



狂犬病

理论、技术与防治

扈荣良 主编



 科学出版社
www.sciencep.com

狂犬病理论、技术与防治

扈荣良 主编

本书部分研究获国家自然科学基金重点课题(30630049)和国家自然科学基金面上课题(30471294 和 30300255)资助

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书由理论篇、技术篇、常识篇和附录组成。理论篇介绍了狂犬病的历史,狂犬病的病原、流行病学、免疫学、疫苗学,以及犬和野生动物狂犬病的控制,同时对狂犬病防控工作未来面临的机遇与挑战进行了展望;技术篇介绍了狂犬病病毒相关操作的安全事项,病理学诊断技术,病毒分离和培养技术,病毒或抗原检测技术,单克隆抗体制备技术,核酸检测和诊断技术,抗体检测技术,不同种类疫苗的生产和检验技术,以及抗血清和免疫球蛋白的制备等;常识篇从人、犬和猫,其他家畜和野生动物三个方面介绍了如何认识、预防狂犬病。附录中收集了我国卫生部和农业部颁布或制定的狂犬病相关法规、条例及有关规范等。

本书涉及的内容广泛,重点突出,既有作者长期从事狂犬病研究工作的经验体会,也有对国内外狂犬病相关研究的最新进展和成就的归纳总结,可作为医学和兽医学研究(尤其是专门从事病毒学研究)、教学、疫苗生产及防疫检疫人员的工具书,也可供行政、业务管理部门工作人员和动物研究人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

狂犬病理论、技术与防治/扈荣良主编. —北京:科学出版社,2007

ISBN 978-7-03-019740-5

I. 狂… II. 扈… III. 狂犬病 IV. R512.99

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 130397 号

责任编辑:莫结胜 卜 新 / 责任校对:张 琪

责任印制:钱玉芬 / 封面设计:福瑞来书装

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

新 蕾 印 刷 厂 印 刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2007 年 9 月 第 一 版 开本:787×1092 1/16

2007 年 9 月第一次印刷 印张:24 3/4

印数:1—2 000 字数:559 000

定价:60.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈环伟〉)

《狂犬病理论、技术与防治》

编写委员会

主 编 扈荣良

副主编 陈西钊 张守峰 刘 晔 李尚波 王文成

编著者(按姓氏笔画排序)

于志凤 军事医学科学院军事兽医研究所

王文成 辽宁益康生物制品有限公司

王晓虎 军事医学科学院军事兽医研究所

刘 晔 军事医学科学院军事兽医研究所

李尚波 辽宁益康生物制品有限公司

李 忠 军事医学科学院军事兽医研究所

张 菲 军事医学科学院军事兽医研究所

张守峰 军事医学科学院军事兽医研究所

陈西钊 中国动物疫病预防与控制中心

袁 宝 军事医学科学院军事兽医研究所

高玉伟 军事医学科学院军事兽医研究所

唐 青 中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所

崔 艳 军事医学科学院军事兽医研究所

扈荣良 军事医学科学院军事兽医研究所

序

狂犬病是一种古老的自然疫源性人兽共患病。染毒的狐、狼、浣熊等贮毒宿主为该病的自然疫源。人的狂犬病主要由染毒的犬、猫等动物所传染。该病易感宿主多,传染来源广,导致该病发现虽已有三千余年的历史,但至今在世界 80 多个国家和地区仍时有发生,尤其是在亚洲和非洲一些发展中国家,其发病率和死亡率甚至超过其他甲、乙类传染病,成为威胁人类健康与社会安定的重要传染病。人类在与狂犬病的漫长斗争中,对该病的病原结构、流行特点、传播方式、致病机理与防治办法等都积累了丰富的知识和经验,尤其是随着近代生物学技术和病毒学技术的飞速发展,人类对狂犬病的认识和防治办法有了很大的提高和改进。在该病的感染扩散、发生发展、新型诊断试剂、免疫制剂与救治药物等的研究与应用方面也取得了一系列进展,这对该病的进一步研究与防控无疑都是十分宝贵和难得的。及时地将这些宝贵资料搜集整理,编辑出版,供人们查阅和参考,无疑是十分急需和必要的。

当前,我国狂犬病研究资料严重短缺,急需加以补充解决。扈荣良研究员等十几位优秀年轻人兽共患病研究专家,急当前我国狂犬病防控之所需,详细查阅了国内外该病的研究文献资料,结合他们多年来的研究成果,适时地编撰成了《狂犬病理论、技术与防治》一书。约我作序,有幸先阅。发现该书内容丰富:既重点阐述了狂犬病有关理论,又详细介绍了狂犬病的有关操作技术,还提供了狂犬病暴露患者的救治原则和方法。文字深入浅出,通俗简练,具有可操作性。近年来,继俞永新院士所著《狂犬病和狂犬病疫苗》大型专著之后,该书是又一部狂犬病学大型综合性专著,十分适合于从事人兽共患病防控工作的行政人员、狂犬病科研人员、临床医生、兽医以及大专院校兽医专业的学生和研究生参考。我相信该书的出版发行,将有助于我国狂犬病的深入研究,促进我国狂犬病防控工作的进一步开展。借此机会,我热切地期盼有更多的相关著作出版,以尽早控制狂犬病在我国的流行。

中国工程院院士
军事医学科学院研究员

夏威柱

2007 年 5 月于长春

前 言

狂犬病(rabies)是一种古老而又持续流行至今的人兽共患传染病。由于其病原——狂犬病病毒(rabies virus)只在感染人或动物脑组织以后才会表现出临床症状,而此时已没有可以治愈的希望,因此狂犬病一旦发病,死亡率几乎为 100%。

全世界每年因为狂犬病感染而死亡的人数正式统计有 50 000~70 000 人,因狂犬病暴露(即被动物咬伤)后而接受狂犬病预防性治疗的有 3 000 000~6 000 000 人,因此,狂犬病给人类带来的损失是巨大的。

人狂犬病目前主要发生在亚洲、非洲和拉丁美洲的发展中国家。我国近年来每年因狂犬病而死亡的人数有 2 000~3 000 例,而且一直保持持续上升的趋势,尽管我国已经大量生产和使用了高质量的、纯化的细胞培养灭活疫苗,也在一定程度上和一定范围内取得了令人满意的效果,但狂犬病对我国(尤其是农村和山区)人民正常生活的威胁仍然日趋明显。

人在狂犬病的传播链中居最后一环,几乎所有人的狂犬病都是从动物传播而来,全球范围内每年还有数十万只动物(即狂犬病的贮存宿主和传播宿主)因患狂犬病而死亡,患病动物才是人狂犬病的最主要传染源。在积极预防人狂犬病的同时,如何从根本上消除传染源即动物的狂犬病,是摆在我国各级业务管理部门、疫苗生产、相关教学及研究人员面前的主要任务和课题。

本书从狂犬病病毒和狂犬病的理论、技术、常识、国家法规等不同层面对狂犬病进行了全面介绍,对病原致病机理、狂犬病诊断、预防和治疗等进行了重点阐述,对狂犬病病毒和抗体检测的方法及疫苗的一般制备方法进行了详细描述,对不同动物狂犬病的发生、流行进行了深入分析;对狂犬病相关领域新技术的发展给予了展望,对狂犬病传染源的控制阐明了作者的观点。同时,本书还参考卫生部和农业部的网上资料,对国家颁布的相关标准、条例和技术规范进行了整合,这些内容是卫生部和农业部相关工作人员工作的成果和结晶,本书采录的唯一目的在于让更多的人了解和掌握我国政府部门对狂犬病防控技术的相关规定,以便更利于我国狂犬病的防治。各章相对独立,但内容可能有所交叉。

本书由从事狂犬病相关研究的学者和研究生通过收集整理大量资料编撰,比较全面、系统,是一部内容详尽的狂犬病专著,供教学、科研、医学和兽医临床、疫苗生产单位、行政管理部门、检疫机构和基层防疫部门相关人员参考,也可供专门从事病毒学研究的人员以及动物爱好者阅读。

由于作者水平有限,本书难免有不够准确和错漏之处,恳请读者谅解并提出宝贵意见,以便我们及时修订,使其逐步完善。

主 编

2007 年 3 月 8 日

目 录

序 前言

第一篇 理 论 篇

第 1 章 狂犬病的历史	2
1.1 引言	2
1.2 西方狂犬病的历史	2
1.3 中国狂犬病的历史	4
1.4 小结	5
主要参考文献	5
第 2 章 狂犬病病毒	6
2.1 引言	6
2.2 狂犬病病毒的分类	6
2.3 狂犬病病毒的形态和结构	7
2.4 感染的功能分析	8
2.5 转录、复制和出芽	9
2.6 与宿主免疫应答有关的病毒蛋白	11
2.7 狂犬病病毒的分子生物学	12
2.8 基因组信号	14
2.9 间隔区	15
2.10 狂犬病病毒的进化	15
主要参考文献	16
第 3 章 狂犬病分子流行病学	19
3.1 引言	19
3.2 方法和术语	20
3.3 分子流行病学调查方法在狂犬病流行病学和致病性研究中的应用	24
3.4 分子流行病学研究展望	27
主要参考文献	28
第 4 章 狂犬病流行病学	30
4.1 引言	30
4.2 人狂犬病流行病学	31
4.3 家畜狂犬病流行病学	34
4.4 野生动物狂犬病流行病学	36
4.5 其他狂犬病毒感染的流行病学	39

4.6 我国狂犬病的流行情况	41
主要参考文献	43
第5章 动物狂犬病	46
5.1 引言	46
5.2 宿主范围	46
5.3 易感性及传播	47
5.4 临床病程	48
5.5 鉴别诊断	49
5.6 动物狂犬病的免疫	50
5.7 贮存宿主和其他狂犬病毒	51
5.8 家养动物的狂犬病	52
主要参考文献	55
第6章 人的狂犬病	57
6.1 引言	57
6.2 人狂犬病典型病例的临床过程	58
6.3 麻痹型(静型或哑型)人狂犬病	62
6.4 人狂犬病的特殊早期临床表现	63
6.5 人狂犬病的传播	65
6.6 人疑似狂犬病的暴露后处置	67
6.7 儿童狂犬病	70
6.8 狂犬病瘧病	71
主要参考文献	72
第7章 狂犬病的发病机理	76
7.1 引言	76
7.2 病毒的侵入	76
7.3 病毒由外周神经进入中枢神经	77
7.4 中枢神经系统的感染	78
7.5 病毒自中枢神经系统向外周器官扩散	79
7.6 狂犬病病毒的相关受体	80
7.7 病毒介导的细胞凋亡	80
7.8 机体对狂犬病病毒的抵抗与病毒逃避抵抗的机制	82
7.9 狂犬病的康复与隐性感染	83
主要参考文献	84
第8章 狂犬病病理学	86
8.1 引言	86
8.2 神经细胞的退行性病变及凋亡	86
8.3 内基氏小体	87
8.4 炎性细胞浸润与肉芽肿性病变	88
8.5 超微结构的病理学变化	89

主要参考文献	90
第 9 章 狂犬病诊断学	92
9.1 引言	92
9.2 诊断方法	92
9.3 动物狂犬病的诊断	92
9.4 病毒分离	99
9.5 病毒 RNA 的检测	99
9.6 人狂犬病的诊断	105
9.7 狂犬病抗体测定	108
主要参考文献	109
第 10 章 狂犬病免疫学	112
10.1 引言	112
10.2 与特异性免疫应答有关的分子	112
10.3 狂犬病病毒感染期间的免疫应答	113
10.4 暴露后治疗的免疫基础	114
10.5 小结	116
主要参考文献	116
第 11 章 狂犬病疫苗学	119
11.1 人用狂犬病疫苗	119
11.2 动物用狂犬病疫苗	123
11.3 下一代人用狂犬病疫苗	126
11.4 野生动物口服狂犬病疫苗	126
11.5 狂犬病核酸疫苗	128
主要参考文献	129
第 12 章 犬狂犬病的控制	133
12.1 引言	133
12.2 犬的管理	133
12.3 犬的免疫	139
12.4 犬的检疫	140
12.5 关于检测病毒	142
主要参考文献	142
第 13 章 野生动物狂犬病的控制	144
13.1 引言	144
13.2 控制野生动物的数量	144
13.3 食肉类野生动物的口服免疫	145
13.4 蝙蝠狂犬病的控制	148
13.5 人类自我防护措施	149
13.6 中国野生动物狂犬病控制情况	149
主要参考文献	149

第 14 章 狂犬病防控面临的挑战和展望	153
14.1 引言	153
14.2 相关的基础和应用基础研究	153
14.3 犬类狂犬病控制的操作性挑战	157
主要参考文献	159

第二篇 技 术 篇

第 15 章 操作狂犬病病毒的安全措施	161
15.1 引言	161
15.2 实验室防范	161
15.3 创伤处理	162
15.4 暴露前免疫	162
主要参考文献	163
第 16 章 狂犬病病料的采集、保存和运送	164
16.1 引言	164
16.2 样本的选择	164
16.3 样本的采集方法	164
16.4 标本的保存和运送	166
主要参考文献	167
第 17 章 Negri 小体(包含体)的快速显微镜检查	168
17.1 引言	168
17.2 制片方法	168
17.3 包含体形态	168
17.4 组织切片检查	168
17.5 荧光抗体染色检查	169
主要参考文献	171
第 18 章 狂犬病病毒小鼠脑内接种分离技术	172
18.1 引言	172
18.2 小鼠脑内接种分离的方法	172
主要参考文献	174
第 19 章 成神经细胞瘤细胞分离和培养狂犬病病毒技术	175
19.1 引言	175
19.2 狂犬病病毒组织培养感染试验(RTCIT)	175
主要参考文献	178
第 20 章 狂犬病病毒的荧光抗体染色技术	180
20.1 引言	180
20.2 抗狂犬病病毒单克隆抗体的制备	180
20.3 抗狂犬病病毒多克隆抗体的制备	180
20.4 抗体的纯化与荧光标记	180

20.5 对狂犬病疑似动物脑组织的直接免疫荧光(dFA)检测	181
主要参考文献	182
第 21 章 狂犬病病毒抗原的快速酶免疫诊断	183
21.1 引言	183
21.2 原理	183
21.3 安全措施	183
21.4 试剂准备	184
21.5 检测	185
21.6 读取和解释结果	185
21.7 技术评价	186
主要参考文献	186
第 22 章 狂犬病病毒的细胞培养与增殖	187
22.1 引言	187
22.2 敏感细胞、细胞系和病毒株	187
22.3 病毒传代方法	188
22.4 细胞病变	189
22.5 持续感染	189
22.6 感染细胞中的狂犬病病毒	190
22.7 狂犬病病毒细胞培养方法的应用	190
主要参考文献	192
第 23 章 狂犬病病毒单克隆抗体的制备和应用	194
23.1 引言	194
23.2 动物的免疫	194
23.3 骨髓瘤	194
23.4 胎牛血清	195
23.5 融合	195
23.6 杂交瘤上清的筛选	196
23.7 通过有限稀释法克隆杂交瘤细胞	197
23.8 单克隆抗体的大量制备	197
23.9 杂交瘤的冻存和融化	198
23.10 单克隆抗体的特征鉴定	199
23.11 单克隆抗体的应用	199
主要参考文献	202
第 24 章 狂犬病病毒的 RT-PCR 和荧光定量 PCR 诊断	203
24.1 引言	203
24.2 狂犬病病毒的 RT-PCR 检测材料和方法	203
24.3 狂犬病病毒的实时荧光定量 RT-PCR 检测	205
主要参考文献	206
第 25 章 狂犬病病毒纯化和亚单位的制备	208

25.1	引言	208
25.2	狂犬病病毒纯化	208
25.3	狂犬病病毒亚单位成分的制备	210
	主要参考文献	211
第 26 章	测定狂犬病病毒中和抗体的快速荧光灶抑制试验 (RFFIT)	212
26.1	引言	212
26.2	采用 MNA 细胞建立的标准操作规程	212
26.3	采用 BHK-21 细胞进行的效价检测方法	214
26.4	结果判定	216
	主要参考文献	218
第 27 章	测定狂犬病病毒中和抗体的荧光抗体病毒中和试验 (FAVN)	219
27.1	引言	219
27.2	材料	220
27.3	方法	221
	主要参考文献	226
第 28 章	测定狂犬病病毒中和抗体的竞争 ELISA	227
28.1	引言	227
28.2	方法	227
	主要参考文献	229
第 29 章	狂犬病病毒的电子显微镜检测	231
29.1	引言	231
29.2	负染色法	231
29.3	超薄切片法	231
29.4	狂犬病病毒在电镜下的形态	232
	主要参考文献	232
第 30 章	狂犬病脑组织灭活疫苗的生产及应用	233
30.1	引言	233
30.2	脑组织疫苗的副作用	233
30.3	脑组织疫苗的效力	234
30.4	脑组织疫苗生产工艺的最新进展	234
30.5	β -丙内酯灭活绵羊脑组织疫苗	235
30.6	乳鼠脑组织灭活疫苗	240
	主要参考文献	244
第 31 章	禽胚胎疫苗的生产	246
31.1	引言	246
31.2	人用纯化的鸭胚疫苗 (PDE)	246
31.3	犬用鸡胚狂犬病疫苗	249
	主要参考文献	251
第 32 章	人用狂犬病细胞培养疫苗概论	252

32.1	引言	252
32.2	人二倍体细胞疫苗	252
32.3	其他细胞培养疫苗	252
32.4	安全性	253
32.5	疫苗的有效性	254
32.6	暴露后“治疗失败”	254
32.7	经济的暴露后治疗措施	255
32.8	暴露前免疫	255
	主要参考文献	256
第 33 章	人用狂犬病细胞培养疫苗的制备	258
33.1	人用狂犬病人二倍体细胞培养疫苗	258
33.2	人用狂犬病 Vero 细胞纯化疫苗	260
33.3	人用纯化鸡胚细胞疫苗	262
33.4	人用狂犬病恒河猴胎猴肺二倍体细胞疫苗	265
33.5	人用狂犬病犬肾细胞疫苗	266
33.6	人用狂犬病原代仓鼠肾细胞疫苗	268
33.7	人用狂犬病 Vnukovo-32 株原代仓鼠肾细胞疫苗	269
	主要参考文献	271
第 34 章	兽用狂犬病细胞培养疫苗	273
34.1	引言	273
34.2	种毒和疫苗制备所用材料	273
34.3	疫苗的制备	274
34.4	兽用狂犬病疫苗生产设施的规划	276
	主要参考文献	277
第 35 章	改良兽用狂犬病口服活疫苗	278
35.1	引言	278
35.2	改良弱毒活疫苗	278
35.3	MLV 疫苗安全性和效力评价原则	281
	主要参考文献	282
第 36 章	疫苗安全性、效力测定和抗原定量	284
36.1	引言	284
36.2	NIH 法测定疫苗效力	285
36.3	疫苗效力的 Habel 检验法	288
36.4	用于狂犬病鸡胚疫苗效力检验的豚鼠效力检验法	291
36.5	应用单向辐射免疫扩散测定灭活疫苗中狂犬病病毒糖蛋白含量	292
36.6	应用 ELISA 测定狂犬病疫苗中糖蛋白含量	294
36.7	Essen-ELISA 法测定狂犬病细胞培养灭活疫苗中糖蛋白含量	296
36.8	体外测定狂犬病灭活疫苗抗原含量的改良抗体结合试验	297
	主要参考文献	299

第 37 章 狂犬病抗血清和免疫球蛋白的制备、纯化及效价测定	300
37.1 马源性狂犬病抗血清	300
37.2 异源动物狂犬病抗血清的纯化技术	302
37.3 人狂犬病免疫球蛋白的制备	305
37.4 狂犬病抗血清和免疫球蛋白的效力检验	308
主要参考文献	310
第 38 章 狂犬病治疗性单克隆抗体	312
38.1 引言	312
38.2 鼠源性狂犬病治疗性单克隆抗体	312
38.3 人源化狂犬病治疗性单克隆抗体	312
38.4 狂犬病单克隆抗体治疗机制	313
38.5 狂犬病治疗性单克隆抗体研究展望	314
主要参考文献	314

第三篇 常 识 篇

第 39 章 人狂犬病常识	317
主要参考文献	330
第 40 章 犬和猫狂犬病常识	331
主要参考文献	336
第 41 章 其他家畜和野生动物狂犬病	337
主要参考文献	340

附 录

附录 1 人狂犬病诊断标准及处理原则(GB 17014—1997)	342
附录 2 动物狂犬病诊断技术(GB/T 18639—2002)	345
附录 3 狂犬病标本采集技术指南	351
附录 4 动物(犬)脑组织标本的简易采集技术	352
附录 5 狂犬病实验室检测技术指南	355
附录 6 全国狂犬病监测方案(试行)	358
附录 7 狂犬病暴露后处置工作规范(试行)	367
附录 8 狂犬病防治技术规范	370
附录 9 已获准在中国上市的进口和国产人用细胞培养纯化狂犬病疫苗	374
附录 10 辽宁成大生物股份有限公司成大速达™人用狂犬病疫苗注册标准	375
附录 11 美国富道动物保健公司动物狂犬病灭活疫苗质量标准	376

后记	377
----	-----

第一篇 理 论 篇

第 1 章 狂犬病的历史

1.1 引言

狂犬病(rabies)是一种十分古老的传染病,通过近代和现代医学的研究,已经揭示了狂犬病的本质:狂犬病是由狂犬病病毒(rabies virus)感染温血动物和人以后引起的,导致急性致死性脑脊髓炎,并以狂躁不安、行为反常或攻击行为、进行性麻痹和最终死亡为主要临床特征的一种人兽共患传染病。特点是潜伏期长,致死率几乎达 100%。

人类对狂犬病的认识经历了漫长的历史过程,对其本质的认识只是在近 100 年内才完成的,随着 20 世纪初期和中叶微生物学尤其是病毒学实验技术的不断发展,人类对狂犬病本质的认识逐渐深入,从而开辟了狂犬病现代预防的新时代。

1.2 西方狂犬病的历史

狂犬病的英文对应词是“rabies”。rabies 来源于拉丁文“rabere”,意思是“暴怒”或“狂暴”,和英文中的“rabid”即“疯狂”相对应。rabere 可能更早起源于梵语“rabhas”,即“暴力(violence)”的意思。希腊人则采用了自己的一个词“lyssa”[即“疯”(madness)]描述狂犬病,英语里面也有相应的词“lyssophobia”,即“狂犬病恐怖症”(亦称“疯症”——编者注),指的是一种病态的恐水症。这些词都比较形象地描述了早期人们观察到的狂犬病的症状。

“疯”(mad)或“邪恶”(vicious)的犬在西方文献中的正式记载,可以追溯到公元前 2300 年的美索不达米亚,那时就规定了犬的主人对他们养的犬致人死亡后所承担的责任,“如果一条犬疯了,并且当局使其主人注意到这一事实,随后如果主人不将犬在家看管好而咬伤人并导致人死亡,犬主人必须支付 2/3 米纳[mina,为 40 锡克尔(shekel,古巴比伦货币单位)];如果咬伤一个奴隶后死亡,主人必须支付 15 锡克尔。”

在随后的数世纪中,对于狂犬病的理解和认识逐渐增加。古希腊哲学家德谟克利特(约公元前 460~前 370 年)的“原子理论”可能对于认识狂犬病发挥了影响作用。公元前 4 世纪,亚里士多德在描述犬的疾病时写到:“狂犬病使动物发疯,除了人以外,任何动物被疯犬咬伤,都会感染该病;狂犬病对犬本身和对它咬伤的动物都是致死性的,人除外。”他对狂犬病在人身上的情况的描述令人迷惑。Fracastoro 认为亚里士多德只是强调动物和人狂犬病的区别,前者被疯犬咬伤以后必定会发生狂犬病,而人则可能或不出现临床发病。

公元 1 世纪,罗马医生 Celsus 则更关心发生麻痹的人狂犬病以及一旦人出现恐水症状如何处理。他认为,烧灼是主要的措施,随后必须保持创口开放,让“病毒”自由跑出,甚至“用拔火罐吸出”,因为病毒(virus)在 Celsus 时代的拉丁语中是“毒物”或“黏液”的意思,对于狂犬的唾液来讲是一种比较恰当的描述。公元 1 世纪,Pliny 还提出了狂犬病的所谓的本质和一些不同的治疗方法,如:以轴油(axle grease)和石灰混合或以犬的脑子烧成灰以后,涂到咬伤创面;或作为长期的预防措施,可以将舌上的所谓“小虫子”去掉,这样

既可以防止发病,它们也不至于因此丧失食欲。公元 1 世纪后期,Galen 得出结论,只有犬是狂犬病的自然宿主,并且只需要 1 滴疯犬的唾液掉到人的皮肤上,就可使人产生恐水症。公元 900 年前后在欧洲报道了熊咬伤人并导致人死亡的情况;1271 年,出现了狼咬家畜和人的报道。1546 年,Fracastoro 提出了传染病的“种子”(seed 或 germ,或“胚原基”)学说(和“原子理论”有相似之处)。他认为,毫无疑问,狂犬病不能通过简单的接触、污染物、远距离传播给人,只能通过犬咬伤撕破皮肤出血后传播。1600 年以后,犬、狐和狼狂犬病的暴发屡见报道。

19 世纪,狂犬病蔓延至(或许自始存在于)世界各大陆。

19 世纪初,加拿大 Richmond 第四公爵被狐咬伤后发病时,参与其治疗的医生提出了狂犬病癡症(hysterical rabies)的概念。

德国人 Zinke 根据 Hunter 的建议,于 1804 年发表了由疯动物唾液注射健康犬、猫、兔和禽后引起狂犬病的报道,这一研究被其他研究者的实验证实,从而导致斯堪的纳维亚国家于 1826 年制定了动物隔离检疫法规和其他防治措施。

在狂犬病认识史中,具有里程碑意义的工作是 19 世纪 80 年代法国科学家路易斯·巴斯德(Louis Pasteur)及其同事的重要发现。他们证明,狂犬病是由一种传染因子引起的,这种传染因子不但存在于唾液中,而且出现在整个神经系统,其真正感染部位是在中枢神经系统。同时,通过在犬的脑硬膜下接种和在家兔脑内连续传代,街毒变成了固定毒,潜伏期缩短至 6~7d。经过艰苦的工作和努力,巴斯德及其同事于 1885 年终于利用这一固定病毒成功制备了疫苗,并在犬和家兔获得了令人鼓舞的成果。但即使在那时,巴斯德本人在进行病人的第 1 次试验时也很害怕,他给巴西皇帝写道:“……不管我已经在犬体内重复了多少次保护试验,我想当我进行人的试验时,我的手也会颤抖……”同年,一个 9 岁的男孩,在被一条疯犬严重咬伤以后,几乎没有存活希望,巴斯德在经历了痛苦的思考后做出决定,男孩唯一的希望是进行暴露后治疗。结果,经过疫苗接种,男孩获救了,狂犬病疫苗成功了!狂犬病“暴露后治疗”的原则也从此建立了,为 20 世纪疫苗治疗的改进和发展做好了准备。

巴斯德工作的重要性开始在法国国内外的狂犬病研究和发展中得到了充分体现。首先,巴斯德研究所在公众的赞助下于 1886~1888 年建成,主要用来开发狂犬病疫苗;随后,世界其他地区相继建立了多个巴斯德研究所的姊妹所,用于开展狂犬病和其他传染病疫苗的研究。

在巴斯德时代,狂犬病病毒的本质仍然是一个谜。

1903 年,Remlinger 经过艰苦努力,在巴斯德研究所证实了狂犬病病毒的滤过性。同年,Negri 在描述他发现的嗜伊红包含体时,犯了早期病毒研究中的基本错误,认为引起狂犬病的病原是一种原虫,并最终将狂犬病命名为“神经细胞恐水病”。尽管如此,数年后,这种 Negri 小体(嗜伊红包含体)备受重视,曾作为狂犬病的一种重要诊断特征。

对滤过性病毒从根本上认识并取得真正的进展,开始于 1926 年超速离心技术和 1930 年电子显微镜技术在微生物学研究中的引入以及 1928 年超滤技术的出现。但直到 20 世纪六七十年代,病毒形态、化学组成、抗原特性和细胞培养等才有了一个清晰的轮廓。狂犬病病毒最后被定义为一种具有一个 RNA 核心、外被感染必需的囊膜、平均 180nm×75nm 和典型子弹状的病毒。