

狂犬病的预防与控制

KUANG QUAN BING DI
YU FAMG YU KONG ZHI

KQBDYF

- 病死率最高的疾病
- 观赏狗传播人狂犬病
- 幼犬致病的危险性
- 正常犬也带狂犬病毒
- 其它动物传播狂犬病
- 犬伤的正确处理
- 狂犬病防疫的方法
- 狂犬病的监测



12.99

王树声 吴泰才等编著
广西科学技术出版社

狂犬病的预防与控制

王树声 吴泰才 古 漓 编著
张绍志 何国伟 何贻坚

广西科学技术出版社

(桂)新登字06号

狂犬病的预防与控制

王树声 吴泰才 古 漓 编著
张绍志 何国伟 何贻坚

广西科学技术出版社出版

(南宁市河堤路14号)

广西新华书店发行

南宁地区印刷厂印刷

开本 787×1092 1/32 印张 3 字数 66 000

1993年4月第1版 1993年4月第1次印刷

印 数: 1—8 700册

ISBN 7-80565-714-9 定价: 1.80元

R · 111

前 言

狂犬病是一种全球性，人畜共患的传染病，尤其在发展中国家以其传播广泛，发病凶猛，病死率几乎100%而成为最严重的公共卫生问题之一。

广西是狂犬病的老疫区和高发区。80年代，平均每年发病死亡高达数百例，居所有传染病死亡人数之首位。由于本病对猪牛羊等家畜也有不同程度的危害，因而，也造成了牧业和农业的经济损失。

狂犬病与其他疾病一样，发病流行是有其原因和一定规律的，因而也是可以预防、控制和消灭的。根据我们多年来防制狂犬病的体会，吸收并结合兄弟省防制狂犬病的经验和文献资料编写成这本小册子，目的是唤起全社会的重视，普及预防狂犬病的基本知识，针对狂犬病发病流行的规律，采取综合性防制措施，早日控制人畜狂犬病。

本书着重介绍狂犬病的免疫方法、流行规律和预防治理措施，以供卫生防疫工作者，医务人员、兽医和从事微生物学、生物学、免疫学和流行病学等有关专业人员在防治人畜狂犬病的工作中参考，也可作为一般群众了解狂犬病防治的普及读物。限于水平和经验，书中的错漏之处敬请读者批评指正。

序

狂犬病为一种古老的人畜共患传染病，病死率几乎为100%。近年来，我国的狂犬病疫情有所上升，其死亡人数居25种法定报告传染病之首，正引起各有关方面的关注。

西方国家在已控制家犬狂犬病的条件下，着重于野生动物狂犬病的预防控制，而在发展中国家仍着重于家犬狂犬病的控制及对人狂犬病的免疫预防。世界卫生组织对发展中国家狂犬病的控制提出：在加强灭犬、免疫犬等管理措施中，把对狂犬病控制的社会教育，提高对有关狂犬病控制的认识放在重要地位。广西对狂犬病的控制预防较为重视，通过广大卫生、兽医部门科技工作者和其它有关部门的共同努力，在一些地区、市、县已获得明显效果，在控制狂犬病的社会教育方面也曾刊出大量资料。

本书的作者们多年来从事于狂犬病的研究及流行监测，在狂犬病的流行病学调查研究、安排落实人畜狂犬病疫苗的大量使用与效果观察等方面均做了大量的工作，积累了丰富的经验和资料。本书是一本狂犬病控制的实践经验与理论相结合的较为全面、完整的著作。本书的出版发行，对狂犬病的控制预防和普及狂犬病的预防知识将起到重要作用。

世界卫生组织狂犬病专家顾问组成员

卫生部武汉生物制品研究所研究员

林放涛 1990年5月22日

目 录

第一章 狂犬病的病原学	(1)
一、病毒基本结构.....	(1)
二、抵抗力.....	(2)
三、病毒的复制.....	(2)
四、街毒和固定毒.....	(3)
五、宿主范围.....	(4)
第二章 狂犬病的免疫	(5)
一、狂犬病毒的抗原性.....	(5)
二、狂犬病毒感染的免疫应答.....	(6)
(一) 干扰素.....	(6)
(二) 体液免疫应答.....	(7)
(三) 细胞免疫应答.....	(8)
三、人群免疫反应的检测.....	(9)
(一) 抗狂犬病毒抗体.....	(9)
(二) 淋巴细胞转化测定.....	(9)
四、“早死现象”——免疫的二重作用.....	(11)
五、人群中的早死现象.....	(12)
(一) 发生率.....	(13)
(二) 年龄分布.....	(13)
(三) 潜伏期.....	(13)
(四) 犬伤后接种狂犬疫苗时间.....	(15)

(五) 早死与免疫针次时程关系·····	(15)
第三章 狂犬病的临床研究 ·····	(17)
一、发病机理·····	(17)
二、病理学改变·····	(19)
三、临床表现·····	(20)
(一) 潜伏期·····	(20)
(二) 临床症状·····	(21)
四、诊断·····	(23)
五、治疗·····	(24)
六、典型狂犬病病例介绍·····	(25)
(一) 狂犬病例·····	(25)
(二) 疫苗免疫失败病例·····	(25)
(三) 早死病例·····	(25)
(四) 接种后异常反应病例·····	(26)
第四章 狂犬病的流行病学 ·····	(27)
一、流行特征·····	(27)
(一) 流行概况和趋势·····	(27)
(二) 蔓延方式·····	(29)
(三) 地区分布·····	(31)
(四) 感染季节·····	(31)
(五) 性别、年龄及潜伏期·····	(33)
(六) 咬伤部位·····	(35)
(七) 感染途径及传染源·····	(35)
二、流行因素·····	(42)
(一) 人群文化素质·····	(42)
(二) 人用狂犬疫苗的预防效果·····	(42)
(三) 犬与人间狂犬病流行的关系·····	(43)

(四) 幼犬与致病危险性·····	(45)
(五) 观赏狗传播人狂犬病·····	(46)
(六) 隐性及顿挫型感染——健康带毒犬·····	(46)
(七) 家犬免疫·····	(48)
(八) 预防狂犬病必须采取综合性措施·····	(53)
(九) 一年中犬的变动·····	(55)
第五章 狂犬病的防制 ·····	(56)
一、家犬管理·····	(56)
二、动物监测·····	(60)
三、犬伤门诊及犬伤后的处理·····	(60)
四、狂犬病接触后治疗·····	(62)
五、狂犬病的预防免疫·····	(63)
(一) 狂犬病疫苗的研制·····	(63)
(二) 免疫程序的研究·····	(67)
第六章 实验技术 ·····	(72)
一、实验方法的介绍·····	(72)
二、Negri小体检查·····	(73)
三、病毒分离·····	(74)
四、中和试验·····	(75)
五、免疫荧光快速诊断·····	(78)
六、ELISA·····	(79)
第七章 狂犬病的监测 ·····	(82)
一、流行病学监测·····	(82)
二、实验室监测·····	(83)

第一章 狂犬病的病原学

一、病毒基本结构

狂犬病毒属弹状病毒科，按国际病毒分类委员会的分类方案，本属的代表符号为：〔R／1：4.6／1：U_E/E：1，V／O，V_e〕。意为：含单股RNA（负链），核酸分子量460万，核酸占感染性病毒粒总重的1%，枪弹状的两侧平行。

完整的病毒呈子弹状，一端钝圆，大小为75×180nm，表面有密集突起，长6～7nm，呈六角形，具血凝素，能凝集鹅红细胞。

电泳图表明有六种蛋白质：G、N、M₁、M₂、L、N_s。

G为糖蛋白，位于表面突起，它可以引起保护性抗体——中和抗体的产生，对疫苗引起的免疫反应和狂犬病毒的血清学很有诊断意义。血凝素与糖蛋白在一起，能凝集鹅红细胞，并起到使病毒体粘附到宿主细胞的作用，用神经氨酸酶水解后则无血凝活性，病毒感染性亦大部分丢失。

N似乎是狂犬病毒属共有的，与补体结合抗体和荧光抗体的产生有关。

M₁、M₂为非糖的基质蛋白，它们起增强内膜的作用，M₁可能与核糖核蛋白连接，M₂可能与脂蛋白囊膜中的脂质

相连。

L、N_s在囊膜中和核衣壳在一起，含多种酶，其中一种蛋白为RNA依赖的RNA多聚酶。

二、抵抗力

狂犬病毒能抵抗自溶及腐烂，在脑组织自溶的情况下，可保持7~10天活力，冻干条件下长期存活，在50%甘油中存活1个月，4℃温度中存活数周，低温下存活数月至数年。它的抵抗力相对较弱，反复冻融可使之灭活，紫外线照射、蛋白酶、酸、胆盐、甲醛、升汞及季胺类化合物（如新洁尔灭）以及自然光、热等都可以迅速降低病毒活力，煮沸2分钟、56℃15分钟、1%甲醛和3%来苏尔15分钟均可使病毒灭活，60%以上的酒精可很快杀灭病毒。

对其感染性而言，在组织蛋白或其它几种蛋白（如正常血清球蛋白）缺乏时，在室温下，许多有囊膜的病毒感染性迅速破坏，然而，在组织粗提物、中性甘油和感染组织中的病毒灭活通常很缓慢，在冷冻或冻干的组织提取物中，感染性十分稳定。

三、病毒的复制

不管是天然感染还是实验动物感染，病毒潜伏期均较长，但细胞培养时病毒的增殖性有独特的地方：掩蔽期6~8小时，开始增殖周期在19~24小时内完成，由于缺乏细胞病变或细胞病变很微弱，所以带毒培养或共生性内感染容易建立。

在感染的过程中，狂犬病毒的包膜突起与细胞表面连接，病毒囊膜与细胞质膜融合，病毒RNA直接进入细胞的染色体组，负链的基因组藉L—N_s的作用转录成正链，分裂或先行段和五段mRNA，即是分别为N、N_s、M、G和L蛋白编码的mRNA，再由于链转录为负链，当病毒新合成的负链RNA生成后立即与N、N_s及L蛋白结合形成核衣壳。包膜糖蛋白（G）的蛋白部分是在细胞膜系统上生成，而包膜脂蛋白（M）及核衣壳蛋白（N）在游离的多核糖体上形成，并立即与RNA结合，G、M、N生成后，聚合成新的病毒颗粒，核衣壳大部分形成胞浆包涵体（尼氏小体）。合成的完整病毒体从胞浆膜芽生装配释放。

在感染细胞培养液体中可含有完整的病毒颗粒，短、缺陷病毒颗粒以及一种可溶性抗原，具有G蛋白的免疫学特异性。短、缺陷病毒粒所含的RNA只有正常的1/4，认为在动物体内也同样可以形成，研究表明，这些缺陷病毒颗粒不能复制，并对完整毒粒的复制有很强的干扰作用，它们可能与培养中形成持续性感染有关。

四、街毒和固定毒

街毒是从自然感染的人或动物体内分离出的狂犬病毒株，神经侵袭力较强，感染性强，从周缘途径进入机体可引起感染和发病，致病力较强，发病以狂躁型为主。

固定毒是指用街毒经实验动物传代获得的毒株，对神经的侵袭力减弱，从周缘途径不能感染，须经神经注射才致病，感染性及致病性减弱，发病以麻痹型为主，但仍保持免疫原性，可用于制备疫苗。

五、宿主范围

狂犬病毒可以感染已试验过的所有哺乳动物，在家畜中狗、猫、牛为高度易感，马、猪、绵羊和山羊为中度易感。在野生动物中，臭鼬、浣熊、狐狸、狼、獾、松鼠、蝙蝠等都是主要的野生宿主。某些鸟类也可以感染狂犬病毒，但研究表明很多种鸟类对狂犬病毒有较高的抵抗力。鼠类对狂犬病毒较易感，但从野生鼠中分离出的病毒毒力很弱。

第二章 狂犬病的免疫

一、狂犬病毒的抗原性

以往认为狂犬病毒只有一个抗原型，从许多实验室保存和各地分离出的野毒株作的抗原分析，其抗原性几乎是相同的。自应用单克隆技术对狂犬病毒的抗原进行分析后，已证实狂犬病毒存在有不同的血清型。从流行病学的角度可分为4个血清型，从3株固定毒株ERA、CVS、HEP发现至少有9个作用型，虽然3株的N抗原一致，但G和M存在着差别，抗原的分析对狂犬疫苗的选育和使用有重要的意义。

用一组抗N蛋白的单克隆抗体，分析从世界各地分离出的街毒株抗原性，发现其抗原性状因分离的地区和分离的动物不同而异。法国、非洲及印度等地区所分离的引起狂犬病的毒株几乎是同一抗原型，而马达加斯加、中东（伊朗）及泰国等地区分离的毒株可分3~5型，且上述两地的毒株存在差异。用单克隆抗体和遗传基因的技术，对不同来源的毒株进行蛋白结构分析，发现强毒株和弱毒株间的N及M₂蛋白几乎是相同的，但G和M₁蛋白却不同，并发现强毒株的糖蛋白为弱毒株的2倍，提示G在狂犬病毒的神经过病原性有较重要的作用。

Tidke和Flamard的研究发现在糖蛋白上的氨基酸被取

代后，在细胞上的效价，对乳鼠或成鼠经不同途径注射的致病力也发生实质性的改变，认为这种在抗原上的差别可能是导致疫苗免疫失败的原因。

Wheststone 等用单克隆技术对传代史不同的同一病毒株分析发现也有区别，因而认为即使是用一毒株制备疫苗，但由于在不同工厂生产乃至传代的代数及其方法不同，也可以导致狂犬疫苗株的差异。

二、狂犬病毒感染的免疫应答

免疫原性物质引入机体后，可引起一系列的生理反应，不但有多种细胞参加，还有许多体液因子参与，这样形成一个复杂的多样化的反应过程。

(一) 干扰素 干扰素系统是细胞功能自身稳定的一种防御机制，有抑制病毒增殖和免疫调节的功能。它的抗病毒作用并非是对病毒的灭活，而是使细胞中的抗病毒蛋白基因开放，产生抗病毒的蛋白来抑制病毒RNA的转录和病毒蛋白的翻译，它的出现较早，在感染后的几小时内即产生干扰素，它的合成在复杂细胞内几乎和病毒颗粒的产生同时发生，但维持时间较短，一般在一周左右消失。因干扰素的产生和作用是非特异性的，故可采用干扰素诱导剂来诱导干扰素的产生。Fenje等用干扰素诱导剂聚肌胞（PolyI：C）诱导干扰素，2小时后即出现大量干扰素，24小时后动物能抵抗20~30LD₅₀剂量街毒的攻击，并证明了其有抗病毒的作用，同时又不抑制免疫力的产生。Baer等用干扰素诱导剂和疫苗合并使用，认为与用抗血清加疫苗一样有效，并比单用疫苗有效得多，加干扰素诱导剂组于注射24小时后出现

较高的干扰素，第4天仍维持一定水平，1周后所有的动物均出现中和抗体，并降低了街毒攻击后的动物死亡率。在受到街毒攻击后48小时内给予干扰素诱导剂加疫苗仍可提供明显的保护作用。其作用机理可能是：经诱导产生的干扰素防止了咬伤部位狂犬病毒进入肌细胞，从而使机体获得疫苗产生自动免疫的时间。干扰素诱导剂加疫苗的合并应用有可能为感染后人群预防狂犬病提供一种简便而又有效的办法。

（二）体液免疫应答 狂犬病毒感染动物体内，可刺激机体产生对抗原各决定簇的相应抗体，发挥特有的作用，其中最重要的是中和作用和溶解作用。狂犬病毒感染细胞后可导致细胞表面变化产生新抗原，绝大多数病毒感染的细胞表面抗原变化都出现于感染早期，病毒抗原和新出现的细胞表面抗原均可诱导体液的产生。

中和抗体和血凝抑制抗体的产生与病毒表面的结构有关，而核衣壳抗体常通过补体结合试验和免疫荧光试验来测定。溶解抗体于另一次感染或免疫后出现，在补体参与下，能与病毒感染细胞的表面抗原结合，引起受染细胞的溶解。

在狂犬病毒感染后，由于潜伏期较长，循环抗体可能于疾病开始时出现，中和抗体在病人的脑和脑脊液中也有较高的滴度，可以成为确定感染的实验室指标。

IgM的最高滴度大约在感染或免疫后的2个星期形成，IgG的生成较晚，在21~30天后才能达高峰，但持续时间长。这些中和抗体的形成不仅可以与病毒作用，还可以同受染的细胞作用，并可抑制病毒对细胞的吸附、侵入和粘连。血清中存在保护水平的抗体可以中和入侵病毒，阻止病毒从伤口扩散感染邻近的细胞，抑制已侵入细胞的病毒繁殖，延长潜伏期，并最终清除病毒。所以，在暴露感染前的免疫预

防中，血清中和抗体的存在及水平高低可以成为免疫成功与否的标志，而在未作免疫预防的人群中被疯动物咬伤后，应及时使用抗狂犬病毒免疫血清作为被动免疫，以期延长潜伏期而使疫苗产生自动免疫，降低发病率。

在体液免疫中清除病毒最重要的是结合补体，这是建立宿主抗病毒再感染的主要因素。溶解抗体不仅产生于人或动物接触狂犬病街毒后，也产生于接种疫苗后。以犬作实验，街毒感染后，溶解抗体的滴度由感染后4天的1:3到濒死期上升为1:20~1:40。有例狂犬病患儿，在被疯动物咬伤后24~63天内不同时间采血作中和抗体、免疫荧光及溶解抗体测定，感染后24天抗体较低，感染后30天一直至濒死（151天潜伏期）3种抗体均处于较高水平。溶解抗体可引起受感染细胞的溶解，防止病毒在细胞间直接传播，减少病毒的增殖部位，但因破坏受染细胞，可同时带来另一种病理现象（见后）。

（三）细胞免疫应答 对于细胞内的病原体，细胞免疫起主要作用，当病毒侵入体内，通常被巨噬细胞吞噬，如侵入其他细胞中，结合了病毒抗原的宿主细胞中表现出新的抗原并带有MHC，激活T细胞后，产生清除病毒的一系列功能，抑制病毒增殖；杀伤T细胞破坏受染细胞；刺激B细胞产生抗体；T细胞活化后释放淋巴因子而使单核细胞、巨噬细胞聚集在病毒感染区，吞噬清除病毒。

细胞介导的免疫反应应答较早，初次感染后5~9天即可达高峰，再次接触后的1~2天出现2次免疫应答，其特性为：相对活性比体液应答低而交叉活性的程度较高。Pille用不同疫苗接种后作脾细胞转移抑制试验或脾细胞转化试验和中和试验进行比较，发现羊脑疫苗诱导的细胞免疫比细胞

培养疫苗强,接种狂犬疫苗后可引起淋巴细胞转化,并证明母细胞化反应是狂犬病毒的特异性反应。免疫后7天小鼠脑腔感染抵抗力增强,但此时中和抗体的水平很低,免疫后期脑腔感染抵抗力及中和抗体水平同步增加。Miller等在实验中也发现,细胞免疫在神经实质中清除狂犬病毒起重要作用,并参与宿主对中枢神经系统感染的防御。因此,在狂犬病毒的感染中,虽然在后期体液免疫发挥重要作用,但在中和抗体产生前的早期则是细胞免疫起主要作用。

三、人群免疫反应的检测

对广西部分犬伤后接种狂犬疫苗者作了体液及细胞免疫效果的初步检测。

(一) 抗狂犬病毒抗体 在接种疫苗前及在免疫后14、30天分别采血测定其抗体水平,免疫前有3例阳性,为曾注射过狂犬疫苗或被疯狗咬伤时间较长者,其余均为阴性,免疫后14天大部分呈阳性,抗体水平为50~100mg%,免疫后30天达较高水平,为100~250mg% (见表1)。

(二) 淋巴细胞转化测定 MTT(一种四唑盐)被还原为甲臅的多寡反映了淋巴细胞的活性程度,用淋巴细胞的转化和激活程度可以表示细胞免疫的水平。淋巴细胞在周围血流中是处于静止状态,功能上不活跃,代谢MTT的活性较低,而经抗原或植物血凝素等有丝分裂原刺激后活化为活性细胞,进行分裂增殖,代谢MTT的活性亦有升高。在人群中接种疫苗前的淋巴细胞属静止态,在体外用PHA刺激后大部分活化,而对抗原刺激,由于淋巴细胞群中具有特定的抗原受体的淋巴细胞毕竟是少数,其转化很难查出,基本上