

2012—2018年天津市某院狂犬病流行病学分析

苗 静, 郭丽颖, 李秋伟, 王 丽, 王 静, 任 玮, 徐 懂, 赵立聪, 贾建伟

[摘要] **目的** 了解狂犬病的流行病学及临床特点, 探讨狂犬病的防治策略。**方法** 回顾性收集并分析2012—2018年天津市某院35例狂犬病患者一般资料、暴露情况、临床症状、血常规、生化指标数据。**结果** 35例患者中, 男性多于女性, 年龄>40岁人群高发, 15岁以下儿童占5.71%; 35例狂犬病患者中, 农村患者占65.71%, 城市患者占34.29%。此外, 伤口位于手部、3级暴露及未进行规范性的伤口处理、未行狂犬病疫苗或免疫球蛋白注射是狂犬病发病的常见因素。23例患者在感染后6个月内发病, 从确诊到死亡中位生存期为3 d。患者以恐水怕风、烦躁兴奋为主要临床表现; 辅助检查以WBC、中性粒细胞明显升高为主, AST、CK、CK-MB可出现升高, 部分可以出现轻微的肾损害。**结论** 狂犬病仍以散发为主, 呈季节性发病, 犬是主要的传染源, 农村人群和>40岁人群是防治重点对象。应加强对农村狂犬病预防知识的宣传, 提高动物狂犬病疫苗接种覆盖率, 保证人用狂犬病疫苗接种率, 推动自主知识产权的狂犬病治疗药物的研发可能是狂犬病未来防治的重要策略。

[关键词] 狂犬病; 流行病学; 特征; 防治策略

[中国图书资料分类号] R512.99; R181.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-8134(2020)06-0549-04

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2020.06.014

An epidemiological analysis of rabies in a hospital of Tianjin from 2012 to 2018

MIAO Jing, GUO Li-ying, LI Qiu-wei, WANG Li, WANG Jing, REN Wei, XU Dong, ZHAO Li-cong, JIA Jian-wei*

First Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Tianjin Second People's Hospital, 300192, China

*Corresponding author, Email: tingliziguo@126.com

[Abstract] **Objective** To understand the epidemiology and clinical characteristics of rabies and to explore the strategy of prevention and treatment of rabies. **Methods** The general data, exposure, clinical symptoms, blood routine test results and biochemical indicator data of 35 cases of rabies in a hospital of Tianjin from 2012 to 2018 were retrospectively collected and analyzed. **Results** Among the 35 patients, men were more than women. A higher incidence rate of rabies was observed at the age of over 40 years old, while children under 15 years old accounted for 5.71%. Among 35 rabies patients, 65.71% cases were from rural areas and 34.29% from cities. In addition, the wound located in the hands, Grade-3 exposure. No standardized wound treatment, and no injections of rabies vaccine or immunoglobulin were common pathogenic factors of rabies. The disease usually occurred in 23 patients within 6 months after infection, the median survival from the diagnosis to death was 3 days. The clinical manifestations of patients were mainly the fear of water, fear of wind, irritability and excitement. Auxiliary examination mainly showed that blood WBC and neutrophils were significantly increased, while AST, CK, CK-MB could be increased. Some cases may have mild renal damage. **Conclusions** Rabies is a sporadic and seasonal disease. Dogs are the main source of infection. Rural population and people over 40 years old are the key population for prevention and control. It's suggested to strengthen the propaganda of rabies prevention knowledge in rural areas, improve the coverage rate of animal rabies vaccine, ensure the coverage rate of rabies vaccine for human use, and promote the research and development of rabies treatment drugs with independent property rights, which may be important strategies for rabies prevention and control in the future.

[Key words] rabies; epidemiology; characteristic; prevention and treatment strategy

狂犬病是由狂犬病病毒(rabies virus, RABV)感染引起的一种致死性人兽共患的古老疾病, 其感染范围遍布150个地区和国家^[1]。据WHO统计数据显示, 亚洲和非洲的许多国家每年因狂犬病死亡约60 000人, 预计经济损失约60亿美元^[2]。目前该病仍然是严重的公共卫生问题之一。本研究通过对我院2012—2018年狂犬病患者流行病学、临床特征等进行分析, 以加深对狂犬病的认识, 增强对狂犬病的预防意识, 探讨狂犬病的防治策略。

1 对象与方法

1.1 对象 选取天津市第二人民医院2012—2018年被诊断为狂犬病患者共35例作为研究对象。病例诊断标准参考中华人民共和国卫生行业标准《狂犬病诊断标准》(WS281-2008)^[3]。

1.2 方法

1.2.1 基本信息收集 收集患者姓名、性别、年龄、地区分布、致伤动物、致伤部位及时间、发病情况、伤口处理、生存期、潜伏期、狂犬病疫苗和/或狂犬免疫球蛋白注射等情况。

1.2.2 实验室检查 采集患者入院后第1 d的WBC、中性粒细胞(neutrophils, N)、淋巴细胞(lymphocyte, L)、单核细胞(monocyte, M)、RBC、PLT、ALT、AST、TBIL、BUN、尿酸(uric

[基金项目] 国家中医药防治传染病重点实验室建设项目(201034)

[作者单位] 300192, 天津市第二人民医院中西医结合一科(苗静、郭丽颖、李秋伟、王丽、王静、任玮、贾建伟); 301617, 天津中医药大学研究生院(徐懂、赵立聪)

[通信作者] 贾建伟, E-mail: tingliziguo@126.com

acid, UA)、肌酐(creatinine, Cr)、CK、CK-MB的数据信息。

1.3 统计学处理 采用 Excel 进行数据整理,用描述性统计方法计算频数、率和构成比,运用 SPSS 21.0、GraphPad Prism 7.0 统计软件进行资料统计分析及绘图。

2 结果

2.1 性别及年龄分布 2012—2018 年我院共收治 35 例狂犬病患者,其中男 28 例,女 7 例,男女性别比为 4:1;年龄为(48.54±17.79)岁,>40 岁者 27 例(77.14%),15 岁以下儿童 2 例(5.71%)。

2.2 发病时间分布 2012—2014 年,我院收治的狂犬病患者数量呈上升趋势,2014 年后收治的狂犬病患者数量逐步下降,至 2018 年我院收治的狂犬病患者数为 0,见图 1。35 例狂犬病患者在 1—3 月发病的有 7 例,占 20.00%;在 4—6 月发病的有 9 例,占 22.86%;在 7—9 月发病的有 8 例,占 22.86%,在 10—12 月发病的有 12 例,占 34.28%。

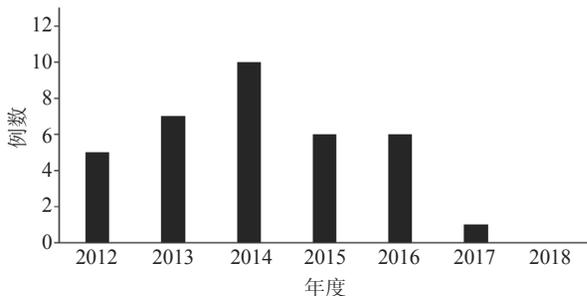


图 1 35 例狂犬病患者发病的时间分布特点
Figure 1 Characteristics of time distribution of rabies onset in 35 cases

2.3 地域分布 35 例狂犬病患者中,20 例来自天津市,13 例来自河北省,其他省 2 例。其中有 65.71% 患者来自农村。见表 1。

表 1 35 例狂犬病患者地域分布情况 [例 (%)]
Table 1 Regional distribution of rabies in 35 cases[cases(%)]

区域	城市	农村	合计
天津市	9(25.72)	11(31.43)	20(57.15)
河北省	3(8.57)	10(28.57)	13(37.14)
其他省	0(0)	2(5.71)	2(5.71)
合计	12(34.29)	23(65.71)	35(100)

2.4 暴露及疫苗接种情况 35 例狂犬病患者中,25 例有明确的狂犬病暴露史,伤口在头面部 3 例,手部 13 例,上肢 2 例,下肢 1 例,足部 2 例,仅有接触者 4 例;其中手部伤口占比最高,为 52.00%;1 级暴露 4 例,2 级暴露 2 例,3 级暴露

19 例,其中 3 级暴露占比最高,为 76.00%;4 例进行了清水伤口情况冲洗处理,1 例进行了肥皂水冲洗处理;传染源均为犬,且暴露后均未接受狂犬病疫苗及免疫球蛋白注射。

2.5 狂犬病患者的潜伏期及生存期 35 例狂犬病患者中,采集到潜伏期及生存期数据的共 23 例。23 例患者的中位潜伏期为 50 d,以 6 个月内发病多见,最长的潜伏时间 6 年,最短 4 d。采用 Kaplan-Meier 函数绘制生存曲线,23 例患者发病后的中位生存期为 3 d,最长为 7 d,见图 2。

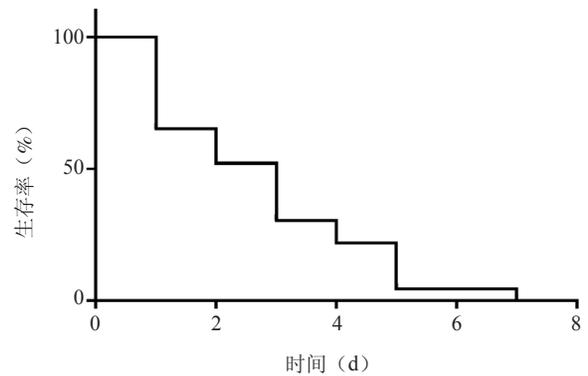


图 2 23 例狂犬病患者的生存曲线
Figure 2 Survival curve of rabies in 23 cases

2.6 临床特征 35 例患者中,狂躁型狂犬病 34 例(97.14%),仅 1 例(2.85%)为麻痹型狂犬病。临床表现以恐水怕风、烦躁兴奋为主。至我院确诊时仅有 3 例(8.57%)处于疾病的前期。见表 2。

表 2 35 例狂犬病患者的临床特征分析
Table 2 Analysis of clinical characteristics of rabies in 35 cases

临床症状	例数 (%)	临床症状	例数 (%)
恐水怕风	34(97.14)	幻觉	8(22.86)
烦躁兴奋	30(85.71)	多汗	7(20.00)
间断痉挛发作	21(60.00)	肢体麻木	6(17.14)
咽部窒息感	10(28.57)	发热	3(8.57)
流涎	9(25.71)	恶心	3(8.57)
失眠	9(25.71)	攻击行为	3(8.57)

2.7 实验室检查结果 收集到完整血常规、生化指标相关数据的患者 25 例。15 例(60.00%)患者 WBC 升高,19 例(76.00%)患者 N 升高,16 例(64.00%)患者 M 升高,仅 1 例(4.00%)患者 PLT 升高。11 例(44.00%)患者 AST 升高,4 例(16.00%)患者 BUN 升高,7 例(28.00%)患者 Cr 升高,13 例(52.00%)患者 CK 升高,11 例(44.00%)患者 CK-MB 升高。见表 3。

2.8 治疗及预后 所有患者均予以对症治疗为主,包括:减少刺激,加强监护,必要时给予镇静剂。

表3 25例患者实验室检查结果分析
Table 3 Analysis of laboratory examination results in 25 cases

指标	检查结果
WBC($\times 10^9/L$)	12.60(3.00 ~ 28.41)
N($\times 10^9/L$)	2.32(11.24 ~ 80.40)
M($\times 10^9/L$)	0.15(0.75 ~ 3.44)
L($\times 10^9/L$)	0.25(0.99 ~ 6.20)
RBC($\times 10^{12}/L$)	3.15(4.78 ~ 5.41)
PLT($\times 10^9/L$)	49.00(231.00 ~ 364.00)
ALT(U/L)	5.00(23.00 ~ 86.00)
AST(U/L)	13.00(54.00 ~ 190.00)
TBIL($\mu\text{mol/L}$)	8.00(20.60 ~ 44.30)
BUN(mol/L)	1.90(6.30 ~ 16.50)
UA($\mu\text{mol/L}$)	49.00(206.00 ~ 593.00)
Cr($\mu\text{mol/L}$)	32.90(66.00 ~ 288.00)
CK(U/L)	39.00(568.00 ~ 11 250.00)
CK-MB(U/L)	11.00(21.90 ~ 386.00)

35例患者均死亡，其中13例于医院死亡，22例自动出院，经电话随访证实回家后1~2d内死亡。

3 讨论

据国家统计局数据报告显示，我国狂犬病的发病率呈逐渐下降趋势，截至2017年狂犬病发病率降至0.04/10万^[4]。但我国仍是全球报告狂犬病病例数仅次于印度的国家，且近年来疫情波及范围逐步扩大，局部地区疫情再现^[5]。目前狂犬病的病死率几乎100%，无有效的治疗措施，是严重威胁人类健康的疾病^[6]。因此，掌握狂犬病临床特点对防治该病具有重要意义。

本研究分析了我院6年来收治的35例狂犬病患者的流行病学及临床特征。结果表明，男性狂犬病患者多于女性，性别比为4:1，高于2016年我国一项狂犬病流行病学调查的2.4:1^[5]；且年龄>40岁者高发，15岁以下儿童占5.71%，低于WHO报道的40.00%^[7]。此外，本研究显示狂犬病的发病数自2014年后逐年下降，可能与宠物及暴露人群的疫苗接种率提高有关；好发时间为10—12月，不同于既往报道的春秋季节^[8]。且本研究中狂犬病患者源自农村的占65.71%，高于城市，低于WHO报道的约80%^[7]。有明确的狂犬病暴露史的25例发病患者中，传染源均为犬，伤口在手部的比例最高，3级暴露患者比例最高，均未进行规范性的伤口处理，未行狂犬病疫苗及免疫球蛋白注射。由此可见，犬所致的手部3级暴露是高危因素，应充分引起重视；及时规范地行狂犬病疫苗及免疫球蛋白注射是有效预防狂犬病的方式。

全球99%以上的狂犬病是因犬咬伤或抓伤引起^[9]，在我国约占95%^[10]。而本研究中明确狂犬病暴露史的均为犬。可见在狂犬病的防控上需要

重点监控犬的狂犬病发病情况。犬的疫苗覆盖率、犬的密度和出生率是干预狂犬病传播的关键因素，犬接种疫苗是控制狂犬病的有效途径^[11]。我国的狂犬病研究专家认为：近年狂犬病的病例数下降主要和犬的数量减少有关，并不是由于大规模的犬狂犬病疫苗注射带来的受益^[12]。因此，我国对狂犬病的预防应从人群暴露后预防转为犬接种疫苗的预防策略。有文献报道每年犬的疫苗覆盖率达到70%，就可以有效的减少狂犬病的发病^[11]。同时还需要加强狂犬病暴露后的预防，主要措施有：①立即彻底冲洗、清洁伤口；②及时接种人用狂犬病疫苗；③必要时在伤口及周围注射狂犬病免疫球蛋白。本研究中农村及>40岁的狂犬病患者比例高，可能与其对相关了解度不高，暴露后的正确处理率、狂犬病疫苗的全程接种率低有关^[13-15]。有研究收集并分析了2017年我国6个省、自治区（湖南省、广西壮族自治区、安徽省、贵州省、江苏省和山东省）监测点数据资料，结果显示狂犬病暴露后未进行及自行处理伤口的比例为32.75%，未全程接种疫苗的比例为23.16%^[16]。就诊的便捷性、就诊次数和费用影响了暴露后人群的就诊率及全程接种率^[17]。WHO狂犬病专家磋商会第3版报告中指出皮内注射（intradermal injection, ID）已被证实可在狂犬病暴露后免疫预防中的免疫原性和有效性，首次推荐ID方式用于人用狂犬疫苗的接种，认为ID方式可以节约成本，与肌肉注射方式相比至少节约25%的疫苗用量；还可以缩短暴露后预防的疫苗接种的持续时间和疫苗剂量，更易被人群接受^[1]。因此，普及狂犬病知识，推广ID方式进行暴露后预防可能是降低农村及>40岁的人群狂犬病发病率的有效方案。

本研究中狂犬病患者多在6个月内发病，但最长潜伏期可达6年之久；23例患者从确诊到死亡的中位生存期3d；临床以恐水怕风、烦躁兴奋为主要临床表现；辅助检查以WBC、N明显升高为主，伴有轻微的M升高，AST、CK、CM-MB可出现升高，部分可以出现轻微的肾损害。临床上患者来院就诊时只有极少患者处于疾病前期，大多数患者已进展为兴奋期或麻痹期。所以，期待研发出有效治疗狂犬病的药物。法匹拉韦、干扰素、索拉非尼、capase-1抑制剂、TNF- α 抑制剂均在体内或细胞实验中显示了良好的抗RABV效果^[18]。同时治疗性疫苗的发展也非常迅速^[19]，如VHH克服了普通疫苗不能通过血脑屏障的缺点，可能具有潜在的治疗狂犬病的价值^[20]。目前不论是抗RABV药物还是治疗性疫苗多处于研发阶段，缺少有价值的临床研究数据，有待进一步开发。

近年来对 RABV 致病机理的研究逐渐深入。已证实 RABV 通过与机体中 RABV 受体如烟碱型乙酰胆碱受体、神经细胞黏附分子、低亲和力的神经营养因子 p75, 以及被我国科学家首次发现代谢型谷氨酸受体 2 等结合, 进一步侵犯神经^[21-22]。以此为靶点, 研发高效的药物, 未来可能提高狂犬病的治愈率。

WHO 的全球行动计划: 到 2030 年消除人类因狂犬病致死。我国要完成这一目标, 首先应提高动物狂犬病疫苗接种的覆盖率, 保证低收入群体的人用狂犬病疫苗接种率, 同时加强狂犬病知识宣传, 推动自主知识产权的狂犬病治疗药物的研发。

【参考文献】

- [1] World Health Organization. WHO expert consultation on rabies: third report[EB/OL]. [2020-04-11]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/272364>.
- [2] World Health Organization/Department of Control of Neglected Tropical Diseases. Driving progress towards rabies elimination: results of Gavi's learning agenda on rabies and new WHO position on rabies immunization [R]. Kathmandu Nepal: World Health Organization, 2018.
- [3] 中华人民共和国卫生部. WS281-2008 狂犬病诊断标准 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008:1-11.
- [4] 中华人民共和国国家统计局. 甲乙类法定报告传染病发病率 [EB/OL]. [2020-04-11]. <http://data.stats.gov.cn/easyquery.htm?cn=C01&zb=A000F02&sj=2018, 2019-10-25>.
- [5] Zhou H, Vong S, Liu K, *et al.* Human rabies in China, 1960-2014: a descriptive epidemiological study [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2016, 10(8). DOI: 10.1371/journal.pntd.0004874.
- [6] 张永振. 防控狂犬病, 中国须建立长效机制 [J]. *传染病信息*, 2007, 20(1):11-14.
- [7] Minghui R, Stone M, Semedo MH, *et al.* New global strategic plan to eliminate dog-mediated rabies by 2030 [J]. *Lancet Global Health*, 2018, 6(8). DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30302-4.
- [8] 张燕, 幸奠国. 重庆市 2007 ~ 2011 年突发公共卫生事件分布特征和处置情况分析 [J]. *重庆医学*, 2013, 42(11):1259-1262.
- [9] World Health Organization. WHO expert consultation on rabies [EB/OL]. [2019-06-15]. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272364/9789241210218?eng.pdf?ua=1>.
- [10] 王力华, 唐青, 梁国栋. 野生动物在狂犬病流行病学中的作用 [J]. *中国动物检疫*, 2014, 31(6):39-42.
- [11] Rattanavipapong W, Thavorncharoensap M, Youngkong S, *et al.* The impact of transmission dynamics of rabies control: systematic review [J]. *Vaccine*, 2019, 37(Suppl 1):S154-S165.
- [12] 周航, 满腾飞, 李群, 等. 2009 年中国狂犬病监测分析 [J]. *疾病监测*, 2010, 25(12):934-937, 957.
- [13] 夏菁, 陈冬娥, 李阳, 等. 农民狂犬病相关知识态度调查 [J]. *现代预防医学*, 2009, 36(17):3292-3293.
- [14] 蒋晓兰, 鲁斌, 余丹. 成都市武侯区居民狂犬病 KAP 现状及影响因素分析 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2011, 15(8):730-732.
- [15] 吴慧, 陈春华, 李浩, 等. 北京市 478 人犬伤者对狂犬病的知识、态度和行为 [J]. *中国人兽共患病学报*, 2009, 25(12):1210-1214.
- [16] 刘佳佳, 朵林, 陶晓燕, 等. 中国 2017 年狂犬病流行特征分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2019, 40(5):526-530.
- [17] Beyene TJ, Mourits MCM, Revie CW, *et al.* Determinants of health seeking behaviour following rabies exposure in Ethiopia [J]. *Zoonoses Public Health*, 2018, 65(4):443-453.
- [18] 宋美华, 冯亮, 陈志海. 抗病毒治疗是狂犬病救治成功的希望 [J]. *国际病毒学杂志*, 2018, 25(4):217-219.
- [19] 翟珑山, 严家新. 人类狂犬病治疗的现状和将来 [J]. *国际生物制品学杂志*, 2014, 37(1):49-51.
- [20] Sanne T, Francart Aurélie, Heidi R, *et al.* Post-exposure treatment with anti-rabies VHH and vaccine significantly improves protection of mice from lethal rabies infection [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2016, 10(8):e0004902.
- [21] Wang JL, Wang ZL, Liu RQ, *et al.* Metabotropic glutamate receptor subtype 2 is a cellular receptor for rabies virus [J]. *PLoS Pathog*, 2018, 14(7):1-21.
- [22] 张旭, 纪森林, 赵雯, 等. 狂犬病病毒致病机制的最新研究进展 [J]. *中国兽医科学*, 2018, 48(3):295-304.

(2020-05-06 收稿 2020-10-31 修回)

(本文编辑 闫晶晶)