

# 狂犬病疫苗

## 世卫组织立场文件

依据为各成员国提供卫生政策方面指导意见这一职责，世界卫生组织（WHO）就预防具有全球公共卫生影响的疾病的疫苗及联合疫苗问题，发布一系列定期更新的立场文件。这些文件着重关注疫苗在大规模免疫规划中的使用，归纳了疾病与疫苗的基本背景信息，并就如何在全球使用这些疫苗表明了世卫组织目前的立场。这些文件经过世卫组织内部和外部众多专家的审阅，并且自 2006 年起，由世卫组织的免疫战略咨询专家组（SAGE）审核并认可。这些立场文件主要供各国的公共卫生官员和免疫规划管理人员使用。不过，对这些立场文件感兴趣的还可能包括一些国际资助机构、疫苗生产企业、医学界、科学媒体和公众。

本文件纳入了人狂犬病疫苗的最新进展（尤其是在免疫接种程序方面），并取代了世卫组织于 2007 年 12 月在《疫情周报》上公布的狂犬病疫苗立场文件。脚注提供了数目有限的核心参考文献，其摘要以及一份更全面的参考文献清单可从以下网址获取：<http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html>。

通过上述链接及本文的参考文献也可获取分级表，利用这些分级表可以评估一些重要结论所需的科学证据的质量。

## 背景

### 流行病学

狂犬病是病毒性人畜共患病，在 100 多个国家和地区均有发生。尽管许多食肉动物和蝙蝠都是本病毒的自然宿主，但 99% 的人狂犬病都来自病犬，犬狂犬病对超过 33 亿人构成潜在的威胁<sup>1</sup>。人感染后一旦出现临床症状，几乎百分之百致命。

在许多国家，狂犬病死亡人数可能被大大低估，特别是在低年龄组人群。每年大约有 5.5 万人死于狂犬病，绝大多数死亡发生在亚洲和非洲的农村地区。仅印度一个国家，估计每年死亡人数为 2 万（即死亡率约为 2/10 万）。非洲每年死亡人数估计为 2.4 万（即死亡率约为 4/10 万）。虽然各年龄组人群都易感，但狂犬病常见于 15 岁以下儿童。在接受暴露后预防接种的人群中，5~14 岁儿童平均占 40%，其中大多数为男童<sup>2</sup>。在坦桑尼亚的西北部地区，15 岁以下儿童狂犬病的发病率比成人高 5 倍。

---

<sup>1</sup> Knobel DL et al. Re-evaluating the burden of rabies in Africa and Asia. *Bulletin of the World Health Organization*, 2005, 83:360–368.

<sup>2</sup> WHO Expert Consultation on Rabies: first report. Geneva, World Health Organization, 2005 (WHO Technical Report Series, No. 931; [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_931\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_931_eng.pdf)).

在工业化国家以及拉丁美洲国家的大多数城市化地区，通过给家养犬接种疫苗和实施其他防控措施，人狂犬病趋于消除。在泰国等一些亚洲国家，通过给犬大规模接种疫苗和普遍的暴露后免疫接种，死于狂犬病的人数大幅降低。疫苗生产厂商的内部市场数据显示，全球每年至少有 1500 万人接受暴露后预防，其中大多数人生活在中国和印度。据估算，如果未施行暴露后预防，亚洲和非洲每年死于狂犬病的人数约为 32.7 万<sup>1</sup>。

## 病原体与疾病

狂犬病毒 (RABV) 属弹状病毒科的狂犬病毒属。国际病毒分类委员会指出，截至 2009 年，共发现了 11 个种，均属狂犬病毒属。该病毒的 RNA 编码 5 个蛋白，包括含有主要抗原位点的 G 糖蛋白。除狂犬病毒外，其他狂犬病毒属基因型的病毒也会（或预期会）在人类中引发急性进展性脑炎。因此，狂犬病是由某种狂犬病毒属病毒引发的脑炎，而狂犬病毒则是代表该属的主要病毒种。

人通常在被带毒动物咬伤或抓伤皮肤后发生感染。该病也可通过感染性物质（通常为唾液）直接接触受害者的粘膜或新近皮肤破损处传染。因咬伤而出现人与人直接传播的现象极其罕见。吸入含有病毒颗粒的气溶胶或通过已感染病毒器官的移植有可能引发狂犬病感染，但很罕见。摄入带毒动物的生肉或其他组织是否导致人狂犬病尚不清楚。

潜伏期通常为 1~3 个月，短则不到一周，长则一年以上。潜伏期长短取决于感染的病毒数量、病毒侵入处的神经分布和咬伤部位与中枢神经系统的距离等因素。病毒经周围神经可传递至中枢神经系统，一旦到达大脑，就迅速复制并扩散，经神经系统扩散至许多不同的组织，包括唾液腺。出现临床症状时，病毒已遍布全身，但通常不会诱导出可检测到的免疫反应。

狂犬病最初的临床表现常为发热，伤口部位常有疼痛或感觉异常。随着病毒在中枢神经系统的扩散，发展为致死的进行性脑脊髓炎，以躁动和波动性意识障碍为特征，在狂躁型狂犬病患者中，还可出现恐水和/或怕风。数天后患者可因心跳呼吸停止而死亡<sup>3,4,5</sup>。麻痹型狂犬病占人狂犬病病例总数的 30%，疾病过程比较安静，病程通常也比狂躁型狂犬病长，但最终也会导致死亡。麻痹型狂犬病常常被误诊，因此造成低估该病的发病。

在感染期间，狂犬病毒主要在神经系统内，因此可躲过机体免疫系统的监视，而且，血清和脑脊液 (CSF) 内的抗体应答很难预测，在发病后第二周前罕有检出<sup>6,7,8,9</sup>。目前还没有检测手段可以在出现临床症状前诊断人是否感染狂

<sup>3</sup> Laothamatas J et al. MR imaging in human rabies. *American Journal of Neuroradiology*, 2003, 24:1102–1109.

<sup>4</sup> Hemachudha T et al. Pathophysiology of human paralytic rabies. *Journal of Neurovirology*, 2005, 11:93–100.

<sup>5</sup> Jackson AC. Human disease. In: Jackson AC, Wunner AH, eds. *Rabies*, 2nd ed. London, Elsevier Academic Press, 2007:309–340.

<sup>6</sup> Crepin P et al. Intra vitam diagnosis of human rabies by PCR using saliva and CSF. *Journal of Clinical Microbiology*, 1998, 36: 1117–1121.

<sup>7</sup> Dietzschold B et al. Concepts in the pathogenesis of rabies. *Future Virology*, 2008, 3:481–490.

<sup>8</sup> Dacheux L et al. A reliable diagnosis of human rabies based on analysis of skin biopsy specimens. *Clinical Infectious Diseases*, 2008, 47:1410–1417.

<sup>9</sup> Wacharapluesadee S et al. Ante- and post-mortem diagnosis of rabies using nucleic acid-amplification tests.

犬病，而且若不出现恐水、怕风等特异性的狂犬病体征，也很难做出临床诊断。出现临床表现后，可通过病毒分离或聚合酶链反应对唾液、尿、提取的毛囊和 CSF 进行检测，并可检测血清和 CSF 中是否存在抗狂犬病毒抗体<sup>10</sup>。还可利用皮肤活检标本，检测毛囊基底处皮神经中是否存在狂犬病抗原<sup>8</sup>。

在尸检时，标准的诊断技术是通过荧光抗体试验检测脑组织中是否存在狂犬病毒抗原。也可采用快速组织培养分离试验<sup>11</sup>。近期，一种直接快速的免疫组化试验可以检测冷冻或以甘油保存的脑标本中的狂犬病毒抗原，与荧光抗体试验相比，具有 100% 的敏感性和特异性<sup>12</sup>。

与许多其他感染不同的是，狂犬病可以通过及时接种疫苗予以预防，即便在暴露于狂犬病毒之后。

## 狂犬病疫苗

自 40 多年前，经浓缩纯化的细胞培养（CCV）和鸡胚培养（EEV）的狂犬病疫苗（以下统称 CCEEVs）研制成功以来，已被证实可安全有效地预防狂犬病。这些疫苗既可用于暴露前预防，也可用于暴露后预防，并已为全球无数人接种。在少数国家（主要在亚洲和拉丁美洲），仍使用动物神经组织培养的狂犬病疫苗对高风险人群进行暴露后预防。动物神经组织疫苗会引起较严重的不良反应，而且免疫原性弱于 CCEEVs。因此，世卫组织不推荐生产和使用此类疫苗<sup>2</sup>。在非洲和亚洲，现有水平的狂犬病暴露后预防每年使约 27.2 万人免于死亡<sup>1</sup>。

## 国际市场可获得的细胞培养和鸡胚培养疫苗

CCEEVs 系狂犬病毒在细胞基质中培养增殖后制成，此类基质包括人二倍体细胞（胚胎成纤维细胞）、恒河猴胎儿二倍体细胞、Vero 细胞（非洲绿猴肾细胞）、原代叙利亚仓鼠肾细胞、原代鸡胚细胞或鸭胚细胞等<sup>13</sup>。近年来基于鸡胚细胞和 Vero 细胞开发的 CCVs 具有与基于人二倍体细胞开发的疫苗相当的安全性和效力，而成本则低得多。

细胞培养增殖后，收获的病毒经浓缩、纯化、灭活和冻干。部分 CCVs 采用人白蛋白或经处理的明胶作为稳定剂。目前尚无任何一种狂犬病疫苗为供肌肉注射的多人份瓶装。已通过世卫组织资格预审的狂犬病疫苗不含防腐剂（如硫柳汞）。如在 2°C 至 8°C 下避光保存，这些疫苗的保质期至少为三年。疫苗经厂家提供的无菌稀释液稀释后，应立即使用，或稀释后在合适的温度下保存，并在 6~8 小时内使用。

---

Expert review of molecular diagnostics, 2010,10:207–218.

<sup>10</sup> Hemachudha T et al. Antemortem diagnosis of human rabies. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 39:1085–1086.

<sup>11</sup> Bourhy H et al. Comparative field evaluation of the fluorescent-antibody test, virus isolation from tissue culture, and enzyme immunodiagnosis for rapid laboratory diagnosis of rabies. *Journal of Clinical Microbiology*, 1989, 27:519–523.

<sup>12</sup> Lembo T et al. Evaluation of a direct, rapid immunohistochemical test for rabies diagnosis. *Emerging Infectious Diseases*, 2006, 12:310–313.

<sup>13</sup> Plotkin S et al. Rabies vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines*, 5th edition. Saunders Elsevier, 2008:687–714.

所有 CCVs 应符合世卫组织建议的单次肌肉注射剂量的效价应 $\geq 2.5$ IU 的要求（稀释后容量为 0.5ml 或 1.0ml，具体视疫苗类型而定）。

## 肌肉和皮内接种

由于 CCVs 肌肉接种的成本较高，限制了其在许多犬狂犬病流行地区的广泛应用。皮内接种 CCVs 可提供同等安全有效的效果，仅需接种 1~2 瓶疫苗，即可完成暴露后预防全程，因此，与标准的肌肉接种相比，可使疫苗使用量和疫苗直接成本减少 60%~80%<sup>14,15,16,17,18</sup>。目前尚无证据表明皮内接种疫苗的效价要求高于肌肉接种的狂犬病疫苗<sup>19,20,21</sup>。部分发展中国家（如印度、菲律宾、斯里兰卡和泰国）已经成功引进皮内接种方法，应用于暴露后预防<sup>16,17</sup>。然而，除使用经明确授权可经皮内接种的疫苗外，还应对工作人员开展充分培训，以确保其正确地保存、稀释和注射疫苗。

## 疫苗的效力和免疫原性

由于狂犬病是一种致死性疾病，出于伦理学考虑，不可能通过设立不治疗组别来开展随机对照试验。主要基于暴露后（即 II 级或 III 级暴露于经实验室分析证实有狂犬病的动物）预防的效力来直接评价疫苗诱导的保护力（有关暴露分类的信息请参阅下文的“暴露后预防”部分）。此外，可利用动物模型替代人体进行评价，即实验动物感染病毒后接种 CCEEVs，以证明疫苗的保护性效力<sup>22</sup>。也可通过免疫原性研究间接评价疫苗效力。所有目前可获得的 CCEEVs 均可迅速诱导出针对狂犬病毒 G 蛋白的高水平的病毒中和抗体反应。世卫组织规定的血清病毒中和抗体最低滴度为 0.5 IU/ml，已被广泛用作参考值，这一指标可通过快速荧光抑制试验（RFFIT）或荧光抗体病毒中和试验（FAVN）予以测定<sup>23</sup>。如受种者身体健康，则不管年龄大小或是否同时给予狂犬病免疫球蛋白，在进行暴露后预防后的第 14 天，在大多数受种者中均应达到此水平。

<sup>14</sup> Warrell MJ et al. Economical multiple-site intradermal immunisation with human diploid- cell-strain vaccine is effective for post-exposure rabies prophylaxis. *Lancet*, 1985, 1:1059-1062.

<sup>15</sup> WHO Expert Committee on Rabies, 8th report. Geneva, World Health Organization, 1992 (WHO Technical Report Series, No. 824).

<sup>16</sup> Briggs DJ et al. Antibody response of patients after postexposure rabies vaccination with small intradermal doses of purified chick embryo cell vaccine or purified Vero cell rabies vaccine. *Bulletin of the World Health Organization*, 2000, 78:693-698.

<sup>17</sup> Quiambao BP et al. Reducing the cost of post-exposure rabies prophylaxis: efficacy of 0.1 ml PCEC rabies vaccine administered intradermally using the Thai Red Cross post-exposure regimen in patients severely exposed to laboratory-confirmed rabid animals. *Vaccine*, 2005, 23:1709-1714.

<sup>18</sup> Ambrozaitis A et al. Rabies post-exposure prophylaxis vaccination with purified chick embryo cell vaccine (PCECV) and purified Vero cell rabies vaccine (PVRV) in a four-site intradermal schedule (4-0-2-0-1-1): an immunogenic, cost-effective and practical regimen. *Vaccine*, 2006, 24:4116-4121.

<sup>19</sup> Human and dog rabies prevention and control: report of the WHO/Bill & Melinda Gates Foundation consultation, Annecy, France, 7-9 October 2009. Geneva, World Health Organization. (WHO/HTM/NTD/NZD/2010.1); [http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO\\_HTM\\_NTD\\_NZD\\_2010.1\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_HTM_NTD_NZD_2010.1_eng.pdf))

<sup>20</sup> Beran J et al. Potency requirements of vaccines administered intradermally using the Thai Red Cross regimen: investigation of the immunogenicity of serially diluted purified chick embryo cell rabies vaccine. *Vaccine*, 2005, 23:3902-3907.

<sup>21</sup> Sudarshan MK et al. Assessing the relationship between antigenicity and immunogenicity of human rabies vaccines. Results of a meta-analysis. *Human Vaccines*, 2005, 1:187-190.

<sup>22</sup> Franka R et al. Rabies virus pathogenesis in relationship to intervention with inactivated and attenuated rabies vaccines. *Vaccine*, 2009, 27:7149-7155.

<sup>23</sup> WHO Expert Consultation on Rabies. First report (p.121). Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO Technical Report Series, No. 931).

在引进新的狂犬病疫苗时，应对其免疫原性进行评估。为此，可检测该疫苗所诱导的狂犬病毒中和抗体滴度，并与效力已被证明的疫苗所诱导的中和抗体滴度相比较<sup>24</sup>。

在泰国和其他一些东南亚国家开展的研究已经证明了CCVs的免疫原性和效果（无论是暴露前预防还是暴露后预防）。此外，在全年龄组人群中（含婴儿），肌肉或皮内接种CCVs的可行性也已被明确证实<sup>24,25</sup>。无论是暴露前预防还是暴露后预防，CCVs在几乎所有受种者中均可诱导出充分的抗体应答。即便在高风险暴露后，如能在暴露后立即接种CCEEVs，并辅以适当的伤口处理和给予狂犬病免疫球蛋白，几乎无一例外地可以有效预防狂犬病<sup>26</sup>。然而，如果暴露后预防过迟或未能正确完成，就有可能导致死亡，尤其当咬伤部位神经密布，如头、颈部，或多处受伤时<sup>27</sup>。也有报告称，患者在接受最先进的治疗后仍告不治，但这种情况很罕见<sup>28</sup>。

## 免疫保护期

接种CCEEVs后可形成免疫记忆，这对人体对狂犬病产生长期的免疫力来说至关重要。接种狂犬病疫苗5~21年后加强接种，仍能产生良好的回忆应答<sup>29</sup>。皮内接种也可实现长期免疫力<sup>30</sup>，即便是在抗体检测不到的情况下，这种免疫力仍持续存在<sup>31,32</sup>。加强接种后形成回忆应答的能力既与初始序列的接种途径（肌肉或皮内）无关，也与患者完成的是暴露前或暴露后预防无关<sup>16,33</sup>。

暴露前和暴露后免疫接种程序请参见下文有关世卫组织立场的部分。

---

<sup>24</sup> WHO Expert Committee on Biological Standardization. Recommendations for inactivated rabies vaccine for human use produced in cell substrates and embryonated eggs. Annex 2. 56th meeting of the Expert Committee on Biological Standardization, October 2005. Geneva, World Health Organization, 2005 (<http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/rabies/en/index.html>).

<sup>25</sup> Kamoltham T et al. Rabies PrEP in children: anamnestic immune response to PCECV booster doses up to 5 years after primary vaccination. In: Proceedings of the second rabies in Asia conference, Hanoi, 9–11 September 2009 ([www.rabiesinasia.org](http://www.rabiesinasia.org)).

<sup>26</sup> 含重要参考文献的分级表 I（效力）。结论：高质量的科学证据表明，利用细胞培养疫苗(CCVs)可有效防控狂犬病，和/或经肌肉或皮内接种后可诱导抗狂犬病毒抗体。  
([http://www.who.int/entity/immunization/rabies\\_grad\\_efficacy.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/rabies_grad_efficacy.pdf)).

<sup>27</sup> Wilde H. Failures of rabies post-exposure prophylaxis. *Vaccine*, 2007, 25:7605–7609.

<sup>28</sup> Shantavasinkul P et al. Failure of rabies postexposure prophylaxis in patients presenting with unusual manifestations. *Clinical Infectious Diseases*, 2010, 50:77–79.

<sup>29</sup> Suwansrinon K et al. Survival of neutralizing antibody in previously rabies-vaccinated subjects: a prospective study showing long-lasting immunity. *Vaccine*, 2006, 24:3878–3880.

<sup>30</sup> Brown D et al. Intradermal pre-exposure rabies vaccine elicits long-lasting immunity. *Vaccine*, 2008, 26:3909–3912.

<sup>31</sup> Horman JT et al. Antibody response after a two-year intradermal booster of rabies human diploid cell vaccine. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1987, 191:185–187.

<sup>32</sup> Gherardin AW et al. Early rabies antibody response to intramuscular booster in previously intradermally immunized travellers using human diploid cell rabies vaccine. *Journal of Travel Medicine*, 2001, 8:122–126.

<sup>33</sup> 含重要参考文献的分级表 II（保护期）。结论：中等质量的科学证据表明，利用细胞培养疫苗(CCVs)诱导的抗狂犬病免疫力可长达 10 年以上。  
([http://www.who.int/entity/immunization/rabies\\_grad\\_duration\\_protection.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/rabies_grad_duration_protection.pdf)).

## 接种后不良事件

一般而言, CCEEVs 是安全的疫苗, 且受种者耐受良好<sup>16,34</sup>。然而, 在 35~45% 的受种者中, 注射部位可出现轻微的或一过性的红斑、疼痛和/或肿胀, 尤其是经皮内注射途径接种加强针次后<sup>16,35,36</sup>。5~15% 的受种者可出现轻微的全身性接种后不良事件 (AEFI), 如一过性发热、头痛、头晕和胃肠道症状<sup>17,36,37</sup>。严重的 AEFIs (相关定义见 <http://www.who.int/vaccinesdocuments/DocsPDF05/815.pdf>) 主要是过敏性或神经性症状, 非常罕见<sup>38,39</sup>。

## 禁忌证和注意事项

对于暴露前预防, 对疫苗中任何成分的严重反应史视为接种同种疫苗的禁忌证。由于狂犬病是致死性疾病, 所以对高危暴露者进行暴露后预防不存在任何禁忌症, 这一原则既适用于婴儿和孕妇, 也适用于免疫功能低下者(包括 HIV/AIDS 患儿)<sup>40</sup>。正在服用氯喹治疗或预防疟疾者对皮内接种狂犬病疫苗的抗体反应可能会降低<sup>41</sup>。对这些患者接种疫苗时, 应采用肌肉注射的方法。

与其他疫苗接种工作一样, 每次接种后留观至少 15~20 分钟。

## 狂犬病免疫球蛋白

所有 III 级和 II 级暴露伴有免疫功能低下者都应使用狂犬病免疫球蛋白(有关暴露分类的信息请参阅下文的“暴露后预防”部分)。由于从体内排出较慢(半衰期约为 21 天), 人狂犬病免疫球蛋白较受欢迎, 特别是在有多处严重暴露以及咬伤部位系头、脸和手时。但人狂犬病免疫球蛋白供应不足, 且主要在发达国家可以获得。在无法获得人狂犬病免疫球蛋白或经济上无力承担的地方, 应使用马免疫球蛋白或马免疫球蛋白的 F(ab')<sub>2</sub> 片段产品, 尽管 F(ab')<sub>2</sub> 在人体内的清除速度要快于人狂犬病免疫球蛋白。大多数新的马免疫球蛋白制剂效价高、纯度高、安全且价格大大低于人狂犬病免疫球蛋白。然而, 由于它们是异源性产品, 有可能(尽管风险小)引起过敏反应(发生率为 1/45 000)<sup>42,43</sup>。给

<sup>34</sup> Ajjan N et al. Comparative study of the safety and protective value, in pre-exposure use, of rabies vaccine cultivated on human diploid cells (HDCV) and of the new vaccine grown on Vero cells. *Vaccine*, 1989, 7:125-128.

<sup>35</sup> Dreesen DW et al. Immune complex-like disease in 23 persons following a booster dose of rabies human diploid cell vaccine. *Vaccine*, 1986, 4:45-49.

<sup>36</sup> Fishbein DB et al. Human diploid cell rabies vaccine purified by zonal centrifugation: a controlled study of antibody response and side-effects following primary and booster pre-exposure immunizations. *Vaccine*, 1989, 7:437-442.

<sup>37</sup> Lang J et al. Immunogenicity and safety in adults of a new chromatographically purified Vero-cell rabies vaccine (CPRV): a randomized, double-blind trial with purified Vero-cell rabies vaccine (PVRV). *Biologicals*, 1998, 26:299-308.

<sup>38</sup> Dobardzic A et al. Safety review of the purified chick embryo cell rabies vaccine: data from the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1997-2005. *Vaccine*, 2007, 25:4244-4251.

<sup>39</sup> 含重要参考文献的分级表 III (安全性)。结论: 中等质量的科学证据表明, 细胞培养疫苗 (CCVs) 是安全的。(http://www.who.int/entity/immunization/rabies\_grad\_safety.pdf).

<sup>40</sup> Thisyakorn U et al. Safety and immunogenicity of pre-exposure rabies vaccination in children infected with human immunodeficiency virus type 1. *Clinical Infectious Diseases*, 2000, 30:218.

<sup>41</sup> Pappaioanou M et al. Antibody response to pre-exposure human diploid-cell rabies vaccine given concurrently with chloroquine. *New England Journal of Medicine*, 1986, 214:280-284.

<sup>42</sup> Wilde H et al. Purified ERIG: a safe and affordable alternative to human RIG. *Bulletin of the World Health Organization*, 1989, 67:731-736.

<sup>43</sup> Suwansrinon K et al. Sex- and age-related differences in rabies immunoglobulin hypersensitivity. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2007, 101:206-208.

予马狂犬病免疫球蛋白前皮试的做法缺乏科学依据，因为皮试不能预测是否会出现反应，而且无论皮试结果如何都应给予马狂犬病免疫球蛋白。在马狂犬病免疫球蛋白注射过程的任何阶段，都可能出现过敏反应；虽然这种过敏反应很罕见，医师仍应随时准备予以处理。

## 狂犬病的社会经济影响

已建立了与狂犬病相关的死亡率和患病率模型，用于计算该病在非洲和亚洲改进的残疾调整生命年 (DALY) 评分<sup>1</sup>。据估算，由地方流行性犬狂犬病所致的人类死亡每年约为 5.5 万例 (90% 可信区间 (CI): 2.4~9.3 万)。研究人员认为，狂犬病所致死亡造成每年高达 174 万 (90% CI: 75~293 万) DALYs 的损失，以及由于神经组织疫苗副作用所致病残和死亡也导致每年额外损失 4 万 DALYs。据估算，狂犬病预防的成本 (含暴露后预防和犬狂犬病防控的成本) 达 5.835 亿美元 (90% CI: 5.401~6.263 亿美元)。暴露后患者治疗费用构成了支出的大宗，占狂犬病防治总体开支的近一半左右。

据估算，2005 年，全球用于狂犬病预防的支出高达 10 亿美元以上。在有犬狂犬病疫情的所有国家，尤其在那些正在以更安全、更有效的 CCEEVs 取代神经组织疫苗的国家，暴露后预防的频率和花费将会大幅上升<sup>1,19</sup>。

## 世卫组织关于狂犬病疫苗使用的立场

### 以 CCEEVs 取代神经组织疫苗

尽管 CCEEVs 的价格已更易承受，而且采用较少疫苗量的接种程序，但部分国家 (多数在亚洲和拉丁美洲) 仍在生产和使用神经组织疫苗。这些神经组织疫苗可引起较严重的不良反应，而且免疫原性弱于 CCEEVs。因此，必须尽快停止神经组织疫苗的生产和使用，换用 CCEEVs。

### 皮内注射 CCVs

采用皮内注射的 CCVs 应同样满足世卫组织关于肌肉注射的狂犬病疫苗的生产质量控制要求。此外，应采用世卫组织推荐的暴露后预防接种方案，以及每个皮内部位接种 0.1 ml 的方案，开展适当的临床试验，来证明皮内接种疫苗的免疫原性和安全性<sup>19</sup>。新的暴露后接种方案 (尤其是皮内接种方案)，即便已表明其具有良好的安全性和效力，在报批时，仍须具备明确的资料证实其在适用性和/或经济性方面均优于现有方案。在皮内注射已被批准作为暴露后预防的接种途径的国家，即便经此途径接种的狂犬病疫苗已被证实是安全有效的，仍应要求其制造厂商声明其疫苗可经皮内途径接种。

## 暴露前预防

建议对由于居住地或职业原因（如，处理 RABV 和其他狂犬病毒属病毒的实验室工作人员、兽医和动物管理员），有持续、频繁或较高的风险暴露于狂犬病毒的所有人员开展暴露前预防。对于拟前往难以提供适宜医疗保健的农村高危地区，且户外暴露风险较大的旅行者，则无论行程长短，都应接种狂犬病疫苗。在受狂犬病影响的地区生活或旅游的儿童暴露于狂犬病毒的风险尤为突出。世卫组织鼓励开展周密设计的研究，全面探讨在犬狂犬病已构成公共卫生问题的地区，将 CCEEVs 纳入婴幼儿免疫接种规划的可行性、成本效果和远期影响。

## 暴露前预防的肌内接种

暴露前预防需要分别在第 0、7 和 21（或 28）天肌内接种 1 ml 或 0.5 ml 疫苗（用量取决于疫苗类型）。对成人和 2 岁及以上儿童，应在上臂三角肌处注射；对不满 2 岁儿童，建议在大腿前外侧处注射。狂犬病疫苗不应在臀部注射，因为由此诱导的免疫反应可能不太可靠。

## 暴露前预防的皮内接种

在第 0、7、21（或 28）天皮内接种 0.1ml 疫苗，可用于取代标准的肌内接种方法。为大幅节约接种成本，皮内接种活动应召集足够人数参与，以便在 6~8 小时内用完所有已开启的疫苗。

## 加强接种要求

高危地区的居民和旅游人员如已经使用 CCEEVs 接受过完整的暴露前或暴露后初种程序，则没有必要接种加强剂次。

定期注射加强剂仅推荐用于那些因职业原因而持续或频繁暴露于狂犬病毒的人员，以此作为一个额外的预防措施。如条件允许，在常规接种加强剂次时，最好能对高危人员开展抗体监测。对于在实验室环境中具有潜在的风险，暴露于高浓度狂犬病活病毒的人员，应每隔 6 个月检测一次抗体。对于工作中没有持续暴露风险的专业人员（如某些类别的兽医和动物卫生官员），应每隔 2 年接受一次血清学检测。鉴于疫苗诱导的免疫力在大多数病例中均可持续存在多年，因此仅建议对狂犬病毒中和抗体滴度降至 0.5 IU/ml 以下的人接种加强剂次。

## 暴露后预防

暴露后预防的指征取决于与可疑患狂犬病的动物的接触情况：

- I 级 – 接触或喂养动物，或动物舔触处的皮肤完整（即无暴露）；
- II 级 – 动物轻咬裸露皮肤，或无出血的轻微抓伤或擦伤；
- III 级 – 一处或多处穿透性皮肤咬伤或抓伤，或动物舔触处的粘膜被唾液污染，或动物舔触处的皮肤有破损，或暴露于蝙蝠。



对于 I 级暴露，不要求采取预防措施；对于 II 级暴露，建议立即接种疫苗；对于 III 级暴露，建议立即接种疫苗并给予狂犬病免疫球蛋白。对于 II 级和 III 级暴露，需要立即或尽快用肥皂水/洗涤液和大量清水冲洗所有咬伤和抓伤处（如条件许可约 15 分钟）。如条件具备，应使用含碘制剂或类似的局部用杀病毒制剂涂抹伤口。如果不可能使用同类型 CCEEV 完成暴露后预防，可改用另外一种 CCEEV。但是，尚无研究关于开展暴露后预防时，改变疫苗接种途径（如，从肌内注射改为皮内注射）对疫苗免疫原性的影响。因此，仅在特殊情况下方可改变接种途径。

如果经适当的实验室检查证明可疑动物未患狂犬病，或家养犬、猫或雪貂被咬伤后经过 10 天观察期仍然健康，可终止暴露后预防。

决定是否开始进行暴露后预防需要考虑的因素包括：所接触动物罹患狂犬病的流行病学几率、暴露程度（I-III 级）、动物的临床特征、以及对动物进行观察和实验室检查的可及性等。在发展中国家，绝大多数情况下，决定是否开展或停止暴露后预防时，不应只考虑动物的接种状况。

### 暴露后预防的肌内接种

暴露后疫苗肌内接种程序为：对于 II 级和 III 级暴露的患者，在上臂三角肌处注射 1ml 或 0.5ml 疫苗（用量视疫苗种类而定）；对不满 2 岁的儿童，在大腿前外侧处注射。建议的接种程序为 5 剂次或 4 剂次：

- (i) 5 剂接种程序要求在 0（注射当天）、3、7、14 和 28 天各接种 1 剂次；
- (ii) 4 剂接种程序在 0 天（注射当天）接种 2 剂次（双侧上臂三角肌或双侧大腿前外侧各注射 1 剂次），第 7、21 天各接种 1 剂次。

对于暴露后接受伤口处理、注射高质量狂犬病免疫球蛋白和接种已通过世卫组织资格预审的狂犬病疫苗的健康且免疫功能完好的人，可采用 4 针次的暴露后接种程序，疫苗分别在第 0、3、7 和 14 天肌内注射<sup>44</sup>。

### 暴露后预防的皮内接种

2 位点皮内接种程序为第 0、3、7 和 28 天每次在 2 个位点各接种 0.1ml（双侧上臂三角肌或双侧大腿前外侧）<sup>16,17,45</sup>。在皮内接种途径已获得国家卫生主管部门批准的国家，本接种程序可用于 II 级和 III 级暴露者。

### 既往接种过狂犬病疫苗者的暴露后预防

暴露于狂犬病者，如有明确的记录表明其以前已经接受过 CCEEV 暴露前或暴露后全程预防，则在第 0、3 天各肌内或皮内接种 1 剂次 CVV 即可。在这

<sup>44</sup> Rupprecht CE et al. Evidence for a 4-dose vaccine schedule for human rabies postexposure prophylaxis in previously non-vaccinated individuals. *Vaccine*, 2009, 27:7141-7148.

<sup>45</sup> Phanuphak P et al. Humoral and cell-mediated immune responses to various economical regimens of purified Vero cell rabies vaccine. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, 1987, 5:33-37.

种情况不需要注射狂犬病免疫球蛋白。这种 1 位点 2 日的皮内或肌内预防方案也同样适用于接种过狂犬病疫苗、且狂犬病毒中和抗体滴度 $\geq 0.5$  IU/ml 者。作为本方案的替代方案，也可向患者提供单次 4 位点皮内接种方案，即就诊当天注射 4 针 0.1ml 的疫苗，注射点均匀分布于左臂和右臂的三角肌或大腿。如有仔细记录了以往免疫接种情况的疫苗接种卡，则对做出正确决策极有价值。

### 免疫功能低下者的免疫接种

免疫功能低下者（包括艾滋病病毒/艾滋病患者）如发生 II 级和 III 级暴露，应全程肌内接种 5 剂次 CCEEV，同时开展综合性伤口处理和局部浸润注射人狂犬病免疫球蛋白。如条件允许，在接种后 2~4 周，应检测狂犬病毒中和抗体反应，以评估是否需要额外的疫苗接种。

### 狂犬病免疫球蛋白被动免疫

进行被动免疫时，仅注射一次狂犬病免疫球蛋白，最好能在启动暴露后预防时注射，或在暴露后预防启动后尽早注射。在接种首剂疫苗 7 天后，不需要注射狂犬病免疫球蛋白，因为此时人体内已出现了由 CCEEV 诱导的主动抗体应答<sup>46</sup>。人狂犬病免疫球蛋白的接种剂量为 20IU/公斤体重，马狂犬病免疫球蛋白和 F(ab')<sub>2</sub> 片段产品的剂量则为 40IU/公斤体重。所有的狂犬病免疫球蛋白，在解剖学上可能的情况下（避免可能诱发的筋膜间隙综合征），应注射于伤口内部或周围。如有剩余免疫球蛋白，则应在远离疫苗接种部位处给予肌内注射。狂犬病免疫球蛋白应稀释至足够供所有伤口使用的量，并使之安全有效地渗透伤口部位<sup>19</sup>。

### 协调全球努力，共同防控狂犬病

正如工业化国家和大多数拉丁美洲国家已经证明的那样，消除犬狂犬病可显著减少人暴露于狂犬病。大规模对犬接种狂犬病疫苗是控制和消除犬狂犬病一项最符合成本效果原则的干预措施。然而，要成功控制狂犬病，尚有待于同时采取其他多项措施，如加强犬只管理（主要通过开展犬主登记），人和动物狂犬病的强制性通报，确保具备可靠的诊断程序，开展尸体剖检以确定疑似狂犬病感染者的死因，改进参与狂犬病防控的全体公共部门之间的协调<sup>47</sup>。

(Weekly Epidemiological Record. No.32, 2010, pp. 309-320)

<sup>46</sup> Khawplod P et al. What is an acceptable delay in rabies immune globulin administration when vaccine alone had been given previously? *Vaccine*, 1996,14:389-391.

<sup>47</sup> Rupprecht CE et al. Can rabies be eradicated? *Developmental Biology*, 2008, 131:95-121.