

# 《狂犬病暴露预防处置工作规范(2023年版)》 解读

刘斯<sup>1</sup> 刘理<sup>1</sup> 陈庆军<sup>2</sup> 朱政纲<sup>3</sup> 吕新军<sup>4</sup> 王传林<sup>5</sup> 殷文武<sup>6</sup>

<sup>1</sup>北京大学第一医院急诊科,北京 100034;<sup>2</sup>首都医科大学附属北京朝阳医院急诊科,北京 100020;<sup>3</sup>武汉市疾病预防控制中心免疫规划所,武汉 430024;<sup>4</sup>中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所,北京 102206;<sup>5</sup>北京大学人民医院急诊外科,北京 100044;<sup>6</sup>中国疾病预防控制中心传染病管理处,北京 102206

通信作者:王传林,Email:wangchuanlinvip@163.com;殷文武,Email:yinww@chinacdc.cn

**【摘要】** 狂犬病是重要的人兽共患传染病之一,病死率几乎 100%。狂犬病为疫苗可预防疾病,正确的狂犬病暴露预防处置可以有效预防人狂犬病的发生。近年来国内外狂犬病暴露预防处置的临床研究取得诸多进展,2018 年 4 月世界卫生组织发布了《狂犬病疫苗立场文件(2018 版)》。为指导各级医疗机构进行狂犬病暴露预防处置工作,国家疾控局会同国家卫生健康委组织国家免疫规划技术工作组狂犬病疫苗工作组及特邀专家修订并发布了《狂犬病暴露预防处置工作规范(2023 年版)》。本文对比《狂犬病暴露预防处置工作规范(2009 年版)》,解读新版规范的更新要点及支持依据,以指导临床应用和实施。

**【关键词】** 狂犬病; 暴露; 疫苗; 预防

## Interpretation of the National Regulation for the Rabies Exposure Prophylaxis (2023 Edition)

Liu Si<sup>1</sup>, Liu Cheng<sup>1</sup>, Chen Qingjun<sup>2</sup>, Zhu Zhenggang<sup>3</sup>, Lyu Xinjun<sup>4</sup>, Wang Chuanlin<sup>5</sup>, Yin Wenwu<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Department of Emergency, First Hospital of Peking University, Beijing 100034, China; <sup>2</sup>Department of Emergency, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China; <sup>3</sup>Immunization Planning Institute, Wuhan Center for Disease Control and Prevention, Wuhan 430024, China; <sup>4</sup>National Institute for Viral Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China; <sup>5</sup>Department of Emergency Surgery, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China; <sup>6</sup>Division of Infectious Disease Management, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China

Corresponding authors: Wang Chuanlin, Email: wangchuanlinvip@163.com; Yin Wenwu, Email: yinww@chinacdc.cn

**【Abstract】** Rabies is one of the important zoonotic infectious diseases, with a mortality rate of almost 100%. Rabies is a vaccine preventable disease, and proper rabies exposure prophylaxis can effectively prevent the occurrence of human rabies. In recent years, there has been significant progress in clinical research on the rabies exposure prophylaxis both domestically and internationally. World Health Organization (WHO) released the Rabies Vaccine: WHO Position Paper-April 2018. In order to guide medical institutions of all levels in rabies exposure prophylaxis, the National Administration of Disease Prevention and Control, in conjunction with the National Health Commission of the People's Republic of China, organized the Rabies Vaccine Working Group of the National Immunization Program Technical Working Group and invited experts to revise and

DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20230905-00127

收稿日期 2023-09-05 本文编辑 王岚

引用格式:刘斯,刘理,陈庆军,等.《狂犬病暴露预防处置工作规范(2023年版)》解读[J].中华流行病学杂志,2023,44(10):1497-1506. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20230905-00127.

Liu S, Liu C, Chen QJ, et al. Interpretation of the National Regulation for the Rabies Exposure Prophylaxis (2023 Edition) [J]. Chin J Epidemiol, 2023, 44(10):1497-1506. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20230905-00127.



issue the National Regulation for the Rabies Exposure Prophylaxis (2023 Edition). This article compares the National Regulation for the Rabies Exposure Prophylaxis (2009 Edition) and interprets the updated key points and supporting basis of the new version of the guidelines to guide clinical application and implementation.

【Key words】 Rabies; Exposure; Vaccine; Prevention

狂犬病是一种致命的人兽共患传染病,是由狂犬病病毒属(lyssavirus)病毒主要是狂犬病病毒(RABV)引起的<sup>[1]</sup>。狂犬病持续对全球公共卫生构成严重威胁,特别是在发展中国家<sup>[2]</sup>。2015年,世界卫生组织(WHO)、世界动物卫生组织(WOAH)、联合国粮食及农业组织(FAO)和全球狂犬病控制联盟(GARC)推出了《到2030年在全球范围内消除犬传人狂犬病死亡的全球战略计划》<sup>[3]</sup>。在犬传人狂犬病流行的国家,大规模犬兽用狂犬病疫苗免疫结合狂犬病暴露后预防处置(post-exposure prophylaxis, PEP)是最具成本效益的狂犬病防控策略<sup>[4]</sup>。

WHO为预防人狂犬病推荐了PEP与暴露前预防(pre-exposure prophylaxis, PrEP)两种主要免疫方案<sup>[5]</sup>。PEP包括清洗RABV暴露部位的伤口,必要时给予狂犬病被动免疫制剂,并给予多剂次狂犬病疫苗;PrEP是在RABV暴露前给予多剂次狂犬病疫苗<sup>[5]</sup>。《狂犬病暴露预防处置工作规范(2023年版)》<sup>[6]</sup>(2023年版规范)在总结和分析关于狂犬病暴露预防处置循证医学证据的基础上,制定了符合中国国情的狂犬病暴露预防处置规范。本文对比《狂犬病暴露预防处置工作规范(2009年版)》<sup>[7]</sup>(2009年版规范),解读新版规范的更新要点及支持依据,以指导临床应用和实施。

### 一、狂犬病概述

狂犬病病毒属病毒颗粒呈子弹状(60~110 nm×130~250 nm),由两个结构单元组成:直径约50 nm的内部核衣壳和出芽过程中来源于宿主细胞质膜的脂质包膜<sup>[8]</sup>。病毒基因组长度为11.9~12.3 kb的单股负链RNA,包含5个结构蛋白基因(3'-N-P-M-G-L-5'),编码核蛋白(N)、磷蛋白(P)、基质蛋白(M)、糖蛋白(G)和依赖RNA的RNA聚合酶(RdRp);RdRp又称大蛋白(L)<sup>[8]</sup>。G是病毒主要毒力决定因素,同时也是主要保护性抗原,有数个中和性抗原表位区,可以刺激机体产生保护性中和抗体<sup>[8-9]</sup>。

2022年,国际病毒分类委员会明确了17种狂犬病病毒属病毒的分类地位<sup>[8]</sup>。根据抗原特性和

系统发育关系,该属的病毒被划分为两个遗传谱系。遗传谱系 I 包括:RABV、Australian bat lyssavirus (ABLV)、Duvenhage virus (DUVV)、European bat lyssavirus 1 (EBLV-1)、European bat lyssavirus 2 (EBLV-2)、Aravan virus (ARAV)、Khujand virus (KHUV)、Bokeloh bat lyssavirus (BBLV)、Irkut virus (IRKV)、Taiwan bat lyssavirus (TWBLV)和 Gannoruwa bat lyssavirus (GBLV)<sup>[8]</sup>。遗传谱系 II 包括:Mokola virus (MOKV)、Lagos bat virus (LBV)和 Shimoni bat virus (SHIBV)<sup>[8]</sup>。West Caucasian bat virus (WCBV)、Ikoma lyssavirus (IKOV)和 Lleida bat lyssavirus (LLBV)不是遗传谱系 I、II 的病毒<sup>[8]</sup>。此外,Kotalahti bat lyssavirus (KBLV)尚未明确分类地位<sup>[8]</sup>。RABV是我国主要的狂犬病病毒属病毒,在我国吉林、台湾两省还曾分别从蝙蝠分离到遗传谱系 I 的 IRKV、TWBLV<sup>[10-11]</sup>。以 RABV 疫苗株制备的人用狂犬病疫苗对遗传谱系 I 的病毒均可有效预防<sup>[8-9]</sup>。

狂犬病病毒属病毒是重要的嗜神经病原体<sup>[9,12]</sup>。病毒通过咬伤或黏膜污染进入体内,可以在侵入部位组织复制,如在骨骼肌细胞内<sup>[12]</sup>。然后,病毒到达运动或感觉神经元,并通过神经元连接和逆行轴突运输向上传播到中枢神经系统<sup>[12]</sup>。病毒被传递到中枢神经系统后迅速复制传播,中枢神经系统的几乎所有区域都可能受影响<sup>[12]</sup>。个体间无症状潜伏期的时长不同,一般为1~3个月,而有症状的临床期时长较短,约1周<sup>[12]</sup>。狂犬病临床期间,病毒从中枢神经系统沿外周神经反向播散<sup>[12]</sup>。急性全身性中枢神经系统功能障碍会导致致命后果<sup>[12]</sup>。

依据临床表现,狂犬病分为狂躁型和麻痹型<sup>[13]</sup>。典型的狂犬病临床经过为潜伏期、前驱期、急性神经症状期(兴奋期)、麻痹期、死亡<sup>[13]</sup>。人狂犬病的最终结局通常是死亡,但是也观察到了非常罕见的狂犬病临床症状出现后存活的病例<sup>[13]</sup>。狂犬病报告病例包括临床病例和确诊病例<sup>[14]</sup>。在发展中国家,报告狂犬病病例主要是依据流行病学史和临床表现诊断的临床病例,经实验室检测的确诊

病例比例较低。检测病毒抗原的荧光抗体实验 (FAT)、直接快速免疫组化法 (DRIT)、酶联免疫吸附试验 (ELISA) 和检测狂犬病病毒中和抗体 (RVNA) 的小鼠脑内中和试验 (MNT)、快速荧光灶抑制试验 (RFFIT) 是现行的实验室诊断标准方法<sup>[14]</sup>。

在自然界中,狂犬病病毒属病毒类型与特定的哺乳动物宿主有关,主要宿主动物是蝙蝠和食肉动物<sup>[15]</sup>。在绝大多数情况下,其他种类哺乳动物的溢出感染往往会导致动物死亡而使传播链终止。RABV 的情况例外,其分布较广,已将宿主范围扩大到食肉目和翼手目哺乳动物<sup>[15]</sup>。犬是发展中国家人类感染最重要的储存宿主,而野生动物是发达国家的宿主<sup>[15]</sup>。除了犬,几种蝙蝠,尤其是吸血蝙蝠,在美洲大陆人 RABV 传播中也发挥着至关重要的作用<sup>[15]</sup>。相比之下,其他狂犬病病毒属病毒是由蝙蝠传播的<sup>[8]</sup>。其他家畜,包括牛、马、绵羊和山羊,偶发感染 RABV 并将其传播给人类<sup>[15]</sup>。

狂犬病每年导致约 60 000 人死亡,主要发生在亚洲 (59.6%) 和非洲 (36.4%) 的发展中国家<sup>[3,16]</sup>。97%、2%、1% 的人狂犬病病例是被受感染的犬、猫、其他哺乳动物咬伤或抓伤传播的<sup>[3,16]</sup>。目前,犬狂犬病存在于 87 个不同的国家,仅日本、英国、丹麦、瑞典、希腊、爱尔兰、冰岛、葡萄牙、新西兰、澳大利亚、瑞士、芬兰、挪威、法国和比利时等国家已经消除了狂犬病<sup>[3,16]</sup>。我国是狂犬病流行国家,人狂犬病病例主要发生在犬的管理和免疫工作较薄弱的农村地区<sup>[17]</sup>。我国重庆、天津、广州市等关于狂犬病 PEP 的研究显示:每年因动物伤害导致的狂犬病暴露病例和接受狂犬病 PEP 的病例数量均较多,但也存在 PEP 不规范的情况<sup>[18-20]</sup>。通过系统性加强犬的管理和免疫工作,以及提升狂犬病暴露处置能力等措施,2007-2022 年我国人间狂犬病发病数实现了 16 年连续下降,从 3 300 例下降到 134 例,下降了 96%<sup>[17,21-22]</sup>。

## 二、狂犬病免疫制剂

1. 狂犬病疫苗:纯化 Vero 细胞狂犬病疫苗、人二倍体细胞狂犬病疫苗、原代鸡胚细胞狂犬病疫苗在全球范围内已被广泛应用于狂犬病暴露预防处置,现代细胞培养狂犬病疫苗的安全性和免疫原性已经得到充分验证<sup>[23]</sup>。目前我国上市的细胞培养狂犬病疫苗包括纯化 Vero 细胞狂犬病疫苗、人二倍体细胞狂犬病疫苗、原代地鼠肾细胞狂犬病疫苗。WHO 推荐了多种肌肉注射、皮内注射狂犬病

疫苗免疫程序,这些不同的免疫程序均可诱导机体在首剂免疫后 14 d 的 RVNA 阳转<sup>[24-25]</sup>。目前我国上市的狂犬病疫苗均可采用 Essen 方案 (5 针法程序),部分狂犬病疫苗取得 Zagreb 方案 (“2-1-1”免疫程序) 应用许可。中国人群应用细胞培养狂犬病疫苗进行 PEP 的安全性和免疫原性良好<sup>[26]</sup>。

2. 狂犬病被动免疫制剂:狂犬病被动免疫制剂包括马源抗狂犬病血清、狂犬病人免疫球蛋白、抗狂犬病单克隆抗体 (抗狂犬病单抗)。近年来,全球多个抗狂犬病单抗制剂正在推进临床研究,至少 3 个抗狂犬病单抗制剂已经上市<sup>[27]</sup>。抗狂犬病单抗具备良好的安全性,在狂犬病 PEP 中显示出良好的应用前景<sup>[27]</sup>。目前我国上市应用的狂犬病被动免疫制剂包括狂犬病人免疫球蛋白、抗狂犬病单抗。我国企业还开发了其他数个抗狂犬病单抗制剂,并积极推进临床研究<sup>[27]</sup>。抗狂犬病单抗在临床研究和临床注册中采用了活性单位 (IU/kg 体重) 和质量 (mg/kg 体重) 两种剂量方式,因此在实际临床应用中应按照国家批准的剂量使用<sup>[27]</sup>。

## 三、狂犬病暴露分级的更新要点

2023 年版规范强调分级是“狂犬病暴露等级”,而不是“狂犬病暴露伤口分级”。暴露等级综合涵盖了受伤程度、受伤部位、伤者的自身免疫状态及致伤动物种类 4 个维度。

1. 受伤程度由轻至重分为皮肤完好、无明显出血的轻微抓伤擦伤、贯穿性皮肤咬伤或者抓伤等。

2. 受伤部位分为皮肤和黏膜。黏膜暴露有患病风险<sup>[28]</sup>,WHO《狂犬病疫苗立场文件 (2018 版)》指出属于 III 级暴露<sup>[25]</sup>。此外,有研究发现头部、面部被狂犬咬伤发病率高,潜伏期短,是致死的重要危险因素<sup>[29]</sup>,因此,头面部的 II 级暴露需按照 III 级暴露处置。

3. 严重免疫功能低下者,例如未接受抗反转录病毒治疗 (ART) 或正接受 ART 治疗但 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞 (CD4) 计数未达标准的 HIV 患者 (<5 岁: CD4 计数 <25%; ≥5 岁: CD4 计数 <200 个/mm<sup>3</sup>)<sup>[30]</sup>, II 级暴露需按照 III 级暴露处置。

4. 致伤动物按照传播狂犬病风险分为高风险动物、低风险动物和无风险动物。

(1) 高风险动物包括犬、猫、野生食肉哺乳动物 (如狐、狼、豹、熊、鼬獾、貉子等) 以及蝙蝠,此类动物传播狂犬病的风险较高。有狂犬病可疑症状或风险因素的犬,如伤人后犬死亡、未激惹情况下主动攻击人、流浪犬、一犬伤多人、未接种兽用狂犬病

疫苗等风险高于无上述症状或因素的犬<sup>[29]</sup>。WHO《狂犬病疫苗立场文件(2018版)》指出,蝙蝠咬伤或抓伤不易观察或检测到,与蝙蝠有直接接触的暴露均属于Ⅲ级暴露<sup>[25]</sup>。美国得克萨斯州卫生服务部门规定,接触蝙蝠,无论是否存在咬伤、抓伤或黏膜接触,都要接种狂犬病疫苗和使用被动免疫制剂<sup>[31]</sup>。

(2)低风险动物包括饲养的家畜(如牛、马、猪、羊等)、兔及啮齿类,此类动物传播狂犬病的风险极低<sup>[32]</sup>,除该地区发现此类动物有传播狂犬病的事件发生或不明原因死亡,被此类动物致伤后一般无需进行暴露后处置。目前尚未发现人咬伤后出现狂犬病传播的病例,因此人咬伤后一般也无需进行暴露后处置。

(3)无风险动物包括鸟类(如鸡、鸭、鹅等)、鱼类、爬行类等非哺乳动物,目前为止未发现此类动物自身携带 RABV,被其致伤后无需进行暴露后处置。

(4)关于“十日观察法”在我国的应用。WHO 在各类文件中多次提及“十日观察法”,其对于消除“恐狂症”患者的心理负担有积极意义。我国目前仍属于犬传人狂犬病流行地区,动物狂犬病疫苗接种率相对较低<sup>[33-35]</sup>,结合狂犬病病死率几乎 100% 的特点,我国不能完全参照狂犬病非流行地区的“十日观察法”应用策略。目前我国对“十日观察法”的应用建议:暴露于高风险动物后立即开展暴露后处置。如能观察到致伤动物(犬、猫、雪貂)10 d 后仍然存活,则狂犬病传播风险可排除,可停止后续针次接种。

规范执行要点:首次接种狂犬病疫苗需要 7 d 才逐渐产生保护性抗体<sup>[36]</sup>,因此需要在受伤部位局部注射被动免疫制剂,使局部有高浓度的保护性抗体,灭活冲洗后残留在伤口局部的病毒,降低发病率。首次Ⅲ级暴露、Ⅱ级暴露且严重免疫功能低下者、Ⅱ级暴露者其伤口位于头面部且不能确定致伤动物健康时,应处置伤口、接种狂犬病疫苗并注射狂犬病被动免疫制剂。

#### 四、伤口处置的更新要点

##### 1. 伤口冲洗的更新要点:

(1)不再要求肥皂水的浓度,删除了 2009 年版规范“20%”的浓度要求。20% 浓度较高,不易配置,且研究表明 1%~20% 浓度的肥皂水均可杀灭 RABV<sup>[37]</sup>,WHO《狂犬病疫苗立场文件(2018版)》中对伤口冲洗的肥皂水浓度也未做要求<sup>[25]</sup>。因此,

2023 年版规范中不再要求肥皂水的浓度。

(2)冲洗时间“至少 15 min”的要求改为“约 15 min”。WHO《狂犬病疫苗立场文件(2018版)》中删除了对伤口冲洗 15 min 的要求<sup>[25]</sup>。2023 年版规范更注重实际冲洗效果,而不单纯强调冲洗的绝对时长。

(3)冲洗后处理中“用生理盐水(也可用清水代替)将伤口洗净”改为“用生理盐水将伤口洗净”。生理盐水无菌且渗透压与人体组织更为接近,伤口冲洗后用生理盐水洗净更为合理,临床也易于执行。

(4)伤口冲洗增加“专用冲洗设备”的表述。使用自来水龙头进行伤口冲洗,面临水流仅能自上而下和患者体位、姿势摆放受限的困难。有研究发现相对适合自来水龙头冲洗的四肢伤口占 71%,而头、面、颈和躯干部位伤口的占比为 29%<sup>[38]</sup>,头、面、颈和躯干部位伤口在 17 岁以下人群中的占比更是高达 65%<sup>[39]</sup>。使用注射器抽取冲洗液进行冲洗,临床上难以保持压力持续稳定的水流,一方面消耗人力,另一方面冲洗效果不易保持稳定。因此,可以变化水流方向、适合不同冲洗体位的冲洗设备具有一定的临床应用意义。此外,冲洗压力、冲洗液温度等方面,也影响冲洗的效果。对于污染不重、受伤时间 < 6 h 的伤口,可以考虑使用中等压力(5~8 PSI)进行伤口冲洗<sup>[40]</sup>,而高压冲洗更适用于污染重、受伤后就诊延迟(>6 h)的患者。

规范执行要点:伤口处置越早越好,就诊时如伤口已结痂或者愈合则不主张进行伤口处置。如伤口有明显出血,应使用压迫止血法等方法控制出血。冲洗或清创时如果疼痛剧烈,可给予局部麻醉。局部麻醉时,通过使用更细的针头穿刺皮肤、缓慢地向组织内推注局麻药可降低疼痛感。另外,适当地稀释局麻药(将 2% 的利多卡因稀释至 0.5%<sup>[41]</sup>)也可降低疼痛感。冲洗或清创前,应检查伤口,明确是否存在神经、血管、肌腱等受伤的情况,警惕合并骨折、异物残留(如犬牙)的可能。用肥皂水(或者其他弱碱性清洁剂、专业冲洗液)和一定压力的流动清水交替彻底冲洗所有咬伤和抓伤处约 15 min<sup>[42]</sup>,然后用生理盐水将伤口洗净,最后用无菌脱脂棉将伤口处残留液吸尽,避免在伤口处残留肥皂水或清洁剂。冲洗的水流方向避免垂直于创面,应斜向创面冲洗<sup>[43]</sup>。冲洗过程中同时使用无菌纱布或无菌棉球擦拭创面可提高冲洗的效果<sup>[44-45]</sup>。较深伤口冲洗时,可酌情进行扩创或用注

射器或专用冲洗设备对伤口内部进行灌注冲洗,做到全面彻底。处置眼内伤口时,要用无菌生理盐水冲洗,一般不用任何消毒剂。冲洗口腔伤口时,要注意保持头低位,以免冲洗液流入咽喉部而造成窒息。外生殖器或肛门部黏膜伤口处置、冲洗方法同普通伤口,注意冲洗方向应向外,避免污染深部黏膜。对特殊部位的伤口进行处置时,建议有条件的狂犬病预防处置门诊在相关专业医师协助下完成。

## 2. 伤口消毒、清创和闭合的更新要点:

(1)消毒液的种类选择由“用2%~3%碘酒(碘伏)或者75%酒精”改为“用稀释碘伏或其他具有病毒灭活效果的皮肤黏膜消毒剂(如季铵盐类消毒剂等)”。浓度高的含碘制剂刺激性强并对正常组织有损伤作用,研究提示1:10 000的含碘制剂即可杀灭RABV<sup>[10]</sup>。75%酒精对皮肤黏膜伤口有一定的损伤作用影响伤口愈合,且刺激性较大,在未进行麻醉的伤口中使用酒精会引发明显的疼痛。研究提示季铵盐类消毒剂可杀灭RABV<sup>[10]</sup>,且季铵盐类消毒剂对正常组织刺激性小。因此,2023年版规范中删除“用2%~3%碘酒(碘伏)或者75%酒精”改为“稀释碘伏”,并加入了使用季铵盐类消毒剂的推荐。

(2)伤口闭合由“如伤口情况允许,应当尽量避免缝合”改为“综合暴露动物类型、伤口大小和位置以及暴露后时间间隔等因素对伤口进行区别处理”和“伤口较大或者面部重伤影响面容或者功能时,应尽量一期闭合伤口”。以往认为动物口腔内细菌种类复杂、数量多<sup>[46]</sup>,动物咬伤后进行伤口一期闭合的感染风险高,但数个研究结果提示,把握适应症、做好清创后一期闭合的感染风险并未明显升高<sup>[47-52]</sup>,尤其是头面部、颈部的伤口。一期闭合后伤口愈合速度及美观程度优于不闭合或延迟闭合。手部的伤口一期闭合后,感染率可能相对高,闭合需要谨慎或在清创满意的情况下选择一期闭合<sup>[53]</sup>。受伤至清创时间间隔长,是伤口闭合后出现感染的风险因素,≥6 h的伤口一期闭合需谨慎。致伤动物种类也是一期闭合时需要考虑的因素,一般来说,犬咬伤感染的风险较猫咬伤低<sup>[54]</sup>,因此在清创满意的情况下,<6 h的犬咬伤全身都可以考虑一期闭合,而猫咬伤只考虑头面部。动物致伤后不推荐常规预防性使用抗生素,应根据致伤动物种类、伤情、伤者的自身感染高危因素合理使用抗生素<sup>[55]</sup>。

(3)“伤口轻微时,可不缝合,也可不包扎”改为“伤口轻微时,用透气性敷料覆盖创面”。创面覆盖

后,可减少外界不必要的机械性损伤并隔离外界污染物。传统“干性愈合”理念认为,伤口干燥情况下感染概率低,但是自Winter<sup>[56]</sup>提出“湿性愈合”的理念,越来越多的研究发现“湿性愈合”环境更利于组织生长,愈合速度更快、瘢痕更少。

(4)删除注射被动免疫制剂“数小时后(不少于2 h)再行缝合和包扎”中对时限的要求,仅要求“闭合伤口前应完成清创及被动免疫制剂浸润注射”。伤口闭合(缝合)可能增加组织的压力,进而可能影响被动免疫制剂在组织间的弥散,但被动免疫制剂的弥散速度并无相关数据,WHO《狂犬病疫苗立场文件(2018版)》中也未指出注射被动免疫制剂与闭合伤口的时间间隔要求<sup>[25]</sup>。因此,2023年版规范删除了2009年版规范的时限要求,被动免疫制剂浸润注射充分后即可进行伤口闭合。

(5)伤口污染或感染情况新增破伤风预防的要求。动物致伤是破伤风的高风险暴露<sup>[57]</sup>。现行《非新生儿破伤风诊疗规范》为国家卫生健康委员会发布的2019年版(国卫办医函[2019]806号)。对既往无破伤风疫苗接种史的有开放性伤口的伤者,应同时进行破伤风疫苗全程免疫。既往有破伤风疫苗全程接种史的伤者,应根据伤口污染情况及末次疫苗接种时间进行破伤风疫苗加强免疫。破伤风疫苗和被动免疫制剂可以与狂犬病疫苗和被动免疫制剂同时注射,如需同时注射狂犬病疫苗和破伤风疫苗,应分别注射在左、右上臂三角肌,如必须在同侧上臂三角肌注射,需间隔至少2.5 cm,以便于观察局部不良反应<sup>[58]</sup>。

规范执行要点:伤口冲洗后用稀释碘伏或其他具有病毒灭活效果的皮肤黏膜消毒剂(如季铵盐类消毒剂等)涂擦伤口。如伤口碎烂组织较多,应首先予以清创。综合暴露动物类型、伤口大小和位置以及暴露后时间间隔等因素对伤口进行区别处理。伤口轻微时,用透气性敷料覆盖创面。伤口较大或者面部重伤影响面容或者功能时,应尽量一期闭合伤口。闭合伤口前应完成清创及被动免疫制剂浸润注射。根据需要进行伤口引流。根据伤口污染或感染情况,合理使用抗生素,减少RABV以外的其他感染。破伤风的预防处置应遵照非新生儿破伤风诊疗规范有关规定。如需同时注射狂犬病疫苗和破伤风疫苗,应分别注射在左、右上臂三角肌,如在同侧三角肌注射,需间隔至少2.5 cm。

## 五、疫苗接种程序的更新要点

1. 新增 Zagreb 方案(“2-1-1”免疫程序)<sup>[59]</sup>: 于

0 d 注射狂犬病疫苗 2 剂次(左、右上臂三角肌各 1 剂次),第 7、21 天各注射 1 剂次,共注射 4 剂次,仅限于已批准使用相应程序的狂犬病疫苗产品。WHO《狂犬病疫苗立场文件(2018 版)》中 Zagreb 方案(“2-1-1”免疫程序)与 Essen 方案(5 针免疫程序)同等推荐<sup>[25]</sup>。

2. 增加“如国家批准新的狂犬病疫苗产品免疫程序,按最新要求执行”。WHO《狂犬病疫苗立场文件(2018 版)》中推荐暴露后 4 针免疫程序,即“简易 4 针法”,其在安全性和有效性方面证据充分。美国自 2009 年推荐使用该免疫程序<sup>[60]</sup>,至今尚无因采用 4 针免疫程序而引起狂犬病发病的案例,包括致伤动物属于实验室确诊的狂犬病动物也未发生狂犬病。国家免疫规划技术工作组狂犬病疫苗工作组论证提出并由国家免疫规划专家咨询委员会会议表决通过,建议在我国推广狂犬病暴露后 4 针免疫程序(《狂犬病疫苗增加简化 4 针免疫程序建议》[2020]01 号)。基于《中华人民共和国疫苗管理法》的要求,该免疫程序仅限于已批准可以使用该程序的狂犬病疫苗产品,鼓励疫苗生产企业向国家相关机构注册使用。

3. 延迟接种删除了“延迟一天或者数天注射”的表述。WHO《狂犬病疫苗立场文件(2018 版)》中指出,如果任何剂次的疫苗延迟了接种,后续针次相应顺延继续进行,而不是重新开始接种<sup>[25]</sup>。因此删除了延迟天数的界定表述。

4. 疫苗臀部注射由“禁止”改为“避免”。疫苗应避免臀部注射,是因为臀部内侧有坐骨神经,容易造成误伤;且臀部脂肪较厚,难以确保疫苗注射至肌肉内,免疫原性相对差,其免疫效果不可靠<sup>[61]</sup>,而臀部注射引起的其他不良后果有限。如果误将疫苗注射在臀部,建议此剂作废,因此臀部注射表述为“避免”。

5. 疫苗更换由“使用不同品牌的合格狂犬病疫苗应当继续按原程序完成全程接种”改为“可用不同品牌的狂犬病疫苗替换,并按替换疫苗的免疫程序继续完成剩余剂次”。例如初始程序为“2-1-1”免疫程序,过程中更换另一种批准了“2-1-1”免疫程序的疫苗,则继续按“2-1-1”免疫程序接种,如果更换为只批准了 5 针法程序的疫苗,则按照 5 针法继续接种(按照 5 针法首剂加倍,后续针次延迟进行延续接种)。

6. 严重不良反应处理由“可更换另一种狂犬病疫苗继续原有程序”改为“重新评估暴露风险并签

署知情同意后,可更换不同种类的狂犬病疫苗,按照替换疫苗的免疫程序继续完成剩余剂次”。遇到严重不良反应,需要再次评估狂犬病暴露风险,例如评估致伤动物是否健康生存超过 10 d 等(十日观察法),以判断继续接种狂犬病疫苗的必要性。注射疫苗出现不良反应的原因复杂,有时难以判断是疫苗中何种成分造成的,如果仍须继续接种疫苗,尽量更换产生技术路线和成分差异相对较大的疫苗(如不同细胞基质的疫苗),有可能降低严重不良反应发生的概率,但不能完全避免,因此需要再次签署知情同意书,告知相关风险,并做好相应的应急抢救准备。

规范执行要点:暴露后狂犬病疫苗接种无禁忌症,且研究提示狂犬病疫苗和被动免疫制剂不会对孕妇、胎儿、哺乳期妇女及婴儿产生不良影响<sup>[62-64]</sup>。首次暴露后的狂犬病疫苗接种越早越好。推荐的免疫程序仅限于已批准使用相应程序的狂犬病疫苗产品。如国家批准新的狂犬病疫苗产品免疫程序,按最新要求执行。5 针免疫程序:于 0(注射当天)、3、7、14 和 28 d 各注射狂犬病疫苗 1 剂次,共注射 5 剂次。“2-1-1”免疫程序:于 0 d 注射狂犬病疫苗 2 剂次(左、右上臂三角肌各 1 剂次),第 7、21 天各注射 1 剂次,共注射 4 剂次。狂犬病疫苗不分体重和年龄,每剂次均接种 1 个剂量。2 岁及以上受种者在上臂三角肌肌内注射,2 岁以下婴幼儿在大腿前外侧肌内注射,避免臀部注射。不能确定致伤动物健康状况时,已暴露数月未接种狂犬病疫苗者可按照免疫程序接种狂犬病疫苗。正在进行国家免疫规划疫苗接种的儿童可按照正常免疫程序接种狂犬病疫苗。接种狂犬病疫苗期间也可按照正常免疫程序接种其他疫苗,但优先接种狂犬病疫苗。注射了狂犬病人免疫球蛋白者,应按要求推迟接种其他减毒活疫苗。当某一剂次出现延迟,其后续剂次接种时间按原免疫程序作相应顺延,无需重启疫苗免疫程序。应尽量使用同一品牌狂犬病疫苗完成全程接种。若无法实现,可用不同品牌的狂犬病疫苗替换,并按替换疫苗的免疫程序继续完成剩余剂次。狂犬病疫苗不得交由受种者保存或携带至其他门诊接种。接种后少数人可能出现轻微不良反应,一般无需特殊处理。极个别人员不良反应可能较重,应及时就诊。发现受种者对狂犬病疫苗有严重不良反应时,重新评估暴露风险并签署知情同意后,可更换不同种类的狂犬病疫苗,按替换疫苗的免疫程序继续完成剩余剂次。冻干狂犬病疫

苗稀释液应严格按照说明书要求使用。

#### 六、被动免疫制剂使用的更新要点

1. 新增“单克隆抗体按照批准的剂量使用”。我国已有批准上市的抗狂犬病单抗制剂,动物试验验证其可覆盖我国多数 RABV 流行株,临床效果满意<sup>[65-66]</sup>。临床应用参照批准的说明书进行。

2. 删除“暴露部位位于头面部、上肢及胸部以上躯干时,剩余被动免疫制剂可注射在暴露部位同侧背部肌肉群(如斜方肌),狂犬病疫苗接种于对侧。暴露部位位于下肢及胸部以下躯干时,剩余被动免疫制剂可注射在暴露部位同侧大腿外侧肌群”,仅强调“注射到远离疫苗注射部位的肌肉内”。有研究认为狂犬病免疫球蛋白注射于远离伤口的肌肉作用有限<sup>[67-68]</sup>,因此 WHO《狂犬病疫苗立场文件(2018 版)》中未对远离伤口的肌肉注射进行推荐<sup>[25]</sup>。对于狂犬病免疫球蛋白产能不足的国家地区,取消远处肌肉注射,将能使更多的暴露者获益<sup>[69]</sup>,我国狂犬病免疫球蛋白及单克隆抗体供应充足,且如有不易识别的小伤口未进行局部浸润注射或存在黏膜暴露,远离伤口的肌肉注射仍有一定保护作用,因此未取消该表述。

3. 黏膜暴露由“也可进行局部浸润注射”改为“如解剖学结构允许,应尽可能将被动免疫制剂进行局部浸润注射”。黏膜暴露风险高,2023 年版规范强调被动免疫制剂局部浸润注射,以利于被动免疫制剂在暴露部位组织内达到更高浓度发挥最大的效力。

4. 与国家免疫规划疫苗同时接种,新增“注射了狂犬病人免疫球蛋白者,应按要求推迟接种其他减毒活疫苗”。狂犬病人免疫球蛋白是混合的抗体,可能会影响减毒活疫苗效果<sup>[31]</sup>。

规范执行要点:按照受种者体重计算被动免疫制剂使用剂量,一次性全部使用。狂犬病人免疫球蛋白按照每千克体重 20 个国际单位(20 IU/kg)计算;抗狂犬病血清按照每千克体重 40 个国际单位(40 IU/kg)计算;单克隆抗体按照批准的剂量使用。如计算剂量不足以浸润注射全部伤口,可用生理盐水将被动免疫制剂适当稀释到足够体积再进行注射。暴露部位如解剖学结构允许,应按照计算剂量将被动免疫制剂尽量全部浸润注射到伤口周围,所有伤口无论大小均应进行浸润注射。手指、脚趾、鼻尖、耳廓及男性外生殖器等特殊暴露部位,则按照局部可接受的最大剂量进行浸润注射,以避免出现骨筋膜室综合征。对于黏膜暴露者,如解剖学结

构允许,应尽可能将被动免疫制剂进行局部浸润注射,将少量被动免疫制剂滴注或涂抹在黏膜表面。如全部伤口进行浸润注射后尚有剩余被动免疫制剂,将剩余被动免疫制剂注射到远离疫苗注射部位的肌肉内。如未能在接种狂犬病疫苗的当天使用被动免疫制剂,接种首针狂犬病疫苗 7 d 内(含 7 d)仍可注射被动免疫制剂。不得把被动免疫制剂和狂犬病疫苗注射在同一部位;禁止用同一注射器注射狂犬病疫苗和被动免疫制剂。

#### 七、再次暴露的更新要点

1. 再次暴露疫苗的加强修改为“全程接种后 3 个月内再次暴露者一般不需要加强接种;全程接种后 3 个月及以上再次暴露者,应于 0、3 d 各加强接种 1 剂次狂犬病疫苗”。有研究发现暴露后免疫 3 个月内中和抗体水平高于 0.5 IU/ml 保护阈值,3 个月及以上极少数人群中中和抗体水平逐渐下降至 0.5 IU/ml 以下<sup>[70]</sup>。使用现代细胞培养的狂犬病疫苗经过暴露前免疫或暴露后免疫,免疫记忆可保持 20 年甚至更长时间,在加强免疫后人体可快速产生抗体<sup>[71-72]</sup>。因此,WHO《狂犬病疫苗立场文件(2018 版)》对再次暴露的推荐为 3 个月及以上再次暴露者,应于 0、3 d 各加强接种 1 剂次狂犬病疫苗<sup>[25]</sup>。虽然 2009 年版“全程免疫后半年内再次暴露者一般不需要再次免疫”的原则应用至今未出现全程免疫后 3~6 个月再次暴露患者发生狂犬病的情况,但鉴于狂犬病病死率几乎 100%,2023 年版规范采纳了 WHO《狂犬病疫苗立场文件(2018 版)》对再次暴露处置的推荐。

2. 再次暴露无需使用被动免疫制剂增加“除严重免疫功能低下者外”的前提条件。严重免疫功能低下者的记忆免疫效果不可靠,因此按照首次暴露处理。

规范执行要点:任何一次暴露后均应首先、及时、彻底地进行伤口处置。再次暴露发生在免疫接种过程中,应继续按照原有免疫程序完成剩余剂次的接种;全程接种后 3 个月内再次暴露者一般不需要加强接种;全程接种后 3 个月及以上再次暴露者,应于 0、3 d 各加强接种 1 剂次狂犬病疫苗。按暴露前或者暴露后程序全程接种狂犬病疫苗者,除严重免疫功能低下者外,暴露或者再次暴露后无需使用被动免疫制剂。

#### 八、暴露前免疫的更新要点

1. 狂犬病高暴露风险者的范围增加“动物收容机构工作人员、接触野生动物的研究人员、猎人

等”。野生哺乳动物、流浪犬携带 RABV 的风险相对较高,因此上述人群列入狂犬病高暴露风险人群。

2. 增加“计划前往狂犬病流行高风险国家和地区的人员也可进行暴露前免疫”。有多中心研究发现每月有 0.4% 的旅行者在狂犬病流行国家逗留期间经历了有狂犬病暴露风险的咬伤<sup>[73]</sup>。此类人员如果出现狂犬病暴露,在当地有不能及时获得充分暴露后处置的风险,WHO《狂犬病疫苗立场文件(2018 版)》对该类旅行者进行暴露前免疫进行了推荐<sup>[25]</sup>。

规范执行要点:狂犬病高暴露风险者应进行暴露前免疫,包括从事狂犬病研究的实验室工作人员、接触狂犬病患者的工作人员、兽医、动物收容机构工作人员、接触野生动物的研究人员、猎人等。计划前往狂犬病流行高风险国家和地区的人员也可进行暴露前免疫。暴露前基础免疫程序为 0、7、21(或 28)d 各接种 1 剂次狂犬病疫苗。持续暴露于狂犬病风险者,全程完成暴露前基础免疫后,在没有动物致伤的情况下,1 年后加强 1 剂次,以后每隔 3~5 年加强 1 剂次。对妊娠妇女及患急性发热性疾病、处于急性过敏期、使用类固醇和免疫抑制剂者可酌情推迟暴露前免疫。

#### 九、预防处置门诊的更新要点

1. 为满足患者一站式的就医需求,各门诊需配备狂犬病疫苗及其被动免疫制剂,对于疫苗的要求是“原则上应配备至少两种不同种类的狂犬病疫苗”,以便在出现严重不良反应时替换使用。

2. 增加“需开展破伤风预防处置的狂犬病预防处置门诊应配备破伤风疫苗及其被动免疫制剂”。动物致伤是破伤风的高风险暴露,在预防狂犬病的同时均需按照要求规范预防破伤风,因此各单位也需开展破伤风预防处置的工作并配备破伤风疫苗及其被动免疫制剂。

规范执行要点:县级及以上地方卫生健康部门、疾控部门应对辖区内狂犬病预防处置门诊进行合理布局。从事狂犬病暴露预防处置的医务人员须经县级及以上地方卫生健康部门、疾控部门组织的专业培训,考核合格后方可上岗。狂犬病预防处置门诊应合理设置外伤处置和疫苗接种等功能分区,具备必要的伤口冲洗、冷链等设备以及狂犬病疫苗及其被动免疫制剂、应急抢救药品等,原则上应配备至少两种不同种类的狂犬病疫苗。需开展破伤风预防处置的狂犬病预防处置门诊应配备破

伤风疫苗及其被动免疫制剂。狂犬病预防处置门诊应建立健全相应的管理制度,主要包括人员管理、疫苗和冷链管理、知情告知、接种信息采集报告、疑似预防接种异常反应监测报告等制度。接种完成后及时在免疫规划信息系统填报疫苗接种信息。

#### 十、总结

狂犬病是我国重要的人兽共患传染病之一,其报告死亡人数一直位居我国法定报告传染病前列。2006 年我国发布了《狂犬病暴露后处置工作规范(试行)》,2009 年发布了 2009 年版规范<sup>[7]</sup>,2016 年中国疾病预防控制中心发布《狂犬病预防控制技术指南(2016 版)》,在此基础上我国狂犬病暴露预防处置不断地向规范化和同质化方向发展,对我国狂犬病控制发挥了重要促进作用。近年来国内外狂犬病暴露预防处置的临床研究取得很多进展。为指导各级医疗机构进行狂犬病暴露预防处置工作,国家疾控局会同国家卫生健康委组织国家免疫规划技术工作组狂犬病疫苗工作组及特邀专家,组织修订并发布了 2023 年版规范<sup>[6]</sup>,其实施必将对我国狂犬病防控事业步入新的阶段发挥应有的作用。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

#### 参 考 文 献

- [1] Walker PJ, Freitas-Astúa J, Bejerman N, et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Rhabdoviridae 2022 [J]. J Gen Virol, 2022, 103(6). DOI:10.1099/jgv.0.001689.
- [2] Hampson K, Coudeville L, Lembo T, et al. Estimating the global burden of endemic canine rabies [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2015, 9(4): e0003709. DOI: 10.1371/journal.pntd.0003709.
- [3] Abela-Ridder B, Balogh de K, Kessels JA, et al. Global rabies control: the role of international organisations and the Global Strategic Plan to eliminate dog-mediated human rabies [J]. Rev Sci Tech, 2018, 37(2):741-749. DOI: 10.20506/rst.37.2.2837.
- [4] Chen Q, Liu Q, Gong C, et al. Strategies to interrupt Rabies Transmission for the Elimination Goal by 2030 In China (STRATEGIC): a modelling study [J]. BMC Med, 2023, 21(1):100. DOI:10.1186/s12916-023-02821-x.
- [5] O'Brien KL, Nolan T, SAGE WG on Rabies. The WHO position on rabies immunization-2018 updates [J]. Vaccine, 2019, 37 Suppl 1(Suppl 1):A85-87. DOI:10.1016/j.vaccine.2018.10.014.
- [6] 《关于印发狂犬病暴露预防处置工作规范(2023 年版)的通知》(国疾控综传防发〔2023〕14 号)[EB/OL]. (2023-09-13) [2023-09-18]. [https://www.sohu.com/a/721243685\\_162422](https://www.sohu.com/a/721243685_162422).
- [7] 卫生部印发 2009 年版狂犬病暴露预防处置工作规范 [EB/OL]. (2009-12-11) [2023-06-08]. [https://www.gov.cn/gzdt/2009-12/17/content\\_1489470.htm](https://www.gov.cn/gzdt/2009-12/17/content_1489470.htm).
- [8] Genus: Lyssavirus [EB/OL]. [2022-12-17]. <https://ictv.global/report/chapter/rhabdoviridae/rhabdoviridae/lyssavirus>.
- [9] Banyard AC, Tordo N. Rabies pathogenesis and immunology [J]. Rev Sci Tech, 2018, 37(2):323-330. DOI:



- 10.20506/rst.37.2.2805.
- [10] Liu Y, Zhang S, Zhao J, et al. Isolation of Irkut virus from a *Murina leucogaster* bat in China [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2013, 7(3):e2097. DOI:10.1371/journal.pntd.0002097.
- [11] Shipley R, Wright E, Smith SP, et al. Taiwan bat lyssavirus: in vitro and in vivo assessment of the ability of rabies vaccine-derived antibodies to neutralise a novel lyssavirus [J]. *Viruses*, 2022, 14(12):2750. DOI: 10.3390/v14122750.
- [12] Hemachudha T, Ugolini G, Wacharapluesadee S, et al. Human rabies: neuropathogenesis, diagnosis, and management [J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(5): 498-513. DOI:10.1016/S1474-4422 (13)70038-3.
- [13] Jackson AC. Rabies: a medical perspective [J]. *Rev Sci Tech*, 2018, 37(2):569-580. DOI:10.20506/rst.37.2.2825.
- [14] Kumar A, Bhatt S, Kumar A, et al. Canine rabies: An epidemiological significance, pathogenesis, diagnosis, prevention, and public health issues [J]. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, 2023, 97: 101992. DOI: 10.1016/j.cimid.2023.101992.
- [15] Fisher CR, Streicker DG, Schnell MJ. The spread and evolution of rabies virus: conquering new frontiers [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2018, 16(4): 241-255. DOI: 10.1038/nrmicro.2018.11.
- [16] Chen S. Spatial and temporal dynamic analysis of rabies: A review of current methodologies [J]. *Geospat Health*, 2022, 17(2). DOI:10.4081/gh.2022.1139.
- [17] Shen T, Welburn SC, Sun L, et al. Progress towards dog-mediated rabies elimination in PR China: a scoping review [J]. *Infect Dis Poverty*, 2023, 12(1): 30. DOI: 10.1186/s40249-023-01082-3.
- [18] Qi L, Su K, Shen T, et al. Epidemiological characteristics and post-exposure prophylaxis of human rabies in Chongqing, China, 2007-2016 [J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18(1):6. DOI:10.1186/s12879-017-2830-x.
- [19] Liu Y, Li L, Lyu J, et al. Epidemiological study of outpatients in rabies post-exposure prophylaxis clinics - Tianjin Municipality, China, 2020 [J]. *China CDC Wkly*, 2021, 3(39):822-824. DOI:10.46234/ccdcw2021.201.
- [20] Wei Y, Liu X, Li D, et al. Canine rabies control and human exposure 1951-2015, Guangzhou, China [J]. *Bull World Health Organ*, 2019, 97(1): 51-58. DOI: 10.2471/BLT.18.217372.
- [21] Miao F, Li N, Yang J, et al. Neglected challenges in the control of animal rabies in China [J]. *One Health*, 2021, 12: 100212. DOI:10.1016/j.onehlt.2021.100212.
- [22] Yin W, Fu ZF, Gao GF. Progress and Prospects of Dog-Mediated Rabies Elimination in China [J]. *China CDC Wkly*, 2021, 3(39):831-834. DOI:10.46234/ccdcw2021.205.
- [23] Wang SY, Sun JF, Liu P, et al. Immunogenicity and safety of human diploid cell vaccine (HDCV) vs. purified Vero cell vaccine (PVRV) vs. purified chick embryo cell vaccine (PCECV) used in post-exposure prophylaxis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2022, 18(1): 2027714. DOI: 10.1080/21645515.2022.2027714.
- [24] Briggs DJ, Moore SM. The route of administration of rabies vaccines: Comparing the data [J]. *Viruses*, 2021, 13(7):1252. DOI:10.3390/v13071252.
- [25] World Health Organization. Rabies vaccines: WHO position paper, April 2018- Recommendations [J]. *Vaccine*, 2018, 36(37):5500-5503. DOI:10.1016/j.vaccine.2018.06.061.
- [26] Wang L, Zhang J, Meng S, et al. Safety and immunogenicity of human rabies vaccine for the Chinese population after PEP: A systematic review and meta-analysis [J]. *Vaccine*, 2022, 40(32): 4371-4379. DOI: 10.1016/j.vaccine.2022.06.035.
- [27] 吕新军,董关木,刘晓强,等.抗狂犬病病毒单克隆抗体制剂临床应用进展与展望[J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(32): 2477-2481. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230307-00341.
- [28] Lyu XJ, Dong GM, Liu XQ, et al. Progress and prospect of clinical application of anti-rabies virus monoclonal antibody preparation [J]. *Natl Med J China*, 2023, 103(32): 2477-2481. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230307-00341.
- [29] Zhao H, Zhang J, Cheng C, et al. Rabies acquired through mucosal exposure, China, 2013 [J]. *Emerg Infect Dis*, 2019, 25(5):1028-1029. DOI:10.3201/eid2505.181413.
- [30] Medley AM, Millien MF, Blanton JD, et al. Retrospective cohort study to assess the risk of rabies in biting dogs, 2013-2015, Republic of Haiti [J]. *Trop Med Infect Dis*, 2017, 2(2):14. DOI:10.3390/tropicalmed2020014.
- [31] Simani OE, Izu A, Violari A, et al. Effect of HIV-1 exposure and antiretroviral treatment strategies in HIV-infected children on immunogenicity of vaccines during infancy [J]. *AIDS*, 2014, 28(4): 531-541. DOI: 10.1097/QAD.000000000000127.
- [32] Iso T, Yuan F, Rizk E, et al. Wound characteristics and infiltration with immune globulin for rabies postexposure prophylaxis in the emergency department [J]. *Am J Emerg Med*, 2022, 62:55-61. DOI:10.1016/j.ajem.2022.09.046.
- [33] Fitzpatrick JL, Dyer JL, Blanton JD, et al. Rabies in rodents and lagomorphs in the United States, 1995-2010 [J]. *J Am Vet Med Assoc*, 2014, 245(3): 333-337. DOI: 10.2460/javma.245.3.333.
- [34] 杜晓鹏,毛爱国,徐陶,等.警犬狂犬病血清中和抗体调查[J]. *中国工作犬业*, 2020(3): 18-23. DOI: 10.3969/j.issn.1673-0135.2020.03.003.
- [35] Du XP, Mao AG, Xu T, et al. Investigation of serum neutralizing antibodies against rabies in police dogs [J]. *Chin Working Dog Industry*, 2020 (3): 18-23. DOI: 10.3969/j.issn.1673-0135.2020.03.003.
- [36] 赵永旺,苏晓健,管远红.泰州市宠物犬狂犬病免疫情况调查[J]. *黑龙江畜牧兽医*, 2014(10):114-115. DOI:10.13881/j.cnki.hljxmsy.2014.0207.
- [37] Zhao YW, Su XJ, Guan YH. Investigation on the immune status of pet dogs against rabies in Taizhou City [J]. *Heilongjiang Anim Sci Vet Med*, 2014 (10):114-115. DOI: 10.13881/j.cnki.hljxmsy.2014.0207.
- [38] 李凤玲,吕宗德.南京市宠物犬猫狂犬病的血清学调查[J]. *畜牧与兽医*, 2016, 48(9):149-150.
- [39] Li FL, Lyu ZD. Serological investigation of rabies in pet dogs and cats in Nanjing [J]. *Anim Husbandry Vet Med*, 2016, 48(9):149-150.
- [40] Johnson N, Cunningham AF, Fooks AR. The immune response to rabies virus infection and vaccination [J]. *Vaccine*, 2010, 28(23): 3896-3901. DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.03.039.
- [41] Kaplan MM, Wiktor T, Koprowski H. An intracerebral assay procedure in mice for chemical inactivation of rabies virus [J]. *Bull World Health Organ*, 1966, 34(2): 293-297.
- [42] Campagna RA, Roberts E, Porco A, et al. Clinical and epidemiologic features of persons accessing emergency departments for dog and cat bite injuries in California (2005-2019) [J]. *J Am Vet Med Assoc*, 2023, 261(5): 723-732. DOI:10.2460/javma.22.11.0494.
- [43] Fein J, Bogumil D, Upperman JS, et al. Pediatric dog bites: a population-based profile [J]. *Inj Prev*, 2019, 25(4): 290-294. DOI:10.1136/injuryprev-2017-042621.
- [44] Edlich RF, Rodeheaver GT, Morgan RF, et al. Principles of emergency wound management [J]. *Ann Emerg Med*, 1988, 17(12): 1284-1302. DOI: 10.1016/s0196-0644(88)80354-8.
- [45] Cepeda MS, Tzortzopoulou A, Thackrey M, et al. Adjusting

- the pH of lidocaine for reducing pain on injection [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, (12):CD006581. DOI: 10.1002/14651858.CD006581.pub2.
- [42] Fernandez R, Griffiths R. Water for wound cleansing [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, (2):CD003861. DOI: 10.1002/14651858.CD003861.pub3.
- [43] Fry DE. Pressure Irrigation of Surgical Incisions and Traumatic Wounds [J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2017, 18(4): 424-430. DOI:10.1089/sur.2016.252.
- [44] Kaplan MM, Cohen D, Koprowski H, et al. Studies on the local treatment of wounds for the prevention of rabies [J]. *Bull World Health Organ*, 1962, 26(6):765-775.
- [45] Kalteis T, Lehn N, Schroder HJ, et al. Contaminant seeding in bone by different irrigation methods: an experimental study [J]. *J Orthop Trauma*, 2005, 19(9): 591-596. DOI: 10.1097/01.bot.0000174032.91936.4a.
- [46] Brook I. Microbiology and management of human and animal bite wound infections [J]. *Prim Care*, 2003, 30(1): 25-39, v. DOI:10.1016/s0095-4543(02)00056-8.
- [47] Maimaris C, Quinton DN. Dog-bite lacerations: a controlled trial of primary wound closure [J]. *Arch Emerg Med*, 1988, 5(3):156-161. DOI:10.1136/emj.5.3.156.
- [48] Uchendu BO. Primary closure of human bite losses of the lip [J]. *Plast Reconstr Surg*, 1992, 90(5): 841-845. DOI: 10.1097/00006534-199211000-00018.
- [49] Donkor P, Bankas DO. A study of primary closure of human bite injuries to the face [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 1997, 55(5): 479-481; discussion 481-482. DOI: 10.1016/s0278-2391(97) 90695-9.
- [50] Chen RF, Huang LS, Zheng JB, et al. Emergency treatment on facial laceration of dog bite wounds with immediate primary closure: a prospective randomized trial study [J]. *BMC Emerg Med*, 2013, 13(Suppl 1(Suppl 1): S2. DOI: 10.1186/1471-227X-13-S1-S2.
- [51] Xiao WZ, Wei L, Xiao W H, et al. Comparison of primary and delayed wound closure of dog-bite wounds [J]. *Vet Comp Orthop Traumatol*, 2013, 26(3): 204-207. DOI: 10.3415/VCOT- 12-04-0053.
- [52] Paschos NK, Makris EA, Gantsos A, et al. Primary closure versus non-closure of dog bite wounds. a randomised controlled trial [J]. *Injury*, 2014, 45(1): 237-240. DOI: 10.1016/j.injury.2013. 07.010.
- [53] Naito K, Sugiyama Y, Igeta Y, et al. Thorough debridement and immediate primary wound closure for animal bite injuries of the upper limbs [J]. *Eur J Trauma Emerg Surg*, 2016, 42(2):213-217. DOI:10.1007/s00068-015-0522-z.
- [54] Aziz H, Rhee P, Pandit V, et al. The current concepts in management of animal (dog, cat, snake, scorpion) and human bite wounds [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2015, 78(3):641-648. DOI:10.1097/TA.0000000000000531.
- [55] Kramer A, Assadian O, Frank M, et al. Prevention of post-operative infections after surgical treatment of bite wounds [J]. *GMS Krankenhhyg Interdiszip*, 2010, 5(2): Doc12. DOI:10.3205/dgkh000155.
- [56] Winter GD. Formation of the scab and the rate of epithelization of superficial wounds in the skin of the young domestic pig [J]. *Nature*, 1962, 193:293-294. DOI: 10.1038/193293a0.
- [57] Gou Y, Li SM, Zhang JF, et al. 6 084 cases of adult tetanus from China: A literature analysis [J]. *Infect Drug Resist*, 2023, 16:2007-2018. DOI:10.2147/IDR.S404747.
- [58] Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, et al. *Plotkin's Vaccines (7<sup>th</sup> Edition)* [M]. Elsevier, 2018:1052-1079.
- [59] Vodopija I, Sureau P, Lafon M, et al. An evaluation of second generation tissue culture rabies vaccines for use in man: a four-vaccine comparative immunogenicity study using a pre-exposure vaccination schedule and an abbreviated 2-1-1 postexposure schedule [J]. *Vaccine*, 1986, 4(4): 245-248. DOI: 10.1016/0264-410x(86) 90138-6.
- [60] Rupprecht CE, Briggs D, Brown CM, et al. Use of a reduced (4-dose) vaccine schedule for postexposure prophylaxis to prevent human rabies: recommendations of the advisory committee on immunization practices [J]. *MMWR Recomm Rep*, 2010, 59(RR-2):1-9.
- [61] Hwang GS, Rizk E, Bui LN, et al. Adherence to guideline recommendations for human rabies immune globulin patient selection, dosing, timing, and anatomical site of administration in rabies postexposure prophylaxis [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2020, 16(1): 51-60. DOI: 10.1080/21645515.2019.1632680.
- [62] de Martino M. Dismantling the Taboo against Vaccines in Pregnancy [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(6): 894. DOI: 10.3390/ijms17060894.
- [63] Crowcroft NS, Thampi N. The prevention and management of rabies [J]. *BMJ*, 2015, 350: g7827. DOI: 10.1136/bmj.g7827.
- [64] Dixit R, Herz J, Dalton R, et al. Benefits of using heterologous polyclonal antibodies and potential applications to new and undertreated infectious pathogens [J]. *Vaccine*, 2016, 34(9): 1152-1161. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.01.016.
- [65] Zhai LL, Wang H, Zhao W, et al. Efficacy of ormutivimab, a novel recombinant human anti-rabies monoclonal antibody, in post-exposure prophylaxis animal models [J]. *Travel Med Infect Dis*, 2022, 46: 102267. DOI: 10.1016/j.tmaid.2022.102267.
- [66] Liu X, Li Y, Li J, et al. Comparing recombinant human rabies monoclonal antibody (ormutivimab) with human rabies immunoglobulin (HRIG) for postexposure prophylaxis: A phase III, randomized, double-blind, non-inferiority trial [J]. *Int J Infect Dis*, 2023, 134:53-62. DOI:10.1016/j.ijid.2023.05.017.
- [67] Saesow N, Chaiwatanarat T, Mitmoonpitak C, et al. Diffusion and fate of intramuscularly injected human rabies immune globulin [J]. *Acta Trop*, 2000, 76(3): 289-292. DOI:10.1016/s0001- 706x(00)00107-8.
- [68] Madhusudana SN, Ashwin BY, Sudarshan S. Feasibility of reducing rabies immunoglobulin dosage for passive immunization against rabies: results of In vitro and In vivo studies [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2013, 9(9): 1914-1917. DOI:10.4161/hv.25431.
- [69] Bharti OK, Madhusudana SN, Wilde H. Injecting rabies immunoglobulin (RIG) into wounds only: A significant saving of lives and costly RIG [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2017, 13(4): 762- 765. DOI: 10.1080/21645515.2016.1255834.
- [70] Sudarshan MK, Ravish HS, Narayana DHA. Time interval for booster vaccination following reexposure to rabies in previously vaccinated subjects [J]. *Asian Biomedicine*, 2011, 5(5):589-593. DOI:10.5372/1905-7415.0505.078.
- [71] Suwansrinon K, Wilde H, Benjavongkulchai M, et al. Survival of neutralizing antibody in previously rabies vaccinated subjects: a prospective study showing long lasting immunity [J]. *Vaccine*, 2006, 24(18): 3878-3880. Epub 20060228. DOI:10.1016/j.vaccine.2006.02.027.
- [72] Langedijk AC, de Pijper CA, Spijker R, et al. Rabies Antibody Response After Booster Immunization: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 67(12):1932-1947. DOI:10.1093/cid/ciy420.
- [73] Gautret P, Parola P. Rabies vaccination for international travelers [J]. *Vaccine*, 2012, 30(2):126-133. DOI:10.1016/j.vaccine.2011.11.007.