

“十日观察法”的依据与应用

王传林¹, 孟胜利²

1. 北京大学人民医院急诊科、创伤救治中心, 北京 100044; 2. 武汉生物制品研究所有限责任公司狂犬病检测中心

摘要: 如果动物(犬、猫和家养雪貂)在 10 d 的观察期内, 仍然保持健康, 或经可靠的实验室使用正确的诊断技术证实动物为狂犬病阴性, 则可以终止暴露后处置。在咬伤发生后, 除非经认证实验室检测证实动物为狂犬病阴性或者经过训练有素的专家确认动物健康, 否则不要终止暴露后处理。

关键词: 10 d; 观察期; 狂犬病; 暴露后预防处置; 动物

中图分类号: R129 **文献标识码:** B **文章编号:** 1673-6966(2018)11-1145-04

世界卫生组织(World Health Organization, WHO)发布的报告多次提到“十日观察法”, 该方法的依据是犬或猫有传染性时, 其大脑中必然已繁殖大量狂犬病病毒, 咬人且唾液“带毒”的犬或猫在 3~5 d 后, 随着脑内病毒的进一步繁殖, 必然会发病, 在随后数天内死亡^[1]。国内外均对该方法有过报道, 但对该理论的理解和临床执行均有不同的见解, 因此本文就“十日观察法”作一综述。

1 “十日观察法”进化史

早在 1929 年, Jonesco 等^[2]研究认为, 若疯犬唾液开始分泌病毒, 则犬会 7 d 内死亡——“七日观察法”。1961 年, Vaughn^[3]的研究认为这个观察期很可能短至 5 d, 不超过 7 d。在 1963 年, Vaughn 等^[3]首次提出“十日观察法”。

“十日观察法”是从“三日观察法”“五日观察法”逐步演变而来。1950 年 WHO《狂犬病专家委员会第一次报告》指出: 如果动物观察 3 d 仍正常, 可以停止处理(不接种疫苗)^[4]; 1954 年《狂犬病专家委员会第二次报告》^[5]、1957 年《狂犬病专家委员会第三次报告》^[6]、1959 年《狂犬病专家委员会第四次报告》^[7]均明确表述: 如果动物观察 5 d 仍正常, 可以停止处理。1965 年《狂犬病专家委员会第五次报告》将“五日观察法”修改为“十日观察法”, 在以后的报告均有介绍^[8-11], 同时明确提出“十日观察法”不适合蝙蝠等野生动物, 需要在兽医的指导下观察^[8]。1972 年《狂犬病专家委员会第六次报告》和 1983 年《狂犬病专家委员会第七次报告》同时提到“五日观察法”和“十日观察法”, 即在兽医的指导下观察 5 d, 犬或猫健康, 可停止处置, 但需继续观察 10 d, 首次明确该方法只适合犬和猫^[12, 13]。

1991 年《狂犬病专家委员会第八次报告》, 也是最后一次报告首次给出“十日观察法”完整表述: “如果动物(犬或猫)在 10 d 观察期内, 保持健康, 或动物经人道处死, 经实验室诊断证实动物为狂犬病阴性, 则可以终止处置”^[12, 13], 该表述一直延续至今, 基本保持不变。

2005 年 WHO 发布的《狂犬病专家磋商会首篇报告》: “如果暴露于犬或猫, 在 10 d 观察期内, 其仍然保持健康, 或经可靠的实验室使用文中所描述的诊断技术证实动物为狂犬病阴性, 暴露后处置可以终止”^[14]。2013 年发布的《狂犬病专家磋商会第二次报告》: “如果动物(主要指犬和猫)在 10 d 观察期内, 仍然保持健康, 或经可靠的实验室使用正确的诊断技术证实动物为狂犬病阴性, 则可以终止处置(接种疫苗)”, 文本中首次提到雪貂^[10]。2018 年发布的《狂犬病专家磋商会第三次报告》作了更加谨慎的表述: “在咬伤发生后, 除非经认证实验室检测, 证实动物为狂犬病阴性, 或经过训练有素的专业人士确认在 10 d 观察期内, 其仍然保持健康, 否则不要终止暴露后处置”; 更让人感兴趣的是在文中提到更保守的方法是推荐对伤人的犬、猫或雪貂临床观察 14 d^[9]。

2 “十日观察法”历史背景

1896 年巴斯德就已经用试验证实接种狂犬病疫苗可以阻止狂犬病的发生, 但在细胞培养技术出现以前, 狂犬病疫苗主要是神经组织疫苗。神经组织疫苗副作用大, 比如脱髓鞘, 发生频率高; 而且很多疫苗是经紫外线这种非彻底病毒灭活的技术制备, 甚至接种疫苗患狂犬病的风险还高于不接种疫苗, 因此, 对动物健康的观察是非常关键的, 一个非狂犬病动物的确定(比如咬人的犬或猫 10 d 后仍然健康)意味着疫苗

接种可以停止^[9],而“十日观察法”应运而生,在当时的历史条件下,有非常高的实用价值。

3 “十日观察法”的临床证据

在实验中被感染犬的唾液中检测到狂犬病病毒,而3 d前就发现其患病的临床症状^[16],有限的数据显示其他动物发病前开始排毒的时间是:臭鼬5 d、狐狸1~2 d、食虫蝙蝠12 d^[17-19]。Fox^[20]研究表明病毒在许多情况下无法到达唾液腺(25%的概率),而且在任何情况下,唾液中出现病毒总是伴随着疾病的早期症状,通常不超过5 d。根据这些数据,医生可以有把握地得出这样的结论:如果在咬后5~7 d内,咬人的犬没有狂犬病的迹象,就不会发生真正的感染^[20]。

1963年,Vaughn等^[3]研究了86只猫被攻击狂犬病病毒后的情况,26只猫(32%)最终死于狂犬病,23只(88%)的颌下腺组织中分离出病毒。潜伏期为9~51 d,中位数为18 d;从最初症状到死亡,临床疾病期1~8 d,中位数为5 d。18只猫(69%)属于狂躁型,而且这18只猫的唾液腺中都含有病毒。然而,8例麻痹型狂犬病猫中有3只的唾液腺中无病毒,其中7只麻痹型病程3 d或者更少。猫首次开始通过唾液向外分泌病毒是从发病前1 d(5只猫)到发病后3 d(2只猫),当病毒开始分泌时,会一直持续到猫死亡为止。本研究的相关数据表明,至少在猫的病例中,在发病的1 d前可能不会呈病毒阳性,因此,根据这项研究的结果,认为如果一个人没在出现临床疾病前1 d的猫有过直接接触,就不会真正暴露于狂犬病。

1965年,Vaughn等^[16]的另一项研究旨在揭示狂犬病病毒的分泌期与犬的发病之间的关系,共117只犬通过肌肉注射不同滴度的病毒,最终54只犬(49%)死于狂犬病,从33只犬(61%)的颌下腺组织中分离出病毒。54只犬的潜伏期为9~42 d,中位数为15.5 d。从最初症状到死亡的临床疾病周期为1~7 d,中位数为3 d。54只病犬中有34只(63%)是麻痹型。在21只唾液腺中未分离出病毒的病犬中,16只(76%)是麻痹型;在33只唾液腺中分离出病毒的病犬中,18只(55%)是麻痹型。唾液中首次分泌病毒从发病前3 d到发病后2 d就开始,最多可向外排毒7 d。3只犬(5.6%)在死亡前7~8 d排出病毒。

“十日观察法”建议最开始主要是基于Vaughn等在1963年^[3]和1965年^[16]的临床观察。为验证“十日观察法”的科学性,特别是Veera Tepsumethanon等科学家在泰国红十字会Saovabha皇后纪念研究所(WHO狂犬病研究合作中心)所做的研究对“十日观察法”进

一步完善,通过分析历史资料,同时又重新观察犬和猫的发病前后的排毒情况,这些研究再次证实“十日观察法”的临床科学性。

2004年,Veera Tepsumethan等^[21]分析了1985~2002年进行的一项前瞻性研究,该研究对自然感染狂犬病的犬和猫进行分析,总计1 820只犬和332只猫表现出生病、咬人等异常,犬被观察了1~184 d(平均79 d;95% CI 74.6~83.4 d)。其中957只(53%)死于狂犬病,中位生存时间为4 d(95% CI, 3.7~4.3 d)。在观察期间,957只犬和94只猫被确认患有狂犬病,它们发病后存活时间<10 d。10只动物在被放归主人后死亡,尸体剖检发现所有动物不是死于狂犬病。这项研究支持了Vaughn等的发现^[3, 16],即被感染病毒的猫和犬在出现狂犬病临床症状9 d后不能存活。

2008年,Veera Tepsumethano等^[22]再次分析疑似患狂犬病的犬和猫的排毒情况。当犬和猫被怀疑患有狂犬病时,例如它们咬伤了人或其他动物、观察到行为异常或生病时,就开始观察。1985~2005年,累计收容并详细观察了1 222只犬和303只猫,获得的数据用于回顾性和前瞻性数据分析。如果动物死亡,使用荧光抗体法测试大脑病毒。如果一只动物存活了>或=10 d,它将被送回给它的主人或转移到市政犬收容所,继续观察60 d。共有644只犬和58只猫被确认患有狂犬病,在10 d内死亡,疯犬死亡时间的中值是4 d。这项研究与观察犬或猫10 d的做法相一致,最好是在兽医的监督下,这些犬或猫已经咬了人,需要排除潜在的狂犬病暴露。

2011年,Veera Tepsumethano等^[23]再次对“十日观察法”进行临床分析,2002~2008年,历史数据前瞻性地收集了153只疑似狂犬病的犬只,这些犬只被送入诊断中心,所有病犬存活时间<10 d。

4 “十日观察法”理论基础

犬患狂犬病的潜伏期可能短至10 d(很少少于10 d)或长达数月^[16]。对犬、猫、雪貂、马、牛等其他动物的一般检疫期为6个月^[16]。这个时间是基于动物病理学和实验证据,有证据表明,如果犬在感染狂犬病病毒后会发展成狂犬病,那么它很有可能在6个月内发病,最常见的是感染后的几周到几个月之间。在临床进展过程的开始,非特异性的体征可能包括厌食、发烧、吞咽困难,以及行为上的改变,比如比平时更隐遁或不安。动物可能更容易受到噪音、光线或触摸的惊吓。随着时间的推移,其他的临床异常可能会出现,最初的症状可能会变得更加明显。由于对物体或

其他动物的攻击,可能会造成实质性的伤害,可能发生自残。唾液分泌过多可能是由于吞咽困难。脱水和厌食,有时继发于吞咽困难,可能导致体重急性减少。震颤、共济失调、麻痹、全身抽搐都可能发生。导致死亡的实际生理机制可能各不相同,但可能是由于严重的自主功能障碍导致呼吸、体温、血压、心律等方面的变化。

动物的日常行为与唾液分泌病毒信息直接相关,Zinke、Galtier、Pasteur、Roux等推测,唾液是该病毒极其重要的传播媒介,或称其为“粘滑的毒药”^[16]。病毒只有侵入中枢神经系统大量增殖后,病毒才可能进而转运到唾液腺。通常情况下,患有狂犬病的犬仅在患病期间或患病前几天才排出病毒。如果一只犬在咬人后10 d依然保持健康,那么基本可以排除传播狂犬病的可能性。因此,“十日观察法”是建立在病毒传播动力学的基础上,根据在暴露时感染的可能性作出诊断,而不是依赖于处死动物来做出诊断^[15]。

5 “十日观察法”的疑虑

“十日观察法”提出后,也受到了一些质疑,比较可信的质疑来自 Fekadu 等研究。

1980年,Fekadu等^[24]发现两只犬在注射了来自埃塞俄比亚的狂犬病病毒8 d后出现了典型的狂犬病症状,经过3~4 d的身体状况恶化后,两只犬开始恢复,表现为肌肉运动增加、对刺激的反应和周围环境的感知意识上升。这两只犬都完全康复,发现其血清和脑脊液中的抗狂犬病病毒中和抗体均有升高。

1982年,Fekadu等^[25]对39只犬通过肌肉注射分离于埃塞俄比亚的狂犬病病毒或墨西哥的狂犬病病毒,以研究狂犬病病毒在患病前和患病期间的唾液分泌病毒情况。在17只注射埃塞俄比亚的狂犬病病毒的犬中,有9只死亡并在颌下腺中发现病毒,其中4只犬在观察到疾病迹象前就从唾液分泌病毒,最早在临床症状前13 d。在22只注射墨西哥株的犬中,有16只死亡并在颌下腺发现病毒,其中8只犬在观察到临床症状前就从唾液分泌病毒,最早在临床症状前7 d,这些发现表明,病犬从唾液分泌病毒可能在出现临床症状前就已经开始。用埃塞俄比亚毒株为攻击毒株时,犬的潜伏期9~41 d;用墨西哥毒株为攻击毒株时,犬的潜伏期12~69 d;犬感染低剂量的病毒有更长的潜伏期。Vaughn等^[3, 16]和Fekadu等^[3, 16]的研究观察到犬从第一次唾液分泌狂犬病病毒到死亡的最长时间分别为7 d、9 d和14 d,这表明“十日观察法”应该观察更长的时间,从该病例可见应该不少于14 d。

1983年,Fekadu等^[26]从埃塞俄比亚一只犬的唾液分离到狂犬病病毒,用该病毒攻击一只母犬,母犬患上了狂犬病,但后来在没有支持性治疗的情况下,母犬康复了。但恢复后的42 d、169 d和305 d收集母犬的唾液,从唾液中发现病毒。在康复16个月后,这只犬在生下两只死产的小犬后突然死亡。尸检时,扁桃体和脑组织中均可检测到狂犬病病毒抗原,但仅从腭扁桃体中分离到活病毒。

1988年,Fekadu^[27]从疯犬的唾液中分离出多株狂犬病病毒,并以不同剂量肌肉攻击多只犬,发现犬的潜伏期和发病率取决于剂量而不是毒株,潜伏期9~69 d不等。70%的病犬表现出麻痹型,12%狂躁型,18%的犬在没有表现出疾病症状的情况下死亡。感兴趣的是那些注射了来自于北美犬、北美蝙蝠或非洲犬中分离的病毒株的犬中,多达20%的犬在没有任何支持性治疗的情况下康复。

至少有一项在亚洲进行的观察表明,在罕见的情况下,犬在10 d的观察期间内仍然可以活下来,看起来很健康,而被咬的人可能会在此期间出现狂犬病的迹象和症状^[27],但该报告的真实性的不得而知。患者可能在发生暂时相关情况前几周至几个月被另一只犬咬伤。然而,如果这些观察有价值,有两种可能的解释。这些犬可能会保持健康,并且在临床发展狂犬病之前,比预期的10 d更长时间地传播狂犬病病毒。另外,这些犬可能从狂犬病中恢复健康,可能会出现间歇性排毒。

从Fekadu等的研究可见,犬感染狂犬病病毒后,也并不都是最终死亡,而且部分已经开始排毒还能存活很长时间,发病后还可以恢复健康,这些均表明,犬的潜伏期、病程、以及排毒时间和最终是否死亡,很可能与毒株本身有关。

6 小 结

基于以上研究表明,从犬、猫和雪貂出现症状的10 d前就会有病毒分泌^[21, 25],而无症状分泌病毒在其他动物中是否存在还未知,因此应采用更保守的“十四日观察法”^[9, 25, 29]。

总之,一旦发生狂犬病暴露,按照WHO指南要求应立即启动暴露后处置程序,主要包括彻底伤口冲洗消毒、接种疫苗,若有必要还需要在伤口周围使用狂犬病免疫球蛋白^[9]。除非伤人犬被诊断为狂犬病,否则在没有犬类狂犬病的流行地区发生暴露,暴露后处置不需要立即开始;在犬类狂犬病流行的国家,暴露后应立即启动。然而,使用10 d的观察期来决定是否

停止预防是值得忧虑的,建议在中国一旦发生暴露立即启动暴露后处置,为了增加对唾液排泄狂犬病病毒的安全边际,建议将观察期延长到 14 d,然后再决定是否进行余下的疫苗接种。如果在犬或猫观察 14 d 后仍健康,4 针法的最后一剂疫苗和 5 针法的最后两剂可以不注射,但在大多数医疗支出发生之后,停止预防措施并不能带来多少节约,但该方法可以给患者更多的心理安慰。

参考文献

[1] 严家新.狂犬病的“十日观察法”:WHO 最新文件再次充分肯定[EB/OL].[2013-08-21].

[2] Vaughn JB, Paterson JC, Gerhardt P. Excretion of street rabies virus in saliva of the dog—a review[J].Bulletin of the Tulane Medical Faculty,1961(21):25.

[3] Vaughn JB, Gerhardt P, Paterson JC. Excretion of Street Rabies Virus in Saliva of Cats[J].JAMA,1963,184(9):705–708.

[4] International C. Expert Committee on Rabies. Report on the First Session[R].Geneva:World Health Organization,1951.

[5] Board E.WHO Expert Committee on Rabies—Second Report[J].Can Med Assoc J,1954,71(1):80.

[6] Board E. EXPERT committee on rabies; third report[J].World Health Organization Technical Report, 1957(121):1–32.

[7] WHO. Expert Committee on Rabies. Fourth Report.December 1959 [R].Geneva:World Health Organization,1960.

[8] Rabies WECO, WHO. WHO Expert Committee on Rabies [meeting held in Geneva from 1 to 7 June 1965]: fifth report[R].1966.

[9] WHO. WHO Expert Consultation on Rabies. Third report[J]. WHO Technical Report Series,2018(1012):1–139.

[10] WHO.WHO Expert Consultation on Rabies.Second report[J]. World Health Organ Tech Rep Ser,2013,982(982):1–139.

[11] Series WTR. WHO Expert Consultation on Rabies[J]. World Health Organization Technical Report,2005(931):1.

[12] Rabies WECO, WHO. WHO Expert Committee on Rabies: sixth report [of a meeting held in Geneva from 12 to 18 December 1972] [C].Geneva World Health Organization,1973.

[13] Rabies WECO, WHO. WHO Expert Committee on Rabies [meeting held in Geneva from 20 to 27 September 1983]: seventh report[R]. Geneva:World Health Organization,1984.

[14] Rabies WECO, WHO. WHO Expert Committee on Rabies [meeting

held in Geneva from 24 to 30 September 1991]: eighth report[R]. Geneva:World Health Organization,1992.

[15] Rupprecht CE. A tale of two worlds: public health management decisions in human rabies prevention[J].Clin Infect Dis,2004,39(2):281–283.

[16] Vaughn JJ, Gerhardt P, Newell KW. Excretion of street rabies virus in the saliva of dogs[J]. JAMA,1965(193):363–368.

[17] Baer GM, Bales GL. Experimental rabies infection in the Mexican freetail bat[J].J Infect Dis,1967,117(1):82–90.

[18] Bell JF, Moore CJ, Raymond GH. Protracted survival of a rabies-infected insectivorous bat after infective bite[J].Am J Trop Med Hyg, 1969,18(1): 61–66.

[19] Sikes RK. Pathogenesis of rabies in wildlife. I. Comparative effect of varying doses of rabies virus inoculated into foxes and skunks[J].Am J Vet Res,1962(23):1041–1047.

[20] Fox JP. Prophylaxis against rabies in humans[J]. Annals of the New York Academy of Sciences,1958,70(3):480–494.

[21] Tepsumethanon V, Lumlerdacha B, Mitmoonpitak C, et al. Survival of naturally infected rabid dogs and cats[J].Clinical Infectious Diseases, 2004,39(2):278–280.

[22] Tepsumethanon V, Wilde H, Sitprija V. Ten-day observation of live rabies suspected dogs[J]. Dev Biol (Basel),2008(131):543–546.

[23] Tepsumethanon V, Lumlerdacha B, Mitmoonpitak C. Does history-taking help predict rabies diagnosis in dogs[J].Asian Biomedicine, 2011,4(5): 811–815.

[24] Fekadu M, Baer GM. Recovery from clinical rabies of 2 dogs inoculated with a rabies virus strain from Ethiopia[J].American Journal of Veterinary Research,1980,41(10):1632.

[25] Fekadu M, Shaddock JH, Baer GM. Excretion of rabies virus in the saliva of dogs[J].J Infect Dis,1982,145(5):715–719.

[26] Fekadu M, Shaddock JH, Chandler FW, et al. Rabies virus in the tonsils of a carrier dog[J].Arch Virol, 1983,78(1):37–47.

[27] Fekadu M. Pathogenesis of rabies virus infection in dogs[J].Reviews of Infectious Diseases,1988,4(10):678.

[28] Somayajulu MV, Reddy GV. Live dogs and dead men[J]. J Assoc Physicians India,1989,37(9):617.

[29] Wallace RM, Stanek D, Griesse S, et al. A large-scale, rapid public health response to rabies in an organ recipient and the previously undiagnosed organ donor[J]. Zoonoses Public Health,2014,61(8):560–570.

收稿日期:2018-10-22