

人用狂犬病疫苗肌肉注射免疫程序研究进展

宋云¹,于鹏程¹,朱武洋¹

摘要:狂犬病尚无有效治疗方法,其预防措施主要为暴露前或暴露后接种人用狂犬病疫苗。随着狂犬病疫苗生产工艺的发展,疫苗质量不断提高,其免疫程序也在不断改进。目前,国内普遍采用肌肉注射方法进行狂犬病疫苗接种,暴露前免疫程序为在第0、7、21或28天(0、7、21或28d)各注射1剂疫苗;暴露后免疫程序为5针法和2-1-1法,再暴露免疫程序则根据第1次暴露后免疫后间隔时间的不同,接种不同剂次的疫苗。2018年《狂犬病疫苗:WHO立场文件》根据狂犬病研究的最新进展,对狂犬病暴露预防免疫程序进行了简化。本文将在新立场文件的基础上,对国内外狂犬病暴露预防处置程序研究进展进行总结,并就我国狂犬病疫苗免疫程序与新立场文件倡导的免疫程序间存在的差异及改进方案加以讨论。

关键词:狂犬病疫苗;免疫程序;肌肉注射

中图分类号:R373.9

文献标识码:A

文章编号:1002-2694(2020)02-0158-05

Advance in research on intramuscular immunization program for human rabies vaccine

SONG Yun, YU Peng-cheng, ZHU Wu-yang

(Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China)

Abstract: There is no effective treatment for rabies, and its preventive measures are mainly vaccinated against human rabies before or after exposure. With the development of rabies vaccine production technology, the quality of vaccines has been continuously improved, and its immunization procedures have been continuously improved. At present, intramuscular injection is commonly used for rabies vaccination in China. The pre-exposure immunization program is one injection of the vaccine on day 0, 7, 21, or 28; the post-exposure immunization program is 5 The acupuncture method and the 2-1-1 method, and the re-exposure immunization program are inoculated with different doses of the vaccine according to the interval between immunizations after the first exposure. The 2018 Rabies Vaccine: WHO Position Paper simplifies rabies exposure prevention and immunization procedures based on recent advances in rabies research. Based on the new position paper, this article summarizes the research progress of rabies exposure prevention and treatment procedures at home and abroad, and discusses the differences between China's rabies vaccine immunization program and the immunization program advocated by the new position paper and the improvement plans.

Keywords: rabies vaccine; immune program; intramuscular injection

Supported by the Beijing-Tianjin-Hebei Collaborative Innovation Community (No. 19242408D)

Corresponding author: Yu Peng-cheng, Email:ypccz@163.com

狂犬病(Rabies)是由狂犬病病毒(Rabies virus, RABV)引起的重要人兽共患疾病,几乎可感染所有温血动物,且一旦发病,病死率几乎为100%,严重危害人类健康。据WHO统计,全球每年约有

京津冀协同创新共同体建设专项(No.19242408D)资助

通讯作者:于鹏程,Email:ypccz@163.com;

ORCID:0000-0003-1489-0246

作者单位:中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所,北京 102206

5.9万人死于狂犬病^[1]。目前狂犬病没有特效治疗药物,清理伤口、进行主动免疫(接种疫苗)、在暴露严重时,进行局部被动免疫(在受伤部位注射狂犬病免疫球蛋白)是预防狂犬病感染的最佳方法^[2]。狂犬病免疫可分为两类:暴露前免疫(Pre-exposure prophylaxis, PrEP)和暴露后免疫(Post-exposure prophylaxis, PEP)。无论是PrEP还是PEP,都可通过肌肉接种(Intramuscular inoculation, IM)或皮

内多点接种(Intradermal inoculation, ID)方式进行免疫。大部分国家和地区采用 IM 方式进行免疫。

我国目前使用的免疫程序耗时较长且暴露预防处置费用较高,随着狂犬病疫苗生产工艺的发展,狂犬病疫苗的质量逐步提高。因此,探索更加高效、经济的免疫程序成为可能。而 2018 年发布的《狂犬病疫苗:WHO 立场文件》对狂犬病疫苗的免疫程序进行了简化。本文将在新立场文件的基础上,对国内外使用的暴露前、暴露后及再暴露的肌肉注射免疫程序研究进展进行总结,并就我国狂犬病疫苗免疫程序与 WHO 倡导免疫程序间存在的差异及改进方案进行探讨。

1 暴露前免疫程序

暴露前免疫(PrEP)是指在暴露于 RABV 之前接种数剂疫苗,主要向处于狂犬病暴露危险的人群提供免疫,如在狂犬病高流行区无法及时、充分获得暴露后免疫的人群、职业中有暴露风险的个人或有暴露风险的旅行者等^[3]。随着狂犬病疫苗的不断发展,PrEP 方案也在不断地改进。1971 年 Wiktor 等尝试在狂犬病暴露前对志愿者进行疫苗接种,为 PrEP 的发展奠定了基础^[4]。后来,欧洲许多国家不断研究 PrEP 疫苗接种的最佳时机,不断探索能产生足够保护作用的 PrEP 方案,如英国、法国推荐在 0、28 d 各接种 1 剂疫苗;德国推荐在 0、28、56 d 各接种 1 剂疫苗。此类 PrEP 方案均建议于 1 年后加强接种 1 剂疫苗,且被证实免疫后均可对接种者产生保护作用^[5-6]。Roumiantzeffs 等对之前的 PrEP 方案进行回顾研究^[7-8],发现在 1 个月内完成 3 剂疫苗接种能确保抗体全部阳转,推荐在 0、7 和 28 d 各接种 1 剂疫苗,如果时间紧张,最后 1 次疫苗接种可提前至 21 d,但抗体水平可能下降得比较快。1984 年美国 CDC 正式推荐接种 3 剂疫苗的 PrEP 方案,即在 0、7、21 或 28 d 各接种 1 剂,此方案在免疫后能产生足够保护水平的中和抗体,之后被 WHO 推荐,至今仍广泛使用^[9]。Sehgal 等研究表明^[10],于 0、7、28 d 各接种 1 剂疫苗进行 PrEP,1 年后抗体阳性率为 87.9%,加强免疫 1 针后 14 d 抗体阳性率为 100%,10 后抗体阳性率仍可维持在 96%。Khawplod 研究中^[11],在 0、7、21 d 各注射 1 剂疫苗,1 年后于 0、3 d 加强接种 2 剂疫苗,所有接种者在加强免疫后 7 d 均可获得强烈的免疫记忆反应。

发生狂犬病暴露后,部分患者由于潜伏期短或自身没有觉察暴露未进行 PEP 处置而发生感染狂犬病的案例。进行 PrEP 后,若发生狂犬病暴露,只

需接种 1~2 剂疫苗,机体便由于记忆性免疫应答反应,快速产生保护性中和抗体,且无需注射昂贵的 HRIG。PrEP 可对严重咬伤者、处于尚未意识到的狂犬病暴露风险者、暴露后延期处置者提供免疫保护,还可简化 PEP 方案,节约就医成本,减少抗血清过敏反应等。因此,对高危暴露人群开展 PrEP 是十分必要的。

1.1 我国暴露前免疫程序 《狂犬病暴露预防处置工作规范(2009 年版)》中^[12]规定 PrEP 方案为于 0、7、21(或 28)d 各接种 1 剂疫苗。对于长期处于狂犬病暴露风险的人群,在完成 PrEP 且没有发生暴露的情况下,1 年后应加强接种 1 剂疫苗,后每隔 3~5 年再进行加强免疫。《狂犬病暴露预防处置工作规范(2016 年版)》中也推荐此免疫方案,并沿用至今^[13]。关于 PrEP 抗体水平持久性问题,研究显示^[14],在完成 PrEP 后,88.9% 接种者中和抗体阳性,1 年后进行加强免疫,所有接种者的血清抗体水平均 >0.5 IU/ml,且产生的中和抗体可维持 5 年之久。在陈恩富等研究中^[15],对志愿者于 0、7、21 d 进行 PrEP,免疫后 45 d 中和抗体水平均阳转,抗体滴度最高为 54.9 IU/mL,最低为 2.2 IU/mL,GMT 为 15.72 IU/mL,远高于 WHO 的阳转判定标准(≥ 0.5 IU/mL)。以上表明,我国目前使用的 PrEP 免疫程序能确保接种者产生有效的保护性抗体,若进行加强免疫,由于免疫记忆反应,机体可快速产生保护性抗体,且抗体水平能维持较长时间。但此方案需接种 3 剂疫苗,在 3~4 周的时间内前往医院就医,耗时费钱,有待进一步改进。

1.2 WHO 最新推荐的暴露前免疫程序 2018 年《狂犬病疫苗:WHO 立场文件》推荐的 PrEP 方案为 0、7 d 分别接种 1 剂疫苗,一般无需进行预防性加强。免疫缺陷患者仍推荐 3 剂 PrEP 免疫方案(0、7、21 或 28 d),或进行 RVNA 检测评估是否需要继续接种,若发生暴露后仍需接受完整的暴露后预防处置^[3]。根据以往研究数据证明,暴露前 ID 免疫方案验证 2 次疫苗接种可产生保护性 RVNA,由此可间接证明 IM 接种 2 次后也可产生有效保护性抗体。Soentjens P 等研究表明^[16],2 针法不劣于既往推荐的 3 针免疫程序,且免疫后建立的免疫记忆可维持较长时间,1 年后加强免疫后 7 d 的抗体效价均 >0.5 IU/mL。新立场文件推荐的 PrEP 方案要求在 1 周的时间内接种 2 剂疫苗,比我国目前使用的免疫程序在接种剂次上减少了 1 剂,接种时间上缩短了 2~3 周,在缩减接种剂次的基础上,又具有较好的保护作用。我国 PrEP 方案可以考虑更新

为 0、7 d 分别接种 1 剂疫苗的 IM 免疫程序, 但此免疫程序的免疫持久性和安全性在我国尚缺乏完整明确的数据支持, 且如果第 2 针接种时间推迟, 推迟时间的间隔对免疫效果有怎样的影响, 这些都有待于进一步探讨研究。

2 暴露后免疫程序

1885 年, 法国 Pasteur 等将感染狂犬病的兔子脊髓液皮下接种于狂犬病暴露者, 连续接种 13 剂疫苗后, 接种者获得免疫保护, 开启了人类预防狂犬病的新时代。1889 年, 减毒神经疫苗开始使用, 此疫苗需连续注射 13 剂次。1911 年 Semple 等尝试使用绵羊或山羊脑匀浆制备灭活神经组织疫苗, 1955 年 Fuenzalida 研制由乳鼠脑组织制备的灭活神经组织疫苗。此类疫苗需连续接种 14~21 剂次, 虽有一定的保护性, 但免疫效果不佳, 接种剂次较多, 部分接种者可引起强烈的局部或全身反应, 严重者可致人瘫痪甚至死亡^[17]。1956 年后, 科学家又研制出禽胚疫苗, 需连续接种 14~23 剂次。此类疫苗减少了免疫后的副作用, 但其免疫效果较神经组织疫苗低。

随着细胞培养疫苗的使用, 1956 年, 欧洲尝试于 0、3、7、14、30、90 d 各接种 1 剂疫苗, 但随着数据的积累发现, 免疫后 28~60 d 抗体水平已达到顶峰, 90 d 接种疫苗后抗体水平并没有显著升高, 后决定依据接种者的具体情况决定是否于 90 d 接种疫苗^[18]。1965 年, 开始使用 5 针法免疫程序, 即 0、3、7、14、28 d 各接种 1 剂疫苗。1984 年此方案被 WHO 推荐使用, 为最经典的 PEP 方案^[19]。同年, 前南斯拉夫的 Zagreb 公共卫生研究院建议采用 2-1-1 程序, 即 0 d 于左右上臂三角肌各注射单剂疫苗, 7、21 d 分别注射单剂疫苗。此方案可促使机体较早产生保护性抗体, 且成本较低。后被法国、英国、德国等 20 个国家采用, 至今无免疫失败病例发生^[20]。2009 年, 美国免疫实施顾问委员会 (ACIP) 指出在免疫后 14~28 d 抗体水平已处于峰值, 5 针法中第 5 剂疫苗的接种并没有使抗体水平显著升高, 推荐采用 0、3、7、14 d 的简易 4 针法免疫程序, 在保证免疫效果的同时减少了注射剂次^[21]。2010 年《狂犬病疫苗: WHO 立场文件》推荐暴露后 IM 免疫程序为 5 针法和 2-1-1 法^[22]。2018 年《狂犬病疫苗: WHO 立场文件》推荐暴露后 IM 免疫程序为简易 4 针法和 2-1-1 法^[3]。

2.1 我国暴露后免疫程序 1980 年之前, 我国一直使用经羊脑制备的脑组织疫苗。1980 年, 我国开始使用由原代地鼠肾细胞培养的灭活疫苗, 此类疫

苗需 ID 接种 14 剂疫苗; 2006 年《狂犬病暴露后处置工作规范(试行)》中推荐 PEP 方案为 5 针法^[23]; 《狂犬病暴露预防处置工作规范(2009 年版)》中也推荐 5 针法免疫方案^[12]; 后随着我国狂犬病疫苗生产工艺的发展, 《狂犬病暴露预防处置工作规范(2016 年版)》中推荐 PEP 方案为 5 针法和 2-1-1 法^[13]。

2.1.1 5 针法免疫程序 1980 年我国开始使用 5 针法方案, 2006 年国家卫生部正式推荐^[24]。5 针法为我国进行 PEP 处置的主要免疫程序。此方案需接种 5 剂疫苗, 5 次就医。实验数据表明, 效价高的疫苗按 5 针法方案免疫后 7 d 内可出现保护性中和抗体, 完成全程免疫后, 所有接种者都获得了保护, 无狂犬病病例发生^[25]。采用 5 针法进行 PEP 后, 所有接种者在 14 d 均获得足够的中和抗体, 1 年后抗体阳性率为 90%^[26]。Rupprecht 等研究显示^[27], 所有接种者在接种第 1 剂疫苗后 14 d 均产生保护性抗体, 且抗体效价高于 10 IU/mL。在 5 针法为期 5 年的免疫持久性研究中, 该方案可为接种者提供持久的免疫保护作用^[28]。虽然 5 针法能产生较好的免疫效果作用, 但该方案接种剂次多, 耗时较长, 费用高, 影响其在发展中国家的广泛应用, 而狂犬病主要在这些地区流行。

2.1.2 2-1-1 法免疫程序 2016 年卫生部正式推荐 2-1-1 法, 该方案在我国尚未广泛使用, 仅适用于我国已批准使用该免疫程序的疫苗产品。此方案需要接种 4 剂疫苗, 3 次就医。Chutivongse 等研究显示采用此法接种不同类型细胞培养疫苗, 1 年后抗体水平均 >0.5 IU/mL, 加强 1 剂后 14 d 抗体水平快速升高^[29]。陈直平等研究中^[30], 比较 2-1-1 法和 5 针法首免后 14 d 抗体阳转率和 GMT, 结果显示 2-1-1 法和 5 针法首免后 14 d 所有接种者均获得免疫保护, GMT 分别为 19.29 IU/mL 和 22.94 IU/mL, 表明 2-1-1 法的免疫效果不劣于 5 针法。2-1-1 法与 5 针法相比, 在保证免疫效果的同时节省 1 剂疫苗的费用和减少 2 次就医程序, 减少患者的时间花费及由此带来的间接负担, 有助于提高患者的依从性, 更加经济方便。

2.2 WHO 最新推荐的暴露后免疫程序 新立场文件中推荐的暴露后 IM 免疫程序为简易 4 针法和 2-1-1 法^[3]。我国目前使用的暴露后 IM 免疫程序为 5 针法和 2-1-1 法。简易 4 针法比我国现行的 5 针法免疫方案在接种剂次上减少了 1 针, 接种时间缩短了 1~2 周。研究表明^[27], 在美国 2.3 万名接收 PEP 的人群中, 有 1000 人没有接受 28 d 疫苗的接

种,但并无狂犬病病例的发生。Aoki 等研究表明^[31],在 0、3、7、14 和 28 d 各接种 1 剂疫苗后,无论是否使用 HRIG,所有接种者 14 d 抗体水平均 >0.5 IU/mL,且没有显著差异;接种前 4 剂疫苗后 28 d 检测抗体,所有接种者的抗体水平均 ≥ 2.7 IU/mL;接种第 4、5 剂疫苗后,抗体水平均未见明显升高;至 90 d,接种者仍保持足够的抗体滴度。在泰国的一项临床研究中^[32],接种者接种 5 剂疫苗后,受试者均产生了足够的抗体水平,GMT 为 6.8 IU/mL,第 5 剂疫苗接种后,抗体滴度略有增加。另一项较早的调查报告显示^[33],在暴露后于 0、3、7、14、30、90 d 各接种 1 剂疫苗,并于 0 d 注射 HRIG,所有接种者在 10 d 的抗体水平均 >0.5 IU/mL,后抗体水平逐渐升高,直到 60 d 达到峰值,90 d 疫苗的接种后,抗体水平没有显著差别。波多黎各研究表明^[34],暴露后接种疫苗 5 个月后,接种 3~4 剂疫苗的所有人都能检测到保护性抗体,表明在没有第 4~5 剂疫苗的接种,产生的抗体均能提供足够的保护性作用。经临床实验证实所有细胞培养疫苗在免疫后 14 d,无论何种情况,所有接种者抗体均全部阳转^[35]。综上,简易 4 针法在减少注射针次的同时还能有效诱导免疫应答,我国可考虑采用简易 4 针法免疫方案。但我国尚缺少实验数据证明,且简易 4 针法免疫程序中 14~28 d 中的任意一天接种第 4 针疫苗产生的免疫效果是否有区别需要我们探索验证。

3 再暴露免疫程序

狂犬病再暴露免疫方案至今还未形成统一的规范性标准。2010 版《狂犬病疫苗:WHO 立场文件》中建议:若暴露者曾完成全程 PrEP/PEP,发生再暴露只需在 0、3 d 各 IM 接种 1 剂疫苗,即 2 针法。该法也可用于尚未完成全程免疫的再暴露者,但需确定免疫后的 RVNA 效价 ≥ 0.5 IU/mL。2013 年 WHO《狂犬病专家磋商(第 2 版报告)》中建议^[36]:对于完成全程 PrEP/PEP 的人群,若在免疫后 3 个月内发生再暴露,如果致伤动物已被免疫,并通过 10 日观察,在确保给予正确伤口处理下,可对暴露者推迟加强免疫;而对于使用效力不确定的疫苗(无论是否曾接受过全程免疫)、以及未完成全程 PrEP/PEP 的严重暴露者,均应再次接受全程 PEP,并注射 HRIG。新立场文件中对再暴露的免疫程序做出了修订。

3.1 我国再暴露免疫程序 《狂犬病暴露预防处置工作规范(2009 年版)》中规定^[12],若在免疫接种过程中发生再暴露,只需完成原有的免疫程序;若在全

程免疫后半年内发生再暴露,一般无需进行再次免疫;若在全程免疫后半年~1 年内发生再暴露,应于 0、3 d 各接种 1 剂疫苗;若全程免疫后 1~3 年内发生再暴露,应于 0、3、7 d 天各接种 1 剂疫苗;若全程免疫超过 3 年发生再暴露,需全程接种疫苗。2016 版狂犬病预防控制技术指南在结合 2010 年和 2013 年 WHO 狂犬病疫苗立场文件后建议^[13]:若在全程免疫后 3 个月内发生再暴露,在符合 2013 年 WHO 报告中提及的各项条件时,可推迟加强免疫;超过 3 个月以上发生再暴露,需 0、3 d 各接种 1 剂疫苗;若使用了效力不确定的疫苗、未全程接种或严重的暴露者,再暴露后须进行全程疫苗接种。我国狂犬病疫苗厂家使用说明书对完成全程免疫的再暴露者建议,若全程免疫后 1 年内发生再暴露,应于 0、3 d 各接种 1 剂疫苗;若全程免疫后 1 年前发生再暴露,应全程接种疫苗;若全程免疫后且进行过加强免疫 3 年内发生再暴露,应于 0、3 d 各接种 1 剂疫苗;若全程免疫后且进行过加强免疫超过 3 年发生再暴露,应接种全程疫苗。

3.2 WHO 最新推荐的再暴露免疫程序 新立场文件推荐的再暴露免疫程序^[3]如下,如已接受 PrEP 或至少 2 针剂的 PEP,若发生再暴露,可于 0、3 d 各接种 1 剂疫苗,且不需注射 HRIG。若 3 个月内发生再暴露,只需处理伤口,无需注射疫苗和 HRIG。若 3 个月后发生再暴露,需于 0、3 d 各注射 1 剂疫苗。新立场文件指明接种疫苗后最短保护期为 3 个月,而我国疫苗厂家的说明书中规定,全程免疫后 1 年内再暴露者需于 0、3 d 各接种 1 剂疫苗。我国再暴露免疫程序是否可与 2018 年 WHO 狂犬病立场文件程序同步更新,即再暴露发生在上次暴露的 3 个月内是否需要于 0、3 d 接种疫苗,目前在我国还有待实验数据支持。

4 讨论

狂犬病可通过接种疫苗进行治疗性预防,我国作为全世界狂犬病疫苗的头号生产国和使用国,接种费用较高,给国家和社会带来了巨大的经济负担^[2]。因此采用具有成本效益和剂量节约的高效疫苗或简化疫苗免疫程序成为发展趋势。而新立场文件推荐的暴露免疫程序在保证免疫有效性和安全性的前提下,更加节约成本,缩短接种时间、剂次,依从性更高,为全球狂犬病防控提供更加经济有效的选择方案。为尽早实现 WHO 制定的 2030 年消除狂犬病的目标,我国须根据国内疫情、疫苗供应等条件积极进行疫苗效果评价,尽早更新现有免疫程序,推

广更加符合我国国情的狂犬疫苗免疫程序。

利益冲突:无

引用本文格式:宋云,于鹏程,朱武洋.人用狂犬病疫苗肌肉注射免疫程序研究进展[J].中国人兽共患病学报,2020,36(2):158-162,168. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2694.2020.00.033

参 考 文 献:

- [1] Lafon M. Rabies virus receptors[J]. J Neurovirol, 2005, 11(1): 82-87. DOI: 10.1080/13550280590900427
- [2] Taylor LH, Hampson K, Fahrion A, et al. Difficulties in estimating the human burden of canine rabies [J]. Acta Trop, 2017, 165:133-140. DOI: 10.1016/j.actatropica.2015.12.007
- [3] World Health Organization. Rabies vaccines: WHO position paper, April 2018-Recommendations[J]. Vaccine, 2018, 36 (37): 5500-5503. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.06.061
- [4] Roumiantzeff M, Ajjan N, Vincent-Falquet JC. Experience with preexposure rabies vaccination[J]. Rev Infect Dis, 1988, 10 Suppl 4: S751-S757. DOI: 10.1093/clinids/10.supplement_4.s751
- [5] Strady A, Lang J, Lienard M, et al. Antibody persistence following preexposure regimens of cell-culture rabies vaccines: 10-year follow-up and proposal for a new booster policy[J]. J Infect Dis, 1998, 177(5):1290-1295. DOI: 10.1086/515267
- [6] Pengsaa K, Limkittikul K, Sabchareon A, et al. A three-year clinical study on immunogenicity, safety, and booster response of purified chick embryo cell rabies vaccine administered intramuscularly or intradermally to 12- to 18-month-old Thai children, concomitantly with Japanese encephalitis vaccine[J]. Pediatr Infect Dis J, 2009, 28 (4): 335-337. DOI: 10.1097/INF.0b013e3181906351
- [7] WHO Publication. Rabies vaccines: WHO position paper-recommendations[J]. Vaccine, 2010, 28 (44): 7140-7142. DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.08.082
- [8] 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 (RR-3): 1-28. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03793.x
- [9] Warrell MJ. Developments in human rabies prophylaxis. Developments in human rabies prophylaxis[J]. Rev Sci Tech, 2018, 37 (2):629-647. DOI: 10.20506/rst.37.2.2829
- [10] Sehgal S, Bhattacharya D, Bhardwaj M. Ten year longitudinal study of efficacy and safety of purified chick embryo cell vaccine for pre- and post-exposure prophylaxis of rabies in Indian population[J]. J Commun Dis, 1995, 27(1):36-43.
- [11] Khawplod P, Jaijaroensup W, Sawangvaree A, et al. One clinic visit for pre-exposure rabies vaccination (a preliminary one year study) [J]. Vaccine, 2012, 30(19):2918-2920. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.12.028
- [12] 王军. 狂犬病暴露预防处置工作规范(2009年版)[J]. 中国工作犬业, 2010,(02):62-63. DOI: CNKI:SUN:GZQY.0.2010-02-041
- [13] 狂犬病预防控制技术指南(2016版)[J]. 中华流行病学杂志, 2016,(37):163. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.02.001
- [14] Morris J, Crowcroft NS, Fooks AR, et al. Rabies antibody levels in bat handlers in the United Kingdom: immune response before and after purified chick embryo cell rabies booster vaccination[J]. Hum Vaccin, 2007, 3(5): 165-170. DOI: 10.4161/hv.3.5.4216
- [15] 陈恩富, 王臻, 胡建锦, 等. 国产纯化 Vero 细胞狂犬病疫苗暴露前免疫效果观察[J]. 中华流行病学杂志, 2009, 30(1):33. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2009.01.009
- [16] Soentjens P, Andries P, Aerssens A, et al. Preexposure intra-dermal rabies vaccination: a noninferiority trial in healthy adults on shortening the vaccination schedule from 28 to 7 days [J]. Clin Infect Dis, 2019, 68(4): 607-614. DOI: 10.1093/cid/ciy513
- [17] Manickama R, Basheer MD, Jayakumar R. Post-exposure prophylaxis (PEP) of rabies-infected Indian street dogs[J]. Vaccine, 2008, 26 (51): 6564-6568. DOI: 10.1016/j.vaccine.2008.09.053
- [18] Peck F B, Powell H M, Culbertson C G. Duck-embryo rabies vaccine; study of fixed virus vaccine grown in embryonated duck eggs and killed with beta-propiolactone (BPL) [J]. J Am Med Assoc, 1956, 162(15):1373-1376.
- [19] Centers for Disease Control and Prevention. Use of a reduced (4-dose) vaccine schedule for postexposure prophylaxis to prevent human rabies-recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice[J]. Ann Emerg Med, 2010, 56 (1):64-67. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2010.05.020
- [20] Vodopija I, Sureau P, Smerdel S, et al. Interaction of rabies vaccine with human rabies immunoglobulin and reliability of a 2-1-1 schedule application for postexposure treatment[J]. Vaccine, 1988, 6(3):283-286. DOI: 10.1016/0264-410x(88)90225-3
- [21] Mittal MK. Revised 4-dose vaccine schedule as part of postexposure prophylaxis to prevent human rabies[J]. Pediatr Emerg Care, 2013, 29 (10): 1119-1124. DOI: 10.1097/PEC.0b013e3182a63125
- [22] WHO Publication. Rabies vaccines: WHO position paper-recommendations[J]. Vaccine, 2010, 28(44):7140-7142. DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.08.082
- [23] 卫生部. 狂犬病暴露后处置工作规范(试行)[J]. 中国护理管理, 2006, 6(11):6-6.
- [24] Duin VD. Vaccines, 6th Edition[J]. Clinical Infectious Diseases, 2013, 56(12):1848-1849. DOI: 10.1093/cid/cit141
- [25] 叶茂华, 雷永良, 王晓光. 7例被狂犬咬伤者接种狂犬病疫苗的效果观察[J]. 中国生物制品学杂志, 2008, 21(12): 1046-1046. DOI: 10.3969/j.issn.1004-5503.2008.12.025
- [26] Hu Q, Liu MQ, Zhu ZG, et al. Comparison of safety and immunogenicity of purified chick embryo cell vaccine using Zagreb and Essen regimens in patients with category II exposure in China[J]. Hum Vaccin Immunother, 2014, 10 (6): 1645-1649. DOI: 10.4161/hv.28420

(下转第 168 页)