

狂犬病暴露后风险评估

王传林¹, 刘程², 刘斯²

1. 北京大学人民医院急诊科、创伤救治中心, 北京 100044; 2. 北京大学第一医院

摘要: 对狂犬病暴露风险的正确评估对于实施恰当的暴露后预防处置(post-exposure prophylaxis, PEP)至关重要。本文从狂犬病流行情况风险评估、致伤动物及其临床处置风险评估、暴露的严重程度风险评估、暴露后特殊人群风险评估、暴露后伤口处理风险评估、疫苗接种风险评估6个方面总结了狂犬病暴露后风险评估,为基层动物致伤门诊进行狂犬病暴露后风险评估提供参考。

关键词: 狂犬病; 暴露; 风险评估; 暴露后预防处置

中图分类号: R459.7 **文献标识码:** B **文章编号:** 1673-6966(2018)11-1121-08

狂犬病暴露是指可能患有狂犬病或者携带狂犬病病毒的宿主动物主动攻击人体或者受到外界刺激而攻击人体,造成人体伤害并面临狂犬病病毒的侵袭而引起的疾病伤害风险^[1,2]。除此之外,临床上需要器官移植的患者植入了狂犬病病毒携带患者的器官或者被迫吸入气溶胶的人员面临感染狂犬病病毒的风险^[1,3]。如果经判定可能发生了暴露就应接受暴露后预防处置(post-exposure prophylaxis, PEP);但如果能够排除暴露的可能性,则不使用疫苗和狂犬病免疫球蛋白(rabies immunoglobulin, RIG)。在我国,这种决定在一般的犬伤门诊很难做出,因此基于保护被咬伤者的角度,为了确保万无一失,犬伤门诊总是尽早启动“暴露后”处置,从而造成了大量不必要的浪费,实施过度的PEP处置,增加了医疗负担,因而如何合理恰当的根据暴露风险实施PEP处置就是一个关键而重要的临床工作,可有效降低暴露后狂犬病发生的风险。

狂犬病暴露人群在寻求医疗护理时会受到文化中健康需求行为,狂犬病监控容量以及当地流行病学的影响;狂犬病指导方案应当开展狂犬病监控系统的定期评估,通过研究这些伤人的动物以提高对狂犬病风险的认识。如可能,对伤人动物的风险评估应当由熟悉动物狂犬病临床特征的专业医护人员进行^[4],见表1。

本章通过对狂犬病流行情况、致伤动物的种类及临床表现、暴露的严重程度、暴露人群、暴露后预防措施及疫苗接种等因素进行分析评估,为我国PEP工作的专业化建设提供借鉴,为实现2030年人类狂犬病零死亡做出应有的贡献^[5]。

1 狂犬病流行情况风险评估

狂犬病在全球广泛分布,除南极洲外,所有大陆均有人间狂犬病发生的报告^[6]。狂犬病在全球各个国家风

表1 狂犬病病毒暴露风险等级的决定性因素矩阵图(暴露类型及犬的状态特征)

暴露考虑因素	暴露程度所致死亡率(%)	咬伤时所收集的信息			
		犬出现症状	犬咬人后死亡	未激怒而引发的咬伤	流浪犬
颈面部咬伤	45.00	高	高	高	高
多处严重咬伤	27.50	高	高	高	高
儿童咬伤	27.50	高	高	高	高
四肢咬伤	5.00	高	一般	一般	一般
轻微咬伤(未破皮)	1.00	一般	一般	一般	一般
犬患狂犬病的概率(%)		62.20	39.70	15.00	13.90

暴露考虑因素	暴露程度所致死亡率(%)	咬伤时所收集的信息			隔离或检测	
		犬咬伤多人	犬未免疫	犬健康且能被隔离观察	咬伤10 d后犬仍健康	检测呈阴性
颈面部咬伤	45.00	高	高	低	无风险	无风险
多处严重咬伤	27.50	一般	一般	低	无风险	无风险
儿童咬伤	27.50	一般	一般	低	无风险	无风险
四肢咬伤	5.00	一般	低	低	无风险	无风险
轻微咬伤(未破皮)	1.00	一般	低	低	无风险	无风险
犬患狂犬病的概率(%)		10.60	4.70	0.08	0.00	0.00

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

险等级分为:无风险国家[本地陆生(哺乳)动物没有狂犬病]、低风险国家(野生动物中有狂犬病,而伴侣动物没有狂犬病)和高风险国家(野生动物和伴侣动物中都有狂犬病(或者没有数据可提供相反的证明)。根据英国政府官方数据,澳大利亚、比利时、丹麦、英国、法国、德国、日本、马尔代夫等为无风险国家;美国、加拿大、保加利亚等为低风险国家;泰国、印度、埃及、阿根廷、罗马尼亚等大多数国家为高风险国家^[7]。

美国作为全球狂犬病低风险等级的国家,每年仍有20 000~39 000人接受狂犬病暴露后的预防。每人用于预防的直接花费约为2 500美元,另外在休假、儿童护理、交通方面又要花费1 100美元。其中因为其暴露级别低,或没有暴露,或者没有适当的检查和观察动物,30%~60%的治疗是可以避免的^[8]。每年都有数百万的旅行者访问东南亚,东南亚的狂犬病仍然十分盛行。在东南亚旅行时,旅行者有可能接触到可能患有狂犬病的动物。许多人对这种危及生命的风险没有充分的了解和准备,因而存在被感染的风险^[9-11]。

目前,我国除了香港和台湾是狂犬病低风险,其余地区均是高风险。自2000年后狂犬病疫情出现快速增长,在2007年达峰值(3 300例),2008-2017年呈逐年下降趋势,并在2011年下降至2 000例以下,2017年降至516例,年平均发病数1 472例^[12]。2010年,全国狂犬病疫情有所缓解,在全国疫情逐渐下降的情况下,个别省份疫情出现上升的原因有待研究。根据狂犬病在我国的流行特点,可以大致判断出,我国各个省份的人群所面临的狂犬病暴露风险是不同的。狂犬病的发病率呈现南高北低的趋势,比如广东、广西、湖南、湖北等南方省份发病率较高,因而这些省份的人群所面临的狂犬病暴露风险就较高;而甘肃、宁夏、新疆等北方省份发病率则以个例出现,因而这些省份的人群所面临的狂犬病暴露风险就较低。从春夏秋冬四季的季节分析可以看出,狂犬病全年都可能发生,不过炎热的夏秋季是狂犬病高发的季节。这是因为夏秋季天气气温高,造成了人群外出活动增多,继而增加了与带狂犬病病毒的宿主动物接触的概率,因而所面临的暴露风险事件就较多。随着人群预防狂犬病意识的增强,加之规范的暴露后临床处置的实施,季节性的狂犬病风险因素影响逐步降低^[12-18]。中国狂犬病疫情均为阶段性控制,并未彻底控制传染源。根据国际共识,对犬免疫是最简单、最有效的控制狂犬病的方法。中国2015年监测点犬只平均密度为6.94只/100人,其平均免疫率43.34%,与要求的免疫覆盖率70%具有很大差距,因而中国人群所面临的狂犬病暴露风险依然严峻。中国对狂犬病不够持续重视、养犬数量多、公众对狂犬病相关知识认识不足是未彻底控制狂犬病的主要原因,这也是中国公众所面临最大的犬伤风险外在因素^[12]。

2 致伤动物及其临床处置风险评估

宿主动物对人体的致伤是狂犬病暴露的主要外在风险因素,因而致伤动物的类型及状态是暴露后临床实施规范处置的参考要素。而在自然界无论是食肉目动物还是翼手目动物都是狂犬病的宿主动物,比如一些野生动物中的狐、狼、豺、鼬獾、貉、臭鼬、浣熊、猫鼬和蝙蝠等易感染狂犬病病毒,这些易感动物不仅是人群所面临的风险,也是家畜(猪、牛、羊和马等)动物面临的风险。人们所熟知的犬科、猫科及翼手目动物则是狂犬病的极易感动物,因为此类动物不仅存在野外,尤其是宠物中的犬和猫,造成了人群极高的感染狂犬病的风险。不过也有一些动物是不感染和传播狂犬病的,比如禽类、鱼类、昆虫、蜥蜴、龟和蛇等^[1, 19-21]。

狂犬病的宿主动物中,有一类动物较为特殊,比如翼手目动物的蝙蝠,这是因为蝙蝠对人群造成的伤害是极难察觉的,通常在不知不觉中就被感染或者伤害,造成狂犬病暴露的风险概率很大^[1]。正因为如此世界卫生组织(World Health Organization, WHO)及美国疾病预防控制中心(Center for Disease Control and Prevention, CDC)均将人体被蝙蝠伤害造成的狂犬病暴露归为严重级别,并要求按照III级暴露实施临床规范处置。

而对于风险较低甚至无风险的致伤动物,WHO早已说明,野生和家栖啮齿类动物感染狂犬病的概率极低甚至没有,通过对北美洲和欧洲狂犬病流行区域的这类动物开展大规模检测,即使出现了偶然的狂犬病病毒感染事件,也不能说明此类动物是狂犬病的宿主,因为此类动物并不参与人间狂犬病的流行和传播。同时美国CDC也指出,一些动物比如花栗鼠、松鼠、小鼠、大鼠、豚鼠、沙鼠、仓鼠等小型啮齿类和兔子几乎不感染狂犬病,人间狂犬病并非这类动物所导致的。美国自1985-2004年实施的历时20年的监测数据显示,在浣熊狂犬病流行的区域,发现旱獭(土拨鼠)感染狂犬病的特例,不过是偶然事件。而对于该区域的小型啮齿类动物及兔形目动物实施狂犬病病毒检测,没有发现相关的病毒,因而也证实此类动物并非人间狂犬病的致伤动物^[1]。

人体被狂犬病宿主动物致伤后,应立即实施PEP,有一种方法是“10日观察法”指的是致伤动物在观察期间

10日内仍然保持身体健康并未发病,或者在实验室内采用恰当的诊断技术检测证明致伤动物是健康的,则免疫接种可以终止,不过在10日内,PEP还是需要的,仅仅是疫苗接种根据检测结果是否继续,如此以来降低了患者的狂犬病恐慌的心因性风险,也降低了额外的医疗风险和经济负担。WHO及美国CDC一致推荐10日观察法,不过有一定的限制情况,比如:①被家养的犬、猫和雪貂动物致伤,并且家养动物具有不少于2次的狂犬病疫苗免疫接种史,这样10日观察法是适用的;②当被动物致伤后,采用10日观察法需考虑多方面的因素(流行病学、伤口部位、伤口类型、暴露程度、致伤动物的临床表现及其免疫接种情况、实验室诊断检测的可能性等)否则不能根据10日观察法进行判断;③被致伤动物伤害后,立即实施PEP,如果条件允许,对致伤动物实施隔离观察或者进行实验室诊断检测,在观察期内,疫苗预防接种是必须进行的。还有3种情况则是,如果实验室诊断检测狂犬病呈阳性,则进行风险评估并实施暴露后全程预防程序;如果致伤动物无法实施实验室诊断检测同样实施暴露后全程预防程序;如果致伤动物经实验室诊断检测证实未感染狂犬病则暴露后预防可以终止。10日观察法也适用于患者在过去的3个月内已经实施过暴露前预防或暴露后预防免疫接种,则根据临床处置规范实施伤口处理,而加强免疫接种可推迟实施^[1,22]。

3 暴露的严重程度风险评估

人体被狂犬病的宿主动物致伤,致伤情况有多种情形,所面临的风险各不相同,比如被致伤动物咬伤、抓伤、舔伤口、舔破损的皮肤或黏膜而感染狂犬病病毒;屠宰狂犬病的宿主动物过程中涉及到剥皮、切割等过程中被感染狂犬病病毒,外出野外探险或考察进入蝙蝠洞穴吸入了含有狂犬病病毒的气溶胶,进食患有狂犬病的动物被感染狂犬病,以上所面临的狂犬病风险就比较大^[23]。还有在器官移植过程中,美国及德国等国家报道,接受器官移植的患者,采用了携带狂犬病病毒的患者器官,引发了狂犬病导致患狂犬病死亡的案例^[3,24-27]。

暴露后的检查应该包括对伤口的观察和动物的接触程度,风险可以被归类为I级到III级的风险。I级暴露为低风险,这些事件包括触摸或喂食动物,或动物舔舐完整的皮肤。II级暴露有中度风险,这些事件包括不流血的抓痕或表面抓伤。III级暴露是高风险,高危事件包括咬伤或刺穿皮肤、抽血、舔粘膜或破裂的皮肤。值得注意的是,任何与蝙蝠的密切接触都是属于III级高风险的事件,必须认真实施规范化临床处置,否则所面临的风险是无法估计的。被宿主动物致伤后,造成不同程度的伤口,其伤口的位置、伤口的致伤程度,对狂犬病发病和潜伏都有不同程度的风险影响,临床研究显示,被宿主动物致伤的伤口在中枢神经系统附近,狂犬病爆发的风险概率就越大、其狂犬病的潜伏期也越短^[28,29]。致伤部位比如头部、面部、颈部、手部和外生殖器部位,由于这些部位神经系统发达、神经分布丰富,一旦被致伤,就属于III级暴露。而涉及其他部位的致伤,或者其他程度的暴露,由于并非III级暴露,很容易被忽视,没有引起足够的重视,暴露后临床处置规范程度不同,然而,属于II级暴露的伤口仍然存在狂犬病发病的风险,这必须予以重视^[30]。

4 暴露后特殊人群风险评估

4.1 儿童 WHO指出被疑患狂犬病动物咬伤的受害者中,15岁以下儿童占40%^[31]。由于儿童个子矮,当狂犬病宿主动物迎面扑来时,首当其冲致伤的部位是头面部、颈部及上肢。成人由于个子高的缘故多半致伤的部位是下肢,这与儿童致伤的情形截然不同,儿童身体被致伤的这些部位都处于中枢神经的附近,伤口的临床规范处置也面临很大的难度,由于儿童身体这些极易致伤的部位血液循环发达,神经丛分布丰富,所造成的狂犬病潜伏期就比较短,所面临的病情极其险恶。加之儿童体重相对小,体循环速度快,代谢速度快,被宿主动物致伤后,侵入伤口的狂犬病病毒的相对浓度在所有人中是比较高的^[32]。致残率高于成人,如咬伤眼部可致盲,咬掉鼻子、耳朵者可毁容,也有咬掉手指者,咬掉阴茎及睾丸者。还有一些儿童虽未被咬伤,但被抓伤、舔伤后,由于害怕(因为大人告诉她们避免和动物接触等)或不了解相关的危险等不及时告诉家长,未得到及时处置,未注射狂犬病疫苗,就存在发病的风险。另外儿童好奇心强,接触犬的机会多和挑衅犬的可能性大,且意识不到触摸犬可能带来的严重危险性,这也是儿童较多发生狂犬病的因素之一^[33-35]。

4.2 母乳喂养 为哺乳期母亲或者正在接受母乳喂养的婴儿接种狂犬病疫苗都不会有不良后果。因为狂犬病疫苗不会在体内复制,对于哺乳期妇女或者婴儿不会有特别的危险。母乳喂养不会对婴儿的保护性免疫应答有不良影响,因此对任何常规接种的狂犬病疫苗来说,母乳喂养都不是禁忌症^[36,37]。

4.3 妊娠期间 母亲在妊娠期间接种狂犬病疫苗对发育中的胎儿存在理论上的危险,但没有证据表明孕妇接种狂犬病疫苗会有额外的风险^[36]。当狂犬病暴露的可能性大、感染可能会对母亲或胎儿带来危险、狂犬病疫苗不太可能带来伤害的情况下,孕妇接种狂犬病疫苗的好处通常大于潜在的风险。

4.4 急性疾病期间 处于急性疾病期间或最近患过急性疾病的人是按接种程序接种狂犬病疫苗还是推迟接种取决于病因和疾病的严重程度^[36,37],因为狂犬病是致死性疾病,在面临狂犬病致死的风险面前,保护生命是第一位的。无论是否发热($\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$),轻症疾病不是狂犬病疫苗接种的禁忌症。急性轻症疾病,例如上呼吸道感染、腹泻和急性中耳炎,在婴幼儿和儿童时期很常见^[39]。若对有轻症疾病(无论是否发热)的儿童推迟接种狂犬病疫苗,则使这些儿童错过了获得狂犬病疫苗保护的机会,可以导致狂犬病的爆发风险^[40,41]。对于那些可能不会再回来看病和接种狂犬病疫苗的人,医务人员应该抓住每一次机会实施接种狂犬病疫苗,避免机会白白流失,进而造成不必要的生命风险发生^[36,37,42]。通过及时接种狂犬病疫苗以预防狂犬病的潜在收益大大超过了狂犬病疫苗接种失败的小概率风险。在狂犬病疫苗接种的预定时间有中度或严重疾病表现的人,一旦病情好转,应该尽快返回接种点,以便能在规定的时间内完成狂犬病疫苗接种。等待有中度或严重疾病的人从疾病的急性期恢复过来后再接种疫苗,可以避免疫苗的不良反应和原有基础疾病的叠加,也可以避免将基础疾病的临床表现错误地归咎于疫苗接种^[36,37]。

氯喹、甲氟喹等抗疟疾药物可能会干扰机体对狂犬病疫苗的免疫应答^[43],其他影响免疫系统的药物(激素或免疫抑制剂)和其他影响免疫系统的情形也会削弱狂犬病疫苗的效力。人类免疫缺陷病毒1型(human immunodeficiency virus type 1, HIV-1)感染可导致CD₄⁺T淋巴细胞进行性减少,对新抗原刺激产生保护性应答能力降低,最初免疫力缺失,使得伴随其它并发症患病风险明显升高。与非HIV感染者相比,感染HIV-1的人群无论是儿童还是成年人在免疫接种疫苗后,机体所产生的抗体水平能达到保护性抗体滴度是极其少的^[44,45]。这是由于人体抗体免疫应答的强弱通常与CD₄⁺T淋巴细胞计数有关。一般情况下,如果CD₄⁺T淋巴细胞低于200/mm³的HIV-1感染成年人及CD₄⁺T淋巴细胞比例低于15%的HIV-1感染儿童对疫苗血清学应答反应就较弱。即使HIV-1感染者接种疫苗后产生初始抗体应答,其机体内抗体水平浓度降低的速度也比非HIV感染者更快^[45]。一般而言,在HIV-1感染尚未导致明显免疫抑制的婴儿中,接种疫苗是安全有效的。发展成为临床明显免疫抑制的速度与患者和病毒等多种因素有关。因此,HIV-1感染儿童接种疫苗的安全性和有效性与接种时的年龄及免疫状态有关^[46]。感染HIV-1的大龄儿童和成年人对初次免疫的保护应答较弱,但在感染HIV-1前接种疫苗所获得的保护性免疫力通常会保留。对于感染HIV-1患者出现潜在暴露风险或暴露后推荐预防接种狂犬病疫苗,可参照美国免疫实施咨询委员会的建议^[47]。对于HIV的患者,通常情况下其体内CD₄⁺T淋巴细胞计数偏低,预防接种狂犬病疫苗呈现两种情形,一种结果是HIV患者可以产生较好的免疫应答^[48],另一种结果是HIV患者产生的抗体应答不佳^[49]。不过也有研究表明抗反转录病毒治疗有助于提高狂犬病疫苗的抗体水平,不过不能达到有效的抗体水平值^[50]。

5 暴露后伤口处理风险评估

人体被狂犬病宿主动物致伤后,造成不同程度的伤口,立即实施暴露后的伤口处理是十分必要的,是降低狂犬病发病的因素之一。WHO也一贯明确,狂犬病暴露后伤口的及时、规范化处理,规范化的预防接种疫苗、RIG或抗血清(anti-rabies serum, ARS)对预防狂犬病爆发死亡100%有效,不过我国狂犬病暴露后还是存在未进行临床处置或处置不规范的情形,因而造成狂犬病死亡,这是很大的风险因素,因而规范化的暴露后伤口临床处置是十分必要的,是必不可少的^[27]。而对于我国狂犬病暴露后处置率低和临床处置不规范的主要原因有:一是群众对狂犬病的防治知识不熟悉,对狂犬病危害的严重程度认知比较低;二是无论是医护人员还是群众对狂犬病暴露后的临床预防处置知识了解少;三是狂犬病疫苗接种费用,偏远地区及经济不发达的地区群众难以负担;四是乡村或个体诊所不具备暴露后规范处置所必须的设备、技术和条件,造成狂犬病暴露后不能及时处置,贻误病情因而造成目前乡村人群面临狂犬病较严峻的现状^[27]。

因此,狂犬病暴露后临床规范处置的过程必须严格按WHO、《狂犬病暴露预防处置工作规范(2009年版)》和《狂犬病预防控制技术指南(2016版)》中关于狂犬病暴露的分类和处理原则要求实施,一旦发生宿主动物致伤的情形首先必须及时对患者的受伤部位进行彻底的临床规范清洗、医学消毒处理及预防其他并发感染,并根

据不同细胞基质的狂犬病疫苗的免疫程序实施全程、按时、足量的接种,如果判定为Ⅲ级暴露患者,并且需要注射RIG(或ARS)的患者则予以注射,进而防止患者狂犬病的发生^[27]。狂犬病暴露后伤口的规范处置是十分必要的,如果处置不规范则患者就面临狂犬病发生的风险,这是十分危险的,因而临床规范处置是十分重要的,有60.56%的患者未接受伤口处理,有49.04%的患者未进行疫苗接种,有96.16%的患者未进行RIG(或ARS)注射是造成暴露后狂犬病流行的主要风险因素^[51]。

暴露后狂犬病预防的三个步骤包括对致伤伤口的处理、免疫接种和RIG(或ARS)治疗^[52,53]。对咬伤和擦伤的局部处理包括用肥皂水和水强力清洗伤口,至少15 min。7 d内应避免外科缝合,缝合前,所有患者均应应用RIG(或ARS)^[54]。抗生素和破伤风类毒素也可以应用,以避免其他感染^[55]。

虽然伤口处理不应作为唯一的预防措施,但它对狂犬病的预防必不可少。少见的一些病例中尽管患者接受了免疫预防,但仍未能避免狂犬病的发生。然而对处于野外的患者,距离医疗中心有数天到数周的路程,此时伤口处理是唯一的预防措施。阳光照射、肥皂水、干燥都可以杀灭狂犬病病毒。实验研究表明病毒侵入3 h内用新洁尔灭和20%的肥皂水冲洗伤口可达近100%的保护。病毒经伤口侵入时,CDC建议立即对伤口予以肥皂水冲洗及使用抗病毒药物聚维酮。伤口应被彻底充分的清洗,而不是简单的冲洗,再以水或生理盐水冲洗^[53]。

对于Ⅲ级暴露的患者,必须及时采取“三管齐下”的处置流程,首先是伤口处理,其次是注射狂犬病被动免疫制剂,然后预防接种狂犬病疫苗,如此以来极大的降低了狂犬病的发病率,也降低了Ⅲ级暴露患者的狂犬病发病的风险。而对于Ⅲ级暴露者存在的狂犬病发病的风险,主要是伤口是否及时处理,RIG制剂是否注射,如果未实施,则狂犬病发病的风险极高^[5]。暴露后的伤口如果已结痂愈合、无出血症状和旧伤口,则造成伤口无法及时处理得不到规范化处置。而对于注射RIG制剂,不同的患者选择不同,这不仅与其价格昂贵有关,也与患者及其家属的认知水平,医学素养水平,及对狂犬病的认识水平有很大的关系,因而潜在的认知风险因素造成了狂犬病发病的风险。在实际临床接种过程中,医护人员能对RIG接受性产生巨大影响,进而引起层叠效应,通过提供信息可增加信任、而增加信任又可使RIG接受性提高和对RIG的信心增强^[15]。因此,为减少我国狂犬病发病,也为实现2030年人类狂犬病零死亡,如果把狂犬病暴露后所产生的诊疗费用纳入全民医保,或者对野外宿主动物或者家养宠物实施全部预防接种兽用狂犬病疫苗,并加强狂犬病危害相关知识的宣传教育,可以有效地降低狂犬病的发病^[15]。

6 疫苗接种风险评估

狂犬病的免疫预防包括免疫球蛋白的被动免疫和疫苗的主动免疫。首剂应在咬伤当天注射,以后依照免疫程序实施接种。疫苗应在三角肌注射,而不是臀部。避免注射到脂肪组织内,这将会影响抗体的形成。免疫球蛋白和疫苗不可混在一起,并且需要分别注射到不同的部位。在美国,金标准的人二倍体细胞疫苗(human diploid cell rabies vaccine, HDCV)是可保证供给的。而其它两种类型的疫苗—吸附型狂犬病疫苗(rabies vaccine adsorbed, RVA),纯化鸡胚细胞狂犬病疫苗(purified chick embryo cell rabies vaccine, PCECV)都可在美国获得。HDCV可皮内注射,而RVA、PCECV则不可以,见表2。

除美国,其他国家可能予以患者不同的治疗方法、不同的疫苗。一些国家仍使用从神经组织提取的疫苗,而不是细胞培养的。从神经组织提取的疫苗免疫性差,且发生副反应的风险大。全球欠发达地区几乎没有配置免疫球蛋白。WHO推荐的治疗方法是减少疫苗注射量及皮内注射来降低医疗费用,另外推荐免疫球蛋

表2 狂犬病免疫预防措施

清理伤口	预防治疗首先应予以肥皂水彻底冲洗伤口 如果可能应使用杀病毒药、如聚维酮冲洗伤口
未接受免疫预防的人群	
人狂犬病免疫球蛋白(human rabies immune globulin, HRIG)	如果可能,整支HRIG伤口局部浸润,剩下的在非注射部位予以肌肉注射。 HRIG不可与疫苗混在同一针管里。因为HRIG可能抑制抗体反应, HRIG剂量应少于推荐剂量
狂犬病疫苗	HDCV或PCECV 1.0 mL,肌肉注射(三角肌),0、3、7、14、28 d各注射1支
接受过免疫预防的人群	
HRIG	无需HRIG
狂犬病疫苗	HDCV或PCECV 1.0 mL,肌肉注射(三角肌),0、3 d注射

白仅用于严重的咬伤。不过美国并未批准这样的PEP措施。WHO提示皮内注射需经培训的专业医护人员操作。

中国目前上市的有4种狂犬病疫苗:纯化HDCV、纯化Vero细胞疫苗(purified Vero cell rabies vaccine, PVRV)、纯化原代地鼠肾细胞疫苗(primary hamster kidney cell rabies vaccine, PHKCV)、PCECV^[56]。对于III级暴露后的患者,RIG可以提供短时间的被动免疫。疫苗可以提供暴露后主动免疫。根据患者接种疫苗的信息,需对破伤风和狂犬病进行评估,必要时需实施抗生素和破伤风类毒素的应用,以避免其他感染^[55]。

个体用细胞培养狂犬病疫苗(cell culture rabies vaccine, CCV)进行免疫接种,之后再次暴露于狂犬病,则推荐注射2次狂犬病疫苗,因为1剂可能不能总是产生足够的抗体^[57]。不过,接受过CCV的受试者均有长期免疫记忆^[58],而且没有证据表明2剂加强免疫接种是必要的,也可能1剂就行,这在HDCV相关研究中获得了相应的数据支持^[59]。有严重过敏史的个体更容易对狂犬病疫苗产生过敏反应。对这些个体进行免疫接种时,应预防性使用抗组胺药物,并准备肾上腺素。如果发生过敏反应,则应向患者提供不同组织来源的替代疫苗,例如,如果对PVRV有过敏反应,则提供HDCV或PCECV注射。如果某一类细胞基质疫苗引发严重的不良反应,则应采用相似的策略,立即中断并更换另一类细胞基质疫苗完成免疫注射。然而,只有产生预先用药不能控制的严重反应时才需要中断狂犬病疫苗的免疫接种。使用激素治疗可能可以控制过敏,但也可能抑制狂犬病病毒中和抗体(rabies virus neutralizing antibody, RVNA)应答。相应的,如果使用了激素,则应在最后1剂疫苗注射后测定RVNA滴度。因其他疾病接受免疫抑制剂治疗的患者也应在免疫后检测RVNA水平,以证实对疫苗产生充分抗体应答^[60]。如果滴度不足,则应加强免疫。

狂犬病疫苗免疫过程中或多或少会发生人体局部反应和全身反应。局部反应包括疼痛、皮肤瘙痒、发红和/或注射部位肿胀,在接受注射人群中占35%~45%。普通的全身反应包括发热、肌痛、萎靡、头痛、头昏、荨麻疹、皮疹,所占比例为10%~15%。如果一个孩子在接种疫苗后出现不良事件,常会提出这样的问题“接种这种疫苗是否必要?”对家长而言,接种疫苗的风险似乎可能较不接种疫苗的风险更大。与那些未报告其孩子在免疫接种后出现不良事件的家长相比,那些因为其孩子接种疫苗后出现明显的不良事件而就医的家长,不仅对免疫接种表现出更多的担忧,而且按接种程序接种疫苗过程中更有可能让其孩子少接种1剂或2剂疫苗^[61]。存在两种情况,一种是在孩子免疫接种程序开始前,家长已对疫苗有所担忧,因此,对一些轻微的不良反应(如发热)或无关问题,家长更易做出反应,并就医。另一种可能是在免疫接种后发生明显的不良事件使家长为孩子求医,以致家长对疫苗的看法更为负面。这两种情形均会使家长在将来拒绝为其孩子接种疫苗。因而个人对疫苗风险程度的认识是不同的。研究表明,性别、种族、政治世界观、情绪影响和信任这些因素与风险认知相关^[62]。此外,如非志愿者、不确定性、控制性差和高度恐惧等风险认知因素,均可能使对风险认知的增强^[63]。所有这些因素都可能与儿童的免疫接种有关。而且,在风险交流过程中,被称为“愤怒”的因素可以使人出现情绪反应,并可以进一步提高风险认知水平^[63]。

综上所述,狂犬病暴露后风险评估是一个系统性的医学诊断评价工作,无论是从发生狂犬病当地的流行情况进行分析评估、还是对致伤动物的种类及临床表现进行诊断、以及对暴露人群的医学临床严重程度的判断、不同暴露人群的分析评估、还是暴露后预防措施及疫苗接种的全方位处置救治评估。通过以上各相关风险因素的分析评估,进而对暴露后相关风险因素进行综合分析评估,这对临床救治不同情形、不同类型、不同状况暴露后患者极为重要。同时对医护人员规范处置暴露后患者是极大的考验,这存在很多的不确定性,比如对于风险类别的识别不同的医护工作者识别结果不同,对于风险的判断、分类及防范措施也存在不同,以及临床的规范处置措施也各有特点。不过医护人员的医学专业素养能对患者接受相关的规范处置产生巨大的影响,进而会引起层叠效应,通过提供相关医学专业信息可增加相互之间的信任,而增加信任又可使患者接受规范处置的意愿及依从性提高,同时对医疗救治的信心增强,进一步降低暴露后处置的风险。为使医护人员能够最佳发挥这种重要的作用,降低暴露后风险应从以下几方面考虑。第一、主动开展狂犬病疫情、危险因素、暴露人群、病原学和宿主动物等方面的监测,建立狂犬病风险监测预警体系。第二、加强犬类等动物的免疫,进一步提高犬只免疫率,需要有组织、有计划地实施犬只免疫工作,提高犬只的免疫率,降低暴露风险的发生。第三、有必要在医学院校和居住地区设置优质的医疗沟通课程和培训,并为医疗和公共卫生专业人员提供培训,同时也应针对公众开展相关的医学知识普及教育。第四,医疗相关行政单位和相关保险公司也应为从事医疗健康教育工作的医护人员提供适当的补偿,进一步促进医疗工作者的积极性。通过对暴露后风险开展综合分析评估后,实

施暴露后规范处置需要依据各种科学知识,包括外科学、医疗诊断、伤口处理临床经验、相关疫苗的性质、免疫接种的生物学、特定疾病的流行病学和宿主的特点,可预防不必要风险的发生。此外,通过暴露后风险综合评定后再行规范化处置无论是医疗体系还是患者都可以最大限度地获益,不仅降低了狂犬病发病的风险和还极大的降低了医疗成本和患者的经济负担。因而公共卫生、临床及预防医学专家的丰富临床经验和专业医学判断对于暴露后风险评估及暴露后规范处置是十分重要的。

参考文献

- [1] 周航,李昱,陈瑞丰,等.狂犬病预防控制技术指南(2016版)[J].中国病毒病杂志,2016,37(3):139-163.
- [2] King AA, Turner GS. Rabies: a review[J]. J Comp Pathol,1993,108(1):1-39.
- [3] Jackson AC. Human Rabies: a 2016 Update[J]. Curr Infect Dis Rep,2016,18(11):38.
- [4] Medley A, Millien M, Blanton J, 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.
- [5] 王传林,殷文武.开创我国狂犬病暴露后预防处置工作的新局面[J].中华实验和临床病毒学杂志,2018, 32(3):225-227.
- [6] Katz IS, Guedes F, Fernandes ER, et al. Immunological aspects of rabies: a literature review[J]. Arch Virol, 2017,162(11):3251-3268.
- [7] GOV.UK. Rabies risks in terrestrial animals by country[EB/OL]. [2018-7-2]. <https://www.gov.uk/government/publications/rabies-risks-by-country/rabies-risks-in-terrestrial-animals-by-country#c>.
- [8] Marx, Hockberger.罗森急诊医学[M].北京:北京大学医学出版社,2013:1810-1811.
- [9] 周宏鹏,刘拥军,张秀娟,等.全球狂犬病流行现状及防治策略[J].中国动物检疫,2015,32(1): 50-52.
- [10] 龚震宇,龚训良.2015年全球犬传播的人类狂犬病流行现状[J].疾病监测,2016,31(3):263-264.
- [11] Tenzin T, Namgyal J, Letho S. Community-based survey during rabies outbreaks in Rangjung town, Trashigang, eastern Bhutan,2016[J].BMC Infect Dis,2017,17(1): 281.
- [12] 李艳荣,祝丽玲,朱武洋.中国狂犬病流行特征及防控经验[J].中华实验和临床病毒学杂志,2017,31(6): 576-579.
- [13] 尹翠萍,周航,吴慧,等.2010年中国狂犬病疫情分析[J].中华实验和临床病毒学杂志,2011,25(6):434-436.
- [14] 宋慧明.狂犬病流行现状分析和防控策略综述[J].畜牧兽医学杂志,2014,33(1):59-61.
- [15] 黄海洪,曾世培,覃宇,等.1782例狂犬病暴露人群流行病学特征及处置情况分析[J].中国公共卫生管理,2017(3):354-356.
- [16] 陈盈,李丽萍.国内外儿童动物致伤研究进展[J].伤害医学(电子版),2017,6(1):51-62.
- [17] 孙永波,李滨.1990-2014年中国狂犬病流行态势和防护问题[J].中国全科医学,2016(5):570-573.
- [18] 肖璐,王忠田,滕颖,等.狂犬病的流行现状和防控措施[J].中国兽药杂志,2010,44(9):53-57.
- [19] 周祖木.狂犬病及其预防[M].北京:人民卫生出版社,2006:231.
- [20] 董关木,徐葛林,肖奇友,等.家养犬、猫及野生动物中狂犬病病毒流行病学调查及我国不同类型狂犬病疫苗免疫效果观测研究[J].病毒学报,2007,23(6):417-423.
- [21] 涂长春.再谈狂犬病的动物宿主[R].2017中国狂犬病年会论文集,2017:4-6.
- [22] WHO. WHO Expert Consultation on Rabies: WHO[DB/OL].[2018-04-20]. http://www.who.int/rabies/resources/who_wer9316/en/.
- [23] 夏威柱.狂犬病及其防治[M].北京:金盾出版社,2008:65.
- [24] Maier T, Schwarting A, Mauer D, et al. Management and outcomes after multiple corneal and solid organ transplantations from a donor infected with rabies virus[J].Clin Infect Dis,2010,50(8):1112-1119.
- [25] Srinivasan A, Burton EC, Kuehnert MJ, et al. Transmission of rabies virus from an organ donor to four transplant recipients[J].N Engl J Med, 2005,352(11):1103-1111.
- [26] Vetter JM, Frisch L, Drosten C, et al. Survival after transplantation of corneas from a rabies-infected donor[J]. Cornea, 2011,30(2):241-244.
- [27] 毛伟成,蓝荣伟,蒙南新,等.狂犬病流行与防治研究进展[J].医学动物防制,2015,31(3):283-286.
- [28] 俞永新.狂犬病和狂犬病疫苗[M].北京:中国医药科技出版社,2009:223.
- [29] 孙建伟,许汴利.狂犬病潜伏期及其影响因素的分析[J].中国人兽共患病学报,2011,27(2):154-157.
- [30] 张文生.我国狂犬病的流行特征[J].医学动物防制,2014(8):871-873.
- [31] WHO. Rabies[DB/OL]. [2018-09-13].<http://www.who.int/rabies/en/>.
- [32] 李万军,郭绥衡,李俊华.湖南省近年来狂犬病的流行病学分析及疫苗选择[J].中华流行病学杂志,2002, 23(4):328-329.
- [33] 张宁,支利红.儿童被动物致伤1460例分析[R].中国北京.中华预防医学会第三届学术年会暨中华预防医学会科学技术奖颁奖大会、世界公共卫生联盟第一届西太区公共卫生大会、全球华人公共卫生协会第五届年会,2009.
- [34] 沈菁.儿童与老人成狂犬病“高危人群”[DB/OL]. [2017-10-10].http://bianke.cnki.net/web/article/E069_32/DZWS201710100020.html.
- [35] 海萃.狂犬病威胁少年儿童[DB/OL].[2001-07-24]. http://www.wanfangdata.com.cn/details/detail.do?_type=perio&id=zgbyjy200203053.
- [36] Trollfors B. Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Disease[J]. Acta Paediatrica,2010,99(3): 479-480.
- [37] Kroger AT, Sumaya CV, Pickering LK, et al. General Recommendations on Immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)[J]. MMWR Recomm Rep,2011,60(2):1-48.
- [38] Grabenstein JD. Pregnancy and lactation in relation to vaccines and antibodies[J].Pharmacy Practice Management Quarterly,2001,20(3):1-10.
- [39] Eiffel RW. Frequency and severity of infections in day care[J]. The Journal of pediatrics,1988,4(112):540-546.
- [40] Farizo KM, Stehrgreen PA, Markowitz LE, et al. Vaccination levels and missed opportunities for measles vaccination: a record audit in a public pediatric clinic[J]. Pediatrics,1992,89(4):589.

- [41] Mcconnochie KM, Roghmann KJ. Immunization opportunities missed among urban poor children[J]. *Pediatrics*,1992,89(1):1019-1026.
- [42] Committee NV. Standards for child and adolescent immunization practices. National Vaccine Advisory Committee[J]. *Pediatrics*,2003,112(4):958-963.
- [43] Pappaioanou M, Fishbein DB, Dreesen DW, et al. Antibody response to preexposure human diploid-cell rabies vaccine given concurrently with chloroquine[J]. *New England Journal of Medicine*,1986,314(5):280-284.
- [44] 吴尊友. 艾滋病流行与控制[M]. 北京:科学出版社,1999:321.
- [45] 胡昱,李倩. 继发性免疫缺陷儿童预防接种研究进展[J]. *预防医学*,2016,28(8):800-803.
- [46] 严有望. HIV感染高危儿童的免疫接种[J]. *国际生物制品学杂志*,2003,26(6):261-265.
- [47] Plotkin SA. 疫苗学[M]. 北京:人民卫生出版社,2017:1953-1953.
- [48] Sirikwin S, Likanonsakul S, Waradejwinyoo S, et al. Antibody response to an eight-site intradermal rabies vaccination in patients infected with Human Immunodeficiency Virus[J]. *Vaccine*,2009,27(32): 4350-4354.
- [49] Tantawichien T, Jaijaroenup W, Khawplod P, et al. Failure of Multiple-Site Intradermal Postexposure Rabies Vaccination in Patients with Human Immunodeficiency Virus with Low CD4⁺ T Lymphocyte Counts[J]. *Clinical Infectious Diseases*,2001,33(10):122-124.
- [50] Gelinck LS, Jolvan Z, Jansenhoogendijk AM, et al. Restoration of the antibody response upon rabies vaccination in HIV-infected patients treated with HAART[J]. *AIDS*,2009,23(18):2451-2458.
- [51] 宋森,唐青,许真,等. 中国2005年狂犬病流行相关因素分析[J]. *中华流行病学杂志*,2006,27(11):956-959.
- [52] 韩茂昌,韩明. 当前我国狂犬病流行特征与暴露后处置进展[J]. *安徽预防医学杂志*,2009,15(1):44-46.
- [53] 谢辉,王蕾,吕玉云,等. 狂犬病暴露后处置及免疫效果分析[J]. *中国社区医师*,2014,30(36):214-215.
- [54] Wilde H. Rabies[J]. *International Journal of Infectious Diseases*,1997,1(3):135-142.
- [55] Fleisher GR. The management of bite wounds[J]. *New England Journal of Medicine*,1999,340(2):138.
- [56] 王传林. 狂犬病疫苗研究进展[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*,2018,32(3):323-327.
- [57] Gherardin AW, Scrimgeour DJ, Lau SC, et al. Early rabies antibody response to intramuscular booster in previously intradermally immunized travelers using human diploid cell rabies vaccine[J]. *Journal of Travel Medicine*, 2010,8(3):122-126.
- [58] Nipa Naraporn RN, Bsc PK, Bsc KL, et al. Immune Response to Rabies Booster Vaccination in Subjects Who Had Postexposure Treatment More Than 5 Years Previously[J]. *Journal of Travel Medicine*,2010,6(2):134-136.
- [59] 朱加宏,吴小红,李玉华,等. 人二倍体细胞狂犬病疫苗免疫8年后加强免疫效果研究[J]. *中华实验和临床病毒学杂志* 2018,32(3):233-236.
- [60] Thongcharoen P, Wasi C. Possible factors influencing unsuccessful protection of post-exposure prophylaxis for rabies by human diploid cell vaccine[J]. *J Med Assoc Thai*,1985,68(7):386-387.
- [61] Gust DA, Campbell S, Kennedy A, et al. Parental concerns and medical-seeking behavior after immunization[J]. *American Journal of Preventive Medicine*,2006,31(1):32-35.
- [62] Slovic P. Trust, Emotion, Sex, Politics, and Science: Surveying the Risk-Assessment Battlefield[J]. *Risk Analysis*,2010,19(4):689-701.
- [63] Covello VT, Peters RG, Wojtecki JG, et al. Risk communication, the West Nile virus epidemic, and bioterrorism: responding to the communication challenges posed by the intentional or unintentional release of a pathogen in an urban setting[J]. *Journal of Urban Health*,2001,78(2):382-391.

收稿日期:2018-10-22