

狂犬病暴露后预防处置中被动免疫制剂的规范使用

陈庆军

北京市和平里医院急诊科, 北京 100013, Email: cqi555@163.com

【摘要】 狂犬病被动免疫制剂的使用是狂犬病暴露后处置中非常重要的组成部分, 在狂犬病疫苗刺激机体产生抗体之前发挥作用, 在伤口内尽量中和掉可能存在的狂犬病病毒。但目前临床对于狂犬病被动免疫制剂使用不够规范, 而其规范使用是减少狂犬病暴露后免疫失败的重要措施。

【关键词】 狂犬病; 被动免疫制剂; 预防

狂犬病是由狂犬病病毒感染所致的自然疫源性人畜共患急性传染病, 流行广泛, 发病后病死率几乎 100%, 全球每年造成约 59 000 人死亡^[1]。狂犬病已有 4 000 多年的文献记载, 全球范围内人类狂犬病病例约 99% 是由犬引起的。我国人间狂犬病发病仅次于印度, 最近的疫情高峰发生在 2007 年, 报告病例数达 3 300 例, 多年来一直高居我国传染病死亡数的前 3 位。经过广大医务工作者的努力, 采用规范的狂犬病暴露后免疫预防处置及科普宣教, 2020 年全国法定传染病疫情报告狂犬病发病数 202 例, 与 2007 年数据相比较下降 93.9%。我国的狂犬病预防工作成效显著, 但目前我国依然是狂犬病流行区域, 狂犬病暴露后预防处置 (PEP) 是狂犬病预防的有效措施。PEP 核心策略包括: 伤口的有效冲洗彻底清创、规范接种狂犬病疫苗、合理使用被动免疫制剂^[2-3]。

一、狂犬病预防被动免疫制剂及其种类

被动免疫是机体被动接受抗体、致敏淋巴细胞或其产物所获得的特异性免疫能力, 一般用于治疗, 在特殊情况下用于紧急预防。狂犬病预防的被动免疫制剂包括抗狂犬病马血清 (ERIG)、狂犬病人免疫球蛋白 (HRIG) 和重组人源抗狂犬病病毒单克隆抗体 (rhRIG)。ERIG 因为不良反应较多, 目前临床较少使用, HRIG 是目前临床上主要使用的被动免疫制剂, rhRIG 因其良好的安全性及可获得性成为狂犬病预防中最有前景的被动免疫制剂。

二、被动免疫制剂作用机制

狂犬病的暴露后预防接种疫苗诱导机体发生主动免疫, 既往无狂犬病疫苗接种史的人群, 在接种首剂疫苗后, 机体免疫系统发生应答产生抗体需要 7~14 d 的时间。对于狂犬病暴露风险高、潜伏期短的病例, 可能导致免疫失败, 使用被动免疫制剂在伤口周围以较高浓度局部浸润注射中和狂犬病病毒, 阻止其在伤口内及周围组织中的感染,

从而对暴露者进行保护, 接种疫苗后机体产生大量的抗体足以清除体内可能残存的病毒, 并产生长期的保护。

既往有已进行伤口处理并注射了狂犬病疫苗, 因未注射被动免疫制剂, 病毒在人体主动产生中和抗体之前进入中枢神经系统导致死亡的案例。依据 WHO 狂犬病专家咨询委员会建议, 对于狂犬病Ⅲ级暴露者, 应在对伤口进行彻底清洗清创基础上, 接种疫苗, 并在伤口周围浸润注射被动免疫制剂, 以阻止病毒进入神经组织, 从而获得快速保护作用。另外, 对于免疫功能严重低下的暴露者, 即使Ⅱ级暴露, 也应联合应用被动免疫制剂。

发生狂犬病暴露后应当及时进行伤口清洗处理、接种人用狂犬病疫苗, Ⅲ级暴露者还需同时使用狂犬病被动免疫制剂 ERIG 或 HRIG 是目前普遍共识, 随着全球狂犬病被动免疫制剂应用经验的积累总结, WHO 新版狂犬病疫苗立场文件对狂犬病被动免疫制剂的使用进行新的阐释^[4], 必将影响我国相关指导原则的制订。狂犬病被动免疫制剂在全球数十年的大规模应用已经证实了其对 PEP 是安全有效的。近年来 rhRIG 已在国外上市, rhRIG 可持续规模化生产且无血源污染风险, 理论上具备更高的安全性和有效性, 狂犬病被动免疫制剂正成为狂犬病防控领域发展的新亮点^[5], 备受全球防控人员的关注。国际上公认将来有必要用 rhRIG 取代狂犬病暴露后预防中使用的抗狂犬病病毒血源抗体。相比而言, rhRIG 具有非常显著的优势, 抗体有效成分及机制明确, 且其靶向性强、特异性高、不良反应低。国内华北制药研发的 rhRIG (奥木替韦单克隆抗体) 在临床研究中证明其是安全有效的, 奥木替韦单克隆抗体能够特异性中和我国境内代表性街毒株, 中和活性更高、与疫苗联用抗体阳转率更高, 同时彻底消除了血液病原体感染的风险。

三、被动免疫制剂使用原则

1. 适应证: 既往无狂犬病疫苗接种病史, Ⅲ级暴露者、

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210201-00313

收稿日期 2021-02-01 本文编辑 霍永丰

引用本文: 陈庆军. 狂犬病暴露后预防处置中被动免疫制剂的规范使用[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(17): 1284-1286. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210201-00313.



免疫功能低下的Ⅱ级暴露者、伤口位于头面部及致伤动物高度怀疑为疯动物时的Ⅱ级暴露者,不仅需要有效的伤口冲洗、外科彻底清创处理、全程接种合格的狂犬病疫苗,还应注射被动免疫制剂。

2. 使用方法:被动免疫制剂使用剂量上限按照体重计算,HRIG按照每千克体重20个单位(20 U/kg),ERIG按照每千克体重40个单位(40 U/kg)。如解剖学结构可行,应当按照计算剂量将被动免疫制剂全部浸润注射到伤口周围,所有伤口无论大小均应当进行浸润注射。WHO狂犬病疫苗立场文件指出,被动免疫制剂尽量在伤口周围进行局部浸润注射,远处肌肉注射对预防狂犬病作用有限。狂犬病暴露后规范的处置而导致免疫失败的病例极其罕见^[6]。Wilde^[7]对于狂犬病暴露后给予“规范”处置仍死于狂犬病的病例进行分析发现,被动免疫制剂未应用到局部,或应用到局部但隐匿的穿刺伤口有遗漏,或局部应用被动免疫制剂浸润不充分,或在注射被动免疫制剂之前进行伤口缝合等情况。在不良反应方面,使用ERIG易导致血清病、局部或全身过敏反应等,注射HRIG导致交感神经综合征包括心慌、恶心、呕吐、大汗、乏力、短暂意识丧失等,这些症状与HRIG无关,而与操作者技术程度及被注射人员体质相关^[8]。

受伤部位应先进行正确的伤口清洗处理,被动免疫制剂应尽早使用,最好在伤口清洗完成后立即开始,如未能及时注射,在第1剂狂犬病疫苗接种后的7 d内均可使用,因为7 d后疫苗产生的主动免疫应答反应已经出现,此时再使用狂犬病人免疫球蛋白(RIG)意义不大。若解剖结构允许应当按照体重计算剂量,仔细地HRIG全部浸润注射到伤口及伤口周围,所有伤口无论大小均应进行浸润注射,对于小伤口应以解剖学上可行的最大用量进行注射,但应注意避免将大剂量的RIG注射到一个由于组织解剖结构很小的区域,从而造成筋膜间隔区综合征。对于被动物严重咬伤的患者的大伤口或多处伤口,当RIG的剂量不足以浸润全部伤口时,可使用生理盐水稀释RIG至足够注射到全部伤口的量,再进行浸润注射,必须确保所有伤口得到浸润注射,对于黏膜暴露者可将RIG滴或涂在黏膜上,若解剖学结构允许也可进行局部浸润注射,蝙蝠咬伤或抓伤不易察觉到,对于涉及与蝙蝠身体接触的暴露应根据解剖学上可行的程度在暴露部位周围注射RIG,无伤口的黏膜暴露可考虑使用稀释的RIG进行深入冲洗,浸润注射的RIG在伤口局部直接、快速地中和刚进入体内的病毒,形成阻遏病毒向神经组织蔓延的第一道屏障。指甲贯穿伤,需行拔甲术后再按照伤口类型进行浸润注射,或冲洗湿敷,依具体情况而定。龟头阴茎、大小阴唇部位伤口,仍可局部浸润注射,未见男性注射后出现阳痿、性功能减退、男女不孕的病例报告。

狂犬病被动免疫制剂联合应用狂犬病疫苗,RIG注射完毕后立即开始进行全程的狂犬病疫苗接种,被动免疫制剂在能够中和侵入伤者体内的狂犬病病毒的同时,与疫苗直接接触也能够部分中和狂犬病疫苗的相应抗原位点,即

部分地中和疫苗的有效成分,为尽量减少被动免疫制剂对疫苗主动免疫的抑制作用,不得把RIG和狂犬病疫苗注射在同一部位,即应在远离RIG注射的部位同时肌肉注射狂犬病疫苗。禁止用同一注射器注射狂犬病疫苗和RIG。不得超量注射被动免疫制剂,严格按照伤者体重计算的使用剂量作为最大注射剂量。

采用基因工程技术制备的rhRIG由于抗体分子与人体蛋白结构相同,因此对人体不会被认作异源成分,耐受性好,同时基因工程抗体采用工业化规模制备种子细胞,经过严格的内外源因子污染检测,从理论上彻底避免了血源产品可能携带人类病原体污染的潜在风险。由于制备抗体的种子细胞来源于同一个单克隆,其生产效率稳定,产品批间一致性好,易于进行质控。目前研发阶段的重组抗体大多采用基因工程细胞,经无血清培养基规模化培养,然后再经微滤、超滤、层析等步骤精细纯化,产品纯度高,为避免细胞培养工艺过程中偶然因素引入病毒污染的可能性,在下游分离纯化过程中常包含至少两步基于不同原理的病毒去除、灭活步骤,以进一步保证最终单抗制剂的安全性,受试者耐受性良好,不良事件发生率,受试产品表现出良好的安全性。

四、规范应用被动免疫制剂场景分析

1. 狂犬病暴露后风险评估为高风险:在PEP处置中伤口分级是判定是否使用被动免疫制剂的重要依据,制定这样的原则主要因为被动免疫制剂的供应不够充分,全球范围内把被动免疫制剂应用在所有暴露后的患者,最多能够满足仅4%。被动免疫制剂使用的核心原则是在既往未接种疫苗、暴露风险高的人群使用。一犬伤多人、伤人犬高度怀疑为罹患狂犬病犬只或致伤动物经过实验室检测证实罹患狂犬病,根据暴露后风险评估原则,本次暴露认定为高风险暴露,所有既往无狂犬病免疫史致伤后均为高风险暴露,伤口局部需要使用被动免疫制剂浸润注射。

2. 既往完成合格的狂犬病疫苗接种:既往完成合格的狂犬病疫苗接种后机体产生免疫记忆,再次暴露后只需接种疫苗后数小时内可产生抗体,不需要使用被动免疫制剂,避免造成不必要的浪费。患者主诉疑似狂犬病疫苗接种史数年,本次为Ⅲ级暴露,风险评级较高,建议使用被动免疫制剂,因为既往接种的疫苗接种史可能不确切,即使接种了狂犬病疫苗也可能为神经组织疫苗,WHO立场文件表明神经组织疫苗长生免疫记忆的效果不确切,需要联合使用被动免疫制剂。

3. 被动免疫制剂不能覆盖所有伤口:儿童在动物致伤过程中容易导致损伤严重,伤口多发,达数十甚至数百个,然而因为体重较小,按照体重计算使用被动免疫制剂的剂量不够浸润所有伤口,需要用生理盐水适当稀释,所有伤口均需浸润,避免因伤口遗漏导致暴露后免疫失败。

4. 暴露相对特殊部位伤口:动物致伤行为随机性,成年人受伤部位多发生在肢体、躯干等,尤其在优势肢体,如右力手;儿童多伤及头面部、颈部等^[8];受伤部位如鼻尖、耳缘、指尖、外生殖器均需浸润。使用剂量上限不得超过按照体重计算使用量,以避免对主动免疫产生影响^[9]。

5. 特殊人群: 狂犬病暴露特殊人群包括免疫功能低下者暴露后、使用免疫抑制剂超过 1 个月者及长期接受皮质类固醇治疗(40 mg>2 周)者, 无论既往是否有狂犬病免疫接种病史, 均需按照首次暴露处理; 被免疫功能轻度受损者, 一般不影响机体对于疫苗的免疫应答, 如接受抗逆转录病毒疗法的艾滋病患者, 临床上表现良好, 免疫功能稳定, 可被认为具有免疫能力, 参考 CD4 细胞计数(5 岁以下儿童 $CD4 > 25\%$ 或者 5 岁及以上 $CD4 > 200/mm^3$); 肾功能衰竭且病情稳定或规律透析者, 狂犬病疫苗免疫应答不会受到影响; 免疫功能严重受损, 如艾滋病患者($CD4 < 200/mm^3$), 长期使用免疫制剂并全程接种疫苗, 完成最后 1 剂量疫苗注射后 2 周内建议进行中和抗体检测, 根据结果确定是否加强接种, 复测直至血清中和抗体转阳。

6. 狂犬病被动免疫制剂一次性注射使用: 在实际工作中 HRIG 仍然存在分 2 d 注射的不当操作。被动免疫制剂的作用原理是在伤口局部中和病毒, 以降低进入机体的病毒数量, 所以应尽早注射^[10]。多天注射带来不便, 延迟对伤口内可能存在的病毒的中合作用, 导致免疫失败。

7. 按照体重计算使用被动免疫制剂上限: 进行伤口浸润注射后, 若被动免疫制剂剩余, 不需要在远离伤口的部位做肌肉内注射, 因其作用非常有限。WHO 立场文件建议, 不再将伤口周围浸润注射后的多余部分做远离伤口部位的肌肉内注射。

动物致伤后导致狂犬病, 目前仍旧是威胁人类健康的重要疾病, 正确的暴露后规范处置是预防狂犬病的有效手段。被动免疫制剂是狂犬病暴露后预防处置不可或缺的重要制剂, 在狂犬病疫苗刺激机体产生抗体之前, 能够在伤口内尽量中和可能存在的病毒, 挽救患者生命。在临床工作中正确、规范使用狂犬病被动免疫制剂极其重要。总之, 狂犬病被动免

疫制剂的使用原则为: 尽早使用、局部使用、合理使用。

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 殷文武, 王传林, 陈秋兰, 等. 狂犬病暴露预防处置专家共识[J]. 中华预防医学杂志, 2019, 53(7): 668-679. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.07.004.
- [2] 王军. 狂犬病暴露预防处置工作规范(2009 年版)[J]. 中国工作犬业, 2010, (2): 62-63.
- [3] 周航, 李昱, 陈瑞丰, 等. 狂犬病预防控制技术指南(2016 版)[J]. 中华流行病学杂志, 2016, 37(2): 139-163. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.02.001.
- [4] Organization WH. Rabies vaccines: WHO position paper, April 2018 - Recommendations[J]. Vaccine, 2018, 36(37): 5500-5503. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.06.061.
- [5] 王美霞, 贾敏, 金铭, 等. 不同剂量重组人源抗狂犬病病毒单克隆抗体注射液人体单次给药的安全性[J]. 中国生物制品学杂志, 2013, 26(7): 986-990.
- [6] 陈庆军, 杜亚雷, 张媛媛, 等. 狂犬病发病后生存者病例回顾性分析[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2018, 13(11): 1062-1065. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6966.2018.11.007.
- [7] Wilde H. Failures of post-exposure rabies prophylaxis[J]. Vaccine, 2007, 25(44): 7605-7609. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.08.054.
- [8] 中国医学救援协会动物伤害救治分会专家组. 动物致伤专家共识[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2018, 13(11): 1056-1061. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6966.2018.11.006.
- [9] 陈庆军, 张媛媛. 247 例狂犬病暴露患者狂犬病人免疫球蛋白局部注射方法探讨[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2019, 14(9): 861-863. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6966.2019.09.015.
- [10] 中国医师协会急诊医师分会, 中国人民解放军急救医学专业委员会, 北京急诊医学学会, 等. 中国犬咬伤治疗急诊专家共识(2019)[J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 28(9): 1071-1077. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.09.003.

单项选择题:

1. 狂犬病暴露后预防处置(PEP)措施中不包括下列哪项()
A. 伤口的有效冲洗彻底清创
B. 联合使用广谱抗生素
C. 接种合格狂犬病疫苗
D. 合理使用狂犬病被动免疫制剂
2. 狂犬病暴露的特殊部位不包括下列哪项()
A. 鼻尖、指尖
B. 耳缘
C. 上臂
D. 外生殖器
3. 狂犬病被动免疫制剂不包括()
A. 狂犬病人免疫球蛋白
B. 抗狂犬病马血清

C. 抗狂犬病毒单克隆抗体

D. 冻干人用狂犬病疫苗

4. 按照公斤体重计算被动免疫制剂使用剂量不够, 下列措施正确的是()
A. 生理盐水适当稀释, 避免伤口遗漏
B. 部分伤口浸润注射
C. 无限增加被动免疫制剂的剂量
D. 静脉输液给药
5. 下列哪类人群无论既往是否有狂犬病免疫接种病史, 均需要按照首次暴露处理注射被动免疫制剂()
A. 长期接受皮质类固醇治疗(40 mg>2 周)
B. 肾功能衰竭, 病情稳定, 规律透析
C. 临床上表现良好, 免疫功能稳定, 5 岁以下儿童 $CD4 > 25\%$
D. 临床上表现良好, 免疫功能稳定, 5 岁及以上 $CD4 > 200/mm^3$

【编后】 经全国继续医学教育委员会批准, 本刊开设继教专栏, 文后附 5 道单选题, 读者阅读后可扫描标签二维码答题, 每篇可免费获得 II 类继教学分 0.5 分, 全年最多可获 5 分