

狂犬病的防治

(参 考 资 料)

福建省卫生防疫站编

1974年9月

狂犬病的防治与疫苗反应

长春生物制品研究所

1972年3月

毛主席语录

把医疗卫生工作的重点放到农村去。

备战、备荒、为人民。

一切为了人民健康。

应当积极地预防和医治人民的疾病，推广人民的医药卫生事业。

面向工农兵，预防为主，团结中西医，卫生工作与群众运动相结合。

前 言

为了贯彻伟大领袖毛主席“**预防为主**”的卫生工作方针，进一步搞好我省狂犬病的防治，我们把长春生物制品研究所1972年3月印的《狂犬病的防治与疫苗反应》与上海第一医学院《实用内科学》编写小组写的《狂犬病》一节，以及我站编写的《狂犬病的实验诊断》一节编印在一起，供各地参考。

福建省卫生防疫站

1974年8月

目 录

一、狂犬病的防治与疫苗反应

.....长春生物制品研究所 (1)

二、狂犬病的防治.....上海第一医学院 (37)

三、狂犬病的实验诊断.....福建省卫生防疫站 (47)

狂犬病的防治与疫苗反应

(一) 一般概念

狂犬病亦称恐水病或瘵咬病，是由狂犬病毒引起的中枢神经系统急性传染病，人及一切温血动物均易感，因感染宿主的唾液腺内常有病毒存在，所以该病通常以啮咬方式由动物传染给动物或人。其主要临床表现以中枢神经系统的严重机能障碍为特点，发生特有的狂躁及恐水症状，最后多以中枢神经麻痹而死亡。

狂犬病我国古称瘵咬病，在我国很早就有所记载，如早在公元前 556 年《左传》上已有记述。我国古代名医葛洪、孙思邈等对本病亦有所记载。在长期的医疗实践中，中医对狂犬病积累了较深刻的认识，并在防治狂犬病的工作中发挥了重要的作用。

西方国家在十八、十九世纪，对该病始有较为深入的研究。当时于全欧洲曾造成狂犬病的流行，每年因狂犬病而死亡者约为 200~350 人左右。1879 年 Galtir 曾将狂犬之唾液接种于家兔而造成狂犬病。巴斯德等首先从病兽脑中发现了狂犬病毒，他们将病原体在家兔脑内进行连续传代，而获得了性状发生了显著改变并以潜伏期缩短为特征的“固定毒”，以与自然的所谓“通常毒”或“街毒”相区别，并于 1885 年开始把用固定毒制备的疫苗首次应用于人体，取得了预防狂犬病的效果。以后人们对狂犬病的认识不断加深，出现了各种类型的狂犬疫

苗，以及抗狂犬病血清和抗狂犬病丙种球蛋白等。

(二) 病原学

近年来已确定狂犬病毒为 RNA 型病毒，属粘液病毒 (Myxovirus) 组。

1. 形态:

Almeida 等 (1962) 把感染狂犬病毒的地鼠肾细胞作成切片，经电子显微镜观察，在切片中发现有线形结构，类似于被破坏了的麻疹病毒颗粒。线状物具有锯齿形缘，齿间距为 550 埃，线状物的直径为 175 埃，与麻疹及副流感病毒组非常相似。成熟的病毒颗粒呈杆状，横径约为 600 埃，但长度不一致，可为 1400~1300 埃或更长。固定毒比活毒短，且常呈球形，直径为 600 埃。成熟病毒被以外膜，其表面上可有很多规律性的突起，突起大小为 80~100 埃，病毒的中心核呈波浪式的螺旋形结构。

2. 包涵体:

狂犬病毒的特异性胞浆内包涵体先后由罗马尼亚人 Babes (1887) 及意大利人 Negri (1903) 所发现，以后便称之为 Babes—Negri 小体。至于包涵体的本质、包涵体与病毒本身的关系，至今仍不十分清楚，有人证实包涵体内含有病毒的蛋白及小量的核糖核酸 (RNA)，病毒蛋白的存在可用荧光抗体技术得到证实。特异性包涵体在死亡动物的海马角部位较多。

3. 对各种理化因子的抵抗力:

狂犬病毒可被日光、紫外线、超声波等所破坏。强酸、强

碱、高锰酸钾、酒精、氯化高汞等都可使其灭活。对氯仿、酚等有一定抵抗力。以前认为狂犬病毒对乙醚较为稳定，但近年来很多研究者证实：以20%乙醚处理街毒及固定毒在4℃经16~18小时，感染滴度可降低93~99%，提纯的病毒则更敏感。中性甘油可以作为狂犬病毒的保护剂。

对温度作用较敏感，56℃ 1小时可使病毒灭活，于100℃只需两分钟就可以使病毒完全灭活，但低温却是病毒的良好保存条件，在4℃时，于脑块中的病毒可以保存几个月，在零下70℃时则于几年之内仍能保持其感染特性。该病毒保存的最适pH值为7.4~9.0。

4. 抗原性：

很多研究者都认为街毒与固定毒的抗原结构是一致的。但是以琼脂扩散试验及血清中和试验所获得的材料，证实了两者的抗原结构尚有某些差异。

5. 变异性：

街毒同固定毒尽管在抗原性方面是一致的，但是其生物学性状已经发生了显著的变异：固定毒在家兔脑内连续传代时，潜伏期固定不变，一般为4~6天；而街毒脑内感染时潜伏期平均为16~30天。固定毒在家兔中连续传代时，症状相同呈现麻痺；而感染街毒时则呈强烈的兴奋状态。以固定毒感染动物，其脑内一般不出现内基（Negri）小体，也没有脑炎性病灶，只可见到脑膜及血管的轻微炎症，神经干和神经节也不出现损害。固定毒区别于街毒的另一个特点是它只能在实验室内传代并维持，因为它不能在动物的唾液腺内增殖，所以就不能通过啮咬而在自然界中传播并维持。

在自然界中，街毒本身可以分为三个自然生物学变异株：即典型街毒、强型街毒和弱型街毒。强型街毒较少见，其特点是动物发病的潜伏期短，容易很快地被“固定”。弱型街毒见于非洲的一些地区，在苏联北部于狗中发现的一种所谓“野蛮病”，也可以认为是由狂犬病弱型街毒所致。弱型街毒在脑内的病变较为局限，不易使其“固定”。

6. 血凝特性：

以前一直认为狂犬病毒不具有血凝特性，但是 Ermst、Kuwert 等（1968）首次报告了在温度为 $0 \sim 4^{\circ}\text{C}$ ，pH 6.4 的环境中，狂犬病毒有凝集鹅红血球的能力。

7. 致病性：

一切温血动物都可以感染狂犬病，特别是哺乳类动物更为敏感。在自然界中，狂犬病曾见于家犬、野犬、狼、狐狸、豺、獾、羊、猪、牛、马、骆驼、熊、虎、象、野兔及松鼠等动物。至于禽类则不太敏感，鸡、鹅、鸭、孔雀及珠鸡等也可以发生狂犬病，但疾病的发展过程较慢，通常呈麻痹型。有人曾指出鸭对固定毒可表现出较强的抵抗力，于接种街毒时也只有29%可以出现神经症状，其中许多仍能存活。在实验室中，齧齿类动物对街毒及固定毒皆易感，但在自然界中的发病情况尚不十分清楚。

在南北美洲已经证实食虫蝙蝠及吸血蝙蝠均可以感染和传播本病，并曾发现有健康带毒现象。在我国南北方均有蝙蝠存在，但在狂犬病的传播方面起什么作用尚待进行调查研究。

一切冷血动物如鱼、蛙和龟等可以抵抗狂犬病的感染。

人对街毒普遍易感，于实验室中很少有被固定毒感染的病

例，但也有人曾报告过人感染固定毒而发病的情况，临床表现为脑脊髓炎症状。

狂犬病毒对神经组织有高度亲嗜性。侵入机体以后也主要沿神经系统迅速转移和繁殖。在血液及内脏器官则很少查到病毒，但街毒对唾液腺亦具有强烈亲嗜性。有人曾发现感染狂犬病毒的蝙蝠除可以在脑及唾液腺内查到病毒以外，还可以在肺、肾、肌肉及褐色脂肪中查到。这种现象被认为是狂犬病毒发生了某种嗜内脏性变异的结果。

8. 鸡胚培养:

狂犬病毒对鸡胚较为敏感，在适应之后可以连续传代，接种七日龄的鸡胚卵黄囊内可以生长繁殖，并于接种后第九天病毒繁殖达高峰，有人曾利用一日龄鸡胚进行卵黄囊接种，此时鸡胚可于4~5天内死亡。利用鸡胚或鸭胚可以制备狂犬疫苗。

9. 組織培养:

狂犬病毒可以适应于组织培养，但是在近十年来才获得了比较规律的结果。已经证实狂犬病毒可以在原代地鼠肾细胞、绵羊胚肾细胞、牛肾细胞、鸡纤维母细胞及狗肾、狗唾液腺细胞内繁殖。亦可以在传代地鼠肾BHK-21株及C-13株、人双倍体细胞HDCS株、兔内皮细胞RF株、小白鼠室管膜瘤细胞、小白鼠胚皮肤肌细胞K $\oplus$ M-1株、豚鼠胚肾细胞RES株上生长。

通常，病毒在初代培养中繁殖较慢，可以采取“细胞混合”法（即已感染的细胞同未感染的细胞同时接种），来提高病毒积累和加速病毒的适应。

狂犬病毒可以引起细胞病变，有人在原代地鼠肾细胞上连传60代之后，便规律地出现了病变。于原代鸡纤维母细胞上连传65代，而从26代时便开始出现了细胞病变。

利用组织培养可以进行病毒滴定，或用来做中和试验，组织培养病毒亦可用于制备补体结合抗原。

(三) 流行病学

人狂犬病的流行是与动物中狂犬病的流行紧密相关的。一般来讲，在某一地区于动物中消灭了狂犬病后，则人群中也就没有狂犬病的发生。在世界上一些国家和地区，如冰岛、新西兰、婆罗洲岛等由于动物中没有狂犬病，所以在人群中便没有狂犬病流行。

在欧洲十九世纪狂犬病的发病率是很高的，第一次世界大战开始以后，发病率又一度上升，而且蔓延到亚洲和美洲。以后又有下降。但第二次世界大战以后发病率又再度上升，特别是在亚洲狂犬病的流行，则波及更为广泛。

患狂犬病的狗是狂犬病流行的主要传染源，因为世界各地都有养狗的习惯，在动物中狗与人的接触亦最为密切，再加上狗有移动性较大并富于侵袭行为等特点。因此，狗就成为狂犬病流行中的主要环节。有的统计材料证实，人被各种动物咬伤而患狂犬病的比例如下：被狗咬伤者占80.07%，被猫咬伤者占9.25%，被狼咬伤者占0.64%，被狐狸咬伤者占0.03%，被衣畜咬伤者占1.88%。

世界上一些地区，如南美洲、美国、土耳其、印度和南斯拉夫等，在蝙蝠中不但发现有狂犬病的流行，而且还不断地传播给大家畜，亦有直接传播给人的报告。

在动物中患狂犬病的多以肉食动物为主。草食动物患病多

为被肉食动物咬伤所致。

齧齿类动物在自然界中发生狂犬病是很少见的，因此在本病的流行中齧齿类动物的作用还不十分清楚。

在患狂犬病的病人中，虽然于个别情况下可以从唾液中分离到病毒，但实际上由人传播给人的例子是极其少见的。

有人分析了世界上近三十年来的有关文献（М.А.Селимов, 1963），只发现一例由人传播给人的报告，而且还没有最后得到证实。

由患病动物咬伤和随之而来的唾液污染是狂犬病传播的主要方式。患病的肉食动物由于疯狂和侵袭性促进了这种传播方式的实现，并可以使病原体在自然界中得以循环。人由于同患病动物间接接触而感染狂犬病者为数极少。

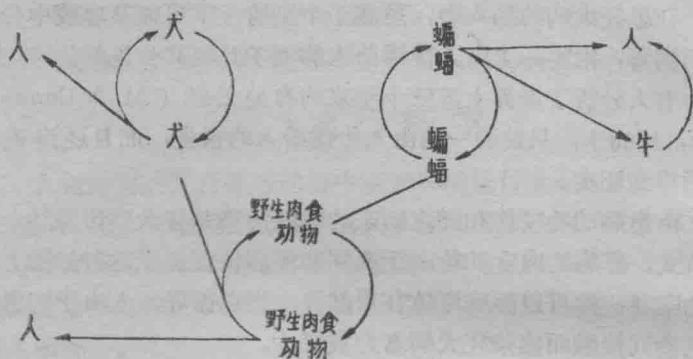
在实验动物中经呼吸道及消化道感染是可以成功的。如给动物以污染的饲料或带狂犬病毒的尸体则可以引起狂犬病的发生。在蝙蝠中可以经空气飞沫传播本病。因此经呼吸道或消化道在自然界中传播本病的问题，需要进一步加以研究。

在自然条件中，病毒在野生肉食动物和家畜中循环。人并不是这种循环的必需环节。

综合现有的资料，可以把狂犬病的流行环节用图概括如下：

人被患病动物咬伤以后并不是都要发病的，在狂犬疫苗应用以前，被狂犬病动物咬伤以后的发病率大约为30~35%左右，而现在被狂犬咬伤后能够得到及时的疫苗接种者，其发病率降至0.2—0.33%左右。此外，狂犬病的发病率还受如下因素的影响：如伤口的部位越靠近头部及上肢的，其发病率则越高；伤口越深、数目越多，发病率也增高；由狼咬伤者其发病率可以比狗咬伤者高出四倍以上。

狂犬病在一年四季都可以发生，但以温暖季节较多。这主要与在温暖季节人畜移动性较大、接触机会较多有关。



(四) 发病机制

狂犬病毒主要侵犯神经系统。一般说来，被咬伤的部位就是病毒的侵入途径，并由此到达中枢神经系统。相反，病毒亦可以从中枢神经系统转移到周围神经。大多数研究者均认为该病毒是沿着神经系统转移的，其转移机制可能有如下几种情况：

- (1) 病毒在神经干内迅速繁殖转移。
- (2) 病毒随神经纤维间隙内的液体移动。
- (3) 通过淋巴系统也可能侵入中枢神经系统。

于实质性脏器内很少能查到病毒存在。

Schindler (1961) 经过试验得出如下几点结论：

- (1) 在潜伏期内于血液中不能查到病毒。

(2) 肌肉内注射病毒时，越接近中枢神经系统，则潜伏期越短。

(3) 注射后肢肌肉，脊髓可先于脑组织出现病毒。

(4) 在周围神经系统内亦可以发现病毒存在。

病毒可以侵犯唾液腺，并在腺内的神经节细胞内繁殖，形成炎性病灶。病毒可以侵入腺管内，随同唾液排到外环境中，通过啮咬而造成本病的传播。

中枢神经系统内可出现变性改变，在胞浆内可形成内基小体，血管可以有强烈的充血及血管周围细胞浸润，并可以出现轻度到中度的脑水肿。神经组织病变以中脑、黑质、延髓和脊髓较为显著。

可因迷走神经核、舌咽神经核及舌下神经核受损出现呼吸肌和吞咽肌痉挛，从而导致恐水、呼吸及吞咽等困难，由于交感神经受刺激可促使唾液分泌增多和大出汗。

病毒侵入中枢神经系统，最初由于神经细胞受刺激而致兴奋状态，但是由于病毒繁殖迅速，加之过度的强烈兴奋致使神经细胞于短期内就出现严重的变性，患者则从强烈的兴奋状态很快地进入麻痺状态。

(五) 临床表现

1. 潜伏期：

波动范围很大，可从12天到1年甚或5年以上者，但据统计约有84.4%的病例潜伏期为12~99天。

潜伏期的长短有很多影响因素，如咬伤部位、传口的深度、患者的年龄以及当时的机体状况等等。如伤口较深，靠近头部，潜伏期可较短。儿童比成人亦短。咬伤之后伤口能够得

到及时处理并及时接种抗狂犬病血清者，潜伏期可以延长。

2. 前驱期:

前驱期一般为1~3天,有时可为7天。个别病人可不必经前驱期直接由潜伏期进入狂躁期。前驱期内,病人可出现一般的神经精神症状,如头痛、不安、恐惧感等。亦可出现失眠或恶心、呕吐等症状,被咬伤部位发红、伤口周围出现肿胀及皮肤感觉异常,或重新出现疼痛,伴随有蚁走感和强烈的搔痒。体温可以增高到 $37.5\sim 38^{\circ}\text{C}$ (所谓前驱热)。性格或行为可以发生改变,如情绪低落、抑郁和不安等。此期内可以出现痉挛或吞嚥困难的先兆症状。

3. 兴奋期(或称狂躁期):

此期病人可以出现狂犬病所具有的独特症状,如恐水、恐气及阵发性的狂躁和流涎发作。每当病人企图饮水时,便引起咽部肌肉的痉挛,因而造成吞嚥困难。由于条件反射的形成,以后每当病人看到水或想到水甚至当听到水声时都可反射性地出现喉头肌肉痉挛。而喉头肌肉的痉挛亦可以扩散到呼吸肌,这样便引起呼吸困难,病人可出现发绀现象。表情肌可出现轻微抽动,亦可见到瞳孔散大或凝视。在痉挛发作的高峰可以出现心跳及呼吸暂停。遇到一些其他刺激如强光、噪音等,也可以引起病人的痉挛性发作。

在发作间歇期,病人意识可以完全恢复,随着阵发性痉挛的加剧,病人可以出现狂躁行为。

由于交感神经兴奋,病人出现大汗及流涎,加上呕吐及进食、饮水障碍,病人可很快出现脱水。体温可以达到 $39\sim 40^{\circ}\text{C}$ 。最终可因呼吸循环衰竭而死亡。

4. 麻痺期:

如病人度过狂躁期, 则瘳挛逐渐停止, 病人表情淡漠, 呼吸微弱而不规则, 瞳孔逐渐散大, 对光反应迟钝。可出现脑神经及四肢神经麻痺、尿便障碍等。体温个别可达 40°C 以上, 血压降低, 最后进入昏迷状态而死亡。此期一般较短, 通常为15~20小时。

实验室检查:

个别病人出现白细胞减少而淋巴细胞增加, 但大多数病人则出现中性白细胞增加。红细胞及血红蛋白可因血液浓缩而相对增高。尿中可出现蛋白或透明管型。脑脊液可见微量蛋白增加。

在非典型病人可以只出现麻痺症状, 即所谓静型狂犬病。

【附】动物狂犬病的临床表现

动物狂犬病的潜伏期可因动物的种类及年龄而异, 一般狗的潜伏期为2~8周, 但小狗可短至5~7天。此外亦受其他一些因素的影响。

狗: 于前驱期内往往先发生某些行为改变, 如不认主人; 爱躲在暗处或角落里, 有时向空中无目的地乱捕, 逐渐可进入兴奋狂暴状态。遇到刺激时引起全身震颤, 常走出家门而不返回。可出现啃咬异物或攻击人以及其他动物的行为。

由于吞嚥肌麻痺可以出现进食困难或吠声延长无力, 咬人时也通常不带吠声。进而口不能合拢, 舌伸在外边不能运动, 并出现流涎, 狂暴和安静可交替发作, 最后进入麻痺期。常以后肢及尾巴瘫痪为主, 发病后一般经4~7天死亡。

牛、马：牛、马等大家畜狂犬病的临床表现近似于狗，但很少攻击人。

羊：兴奋期较短或无，以麻痺症状为主，病程为3~8天。

猪：病程短而急，多于1~2天内死亡，兴奋症状显著，易攻击人或其他动物。

猫：其症状亦近似狗，但攻击性较强，常攻击人或狗。引起咬伤或抓伤。

（六）诊断与鉴别诊断

根据咬伤史及临床症状，诊断一般并不困难，由于狂犬病发病以后的病程很短，所以实验室诊断在实际应用上价值不大。但是，当人被动物咬伤以后，在潜伏期内为了确定咬人动物是否为狂犬病时，可以靠实验室诊断结果，指导疫苗接种是否继续进行或立即停止。在个别情况下于患者死亡之后，可据实验室检查做最后肯定诊断。

1. 实验室诊断：

（1）隔离观察动物：应设法把咬人的动物立即抓来隔离，置铁笼中观察10天，同时可取唾液分离病毒。若动物在观察期内发病，可取脑做病理检查及分离病毒。

（2）病理检查：

主要是取杀死的或自然病死的动物脑，制成切片，检查包涵体。如为狂犬病可有88~90%的阳性率，人死于狂犬病者可有70%的阳性率。