

狂犬病发病后生存者病例回顾性分析

陈庆军¹, 杜亚雷¹, 张媛媛¹, 王传林²

1.北京市和平里医院急诊科,北京 100013;2.北京大学人民医院急诊科、创伤救治中心

摘要:目的 对文献公开发表的狂犬病发病后生存(survival from rabies, SFR)病例进行回顾性分析,为狂犬病预防及治疗提出指导性建议。方法 世界卫生组织第三次狂犬病专家磋商报告明确指出至少 15 例 SFR 病例,对相关病例进行回顾性总结分析。结果 SFR 病例极为罕见,目前发表的文献对 SFR 病例的定义尚不统一, SFR 病例存活的机制尚不明确,然而 SFR 病例资料的获取及留存对研究狂犬病的发病机理和治疗有非常重要的意义。结论 SFR 病例近年逐渐增加,但生存者生存质量相对较差,对狂犬病的治疗需要进一步深入研究。狂犬病暴露后及时正确的免疫预防及处置是狂犬病最有效的预防策略。

关键词: 狂犬病;生存者;中和抗体;暴露;动物致伤

中图分类号: R512.99 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6966(2018)11-1062-04

Retrospective analysis of survival cases after rabies onset

CHEN Qin jun, DU Ya lei, ZHANG Yuan yuan, WANG Chuan lin. Department of Emergency Surgery, He Ping Li Hospital, Beijing 100013, China

Corresponding author: WANG Chuan lin, Email:wangchuanglin@medmail.com.cn

Abstract: Objective To retrospectively analyze the published cases of rabies (survival from rabies, SFR) in the literature, and to provide guidance for the prevention and treatment of rabies. **Methods** The third expert consultation report of the World Health Organization (WHO) clearly pointed out at least 15 cases of SFR which was conducted retrospective summary analysis. **Results** Cases of SFR are extremely rare. The definition of SFR cases in published literatures is still not unified, and the mechanism of SFR case survival is still unclear. However, the acquisition and retention of SFR case data is of great significance for the study of the pathogenesis and treatment of rabies. **Conclusion** SFR cases have been gradually increasing in recent years, but the survival quality of survivors is relatively poor, and the treatment of rabies needs further study. The most effective prevention strategy for rabies is the timely and correct immunization prevention and treatment after rabies exposure.

Key words: Rabies; Survivor; Neutralizing antibodies; Exposure; Animal injury

狂犬病是威胁人类健康的重要传染病,据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)报道,全球每年死于狂犬病的人数为 60 000 人。狂犬病一旦发病病死率几乎是 100%,但近年来,狂犬病发病后生存(survival form rabies, SFR)病例的报告时有报道,资料显示至少有 15 例^[1]。本文旨在对 SFR 病例相关因素进行分析,有助于更清楚地认识狂犬病的发病机制,对于狂犬病的预防及治疗提出更多的理论支持。

1 资料与方法

根据“WHO 狂犬病专家磋商意见(2018 年)”引用的 SFR 病例记录,采用英语语言在 MEDLINE 检索

SFR 病例报道,选择能够提供全文资料,符合相关诊断标准,并被多次引用具有代表性的,1970-2014 年共 15 例病例,进行概括分析。

1.1 病例 1(1970 年) 狂犬病的第 1 个康复病例和唯一没有明显神经系统后遗症的病例。美国,6 岁,男,蝙蝠咬伤左手拇指,蝙蝠患狂犬病。伤后第 4 天接种狂犬病疫苗,第 20 天出现发热和脑膜炎症状,继而发生昏迷,有局灶性神经体征和癫痫发作,并出现心脏和呼吸系统并发症。随后表现出逐步的症状改善,神经系统功能明显得到很好的恢复。患者血清中狂犬病病毒中和抗体(rabies virus neutralizing antibody, RVNA)滴度在 3 个月时达到 1 : 63 000 的峰

基金项目:北京市东城区科委科技计划资助项目(2014-3-004);北京市和平里医院院内课题资助项目(2018-1-15)

通信作者:王传林,Email: wangchuanlinvip@163.com

值。该效价远高于接种狂犬病疫苗后可能观察到的RVNA滴度。患者脑脊液中也有非常高的RVNA滴度,这在狂犬病疫苗接种后也未曾观察到。未能从患者脑组织、脑脊液或唾液中分离到狂犬病病毒,可能是因高水平RVNA导致病毒被中和^[2]。

1.2 病例2(1972年) 患者狂犬病发病后给予乳鼠脑狂犬病疫苗的加强剂量接种,而后出现神经学特征以及临床表现恶化,可能为脑组织狂犬病疫苗引起的脑脊髓炎。阿根廷,45岁,女,左臂犬咬伤,伤人犬4 d后死亡。患者伤后第10天开始,连续14 d接种狂犬病疫苗,随后进行2次加强剂量。伤后21 d(在第12次疫苗接种时),患者左臂感觉异常,随后扩散并伴有疼痛。继续接种疫苗。伤后31 d,入院,四肢轻瘫和反射亢进,四肢无力、上肢(左侧较严重)震颤、小脑病征(共济失调,辨距障碍和轮替运动障碍),广泛的肌阵挛和下肢反射亢进。血清RVNA滴度在大约3个月时达到1:640 000的峰值,并且患者脑脊液也有非常高的RVNA效价。未能从患者唾液或脑脊液中分离出狂犬病病毒,角膜印片也显示狂犬病病毒阴性。患者接受狂犬病疫苗的2个加强剂量后不久就出现神经功能退化,包括精神状态的改变,全身性惊厥,吞咽困难和四肢瘫痪。症状出现13个月后恢复。然而,没有描述患者的残余神经缺陷^[3]。

1.3 病例3(1977年) 关于暴露前免疫接种后发生的狂犬病病例的第1例报告,也是经空气接触病毒而传播狂犬病的第4个病例。美国,32岁,男,接触到狂犬病病毒的气溶胶2周后发病,实验室技术人员,曾用鸭胚细胞狂犬病疫苗暴露前免疫接种。发病前约5个月,血清RVNA滴度为1:32。最初头痛、发烧、寒战和恶心,然后嗜睡,间歇性神志失常。6 d后,入院,出现失语症,反射亢进和原始反射。入院第2天,病情恶化,进入深度昏迷。血清RVNA滴度从1:32增加到1:64 000,并在随后的10 d内增加到1:175 000。患者脑脊液也显示有高滴度RVNA。皮肤组织活检或角膜印片检测狂犬病病毒阴性。发病4个月后,患者能走动,但仍有失语和痉挛^[4]。

1.4 病例4(1992年) 患者遗留严重的神经系统后遗症,包括四肢瘫痪和视力障碍等,将近4年后去世。墨西哥,9岁,男,犬咬伤,局部伤口处理后第2天,接种狂犬病疫苗,但未给予狂犬病免疫球蛋白(rabies immune globulin, RIG)。伤后19 d出现发热和吞咽困难,随后出现神经症状和惊厥,未发生过恐水症或吸气痉挛,入院后昏迷不醒。未能从唾液中分离出狂犬病病毒,皮肤组织活检或角膜印片检测狂犬病

病毒阴性。血清RVNA滴度峰值为1:34 800(伤后39 d),脑脊液也具有非常高的RVNA滴度^[5]。

1.5 病例5(2002年) 患者遗留严重神经系统后遗症,包括四肢僵硬和不自主动作,以及经常有角弓反张,大约2年后去世。印度,6岁,女,犬咬伤面部和手部,犬4 d后死亡。第0天、第3天和第7天接受了3剂狂犬病疫苗,但没有进行局部伤口处理,没有使用RIG。伤后14 d,出现发烧、吞咽液体困难和幻视。考虑到纯化鸡胚细胞狂犬病疫苗可能引起的一种罕见的神经系统并发症,给予甲基强的松龙和1剂人二倍体细胞狂犬病疫苗。随后患者出现了唾液过度分泌和局灶运动性癫痫发作,并陷入昏迷状态。患者血清RVNA滴度峰值在110 d后为1:312 000(7 800 IU/mL),此时其脑脊液抗体滴度为1:182 000(4 550 IU/mL)。没有分离出狂犬病病毒,皮肤组织活检和角膜印片检查狂犬病病毒阴性^[6]。

1.6 病例6(2004年) 密尔沃基疗法应用的第1例病例,经治疗,患者状况有所改善,出院时带有明显神经功能缺损,随后显示神经功能进一步改善。美国,15岁,女,左手食指被蝙蝠咬伤,蝙蝠被放飞。当时没有就诊。伤后约1个月,出现左手麻木和刺痛感,3 d后出现复视,恶心呕吐。在发病后的第4天,出现发烧(38.8℃)、眼球震颤、左臂震颤和痉挛。第5天,转至密尔沃基的医院。第6天,在血清和脑脊液中都分别检测到RVNA(滴度分别为1:102和1:47),且随后都有增加(分别为1:1 183和1:1 300)^[7]。

1.7 病例7(2012年) 患者参照“密尔沃基方案”,采用治疗性(诱导)昏迷和其他治疗措施,康复,但留下了严重的神经后遗症。巴西,15岁,男,嗜血蝙蝠袭击。伤后29 d,出现狂犬病症状。在症状出现前,曾接种了4剂狂犬病疫苗。皮肤组织活检狂犬病病毒核酸阳性,并鉴定出相应的病毒属于吸血蝙蝠变种^[8]。

1.8 病例8(2008年) 临床狂犬病患者的完全康复病例,第1例通过直接诊断方法确诊的狂犬病存活病例。土耳其,17岁,男,犬咬伤上左前臂和右侧肩部,伤后第3天致伤犬死亡,第4天接种了1剂狂犬病疫苗,接种疫苗20 d后,患者出现前臂咬伤部位瘙痒的症状,继而出现发热、腹痛、吞咽困难、急性腹泻等症状,经初步诊断为狂犬病,入院。脑脊液和唾液标本经逆转录酶-聚合酶链反应检测狂犬病病毒核酸阳性,角膜印片检测狂犬病病毒抗原阳性。患者入院后病情明显缓解,66 d出院,痊愈^[9]。

1.9 病例9(2010年) 首例狂犬病发病后生存病例中狂犬病病毒核蛋白抗原长期(约2年)呈阳性,被实

实验室确诊的第 2 例病例。印度, 8 岁, 男, 犬咬伤面部, 接受了伤口处理, 接种狂犬病疫苗, 注射了 RIG, 咬伤后 25 d, 出现全身疼痛、发烧、癫痫和感觉异常。初步诊断为疫苗导致的急性播散性脑脊髓炎 (acute demyelinating encephalomyelitis, ADEM), 给予静脉注射类固醇及免疫球蛋白治疗。气管造口呼吸机支持治疗, 50 d 后病情略缓解, 78 d 后脱机出院, 2 周后因四肢僵硬再次入院, 对症治疗后 45 d 出院。2 年后脑脊液和皮肤组织经 RT-PCR 检测狂犬病病毒核蛋白基因阳性。通过荧光抗体检测, 颈部皮肤组织活检显示狂犬病病毒核蛋白抗原阳性。采用快速荧光灶抑制试验 (rapid fluorescent focus inhibition test, RFFIT) 检测患者脑脊液, RVNA 滴度 1 : 512 (7.5 IU/mL)。随访 5 年, 患者卧床, 偶有癫痫发作^[10]。

1.10 病例 10 (2011 年) 患者昏迷后 3 个月病情逐渐好转, 胃造口和气管造口出院。觉醒状态, 不能说话, 对疼痛刺激做出反应, 四肢无力。印度, 17 岁, 男, 犬咬伤左小腿, 第 3 天开始接种狂犬病疫苗, 伤口未处理, 第 10 天出现局部刺痛感, 给予 RIG, 第 13 天出现尿急、排尿困难症状, 第 17 天完成 4 剂疫苗注射, 第 22 天入院, 第 29 天出现体位性低血压、呕吐、畏光、间歇性发热。第 33 天, 病情加重, 对外界刺激反应不佳, 瞳孔缩小, 对光反射不良, 随后进入昏迷状态。颈部皮肤活检和角膜印片检查狂犬病病毒阴性^[11]。

1.11 病例 11 (2012 年) 患者出院时为“半意识”状态, 目光茫然, 发出语无伦次的声音。吞咽困难, 进流食和软性食物。出院 2 年后依旧卧床, 病情无好转。南非, 4 岁, 男, 犬咬伤左脚踝部, 伤口处理, 接种狂犬病疫苗, 未注射 RIG, 不久后狗死亡并掩埋。伤后第 23 天出现昏睡、食欲不振、思维混乱, 第 27 天, 出现发烧、头痛、精神错乱、焦虑等症状, 入院。入院时疫苗接种 3 剂, 此次受伤前 25 d 被其它犬抓伤额部。实验室多次诊断均阴性, 对致伤犬脑组织进行 RT-PCR 检测呈狂犬病病毒阳性。入院 3 个月后出院^[12]。

1.12 病例 12 (2014 年) 首例报道狂犬病发病后激发垂体恶病质病例, 且为第 3 例病原学确诊病例。印度, 16 岁, 男, 犬咬伤, 21 d 后出现发热性脑炎, 颈部皮肤活检呈狂犬病病毒抗原阳性, 诊断为狂犬病后继发垂体恶病质。垂体前叶完全破坏, 出现失去第二性征, 低血压, 肌肉无力和过早的衰老。本病例在狂犬病脑发作后几周内迅速发展出以上特征^[13]。

1.13 病例 13 (2014 年) 首例暴露后接受较为适当的暴露后处置而发病后又存活的病例, 早期诊断 ADEM, 出院后患者处于半昏迷状态, 鼻饲。印度, 6

岁, 男, 犬咬伤背部和右侧颈部, 伤口冲洗, 接种狂犬病疫苗, 注射 RIG。伤后第 22 天出现轻到重度发热、双侧前额疼痛、偶尔出现呕吐。第 27 天, 因已经发生 6 次全身性强直性抽搐而入院, 行常规检查。第 31 天, 继续抽搐, 呼之不应, 不能说话, 尿失禁。无恐水和怕风症状。转院后诊断化脓性脑膜炎, 静脉给予阿昔洛韦和头孢曲松、地塞米松、甘露醇治疗。第 58 天, 出现上肢和嘴唇不自主运动。第 68 天再次转院, 诊断 ADEM, 给予甲泼尼松、免疫球蛋白治疗, 鼻饲。第 94 天, 给予狂犬病脑炎的放射学诊断。病原检测阴性, 脑脊液 RVNA 阳性^[14]。

1.14 病例 14 (2104 年) 第 4 例实验室病原诊断的病例, 入院 2 月后患者可自主睁眼, 能听懂口头命令, 肢体和躯干的自发运动部分改善。住院 5 个月后, 病情稳定出院, 留有神经后遗症。印度, 13 岁, 男, 犬咬伤右手, 伤口冲洗, 第 0、3、7 天各接种 1 剂狂犬病疫苗, 未注射 RIG, 伤后第 10 天出现头痛和发热症状, 当地医院对症治疗。第 12 天出现呕吐、嗜睡。入院诊断为地方性发热性脑病, 给予广谱抗生素和抗疟治疗。第 80 天, 抗体滴度检测, 诊断狂犬病脑炎, 随后进行抗原检测证实为狂犬病。转入重症监护室, 呼吸机支持治疗。3 周呈现昏迷状态, 鼻饲, 气管造口, 抗感染、预防深静脉血栓和积极药物治疗, 第 8 周脱机^[15]。

1.15 病例 15 (2008 年) 患者出现心舒张功能障碍, 难治性低血压死亡。目前 SFR 病例中最具有争议的病例, 对狂犬病生存病例提出相应的诊断标准。哥伦比亚, 9 岁, 女, 猫咬伤, 伤口清洗, 注射破伤风疫苗和抗生素, 未接种狂犬病疫苗, 未注射 RIG。伤后第 29 天出现发热、头痛、肌痛、呕吐和吞咽困难, 随后躁动和困倦交替出现, 第 31 天就诊, 诊断为脑膜炎。第 70 天镇静停止, 随后出现独立呼吸、瞳孔等大, 避免光线刺激而移动头部。第 75 天张嘴, 可吮吸棉签。第 76 天转头说话, 出现手臂动作。第 79 天, 意识好转, 可以吃糖果, 左手 2 个手指可挥动, 第 82 天, 听见母亲的声音有情绪变化。第 91 天转移普通病房。第 103 天出现心动过速, 第 106 天出现心舒张功能障碍, 射血分数 40%, 出现难治性低血压死亡^[16]。

2 结果

2.1 狂犬病诊断 报道的 SFR 病例中大多数 (11 例) 没有狂犬病病毒抗原或核酸检测, 在血清和 (或) 脑脊液样本中检测到高滴度 RVNA 而确诊。缺乏连续采样和缺少敏感的病毒抗原 (核酸) 检测技术是主要原因。在人们认识里狂犬病一旦发病 100% 死亡导致家属甚

至医生放弃进一步检查治疗是一个重要原因。目前我国狂犬病诊断包括:狂犬病暴露史,临床症状及实验室病原检查等。与大多数狂犬病死亡病例确诊依靠尸检结果相比,SFR病例的实验室诊断更加困难。

2.2 暴露后的预防 本文接近暴露后正确处置的病例仅1例,WHO全球立场文件(2018年)指出:狂犬病暴露后及时正确的处置及免疫预防几乎100%可以预防狂犬病。近年狂犬病暴露后预防认识日趋完善,正确处置后SFR病例将可能继续增加。

2.3 狂犬病生存者逐年增加 2004年前仅5例,仅2014年3例。2004年第1例狂犬病发病者应用“密尔沃基方案”治疗得到康复,增加了医疗机构对狂犬病治疗的信心。

2.4 SFR病例的生存质量 狂犬病发病后对神经系统的损伤极其严重,14例病例遗留神经系统后遗症,13例严重,2例报道长期卧床,仅能进食软食,甚至流食,长期气道切开,1例生存时间仅为105 d。

2.5 脑脊液中RVNA水平 脑脊液中存在高滴度RVNA可能是神经损伤有限的一个强有力的预测因子,这可能有助于患者生存。然而幸存者的类似数据无法评估,因此,缺少比较数据。

2.6 重症监护室期间适宜的护理和妥善管理 加强护理和妥善管理是SFR病例的重要因素。随着SFR病例的不断增加及生存质量的改善,会有更多病例愿意接受进一步治疗及针对狂犬病的尝试性治疗。

2.7 宿主对狂犬病病毒免疫反应的遗传变异 宿主对狂犬病病毒免疫反应的遗传变异也可能是一个有助于生存的因素。使用过疫苗的很难检测出病原,免疫介导的病毒清除似乎是生存的先决条件。与狂躁型狂犬病相比,麻痹型狂犬病有更好的免疫反应和更低的病毒载量,存活时间更长,个体差异是生存的基础。

2.8 感染毒性较弱的病毒亚型 SFR病例生存的原因不仅仅取决于病毒的数量,可能感染狂犬病病毒的亚型的致病力、对神经元的损伤不同。

2.9 狂犬病生存病例标准 SFR病例定义目前尚不统一,有学者提出至少应包括:实验室证明为狂犬病病毒感染;唾液或皮肤组织检查不再检测到狂犬病病毒;同时能够检测到RVNA;脱离重症监护室。由于检测技术的要求,狂犬病发病的特异性,个体的差异,发病症状轻重不同等原因,以上条件很难满足。诊断标准需进一步探讨。

3 结论

密尔沃基方案很难被成功复制,临床医生要避免

重复无效的治疗方法。因此对狂犬病发病机理的进一步了解将是未来取得真正进展的一个重要组成部分。世界范围内关于狂犬病发病机理的基础研究仍较少,需要更好地了解狂犬病神经元损伤和功能障碍的机制。对SFR病例的研究将会是狂犬病治疗的重要临床数据来源。SFR病例数量极其罕见,在治疗方面目前仍无实质性突破,正确及时的狂犬病暴露后处置及免疫预防仍是狂犬病预防的主要策略,对从事狂犬病预防的人员进行规范的技术培训依然是关键。

参考文献

- [1] World Health Organization. WHO Expert Consultation on Rabies. Third report [J]. WHO Technical Report Series, 2018(1012):1-139.
- [2] Hattwick MA, Weis TT, Stechschulte CJ, et al. Recovery from rabies: A case report [J]. Annals of Internal Medicine, 1972(76):931-942.
- [3] Porras C, Barboza JJ, Fuenzalida E, et al. Recovery from rabies in man [J]. Annals of Internal Medicine, 1976(85): 44-48.
- [4] Tillotson JR, Axelrod D, Lyman DO. Rabies in a laboratory worker—New York [J]. Morbidity and Mortality Weekly Report, 1977, 26(22): 183-184.
- [5] Alvarez L, Fajardo R, Lopez E, et al. Partial recovery from rabies in a nine-year-old boy [J]. The Pediatric Infectious Disease Journal, 1994, 13(12):1154-1155.
- [6] Madhusudana SN, Nagaraj D, Uday M, et al. Partial recovery from rabies in a six-year-old girl (Letter) [J]. International Journal of Infectious Diseases, 2002, 6(1):85-86.
- [7] Willoughby RE, Tieves KS, Hoffman GM, et al. Survival after treatment of rabies with induction of coma [J]. New England Journal of Medicine, 2005, 352(24):2508-2514.
- [8] Ministerio da Saude in Brazil. Rabies, human survival, bat—Brazil: (Pernambuco) [DB/OL]. [2012-08-07]. <http://www.promedmail.org>.
- [9] Karahocagil MK, Akdeniz H, Aylan O, et al. Complete recovery from clinical rabies: case report [J]. Turkiye Klinikleri J Med Sci, 2013, 33(2):547-552.
- [10] Netravathi M, Udani V, Mani RS, et al. Unique clinical and imaging findings in a first ever documented PCR positive rabies survival patient: a case report [J]. Clin Virol, 2015(70):83-88.
- [11] Aaron de Souza A, Madhusudana SN. Survival from rabies encephalitis [J]. Neurol Sci, 2014(339):8-14.
- [12] Weyer J, Msimang DV, Paweska JT, et al. A case of human survival of rabies, South Africa [J]. South Afr J Infect Dis, 2016, 31(2):66-68.
- [13] Kumar KV, Ahmad FM, Dutta V. Pituitary cachexia after rabies encephalitis (letter). Neurol India, 2015, 63(2):255-256.
- [14] Karande S, Muranjan M, Mani RS, et al. Atypical rabies encephalitis in a six-year-old boy: clinical, radiological and laboratory findings [J]. Int J Infect Dis, 2015(36):1-3.
- [15] Manoj S, Mukherjee A, Johri S, et al. Recovery from rabies, a universally fatal disease [J]. Mil Med Res, 2016(3):21.
- [16] Caicedo Y, Paez A, Kuzmin I, et al. Virology, immunology and pathology of human rabies during treatment [J]. Pediatr Infect Dis J, 2015, 34(5):520-528.

收稿日期:2018-10-22