

河北省 17 例儿童布鲁氏菌病流行特征及临床特征分析

赵梦川¹, 李贵霞², 李文辉³, 张文超², 李梅², 段素霞², 翟玉磊², 郭映辉²

摘要:目的 探讨河北省 17 例儿童布鲁氏菌病的流行病学和临床特点,为河北省儿童布鲁氏菌病的诊断与防治提供参考。**方法** 回顾性分析河北省儿童医院 17 例诊断为布鲁氏菌病患儿的流行病学特点、临床特点、辅助检查、诊断及治疗情况。**结果** 70.59% 的患儿为男孩,47.06% 的患儿年龄大于 6 岁,94.12% 的患儿来自农村,52.94% 的患儿有牛羊接触史,另有 2 例有狗接触史,64.71% 的患儿首发症状为不明原因发热,70.59% 的患儿从发病到确诊所经历的时间≤1 月。最常见的临床症状是发热,其次为关节疼痛或活动障碍。最常见的体征是咽充血,其次是肝和/或脾肿大。未发现并发脑膜炎、脑膜脑炎、心内膜炎和睾丸炎的患儿。大部分患儿白细胞计数和血小板计数正常,但淋巴细胞比例增高、贫血、CRP 升高、血沉增快、转氨酶升高和肌酸激酶升高较常见。影像学检查中关节腔积液和肺纹理增多增粗最常见。**结论** 河北省布鲁氏菌病患儿多来自农村,男孩多见,暴露史多为牛羊接触史,大部分患儿以不明原因发热伴或不伴肢体/关节疼痛就诊,临床症状多样且不典型。

关键词:布鲁氏菌病; 儿童; 临床症状; 回顾性研究

中图分类号:R378.5

文献标识码:B

文章编号:1002-2694(2020)02-0163-06

Epidemiological and clinical characteristics of 17 children with brucellosis in Hebei Province

ZHAO Meng-chuan¹, LI Gui-xia², LI Wen-hui³, ZHANG Wen-chao², LI Mei², DUAN Su-xia², ZHAI Yu-lei², GUO Ying-hui²

(1. Institute of Pediatric Research, Children's Hospital of Hebei Province, affiliated to Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, China;

2. Department of Laboratory Medicine, Children's Hospital of Hebei Province, affiliated to Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, China;

3. Department of Infectious Diseases, Children's Hospital of Hebei Province, affiliated to Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, China)

Abstract: To provide a theoretical basis for clinical diagnosis and treatment, the epidemiological and clinical characteristics of children with brucellosis in Hebei Province were investigated. The epidemical features, clinical characteristics, laboratory and imaging findings, diagnosis and treatment of 17 children with brucellosis were retrospectively analyzed. Of the children with brucellosis, 70.59% were boys, 47.06% were older than 6 years old, 94.12% were from the countryside, 52.94% had exposure to cattle and sheep, and 2 cases had exposure to dogs, the first symptoms of 64.71% of children were fever of undetermined origin, the time from onset to diagnosis of 70.59% of children were less than 1 month. The most common clinical symptoms were fever, followed by joint pain or activity obstacle. The most common signs were pharyngeal hyperemia, followed by the hepatosplenomegaly, hepatomegaly or splenomegaly. No meningitis, meningoencephalitis, endocarditis and orchitis were observed. Most of the children were present with normal leukocyte and platelet count, however the lymphocytosis, anemia, elevated CRP, elevated erythrocyte sedimentation rate, elevated transaminases, and elevated creatine kinase were commonly found. Joint effusion and pulmonary texture increasing were the most common

河北省科技厅指令性项目民生科技专项(No.19277769D)

通讯作者:郭映辉,Email:18503292337@139.com;

ORCID:0000-0001-9775-3604

作者单位:1. 河北医科大学附属河北省儿童医院儿研所,石家庄 050030;

2. 河北医科大学附属河北省儿童医院检验科,石家庄 050030;

3. 河北医科大学附属河北省儿童医院感染科,石家庄 050030

toms were fever, followed by joint pain or activity obstacle. The most common signs were pharyngeal hyperemia, followed by the hepatosplenomegaly, hepatomegaly or splenomegaly. No meningitis, meningoencephalitis, endocarditis and orchitis were observed. Most of the children were present with normal leukocyte and platelet count, however the lymphocytosis, anemia, elevated CRP, elevated erythrocyte sedimentation rate, elevated transaminases, and elevated creatine kinase were commonly found. Joint effusion and pulmonary texture increasing were the most common

in terms of imaging findings. In conclusion, children with brucellosis in hebei province are mostly from rural areas and most of them are boys. Exposure history to cattle and sheep was most commonly observed. Most patients visited to a doctor were shown in atypical clinical symptoms with fever of undetermined origin, with or without body/joint pain.

Keywords: brucellosis; children; clinical characteristics; retrospective study

Supported by the Mandatory Project of Hebei Science and Technology Department (19277769D)

Corresponding author: Guo Ying-hui, Email:18503292337@139.com

布鲁氏菌病是世界上最常见的动物源性传染病,由布鲁氏菌引起,主要传染源为羊、牛及猪。人感染布鲁氏菌经皮肤黏膜接触、消化道或呼吸道传播^[1-2]。布鲁氏菌侵入人体后,可侵犯全身多个系统,最易受损的是肝、脾、淋巴结、骨、关节、骨骼^[3]。布鲁氏菌病患者临床表现复杂多变,以长期发热、多汗、肝脾肿大、关节疼痛最常见^[4]。

儿童布鲁氏菌病的症状复杂多样,缺乏特异性,且病史采集困难,多不能提供明确的流行病学史,加之儿科临床医生对该病认识不足,容易被误诊和漏诊。为了提高对该疾病的认识,现就我院收治的17例布鲁氏菌病患儿的流行病学及临床资料进行分析总结,并结合文献复习进行讨论。

1 资料和方法

1.1 研究对象 2013年1月至2018年3月就诊于我院且确诊为布鲁氏菌病的患儿。诊断标准依据WS 269-2007《布鲁氏菌病诊断标准》。

1.2 研究方法

1.2.1 病原菌鉴定 取患儿静脉全血1~3 mL于需氧瓶,采用BACT/ALERT 3D480全自动血培养仪(法国梅里埃公司)培养,血培养仪提示阳性后,将其接种于血平板和巧克力平板,置于37 °C、5% CO₂培养箱中培养4~5 d。如血平板上出现微小、湿润、银灰色、凸起、不溶血菌落,镜下为革兰染色阴性球杆状细菌,则初步怀疑布鲁氏菌。然后进行快速尿酶试验,如检测结果呈阳性,则采集患儿的血清样本送往当地疾病预防控制中心进行血清学检测(虎红平板凝集试验和试管凝集试验)确诊。

1.2.2 临床和流行病学资料收集 收集17例布鲁氏菌病患儿的流行病学资料,包括性别、年龄、发病季节、居住地点及动物接触史/生肉奶饮用史,和临床资料,包括临床症状、辅助检查结果及治疗情况,并对其进行回顾性分析和总结。

2 结 果

2.1 流行病学特点 2013年1月至2018年3月共

有17例患儿确诊为布鲁氏菌病,其流行病学特征见表1。其中男孩12例,女孩5例,男女比例为2.4:1。临床确诊时的年龄为3月至11岁,中位年龄为5岁9月,47.06%的患儿年龄大于6岁。在春季发病的患儿最多,冬季最少。大部分患儿来自农村(16例),其中13例有明确的接触史,3例否认牛羊猪等接触史。另有1例3月大的婴儿来自县城,其母有食用涮羊肉史。64.71%(11/17)的患儿首发症状为不明原因发热。病史最短的仅3 h(患儿为3月大女婴,既往体健,家属发现其下肢活动受限3小时即来我院就诊),病史最长的为不明原因间断发热6月。发病到确诊时间间隔为7 d至6月,70.59%的患儿从发病到确诊所经历的时间≤1月。

2.2 临床症状及体征 17例布鲁氏菌病患儿的主要临床症状及体征见表2。最常见(15/17,88.24%)的临床症状是发热,其中13例热型为波浪热,7例发热时间超过1个月。12例患儿伴随关节疼痛或活动障碍,其中9例为髋关节疼痛。头痛、乏力和呕吐较少见,没有发现多汗、纳差、体质减轻及腹痛的患儿。最常见的体征是咽充血,其次是肝和/或脾肿大(肝脏肿大1例、脾脏肿大2例和肝脾肿大9例)和淋巴节肿大(颈部最常见),所有患儿脑膜刺激征均为阴性。未发现并发脑膜炎、脑膜脑炎、心内膜炎和睾丸炎的患儿。

2.3 辅助检查 17例布鲁氏菌病患儿的实验室及影像学检查结果见表3。大部分患儿(82.35%)白细胞计数和血小板计数正常,但64.71%的患儿淋巴细胞比例增高。此外,贫血、CRP升高、血沉增快、转氨酶升高和肌酸激酶升高也较常见。12例伴随关节疼痛或活动障碍的患儿进行了关节超声、X线或CT检查,10例发现异常(关节腔积液最常见)。4例伴有头痛的患儿中,3例进行了头颅MRI检查,均发现异常,分别表现为双侧上颌窦蝶窦长T2信号,蝶窦粘膜稍厚及右侧上颌窦小囊肿。10例患儿接受了胸部X线或CT检查,7例为肺纹理增多增粗,1例发现了结节影。

表1 17例布鲁菌病患儿的流行病学特征
Tab.1 Epidemiological characteristics of 17 patients with brucellosis

基本特征	例数	构成比/%	基本特征	例数	构成比/%
性别			接触史		
男	12	70.59	接触牛羊	9	52.94
女	5	29.41	接触狗	2	11.76
年龄(岁)			接触猫科动物及进食羊肉	1	5.88
≤1	1	5.88	饮用生牛乳	1	5.88
~3	4	23.53	母有服用涮羊肉	1	5.88
~6	4	23.53	否认接触猪牛羊等	3	17.65
~11	8	47.06	首发症状		
发病季节			不明原因发热	11	64.71
春季	6	35.29	发热伴肢体或关节疼痛	4	23.53
夏季	5	29.41	肢体疼痛伴跛行	1	5.88
秋季	5	29.41	右下肢活动受限	1	5.88
冬季	1	5.88	发病至确诊所需时间(月)		
居住地			≤1	12	70.59
农村	16	94.12	~2	4	23.53
城镇	1	5.88	~6	1	5.88

表2 17例布鲁氏菌病患儿的主要临床症状及体征

Tab.2 Main clinical symptoms and signs of 17 patients with brucellosis

临床症状及体征	例数	百分比或构成比/%
发热	15	88.24
热程(月)		
≤1	8	53.33 ^a
>1	7	46.67 ^a
乏力	2	11.76
关节疼痛或活动障碍	12	70.59
咳嗽	10	58.82
头痛	4	23.53
呕吐	5	29.41
皮疹	5	29.41
淋巴节肿大	8	47.06
咽充血	15	88.24
肝脾肿大	9	52.94
肝大	1	5.88
脾大	2	11.76

^a“热程”采用构成比,其他临床症状及体征采用百分比。

表3 17例布鲁氏菌病患儿的辅助检查结果

Tab.3 Laboratory and imageological results of 17 patients with brucellosis

	例数	百分比/%
实验室检查		
白细胞增高($>10 \times 10^9/L$)	3	17.65
淋巴细胞比例增高($>40\%$)	11	64.71
贫血(6岁以下: $<110 g/L$,6岁以上: $<120 g/L$)	8	47.06
血小板减少($<100 \times 10^9/L$)	3	17.65
CRP增高($>10 mg/L$)	9	52.94
血沉增快($>10 mm/h$) ^a	10	62.5
转氨酶升高($>50 U/L$)	8	47.06
肌酸激酶升高($>60 U/L$)	6	35.29
布鲁氏杆菌属培养阳性	17	100
平板凝集试验阳性 ^a	16	100
试管凝集试验阳性($\geq 1:100$) ^a	16	100
影像学检查		
关节超声、X线或CT异常 ^b	10	83.33
髋关节腔积液	3	25
膝关节髌上囊积液	2	16.67
髋关节腔积液+膝关节髌上囊积液	3	25
其他异常	2	16.67
头颅MRI或CT检查异常 ^c	3	50
胸部X线异常 ^d	8	80

^{a,b,c,d}检测例数分别为16、12、6、10例。

2.4 治疗及预后 12例患儿于我院住院治疗,其中8例为8岁以下儿童。参考《布鲁氏菌诊疗指南(试行)》制定治疗方案(表4)。其中2例8岁以下患儿接受头孢曲松+利福平联合治疗后效果不理想,经患儿家属知情同意后,调整为头孢曲松+多西环素治疗。1例既往有EB病毒感染史,基础疾病为

21-三体综合征,合并血小板减少、胆汁酸增高、先天性心脏病,反复发热,病史长的患儿接受头孢曲松+复方新诺明+多西环素治疗后仍间断发热,改为头孢曲松+利福平+多西环素治疗。经治疗,12例患儿均症状消失或好转出院,出院后嘱其继续口服药物治疗。

表4 12例布鲁氏菌病患儿的治疗方案
Tab.4 Therapeutic regimen of 12 children with brucellosis

患儿编号	年龄	并发症	治疗方案
2013-1	3岁	支气管炎	头孢曲松+利福平(多西环素) ^a
2014-1	2岁7月	化脓性关节炎、上呼吸道感染、脓毒血症	头孢曲松+利福平
2014-3	9岁	化脓性关节炎	头孢他啶+多西环素
2014-5	5岁	支气管炎	头孢曲松+利福平(多西环素) ^a
2015-1	11岁	化脓性脑膜炎(部分治疗后)、上呼吸道感染	头孢曲松+利福平+多西环素
2016-2	1岁8月	右髋关节滑膜炎、支气管炎	头孢哌酮舒巴坦+复方新诺明
2016-3	4岁	无	利福平+复方新诺明
2016-4	11岁	纤维性骨皮质缺损	头孢硫脒+多西环素
2016-5	3岁1月	上呼吸道感染	头孢哌酮舒巴坦+复方新诺明+利福平
2016-6	5岁9月	布氏菌病性关节炎、败血症	利福平+复方新诺明
2018-1	3月	布氏菌病关节炎	头孢曲松+复方新诺明
2018-2	8岁	脓毒症	头孢曲松+复方新诺明(利福平)+多西环素 ^b

^a 接受头孢曲松+利福平联合治疗后效果不理想,经患儿家属知情同意后,调整为头孢曲松+多西环素治疗; ^b 经头孢曲松+复方新诺明+多西环素治疗后仍间断发热,改为头孢曲松+利福平+多西环素治疗。

3 讨 论

布鲁氏菌病是我国《传染病防治法》规定的乙类传染病,主要流行区为华北、东北和西北地区,以奶牛、羊主产区疫情较重。近年来随着畜牧业及交通运输业的发展,流动人口的增加,人民生活水平的提高,生活方式以及饮食结构的改变,目前疫情已从牧区、半牧区向农区甚至城市蔓延^[5-6]。本研究纳入的患儿来自河北省保定、石家庄、衡水、邢台和邯郸,均为非牧区,大部分患儿来自农村,且64.71%的患儿有牛羊接触史或进食羊肉、生牛乳史,与牧区布鲁氏菌病患儿的暴露史相似^[7]。值得注意的是,本研究中有2例患儿否认牛羊接触史,但均与狗密切接触,考虑狗可能为其传染源,另有1名小婴儿无牛羊接触史,但其母有进食涮羊肉史,提示非牧区的临床医生询问病史时要详细全面,切勿局限于牛羊接触史。

发热是布鲁氏菌病患儿最常见的临床表现,本研究中,88.24%的患儿伴有发热,与黑龙江省(83.1%)^[8]及新疆维吾尔自治区(73%)^[7]等布鲁氏菌病流行地区患儿的发热率相近。布鲁氏菌病的典

型热型是波浪热,多汗是较为突出的症状之一。一项国内的Meta分析^[9]发现儿童布鲁氏菌病患者中60%伴有多汗的表现,马晓雪等^[10]的研究中28.6%的患儿伴有多汗,何晶晶等^[8]的研究中18.5%的患儿伴有多汗。本研究中,88.24%患儿伴有发热,且大部分热型为波浪热。然而,本研究未发现伴有多汗的患儿,与先前的一项研究结果相同^[11],提示儿童布鲁氏菌病患者的临床症状并不典型。研究指出儿童关节疼痛是最常见的临床症状之一,且所有症状中,以关节痛持续时间最长^[8]。本研究有12例(70.59%)患儿有关节疼痛和/或活动障碍,其中10例(8例积液)表现出了影像学检查异常,说明关节受损是儿童布鲁氏菌病患者最常见的并发症之一。在本研究中,伴随咳嗽和咽充血的患儿多见,且接受胸部X线或CT检查的患儿中7例发现了肺纹理增多增粗,1例发现了结节影,然而布鲁氏菌病的肺部表现较为罕见,一般表现为肺实变、大叶性肺炎、胸腔积液等,而表现为支气管炎、肺部结节影的更加少见,故分析本研究中患儿的呼吸系统表现可

能与布鲁氏菌病关系不大。此外,本研究中有6例患儿伴有头痛和/或呕吐,3例患儿头颅MRI发现上颌窦和/或蝶窦异常,但脑膜刺激征均为阴性,且头颅MRI或CT检查未发现脑炎、脑膜炎征象,经分析认为本研究中患儿头颅MRI异常可能与布鲁氏菌感染无关。

本研究中,大部分患儿白细胞正常,淋巴细胞增多,同时超过一半的患儿CRP和血沉升高,说明布鲁氏菌感染与其他细菌感染所引起的机体炎症反应不同,借此在一定程度上可作鉴别诊断。贫血、白细胞减少和血小板减少等血液系统的异常表现在布鲁氏菌病患者中也较为常见,这可能与巨噬细胞的非特异性吞噬作用有关,也可能与脾功能亢进及变态反应导致的骨髓受累有关^[12-13]。本研究中,贫血较常见,血小板减少较少见,未发现白细胞减少的患儿,与之前的文献报导^[14]有一定区别,考虑可能与地域差别相关。本研究中,47.06%的患儿发现转氨酶升高,58.82%的患儿伴有肝脾肿大(52.94%)或肝肿大(5.88%),高于宁夏^[11]和新疆^[7]地区的研究结果。

布鲁氏菌属细胞内寄生菌,治疗困难容易复发,故其规范治疗非常重要。对于儿童布鲁氏菌病,8岁以下患儿,世界卫生组织(WHO)推荐复方新诺明+链霉素/庆大霉素联合治疗,复方新诺明+利福平或利福平+氨基糖苷类药物等可作为替代疗法。8岁以上患儿,WHO和美国疾病控制中心推荐利福平联合四环素/多西环素/链霉素肌肉/庆大霉素治疗。近年来,复方新诺明应用于布鲁氏菌病的治疗,效果良好,且该药物可用于2个月以上的儿童^[15]。此外,虽然布鲁氏菌是胞内寄生菌,但其在起病初的急性期可以入血形成菌血症,故急性期患儿可选用头孢类抗生素^[7-8]。为科学、规范、有效地开展布鲁氏菌病的防治工作,我国于2012年制定了《布鲁氏菌诊疗指南(试行)^[16]》,指出治疗原则为:早期、联合、足量、足疗程用药,必要时延长疗程,以防止复发及慢性化。对于儿童布鲁氏菌病,8岁以下患儿,推荐使用利福平联合复方新诺明治疗。8岁以上儿童治疗药物选择同成年人:一线药物推荐多西环素合用利福平或链霉素;不能使用一线药物或效果不佳的病例可酌情选用多西环素合用复方新诺明(或妥布霉素),或选用利福平合用氟喹诺酮类。此外,《布鲁氏菌诊疗指南(试行)^[16]》还指出难治性病例可加用氟喹诺酮类或三代头孢菌素,并发脑膜炎、心内膜炎、血管炎、脊椎炎、其他器官或组织脓肿病例可在上述抗菌药物应用的同时加用三代头孢菌素

类药物。本研究中,12例于本院治疗的患儿均采取联合治疗,10例接受三代头孢类抗生素的患儿中,7例采用联合多西环素或利福平或复方新诺明的二联疗法,3例采用联合利福平+复方新诺明或多西环素的三联疗法。另有两例未接受头孢类抗生素治疗,而是采用了利福平+复方新诺明的二联疗法。本研究中的患儿虽未完全按照指南推荐用药(2例8岁以下患儿因头孢曲松+利福平联合治疗效果不理想,调整为头孢曲松+多西环素治疗),但均遵守了早期、联合、足量用药的治疗原则,所有患儿的临床症状均得到了明显缓解,部分患儿出院时临床症状已全部消失。

综上所述,河北省布鲁氏菌病患儿多来自农区,男孩多见,暴露史多为牛羊接触史,最常见的临床症状是发热和关节肿痛,大部分患儿以不明原因发热伴或不伴肢体/关节疼痛就诊,其他症状不典型,故对于不明原因反复发热或有关节炎症状,普通抗生素治疗效果不佳的患儿,要高度警惕布鲁氏菌感染的可能。

利益冲突:无

引用本文格式:赵梦川,李贵霞,李文辉,等.河北省17例儿童布鲁氏菌病流行特征及临床特征分析[J].中国人兽共患病学报,2020,36(2):163-168. DOI:10.3969/j.issn.1002-2694.2020.00.023

参考文献:

- [1] Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, et al. The new global map of human brucellosis [J]. Lancet Infect Dis, 2006, 6(2): 91-99. DOI: 10.1016/S1473-3099(06)70382-6
- [2] 杨绍基,任红.传染病学[M].北京:人民卫生出版社,2008: 179-182.
- [3] 刘志国,王妙,崔步云,等.布鲁氏病菌并发症及治疗研究进展[J].中国人兽共患病学报,2019, 35(5): 447-454. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2694.2019.00.045
- [4] 李兰娟,任红.传染病学[M].北京:人民卫生出版社,2013: 184-187.
- [5] 林湘萍,黄勋,李春辉,等.湖南省某三甲医院32例布鲁菌病患者临床特点分析[J].中国感染控制杂志,2018, 17(8): 697-701. DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2018.08.009
- [6] 伍忠辉,高立冬,胡世雄,等.2010—2014年湖南省人间布鲁氏菌病网络直报系统监测数据分析[J].实用预防医学,2017, 24(9): 1117-1119. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2017.09.026.
- [7] 何芳.小儿布氏杆菌病19例临床分析[J].中国小儿急救医学,2015, 9: 640-642. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2015.09.013
- [8] 何晶晶,张雁,郑遵荣,等.儿童布鲁氏菌病患者的临床特征及实验室检查结果特点分析[J].中华地方病杂志,2017, 36(5): 370-373. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4255.2017.05.014

- [9] Zheng R, Xie S, Lu X, et al. A systematic review and meta-analysis of epidemiology and clinical manifestations of human brucellosis in China [J]. *Biomed Res Inter*, 2018; 5712920. DOI: 10.1155/2018/5712920
- [10] 马晓雪, 范妍, 张乾忠. 儿童布氏杆菌病的临床特征[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(10): 782-783. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2015.10.017
- [11] 郭永琳, 王锦艳, 张瑞卿, 等. 宁夏儿童布鲁氏菌病 47 例临床特点及诊治体会[J]. 中国人兽共患病学报, 2019, 35(2): 179-181. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2694.2018.00.234
- [12] 张立波, 李卫, 张淑敏, 等. 25 例布鲁菌病患者合并三系减少的回顾性分析[J]. 中国全科医学, 2017, 20(7): 160-163.
- [13] 王书郁, 佟长青. 布鲁菌病患者的血液学变化[J]. 广东医学, 2011, 32(19): 2563-2564.
- [14] 梁晨, 魏伟, 梁秀文, 等. 38 例儿童布鲁菌病临床特点分析[J]. 中华地方病学杂志, 2017, 36(8): 590-592. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4255.2017.08.011
- [15] 赵银霞, 梁丽俊, 马立燕, 等. 儿童布氏杆菌病临床特点分析[J]. 宁夏医科大学学报, 2014, 36(11): 1296-1298.
- [16] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 布鲁氏菌病诊疗指南(试行)[EB/OL]. [2018-03-12]. <http://www.moh.gov.cn/mohyzs/s3586/201210/56110.shtml>

收稿日期:2019-08-12 编辑:王晓欢

(上接第 162 页)

- [27] Rupprecht CE, Briggs D, Brown CM, et al. Evidence for a 4-dose vaccine schedule for human rabies post-exposure prophylaxis in previously non-vaccinated individuals [J]. *Vaccine*, 2009, 27(51): 7141-7148. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.09.029
- [28] Wang LY, Sun MP, Zhang XC, et al. Safety and immunogenicity of two freeze-dried vero cell rabies vaccines for human use in post-exposure prophylaxis[J]. *Vaccine*, 2011, 29(15): 2679-2681. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.01.053
- [29] Chutivongse S, Wilde H, Fishbein DB, et al. One-year study of the 2-1-1 intramuscular postexposure rabies vaccine regimen in 100 severely exposed Thai patients using rabies immune globulin and Vero cell rabies vaccine[J]. *Vaccine*, 1991, 9(8): 573-576. DOI: 10.1016/0264-410x(91)90244-z
- [30] 陈直平, 吕华坤, 王慎玉, 等. Zagreb 方案接种国产人二倍体细胞狂犬病疫苗的免疫原性观察[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2018, (11): 1069-1071.
- [31] Aoki FY, Rubin ME, Friesen AD, et al. Intravenous human rabies immunoglobulin for post-exposure prophylaxis: serum rabies neutralizing antibody concentrations and side-effects[J]. *J Biol Stand*, 1989, 17(1): 91-104. DOI: 10.1016/0092-1157(89)90032-2
- [32] Wasi C, Chaiprasithikul P, Auewarakul P, et al. The abbreviated 2-1-1 schedule of purified chick embryo cell rabies vaccination for rabies postexposure treatment[J]. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 1993, 24(3): 461-466.
- [33] Kuwert EK, Werner J, Marcus I, et al. Immunization against rabies with rabies immune globulin, human (RIGH) and a human diploid cell strain (HDCS) rabies vaccine[J]. *J Biol Stand*, 1978, 6(3): 211-219. DOI: 10.1016/s0092-1157(78)80007-9
- [34] Lowenstein W. Comparison of primary and delayed wound closure of dog-bite wounds[J]. *Vet Comp Orthop Traumatol*, 2013, 26(3): 204-207. DOI: 10.3415/VCOT-12-04-0053
- [35] Mclean HQ, Organization WH. The immunological basis for immunization series: module 17: rabies[J]. Geneva World Health Organization, 2011.
- [36] World Health Organization. WHO Expert Consultation on Rabies. Second report[R]. World Health Organ Tech Rep Ser, 2013, (982).

收稿日期:2019-06-05 编辑:王晓欢