

Sci, 2001, 18, 98(26): 15044-15049.

收稿日期: 2008-03-28

[18] Takano T, Ito Y, Matsuzuka F, et al. Expression of oncofetal fibronectin mRNA in thyroid anaplastic carcinoma[J]. Jpn J Clin Oncol, 2007, 37(9): 647-651.

作者简介: 苏东玮(1981-), 男, 浙江上虞人, 硕士, 医师、助教。研究方向: 甲状腺癌、乳腺癌的诊断与治疗。

犬伤处置观念的转变

李 静 综述, 余光开 审校(泸州医学院附属医院感染科, 四川 泸州 646000)

Change of the Disposal Concept of Injury Caused by Dog

LI Jing (Department of Infection, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000)

Abstract: Rabies is a kind of zoonosis caused by rabies virus. Mainly through the bite of crazy animal, rabies virus in the saliva invades the body and causes infection through the damaged skin. Once the symptoms appear after people are bitten, almost 100% of them will die. In recent years, the incidence of rabies in China tends to increase, and the disposal of bite wounds is closely related to the incidence, so clinicians should grasp the correct disposal principles of the wounds. The research progress in the pathogenesis and immune-evading response of rabies virus, the principles of site treatment of wounds and the prevention of rabies under special circumstances is summarized.

Key words: Rabies; Pathogenesis; Immune response; Wound treatment

摘要: 狂犬病是由狂犬病病毒(RV)引起的一种人畜共患病, 主要通过发疯动物咬伤后, 唾液中的RV经破损皮肤侵入体内感染。人被咬伤后一旦出现临床症状几乎是100%死亡。近年来我国狂犬病的发病数呈上升趋势, 而咬伤后伤口的处理与发病与否有着密切的关系, 因此临床医师应该掌握正确的伤口处理原则。现就RV的致病作用及逃避免疫机制、伤口的现场处理原则及特殊情况下对狂犬病防治的研究进展作一综述。

关键词: 狂犬病; 致病机制; 免疫反应; 伤口处理

中图分类号: R512.99 文献标识码: A 文章编号: 1001-8174(2008)06-0354-03

狂犬病是由狂犬病病毒(Rabies virus, RV)引起的一种人畜共患病, 主要通过发疯动物咬伤后, 唾液中的RV经破损皮肤侵入体内感染。RV是一种嗜神经病毒, 其对中枢神经的损害几乎是不可逆的, 一旦出现临床症状几乎是100%死亡。据WHO 2005年公布, 全球每年死于狂犬病的患者有55000人左右, 99%的死亡人数发生在发展中国家, 如亚洲、非洲^[1]。我国的狂犬病形势也十分严峻, 发病数仅次于印度, 居世界第2位。在国内, 狂犬病病死数已居各种法定传染病之首, 目前我国已经进入了建国后狂犬病第三次流行高峰^[2]。因狂犬病发病后尚无特效治疗措施, 而正确的伤口处理能有效地减少狂犬病的发病机率, 因此临床医师具备正确的犬伤处置观念和能力, 对于减少狂犬病的发病率有积极作用。现就RV的致病作用及逃避免疫机制、伤口的现场处理原则及特殊情况下对狂犬

病防治的研究进展介绍如下。

1 高智商RV的致病作用及逃避宿主免疫反应及对策

RV是一种嗜神经病毒, 它具有高“智商”, 通过狂犬病动物叮咬的特殊传播途径接种入新的宿主进行感染部位增殖周期。RV粒子表面突起的G蛋白的一些结构可使病毒有效地结合细胞受体, 神经细胞有特异受体如P₇₅神经调受体、神经细胞支持分子或烟碱酸型乙酰胆碱受体, 可以结合RV并使RV更易进入细胞^[3]。RV在肌细胞内发生少量增殖, 通过神经肌肉结合处的运动神经元或神经束的感觉神经进入神经纤维, 直接侵入周围神经, 沿神经轴突以3mm/h的速度向中枢神经组织移动。RV成功侵入中枢神经系统的基础是被感染的神经是存活的, 同时还要避免病毒引起的细胞凋亡和对感染发生反应的侵入神经系统的T

细胞的破坏^[4]。病毒沿周围传入神经快速上行达脊根神经节,然后侵入脊髓和中枢神经系统,扩散到整个中枢系统,在脑的边缘系统大量复制,导致脑组织损伤。RV 侵袭引起致命性神经疾病的致病机理目前仍不十分清楚,但是导致 RV 感染致死的关键步骤是因强烈抑制维持神经功能所需蛋白的合成,从而导致神经紊乱^[5]。大量感染 RV 的动物和体外感染的实验研究已经证实,神经传导的异常包括乙酰胆碱、复合胺和 γ -氨基- η -丁酸^[6] 及离子通道功能障碍^[7] 均与神经系统受损功能紊乱有关。病毒自中枢神经系统再沿传出神经侵入各组织与器官。在各组织器官中,唾液腺受累是最重要的,因为它是最有效的传播疾病的部位。在唾液腺中的病毒滴度经常超过脑内^[8],发病动物通过撕咬将病毒传播给新的宿主,RV 开始在新的宿主体内潜伏下来,从而逃脱了伴随宿主死亡的命运。外周组织除唾液腺外,舌味蕾、嗅神经、眼角膜等处病毒含量亦较高。

整个致病过程中,初期病毒在肌肉组织中少量增殖并不能诱导免疫反应形成,只有在进入皮下肌肉组织至侵入末梢神经轴突的时间内会遭遇到机体的免疫防御,其侵袭的其他组织均属“免疫禁区”^[9],外周及中枢神经系统因其几乎没有或没有形成淋巴组织,还有由通透性受到极大限制的血-血管外屏障,RV 在到达感染和退出靶细胞(中枢神经系统)时,就可避免其不利的宿主及其它免疫因素。病毒在由神经肌肉结合处成功侵入神经末梢时,能够避免病毒引起的细胞凋亡和 T 细胞的破坏。RV 中至少有两种蛋白(M 蛋白和 G 蛋白)可以诱导细胞凋亡。感染质粒中 M 蛋白的表达能诱导病毒脱壳和复制的发生,这表明 M 蛋白在 Trail-调节细胞凋亡早期诱导中起重要作用^[10]。研究表明,在细胞中表达 G 蛋白可诱导人类细胞凋亡,且 G 蛋白的表达水平与病毒诱导的细胞凋亡成正相关,致病力弱的病毒 G 蛋白诱导凋亡能力强于致病力强的病毒^[11]。虽然神经致病性 RV 中和细胞凋亡诱导的准确机制尚不清楚,但知道神经致病性 RV 毒株是通过干扰促细胞凋亡因子和保持病毒基因表达水平高于起始水平来避免细胞凋亡的。嗜神经 RV 通过细胞凋亡杀死可移行到受感染神经系统的 T 细胞,最终限制了受感染神经系统的炎症反应。RV 感染细胞后,会诱导细胞产生干扰素,干扰素能抑制病毒的复制,但 RV 中 P 蛋白可以影响干扰素诱导的信号传导通路,从而抑制干扰素的作用^[12]。

2 伤口的现场处理观念与能力^[13]

人被犬、猫等宿主动物咬、抓伤后,凡不能确定伤

人动物为健康动物的应立即进行受伤部分的彻底清洗和消毒处理,因这些部位可能存在 RV,暴露后立即进行局部处理的价值最大。即使是几日后只要伤口未结痂,仍应进行伤口处理,但如就诊时伤口已结痂,则不主张进行伤口处理。动物实验证明,不应用其它暴露后预防措施,单纯的彻底清创也能显著降低狂犬病发生的机率^[14]。伤口的处理包括彻底清洗和消毒处理,无论暴露者是否自行处理过伤口,均应由医务人员按照下列步骤规范操作。

2.1 彻底冲洗 用肥皂水或清水彻底冲洗伤口至少 15 分钟。具体操作为:首先使用一定压力的流动清水(自来水)冲伤口;再用 20% 的肥皂水或其它弱碱性清洁剂清洗伤口,重复前 2 步至少 15 分钟;用生理盐水(如无法得到,可用清水)将伤口洗净,然后用无菌脱脂棉将伤口处残留液吸尽,避免在伤口处残留肥皂水。对深部伤口要切开并暴露,必要的话行局部甚或全身麻醉,以便清除脏物、坏死组织等,可用注射器伸入伤口深部进行灌注清洗,做到全面彻底。

2.2 消毒处理 最有效的抗 RV 制剂为乙醇、聚乙烯吡咯烷酮碘和碘酊,最常用的是用 2% ~ 3% 碘酒或 75% 酒精涂擦伤口。如果伤口破烂组织较多,应清除创口内碎烂的组织,特别是创口表层的脂肪组织、坏死的筋膜及陈旧的肉芽组织后再次进行消毒处理。如清洗消毒伤口时疼痛剧烈,可应用氯胺酮进行局部麻醉。氯胺酮是 N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)受体的非竞争性阻断剂,具有镇静止痛作用,能快速通过血脑屏障。根据 RV 在受感染啮齿类动物脑中分布情况显示,NMDA 受体也许是 RV 的一种受体^[15]。实验证明,氯胺酮能抑制病毒核蛋白和糖蛋白的合成,降低 RV mRNA 水平^[16]。美国在 2004 年报道了 1 例由蝙蝠咬伤后未经免疫治疗导致发病的病例,该患者通过诱导昏迷、抗病毒等综合治疗而存活,其中特别提到了氯胺酮的使用^[17]。碘伏作为常用消毒剂,对 RV 的杀灭效果尚未经过试验确认,故暂不推荐。一般情况下使用碘伏代替碘酒和酒精消毒伤口,但是在下列情况下需用碘伏消毒:口腔、外生殖器黏膜、肛门部黏膜的消毒,1% 即可。眼内伤口处理时要求用无菌生理盐水冲洗,一般不用任何消毒剂,建议请眼科医师指导。

2.3 冲洗和消毒后伤口处理 只要未伤及大血管,尽量不要缝合,也不应包扎。因为缝合的伤口不便于引流,而且有可能将病毒引入伤口深部,导致 RV 感染的风险增大。伤口较大或面部重伤影响面容时,确需缝合的,在做完清创消毒后,应先用动物源性抗血清或人源免疫球蛋白作伤口周围的浸润注射,数小时后(不

低于2小时)缝合和包扎,伤口深而大者应放置引流条,以利于伤口污染物及分泌物的排出。先行浸润被动免疫制剂,再行缝合,可使抗体在缝合前浸润到组织中以中和病毒。伤口较大时为避免继发感染,可用透气性敷料覆盖创面。如果必需,缝合也应该是松散的,以便于继续引流。如果就诊时伤口已缝合,原则上不主张拆除。若缝合前未浸润注射被动免疫制剂,仍应在伤口周围浸润注射被动免疫制剂。部分患者可能对抗狂犬病血清有过敏反应,在用药之前应做过敏试验,若过敏反应阳性,暴露伤口严重又不能获得人狂犬病免疫球蛋白或其它类似制剂,就必须强行进行脱敏疗法。有的患者过敏试验阴性,在注射血清后仍可出现血清反应,多为荨麻疹或血管神经性水肿,严重者可出现昏厥或过敏性休克等,可注射1%肾上腺素0.5~1.0mg,或用抗组胺药物。伤口较深、污染严重者,在伤口应用被动免疫制剂后,可酌情进行抗破伤风处理和用抗生素等以控制狂犬病以外的其它感染,按照疫苗接种原则接种疫苗。

3 特殊情况下对狂犬病防治初步研究

3.1 以前免疫过的人群再次暴露后的治疗 无论前次是否接受了全程免疫,不管距离上次免疫时间长短,均应首先进行伤口彻底处理,用狂犬病免疫球蛋白或抗狂犬病血清进行局部伤口浸润注射也是必要的。关于疫苗的接种,要看再次暴露与前次有效免疫的时间间隔。如再次暴露发生在免疫接种过程中,则继续按照原有程序完成全程接种,不需加大剂量。如再次暴露发生在首针后7天内,不需再次注射被动免疫制剂;如再次暴露发生在全程免疫后半年内,则首先对前次免疫效价及免疫应答状况进行评估,应答状况确定者不需要再进行免疫预防处理;有效接种1年内再次被动物致伤者,若无基础免疫受损,应于0和3天各接种1剂疫苗;1~3年内再次被动物致伤,且在前次暴露后已进行过有效疫苗全程接种者,应于0、3、7天各接种1剂疫苗;超过3年者应接种全程疫苗;对暴露前后所用疫苗效价无法证实者及免疫回忆应答无法确认者,仍应进行全程免疫。

3.2 孕妇暴露后的治疗 RV对胎儿也有不确定的危险,狂犬病免疫球蛋白和减毒疫苗虽有副反应,在理论上存在风险,但是许多研究证明高效低毒的疫苗减少了风险的发生,实际上怀孕并不是暴露后免疫的禁忌证^[18]。2007年Sudarshan等报道了14位暴露于可疑狂犬的妊娠妇女,使用纯化Vero细胞疫苗或鸡胚疫苗加用马狂犬病免疫球蛋白治疗,无一人出现反应,所有孕妇均正常分娩,胎儿亦无明显影响^[19]。因此,妊

娠妇女如被狂犬咬伤,除积极正规的伤口处理外应进行暴露后免疫接种。

3.3 特殊人群的预防处置 艾滋病病毒感染者(HIV)或病人(AIDS)由于存在免疫系统受损,因此暴露后清洗伤口,注射免疫球蛋白以中和伤口狂犬病毒对于暴露后的HIV病人是很重要的处理措施,因为HIV患者免疫功能受损,常规剂量的疫苗并不能使其产生抗体;另有研究表明,通过加强注射提高疫苗效价或连续应用免疫球蛋白可使HIV伴有CD₄⁺减少患者产生抗体^[20]。老年人、慢性疾病(如肝硬化、肿瘤)患者,以及使用免疫抑制剂、使用抗疟疾药物等免疫功能下降者,均应考虑注射被动免疫制剂,疫苗接种是否需要强化免疫或首剂剂量加倍需参见产品说明书。

狂犬病是一种致死性高的疾病,由于近年发病率上升,已经引起了政府的高度认识,加大了对狂犬病预防的宣传。在狂犬病的治疗方面,虽美国2004年报道了1例通过诱导昏迷治疗而存活的狂犬病患者,但是后来人们采用类似方法治疗狂犬病患者均未成功。目前我们需要进行更多的有关狂犬病的细胞培养和动物模型方面的研究,为人类狂犬病治疗提供依据。

参考文献:

- [1] WHO. WHO Expert Consultation on rabies[J]. World Health Organization Technical Report Series, 2005, 931: 1-88.
- [2] 张永振. 中国狂犬病的流行病学特征及防制建议[J]. 动物保健, 2006, 8(1): 7-10.
- [3] Lafon M. Rabies virus receptors[J]. J Neurovirol, 2005, 11(1): 82-87.
- [4] Lafon M, Curr Top. Modulation of the immune response in the nervous system by rabies virus[J]. Microbiol Immunol, 2005, 289: 239-258.
- [5] Dietzschold B, Schnell M, Koprowski H. Pathogenesis of rabies[J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2005, 292: 45-56.
- [6] Jackson AC. Rabies pathogenesis[J]. J Neurovirol, 2002, 8(4): 267-269.
- [7] Iwata M, Komori S, Unno T, et al. Modification of membrane currents in mouse neuroblastoma cells following infection with rabies virus[J]. Br J Pharmacol, 1999, 126(8): 1691-1698.
- [8] Dierks RE. The natural history of rabies[J]. Academic Press New York, 1975, 1: 303.
- [9] 余光开. 狂犬病的现代概念[M]. 成都: 四川大学出版社, 1992. 32.
- [10] Kassis R, Larrous F, Estaquier J, et al. Lyssavirus matrix protein induces apoptosis by a TRAIL-dependent mechanism involving caspase-8 activation[J]. J Virol, 2004, 78: 6543-6555.
- [11] Préhaud C, Lay S, Dietzschold B, et al. Glycoprotein of nonpathogenic rabies viruses is a key determinant of human cell apoptosis[J]. J Virol, 2003, 77: 10537-10547.
- [12] Vidy A, El Bougrini J, Chelbi-Alix MK, et al. The nucleocytoplasmic rabies virus protein counteracts interferon signaling by inhibiting both nuclear accumulation and DNA binding of STAT₁[J]. J Virol, 2007,

- 81:4255-4263.
- [13] WHO. Rabies pre and post-exposure treatment in humans[R]. WHO Department of Communicable Diseases Surveillance and Response, 2004. 1-6.
- [14] Manning SE, Rupprecht CE, Fishbein D, et al. Human rabies prevention-United States, 2008: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices[J]. MMWR Recomm Rep, 2008, 57:1-28.
- [15] Gosztanyi G, Ludwig H. Interactions of viral proteins with neurotransmitter receptors may protect or destroy neurons[J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2001, 253:121-144.
- [16] Jackson AC, Warrell MJ, Rupprecht CE, et al. Management of rabies in humans[J]. Clinical Infectious Diseases, 2003, 36:60-63.
- [17] Centers for Disease Control and Prevention(CDC). Recovery of a patient from clinical rabies-Wisconsin, 2004[J]. Morb Mortal Wkly Rep, 2004, 53:1171-1173.
- [18] Abazzeed ME, Cinti S. Rabies prophylaxis for pregnant women[J]. Emerging Infectious Diseases, 2007, 13(12):1966-1967.
- [19] Sudarshan MK, Giri MS, Mahendra BJ, et al. Assessing the safety of post-exposure rabies immunization in pregnancy[J]. Human Vaccines, 2007, 3(3):87-89.
- [20] Tantawichien T, Jaijaroenup W, Khawplod P, et al. Failure of Multiple-site intradermal postexposure rabies vaccination in patients with human immunodeficiency virus with LowCD₄⁺ T lymphocyte counts[J]. Clinical Infectious Diseases, 2001, 33(10):122-124.

收稿日期:2008-06-11

作者简介:李静(1979-),女,山东德州人,硕士在读,医师,研究方向:狂犬病病毒的致病机制。

· 经验体会 ·

激光包皮环切术 141 例体会

Experiene in 141 Cases of Laser Circumcision

谢立(南昌市男科医院,江西 南昌 330001)

摘要:采用激光包皮环切术治疗包茎及包皮过长患者 141 例,疗效满意。

关键词:激光;包皮环切术

中图分类号:R679.1;R699.8

文献标识码:B

文章编号:1001-8174(2008)06-0357-01

我院 2007~2008 年 6 月采用激光包皮环切术,对 141 例包茎及包皮过长患者施行手术治疗,现将治疗情况报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组共 141 例。年龄 9~50 岁。已婚 66 例,未婚 75 例。其中包茎 24 例,包皮过长 117 例。有包皮炎症病史 101 例,有粘连者 5 例,合并尖锐湿疣者 13 例。

1.2 方法

1.2.1 手术器械与材料 武汉创鑫光电子有限公司生产的 CHX-100 型 CO₂ 激光治疗机,输出功率连续可调,范围 0~30W。上海浦东东金环医疗用品有限公司生产的带针缝合线(吸收性手术缝合线)。长约 8cm,宽约 2cm 的薄铝合金片及常规包皮环切手术器械。

1.2.2 手术方法 对包茎患者及包皮龟头粘连者,先用血管钳扩大包皮口或剪开一小口,将包皮缓慢推向阴茎根部,边推边分离粘连;接着将包皮还原,用湿纱布包裹的薄铝合金片沿阴茎冠状沟环绕阴茎一周,并用血管钳将其固定,再将包皮缓慢向下推向根部,使包皮过长的部分覆盖于铝合金片上。调节 CO₂ 激光机功率至 10W,对准覆盖于铝合金片上的包皮内板,快速且完整的环形切除多余的包皮,始终保留剩余的包皮内板切口至阴茎冠状沟有 0.8~1cm 的距离,使用带针缝合线止血

结扎,并做 2 个环形切口的间断缝合。

2 结果

141 例中术后发生水肿 47 例,感染 3 例,无血肿病例。水肿平均术后 5d 消除,无需拆线。本组随访时间 0.5~2 个月,切口愈合良好,无水肿,无明显瘢痕硬结,包皮活动度良好。

3 讨论

包皮过长是指包皮虽然覆盖阴茎头,但翻向后方可露出阴茎头。若包皮口狭小,紧包住阴茎头,无法将包皮向上翻转而露出阴茎头称为包茎。包皮过长和包茎是最常见的泌尿生殖系统畸形之一,会引起不同程度的包皮垢积聚及包皮龟头炎。包皮垢和慢性炎症的长期刺激与阴茎癌的发生关系密切。我们认为,激光包皮环切术有以下优点:(1)术中出血甚少,避免了过多的结扎血管而导致的皮下异物残留及术后包皮血肿。(2)术中视野清楚,CO₂ 激光的热能迅速凝固组织,封闭毛细血管和淋巴管。在肉眼下直视便于掌握切除包皮口多少,不会导致包皮系带过短,切缘也整齐,愈合美观。(3)使用湿纱布包裹的铝合金片对伤口以外无灼伤。(4)可单人操作,随治随走,不影响术后患者的生活与工作。(5)使用带针缝合线,切口愈合后缝线自然脱落,愈合不留线结,内部剩余的缝合线体内自行吸收。(6)该术式操作简练,易于掌握。 收稿日期:2008-07-02