

美国狂犬病的预防策略与挑战

许华斌 汪兴太 庄辉

【关键词】 狂犬病; 预防策略; 疫苗接种

Rabies prevention strategies and challenges in the United States XU Hua-bin^{*}, WANG Xing-tai, ZHUANG Hui.

Department of Laboratory Medicine, the Second People's Hospital of Liuan City, Liuan 237008, China

Corresponding author: ZHUANG hui, Email: zhuangbmu@126.com

【Key words】 Rabies; Prevention strategies; Vaccination

狂犬病是由狂犬病毒所导致的人畜共患疾病。欧美国家的狂犬病流行毒株包括犬株、蝙蝠株和浣熊株等^[1]。美国在第二次世界大战后,通过对宠物犬疫苗接种和野犬等的有效控制,人畜狂犬病的病例数显著下降。1946年,美国报告 8384 只病犬狂犬病和 33 例人狂犬病确诊病例。2006 年,美国疾病预防控制中心(CDC)仅确认 79 只宠物犬和 3 例人狂犬病^[2]。2007 年的第一个世界狂犬日,美国宣布消灭了犬株狂犬病毒, CDC 仅报告 93 只病犬狂犬病和 1 例由蝙蝠传播的人狂犬病患者。犬的狂犬病毒感染均由患病的野生动物攻击所致,无狂犬病犬导致宠物犬感染的案例。与此同时,美国 49 个州和 Puerto Rico 地区共确认 7258 只狂犬动物,其中 93% 来自于野生动物。患狂犬病的主要动物包括浣熊、蝙蝠、臭鼬、狐狸、猫、犬和牛^[3]。蝙蝠株和浣熊株狂犬病毒在蝙蝠和其他野生动物中的流行,不仅导致野生动物的生存危机,也对家畜、宠物、人类生命财产以及人与自然的和谐相处形成巨大的挑战,也是对公共卫生和传染病预防控制的严峻考验。本文简要综述美国狂犬病的预防策略和面临的挑战。

1. 美国狂犬病的预防策略:

(1) 家畜和宠物的预防免疫: 根据法律, 美国所有州均要求居民对宠物和家畜进行狂犬病疫苗接种。一般要求在动物出生 4 个月内进行首次接种, 并要求在首次免疫后 1 年内完成加强免疫。然后, 根据所接种疫苗的要求隔年或每 3 年加强免疫 1 次。

(2) 可疑动物检疫: 可疑动物检疫包括对动物的拘留监控和实验室狂犬病毒感染的检测。被健康宠物或家畜咬伤后, 患者应咨询医生或公共卫生部门。无论可疑动物是否曾按时接种狂犬病疫苗, 均须对动物进行隔离观察。10 日后动物仍健康存活者, 一般可排除狂犬病。若在隔离观察期内

动物发病, 应由兽医检查并立即报告当地公共卫生部门。如果发现隔离动物出现狂犬病的可疑症状, 患者应及时进行预防性治疗。可疑动物必须采取无痛处死, 并将头或脑组织送往公共卫生机构进行狂犬病毒检测。不同的州根据动物狂犬病流行的具体情况, 建立了接触可疑动物的管理条例。

除加利福尼亚和纽约等极少数州外, 美国其他州基本由州立公共卫生实验室集中进行狂犬病动物的免费检测。县和市级地方公共卫生部门主要负责落实动物狂犬病疫苗的免疫和接触狂犬病动物后的预防和治疗等。根据各州狂犬病流行情况及面积大小, 每年狂犬病的可疑动物检测量可为几百到 1 万例以上不等。

美国 CDC 推荐采用组织压片直接免疫荧光法(DFA)检测可疑狂犬病动物的脑干、小脑和海马回等组织中狂犬病毒抗原。目前很少用小动物颅内接种法判断可疑狂犬病动物。DFA 检测狂犬病毒抗原的灵敏度和特异度均非常可靠。如遇难以判定的动物脑组织, 可送 CDC 或其他参考实验室进行狂犬病毒检测。检测方法包括 DFA、反转录聚合酶链反应法(RT-PCR)检测 RNA 或病毒培养。除支付检测人员和动物标本的运送费用外, 几乎无实验室检测费用。

(3) 狂犬病高危人群的预防接种: 狂犬病的预防接种虽然不能代替狂犬病毒接触后的预防性治疗, 但可免除注射抗狂犬病毒抗体、减少疫苗接种次数和简化预防性治疗程序。预防接种对隐性接触狂犬病毒也有一定的保护作用。美国 CDC 的狂犬病预防接种条例将狂犬病毒接触危险分类为偶发、少见、经常和持续接触。偶发狂犬病毒接触危险的定义为: 认定病原体的偶然咬伤或非咬伤接触, 如普通人群。少见狂犬病毒接触危险定义为: 认定病原体近乎偶然咬伤或非咬伤的接触, 如兽医学生、非动物狂犬病疫区的兽医、动物管理人员和前往狂犬病高危区, 且预后处理条件有限地区的旅行者。经常狂犬病毒接触危险定义为: 认定或未觉察的感染狂犬病毒动物的咬伤、非咬伤或偶然接触含狂犬病毒的气溶胶, 如狂犬病毒实验室工作人员、动物狂犬病疫区兽医、动物管理人员和经常接触蝙蝠者。持续狂犬病毒接触危险定义为: 持续存在高浓度狂犬病毒, 未觉察的咬伤、非咬伤或气溶胶等的接触; 如狂犬病毒研究实验室工作人员、狂犬病毒预防性疫苗及抗血清的生产人员。

偶发狂犬病毒接触危险的人群不必进行预防接种^[4,5]。少见狂犬病毒接触危险的人群可预防接种, 但无需血清抗体检测或强化预防接种。经常狂犬病毒接触危险者不仅需预防接种, 还须每隔 2 年做一次保护性抗体检测。狂犬病抗体低于 0.5 国际单位者, 应及时进行强化预防接种。持续狂犬病毒接触危险者应每隔 6 个月做一次保护性抗体检测, 并对

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2009.010.025

作者单位: 237008 安徽省六安市第二人民医院检验科(许华斌); 美国马萨诸塞州立实验研究所(汪兴太); 北京大学医学部病原生物学系(庄辉)

通信作者: 庄辉, Email: zhuangbmu@126.com

狂犬病抗体低于 0.5 国际单位者应及时进行强化预防接种^[6]。

(4) 接触可疑狂犬病动物后的预防性治疗: 狂犬病毒感染虽然不需要医疗急救, 但需要紧急处理, 不得延误。实践证明, 对已出现临床症状的患者进行预防性治疗是无效的^[7]。怀疑与可疑狂犬病动物接触后的预防性治疗包括: 即刻局部彻底清洗、创伤治疗和必要的免疫治疗^[8]。即刻局部清洗是预后处理的重要措施, 彻底局部即刻清洗创口可显著降低细菌和狂犬病毒感染的可能^[9-11]。创口治疗包括局部和系统的抗感染及动物咬伤或撕裂处的缝合、美容处理等^[12]。如果神经或肌腱损伤, 应请专科医生会诊。免疫治疗一般由主治医师和/或公共卫生机构根据当地的狂犬病流行病学情况, 并依据以下因素决定: ① 接触的动物种类; ② 是否咬伤或其他接触; ③ 被咬的原因和动物狂犬病疫苗接种记录; ④ 可疑动物能否拘留观察和检疫。免疫治疗包括被动注射狂犬病抗体和疫苗。世界卫生组织于 1977 年依据德国和伊朗的研究成果, 推荐 1 剂狂犬病免疫抗体结合 6 次疫苗接种的免疫治疗方案^[13,14]。该方案虽长达 90 d, 但其被动注射和疫苗诱导产生的抗体, 可有效预防狂犬病的发生。美国 CDC 已经确认 1 剂人源性狂犬免疫抗体结合 5 次疫苗接种的免疫治疗方案是安全有效的^[15]。狂犬病免疫抗体的使用剂量为 20 IU/kg 体重, 一般采用透过受伤部位肌肉注射。如果受伤部位注射后尚有剩余抗体, 可在其他部位肌肉注射, 但应远离疫苗接种的部位, 以免导致疫苗与被动抗体结合的可能。在注射抗体和首剂狂犬病疫苗后, 其余 4 剂狂犬病疫苗分别于第 3、7、14 和 28 天注射。接种日期略有差异并不影响免疫治疗方案的完成, 但免疫治疗方案差异较大的病例, 应于该方案完成后 1~2 周内进行狂犬病免疫抗体检测。接受过狂犬病疫苗预防免疫或接触可疑狂犬病动物后接受过预防性治疗者, 在受到可疑狂犬病动物伤害后, 应做彻底的创口清洗和创伤处理, 并于当日和 3 d 后进行狂犬病疫苗注射。为防止免疫记忆反应减弱, 不需注射狂犬病抗体^[16]。

(5) 狂犬病预防免疫和治疗的禁忌、失败和不良反应报告: 考的松和其他免疫抑制剂、抗疟药以及免疫抑制性疾病可能会降低机体对狂犬病预防治疗的应答^[17,18]。接受免疫抑制剂治疗的患者, 应尽可能推迟狂犬病的预防免疫和中和抗体效价测定。免疫抑制剂应在狂犬病预防治疗期间暂停。有免疫抑制症状的患者应在狂犬病预防治疗后检测中和抗体, 结果不满意者, 应咨询医生和有关专家。由于狂犬病后果严重, 孕妇不列为狂犬病预防治疗的禁忌。相关研究表明, 狂犬病预防治疗未发现流产、早产或致畸等严重后果^[19]。狂犬病预防治疗一旦开始, 就应当坚持完成全程。不良反应可登记疫苗不良反应报告系统。

(6) 联邦政府机构的支持: 美国 CDC 不仅提供狂犬病检测的标准操作规程、人员培训以及特殊标本检测结果的复核等, 还通过流行病学研究报告、预警和联邦合作项目等提供相应的服务。任何可疑狂犬病患者标本, 只要符合要求, 均由州立实验室直接送 CDC 免费检测。检测标本一般包括脑脊液、血清、唾液和颈部皮肤组织活检标本。除尸检外, 脑组

织标本罕见。唾液标本一般采用 RT-PCR 检测狂犬病毒的 RNA 和细胞培养分离病毒。脑脊液和血清主要用 DFA 和抗体中和法检测其抗体。如果患者未接受狂犬病抗体治疗和疫苗免疫, 血清中出现狂犬病抗体可确诊为狂犬病毒感染, 无须检测脑脊液中抗狂犬病毒抗体。无论有无狂犬病预防免疫或预防治疗的历史, 脑脊液中出现狂犬病毒抗体也可确诊狂犬病毒感染。颈部皮肤组织活检标本一般做 DFA 检测抗原和 RT-PCR 检测狂犬病毒 RNA。确诊的狂犬病患者无论发生在美国何处, CDC 一般均作详尽的调查, 重新审视目前的预防措施。免疫咨询委员会通过人类狂犬病预防建议等, 对美国狂犬病的预防提供建议和指导^[20]。

(7) 媒体等的宣传和警戒作用: 媒体一般对危害性较大的传染病很敏感, 尤其是当地的新闻机构。患狂犬病动物的异常行为也常具有新闻价值。媒体的介入不仅有广而告之的作用, 也是对参与该疾病预防人员的鞭策和鼓励。公共卫生机构一般均通过权威专家接受媒体采访, 准确无误地分析具体的疫情、策略和措施。

2. 美国狂犬病预防的挑战:

(1) 蝙蝠病毒隐藏: 蝙蝠株狂犬病的监测是美国近年来狂犬病预防工作的重点之一。蝙蝠传播狂犬病毒具有隐蔽性: ① 蝙蝠昼伏夜行, 其活动时间正与人们睡眠一致; ② 其牙齿尖利, 齿痕难觅; ③ 与其他狂犬病动物导致的严重体表伤害不同, 蝙蝠引起的皮肤表层病毒侵入, 潜伏期可延长至几周, 甚至几个月, 回忆偏倚将进一步增加疾病诊断的难度; ④ 美国老房子较多, 蝙蝠常见, 人们常疏于防范; ⑤ 美国近年来人狂犬病病例主要由蝙蝠株狂犬病毒引起, 证明蝙蝠株狂犬病毒监测的复杂性。1990—2007 年间, 美国共确认 34 例蝙蝠株狂犬病患者。其中 11 例无蝙蝠接触史。1999 年, 美国 CDC 修改了可能接触蝙蝠株狂犬病的判断标准, 除直接接触蝙蝠外, 睡醒后发现卧室内有蝙蝠, 室内有无人照看的婴儿、智障或醉酒者等, 均应对发现的蝙蝠做狂犬病毒检测。如因蝙蝠逃逸或其他原因无法判定结果, 应考虑做狂犬病预防治疗。

(2) 浣熊株感染野生动物广泛: 第二次世界大战后曾经在欧洲、加拿大和美国发生过 3 次主要的动物狂犬病流行, 其传播媒介分别为红狐、极地狐和浣熊。浣熊株动物狂犬病流行始于美国佛罗里达州。1977 年, 西弗吉尼亚州为满足狩猎的需要, 从美国西部引入大量浣熊。不幸的是, 浣熊株动物狂犬病毒从此开始流行于美国东部。2007 年, 美国 CDC 确认东部 20 个州有 11 个州流行野生动物狂犬病^[3]。与前 2 次动物狂犬病流行不同的是, 浣熊株动物狂犬病由于媒介强, 导致包括臭鼬等多种其他动物狂犬病流行。以马萨诸塞州为例, 1985—1991 年, 该州共检测可疑的狂犬病动物 3119 只, 确认 50 只患狂犬病的蝙蝠和 2 只蝙蝠株狂犬病毒感染的狐狸。1992 年 9 月确认第 1 例动物感染浣熊株狂犬病后, 目前确认该狂犬病毒感染的动物包括浣熊、臭鼬、狐狸、鼯鼠、郊狼、猫和犬等 26 种不同的哺乳类动物。除 2 个被海水隔离的小岛外, 浣熊株动物狂犬病几乎遍布各城镇。年平均检测

动物标本约为浣熊株狂犬病毒传入前的8倍,确认阳性的动物增加约45倍^[21,22]。

(3)宠物免疫覆盖率不平衡:虽然所有宠物均应依法进行狂犬病疫苗免疫,动物中心和动物收留所等机构都会将动物免疫后交给领养者,但不同地区、不同宠物的狂犬病免疫覆盖率差异较大。城市宠物的免疫覆盖率高于郊区,猫的免疫覆盖率低于犬。

(4)境外感染的挑战:不断发展的国际间交流对狂犬病预防是一个新的挑战。野生动物是美国患狂犬病动物的主要来源,而国际旅行者则可能遇到意识不到、且疾病环境完全不同的情况。公共卫生机构常常被告知,旅行者被动物咬伤后已在当地采取免疫治疗,但难以评价其他地域的疾病预防效果。输入病例的预防是美国狂犬病监控的重要组成部分。

(5)器官移植导致狂犬病毒感染:美国共确认5例器官移植导致的狂犬病,其中1例角膜移植,3例实体器官和1例血管移植导致的感染。

参 考 文 献

- [1] Real LA, Henderson JC, Biek R, et al. Unifying the spatial population dynamics and molecular evolution of epidemic rabies virus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 12107-12111.
- [2] Blanton JD, Hanlon CA, Rupprecht CE. Rabies surveillance in the United States during 2006. *JAVMA*, 2007, 231: 540-556.
- [3] Blanton JD, Palmer D, Christian KA, et al. Rabies surveillance in the United States during 2007. *JAVMA*, 2008, 233: 884-896.
- [4] Fishbein DB, Arcangeli S. Rabies prevention in primary care. A four step approach. *Post Grad Med*, 1987, 82: 83-95.
- [5] LeGuerrier P, Pilon PA, Deshaies D, et al. Pre-exposure rabies prophylaxis for the international traveler: a decision analysis. *Vaccine*, 1996, 14: 67-76.
- [6] CDC, NIH. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. 4th ed. Washington DC: US Department of Health and Human Services, 1999.
- [7] World Health Organization. WHO expert committee on rabies. *WHO Tech Rep Ser*, 2005, 931: 1-121.
- [8] Griego RD, Rosen T, Orengo IF, et al. Dog, cat, and human bites: a review. *J Am Acad Dermatol*, 1995, 33: 1019-1029.
- [9] Callahan ML. Treatment of common dog bites: infection risk factors. *JACEP*, 1978, 7: 83-87.
- [10] Dean DJ, Baer GM, Thompson WR. Studies on the local treatment of rabies-infected wounds. *Bull WHO*, 1963, 28: 477-486.
- [11] Kaplan MM, Cohen D, Koprowski H, et al. Studies on the local treatment of wounds for the prevention of rabies. *Bull WHO*, 1962, 26: 765-775.
- [12] Lewis LM, Dribben WH, Levine MD. Interdisciplinary medicine, bites and stings. *ACP Medicine*, 2006.
- [13] Bahmanyar M, Fayaz A, Nour-Salehi S, et al. Successful protection of human exposed to rabies infection. Postexposure treatment with the new human diploid cell rabies vaccine and anti-rabies serum. *JAMA*, 1976, 236: 2751-2754.
- [14] Kuwert EK, Werner J, Marcus I, et al. Immunization against rabies with rabies immune globulin, human (RIGH) and a human diploid cell strain (HDCS) rabies vaccine. *J Biol Stand*, 1978, 6: 211-219.
- [15] Anderson LJ, Sikes RK, Langkop CW, et al. Postexposure trial of a human diploid cell strain rabies vaccine. *J Infect Dis*, 1980, 142: 133-138.
- [16] Fishbein DB, Bernard KW, Miller KD, et al. The early kinetics of the neutralizing antibody response after booster immunizations with human diploid cell rabies vaccine. *Am J Trop Med Hyg*, 1986, 35: 663-670.
- [17] Enright JB, Franti CE, Frye FL, et al. The effects of corticosteroids on rabies in mice. *Can J Microbiol*, 1970, 16: 667-675.
- [18] Pappaioanou M, Fishbein DB, Dreesen DW, et al. Antibody response to pre-exposure human diploid cell rabies vaccine given concurrently with chloroquine. *N Engl J Med*, 1986, 314: 280-284.
- [19] Varner MW, McGuinness GA, Galask RP. Rabies vaccine in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1982, 143: 717-718.
- [20] Manning SE, Rupprecht CE, Fishbein D, et al. Human rabies prevention—United States, 2008: Recommendations Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep*, 2008, 57: 1-27.
- [21] Wang X, Smole S, Hennigan D, et al. Submitter and technician observations, and animal rabies detection in Massachusetts, 1992-2006. *Vector-Borne Zoonotic Dis*, 2008, 1: 81-83.
- [22] Wang X, Werner BG, Konomi R, et al. Animal rabies in Massachusetts, 1985-2006. *J Wildl Dis*, 2009, 45(2): 375-387.

(收稿日期:2009-02-30)

(本文编辑:尹廉)