

狂犬病的防治与监测

KUANGQUANBING DE FANGZHI YU JIANCE

葛宪民 主编

广西科学技术出版社
GUANGXI KEXUE JISHU CHUBANSHE



狂犬病的防治与监测

KUANGQUANBING DE FANGZHI YU JIANCE

主 编 葛宪民

副主编 王树声 吴泰才

董关木 徐葛林

王力珩 吕元聪



广西科学技术出版社
GUANGXI KEXUE JISHU CHUBANSHE

编写人员及其简介（按章节顺序排列）

葛宪民 广西壮族自治区职业病防治研究所，主任医师、教授

王树声 广西壮族自治区卫生厅，主任医师、教授

徐葛林 武汉生物制品研究所，研究员

王力珩 广西壮族自治区职业病防治研究所，主任医师

吴泰才 广西壮族自治区疾病预防控制中心，主任医师

吕元聪 广西壮族自治区疾病预防控制中心，主任医师

董关木 中国药品生物制品检定所，研究员

褚菊仁 长春生物制品研究所，研究员

图书在版编目(CIP)数据

狂犬病的防治与监测/葛宪民主编. —南宁:广西科学技术出版社, 2005. 6

ISBN 7-80666-610-9

I. 狂... II. 葛... III. ①狂犬病-防治②狂犬病-卫生监测 IV. R512.99

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2005) 第 088475 号

狂犬病的防治与监测

葛宪民 主编

*

广西科学技术出版社出版

(南宁市东葛路 66 号 邮政编码 530022)

广西新华书店发行

广西民族印刷厂印刷

(南宁市明秀西路 53 号 邮政编码 530001)

*

开本 787mm×1092mm 1/16 印张 15.5 字数 375 000

2005 年 6 月第 1 版 2005 年 6 月第 1 次印刷

印数:1-2 000 册

ISBN 7-80666-610-9

R·91

定价:33.00 元

本书如有倒装缺页,请与承印厂调换

序 言

狂犬病是因狂犬病病毒感染引起的古老而又难以防治的人畜共患急性传染病。狂犬病潜伏期可以从几天长达至数年,一旦发病,病程进展迅速,病情极为凶险,病死率则高达100%,目前国内外尚无有效的治疗方法。人类狂犬病主要是通过患狂犬病动物的咬伤、抓伤或被动物舔了破损的黏膜引起感染,狂犬病的传染源极为广泛,主要传染源为犬,其次为猫,因此预防控制难度大。目前,全球人类狂犬病病例接近5万,且近几年狂犬病的疫情越来越重,主要分布在亚洲。在我国几乎各省都有狂犬病的病例发生,从2002年至2005年2月全国狂犬病的死亡数高居各种传染病死亡总数之首。

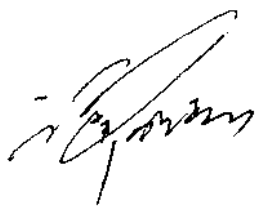
广西预防控制狂犬病55年的实践表明,严格管理家犬,采取犬免疫或灭犬是控制人类狂犬病的行之有效的办法。上个世纪从70年代至80年代初,由于我国对犬的控制措施不力和疫苗供应严重不足,造成狂犬病病例每年持续高达5000~7000人之多。此后,全国各地加大了对犬的管理力度,且细胞疫苗的大量生产确保供应,使狂犬病的疫情逐年下降,到1996年降至159例,1997年开始回升到222例,此后每年以高比例的速度快速回升,到2004年为2651例。其原因主要是进入90年代中期后,我国城市居民喜欢将犬、猫作为宠物引入家庭,加之对家养动物的许多管理制度和措施不够完善,疫苗质量控制得不到保障,使狂犬病疫情又逐年回升。

另外,由于我国对狂犬病病毒病原的基础研究薄弱,检测和诊断水平落后,流行病学调查工作不够。人用狂犬病疫苗已由羊脑疫苗逐步替代发展为细胞培养疫苗、纯化地鼠肾细胞和Vero细胞疫苗,并能满足需要。但人用或兽用疫苗的质量控制和应用管理还存在许多问题,因此狂犬病在我国的潜在危险性仍很大,有效的预防控制人类狂犬病,仍然是一项十分艰巨的任务。

本书对国内外狂犬病的病原学、免疫学、病理学、流行特征、发病因素、控制措施、疫苗进展、疫情监测、临床诊治等研究动态作了全面分析,并介绍了国内外在狂犬病病原分子生物学、发病和免疫机制、疫情监测与防治、疫苗发展趋势等方面的研究进展状况,以及介绍了新技术新方法在狂犬病的疫情监测与防治、快速诊断与实验检测、疫苗制备与质量控制等领域的应用,还着重介绍了狂犬病的监测、疫苗研究进展、疫苗效果监测、预防控制措施等实践经验。

本书各项内容由广西区内和国内几位长期以来从事狂犬病病原学、流行病学、现场监测、发病机理、病理学、临床诊治、预防控制、疫苗研制与应用等拥有丰富的狂犬病防治实践经验的第一线科技工作者和专家共同撰写。内容全面、系统、新颖、详实、实用,是一部即适合基层也有助于高层的狂犬病防治工作的专业工具书。这本书无论对科研和教学部门,疫苗生产单位,疾病预防控制机构、基层检疫部门和医疗机构等,都是一部实用型参考书。最后,谨对本书各位作者的辛勤劳动表示衷心感谢。

广西壮族自治区卫生厅副厅长 谭明杰
2005年3月30日



前 言

狂犬病是一种由狂犬病病毒引起的古老而又难以防治的人畜共患急性传染病,狂犬病潜伏期可以从几天长达数年,一旦发病,病程进展迅速,病死率则高达100%。人类狂犬病主要通过患狂犬病动物咬伤、抓伤或从黏膜感染引起,其传染源广泛,主要传染源为犬(约占95%以上),其次为猫,因此控制难度大。本病极为凶险,发病一周左右即可痛苦死亡,其典型症状为恐水症,即特有的怕水症状(因此又称“恐水症”)。目前全球人类狂犬病病例仍多达4万,主要分布在亚洲,在我国除个别省市外全国均有狂犬病的病例发生,且近几年狂犬病的疫情越来越重,从2002年至2004年8月全国狂犬病的死亡数高居各种传染病死亡总数之首。

实践表明,对犬严格管理,采取犬免疫或灭犬是控制人类狂犬病的行之有效的方法。上个世纪70年代,由于我国对犬的控制措施不力和疫苗供应严重不足,造成狂犬病病例每年持续高达5 000~7 000人之多。此后,全国各地加大了对犬的管理力度,且大量生产细胞疫苗确保供应,使狂犬病的疫情逐年下降。进入90年代中期后,我国城市居民喜欢将犬、猫作为宠物引入家庭,加之对家养动物的许多管理制度和措施不够完善,使狂犬病疫情又逐年回升。

另外,由于我国对狂犬病病毒病原的基础研究薄弱,检测和诊断水平落后,流行病学调查工作不够。人用狂犬病疫苗已由羊脑疫苗逐步替代发展为细胞培养疫苗、纯化地鼠肾细胞和Vero细胞疫苗,并能满足需要。但人用或兽用疫苗的质量控制和应用管理还存在许多问题。因此狂犬病在我国的潜在危险性仍很大,有效的控制人间狂犬病,仍然是一项十分艰巨的任务。

本书对国内外狂犬病病原学的研究进展、流行现状、流行因素、传染源、传播方式、控制措施等作了全面分析,并介绍了国内外在狂犬病病原分子生物学、发病和免疫机制、疫情监测与防治、疫苗发展趋势等研究进展,以及介绍了新技术新方法在狂犬病的疫情监测与防治、快速诊断与实验检测、疫苗制备与质量控制上等的应用,还着重介绍了犬密度的监测、狂犬病疫情的监测、人用狂犬疫苗和犬用狂犬疫苗效果的监测、狂犬病预防控制措施的实际应用经验等。

本书各项内容由广西区内和国内多位长期以来从事狂犬病病原学、流行病学、现场监测、发病机理、病理学、临床处置、预防控制和疫苗研制与应用等拥有丰富的狂犬病防治实践经验的第一线工作者共同撰写论述。内容全面、系统、新颖、实用,是一部即适合基层也有助于高层的狂犬病防治工作的专业工具书。无疑这本书对科研和教学部门,疫苗生产单位,疾病控制机构、基层检疫部门和医疗机构等,都是一部具有现实意义的实用型参考书。但由于本书编写人员较多,资料收集不平衡,写作风格各异,各章内容繁简不一,重复和疏漏难免。不足和错误之处,竭诚欢迎读者批评、指正。

最后,对广西壮族自治区卫生厅领导对本书的出版予以大力支持表示谢意。

葛宪民
2005年2月

目 录

概述.....	葛宪民(1)
专家述评一:狂犬病研究进展和狂犬病发病流行现状及其特征	王树声(11)
专家述评二:广西预防与控制狂犬病 55 年回顾	葛宪民(27)
第一章 狂犬病病原学	徐葛林(39)
一、狂犬病病毒概况及分类	(39)
二、狂犬病病毒的形态与结构	(40)
(一) 外壳	(40)
(二) 核衣壳核心	(40)
三、狂犬病病毒蛋白功能与免疫原性关系	(41)
(一) 核蛋白(N)	(41)
(二) 磷蛋白(NS)	(41)
(三) 基质蛋白(M)	(41)
(四) 糖蛋白(G)	(41)
(五) 依赖 RNA 的 RNA 多聚酶(L)	(42)
四、狂犬病病毒的理化特性、感染与复制	(42)
(一) 狂犬病病毒的理化特性	(42)
(二) 狂犬病病毒的感染与复制	(42)
五、狂犬病病毒的变异	(44)
(一) 自然界病毒的变异	(44)
(二) 病毒的人工变异	(45)
第二章 狂犬病的免疫	王力珩 王树声(49)
一、狂犬病病毒的抗原	(49)
二、狂犬病病毒感染的免疫应答	(49)
三、机体免疫反应的检测	(51)
四、狂犬病“早死”现象	(52)
第三章 狂犬病的发病机制与病理	葛宪民(54)
一、分子病理	(54)
二、发病机理	(54)
(一) 感染发病的发展过程	(55)
(二) 全身脏器的受损机理	(55)
(三) 组织细胞的损伤机理	(56)
(四) 侵入人体的传播机理	(57)
三、病理学的基本改变	(58)
四、伤口局部的病理变化	(58)

五、外周神经组织中的病毒运行	(59)
六、脑组织的病理变化	(59)
七、内基体的形态和意义	(60)
八、病情的发展和演变	(60)
第四章 狂犬病的流行病学特征	吴泰才 吕元聪(62)
一、流行趋势	(62)
(一) 历年来广西狂犬病发病人数分布	(62)
(二) 广西 30 年来狂犬病流行趋势	(62)
二、蔓延方式	(63)
(一) 从城市向农村蔓延	(63)
(二) 由毗邻省的县向周围扩散	(63)
(三) 沿交通要道流行	(63)
三、狂犬病自然发病率	(64)
四、狂犬病的地区分布	(64)
五、狂犬病的发病季节、年龄和性别分布	(65)
六、狂犬病的职业分布	(67)
第五章 影响狂犬病发病的因素	吴泰才 吕元聪(69)
一、病例感染方式与传染源	(69)
二、影响狂犬病潜伏期的因素	(70)
三、人群文化素质	(71)
四、发病与注射疫苗关系	(72)
五、咬伤的性质	(73)
六、被咬伤的先后	(74)
七、伤口处理	(74)
第六章 狂犬病回升情况与分析	吴泰才 吕元聪(75)
一、国内狂犬病回升趋势	(75)
(一) 经济发达地区狂犬病回升迅速	(75)
(二) 贫困地区狂犬病持续回升	(75)
(三) 狂犬病疫区范围不断扩大	(75)
(四) 疾病回升对广西旅游业及经济建设的影响	(75)
二、狂犬病回升原因分析	(76)
(一) 犬密度对人与犬发病的影响	(76)
(二) 犬变动与犬免疫工作不能持久	(77)
(三) 与人用狂犬病疫苗质量不稳定有关	(78)
(四) 狂犬病新旧疫区暴露人群免疫应答差异也影响疾病回升	(82)
第七章 人间狂犬病的控制	吴泰才 吕元聪(85)
一、控制人间狂犬病策略	(85)
二、犬伤门诊及犬伤后的处理	(85)
三、大幅度增加人用狂犬病疫苗保护暴露人群	(86)

四、重点保护高危人群	(87)
五、干扰素的应用	(87)
(一) 干扰素对狂犬病的作用	(87)
(二) 干扰素与狂犬病疫苗联合应用	(88)
六、狂犬病疫苗 2-1-1 免疫程序及三角肌斜向法的免疫效果研究	(88)
(一) 2-1-1 免疫程序与三角肌斜向法观察	(89)
(二) 三角肌与臀部免疫后抗体水平的比较	(89)
七、狂犬病的健康促进	(89)
第八章 家畜狂犬病流行与控制	吴泰才 吕元聪 (91)
一、家畜狂犬病流行情况	(91)
(一) 家畜狂犬病的临床症状	(91)
(二) 家畜狂犬病与人发病关系	(92)
(三) 不同疫区家畜狂犬病分布	(93)
二、家畜狂犬病的控制	(93)
(一) 狂犬病控制策略	(94)
(二) 加强犬类管理	(95)
(三) 对外来野犬或可疑犬的处置	(95)
(四) 免疫家犬	(95)
第九章 人用狂犬病疫苗	董关木 (103)
一、人用狂犬病疫苗的简史	(103)
二、人用狂犬病疫苗的诞生	(104)
(一) 神经组织疫苗	(105)
(二) 禽胚疫苗	(106)
(三) 细胞培养疫苗	(107)
三、国外现行的主要疫苗	(111)
(一) 人二倍体细胞疫苗 (HDCV)	(111)
(二) 原代地鼠肾细胞疫苗 (PHKC)	(114)
(三) 原代鸡胚细胞疫苗 (PCEC)	(114)
(四) Vero 细胞疫苗 (PVRV)	(116)
四、国内现行疫苗	(117)
(一) 地鼠肾原代细胞疫苗 (PHKC)	(117)
(二) Vero 细胞狂犬病疫苗	(119)
五、人用狂犬病疫苗的质量控制	(121)
(一) 疫苗生产用毒种	(121)
(二) 疫苗生产用细胞	(122)
(三) 疫苗的生产过程中添加剂的安全性考虑	(123)
(四) 疫苗的效力	(126)
(五) 人用狂犬病疫苗的应用	(126)
第十章 犬用口服狂犬病疫苗	褚菊仁 (131)
一、免疫简介	(131)

二、动物用口服疫苗	(131)
(一) 口服疫苗	(131)
(二) 投放系统	(132)
三、中国犬用口服疫苗投放	(133)
四、口服疫苗的基本要求	(133)
五、控制人间狂犬病必先扑灭犬狂犬病	(134)
六、合理防治	(134)
(一) 养犬	(134)
(二) 人用生物制品	(134)
(三) 控制狂犬病应从根本抓起	(134)
第十一章 犬密度的监测	吴泰才 吕元聪(136)
一、监测的目的	(136)
二、监测的方法	(136)
三、监测的内容	(136)
四、监测情况	(136)
五、对犬只的控制与管理	(137)
第十二章 狂犬病的监测	吴泰才 吕元聪(138)
一、监测的目的	(138)
二、监测的内容	(138)
三、对监测点的要求	(139)
四、监测基本资料收集的方法	(139)
五、狂犬病实验室监测	(140)
六、狂犬病监测表格的编制	(140)
第十三章 人用和犬用狂犬病疫苗效果的监测	吴泰才 吕元聪(143)
一、人用狂犬病疫苗效果的监测	(143)
(一) 自然人群的狂犬病疫情监测	(143)
(二) 免疫人群使用疫苗后的血清抗体监测	(143)
二、犬用口服狂犬病疫苗效果的监测	(144)
(一) 自然犬发生狂犬病的监测	(144)
(二) 免疫犬口服疫苗后的血清抗体监测	(144)
第十四章 狂犬病的临床表现和实验室检查	葛宪民(146)
一、临床表现	(146)
(一) 临床分型	(146)
(二) 狂躁型狂犬病的临床分期	(147)
(三) 狂犬病的并发症	(151)
(四) 狂犬病早期发现	(152)
(五) 动物患上狂犬病的表现	(152)
二、狂犬病的实验室检查	(153)
(一) 狂犬病的常用检测方法	(153)

(二) 动物诊断用狂犬病病毒抗体检测	(156)
(三) 狂犬病实验室的生物安全防护	(156)
第十五章 狂犬病的诊断 王力珩 王树声	(158)
一、狂犬病的诊断标准	(158)
二、临床诊断	(158)
三、实验室诊断	(161)
第十六章 狂犬病的治疗与预后 葛宪民	(163)
一、伤口应急处理与防护	(163)
二、常规治疗措施	(163)
三、狂犬病的抗病毒特效治疗	(164)
四、中医药治疗	(166)
五、狂犬病的综合疗法与预后	(166)
六、护理疗法	(169)
七、预后分析	(169)
第十七章 狂犬病发病实例的回顾分析 葛宪民	(171)
一、中国 1984 ~ 2004 年狂犬病流行实情分析与防治对策	(171)
二、高发区——湖南省祁东县 54 例狂犬病死亡病例分析	(172)
三、高发区——湖南省永州市芝山区人间狂犬病流行回升因素分析	(174)
四、中发区——广东梅州市 42 例(1997 ~ 1999 年)狂犬病的流行病学分析	(175)
五、低发区——云南省狂犬病流行及预防控制策略	(176)
六、1997 年中国部分省狂犬病疫情回升与疫苗质量下降关系	(178)
七、广西 1990 ~ 2003 狂犬病流行病学分析	(182)
八、狂犬病“早死”现象及其相关因素分析	(184)
第十八章 狂犬病的特殊案例 葛宪民	(188)
一、注射狂犬病疫苗诱发哮喘发作一例	(188)
二、狂犬病潜伏期长达 14 年的一例调查	(188)
三、儿童眼部被狗咬伤 16 例的临床治疗体会	(188)
四、以阴茎勃起和遗精为首发症状的狂犬病	(189)
五、误诊为急性播散性脑脊髓炎 1 例狂犬病报告	(189)
六、以尖端扭转型室性心动过速为最早表现的狂犬病一例	(190)
第十九章 家养动物者狂犬病的防治 王力珩	(192)
一、家养动物狂犬病的防治	(192)
(一) 管理	(192)
(二) 免疫	(193)
(三) 杀灭	(193)
二、家养动物者狂犬病的防治	(194)
(一) 暴露前免疫	(194)
(二) 家养动物伤人后的处理	(194)

第二十章 狂犬病防治知识问答	王树声 吴泰才(197)
1. 什么叫做狂犬病?	(197)
2. 人得了狂犬病有什么症状?	(197)
3. 狂犬病的病原是什么?	(197)
4. 什么叫狂犬病的潜伏期?为什么潜伏期有长有短?	(197)
5. 人感染狂犬病病毒有哪些方式?	(198)
6. 狂犬病病毒怎样从伤口进入大脑?	(198)
7. 怎样判断得了狂犬病?	(198)
8. 狂犬病病人有没有不发狂、不怕水的?	(198)
9. 狂犬病恐惧症是怎么回事?	(198)
10. 狂犬病和哪些病症相类似?	(199)
11. 村屯里有了疯狗怎么办?	(199)
12. 狂犬病能不能治好?	(199)
13. 怎样识别疯狗?	(199)
14. 哪些家畜家禽可发生狂犬病?	(199)
15. 疯狗或疯动物的尸体如何处理?	(200)
16. 被疯狗或疯动物污染的水源会传染吗?	(200)
17. 吃了疯狗肉会得狂犬病吗?	(200)
18. 医治护理狂犬病病人会被感染吗?	(200)
19. 狂犬病病人会咬人吗?	(200)
20. 与被疯狗咬伤的人同吃同喝会被感染吗?	(200)
21. 屠宰疯动物或可疑动物致伤后需要打疫苗针吗?	(200)
22. 被疯狗咬伤的哺乳母亲能否给婴儿喂奶?	(201)
23. 被疯狗咬伤后为什么有些人发病,有些人不发病?	(201)
24. 哪些部位被疯狗咬伤后最容易发病?	(201)
25. 隔着衣裤被疯狗咬了,但皮肤不破损,只有牙印时,有危险吗?	(201)
26. 狂犬病病人或疯狗的唾液进入眼睛会被传染吗?	(201)
27. 被猫咬伤抓伤后为什么要接种狂犬病疫苗?	(201)
28. 被外表健康的狗咬伤会得狂犬病吗?	(202)
29. 在疫区,小狗咬人为什么比大狗咬人更危险?	(202)
30. 为什么少年儿童狂犬病发病率最高?	(202)
31. 在疫区为什么狂犬病总是流行不断?	(202)
32. 哪个季节狗咬伤人最多?	(202)
33. 被疯狗或其他疯动物咬伤后怎么办?	(202)
34. 为什么被疯动物咬伤的伤口不缝合、不包扎?	(203)
35. 为什么注射狂犬病疫苗能预防狂犬病?	(203)
36. 民间验方、偏方能预防狂犬病吗?	(203)
37. 被疯狗咬伤后什么时候注射狂犬病疫苗有效?	(203)
38. 怎样注射狂犬病疫苗?注射后会有什么反应?	(203)
39. 国内生产的狂犬病疫苗哪种比较好?	(203)
40. 注射狂犬病疫苗有哪些禁忌症?	(204)
41. 为什么注射狂犬病疫苗禁打臀部?	(204)
42. 什么情况下使用抗狂犬病病毒血清?	(204)

43. 怎样使用抗狂犬病病毒血清?	(204)
44. 为什么要给家狗打狂犬病疫苗?	(204)
45. 被疯狗咬伤后已打过狂犬病疫苗,为什么有些人还会发病?	(205)
46. 过去打过狂犬病疫苗,现在又被疯狗咬伤,还要不要预防注射?	(205)
47. 为什么只给人打狂犬病疫苗不能控制狂犬病流行?	(205)
48. 人被打过狂犬病疫苗的狗咬伤后,还要预防注射吗?	(205)
49. 正在流行狂犬病的村屯,家狗打不打预防针?	(205)
50. 狗注射抗狂犬病疫苗后发生死亡是什么原因?	(206)
51. 兽用狂犬病疫苗安全有效吗?	(206)
52. 怎样组织进行家狗的预防注射?	(206)
53. 给狗注射狂犬病疫苗时如何防止被狗咬伤?	(206)
54. 控制和消灭狂犬病要采取哪些措施?	(207)
55. 狂犬病能消灭吗?	(207)
附录:防治狂犬病有关文件	(208)
附录 1 卫生部、农牧渔业部、公安部文件([84]卫防字第 62 号)关于加强狂犬病预防控制工作的通知	(208)
附录 2 卫生部、农牧渔业部、公安部文件(即上海会议纪要)([85]卫防字第 42 号)	(209)
附录 3 全国(1996~2000 年)狂犬病监测方案	(211)
附录 4 上海市犬类管理办法(1993 年 10 月 15 日上海市人民政府第十八号令)	(212)
附录 5 北京市从事犬类经营活动管理办法(北京市人民政府令 1995 年第 8 号)	(216)
附录 6 农牧渔业部、卫生部、公安部文件([1987]农(牧)字第 27 号)转发吉林省人民政府办公厅《关于切实控制狂犬病的紧急通知》的通知	(217)
附录 7 国务院文件(国发[1985]25 号)国务院关于发布《家畜家禽防疫条例》的通知	(218)
附录 8 广西壮族自治区党委与政府有关控制狂犬病的通知、布告和办法	(221)
附录 9 广西各地犬祸严重,狂犬病发病率急剧增高,流行范围迅速扩大,严重威胁着人民生命财产安全	(221)
附录 10 中国共产党广西壮族自治区委员会文件(桂发[1984]27 号)区党委、区人民政府关于迅速控制犬患问题的通知	(223)
附录 11 广西壮族自治区人民政府文件(桂政发[1984]87 号)自治区人民政府批转区卫生厅、区农牧渔业厅、区公安厅关于我区狂犬病流行现状及控制措施的报告的通知	(225)
附录 12 广西壮族自治区卫生厅、农牧渔业厅、公安厅文件(桂卫防[84]46 号)关于 1984~1986 年广西犬只管理和狂犬病防治工作规划的报告	(226)
附录 13 广西壮族自治区人民政府办公厅文件(桂政办[1985]146 号)自治区人民政府办公厅转发区控制犬患领导小组制定的《广西壮族自治区犬类管理暂行办法》的通知	(229)
附录 14 广西壮族自治区控制犬患领导小组办公室文件(桂犬防[86]2 号)关于紧急行动起来 切实做好家犬免疫工作的通知	(230)
附录 15 广西壮族自治区控制犬患领导小组办公室(桂犬防[87]第 1 号)关于召开第三届广西控制犬患工作会议的通知	(233)
附录 16 广西壮族自治区电影发行放映公司、广西壮族自治区卫生防疫站、广西壮族自治区兽医防疫检疫站文件(桂影字[83]第 26 号)关于发行放映科教片《预防狂犬病》的联合通知	(234)
附录 17 广西壮族自治区卫生厅文件(桂卫防[84]28 号)关于做好边境地区狂犬病预防工作的通知	(235)

概 述

狂犬病是由狂犬病病毒引起的难以防治的人畜共患急性传染病,人类和所有温血动物对狂犬病病毒都易感。该病广泛流行于全球,有的国家和地区虽然曾一度控制或消灭了狂犬病,但以后由于放松了对犬的严格管理或外来患狂犬病的犬、猫、禽畜或野生动物的入境,使这些地方再度发生狂犬病流行。由于人类狂犬病主要是通过患狂犬病的动物伤害感染引起,一旦发病,难以救治,病死率达100%,至今全世界尚无1例狂犬病获得成功救治的确切案例。又由于患狂犬病动物的传染源广泛存在,预防与控制难度很大,所以研究狂犬病的有效防治方法仍然十分必要,这对人类生命健康、经济建设和社会发展都将产生重大影响。

尽管目前狂犬病的流行还没有得到根本控制,但随着分子生物学和免疫学近年来在医学的广泛应用和快速发展,人们对狂犬病病毒结构、基因序列及其主要功能以及发病和免疫机制等都有了新的认识。历史上人类控制或消灭狂犬病的成功经验,现代先进的人用狂犬病细胞培养疫苗得以广泛应用,兽用口服疫苗的应用,基因重组的新一代狂犬病疫苗研究取得了重大进展,这些无疑对人类最终能够征服狂犬病将发挥重要的作用。现就狂犬病的防治与监测的有关问题概述如下。

一、狂犬病的病原、免疫和病理

早在400多年前(1566年)人类就有了关于疯狗咬人可以致狂犬病的记载,此后人们对狂犬病的病原进行了长达300多年的研究探索,直到1885年人们还不知道狂犬病是由什么引起的。1884年,法国著名科学家巴斯德(Pasteur)发现狂犬病的侵染性的物质经反复传代后会减少其毒性,然后用这些减毒后的液体注射狗,可以使该狗抵抗狂犬病的侵染。并于1885年应用这些减毒后的液体为一个被疯狗咬伤的9岁男孩(Meister)逐步递加量进行注射,使他产生抵抗力,结果这孩子得救了,巴斯德由此发明了狂犬疫苗。1970年,国际病毒命名委员会正式将狂犬病病毒确定为弹状病毒科(Rhabdoviridae)、狂犬病病毒属(Lyssavirus)。

20世纪70年代末,使用单克隆抗体交叉反应开始了解狂犬病病毒各毒株之间的抗原性关系。进入20世纪80年代,通过对狂犬病病毒糖蛋白基因或全基因的序列分析,明确了狂犬病病毒分类的分子基础,这对研制狂犬病病毒新型疫苗具有重要的指导作用,从而更有利于狂犬病的防治。

1993年,Bourhy等将狂犬病病毒属分成6种基因型。1996年和2003年,分别新发现了基因Ⅶ型和基因Ⅷ型,除在世界各地感染人类主要为狂犬病病毒属基因Ⅰ型外,狂犬病病毒属基因Ⅱ~Ⅷ型仅在非洲和欧洲发现,主要感染蝙蝠,有的也感染地鼠,而感染人的病例十分罕见,但几乎每种基因型都曾致人死亡。

亚洲陆地国家狂犬病动物宿主主要是狗,其狂犬病病毒均属于基因Ⅰ型。我国狂犬病动物宿主约90%为狗,其次为猫、牛、马、鹿等。从我国已收集的23株狂犬病街毒株样品的

研究证实均属于基因 I 型,与东南亚分离的街毒株相同。我国分离的街毒株可分为东西南北 4 组,第 1 组集中于上海和安徽;第 2 组分布于山东和四川;第 3 组集中于宁夏;第 4 组集中于北京;其中广西的街毒株与第一、第三组交叉,表明广西的狂犬病街毒株在基因 I 型范围内变化较大。中国狂犬病病毒流行株之间的核蛋白(N)基因具有高保守性,其 N 基因编码核苷酸序列的同源性为 81.79%~100%。而糖蛋白(G)基因相差较大,其同源性在 82%~90%。我国的狂犬病病毒毒株 G 基因的序列分析和比较结果表明,在野毒株之间、野毒株与固定毒株、野毒株与生产疫苗用毒株之间均存在一定差异,如上海毒株与广西毒株在核酸和蛋白质的同源性分别为 93.1% 和 87.7%,与生产用 aG 分别为 88.5% 和 85.8%。这些结果为筛选抗原性高、免疫保护性广的疫苗毒株提供了科学依据。

目前,我国尚未开展在野生动物中分离狂犬病病毒的工作,而印度和巴基斯坦的蝙蝠携带的狂犬病病毒仍属基因 I 型,那么我国是否还存在基因 I 型以外的狂犬病病毒毒株,有待进一步的调查和研究。

过去曾认为只有狂犬病病毒糖蛋白(G)是狂犬病病毒唯一的保护性抗原,是唯一能诱生宿主由此产生中和抗体的蛋白,其免疫作用与全病毒疫苗相同,其诱生的中和抗体能抵抗狂犬病病毒脑内攻击,并对外周攻击也具有保护作用。现在研究证实:核蛋白(N)也是一种有效的保护性抗原,它诱生的抗狂犬病病毒核蛋白抗体在体内能抵抗狂犬病病毒的攻击,在体外能抑制狂犬病病毒在组织培养细胞上的复制;核蛋白(N)还是诱导特异性 B 细胞和 Th 细胞的良好抗原。

狂犬病病毒的变异可归纳为两大类:一是自然环境下发生的病毒变异,二是实验室人工诱导变异。自然界病毒的变异:病毒适应自然环境逐渐发生变异,可能又经自然的选择和淘汰产生病毒的变异株,故自然界的狂犬病病毒是非均一性的,其变异主要表现在自然界不同地区,不同生物种系分离的狂犬病病毒的致病性不完全相同;自然界的狂犬病病毒抗原性是不完全相同的。狂犬病病毒的人工变异:研究狂犬病病毒的实验室人工变异主要目的是为了防治狂犬病、研制疫苗,首先是由街毒变为固定毒,以后为了降低狂犬病疫苗的副作用,采用组织培养细胞制备疫苗,使病毒增加了适应于组织培养细胞的增殖能力,以及降低毒力和改变其生物学特性等研究。病毒在不同的实验室环境下传代发生的变异,必然会反映在病毒基因组的结构和序列上,并伴有一些生物学特性的变化。

狂犬病的免疫:当狂犬病病毒侵入宿主体内时,刺激机体产生特异性免疫和获得性非特异性免疫。特异性免疫包括特异性体液免疫和特异性细胞免疫,获得性非特异性免疫主要表现为干扰素的产生和巨噬细胞吞噬功能的增强。狂犬病暴露后实施及时的人工免疫接种,是预防性治疗挽救狂犬病暴露者生命的重要措施之一。至今已知狂犬病病毒有 5 种结构蛋白:核蛋白(N)、磷蛋白(NS)、基质蛋白(M)、糖蛋白(G)、依赖 RNA 的 RNA 多聚酶(L)。成熟的 G 蛋白为 505 个氨基酸的多肽,G 蛋白肽链上的糖基化对免疫效果至关重要,其相对分子质量 56kD,等电点为 6.7,G 蛋白上有 3 个抗原位点及有膜外区的一切抗原表位,G 蛋白是狂犬病病毒唯一能诱生宿主产生中和抗体的蛋白,且能刺激辅助 T 细胞(Th)和细胞毒性 T 细胞(CTL)增生。N 蛋白由 450 个氨基酸组成,N 蛋白上有 3 个或 4 个抗原位点,是诱导 B 细胞和 Th 细胞的良好抗原。因而狂犬病病毒重组疫苗至少应包括 G 蛋白和 N 蛋白两种保护性抗原。机体对狂犬病疫苗的免疫反应与疫苗质量、暴露者年龄及机体状况、疫苗接种方法等有关。

狂犬病的免疫病理反应:Sikes 等(1971 年)首先提出狂犬病“早死”现象(early death phenomenon),此后得到许多研究者的证实和认同。其是由于机体产生的低水平抗狂犬病病毒抗体引起的一种免疫病理反应,表现为经狂犬疫苗免疫接种的动物与未接种疫苗的对照动物采用同株狂犬病病毒,以同样剂量、相同途径进行攻击,疫苗接种动物比未接种疫苗动物死亡更早。“早死”现象不仅发生在狂犬病病毒感染机体中,在狂犬病相关病毒感染中也有发生,如最早发现于登革热,在黄热病、流行性乙脑中也有发生。“早死”现象,也可在人类因狂犬病暴露后,接种狂犬病疫苗者、或注射过狂犬病抗血清者、或疫苗和免疫血清联合应用者中发生。

狂犬病的病理:狂犬病病毒感染宿主细胞的分子基础研究表明,从狂犬病病毒进入细胞再离开细胞的过程,不仅破坏细胞本身,而且也可以引起细胞周围发生相应的炎性改变,从而构成了狂犬病基本病变的分子基础。狂犬病的发生与病毒的性质、毒力、数量、入侵部位、宿主的抵抗力及其相关性等方面有关。狂犬病病毒自伤口入侵感染人体,便可侵入局部横纹肌细胞内或周围神经末梢插入肌肉组织内的感受器(如神经肌梭、神经腱梭、运动终板)。病毒在肌肉与这些感受器内经过一段时间的小量生长繁殖,随后病毒侵入邻近神经末梢才离开伤口局部,沿着输入神经的轴索浆向中枢神经系统呈向心性缓慢扩展运行;并以每小时 3mm 速度缓慢运行至脊髓,入侵脊髓后在脊髓的脊神经节和背根神经节内大量生长繁殖,随后离开背根神经节后,继续入侵脊髓的其他部位或很快沿着输入神经呈向心性移行到达脑部,入侵整个中枢神经系统,此时狂犬病病毒便大量地生长增殖,并迅速波及全脑,主要侵犯大脑基底面海马回、脑干(中脑、桥脑和延髓)、小脑等处的神经细胞,引起神经细胞受损和邻近脑组织发生炎症改变,导致急性脑脊髓膜炎,同时在变性肿胀的神经细胞内可见到直径为 3~10 μ m 的圆形嗜酸性包涵体,又称内基体(Negribody)。内基体常见于大脑基底面海马回的神经细胞和小脑浦肯野氏(Purkinje)细胞中,内基体的发现具有特征性病理学诊断价值。随后,病毒从中枢神经组织再沿输出神经向周围神经扩展,侵入各组织与器官,尤以唾液腺、舌部味蕾、嗅神经上皮等处病毒量较多,此时唾液中因含有大量狂犬病病毒,并以排泄方式进行排毒,当伤及他人同样可以造成人与人之间互相传播狂犬病的危险。大约在受伤后 7 天就可以出现狂犬病的特异性神经症状和其他的临床表现。这段潜伏时间的长短与伤口离人体中枢神经系统的距离有关,并与病毒的毒力和侵入数量有关,狂犬病病毒在局部停留的过程至少需要 72h 或 1~2 周或更久。病人或患病狗便可在以后的 5 天内因中枢神经系统或心血管系统功能紊乱而死亡。

二、狂犬病的流行病学、预防与控制

目前世界各国的狂犬病流行现状:全世界人类发生的狂犬病主要集中在亚洲,每年约 3.8 万例,约占全球狂犬病的 98%,以印度居首位,每年约 3 万例;其次为孟加拉、菲律宾和中国,每年的病例约数百例。欧洲的病例最少,每年只有数十例,主要发生在东欧国家,而美国近年来每年只有 4~5 例。在动物狂犬病中,亚洲以犬为主约占 86%,而发达国家如欧洲、美洲则以野生动物狂犬病为主,约占 90% 以上。犬狂犬病在美洲只占 30% (主要在南美洲),在欧洲只占约 8%。人狂犬病主要是由犬狂犬病引起的。据统计,由犬引起的人狂犬病在亚洲占 98%,非洲占 96%,美洲占 63%,欧洲占 50%。由于欧美等发达国家注重加强犬的管理和免疫措施,人狂犬病极大降低甚至消灭,然而野生动物狂犬病对人的威胁仍然

甚大,其他国家的狂犬病也有可能输入而引起狂犬病例的发生,如据统计在1977~1996年间某些欧洲国家由国外输入而发生的人狂犬病就有24例,其中英国9例,法国5例,德国3例。根据WHO(世界卫生组织)对全世界各大洲153个国家、地区的监测情况,无狂犬病国家有47个,有狂犬病国家仍有106个。狂犬病地理分布和流行趋势显示,亚洲、非洲、美洲的地理分布占绝大部分,而欧洲则多为局部地区或边界地区。全球狂犬病的流行趋势按增加、稳定和减少三者衡量,其所占百分比率分别为30%、47%、23%,即稳定与增加占大部分,而减少只占少数,其中亚洲的增加与稳定占绝大部分即86%。

我国狂犬病的流行趋势:从20世纪50年代初我国就已有狂犬病疫情报告,在20世纪50年代的10年内全国狂犬病处于散发状态,发病人数比较少,其主要原因是农村的养犬数急剧减少而使人狂犬病发病率下降。20世纪60年代全国狂犬病的发病人数开始上升,到20世纪70年代后呈周期性梯形上升,从20世纪80年代至今急剧升高,并一直维持在较高的发病水平。自20世纪80年代中期开始连续多年在全国开展家犬普遍免疫接种狂犬病疫苗,提高了家犬的整体免疫水平,使狂犬病疫情呈逐年下降的趋势,到20世纪90年代中期全国狂犬病的发病明显下降,而广西则降至最低水平。但由于种种原因,近年来已连续5年出现全国狂犬病的疫情大幅度回升。回顾建国55年我国狂犬病流行趋势总体呈直线上升趋势,大约每10年发病率翻一番。

我国狂犬病流行蔓延方式:一是从城市向农村蔓延;二是由毗邻省的县向周围扩散;三是沿交通要道流行蔓延,其中犬间狂犬病的流行主要是沿公路蔓延,人间狂犬病的疫点则是旱点状现象出现;四是狂犬病的自然发病率较高。

我国狂犬病流行的地区分布:狂犬病几乎波及全国各省、市、自治区,尤其广西较为严重;例如近10年,广西狂犬病的发病率居全国各省、市、自治区的位次一直保持在前3名;其中1995~1997年和2003~2004年,广西狂犬病的发病率共有5年居全国各省的第1名。究其原因,可能与广西的地形、地势、气温、雨量、人口密度和养犬密度等因素具有明显的相关性。

影响狂犬病发病的因素:被狂犬与疑似狂犬咬伤、抓伤,狂犬病病毒经伤口或黏膜感染是最主要的感染途径和方式,约占97.0%以上病例;被感染的病毒量的多少、病毒毒力强、咬伤的严重程度、伤口距中枢神经的远近、被感染者的年龄、机体免疫机能状况、伤口是否经过处理和是否接种过疫苗等因素,是影响狂犬病病毒潜伏期长短的主要因素。一般来说,咬伤头面部的潜伏期较短,咬伤肢体远端的潜伏期则较长,伤口咬伤较深、较重且未作处理的潜伏期较短;接种狂犬病疫苗的方法正确与否和疫苗质量的好坏,以及采用的其他预防控制配套措施是否得力,对于是否发生狂犬病至关重要。人群文化素质对狂犬病的发病也有一定的影响,如人们对预防狂犬病的认识和重视程度直接决定这一地区狂犬病发病率的高低,被狂犬咬伤后,及时处理伤口和免疫预防,可以大大降低狂犬病的感染,减少发病率。

狂犬病的预防与控制:人类对狂犬病的认识已有2 000多年的历史,但至今狂犬病仍在全球大部分地区流行。对于这种病死率极高的传染病,目前临床上尚无有效的治疗方法,因而预防为主仍然成为目前控制狂犬病流行的主要手段。人间狂犬病的预防与控制措施:一是在疫点建立犬伤门诊,及时处理伤口和对犬伤者正确注射人用狂犬苗;二是广泛宣传狂犬病的防治知识,政府与有关部门,自上而下层层动员,群众和犬主密切配合,有效降低养

犬密度和提高犬的免疫接种率;三是重点保护高危人群,对暴露者应注射干扰素加狂犬病疫苗;四是正确使用狂犬病疫苗接种方法,严格按照世界卫生组织提出的接种方案,于第0、3、7、14天和第30天,对暴露者各注射1支人用狂犬疫苗的免疫程序,于三角肌处肌肉斜向注射;五是在注射狂犬病疫苗的同时或稍前,根据咬伤的程度和部位,在咬伤部位周围局部封闭或肌肉注射100~300万单位的 α 型基因工程干扰素;六是不断研究理想和适宜的狂犬病疫苗,不断提高狂犬病疫苗的质量。

家畜狂犬病的流行与控制:犬作为一种牲畜在畜牧业生产中占有一定的比例,但是狂犬病的控制在农牧部门和兽医领域不列为主要工作和重点疾病,没有系统监测和调查,自然疫源地本底不清,可用于疾病防制的资源(包括经费等)有限,而这些工作大多数依靠卫生部门完成。动物狂犬病的始终存在,势必造成人类狂犬病的流行。由于动物狂犬病得不到及时正确诊断,更无法及时上报,因而无法对动物狂犬病进行有效控制。为此,必须建立理想的动物狂犬病控制策略,包括成立控制犬患机构和专业防治人员队伍、加强行政干预和依法防病、广泛宣传狂犬病的防治知识、加强城乡养犬的控制和管理、对家犬实行普遍免疫接种和控制传染源、大力推行犬用口服苗等,这些都是理想的控制动物狂犬病的有效措施。

人用狂犬病疫苗:1881年法国科学家巴斯德(Pasteur)等研究发明了狂犬病疫苗,开创了人用狂犬病疫苗的新纪元。我国自1920年在上海、哈尔滨有个别西药房用巴斯德研究的狂犬病病毒株及其制造工艺仿制狂犬病疫苗获得成功,每年生产20~50人/份用于预防狂犬病,1925年后即改用(Semple)法生产狂犬病疫苗,1933年改用中国株(北京株)生产狂犬病疫苗,1951年有了我国疫苗生产法规草案,1957年改用了比兔脑疫苗更好的羊脑疫苗。由于Semple羊脑疫苗因接种反应严重,需注射14针,1964年Wiktor等研究成功人二倍体细胞疫苗,是狂犬病疫苗领域中的一次突破。这种疫苗对疯动物严重咬伤暴露后的免疫效果十分显著,且注射针次减为5针,剂量由2ml降为0.5~1.0ml,且不再出现接种后的脑脊髓炎变态反应。随后不断出现各种原代细胞培养的疫苗,如地鼠肾、胎牛肾、狗肾、鸡胚、鸭胚等细胞疫苗和传代Vero细胞疫苗,这些疫苗已在西欧和北美广泛应用,对降低人狂犬病发生和控制起重要作用。1979年原代地鼠肾细胞疫苗在我国研制成功,我国开始用细胞培养疫苗替代脑组织疫苗。国内目前现行的狂犬病疫苗主要为地鼠肾原代细胞(PHKC)疫苗纯化疫苗和Vero细胞纯化疫苗两种,我国的原代地鼠肾细胞狂犬病疫苗于1965年由武汉生物制品研究所林放涛等开始研制,至1979年研制成功并获准生产,这种未经浓缩和纯化的原液疫苗一直生产和使用到1994年。原液疫苗抗原含量低,免疫原性差,其效价仅为1.3IU/剂。为了提高疫苗效价和使用的有效性,我国自1994年始生产超滤浓缩3~5倍的狂犬病疫苗,但由于这种疫苗未经纯化,接种后副反应发生率很高。国家决定尽快生产和使用纯化的狂犬病疫苗替代未纯化的浓缩疫苗,于是我国许多厂家相继生产的纯化狂犬病疫苗与法国维尔博疫苗进行过比较。我国生产的纯化狂犬病疫苗接种后副反应率、中和抗体应答的抗体阳转率和抗体滴度等指标,与维尔博疫苗相比无明显差别。近年来,我国已研制成功以Vero细胞为基质的纯化狂犬病疫苗,Vero细胞从美国ATCC引进。1984年,WHO狂犬病专家委员会第七次报告中,将我国CTN-1株确认为狂犬病病毒固定株,列为可用于生产疫苗的病毒株;1994年,将CTN-1适应于Vero细胞,连续传代30代证明该二倍体细胞适应株能在Vero细胞上迅速适应;用CTN-1株适应Vero细胞后制备的灭活疫苗