

综述

狂 犬 病

中国人民解放军军事医学科学院 蒋 豫 图

狂犬病毒到达人的中枢系统，可以引起严重的神经元坏死和有关的轴索变性，以致病人很快死亡。该病毒侵犯人体之前必先感染一些动物。预防狂犬病毒感染或防止该病毒向被咬伤者脑内侵犯是相当困难的。

发病原理^[1]

病毒是经神经内散布的，还是经血液散布的呢？在一般情况下，人感染狂犬病是被患狂犬病的动物咬伤所致。病毒必先到达中枢神经系统才能引起狂犬病的症状。它是沿着周围神经走向中枢神经，似乎已经肯定。病毒血症是否起作用，尚难肯定。Baer氏等曾令人信服地指出，该病毒确实是沿着周围神经从注射部位走向中枢的，而且可以通过预先切除神经来预防狂犬病的发生。他们在小鼠、大鼠、豚鼠、狐狸、犬中的试验效果更为明显，在地鼠中效果不佳。

病毒进入机体后很快离开注射部位。在小鼠中，注射病毒后72小时已经进入脑内。在大动物和人体中，病毒要走的距离和行进所需的时间比小鼠长得多。病毒一旦到脑内很快进入神经细胞。经颅内注射病毒，在6小时后不能测出，但30小时后又可以测出。如果在脑内注射病毒后10分钟内，向脑内注射抗血清，可以在60%动物中防止狂犬病，如果时间托长或超过20分钟时几乎无效。这表明，没有特异抗体存在时，病毒很快进入脑内神经细胞，经过隐蔽阶段后迅速复制；也表明，如有抗体存在时，可以防止病毒进入脑神经细胞。经脑内同时注射病毒和抗血清，抗体通过血行到达中枢神经比病毒经神经到达中枢要早。在小鼠中试验表明，颅内注射血清比肌肉注射保护力大，如能肌肉和颅内同时注射，其效果更为明显。

是否有个静止期：Schindler用小鼠试验表明，病毒很快离开注射部位，但在其它动物中可能不是这样。潜伏期长短差别很大，短者1周，长者达一年。它可能是在注射局部停留下来或在中枢神经系统一些区域静止下来，或者由于一些原因不明的因素影响所致。有些地区有3%的狐狸有抗狂犬病抗体存在；但猫、

狗不是这样，其含抗体的百分率相当低，所以猫、狗能无症状带毒而传播本病。

复制与向外扩散：如上述，进入脑内的病毒在神经细胞中复制。在细胞中复制的病毒向外散布，是沿着周围神经到达身体的许多组织。通过舌神经切除术证明，病毒主要是沿着周围神经到达唾液腺的。正常侧的唾液腺中病毒含量比切神经侧高10,000倍。病毒到达唾液腺使之传给另一动物，这是主要传播方式。通过其它方式如呼吸道、消化道传播是很少见的。

流行病学^[1]

狂犬病在世界各种气候条件下皆可见到。但在夏威夷、英国、巴拿马和澳大利亚目前没有狂犬病^[2]。在英国并不保险，因为在19世纪在狗和狐狸中以及第一次世界大战后在狗中曾有流行，但未在野生动物中传播。其它国家没有那么幸运，在许多国家中，野生动物已广泛感染了狂犬病。当野生动物将狂犬病传播给狗或猫时，对人的威胁最大。

狗^[1]：狗的狂犬病可能有两种类型：麻痹型、狂躁型。这两种类型可能由不同病毒株所引起。狂躁型的狗散布病毒广泛，麻痹型的狂犬病毒散布范围窄一些，病毒株的不同，也可以从西非存在的一种奇型麻痹狂犬病上看出，这一型的狂犬不咬人，而且病毒不存在于狗唾液中。

狗的潜伏期通常认为14与60天之间，但可能长的多。潜伏期长、唾液中有病毒、疯狗各处乱跑、有些国家有很多野狗，所有这些因素交织在一起形成一个连接野外狂犬病和人的狂犬病的活的流行病学网罗。

猫^[2]：猫的狂犬病可能不如狗常见，但是猫得了狂犬病可能比狗更危险，常常从黑暗角落忽然跳出来，对受害者的头部、颈部进行袭击。

其它家畜^[2]：牛常常因狗和其它动物咬而受害。在南美是通过吸血蝙蝠的唾液传给牛的。病毒可能在唾液中，但牛不咬人。没有报告说明人因吃了狂犬病的奶或肉而患病。可能因胃液、巴氏消毒和烹调破坏的缘故。马可能被狐狸咬或在南美被蝙蝠咬后出现狂犬病。猪、山羊、绵羊都可能发病。鹿很容易被疯狗

咬发生狂躁型的兴奋和袭击式发作。

野生动物的狂犬病^[2,3]: 在自然界, 狂犬病可能在小动物中缓慢地散布, 偶然进入大的动物而破坏其平衡。当大动物受害时, 对人的威胁也变得尖锐。狐狸、豺、狼及其它野生犬属动物常常受害。在非洲、北极都是如此。一旦引进本病就广泛传播, 且持续多年。在荷兰至今还没有狂犬病, 是通过在边界10公里内杀死所有的狐狸达到的。但10公里可能是窄一些, 因为该病在别处曾以每年40或60公里速度扩散着。

本病在最近40年间, 在美国、加拿大和欧洲有所扩散。在美国, 人和家畜的狂犬病发病率有所下降, 虽说狗、猫咬人仍然是狂犬病预防注射的主要原因。但是, 野生动物的狂犬病, 特别是臭鼬、狐、浣熊、蝙蝠中狂犬病则继续增加。例如^[4], 美国自1961~1980年报告的人狂犬病死亡数每年在0~4例之间, 而在同一时期, 动物(特别是野生动物的狂犬病)死亡数每年则在3,073~6,421例之间(1980年为6421例)。美国疾病控制中心(CDC)对这种现象的解释是: 人狂犬病的下降可能是由于人二倍体细胞狂犬病疫苗(简称为HDCV)的生产和应用而动物狂犬病的增加主要是由于臭鼬的种群的增加; 已知在美国臭鼬中狂犬病是比较普遍的。动物, 特别是野生动物的狂犬病在美国广泛存在, 除夏威夷外, 各州都有。人对动物狂犬病的暴露多在温暖的季节, 因人的户外活动增加而增加。

1981年6月在美国弗吉尼亚州一个动物保护区^[5](有一个6平方公里的研究点, 1980年曾扑获154只浣熊, 对它们中的45只作了标记, 还绑扎上无线电送波机放回, 估计全点的浣熊密度为20只/平方公里), 进行为期10天的扑捉, 发现4只浣熊失常, 易于受扑捉, 其中2只不久死亡, 2只濒死时宰杀, 4只都经病毒学证明系狂犬病。在美国佛罗里达、佐治亚、南卡罗来纳三州狂犬病在浣熊中呈动物地方性流行, 而且时常出现狂犬病的动物流行。作者认为弗吉尼亚这次浣熊中的狂犬病可能是由邻近的南卡罗来纳州传入的。过去曾有一些私人狩猎俱乐部将浣熊狂犬病带入佛罗里达州。野生动物的狂犬病近一些年来也从东欧逐渐传入西欧^[6]。

狂犬病对人的传播主要是通过动物咬伤, 特别是家畜咬伤, 这是肯定的。但美国自1966年以来^[7], 已有16例人的狂犬病, 没有被动物咬伤的历史。其中有两例是从人传到人的。一例发生于美国^[7], 病人

为37岁的妇女, 于1978年10月10日死于狂犬病, 而她从未被动物咬伤过, 只是在死前7周曾接受一次眼角膜移植。在她死后经调查, 她的角膜贡献者也是死于狂犬病。

另一例在法国^[8], 1979年11月28日, 一名36岁男性死于证实的狂犬病, 从未被动物咬过, 而在41天前, 10月10日曾作了一次左侧眼角膜移植, 于11月12日即手术后33天发病。在他死后发现, 他接受的角膜来自一个到法国才两个月的埃及57岁的妇女, 10月9日死亡, 4~5小时后摘除眼球。10月10日用她的角膜移植给上述男病人。她在未到法国时曾被狗(已死)咬过, 她的症状很象狂犬病。可见除动物咬外, 还有其它传播途径。因为病人许多分泌物可以带有病毒, 当前美国规定对病人的密切接触者, 都作预防接种。

在动物中控制本病^[1]

狐狸的生态学和狐狸的防制: 发现一个狐狸的生活规律, 不是一件容易的事。采用无线电生物遥控技术对此有一定帮助。大多数狐狸是定居的。一个区域内有一个雄狐和5~6个雌狐。区域面积大约在30~1,300公顷之间。在一个狐狸的生活中似乎有一些生育习惯, 即一年内只有一个雌狐产仔。如果该种群增长开始超过该区的正常密度时, 狂犬病发生率迅速上升。这可能是狐与狐之间接触多了, 可能有60%狐狸死于本病。在种群压力停止的同时有生育力增加的危险, 这种死亡与生育之间的平衡似乎是导致狂犬病的3~5年出现一次周期性的原因。

枪击、扑猎可能把狐狸驱赶到另一区域, 对土洞穴通毒气只是当雌狐和其小仔在洞内才有效。如果幼的狐狸被杀, 另一个年青一些的狐狸就取代之, 而后者的生育迫切性或许更大。为了抵抗狐狸在自然界中的生存能力, 就需要付出更大的努力和全部才智。

对狐狸的免疫接种: 一些试验表明, 用加狂犬疫苗的食饵喂狐狸, 在疫苗剂量是很高时, 它们可以获得免疫。放入活疫苗的食饵必须大, 使狐狸咀嚼, 疫苗病毒才可以接触口腔、咽部粘膜, 否则会被胃液破坏。但是如果免疫中断, 不久就会有一大群易感狐狸出现; 另一方面食饵也可能被其它动物吃掉, 致使其它动物患狂犬病死亡。用灭活疫苗比较安全些, 但其效果较差。

对家畜的免疫接种: 有人曾用活疫苗和死疫苗对牛免疫接种, 结果相当成功, 但还要寻找最好的新疫

苗。对狗也曾作过活疫苗接种，尽管有过一些失败，但总的看，是成功的。在狂犬病动物流行区对狗进行疫苗接种是预防人狂犬病最有效的方法。活疫苗保护力至少可保持2年，或许3年。也可以用此苗免疫猫。高效死疫苗现在也有了。在狂犬病动物流行区内必须定期、反复对狗进行预防接种，否则本病就会突破防线进入人群。

蝙蝠：吸血蝙蝠为了寻食，在中、南美部分地区咬牛。许多蝙蝠发生狂躁型狂犬病而死亡，但有些会好转。有的蝙蝠受感染而无症状。奇怪的是，虽然蝙蝠可能发生狂躁性狂犬病，但它在另一个动物身上引起本病经常是麻痹型的。在特立尼达德吸血蝙蝠曾在人中引起麻痹型狂犬病。蝙蝠之间怎样传播还不清楚。可能通过互相咬伤感染，也可能是通过山洞中空气传播。蝙蝠是高度群居动物，因为该病毒可以从蝙蝠唾液和尿中排出，所以在它们栖息山洞的空气中病毒浓度较高。有两个人曾在这类山洞中受感染，并未被咬。在这些山洞中曾把动物装进细网眼的笼中暴露于空气而发病。在北美40种已知的蝙蝠中曾在25种蝙蝠中找到受感染的蝙蝠。有些不吸血的蝙蝠有时也咬人。

并不是所有的蝙蝠都是群居。在美国弗洛里达州曾在非群居的蝙蝠中发现狂犬病。在一次调查中，8,000只蝙蝠有300只受到感染；这可能与狐狸的生态学中的一个特点有关。在美国，狐狸的狂犬病的发病在地理上可能与山洞有关。这是山洞蝙蝠咬了狐狸呢？还是气溶胶传播感染？或者是狐狸吃了死蝙蝠呢？在狐狸的食物中有60%可能含有小哺乳动物，如果这些小动物含有狂犬病毒，而且狐狸吃时嚼的很细的话，就可能通过口腔或咽部粘膜而受到感染。这种机制可能是狂犬病的来源。

人的狂犬病^[1]

潜伏期：潜伏期通常在1~3月之间，短到10天，长至2年。潜伏期长短与咬伤部位及伤口中病毒量有关。

症状与体征：早期症状有发热、无力、头痛、厌食。咬伤处有麻刺感并向上散布，然后有一些跳动现象，瞳孔放大，泪和唾液增加；两三天后出现严重中枢神经系病状：兴奋、畏惧、淡漠、恐怖、痉挛、气哽。膀胱膨胀、便秘、有时可能有阴茎疼痛。恐怖与气哽转移到听人讲到或看见水就发作。有狗咬史是诊断当然的依据。但在早期，又无狗咬史时，病状很象脑

型症、脑炎、破伤风；如果病人接受过狂犬病疫苗注射，那就很难排除由疫苗引起的脑炎。无论狂躁型还是麻痹型，症状持续约一周，然后昏迷、死亡。

如果病人受到医护制的照顾，有身体功能监护系统、机械辅助呼吸，可能延长生命。此时就会出现心律不齐、低血压、心传导阻滞、心搏徐缓；此外，心脏-呼吸停顿，呼吸肌痉挛，体液平衡及其它代谢失调，都可能发生。曾从心肌中分离出本病毒。但是，狂犬病是中枢神经系统的感染，进行性地严重地损害脑、脊髓，尽管有最好的专家治疗，还是难免死亡。曾有人报告过两例大概是狂犬病人恢复的情况，两例都没有分离过病毒，但是血和脑脊液中抗体效价太高，可能不是疫苗引起的。第三例是一个实验工作者，康复了：他曾经免疫过，而且在感染前血中有抗体，他可能是受到一个减毒株感染。

诊 断^[1]

已提到的鉴别诊断有：脑炎、疫苗脑炎、脑型症、破伤风。其它原因的上行性麻痹，包括前角灰质炎都应当在麻痹型狂犬病中想到。当一个被咬的人知道要患狂犬病时，可能发生不明的忧虑、瘧病。

在生前可以用免疫荧光或动物接种等试验从唾液、咽喉或气管分泌物中，在泪及角膜涂片，在脑脊髓液、尿沉渣中，以及在皮肤活组织标本中检查病毒的存在。脑脊液抗体滴度迅速上升。还有小鼠中和试验、免疫荧光检查和玻片培养等。死后，脑组织可以用免疫荧光、染色找出Negri小体，或经脑内注射小鼠等项检查。

预 防^[1]

防制动物狂犬病是通过杀灭、控制动物种群方法，或用疫苗接种。对人感染前、后的预防是依靠用疫苗和抗狂犬病的血清。

疫苗：早期的疫苗是从感染的成年动物脑组织制备的。它们只含少量抗原，注射14针，以后再加强注射。因疫苗含有脑组织，呈神经麻痹性髓磷脂反应并非罕见。乳鼠脑组织不含髓磷脂，而且效果相当好；尽管反应不那么常见，但仍有严重反应。鸭胚疫苗(DEV)没有脑组织，但抗体反应较差，而且仍发生严重神经麻痹反应。组织培养疫苗在安全性上比较有希望；地鼠肾原代细胞疫苗是最初几批安全疫苗之一，但有时抗体反应较差。

所有这些疫苗,因为它们抗原含量低,并要求每天重复注射。反复每日注射抗原可能引起Ig M抗体而牺牲IgG抗体,IgG单独扩散进入组织之中,因为组织需要它。一次单一剂量,接着给一次加强针似乎可以引起更早、更高的IgG水平。用人二倍体细胞制造的疫苗(HDCV),并且用化学方法灭活可能接近达到这一要求。

HDCV是一种安全的疫苗,能产生高滴度的抗体;在3或4个剂量之后抗体滴度可能比14个剂量DEV之后的水平高20倍。2次2毫升HDCV后的滴度至少和14次5毫升或10毫升脑组织疫苗一样高,而且一次皮内注射0.2毫升HDCV,对以前用旧式疫苗接种过的人曾引起抗体增高48倍。1毫升肌肉注射和0.1毫升皮内注射,两次间隔一个月,可以引起保护性滴度,而且只有局部反应。因此,HDCV似乎是一个感染前预防的优质疫苗。对于其在感染后病例的应用仍待评价,但有报告指出,19人被狂犬动物感染,45人被疯狗或疯狼咬伤,都在注射6个剂量的HDCV之后存活下来。对HDCV疫苗还需进一步深入研究,该疫苗将会解决狂犬病预防的许多问题。

抗狂犬病血清(RIS):在注射疫苗后,或在一次狂犬咬后经常有产生血清抗体延缓的情况。同时给予抗血清和疫苗是合理的。最好注射人抗血清,而不用马血清。人抗血清剂量为20国际单位,这个剂量不会阻止抗体产生。动物用疫苗加马抗血清,在狂犬咬后产生保护力比单独给疫苗要高。HDCV加上人RIS可能会产生更高的保护力。象其它感染一样,感染前产生的免疫是唯一可靠的保护力。

最近,Nicholson报告^[9],注射HDCV和RIS的效果。1975年对伊朗45名被疯狗或狼咬的人,用HDCV作暴露后预防,其中44人接受HDCV和RIS,一人只作HDCV,所有45人都得到保护。西德、美国现在对被狂犬咬伤的人都给予5或6针,肌肉注射HDCV,加上人抗狂犬病毒球蛋白,多次试验成功。但是作者认为HDCV比较昂贵,他试图减少用量,用多部位皮内注射法,对10名自愿者试用该疫苗。每人注

射8个皮内部位,每部位0.1毫升,一次共注射0.8毫升。10人全部产生了抗狂犬病毒抗体,第10天开始上升,14天达高峰,持续到100天,仍有一定高滴度抗体,其中8人,有细胞免疫的证据,14~42天后,他们的T淋巴细胞受到HDCV抗原的刺激。同时作者用家兔作实验,42只家兔都用50个兔LD₅₀剂量的北极狐狂犬病毒(街毒)的第一代小鼠脑传代病毒攻击,注射两个部位,每部位0.5毫升。8小时后,将家兔分为三个组,(每组14只)一组给予1.0毫升HDCV肌注于左后腿;二组在四肢的4个部位上各皮内注射0.2毫升疫苗;三组不作任何注射。结果第一组没有一个死亡,第二组有2只分别于攻击后的13和20天死亡;而第三组有9只于攻击后13至38天(平均23天)死亡。作者认为这可以节省很多疫苗,对于发展中国家有一定的重要性。

治 疗^[1]

目前在本病发病后还没有特效的治疗。有人认为,人狂犬病免疫球蛋白可能在早期治疗中 useful。迄今尚无有效地治疗该病的药物。唯一治疗的方法是用特别医护制,保持病人生命,直至受感染的脑恢复为止,如果能恢复的话。直到有了一些新抗病毒药物之时为止,特别医护制或许只应当用之于感染前或后,当时曾经免疫过的人。见过狂犬病病人死亡者可能认为治疗狂犬病只不过是一个慈善、怜悯的行为而已;当有了新疫苗之后可能改变这种观点。

参 考 文 献

- 1.Christie AB: Journal of Infection, 3(3):202-218, 1981.
- 2.WHO Wkly Epidemiol.Record, 53(9):61, 1978.
- 3.Wilkowske CJ Mayo Clin Proc, 56:459-460, 1981.
- 4.CDC Annual Summary of MMWR, 1980 P13-14, 1981.
- 5.CDC MMWR, 30(29):353-355, 1981.
- 6.WHO Wkly Epidemiol Record, 53(10):69, 1978.
- 7.Gunby P JAMA, 246(9):932, 1981.
- 8.CDC MMWR, 29(3):25-26, 1980.
- 9.Nicholson KG et al: Lancet II(8252):915-918, 1981.