

# 狂犬病人免疫球蛋白临床应用广东专家共识

(广东省药学会 2023 年 12 月 26 日发布)

## 摘要

狂犬病的病死率极高。在严重暴露后的早期，注射狂犬病人免疫球蛋白能有效清除病毒并抑制病毒在体内扩增。狂犬病人免疫球蛋白可在注射狂犬病疫苗起效前的空窗期间起到有效保护作用，从而降低狂犬病的发病率。作为被动免疫制剂，狂犬病人免疫球蛋白在临床上的合理使用一直存在争议。据此，专家组调研狂犬病人免疫球蛋白相关资料，并结合临床实践撰写本共识。本共识对狂犬病人免疫球蛋白的临床应用等方面进行阐述，并对其临床应用提出推荐意见，希望能为临床工作者在实践中提供参考，以助其合理应用。

## 一. 撰写背景

狂犬病是由狂犬病病毒(**Rabies virus, RABV**)感染引发的一种传染病，其病死率几乎为 100%<sup>[1]</sup>。在世界范围内，狂犬病发病的死亡人数约 5.9 万人/年。其中，亚洲国家的狂犬病死亡例数位居世界首位，约 30000 例/年<sup>[2]</sup>。尽管近年来我国人患狂犬病病例逐年减少<sup>[3,4]</sup>，但其致死的人数仍位居我国传染病的前列，我国仍是世界卫生组织 (**World Health Organization, WHO**) 认定的狂犬病发病高风险国家之一<sup>[5,6]</sup>。在药物治疗中，狂犬病人免疫球蛋白 (**Human rabies immune globulin, HRIG**) 可清除病毒，并有效抑制病毒在体内扩增。在注射狂犬病疫苗产生抗体效应的空窗期内给予 **HRIG**，可有效预防机体感染并降低狂犬病的发病率。目前，国内狂犬病暴露门诊对 **HRIG** 的合理使用依然存在疑议。为更好规范其使用，撰写组参考相关规范、指南和共识，结合临床实践编写该共识，旨在为医务人员在临床实践中如何合理使用 **HRIG** 提供参考。

## 二. 共识制定方法

本共识检索国内外数据库，如 PubMed、Web of Science、MEDLINE、Cochrane Library、EMBASE、BMJ Best Practice、中国生物医学文献数据库、万方数据库和中国知网等。检索时间为各库建库至 2023 年 10 月 1 日，检索词为：“狂犬病人免疫球蛋白(HRIG)”、“狂犬病暴露(Rabies exposure)”、“暴露后预防 (postexposure prophylaxis, PEP)”等。检索内容包括发相关指南、专家共识、证据总结、系统评价、原始研究等。共识以文献分析为基础，通过调研和讨论后形成推荐意见。本共识采用的证据等级和推荐意见分级见表 1。

表 1 本共识采用的证据等级与推荐分级

证据等级与推荐分级	描述
证据等级	
A 级（高级）	确信估计的效应值接近真实值。
B 级（中级）	对效应估计值准确性信心中等，估计值可能接近真实值，但仍存在二者不同的可能性。
C 级（低级或极低级）	对效应估计值准确性信心有限，真实值可能与估计值大不相同；对效应估计值几乎没有信心，真实值很可能与估计值完全不相同，对效应值的任何估计都很不确定。
推荐分级	
1 级（强）	推荐
2 级（一般）	弱推荐

### 三. HRIG 在狂犬病中的作用

狂犬病是由 RABV 感染引起的一种人畜共患传染病。暴露因素主要通过狂犬、疑似狂犬或不能确定是否患有狂犬病的宿主动物以牙齿、爪等对人体造成皮肤破损、组织撕裂、出血和感染等损伤，病毒入侵人体神经系统而发病<sup>[7]</sup>。

RABV 正常状态下不能通过完整的皮肤感染人体。人被动物咬伤后，病毒在唾液中大量排出，通过受损的皮肤进入体内，从外周运动神经通过血脑屏障进入中枢神经系统<sup>[8,9]</sup>。潜伏期最短的不到 1 周，最长为 1 年，通常为 2-3 个月，这取决于病毒量、受伤部位和受伤严重程度<sup>[10-13]</sup>。狂犬病从

感染到死亡可分为以下阶段，分别为：潜伏期、前驱期（0-10 天）、急性神经症状期（2-7 天）、麻痹期和死亡期（5-14 天）<sup>[14]</sup>。从狂犬病分期来看，潜伏期前就做好防控工作对避免发病和死亡的发生具有重要意义。

目前，狂犬病的预防措施主要有伤口冲洗和注射狂犬病疫苗，必要时使用 HRIG。其中，伤口冲洗可起到部分清除部分 RABV，注射狂犬病疫苗通过主动免疫可产生 RABV 中和抗体。然而，研究提示狂犬病暴露后即使通过有效的伤口冲洗和接种狂犬疫苗仍有部分人群感染狂犬病<sup>[14]</sup>。其原因是伤口冲洗后仍存在 RABV。患者接种首针狂犬病疫苗后至机体产生抗体至少需要 7 天，而抗体达到保护水平（抗体 > 0.5 IU/mL）最长需要 14 天。因此，接种疫苗至抗体达到保护水平存在空窗期<sup>[15]</sup>。

HRIG 作为被动免疫制剂。研究提示其对 RABV 具有双重作用：1. 中和病毒作用。HRIG 是狂犬病疫苗免疫健康人的血浆中提取的抗 RABV 的特异性高效价抗体，有多个抗原位点可作用于与病毒的糖蛋白。每个抗原部位的功能是相互独立的。抗体能有效中和游离的病毒，并通过巨噬细胞的吞噬作用或补体溶解清除病毒，从而阻止病毒对宿主细胞的感染<sup>[16,17]</sup>。2. 促进免疫应答。HRIG 产生的 RABV 特异性抗体与已吸附在宿主细胞表面的病毒颗粒或复制后在细胞表面的病毒结合，通过补体和抗体依赖细胞毒 T 淋巴细胞介导杀死感染细胞而清除病毒，同时刺激 RABV 特异性 T 淋巴细胞增殖，促进其识别和杀灭病毒感染细胞<sup>[18]</sup>。因此，临床上 HRIG 与狂犬病疫苗合用时，主动免疫可存在受抑现象（7 天内）。但在第 14 天抗体水平与单纯应用狂犬病疫苗相比无统计学显著性差异，均可达到保护水平<sup>[19]</sup>。

狂犬病病毒中和抗体（Rabies virus neutralizing antibodies, RVNA）最低血清浓度（0.5 IU/mL）是狂犬病疫苗接种后产生充分主动免疫的主要指标之一<sup>[20]</sup>。大多数个体中，无论是否注射 HRIG，在暴露后预防接种方案的第 7-14 天，RVNA 可以达到该水平。HRIG 的起效与患者在接种疫苗开始产生自身抗体之前，在暴露部位产生中和抗体有关<sup>[21]</sup>。有研究提示在第 3-42 天，经注射 HRIG 的受试者 RVNA 检出率均为 100%，并且 RVNA 水平在第 3 天达到峰值<sup>[17]</sup>。在伤口周围以较高浓度局部浸润注射 HRIG 可为该高风险时段提供免疫保护，后续机体通过接种狂犬病疫苗在 7-10 天开始诱导主动

免疫产生中和抗体以清除体内可能残存的病毒。**HRIG** 与狂犬疫苗配合使用，可为患者提供长期保护。

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 天<sup>[20]</sup>。而这对于狂犬病严重暴露损伤病例（如头面部严重咬伤），可能导致免疫失败。在伤口周围以较高浓度浸润注射 **HRIG** 中和 **RABV**，可阻止病毒对伤口内及周围组织中的感染<sup>[21]</sup>。但在后续的治疗中仍需全程狂犬病疫苗接种，确保抗体量和维持时间达到清除体内可能残存的病毒的水平，并产生免疫记忆。据此，**WHO** 建议对于狂犬病 III 级暴露且既往没有接受过规范狂犬病疫苗预防接种史者，应对伤口彻底清洗清创和接种疫苗，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，获得快速保护作用<sup>[20,21]</sup>。另外，对于免疫功能严重低下的暴露者，即使 II 级以上暴露或已经有狂犬病疫苗接种史者，也应合理联用被动免疫制剂。

#### 四. 狂犬病被动免疫制剂在临床中的应用

被动免疫是狂犬病暴露后治疗的重点之一。目前，狂犬病被动免疫制剂主要包括 3 种：抗狂犬病血清、**HRIG** 和抗 **RABV** 单克隆抗体<sup>[22]</sup>。其中，狂犬病免疫球蛋白可能是同源的（如 **HRIG**）或非同源的（如狂犬病马免疫球蛋白）。此外，靶向病毒 G 蛋白的单克隆抗体也已被批准用于暴露后预防<sup>[9]</sup>。

在发展中国家，单克隆抗体价格昂贵且供应有限。考虑到药物的成本和可获得性，**WHO** 修订其狂犬病预防指南<sup>[23]</sup>，并将抗狂犬病血清添加到基本药物清单中<sup>[24]</sup>。在暴露后预防期间，**HRIG** 非常有效，但不能广泛获得，尤其是在狂犬病流行地区，成本是一个主要限制因素<sup>[12,25]</sup>。最初，从接种过疫苗的马匹产生抗 **RABV** 血清抗体而被广泛使用<sup>[26,27]</sup>，然而，研究显示这些抗狂犬病血清可引起严重的不良反应，如血清病、过敏反应等<sup>[28-31]</sup>。随着纯化的狂犬病马免疫球蛋白的问世，血清病、过敏反应等不良反应明显减少<sup>[32-34]</sup>。

**HRIG** 是采集人接种狂犬病疫苗后的血浆，经低温乙醇蛋白分离病毒灭活等工艺后获得的药物<sup>[35]</sup>。**HRIG** 作为在我国主要上市应用的狂犬病被动免

疫制剂，具有不良反应少的特点。因此，其在国内狂犬病暴露门诊得到广泛应用。药物使用方式为伤口局部用药和远离疫苗注射部位给药。根据WHO指南提示，伤口浸润注射HRIG可最大限度地降低成本、减少多次注射给患者带来的疼痛和药物反应<sup>[36]</sup>。我国目前已获批上市的HRIG见表2。

表2 我国目前上市的HRIG相关信息

药品	规格	药效	用法用量	不良反应	注意事项
冻干狂犬病人免疫球蛋白	100 IU/瓶 200 IU/瓶 500 IU/瓶	特异性中和RABV,起到预防狂犬病的作用。	用法:本品只限肌内注射,不得用于静脉输注。根据瓶签所载IU数,加入适量的灭菌注射用水溶解后使用。及时彻底清创后,于受伤部位用本品充分浸润注射后,将剩余的药物治疗到最近的解剖学上可行的区域。 用量:注射量按20IU/kg体重计算(或遵医嘱),一次注射,如所需总剂量大于10mL,可在1-2日内分次注射。	接种不良反应比较少见,以头晕、红肿、疼痛等症状为主。	1.本品不得用作静脉注射。 2.本品肌内注射不需做过敏试验。 3.如有异物或摇不散的沉淀,安瓿出现裂纹或过期失效等情况,不得使用。
狂犬病人免疫球蛋白	100 IU/瓶 200 IU/瓶 500 IU/瓶	特异性中和RABV,起到被动免疫作用。	用法:及时彻底清创后,于受伤部位用本品充分浸润注射后,将剩余的药物治疗到最近的解剖学上可行的区域。 用量:注射剂量按20 IU/kg体重计算(或遵医嘱),一次注射,如所需总剂量大于10 mL,可在1-2日内分次注射。	接种不良反应比较少见,以头晕、红肿、疼痛等症状为主。	1.本品不得用作静脉注射。 2.本品肌内注射不需做过敏试验。 3.如有异物或摇不散的沉淀,安瓿出现裂纹或过期失效等情况,不得使用。

### 五. HRIG 临床应用推荐意见

根据狂犬病暴露情况,结合调研和讨论,本共识对HRIG在临床中的使用给予相关推荐意见。

**推荐意见 1(证据级别 A, 推荐强度: 强):** 以下情况推荐使用 **HRIG**:  
**(1) 首次III级暴露者; (2) 伴严重免疫功能低下的 II 级暴露者; (3) 伤口位于头面部且不能确定致伤动物健康状况的 II 级暴露者。**

国家疾控局综合司、国家卫生健康委办公厅发布的《狂犬病暴露预防处置工作规范(2023年版)》新版规范对狂犬病暴露分级和免疫预防程序有相关规定<sup>[37]</sup>。具体内容见表 3:

**表 3 狂犬病暴露分级及免疫预防处置程序**

暴露分级	接触方式	暴露后预防处置
I	完好的皮肤接触动物及其分泌物或排泄物	清洗暴露部位, 无须进行其他医学处理
II	裸露的皮肤被轻咬或无明显出血的轻微抓伤、擦伤	处理伤口; 接种狂犬病疫苗; 必要时采用狂犬病被动免疫制剂
III	单处或多处贯穿性皮肤咬伤或抓伤, 或者破损皮肤被舔舐, 或开放性伤口、黏膜被唾液或者组织污染, 或者直接接触蝙蝠	处理伤口; 采用狂犬病被动免疫制剂; 接种狂犬病疫苗

规范提示首次暴露的III级暴露者, 有严重免疫功能低下(如艾滋病临床期、造血干细胞移植期间等)、长期大量使用免疫抑制剂(如激素等)、头面部暴露的II级暴露者均应尽早使用 **HRIG**。有研究提示孕妇、正在使用免疫抑制药物者、患有免疫抑制疾病者、艾滋病患者应在暴露后尽早注射 **HRIG**<sup>[42]</sup>。如未能及时注射, 建议在首针疫苗接种 7 天内尽早注射 **HRIG**, 不论后续是否在第 3 天和第 7 天接种狂犬病疫苗, 机体都可对狂犬病疫苗产生活性抗体反应, 此时再注射 **HRIG** 可能造成抗体的浪费<sup>[10,37]</sup>。其原因为注射疫苗逐步产生抗体对抗 **HRIG**。

目前, **WHO** 和我国对狂犬病暴露分为三级。多数狂犬病暴露属于第III级<sup>[38]</sup>。分类中也存在伤口的严重程度、数量和位置的争论<sup>[38]</sup>。因此, 对狂犬病暴露更细分级有助于临床及时合理使用 **HRIG**。

有研究显示第 III 类分级包括所有咬伤, 占 63.7% (n = 29,062)。第 I 类分级最不常见, 有舔/触摸 3.8%, 第二类分级包括无出血的划伤占 21.2%<sup>[12]</sup>。

另有研究提示，在 711 例人狂犬病病例中，63.3%属于 III 级暴露，6.3%属于 I 级暴露，30.4%属于 II 级暴露<sup>[13]</sup>。再有报道显示 1015 名动物咬伤受害者中有 564 名(55.6%)是 III 级暴露<sup>[9]</sup>。而在 422 例暴露病例中显示，III 级暴露更占优势，其中 95%以咬伤的形式发生，这些病例均被归为 III 级(n = 399)。剩下的大部分是第 I 级，只有 23 例是第 II 级（划痕）<sup>[7]</sup>。较早的数据表明，在没有适当干预的情况下，严重情况下发展为狂犬病是可以预测的<sup>[38]</sup>。例如，在未接种疫苗的病例中，狂犬病发病率为：头部：50%-80%，手指/手：15%-40%，腿：3%-10%<sup>[38]</sup>。

有研究认为可以根据神经解剖学把狂犬病暴露分为四级，面部、头部和颈部似乎是最重要的部位。研究提示在四分级暴露分类中，其中 IV 级暴露包括面部、头部和/或颈部的所有严重咬伤，临床医生应该结合经验判断来区分 IV 级和 III 级暴露<sup>[39]</sup>。然而，后续需要更多的临床依据证实。例如，身体其他部位的多次咬伤和/或非常严重的咬伤可能升级为 IV 类暴露，有适当的暴露后预防，很少有咬伤手指的情况发展为狂犬病<sup>[40]</sup>。研究建议 WHO 修改用药建议，对所有的 IV 级暴露均应以 20 IU/kg 计算的 HRIG 全剂量浸润给药。如果条件允许，治疗可考虑使用更高浓度的 HRIG<sup>[38,41]</sup>。

**推荐意见 2（证据级别 B，推荐强度：强）：**手指、脚趾、鼻尖、耳廓及男性外生殖器等特殊部位按照局部可接受的最大剂量 HRIG 浸润注射。使用时注意避免出现骨筋膜室综合征，伤口全部注射后剩余药物可在远离疫苗注射部位的肌肉注射。对伤口多且严重者，可适当稀释以确保全部伤口的浸润注射。

HRIG 治疗剂量为 20 IU/kg，主要在伤口周围浸润注射<sup>[43]</sup>。其使用对象主要为被咬伤的高风险患者，尤其是深部（多处）伤口、颈部（面部）伤口和原本患有严重免疫缺陷病的患者。头面部和手足注射 HRIG 应根据注射部位的解剖特征、组织致密程度等因素调整注射量<sup>[44]</sup>。手指、脚趾、鼻尖、耳廓及男性外生殖器等特殊部位因其解剖空间有限，按照局部可接受的最大剂量 HRIG 浸润注射，但注射局麻药后组织肿胀可能影响 HRIG 的浸润量，因此应注意避免出现骨筋膜室综合征<sup>[45]</sup>。面部损伤时，应尽量在 I 期闭合伤口前注射 HRIG。对伤口多且严重者，HRIG 剂量不足以浸润注射

全部伤口的，可适当稀释以满足全部伤口的浸润注射<sup>[46]</sup>。如全部伤口进行浸润注射后尚有剩余，可将剩余的 HRIG 注射到远离疫苗注射部位的肌肉内。

**推荐意见 3 (证据级别 B, 推荐强度: 强):** HRIG 应根据伤口类型 (如划伤、穿刺伤、撕裂伤等) 采取不同的注射给药方式。伤口均优先考虑局部足量注射, 对不适宜注射的伤口部位, 可考虑采取包括原液冲洗、浸润湿敷等特殊措施。

### (1) 对于划伤的伤口

对于划伤伤口, 伤口长度  $\leq 4$  cm 的可采用“一针平行法”, 即使用 5 mL 注射器抽取适量 HRIG, 在伤口一端沿伤口走形, 距离伤口皮缘 0.5 cm 处入针, 注射器针尖部超过伤口至少 0.5 cm, 缓慢退针同时将 HRIG 缓慢均匀注射于伤口深部。观察浸润注射效果, 呈现为 HRIG 在组织内渗出或皮下隆起边缘超过伤口边缘至少 0.5 cm。伤口长度  $> 4$  cm, 按照多次“一针平行法”完成浸润注射<sup>[47-49]</sup>。

### (2) 对于穿刺的伤口

对口位于指尖、足尖部穿刺的伤口, 且伤口入口直径小, 深度较深时, 采用“一针成角注射法”, 即使用 1 mL 注射器抽取适量 HRIG, 在伤口近端距离伤口皮缘 0.5 cm 处入针。根据伤口深度, 进针方向与手指长轴成角 (约 45-60 度), 尽量避开神经走形位置, 观察浸润注射效果。呈现为稍有 HRIG 在伤口组织内渗出或伤口周围略苍白。

位于相对疏松组织的穿刺伤口, 采用“三针环形封闭法”: 即使用 5 mL 注射器, 抽取适量 HRIG, 以近等边三角形环形封闭伤口, 三角形边距伤口最近距离至少 0.5 cm, 较近伤口可按同一伤口封闭, 略远可共用三角形边长, 再远者按单一贯穿伤处理, 观察浸润注射效果。呈现为稍有 HRIG 在组织内渗出或皮下隆起边缘超过伤口边缘至少 0.5 cm<sup>[47-49]</sup>。

### (3) 对于撕裂的伤口

对于撕裂伤口, 评估全部伤口浸润需要总体积量, 若超过 HRIG 体积总量, 其用量不足以进行浸润时, 可把 HRIG 稀释 2-3 倍, 并加入生理盐水稀释至足够的量<sup>[27]</sup>。HRIG 均匀注射全部伤口, 按照注射器针部长度 (5 mL

注射器针部长度为 2.5 cm) 计算伤口所需针数, 每次长度不超过 2.5 cm, 观察浸润注射效果。呈现为伤口全部浸润, 头面部优先<sup>[47-49]</sup>。

#### (4) 对于不适宜进针注射的伤口

对于不适宜进针注射的伤口部位, 如眼部玻璃体、牙龈、鼻腔粘膜等部位, 可采用 HRIG 原液冲洗、浸润湿敷等方法。伤口彻底局部清洗后, 将 HRIG 多次滴注或涂抹到粘膜或伤口表面, 尽量使其发挥局部中和 RABV 的作用, 剩余剂量作同侧颈背部肌肉内注射<sup>[47-49]</sup>。

#### (5) 对于指甲贯穿伤的伤口

对于指甲贯穿伤的伤口, 需行拔甲术后再按照伤口类型注射浸润 HRIG。伤口如解剖学结构允许情况下, 均优先考虑局部足量注射。原液冲洗和浸润湿敷为特殊情况下可采取的措施<sup>[47-49]</sup>。

**推荐意见 4(证据级别 A, 推荐强度: 强): HRIG 的推荐剂量为 20 IU/kg。其主要原则为确保伤口局部充分给药。**

在发展中国家, 单克隆抗体药物价格昂贵且供应有限。考虑到药物成本, WHO 最近修订了狂犬病预防指南, 单克隆抗体的使用仅限于伤口部位的浸润给药<sup>[50]</sup>。为尽量减少预防接种异常反应的发生, 二战后开始尝试生产同源产品, HRIG 逐步得到广泛应用<sup>[51]</sup>。HRIG 的规格(常为 2 mL/瓶、3 mL/瓶、10 mL/瓶)可覆盖所有绝大部分人群<sup>[33]</sup>。通过 HRIG、伤口冲洗和狂犬病疫苗相结合应用, 至今仍未有暴露后预防失败的报道<sup>[33,52]</sup>, 这也提示 HRIG 临床应用的有效性。WHO 也建议 HRIG 对伤口的浸润给药, 但不是按每公斤体重剂量给药<sup>[27]</sup>。目前国家《狂犬病暴露预防处置工作规范(2023 年版)》提示有关 HRIG 使用推荐剂量仍是 20 IU/kg。

当患者进行暴露后预防时, HRIG 应渗透至所有伤口内部或周围, 直至最大计算剂量<sup>[27,53]</sup>。HRIG 的局部伤口浸润具有经济实用性<sup>[54,55]</sup>。对于多发严重伤口, 如果 HRIG 的用量不足以浸润, 建议将 HRIG 稀释 2-3 倍, 并用生理盐水稀释至足量<sup>[27]</sup>。

**推荐意见 5(证据级别 B, 推荐强度: 强): HRIG 应尽量在伤口清洁后尽快使用。**

HRIG 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,

故应尽早注射<sup>[57]</sup>。分次注射带来操作不便并延迟对伤口内对病毒中和作用，可导致被动免疫失败。如未能在暴露当天注射 HRIG，7 天内仍可注射。

**推荐意见 6（证据级别 B，推荐强度：强）：**注射 HRIG 后 3 个月内不能接种麻疹等活病毒疫苗。

注射 HRIG 后 3 个月内不能接种麻疹等活病毒疫苗。其原因为 HRIG 作为抗体物质，可能干扰疫苗的免疫应答，造成疫苗的主动免疫作用减弱。暴露者在 3 个月内已经接种活病毒疫苗，期间若发生狂犬病严重暴露，可考虑使用狂犬病被动免疫制剂，如抗 RABV 单克隆抗体<sup>[56-58]</sup>。

**推荐意见 7（证据级别 B，推荐强度：强）：**已完成暴露前或暴露后的疫苗接种，再次暴露是否需要使用 HRIG，主要根据个体的免疫功能而定。

只要全程足量注射疫苗，机体通过主动免疫通常已经产生足量的保护性抗体，再次暴露通常无需再使用 HRIG。但有严重免疫功能障碍的除外。研究显示正在使用免疫抑制药物、患有免疫抑制疾病以及艾滋病患者都应在暴露后尽早注射 HRIG<sup>[42]</sup>。这提示有严重免疫功能障碍个体对 HRIG 应用与普通人群不同。

**推荐意见 8（证据级别 B，推荐强度：强）：**接种期间再次暴露，7 天内未使用 HRIG 应追加注射。但 7 天以上可不注射。

接种期间再次暴露，主要根据个体暴露时间决定是否注射狂犬病被动免疫制剂。其原因为暴露个体接种第一针狂犬病疫苗后至机体产生保护性抗体通常需要 7 天<sup>[20]</sup>。因此，7 天内（含 7 天）注射 HRIG 有临床意义。若超过 7 天，机体通过注射疫苗主动免疫已经产生保护性抗体，再注射 HRIG 临床意义不大。

## 六. HRIG 的临床用药指导：

### 1. HRIG 和狂犬病疫苗不能注射在同一部位。

由于 HRIG 可对疫苗主动免疫产生抑制作用，故为减少该作用的产生，HRIG 和狂犬病疫苗不能注射在同一部位<sup>[56]</sup>。

### 2. 狂犬病疫苗和 HRIG 不能同一个注射器注射。

使用同一个注射器注射狂犬病疫苗和 HRIG 可能会失去其有效成分并影响疫苗的免疫原性。药物进入人体后可能造成严重的不良反应。因此，

狂犬病疫苗和 HRIG 不宜同一个注射器注射。

**3. HRIG 使用过程中需注意过敏性休克等不良反应，做好观察和防范，必要时改用其它种类狂犬病被动免疫制剂。**

2023 年 10 月国家药监局发布使用 HRIG 监测到下列不良反应/事件：发热、疼痛、皮疹、头晕、过敏性休克和心悸等。目前，国内主要以局部浸润注射为主，过敏反应发生率约为 0.09%<sup>[58,59]</sup>。不良反应主要表现为疼痛，尤其是在面部、手、足等部位注射时，多数患者疼痛难忍。

在临床使用时，HRIG 可在冰箱取出后应室温下静置数分钟，以避免注射时药物温度过低，减轻机体疼痛。其余不良反应包括头晕、胸闷等，考虑为疼痛刺激引起的血管迷走神经反应<sup>[60]</sup>，在注射 HRIG 前应尽量避免空腹，做好观察和防范。一旦发生过敏性休克，治疗的关键是保持呼吸道通畅和维护有效的呼吸与循环功能。注意立即停止可疑过敏原进入，确保气道开放和给氧。药物救治方面可选择肾上腺素肌注（静注），同时也可考虑糖皮质激素类药物。在抢救过程中需注意补充液体，纠正水、电解质以及酸碱平衡。

## 七. 总结

综上，HRIG 作为狂犬病暴露后的重要预防手段，使用时应在遵循相关规范的前提下，根据伤口类型和解剖部位，采取个体化用药的原则。给药方式需灵活应用，如局部浸润注射、远端肌肉注射、原液冲洗和浸润湿敷等。治疗中需做好对伤口的局部处置，确保充足的药物中和伤口的病毒。小结如下：

1. 首次 III 级暴露的个体以及伴严重免疫功能低下的 II 级暴露者，或者伤口位于头面部且不能确定致伤动物健康状况的 II 级暴露者，推荐使用 HRIG；

2. 手指、脚趾、鼻尖、耳廓及男性外生殖器等特殊部位按照局部可接受的最大剂量 HRIG 浸润注射。使用时注意避免出现骨筋膜室综合征，伤口全部注射后剩余药物可在远离疫苗注射部位的肌肉注射。对伤口多且严重者，可适当稀释以确保全部伤口的浸润注射；

3. HRIG 应根据伤口类型（如划伤、穿刺伤、撕裂伤等）采取不同的注

射给药方式。伤口均优先考虑局部足量注射，对不适宜注射的伤口部位，可考虑采取包括原液冲洗、浸润湿敷等特殊措施；

4. HRIG 的推荐剂量为 20 IU/kg。其主要原则为确保伤口局部充分给药；

5. HRIG 应尽量在伤口清洁后尽快使用；

6. 注射 HRIG 后 3 个月内不能接种麻疹等活病毒疫苗；

7. 已完成暴露前或暴露后的疫苗接种，再次暴露是否需要使用 HRIG，主要根据个体的免疫功能而定；

8. 接种期间再次暴露，7 天内未使用 HRIG 应追加注射。但 7 天以上可不注射。

本专家共识基于目前所能获取国内外文献证据而编写，旨在对 HRIG 在狂犬病暴露临床应用提供参考，存在一定的局限性。其内容随着临床研究证据的不断积累不断修订与完善。

**利益冲突声明：**无。

**免责声明：**本文公布的专家共识内容是由专家组成员根据现有医学证据和实践经验共同讨论形成。该内容仅供相关医务人员学习参考，用于介绍 HRIG 在临床如何合理应用，非国家规范或指南，不具备法律效力。本共识内容的采用应结合专业人员的专业判断，并且使用本共识内容是自愿的。对于任何因使用本共识内容而造成的个人伤害、财产损失、错误或遗漏，专家组不承担任何法律责任。

## 参考文献:

- [1] CROWCROFT N S, THAMPI N. The prevention and management of rabies [J]. *BMJ* (Clinical researched). 2015;350: g7827.
- [2] HAMPSON K, COUDEVILLE L, LEMBO T, et al. Correction: Estimating the global burden of endemic canine rabies [J]. *PLoS neglected tropical diseases*. 2015;9(5): e0003786.
- [3] ZHOU H, VONG S, LIU K, et al. Human Rabies in China, 1960-2014: A Descriptive Epidemiological Study [J]. *PLoS neglected tropical diseases*. 2016;10(8): e0004874.
- [4] YUE Y, CHEN Q, MU D, et al. A Descriptive Analysis of Human Rabies in Mainland China, 2005-2020 [J]. *International journal of environmental research and public health*. 2022;20(1): 380.
- [5] CHEN Q, LIU Q, GONG C, et al. Strategies to interrupt Rabies Transmission for the Elimination Goal by 2030 In China (STRATEGIC): a modelling study [J]. *BMC medicine*. 2023, 21(1): 100.
- [6] ABELA-RIDDER B, KNOPF L, MARTIN S, et al. 2016: the beginning of the end of rabies? [J]. *The Lancet Global health*. 2016, 4(11): e780-e781.
- [7] Davis BM, Rall GF, Schnell MJ. Everything You Always Wanted to Know About Rabies Virus (But Were Afraid to Ask) [J]. *Annu Rev Virol*. 2015;2(1):451-471.
- [8] Ugolini G, Hemachudha T. Rabies: changing prophylaxis and new insights in pathophysiology[J]. *Curr Opin Infect Dis*. 2018;31(1):93-101.
- [9] Tantawichien T, Rupprecht CE. Modern biologics for rabies prophylaxis and the elimination of human cases mediated by dogs[J]. *Expert Opin Biol Ther*. 2020, 20(11):1347-1359.
- [10] World Health Organization. WHO Expert Consultation on Rabies. Second report[J]. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2013;(982):1-139.
- [11] Jackson AC. Rabies: a medical perspective[J]. *Rev Sci Tech*. 2018;37(2):569-580.
- [12] Guo C, Li Y, Huai Y, et al. Exposure history, post-exposure prophylaxis use, and clinical characteristics of human rabies cases in China, 2006-2012[J]. *Sci Rep*. 2018;8(1):17188.

- [13] Boland TA, McGuone D, Jindal J, et al. Phylogenetic and epidemiologic evidence of multiyear incubation in human rabies[J]. *Ann Neurol*. 2014;75(1):155-160.
- [14] WORLD HEALTH O. Rabies vaccines: WHO position paper, April 2018- Recommendations [J]. *Vaccine*. 2018;36(37): 5500-5503.
- [15] Johnson N, Cunningham AF, Fooks AR. The immune response to rabies virus infection and vaccination[J]. *Vaccine*. 2010;28(23):3896-3901.
- [16] Recommendations of the immunization committee (ACIP): rabies prevention in the United States 1984. Centers for Disease Control. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 1984
- [17] Zhang JN, Meng YJ, Bai YH, et al. Rabies Virus Neutralizing Activity, Safety, and Immunogenicity of Recombinant Human Rabies Antibody Compared with Human Rabies Immunoglobulin in Healthy Adults[J]. *Biomed Environ Sci*. 2022;35(9):782-791.
- [18] Celis E, Wiktor TJ, Dietzschold B, et al. Amplification of rabies virus-induced stimulation of human T-cell lines and clones by antigen-specific antibodies[J]. *J Virol*. 1985;56(2):426-433.
- [19] WHO. WHO Expert Consultation on Rabies, third report. Geneva: World Health Organization, 2018.
- [20] 朱泽荣, 鲁莎, 朱政纲, 等. 狂犬病疫苗和人狂犬病免疫球蛋白联合应用早期免疫效果分析[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*. 2018;32(3):228-232.
- [21] Evaluation of new rabies vaccines for licensing C. 1.1 General considerations for the clinical assessment of rabies vaccines. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Fifty-sixth report. WHO Technical Report Series, No. 941, 2007.
- [22] BOTH L, BANYARD A C, VAN DOLLEWEERD C, et al. Passive immunity in the prevention of rabies [J]. *Lancet infectious diseases*. 2012;12(5): 397-407.
- [23] World Health Organization. Rabies vaccines: WHO position paper, April 2018 - Recommendations[J]. *Vaccine*. 2018;36(37):5500-5503.
- [24] World Health Organization. World Health Organization Model List of Essential Medicines-22nd List (2021); World Health Organization:Geneva, Switzerland, 2021.
- [25] Tarantola A, Ly S, In S, et al. Rabies Vaccine and Rabies Immunoglobulin in Cambodia:

- Use and Obstacles to Use[J]. *J Travel Med.* 2015;22(5):348-352.
- [26] Both L, Banyard AC, van Dolleweerd C, et al. Passive immunity in the prevention of rabies[J]. *Lancet Infect Dis.* 2012;12(5):397-407.
- [27] World Health Organization. WHO Expert Consultation on Rabies. Third report[J]. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2018;(1012):1-183.
- [28] HOSTY TS, HUNTER FR. Incidence of reactions to antirabies horse serum[J]. *Public Health Rep (1896).* 1953;68(8):789-791.
- [29] Tawanwongsri W, Wattanakrai P. Serum Sickness after Equine Rabies Immunoglobulin in Identical Male Twins: Two Case Reports[J]. *Case Rep Dermatol.* 2019;11(1):40-47.
- [30] Neumayr A, Blum J. When horse serum meets dog bite. *IDCases.* 2015;3:1-2.
- [31] Kittipongwarakarn S, Hawe A, Tantipolphan R, et al. New method to produce equine antirabies immunoglobulin F(ab')<sub>2</sub> fragments from crude plasma in high quality and yield[J]. *Eur J Pharm Biopharm.* 2011;78(2):189-195.
- [32] Reveneau E, Cottin P, Rasuli A. Two decades of pharmacovigilance and clinical experience with highly purified rabies immunoglobulin F(ab')<sub>2</sub> fragments[J]. *Expert Rev Vaccines.* 2017;16(3):273-287.
- [33] Advisory Committee on Immunization Practices. Human rabies prevention--United States, 2008: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices[J]. *MMWR.* 2008;57(RR-3):1-28.
- [34] Bharti OK, Thakur B, Rao R. Wound-only injection of rabies immunoglobulin (RIG) saves lives and costs less than a dollar per patient by "pooling strategy". *Vaccine.* 2019;37 Suppl 1:A128-A131.
- [35] Sudarshan MK, Ashwath Narayana DH, Ravish HS. Is the skin sensitivity test required for administering equine rabies immunoglobulin? *Natl Med J India.* 2011;24(2):80-82.
- [36] Bourhy H, Dacheux L, Ribadeau-Dumas F. L'immunothérapie antirabique passive d'hier et d'aujourd'hui [The use of passive rabies immunotherapy: from the past to the future][J]. *Biol Aujourd'hui.* 2010;204(1):71-80.
- [37] 中国国家疾控局综合司，中国国家卫生健康委办公厅，国疾控综传防发【2023】14号，中国狂犬病暴露预防处置工作规范（2023年版）。

- [38] Scholand SJ, Quiambao BP, Rupprecht CE. Time to Revise the WHO Categories for Severe Rabies Virus Exposures-Category IV[J]? *Viruses*. 2022;14(5):1111.
- [39] Hemachudha T, Laothamatas J, Rupprecht CE. Human rabies: a disease of complex neuropathogenetic mechanisms and diagnostic challenges[J]. *Lancet Neurol*. 2002;1(2):101-9.
- [40] Shill M, Baynes RD, Miller SD. Fatal rabies encephalitis despite appropriate post-exposure prophylaxis[J]. A case report. *N Engl J Med*. 1987;316(20):1257-1258.
- [41] CDC. Available on line:[www.cdc.gov/rabies/specific\\_groups/hcp/biologic.html](http://www.cdc.gov/rabies/specific_groups/hcp/biologic.html) (accessed on 21 January 2022).
- [42] Gibbons K, Dvoracek K. Rabies postexposure prophylaxis: What the U.S. emergency medicine provider needs to know[J]. *Acad Emerg Med*. 2023;30(11):1144-1149.
- [43] 吴未辰, 罗静霞, 梁伟献, 等. 狂犬病免疫球蛋白应用研究进展[J]. *病毒学报*. 2016;32(05):666-670.
- [44] Haradhanalli RS, Kumari N, Sudarshan MK, et al. Defining the volume of rabies immunoglobulins/ rabies monoclonal antibodies requirement for wound infiltration of category III animal exposures-an exploratory study[J]. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17(12):5355-5360.
- [45] Nujum ZT, Valampampil MJ, Rajagopal MR, et al. Efficacy of 2% lignocaine medicated pad for pain alleviation during rabies immunoglobulin administration: A randomized controlled trial[J]. *Indian J Public Health*. 2021;65(4):356-361.
- [46] Zhou H, Li Y, Chen RF, Tao XY, et al. Chinese Center for Disease Control and Prevention. [Technical guideline for human rabies prevention and control (2016)][J]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2016;37(2):139-163.
- [47] 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.
- [48] 刘观秀, 徐志成, 欧阳石女, 等. 狂犬病人免疫球蛋白伤口浸润注射方法探讨[J], *预防医学论坛*. 2009;15(5):475-476.
- [49] 何淑英. 特殊部位犬咬伤伤口局部使用 HRIG 注射方法探讨[J]. *现代临床护理* 2011;10(12):54-56.

- [50] World Health Organization. Rabies vaccines: WHO position paper, April 2018-Recommendations[J]. *Vaccine*. 2018;36(37):5500-5503.
- [51] Cabasso VJ. Rabies immune globulin (human) in the prevention of rabies[J]. *Am J Hosp Pharm*. 1976;33(1):48-51.
- [52] Ma X, Monroe BP, Wallace RM, et al. Rabies surveillance in the United States during 2019[J]. *J Am Vet Med Assoc*. 2021;258(11):1205-1220.
- [53] Thraenhart O, Kreuzfelder E, Hillebrandt M, et al. Long-term humoral and cellular immunity after vaccination with cell culture rabies vaccines in man[J]. *Clin Immunol Immunopathol*. 1994;71(3):287-292.
- [54] Gogtay NJ, Munshi R, Ashwath Narayana DH, et al. Comparison of a Novel Human Rabies Monoclonal Antibody to Human Rabies Immunoglobulin for Postexposure Prophylaxis: A Phase 2/3, Randomized, Single-Blind, Noninferiority, Controlled Study[J]. *Clin Infect Dis*. 2018;66(3):387-395.
- [55] Bharti OK, Madhusudana SN, Gaunta PL, et al. Local infiltration of rabies immunoglobulins without systemic intramuscular administration: An alternative cost effective approach for passive immunization against rabies[J]. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12(3):837-842.
- [56] 殷文武, 王传林, 陈秋兰, 等. 狂犬病暴露预防处置专家共识. *中华预防医学杂志* [M]. 2019.
- [57] Gibbons K, Dvoracek K. Rabies postexposure prophylaxis: What the U.S. emergency medicine provider needs to know[J]. *Acad Emerg Med*. 2023;30(11):1144-1149.
- [58] WU W, LIU S, YU P, et al. Role of systemic injection of rabies immunoglobulin in rabies vaccination [J]. *Archives of virology* 2017;162(6):1701-1703.
- [59] SUWANSRINON K, JAIJAREONSUP W, WILDE H, et al. Sex- and age-related differences in rabies immunoglobulin hypersensitivity [J]. *Transactions of the royal society of tropical medicine and hygiene* 2007;101(2): 206-208.
- [60] 王雪飞, 杨芬, 陈瑞丰, 等. 狂犬病免疫球蛋白临床应用及再思考[J]. *中华实验和临床病毒学杂志* 2020;(5):506-510.

## 起草专家组

### 顾问：

郑志华	广东省药学会	副理事长兼秘书长，主任药师
潘越峻	广州医科大学附属市八医院	主任医师

### 执笔：

仇志坤	广东药科大学附属第一医院	副主任药师
曾育辉	广东药科大学附属第一医院	主任医师
梁秋玲	广东药科大学附属第一医院	副主任医师

### 医学专家（以姓氏拼音为序）：

陈德雄	广州医科大学附属第三医院	主任医师
陈荣健	江门市人民医院	主任医师
陈瑞芳	广东药科大学附属第一医院	副主任医师
常威	广东药科大学附属第一医院	副主任医师
关永佳	广东医科大学附属东莞第一医院	副主任医师
顾海峪	广州市第一人民医院	主任医师
黄志聪	肇庆市第一人民医院	主任医师
胡北	广东省人民医院	主任医师
蒋亚斌	暨南大学附属第一医院	主任医师
康新	南方医科大学第五附属医院	主任医师
梁宇强	茂名市人民医院	主任医师
刘斌	南方医科大学珠江医院	主任医师
刘同刚	东莞市东华医院	主任医师
李辉	广州中医药大学第三附属医院	主任医师
李海忠	中山市博爱医院	副主任医师
潘明达	云浮市中医院	副主任医师
苏运辉	广东药科大学附属第一医院	主任护师
易春	广州市荔湾区人民医院	主任医师

王国标	惠州市中心人民医院	主任医师
吴晓伟	南方医科大学附属中西医结合医院	副主任医师
张凡	广东药科大学附属第一医院	副主任医师
张永标	中山大学附属第三医院	主任医师

**药学专家（以姓氏拼音为序）：**

陈杰	中山大学附属第一医院	主任药师
陈吉生	广东药科大学附属第一医院	主任药师
陈艳芳	广州医科大学附属市八医院	主任药师
冯昌文	肇庆市第一人民医院	主任药师
赖莎	广东药科大学附属第一医院	副主任药师
李亦蕾	南方医科大学南方医院	主任药师
李咏梅	广州医科大学附属第五医院	主任药师
麦海燕	中山大学附属第三医院	副主任药师
莫小兰	广州医科大学附属妇女儿童医疗中心	主任药师
邱凯锋	中山大学孙逸仙纪念医院	主任药师
王景浩	暨南大学附属第一医院	主任药师
王勇	广东省药学会	学术部主任、副主任药师
王勇	南方医科大学珠江医院	教授
王若伦	广州医科大学附属第二医院	主任药师
杨晨	南部战区总医院	主任药师
姚晖	佛山市第二人民医院	主任药师
喻鹏久	广州医科大学附属第一医院	副主任药师
张诚光	广东省第二中医院	主任中药师
曾泗宇	广东省第二人民医院	主任药师
郑锦坤	粤北人民医院	主任药师
钟诗龙	广东省人民医院	研究员
周志凌	珠海市人民医院	主任药师

**秘书:**

陈楚君	广东药科大学附属第一医院	药师
李龙	广东药科大学附属第一医院	医师
朱海平	广东药科大学附属第一医院	主治医师
杨文艺	广东药科大学附属第一医院	主管护师

