治疗效果满意。停用镇静解痉剂后若颈项肌痉挛消失和张口恢复提示病情进入痊愈期。颈项肌强直和张口困难在重症病例总是存在,腹肌紧张代表呼吸肌痉挛,背直肌痉挛表示没有良好地控制,但有的病人仅表现上肢或下肢肌痉挛。此外需加强基础护理(包括吸痰及皮肤和口腔护理、加强双下肢按摩预防下肢深静脉血栓形成)。

1.3.5 充分营养支持 采用全肠内营养,置入螺旋鼻肠管,末端经2~3 d后进入空肠,无菌操作下24 h经输液泵连续输注,当肠内营养管尚在胃时,营养液速度以20 mL/h,进入十二指肠后可加至30 mL/h,进入空肠后可50~70 mL/h,由此逐渐加量以满足患者的能量需求($35\sim 50$ kcal/(d·kg)),判断鼻肠管末端位置可行床边腹部平片检查。此外,定时冲洗鼻肠管以防阻塞,所有患者上身均抬高 $30^\circ\sim 45^\circ$ 以预防返流误吸。

1.3.6 并发症防治 一旦发热,其主要原因是由于不能咳痰,尤其是下呼吸道痰液积聚导致肺炎,因此每日定时经气管切开处作气管、支气管导管吸引,经气管切开处滴入氯霉素和2.5%碳酸氢钠,来替代病人咳痰。本研究的病例为成人、体力劳动者多,且多有吸烟史,合并肺部感染十分常见,关键是吸出痰液再选用敏感抗生素治疗。严重肺部感染是主要并发症和死亡原因,因此必需进行支气管镜检,吸出支气管和各级分支小支气管的痰液,并作痰液培养。尤其是严重肺部感染或肺不张患者,必需多次行纤维支气管镜检,行支气管深部吸痰,并作肺泡灌洗及局部应用抗生素和糖皮质激素治疗。所有患者常规行血

清 D-Dimer(D-2 聚体)水平检测,如 D-Dimer>0.5 mg/L,无抗凝禁忌证,则予低分子肝素钠 5 000 U 皮下注射,1~2 次/d,预防深静脉栓塞及肺梗塞发生(气管切开术后 6 h 即可开始),如 <0.5 mg/L,则予双下肢气压治疗预防(频繁抽搐尚未控制时除外,以减少刺激)。加强褥疮护理,间日灌肠通便,注意有无黑便,及时应用 PPIs 控制应激性溃疡出血。

1.4 统计学方法

计量资料进行正态性检验,用均数±标准差表示,两组间均数比较用 *t* 检验(自动检验方差齐性),率的比较用 χ^2 检验、校正的 χ^2 检验或 Fish-

er 精确概率法, $P < 0.05$ 具有统计学意义,采用 SPSS 11.5 软件包。

2 结果

共 2 例死亡,分别为 1 例呕吐窒息(未用硫酸镁组),1 例大面积肺梗塞(使用硫酸镁组)。使用硫酸镁组,镇静剂用量减少、机械通气使用率降低、并发症减少、平均总体费用降低,两组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),平均住院时间两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),两组治疗结果比较见表 2。

表 2 两组治疗结果比较

组别	例数	镇静剂平均日用量/		平均住院 时间/ 例(d)	机械通气 使用率	平均 总费用/ (元)/例	并发症/n(%)					病死/ n(%)
		安定	氯丙嗪				肺部感染	肺不张	误吸	肺梗塞	褥疮	
未使用硫酸镁组	25	164.88± 89.63	171.84± 101.96	31.48± 10.92	72% (18/25)	69964.6± 15776.8	25 (100)	16 (64.0)	4 (16.0)	0	1 (4.0)	1 (4.0)
使用硫酸镁组	27	94.96± 55.58	103.78± 67.56	27.93± 11.93	29.6% (8/27)	57023.9± 13124.0	16 (59.2)	7 (25.9)	1 (3.7)	1 (3.7)	0	1 (3.7)
P 值		<0.01	0.002	0.269	0.002	0.019	<0.01	0.006	0.302	1.000	0.481	1.000

3 讨论

破伤风在发达国家少见,个别病例为老年人,本文病例主要为壮年、男性、体力劳动者。重症病例需要重症监护,医务人员熟练应用呼吸机、肠内营养支持、气管切开后的肺炎预防治疗、体液失衡、血气分析、DVT 和 PE 预防,需要 3~4 组微量泵静脉用药,肠内营养也必需用输液泵 24 h 均匀输入,保持无菌操作。

据国外文献报道,发展中或贫困国家重症破伤风死亡率接近 50%^[3],本文病死率仅为 3.8% (2/52),2 例死亡原因分别为呕吐窒息和大面积肺梗塞,且在治疗过程中皆予着重预防,但仍然发生,可见上述致命性并发症防治的重要性。

根据破伤风患者临床表现,其疾病严重程度以 Ablett 分级系统应用最为广泛^[2,4]。但至今,此分级标准在国内外科教材、外科专著上仍未见列出。临床上重症破伤风亦指 Ablett III/IV 级,本文 52 例重症破伤风均按上述标准分级,病例除武汉市郊区外,本省其他地区也有重病例送来,且有逐年增多趋势,因 20 余年来本市大多数医院均

不收此类病例。

制止抽搐方面,重症破伤风患者全身肌肉频繁痉挛性抽搐是其最大特点,并由此可导致严重并发症(如窒息、能量消耗等),因此控制肌肉抽搐是关键。过去临床上常用安定、氯丙嗪、肌松剂来控制,虽然能取得不错的效果,但并发症率较高且费用昂贵。近年来,笔者查阅国外文献发现硫酸镁被大量用于重症破伤风的治疗中。众所周知,硫酸镁早已广泛用于治疗妇产科妊娠性高血压。生理学上,镁是一种突触前的神经肌肉阻断剂,可阻滞神经和肾上腺髓质释放儿茶酚胺,并可拮抗心肌和神经肌肉接头处钙的作用及抑制甲状旁腺激素释放而降低血清钙水平,因此是一种抗惊厥剂和血管舒张剂。神经肌肉传递阻滞与血清镁/钙浓度比率有密切正相关,有学者认为其效益优于肌松剂。一旦应用硫酸镁,血清钙浓度必然降低,笔者应用硫酸镁的经验是控制血镁浓度 <3 mmol/L 是安全的,因为镁中毒主要与血钙浓度降低有关,血钙总浓度不能说明问题,必需除去蛋白结合量,本文的血气分析中有游离钙浓度值(正常值范围:1.12~1.32 mol/L)。有研究表

明硫酸镁作用强度(神经肌肉传递阻滞)与血清镁/钙浓度比值明显正相关。

在治疗中,始终维持血清镁离子浓度在2~3 mmol/L,密切检查膝反射,一旦出现镁过量或严重低钙,则予10%葡萄糖酸钙处理,无一例出现心跳呼吸抑制和低钙血症表现。

重症病例单用硫酸镁不能控制症状,必需联合应用安定、氯丙嗪。用安定后患者昏睡不醒,应尽可能减少用量,本研究在每日晨查房前停药1 h使患者清醒,然后评估全身情况,决定当日安定用量。

笔者发现在应用硫酸镁组中,仍有8例(29.6%)使用肌松剂和机械通气,说明硫酸镁、安定、氯丙嗪皆不能完全控制抽搐,或因剂量太大致呼吸抑制,因此必需使用肌松剂和机械通气。本文的研究结果与C. L. Thwaites等^[1]的一篇报告在越南胡志明市WHO所作RCT研究结论是一致的,即硫酸镁可减少其他镇静剂用量,但肌松剂在一些重症病例中仍有不可替代的作用。

正如RCT研究结论,本研究亦证实硫酸镁能明显减少安定和氯丙嗪用量,可迅速控制绝大多数患者临床症状;此外,本研究还证实可减少肌松剂及机械通气使用,因此简化了治疗程序,效果显著且安全性高,大大减轻了临床治疗及护理工作,并且还有低耗费的优点,与未用硫酸镁组相比差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

营养支持方面,重症破伤风治疗中关键是病人不能吞咽,必需营养支持,且必需肠内营养,因为肠外营养热卡是脂肪乳剂,均为大豆制品,其中谷固醇肝脏不能利用,因此半月左右即可能出现肝脏胆汁淤积性黄疸,且价格昂贵,病人不能负担。如果肠内营养不正规、无经验,必然发生返流误吸窒息死亡或严重吸入性肺炎。

病人痉挛、抽搐消耗大量热能,重症病例病程一般都需4~6周,如无足量营养支持,最终会导致营养不良、免疫力下降、肺部感染加重,病死率增加。

将螺旋鼻肠管末端置入空肠,无菌操作下24 h经输液泵连续输注,输液泵控制肠内营养液速度(20 mL/h起)逐渐加量以满足患者的能量需求(重症破伤风患者热卡需求高达50~60 kcal/(d·kg)),并定时冲洗鼻肠管以防堵塞,常可避免肠内营养引起的腹泻等并发症,又保证了营养液

的均匀足量供给。且重症破伤风患者因行气管切开由于气囊保护,因此发生呕吐误吸风险甚低。此外,常规将每位患者上身抬高30°~45°,有效预防了返流和误吸发生。

并发症防治方面,重症患者痰液量多且黏稠,却不能咳痰,因此肺部感染和肺不张是主要并发症,也是死亡的常见原因。常规经气管切开处滴入氯霉素和2.5%碳酸氢钠(稀释痰液),并充分进行导管吸痰,但深部痰液却难以清除。因此,本研究多次行纤维支气管镜检,行支气管深部吸痰同时行痰培养+药物敏感试验、肺泡灌洗、局部应用抗生素和糖皮质激素治疗,并根据痰培养结果选择敏感抗生素治疗,取得了非常满意的效果。本研究中,应用硫酸镁组并发症率明显低于未用组,主要因为硫酸镁可减少其他镇静剂用量,减少了肌松剂及机械通气使用,且多数患者神智清楚,能自行咳嗽排痰,因此明显降低了肺部感染和肺不张发生率,此外纤维支气管镜检也起到至关重要的作用。

另外,本研究还注重误吸、DVT、PE的预防,如肠内营养时,尽可能将鼻肠管置入空肠,根据患者耐受情况逐渐加量,上身常规抬高30°~45°。此外,据血清D-Dimer水平选择应用低分子肝素钠抗凝或双下肢气压治疗预防DVT和PE。

重症破伤风患者临床症状一般2周达顶峰,随后逐渐缓解,持续3~4周,完全缓解常需数月,其病程长、病情重、治疗程序复杂且并发症率高是此病的特点,因此需要一个有较高综合素质的团队(具有SICU的条件和治疗水平)给予精细的治疗和护理,其中特别注意致命性并发症的防治(如急性大面积肺梗塞、窒息等),方能提高其治愈率。本研究中,两例死亡病例1例发生在硫酸镁组,1例发生在未用硫酸镁组,且死亡原因分别为大面积肺梗塞及呕吐窒息,经临床分析与是否应用硫酸镁无关。

破伤风通过免疫接种是完全可以预防的疾病,但如今仍然是一个世界性健康问题,死亡率很高。发达国家主要发病对象为老年人群且均为主动免疫后未有加强免疫,而发展中国家几乎所有人群均可发病。临床工作中治疗的重点是重症破伤风,良好的重症监护条件和护理治疗水平是必要条件,主要在于控制抽搐和自律性不稳定及支持治疗和防治并发症。近年来,国外在其治疗

上取得了很大进步(主要是硫酸镁的成功应用),本文通过此回顾性研究也进一步证实硫酸镁在治疗成人重症破伤风中的作用显著,其给药方便、简化护理程序且安全、经济、有效,有很高的临床实用价值,值得推广应用。

参考文献:

- [1] Thwaites C L, Yen L M, Loan H T, et al. Magnesium sulphate for treatment of severe tetanus: a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2006, 368 (9545): 1436-1443.
- [2] Ablett J J L. Analyses and main experiences in 82 patients treated in the Leeds Tetanus Unit. In *Symposium on tetanus in Great Britain* Edited by: Ellis M. Boston [J]. National Lending Library, 1967, 8(2): 1-10.
- [3] Kabura L, Ilibagiza D, Menten J, et al. Intrathecal vs. intramuscular administration of human antitetanus immunoglobulin or equine tetanus antitoxin in the treatment of tetanus: a meta-analysis [J]. *Trop Med Inter Health*, 2006, 11(7): 1075-1081.
- [4] 方军, 邵永胜, 张应天. 成人重症破伤风的治疗进展 [J]. *临床外科杂志*, 2008, 16(7): 492-494.

Role of Continuous Magnesium Sulphate Intravenous Infusion for Treatment of Severe Tetanus of Adults

FANG Jun, SHAO Yong-sheng, ZHANG Ying-tian

(Department of General Surgery, Affiliated Hospital, Jiangnan University, Wuhan 430015, Hubei, China)

Abstract: *Objective:* To investigate the efficacy and safety of continuous magnesium sulphate intravenous infusion for treatment of severe tetanus of adults. *Methods:* The clinical data of 52 cases of severe tetanus from May 2000 to August 2010 in the Department of General Surgery of the Affiliated Hospital of Jiangnan University were analysed retrospectively, the group treated with magnesium sulphate was 27 cases, and the group treated without magnesium sulphate was 25 cases. *Results:* 2 cases died, and the left 50 cases were cured, and in the group treated with magnesium sulphate, the dosage requirement for sedatives reduced, the rate of using ventilatory support reduced, the complications reduced, and mean total expense reduced. Compared the two groups, the difference was statistically significant ($P < 0.05$), the difference of mean hospital stays had no statistical significance ($P > 0.05$). *Conclusion:* Magnesium sulphate therapy can control the symptom of severe tetanus effectively, and reduce the dosage requirement for other sedatives, reduce the used of mechanical ventilation, simplify nursing care, reduce the complications, the total expenses are low, and administration is convenient.

Key words: adults; severe tetanus; magnesium sulphate

(责任编辑: 范建凤)