

狂犬病和狂犬病疫苗

KUANGQUANBING HEKUANGQUANBING YIMIAO



第二版

主编◎俞永新



中国医药科技出版社

狂犬病和狂犬病疫苗 (第二版)

俞永新 主编

中国医药科技出版社

内 容 提 要

狂犬病是一种由狂犬病病毒引起的古老而不可治愈的人畜共患传染病,在我国狂犬病尚未得到有效控制,狂犬病的发病率有逐年增长的趋势。

本书在第一版基础上进行编写,全书共分十五章,全面、系统地反映国内外狂犬病和狂犬病疫苗的研究情况,内容较第一版更加丰富、新颖。为充实近年来国内外狂犬病流行新动态,将第一版中“流行病学”一章在本书中分为“狂犬病国外流行概况”“狂犬病国内流行概况”和“动物狂犬病”三章撰写,另增加“狂犬病病毒的分子流行病学和系统进化史”“狂犬病抗血清和免疫球蛋白”两章内容。

本书是一部比较大型的有关狂犬病的专业论著。可供科研和教学、疫苗生产、疾病控制、医疗和基层检疫部门的专业人员及有关领导阅读,是一部有实用价值的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

狂犬病和狂犬病疫苗/俞永新主编. —2版. —北京:中国医药科技出版社, 2009. 1

ISBN 978 - 7 - 5067 - 4022 - 7

I. 狂... II. 俞... III. ①狂犬病—诊疗②狂犬病—疫苗—基本知识 IV. R512. 99

中国版本图书馆CIP数据核字(2008)第212022号

美术编辑 陈君杞

责任校对 张学军

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲22号

邮编 100082

电话 发行: 010 - 62227427 邮购: 010 - 62236938

网址 www.cspyp.cn

规格 787 × 1092mm¹/₁₆

印张 23¹/₂

字数 518千字

印数 1—3000

版次 2009年1月第2版

印次 2009年1月第1次印刷

印刷 北京昌平百善印刷厂印刷

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978 - 7 - 5067 - 4022 - 7

定价 68.00元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

主 编	俞永新	
副 主 编	董关木 朱家鸿	
编写人员	(按编写章节顺序排列)	
	朱家鸿 武汉生物制品研究所	研究员
	徐葛林 武汉生物制品研究所	研究员
	傅振芳 美国佐治亚大学	教 授
	王守良 第三军医大学	教 授
	张永振 中国疾病预防控制中心传染病预防控制所	研究员
	李兴旺 北京地坛医院	主任医师
	蒋荣猛 北京地坛医院	副主任医师
	董关木 中国药品生物制品检定所	研究员
	唐 青 中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所	研究员
	严家新 武汉生物制品研究所	研究员
	王显军 山东省疾病预防控制中心	主任医师
	谢世宏 四川省疾病预防控制中心	主任医师
	俞永新 中国药品生物制品检定所	研究员
	江 禹 军事医学科学院军事兽医研究所	助理研究员
	涂长春 军事医学科学院军事兽医研究所	研究员
	王继麟 武汉生物制品研究所	副研究员

序 一

狂犬病是一种由狂犬病病毒引起的古老而又不可治愈的人畜共患传染病。根据 2007 年 9 月 8 日世界狂犬病日的流行病学资料介绍,当前每年约有 55000 人死于狂犬病,每 10 分钟就有 1 人死亡。在我国南方一些地区,狂犬病患病率有增长趋势。

狂犬病的潜伏期可以从数天到数年,一旦发病,病程进展迅速,100% 死亡。在我国人间狂犬病的主要传染源为犬,约占 95% 以上,其次为猫。犬和猫的数量庞大且与人的接触密切,因此,控制难度极大。实践表明,加强对犬的管理和疫苗免疫是控制人类狂犬病行之有效的方法。发达国家对犬和野生动物进行大规模疫苗接种以后即消除了人间狂犬病,就是很好的例子。但由于我国城市居民对犬、猫的喜爱,大量作为宠物饲养;农村居民养犬多为看家护院,而且对犬进行免疫预防等方面的知识知之甚少。加之相应的机构对家养动物的管理制度尚不完善。使我国的狂犬病疫情难以控制,病例居高不下。

其次,由于人用或兽用疫苗的质量控制和应用管理还存在不少问题,尤其是提供应急处理的被动免疫制剂——抗狂犬病血清或人免疫球蛋白的数量严重不足,特别是急需这些产品的广大农村地区几乎没有应用。因此,狂犬病在我国的潜在危险性仍很大。综上所述,在我国加强对狂犬病防治知识的教育与研究十分迫切。

俞永新院士等编写的《狂犬病和狂犬病疫苗》(第二版)一书对国内外狂犬病病原学的研究、人和动物狂犬病的流行病学、传染源、传播方式等做了全方位的介绍;对狂犬病病毒分子生物学及分子流行病学、快速诊断技术、疫苗制备与质量控制及狂犬病的疫情监测与防治等都做了全面和深入的叙述。

该书内容全面、系统、新颖、实用,是一部适合各层次狂犬病防治实践和研究人员使用、阅读和参考的专业工具书。

中国工程院 院士
中华医学会 会长
呼吸内科学 教授



2008 年 1 月 22 日

序 二

从古至今，狂犬病是人们经常谈论的话题。4000 多年前巴比伦帝国的法典中有关于狂犬病的记载；亚里士多德的文学作品中有对人类狂犬病的推断；我国春秋战国时期的《左传》就有“国人逐彘狗”的记述。狂犬病同样也进入古代的医书和药方，如我国晋代葛洪所著的《肘后备急方》、宋代的《太平圣惠方》以及清代的《医宗金鉴》等均有预防和治疗狂犬病的描述。15 世纪末，意大利著名学者 Giralmo Fracastoro 提出了只要被疯犬咬伤就不能治愈的理论。犹太教著名经典《塔木德经》同样认为：不相信有人说被疯犬咬伤还能存活。

同时，西方学术界对狂犬病提出了高深莫测的理论，使狂犬病长久以来被认为是一种超自然现象，因为它的病理学是神秘的；它的症状学是令人恐怖的；它的治疗学又是无可适从和无能为力的。医学将这些神秘的传说及无法证实的观念带入到 19 世纪。直到 1885 年，法国微生物学家巴斯德发明了将狂犬病病毒在兔脊髓中传代后制成的疫苗，并且成功救治了 9 岁小男孩约瑟夫·梅斯特，开创了疫苗防治狂犬病的先河。

狂犬病在我国尚未得到有效控制，人间狂犬病的发病率，近年来持续居高不下，对人们的生命安全威胁极大。在我国人间狂犬病的主要传染源为犬，约占 95% 以上，其次为猫。然而国内对犬的管理缺乏有效措施，犬的疫苗免疫率极低。只要动物狂犬病得不到清除，人间狂犬病就无法得以控制。狂犬病至今尚无有效的治疗方法，一旦发病，几乎 100% 死亡。目前，人们已经掌握了一些预防狂犬病发生的方法，人被狂犬病动物咬伤后，只要正确处理伤口，及时注射疫苗和抗狂犬病血清或免疫球蛋白，狂犬病是可以预防的。

俞永新院士主编的《狂犬病和狂犬病疫苗》（第二版），由国内十多位从事狂犬病基础研究、预防和疫苗生产使用等方面的知名专家撰写。全书共分为十五章，包括病原学、临床诊断和治疗、狂犬病诊断的实验室方法、狂犬病病毒的分子流行病学和系统进化史、狂犬病流行概况、抗狂犬病血清和免疫球蛋白以及新型狂犬病疫苗的研究进展等，内容较第一版更加充实、全面、新颖。《狂犬病和狂犬病疫苗》（第二版）的出版发行，对狂犬病和狂犬病疫苗的深入研究具有指导意义，对我国狂犬病的预防和控制工作将起重要作用，对科学地应用狂犬病疫苗和抗狂犬病血清或免疫球蛋白也会有启迪。同时，希望本书的出版对医学教学、临床和实验诊断工作亦有裨益。

中国工程院院士

趙 鎔

2007 年 10 月 15 日

前 言

《狂犬病和狂犬病疫苗》一书自 2001 年出版以来，承蒙广大读者厚爱 and 好评，同时也得到关爱本书同行的诚恳建议。由于本书第一版出版的数量较少，未能满足读者需求，不少读者希望重印或再版。特别是近年来我国狂犬病发病人数逐年增多，国内外在狂犬病的发病机制、病毒分子生物学、分子流行病学和疫苗等方面的研究取得许多新进展。由于防控狂犬病的需要，对本书的需求更为迫切。因此我们考虑组织本书第二版的编写。

第二版的内容较第一版有较大的充实、提高，将第一版中流行病学一章分为狂犬病国外流行概况、狂犬病国内流行概况和动物狂犬病三章撰写，内容充实了近年来国内外狂犬病流行新动态。另外增加“狂犬病分子流行病学”一章，深入阐述狂犬病不同地理区域的病毒株分子特性及其相互关系；以及“抗狂犬病血清和免疫球蛋白”一章，较为全面地介绍人源和马源狂犬病免疫球蛋白的生产、质量控制和应用，以便读者对这一重要制品有深入的了解。对其他各章内容也查阅大量近几年国内外有关的新资料进行了更新和充实。

第二版编写的作者除第一版中个别作者因年龄和身体原因未能参编外，多数第一版作者仍参与本版的撰文。此外，还邀请到国际知名狂犬病专家、美国佐治亚大学付振芳教授，国内多年从事人狂犬病和动物狂犬病基础和应用研究的知名专家张永振、李兴旺、唐青、严家新、涂长春、江禹和蒋荣猛教授参与撰写。

全书共分十五章，内容较第一版更加丰富、全面和新颖，是一部比较大型的有关狂犬病的专业论著。对科研和教学、疫苗生产、疾病控制、医疗和基层检疫部门的专业人员以及有关领导层都是一部有实用价值的参考书。但由于作者的水平有限，各章内容仍有一定交叉，难免有重复和不够全面，甚至错漏之处，请读者谅解并提出宝贵意见。

俞永新 董关木 朱家鸿

2008 年 4 月

目 录

概述	(1)
第一章 病原学	(5)
第一节 狂犬病病毒分类	(5)
一、病毒血清分型	(5)
二、病毒基因分型	(5)
第二节 病毒的形态与结构	(7)
一、病毒形态	(7)
二、病毒结构	(8)
三、病毒主要的化学组成和物理特性	(8)
第三节 病毒的基因组	(8)
一、病毒基因组的组成和结构	(9)
二、病毒基因的排列顺序	(9)
三、病毒基因的核苷酸长度	(9)
四、病毒基因结构的特点	(9)
第四节 病毒的蛋白结构与功能	(10)
一、五种蛋白结构和功能	(10)
二、与免疫有关蛋白的抗原表位分析	(13)
三、G 分子构型与免疫原性的关系	(15)
第五节 病毒感染和复制	(16)
一、病毒感染过程	(17)
二、病毒在细胞内复制	(17)
三、病毒感染有关的分子基础	(17)
第六节 病毒的培养	(20)
一、动物神经组织	(20)
二、禽类胚胎培养	(20)
三、细胞培养	(20)
第七节 病毒对理化因子的抵抗力	(22)
一、病毒对温度和 pH 的抵抗力	(22)
二、病毒对化学因子的抵抗力	(22)
三、病毒的保存	(22)
第八节 病毒的变异	(22)
一、自然界病毒的变异	(23)
二、病毒的人工变异	(24)
第二章 感染与免疫反应	(31)

第一节 感染与免疫的特点	(31)
一、狂犬病病毒的嗜神经毒性	(31)
二、狂犬病的潜伏期	(31)
三、严重的中枢神经系统感染	(32)
第二节 狂犬病病毒感染引导的非特异性免疫应答及作用	(32)
第三节 狂犬病病毒感染引导的体液免疫应答	(33)
第四节 细胞免疫	(35)
第五节 免疫与狂犬病“早死”现象	(38)
第三章 狂犬病发病机制与病理变化	(41)
第一节 狂犬病病毒侵犯进入神经系统	(41)
第二节 狂犬病病毒在神经系统内传播	(43)
第三节 狂犬病的病理变化	(45)
一、神经细胞退行性病变	(45)
二、神经细胞坏死和凋亡	(46)
三、炎症细胞浸润	(46)
四、内基体	(47)
五、超微结构的病理学变化	(49)
第四节 狂犬病致病机制	(49)
一、免疫炎症是固定毒致病的主要因素	(50)
二、狂犬病病毒糖蛋白在狂犬病发病过程中的作用	(51)
三、神经功能障碍可能是街毒致病的主要因素	(51)
第四章 临床学	(56)
第一节 临床表现	(56)
一、临床分期	(56)
二、临床分型	(60)
三、并发症	(61)
第二节 实验室检查	(61)
一、常规化验	(61)
二、特异性实验室检查	(62)
第三节 诊断与鉴别诊断	(62)
一、诊断	(62)
二、鉴别诊断	(64)
第四节 治疗与预后	(67)
一、治疗	(67)
二、预后	(68)
附：卫生部最新修订的狂犬病诊断标准（摘要）	(69)
第五章 狂犬病诊断的实验室方法	(72)
第一节 引言	(72)
第二节 狂犬病诊断实验室的安全措施	(72)

一、危险性	(72)
二、对安全性操作的建议	(73)
第三节 狂犬病病毒的分离	(73)
一、用乳鼠进行病毒分离	(73)
二、用细胞培养法分离病毒	(74)
第四节 狂犬病病毒抗原的检测	(75)
一、标本选择	(75)
二、标本的运送	(76)
三、标本的获取	(76)
四、标本的快速收集技术	(77)
五、包涵体（尼氏小体）的检测	(77)
六、酶免疫试验	(85)
第五节 狂犬病病毒核酸的检测	(86)
一、引言	(86)
二、分子杂交检测法	(87)
三、基因扩增（PCR）及检测	(89)
四、以基因扩增对狂犬病病毒分型	(91)
第六节 灭活疫苗中抗原量测定	(93)
一、抗体结合试验	(93)
二、免疫沉淀试验	(96)
三、ELISA 试验	(97)
四、单向免疫扩散试验	(98)
第七节 抗狂犬病抗体测定	(100)
一、小鼠血清中和试验	(100)
二、细胞病变中和试验	(103)
三、空斑减少中和试验	(105)
四、血凝试验	(107)
五、间接免疫荧光试验	(110)
六、快速免疫荧光灶抑制试验	(111)
七、应用 ELISA 法检测抗糖蛋白 IgG	(113)
八、乳胶凝集试验	(115)
九、几种血清检测技术的比较评价	(116)
第六章 狂犬病病毒的分子流行病学和系统进化史	(118)
第一节 狂犬病病毒的血清流行病学	(118)
一、早期的狂犬病病毒血清学分型	(118)
二、狂犬病病毒单克隆抗体用于病毒分型	(119)
三、单抗分析用于狂犬病病毒流行病学调查	(120)
四、单抗用于病毒的宿主来源和地理分布的调查	(121)
五、血清学方法和遗传学方法的比较	(121)

第二节 狂犬病病毒的分子流行病学研究	(122)
一、狂犬病病毒基因分型	(122)
二、狂犬病病毒遗传谱系分类	(127)
第三节 狂犬病病毒的系统进化史	(128)
一、狂犬病病毒的分子钟和系统进化史	(128)
二、狂犬病病毒的系统进化史及其对地域和宿主的适应	(129)
第四节 分子流行病学研究技术的应用	(131)
一、促进疫情监测	(131)
二、狂犬病病毒的进化模式	(131)
三、人类狂犬病病例调查	(133)
四、狂犬病的潜伏期	(133)
五、疫苗适用范围	(133)
第七章 狂犬病国外流行概况	(138)
第一节 有关狂犬病的早期历史记载	(138)
第二节 历史上世界范围内狂犬病的流行情况	(139)
第三节 近年来世界范围内狂犬病的流行情况	(141)
一、亚洲狂犬病的流行情况	(141)
二、非洲狂犬病的流行情况	(142)
三、拉丁美洲狂犬病的流行情况	(142)
四、北美洲狂犬病的流行情况	(143)
五、欧洲狂犬病的流行情况	(144)
第四节 影响狂犬病流行的有关因素	(145)
一、自然地理生态条件	(145)
二、新型病毒的发现	(145)
三、社会经济的发展水平	(146)
四、宗教信仰与社会习俗	(146)
第八章 狂犬病国内流行概况	(149)
第一节 古代中国狂犬病的历史档案	(149)
第二节 我国狂犬病疫情及流行概况	(150)
第三节 各省狂犬病流行概况和防治情况	(151)
第四节 流行病学	(159)
一、宿主与传染源	(159)
二、传播途径	(161)
三、易感人群	(162)
四、流行规律及其特征	(162)
五、狂犬病的流行因素	(165)
第九章 动物狂犬病	(170)
第一节 狂犬病易感动物及传播途径	(170)
第二节 家畜狂犬病	(172)

一、犬的狂犬病	(173)
二、猫的狂犬病	(177)
三、牛的狂犬病	(177)
四、马和驴的狂犬病	(178)
五、猪的狂犬病	(178)
六、绵羊和山羊的狂犬病	(179)
七、梅花鹿的狂犬病	(179)
第三节 野生动物狂犬病	(180)
一、狐狸的狂犬病	(182)
二、蝙蝠的狂犬病	(183)
三、狼的狂犬病	(185)
四、鼬和浣熊的狂犬病	(185)
五、豺和貉的狂犬病	(186)
六、獾和獾的狂犬病	(186)
七、啮齿动物的狂犬病	(186)
八、其他动物的狂犬病	(187)
第十章 人用狂犬病疫苗	(189)
第一节 疫苗的发展	(189)
一、神经组织疫苗	(189)
二、禽胚疫苗	(191)
三、细胞培养疫苗	(191)
第二节 国外现行的主要疫苗	(192)
一、人二倍体细胞疫苗	(193)
二、原代地鼠肾细胞疫苗	(197)
三、精制鸡胚细胞狂犬病疫苗	(197)
四、提纯的 Vero 细胞狂犬病疫苗	(199)
五、提纯的鸭胚狂犬病疫苗	(202)
第三节 我国的狂犬病疫苗	(203)
一、原代地鼠肾细胞疫苗	(203)
二、Vero 细胞纯化狂犬病疫苗	(207)
第四节 疫苗质量要求和控制	(209)
一、生产用毒种	(209)
二、对细胞基质的要求	(210)
三、疫苗的安全性	(210)
四、疫苗的效价	(210)
第十一章 人类狂犬病防治	(215)
第一节 传染源控制	(215)
一、家犬狂犬病控制	(215)
二、野生动物狂犬病控制	(216)

第二节 疫苗、血清和干扰素应用	(216)
一、暴露前免疫	(216)
二、暴露后预防	(219)
三、经济有效的新免疫程序	(224)
四、干扰素和干扰素诱导剂的应用	(230)
五、免疫失败病例分析和存在问题	(231)
第十二章 狂犬病抗血清和免疫球蛋白	(236)
第一节 狂犬病免疫球蛋白的种类和作用原理	(236)
一、狂犬病抗血清和免疫球蛋白的种类	(236)
二、抗狂犬病免疫球蛋白的作用原理	(237)
第二节 狂犬病免疫球蛋白的使用方法、不良反应和处理	(239)
一、狂犬病免疫球蛋白的使用方法	(239)
二、使用中的注意事项	(240)
三、过敏试验与脱敏注射法	(240)
四、不良反应的表现、原因和处理	(241)
第三节 抗狂犬病免疫球蛋白的效果和安全性	(241)
一、抗血清或人免疫球蛋白的被动保护效果	(241)
二、抗狂犬病免疫球蛋白的安全性	(242)
第四节 精制马抗狂犬病血清制造及纯化技术	(244)
一、制备马抗狂犬病血清的基本程序	(244)
二、狂犬病抗血清的纯化技术	(246)
第五节 人源狂犬病免疫球蛋白制造及纯化技术	(248)
一、概述	(249)
二、血液的来源和运输	(249)
三、试剂的准备	(249)
四、低温乙醇法制备工艺	(249)
五、缺点	(252)
第六节 狂犬病治疗性单克隆抗体	(252)
一、鼠源狂犬病治疗性单克隆抗体	(253)
二、人源化狂犬病治疗性单克隆抗体	(253)
三、狂犬病病毒特异性单克隆抗体中和作用的机制研究	(254)
四、狂犬病治疗性单克隆抗体规模化生产的研究	(255)
五、狂犬病治疗性单克隆抗体研究的前景	(255)
第十三章 动物用狂犬病疫苗	(258)
第一节 动物用疫苗的种类	(258)
一、注射用疫苗	(258)
二、口服诱饵疫苗	(260)
第二节 动物用新型狂犬病疫苗的研究	(262)
一、野生动物的口服诱饵疫苗	(263)

二、DNA 疫苗	(264)
第三节 动物用疫苗的使用及质量控制要求	(265)
一、动物疫苗的使用	(266)
二、动物疫苗的免疫效力要求	(266)
三、动物疫苗的安全性	(267)
第四节 我国的动物用狂犬病疫苗	(268)
第十四章 动物狂犬病防治	(271)
第一节 养犬管理与狂犬病防治	(272)
第二节 动物狂犬病临床与实验室诊断	(274)
第三节 犬只免疫	(275)
第四节 动物狂犬病流行病学与监测	(277)
第五节 动物出入境检疫	(280)
第六节 野生动物狂犬病防治	(280)
第七节 动物狂犬病疫情的处理原则	(283)
一、疫情报告	(283)
二、疫情处理	(283)
三、对伤人动物的调查处理原则	(284)
第十五章 新型狂犬病疫苗研究进展	(286)
第一节 重组疫苗	(286)
一、活病毒为载体	(286)
二、非复制病毒为载体	(291)
三、植物病毒或菌为载体	(293)
第二节 减毒活疫苗	(294)
一、减毒活疫苗的毒种筛选	(294)
二、SAG 2 减毒口服活疫苗	(295)
三、新型基因重组减毒活疫苗的研究	(295)
第三节 DNA 疫苗	(296)
一、DNA 具有免疫应答的发现	(296)
二、DNA 狂犬病疫苗研究	(296)
三、近期对提高免疫原性和安全性的研究	(297)
四、DNA 疫苗有关问题的探讨	(299)
第四节 亚单位、多肽疫苗	(299)
一、亚单位疫苗	(299)
二、多肽疫苗	(300)
三、免疫复合物	(301)
附录一 人用狂犬病疫苗 (Vero 细胞)	(307)
附录二 冻干人用狂犬病疫苗 (Vero 细胞)	(312)
附录三 人用狂犬病疫苗 (地鼠肾细胞)	(317)
附录四 狂犬病人免疫球蛋白	(322)

目 录

附录五	冻干狂犬病人免疫球蛋白	(325)
附录六	计划、实施和评价国家控制犬狂犬病规划的技术和管理考虑	(328)
附录七	WHO 对由细胞基质和禽胚生产的灭活人用狂犬病疫苗的推荐意见	(333)

概 述

狂犬病是由狂犬病病毒引起的人兽共患疾病。人和所有温血动物对狂犬病病毒都易感染。该病在全世界广泛分布，一些国家和地区曾经一度控制或消灭了狂犬病，但由于放松对犬的管理、外来狂犬病犬或野生动物的侵入而再度发生狂犬病流行。由于该病一旦发病目前尚无法医治，又由于动物传染源广泛存在，控制难度很大，所以对狂犬病及其预防治品的研究十分重要，这对人类的健康和农牧业生产的发展具有重要的社会和经济意义。

尽管狂犬病在全球还没有得到根本控制，但近年来随着分子生物学和免疫学的发展和应用，对狂犬病病毒的结构、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。安全、有效的现代人用狂犬病疫苗已在世界上许多国家广泛应用；兽用口服疫苗也在一些发达国家中应用；基因重组新一代疫苗也已取得很大进展。这些无疑对狂犬病的免疫预防和控制将起重要作用，现就有关问题概述如下。

一、病原学和分子生物学

狂犬病病毒在分类上归于弹状病毒科狂犬病病毒属 *Lyssavirus* genus，根据抗狂犬病糖蛋白和核蛋白单克隆抗体系列的分析和鉴定，已将世界各地的狂犬病病毒属病毒分成4个血清型和几个尚待定型的病毒株，其中血清1型病毒为人们早已认识的，地理分布最广，流行强度最大的狂犬病病毒，包括大部分由陆栖哺乳动物以及北美食虫蝠和拉美吸血蝠分离的野病毒，还包括固定毒实验室株，其代表株为攻击毒标准株 CVS。血清2型为 Lagos 蝙蝠株，最初分离自尼日利亚的蝙蝠脑；血清3型为 Mokola 病毒原型株，最早分离自尼日利亚的地鼠；血清4型为 Duvenhage 原型株，首次在南非从病人分离到。另有欧洲蝙蝠狂犬病病毒属病毒1 (EBL-1)，分离自俄罗斯的病人，欧洲蝙蝠狂犬病病毒属病毒2 (EBL-2)，分离自芬兰的病人，EBL-1 病毒还在波兰、丹麦、芬兰和德国北部的蝙蝠中分离到，所有这些病毒均属于狂犬病病毒属内。

随着分子生物学的研究进展，根据狂犬病病毒核蛋白 (N) - 基因的 N 端 500 个核苷酸的相似百分率，将狂犬病病毒属分成 7 种基因型，其中基因型 1~4 同血清型 1~4，EBL-1 和 EBL-2 分别为基因型 5 和基因型 6。新近从澳大利亚蝙蝠分离的病毒株列为 7 型。在上述各种病毒中，基因 2~6 型仅在非洲和欧洲发现，基因 5 型和基因 6 型在欧洲蝙蝠中比较普遍，感染人的病例虽少见，但几乎每个血清型病毒都曾致人死命。基因型可进一步分为两个种系组，种系组 I 包括基因型 1、4、5、6 和 7。种系组 II 包括基因型 2 和 3。两个种系组的生物学特性不同。在 7 个基因型中，除基因 3 型尚未确认外，蝙蝠是 6 个基因型病毒的储存宿主和媒介。实验表明种系组 I 内基因 1 型病毒株生产的疫苗不能保护种系组 II 内的病毒感染。最近从中亚和东西伯利亚等一些国家的蝙蝠中又分离到 4 株狂犬病病毒属病毒，基因序列分析不同于现有的基因型，作为新的基因型需要确认。

由于中国尚未系统地对狂犬病病毒属病毒进行研究，尚无法确定中国除基因 1 型病毒

外是否存在其他基因型病毒。

狂犬病病毒的基因序列分析表明各病毒株之间的核蛋白（N）基因有高保守性，同源性在 98% ~ 99.6%。而糖蛋白（G）基因相差较大，同源性一般在 82% ~ 90%。

在我国分离的一些狂犬病病毒株、实验室的固定毒株和疫苗株也进行过 N 和 G 基因的序列分析和比较，结果表明同一地区的野毒株同源性很高（约 98% ~ 99%），但与另一地区的某些野毒株存在一定差异。野毒株与国内外疫苗株存在更明显差异（G 基因氨基酸同源性在 87% ~ 92%），但与分离时间较近的 CTN-1 株的同源性较高（92% ~ 95%）。从构建的 G 基因系统发生树也发现我国多数分离株与 CTN-1 株归在同一组内，而与 aG 株和美国的 PV、PM、ERA、CVS 则归在另一组内。以上结果为进一步筛选抗原性、免疫保护性广谱的疫苗株提供了科学依据。

另外，通过糖蛋白（GP）的基因序列分析还发现，毒力强的狂犬病病毒 GP 分子上第Ⅲ抗原部位中第 333 位氨基酸的精氨酸（R）如果被谷氨酰胺（Q）、亮氨酸（I）或甘氨酸（G）所取代，则病毒的毒力将大大降低而变成对小鼠脑内感染毒力减弱或不致病的弱毒株，如国外的 HEP、Kelev 和 SAG-1、SAG-2 等兽用弱毒活疫苗株，我国的 CTN-18 口服疫苗弱毒株都是这一类毒株。以上结果为减毒活疫苗株的筛选和活疫苗减毒指标的建立提供了重要的分子基础。

二、流行病学

根据世界卫生组织报告，全球每年报告 5.5 万例人狂犬病，99% 病例发生在发展中国家，其中亚洲约占 56%，非洲 44%。在亚洲 95% 人狂犬病是被犬伤害引起的，以印度居首位，每年约 2 ~ 3 万例，其次为孟加拉、巴基斯坦，每年约数百至 1 千多例。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 2 ~ 3 例。

在动物狂犬病中，亚洲以犬为主约占 86%，而欧洲、北美洲等发达国家则以野生动物狂犬病为主，约占 90% 以上。犬狂犬病在美洲占 30%（主要在南美），在欧洲占 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%。在亚洲狂犬病的宿主或传染源除犬和猫外，还有狼和猫鼬；在美洲主要有浣熊（美国东部）、臭鼬（美国中部）、小土狼（北美）、狐（北美）、食虫蝙蝠（北美）和吸血蝙蝠（南美）；在欧洲有狐和食虫蝙蝠。

近年来由蝙蝠引起的人狂犬病日益增多，1994 年秘鲁由吸血蝙蝠引起的人狂犬病就有 22 例，在美国自 1981 ~ 1995 年共发生的 18 例人狂犬病中 15 例（83.3%）与蝙蝠有关，其中 67% 是由一种称为银毛蝠的食虫蝙蝠引起的。有一种特殊现象是死于这种蝙蝠引起的狂犬病病人都不知道自己曾经被蝙蝠咬伤或接触过。从银毛蝠分离的病毒株（SH-BRV）经过生物学特征的比较发现，SHBRV 较从土狼分离的狂犬病病毒能更好地在表皮细胞内复制，并能在较低温度（34℃）培养下繁殖，这一独特的细胞亲和性可能使病毒在真皮细胞内更有效地复制，从而增强病毒侵入神经纤维的能力。因此人们不自觉地被这种小动物接触时，很小量的病毒进入就可引起感染和致死。在欧洲食虫蝙蝠体内普遍带有狂犬病相关病毒。澳大利亚本来是无狂犬病国家，但 1996 年发现一位经销蝙蝠的妇女死于脑炎，经诊断为感染蝙蝠狂犬病。因此以蝙蝠为传染源的狂犬病已引起国际上极大重视。

欧美等发达国家由于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