

## “攻击性”在犬类狂犬病监测和临床诊断中的作用与价值评估

章域震, 杨卫红, 张海林, 冯云, 潘虹, 杨丽芬, 王娟, 张云智

**摘要:**目的 评估“攻击性”作为犬类狂犬病典型症状在监测和临床诊断中的作用与意义。方法 2011—2017年,从云南省收集到可疑狂犬病犬脑组织标本239份,使用DFA检验。将攻击性定义为咬人和动物总数 $\geq 2$ ,并按可疑犬咬人和动物数,将可疑病犬分为“0”,“1”,“2”,“3”和“ $\geq 4$ ”共5类。结果 239只可疑犬,总阳性率为64.02%;当咬人和动物数=0,1,2,3和 $\geq 4$ 时,可疑犬阳性率分别为21.57%、61.76%、73.34%、77.50%和88.37%。当咬人和动物数 $\geq 2$ 时,阳性率为78.57%。统计学分析显示:“1”类可疑犬阳性率与“2”和“3”类无统计学差异。结论 本研究结果支持WHO关于“攻击性”定义示例说明(咬两人或更多人或者动物和/或无生命物体),并为犬伤风险评估提供了参考数据。本研究建议未来犬类狂犬病监测项目的策划者和实施者在采用WHO目前关于“攻击性”的定义时,并关注咬人或动物数=1的可疑犬,如肇事犬死亡或逃逸,应深入调查其是否有吞食或咬或攻击异物(如石头、木块、移动车辆等)等异常行为。

**关键词:** 狂犬病;攻击性;疑似病犬;监测;临床诊断

中图分类号:R512.99

文献标识码:B

文章编号:1002-2694(2019)08-0774-05

## Role of aggression as a typical sign of canine rabies in clinical diagnosis and in surveillance or monitoring of rabies-suspected dogs

ZHANG Yu-zhen, YANG Wei-hong, ZHANG Hai-lin, FENG Yun,

PAN Hong, YANG Li-fen, WANG Juan, ZHANG Yun-zhi

(Yunnan Institute of Endemic Diseases Control and Prevention, Dali 671000, China)

**Abstract:** This study aims to evaluate the role of aggressive dogs in surveillance or monitoring of rabies-suspected dogs. During 2011–2017, 239 brain tissue samples of rabies-suspected dogs were collected in Yunnan Province and examined by direct immunofluorescence assay (DFA). Aggressive dogs were defined as those that had bitten two or more people or/and animals. According to the number of the subjects each of the rabies-suspected dogs had inflicted, the implicated dogs were divided into 5 cohorts, i.e. 0, 1, 2, 3 and  $\geq 4$ . The positive rates for these cohorts were 21.57%, 61.76%, 73.34%, 77.50% and 88.37%, respectively. For the dogs with aggression as defined in this study, positive rate was 78.57%. However, statistical analysis showed that there was no significant difference between the cohort 1 and 2 or 3. This study supports the exemplificative definition of aggression by WHO, that is, to classify the dogs biting two or more people or animals and/or inanimate objects as “suspected case”. This study provided quantified data for risk assessment of patients bitten by dogs. For the planners and implementers of canine rabies surveillance or monitoring, especially in China.

**Keywords:** rabies; aggression; rabies-suspected dogs; canine rabies surveillance; clinical signs

Funded by the Academician Xu Jian-guo Work Station (No.2018IC155)

Correspondence author: Yang Wei-hong, Email: yangwh0604@163.com

徐建国院士工作站(No.2018IC155)

通讯作者:杨卫红,Email: yangwh0604@163.com;

ORCID: 0000-0003-2348-7504

作者单位:云南省地方病防治所,大理 671000

泰国的一项关于可疑狂犬病犬的研究曾发现:在包括行为改变、攻击性、咽麻痹、躯体麻痹、厌食、情绪低落和亢奋等症状中,具有“攻击性”(aggression)的可疑犬在阳性率(89.2%, 887/994)和总确

诊病例数的占比(57.87%, 842/1455)上,均展现出不凡的优势<sup>[1]</sup>。对于匮乏犬类狂犬病监测和监控的中国来说,这项研究无疑是一个可借鉴的范例。不过,它对“攻击性”的定义却难以为其它国家或地区全盘复制。这是因为泰国是一个佛教国家,憎恶杀生;当发生家犬咬人或主人注意到家犬有异常行为时,人们会主动送至研究院所设立的机构进行兽医学评估,这就使得可疑病犬的笼禁和临床症状的近距离观察成为可能<sup>[1-3]</sup>。于是,在其“攻击性”定义里,包括了咬笼子、牙齿崩坏(不知疼痛)等细节描述<sup>[1, 4]</sup>。

尽管如此,在中国,犬类狂犬病监测和监控方式也在不断被探索。浙江省和云南省楚雄州在一犬伤多人事件调查中,曾获得几乎同样高的阳性率(85.00%, 34/40 和 89.19%, 66/74)<sup>[5-6]</sup>。此外,还有很多此类事件零散或集中发生的报告<sup>[7-9]</sup>。这似乎预示着一一种符合中国国情的犬类狂犬病监测方式正在形成。

从 2011 年至 2017 年,本实验室从云南省各地疾控中心收集到的可疑犬标本逐年累积,在每一只犬都有经流行病学调查获知咬人和动物数的基础上,“攻击性”与狂犬病的关系,以及其在监测和临床诊断中的作用和价值就有了进一步评估的可能。

## 1 材料与方 法

**1.1 犬脑标本** 2011 年 9 月至 2017 年 12 月,从云南省 12 个市(州)累计接收犬脑组织样本 239 份,使用冰盒 4 °C 保存和运输。

### 1.2 定义和分类

**1.2.1 定义** “攻击性”指的是咬人和动物总数  $\geq 2$ 。

**1.2.2 样本分类** 根据送检单位呈交的报告和采样人的记录,按咬人和动物总数,可疑犬被分 5 类:

- 0: 未咬伤人或其它动物;
- 1: 咬伤人 1;
- 2: 咬伤人和其它动物总数为 2;
- 3: 咬伤人和其它动物总数为 3;
- $\geq 4$ : 咬伤人和其它动物总数  $\geq 4$ 。

咬伤的其它动物包括牛、羊、鸡和鹅。可疑犬最高咬伤的人数为 22 人。

**1.3 直接免疫荧光试验(DFA)** 取犬脑组织均匀涂印在载玻片上,吹干;取冷丙酮(4 °C)固定 10 min,吹干;将稀释好的狂犬病毒荧光抗体滴加在抗原片上,湿盒 37 °C 30 min;90%甘油封片;荧光显微镜观察结果。镜下出现绿色荧光为阳性,无荧光

为阴性<sup>[10]</sup>。

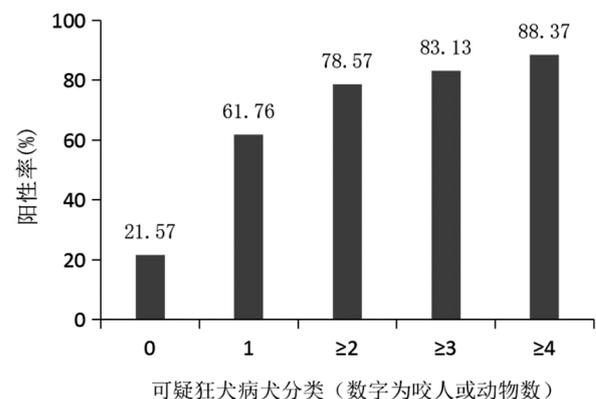
**1.4 现场流行病学调查** 可疑犬的发现主要有 3 个渠道:犬伤门诊、乡村卫生院及公职人员的举报和当地居民的咨询。大部分犬只在现场调查介入时,已死亡(如被村民扑杀)。咬伤人和动物数的信息经对当事人和目击者调查获取。疾病预防控制中心调查者上报伤者人数及其信息,并督促犬伤者(尤其是为“攻击性”定义中的可疑犬所伤)规范进行暴露后预防免疫。

**1.5 数据收集** 云南省 2008—2017 年人狂犬病报告病例数来自于传染病报告信息管理系统。

**1.6 数据处理** 使用 SPSS 19.0 软件,用  $\chi^2$  检验不同分类之间的差异, $P < 0.05$  差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 DFA 检测** 239 份犬脑组织样本的检测结果见表 1。239 只可疑犬,153 只确诊为阳性,阳性率 64.02%。随着咬伤动物和人总数的增加,阳性率增加;但“1”与“2”和“3”之间无统计学差异( $\chi^2_{1,2} = 1.429$ ,  $P = 0.232$  和  $\chi^2_{1,3} = 2.178$ ,  $P = 0.140$ )。未咬伤人和动物的可疑犬,阳性率 21.57%;咬伤人/动物数  $\geq 4$  时,阳性率 88.37%。按“攻击性”定义,咬伤人和动物总数  $\geq 2$  的可疑犬阳性率 78.57%(121/154)(图 1),中位暴露者人数为 3。



$P < 0.05$ , 有统计学差异

图 1 咬人和动物  $\geq 2$  攻击性可疑狂犬病犬与其它分类的阳性率比较

Fig.1 Positive rate of aggressive dogs defined in this study in comparison with other cohorts

此外,在表 1 中,我们另外设立以加粗字体标注的分栏。239 只可疑犬中,有 3 只咬伤人/动物数为 5 人,DFA 和 PCR 检测结果均为阴性。其次,计有 27 只犬咬伤人/动物数  $> 5$ ,所有样本均为阳性。凡咬伤人头面部者,不论其分类,8 只可疑犬均为阳性。

表 1 239 只狂犬病可疑犬脑组织样本 DFA 结果

Tab.1 DFA results of the brain tissues of 239 rabies-suspected dogs

	狂犬病可疑犬的分类(按咬人和动物数)							
	0	1	2	3	≥4	总计	5	>5
样本数	51	34	71	40	43	239	3	27
阳性数	11	21	52	31	38	153	0	27
阳性率	21.57%	61.76%	73.34%	77.50%	88.37%	64.02%	0	100%

2.2 现场流行病学调查 对 3 只咬人数为 5 的可疑犬进行了追溯调查,其中 2 只为哺乳期母犬,1 只为紧邻学校建筑工地看护犬,被咬者为进入工地的小学生。护崽和看家护院是它们表现出异常攻击行为的原因。

2.3 季节分布 实验室确诊 153 份样为阳性,153 只狂犬病犬咬人时间的季节分布如图 2 所示。除此之外,图 2 还显示了云南省 2008—2017 年间人狂犬病报告病例的季节分布。狂犬病病犬的检出高峰在 3—5 月,人类病例发病高峰在 6—8 月。峰值间隔期为 3 个月。

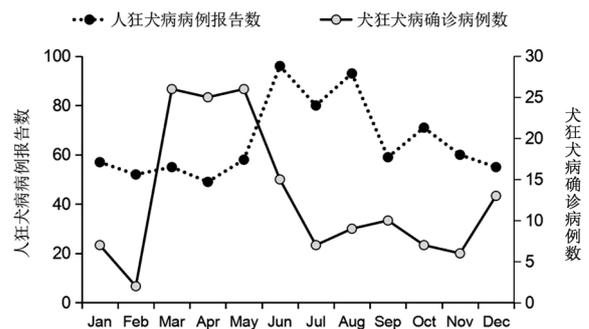


图 2 DFA 检测阳性犬和 2008—2017 年云南省人狂犬病的季节分布

Fig.2 Seasonal distributions of the dogs tested positive by DFA and reported human cases in Yunnan Province

表 2 国外监测和研究文献中关于“攻击性”可疑狂犬病犬实验室检测结果

Tab.2 Summary of the results of aggressive dogs lab-tested for rabies in overseas and domestic researches

研究 (参考文献)	可疑犬定义	样本 数量	阳性率 (%)	咬人和动物 中位数或平均数	地点	样本 采集时间	实验方法
[1]	咬笼子、吞食异物、牙齿崩坏或主动地试图扑咬*	944	89.20	不详	泰国南部	1994—2008	DFA
[6]	一犬伤多人(55 起)	40	85	4#	浙江	2011—2013	DFA
[11]	一犬伤多人(49 起)	29	72.41	8#	湖南	2013—2017	RT-PCR##
[5]	一犬伤多人(156 起)	74	89.19	3.52#	云南楚雄	2011—2014	DFA
[9]	一犬伤多人(83 起)	18	77.78	2.62#	贵州独山	2008—2013	RT-PCR##
本研究	咬人和动物数≥2	154	78.57	3	云南	2011—2017	DFA
[12]**	Aggression***	52	62	不详	肯尼亚	1992—1993	FAT###
[13]	Aggression***	51	73	不详	海地	2013—2014	DFA
[14]	Aggression***	269	77	不详	巴西	1993—1997	FAT 和小鼠接种
[15]	主动的咬	39	64	不详	泰国	2002—2008	FAT
[16]	主动的咬	81	14.08	不详	柬埔寨	1998—2007	DFA

\* 原文为:Aggression referred to animals seen chewing the wire of their cages, swallowing foreign objects, breaking their teeth, or attempting to bite without provocation.<sup>[1]</sup> \*\* 该研究中,漫无目的的游走(67%, 32/48)、拖涎(65%, 37/57)和眼睛充血(63%, 5/8)阳性率要略高于攻击性。\*\*\* 未具体定义。# 平均数由所有“一犬伤多人”事件计算得出。## RT-PCR 方法并不是狂犬病实验室检测的“金标准”;苛刻、繁琐的步骤和过高的灵敏度使它出现假阳和假阴的可能性较大,尤其当实验员未牢靠掌握 RT-PCR 的时候<sup>[17]</sup>。WHO 因此不建议用 RT-PCR 作为可疑犬的实验室判断标准。### FAT 是 DFA 的不同表述。

### 3 讨 论

在国内外的文献中,按咬人犬和动物数对“攻击性”进行强弱分类,未见前例。实际上,在有关“攻击性”的研究文献中,“攻击性”很少被客观、明确地规定<sup>[1, 5-6, 11-16]</sup>,它的含义要么直接用 aggression 来泛泛定义,要么通过 unprovoked bite 来泛泛说明(表 2,并参见<sup>[12]</sup>);换句话说,并没有一个客观的标准。因此,若在不同研究之间对“攻击性”与狂犬病的关系进行量化比较评估时,会遇到一个障碍:样本的同质性。另一个障碍是检验方法的差异。就这两个障碍而言,与本研究最为接近的是浙江省<sup>[6]</sup>,其中位暴露者人数为 4,阳性率 85.00%,与我们的结果较吻合:图 1 显示 $\geq 3$  和 $\geq 4$  的可疑犬分类,阳性率分别为 83.13%和 88.37%。以往我们云南省楚雄州的分析报告中阳性率要略高些(89.19%)。

2018 年,新发布的 WHO《狂犬病专家咨询报告》将出现下列任一症状的动物定义为狂犬病“疑似病例”(suspected case):过度流涎、麻痹、攻击性、嗜眠、吠声异常和夜行动物白天活动;并对攻击性(unprovoked abnormal aggression)作了特别的示例说明:咬两人或更多人或者动物和/或无生命物体<sup>[17]</sup>。就我们所知,这是 WHO 首次对“攻击性”作出明确示例。本研究显示,当咬人和动物总数 $\geq 2$  时,疑似病例阳性率为 78.57%(121/154)。这一结果给 WHO 关于“攻击性”的示例提供了数据支持。

WHO 的示例为今后“攻击性”的研究提供了一个可资比较的“客观标准”。这意味本文的结果(即咬人和动物数所反映出的阳性率)会作为一个有价值的参考数据,在未来被其它研究加以论证或修正。在这里,所谓“修正”,是因为我们假定在不同疫区阳性率可能会存在明显差异。而所谓“论证”,是这种差异可能并不明显。另一方面,从监测意义上说,咬人和动物数=2 和 $\geq 2$  的咬人犬的高阳性率论证了,本文攻击性定义可为监测活动提供精简、实用、操作性强的指标<sup>[18]</sup>,有助于从分散而又数量庞大的犬群中快速甄别监测对象。从近些年国内以“一犬伤多人”为特征的监测模式所形成的研究报告来看(表 2),这种模式很可能成为打开中国犬类狂犬病监测的“一扇窗”或“一道门”,通过它,犬间狂犬病的流行态势能够得以窥见。

平常的犬咬人事件,咬人犬患狂犬病的概率极低<sup>[17]</sup>,但本研究中,“1”类的咬人犬阳性率高达 61.76%,与“2”类和“3”类无统计学显著差异。对此,解释如下:①与平常的咬人犬不同,本研究的对象是监测中的狂犬病可疑病犬。即,“1”分类中的一些犬除

表现出“咬”这一袭击行为外,也呈现如 WHO“疑似病例”规定的其它症状,如行为异常、过度流涎、吠声异常等。②我们未能将 WHO 定义中“咬无生命物体”(inanimate objects)<sup>[17]</sup> 纳入到自身定义中。在现场流行病学调查过程中,调查者可能从当事人或目击者那里获悉可疑犬有咬“无生命物体”的行为,但记录并上报并不在要求范围内。这可能导致具较强攻击性的可疑犬被“错误”归置到分类“1”中。③毫无来由的(unprovoked)咬或袭击也是 WHO 和其它文献界定“攻击性”的条件之一,并可能产生较高的阳性率<sup>[15]</sup>。

不论如何,可能的“错误”归置和其它具体症状和特征记录的忽略不会影响本文数据对 WHO“攻击性”示例的支持,但其所透露出的本研究在“定义”上的局限性,必须加以改进和纠正。我们建议,在未来国内或国内任何疫区采用“攻击性”开展犬类狂犬病监测和甄别可疑犬时,“攻击性”的定义应参照 WHO,并加注:当咬人或动物数=1 时,如肇事犬死亡或逃逸,应从当事人或目击者那里仔细核查其是否有吞食或咬或攻击异物(如石头、木块、移动车辆等)等异常行为<sup>[17]</sup>,从而确认其攻击性强弱。

将“攻击性”作为孤立因素考虑时,护崽的母犬,看家护院的恶犬因本能而产生的强攻击性,容易引起误判和误杀;尤其是哺乳期的母犬,人的主观很难判断攻击是 WHO 定义中的“毫无来由”(unprovoked)和“异常”(abnormal)<sup>[15]</sup>。例如本文表 1 中列出的咬人和动物总数=5 的 3 只强攻击性“可疑犬”,经实验室检测确诊为阴性。这一结果提示,无论如何定义“攻击性”,它始终是作为一个“协变量”(covariate)来发挥诊断作用<sup>[1]</sup>。在 19 世纪的欧洲,一只咬人的可疑犬的临床判定,还需要剖腹,探查胃中是否有石头、稻草等“异食”(动物狂犬病的经典症状之一)杂物<sup>[19]</sup>;也就是说,通过“协变量”的叠加来提高临床诊断的可靠性。这种方法,在 21 世纪,仍然沿用<sup>[2]</sup>。

本文的结果(表 1 和图 1)作为最直观的参考数据,适用于犬伤患者的风险评估。面对患者(包括被猫咬伤<sup>[17]</sup>)的咨询,犬伤门诊医生的询问应包括:该动物①是否咬伤他人或其它动物或无生命物体? ②是否有其它异常表现? ③是否被控制或已逃逸? 若存在前两项询问中的一项则预示高风险;除规范的伤口处理和疫苗接种外,昂贵的狂犬病人免疫球蛋白应当极力推荐。第 3 项询问则关系到及时的医学干预,如控制咬人犬、观察其健康状况等,从而及早发现犬间疫情,预警人间疫情<sup>[17]</sup>。

狂犬病是一种由兽及人的人兽共患病;人是终末宿主,潜伏期一般 2~3 个月<sup>[16]</sup>;人狂犬病报告病例的峰值因此会滞后于监测中狂犬病病犬病例数的峰值<sup>[20]</sup>。图 2 显示滞后时间为 3 个月;犬狂犬病的峰值从 3 月持续至 5 月,提示在云南省大规模犬类疫苗接种的最佳时间为每年 1—2 月。需补充说明的是,云南省地域广阔,气候、生境、海拔极其复杂多样,这很可能是一个“见林不见树”的推断。在泰国,犬群大规模免疫一般安排在犬繁殖季节前<sup>[21]</sup>。

(致谢:特别鸣谢云南省各县(州、市)CDC 送检的标本和认真细致的现场调查工作。)

**利益冲突:**无

**本文引用格式:**章域震,杨卫红,张海林,等.“攻击性”在犬类狂犬病监测和临床诊断中的作用与价值评估[J]. 中国人兽共患病学报, 2019, 35(8): 774-778. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2694.2019.00.143

#### 参考文献:

- [1] Thiptara A, Atwill ER, Kongkaew W, et al. Epidemiologic trends of rabies in domestic animals in Southern Thailand, 1994—2008[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2011, 85(1): 138-145. DOI: 10.4269/ajtmh.2011.10-0535
- [2] Tepsumethanon V, Wilde H, Meslin FX. Six criteria for rabies diagnosis in living dogs[J]. *J Med Assoc Thai*, 2005, 88(3): 419-422.
- [3] Tepsumethanon V, Lumlertdacha B, Mitmoonpitak C, et al. Survival of naturally infected rabid dogs and cats[J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39: 278-280. DOI: 10.1086/421556
- [4] Jackson AC, Wunner WH. Rabies[M]. London: Elsevier, 2001.
- [5] 胡秋凌,胡海梅,章域震,等.楚雄州一犬伤多人事件监测系统分析[J]. *医学动物防制*, 2016, 32(9): 1005-1007.
- [6] 任江萍,王玮,王欣莹,等.浙江省 2011—2013 年一犬伤多人事件调查分析[J]. *中国媒介生物学及控制杂志*, 2015, 26(2): 168-171. DOI: 10.11853/j.issn.1003.4692.2015.02.015
- [7] 陆朝国,杨金芝,李学,等.贵阳市 15 起一犬伤多人事件调查[J]. *现代预防医学*, 2009, 36(23): 4569-4570. DOI: 10.3969/j.issn.1000-744X.2007.05.046
- [8] 李幸乐,李凤丽,周瑞清,等.一起一犬伤 13 人狂犬病暴露事件的综合处置及效果评价[J]. *河南预防医学杂志*, 2017, 28(1): 4-7.
- [9] 伍红亚,孙德伦.独山县狂犬病防治一犬伤多人事件流行病学调查效益分析[J]. *临床心身病杂志*, 2015, 21: 328.
- [10] Meslin FX, Kaplan MM, Koprowski H, editors. Laboratory techniques in rabies[M]. 4th Ed. Geneva: World Health Organization; 1996: 9-27.
- [11] 杨浩,邓志红,孙倩莱,等.2013—2017 年湖南省一犬伤多人事件分析[J]. *热带病与寄生虫学*, 2018, 16(2): 86-89. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2302.2018.02.007
- [12] Kitale PM, McDermott JJ, Kyule MN, et al. Community-based active surveillance for rabies in Machakos District, Kenya[J]. *Prev Vet Med*, 2000, 44(1/2): 73-85.
- [13] Wallace RM, Reses H, Franka R, et al. Establishment of a canine rabies burden in Haiti through the implementation of a novel surveillance program[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2015, 9(11): e0004245. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004245
- [14] da Silva LH, Bissoto CE, Delbem AC et al. Canine rabies epidemiology in Araçatuba and neighborhood, northwestern São Paulo State-Brazil[J]. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2004, 37: 139-142. DOI: 10.1590/S0037-86822004000200005
- [15] Siwasontiwat D, Lumlertdacha B, Polsuwan C, et al. Rabies: Is provocation of the biting dog relevant for risk assessment? [J]. *Transact Royal Soc Trop Hyg*, 1992, 86: 433. DOI: 10.1016/0035-9203(92)90262-B
- [16] Ly S, Buchy P, Heng NY, et al. Rabies situation in Cambodia [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2009, 3(9): e511. DOI: 10.1371/journal.pntd.0000511
- [17] World Health Organization. WHO expert consultation on rabies: third report[M]. Geneva: WHO Press, 2018: 7-8.
- [18] Casey C, Vellozzi C, Mootrey GT, et al. Surveillance guidelines for smallpox vaccine (vaccinia) adverse reactions [J]. *MMWR Recomm Rep*, 2006, 55(RR-1): 1-16.
- [19] Rupprecht CE. A tale of two worlds: public health management decisions in human rabies prevention[J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39: 281-283. DOI: 10.1086/421563
- [20] Yao HW, Yang Y, Liu K, et al. The spatiotemporal expansion of human rabies and its probable explanation in mainland China, 2004—2013 [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2015, 9(2): e0003502. DOI: 10.1371/journal.pntd.0003502
- [21] Mitmoonpitak C, Tepsumethanon V, Wilde H. Rabies in Thailand [J]. *Epidemiol Infect*, 1998, 120: 165-169. DOI: 10.1017/S0950268897008601

收稿日期:2019-01-03 编辑:林丹