DOI：10.3969/j.issn.1002－2694.2022.00.008

·综　述·

Vero细胞在人用狂犬病疫苗中的研究和应用进展

石磊泰，李玉华

摘　要：Vero细胞是WHO认可的疫苗生产用细胞，已成为全世界疫苗生产推荐的细胞基质。因其易于生长、可在微载体的发酵罐中大规模扩增、可模式化培养且在限定代次内细胞性状比较稳定的特点，受到疫苗研发与生产工作者的青睐。Vero细胞正式用于人用狂犬病疫苗的生产也有40多年的时间，对狂犬病疫苗的推广使用和狂犬病的预防发挥了重要的作用。本文旨对Vero细胞在人用狂犬病疫苗中的研究和应用进行总结回顾。

关键词：Vero细胞；狂犬病疫苗；狂犬病

中图分类号：R392，Q28　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1002－2694(2022)03－0260－06

Progress in Vero cell research and applications in rabies vaccines for human use

SHI Lei-tai，LI Yu-hua

（*National Institutes for Food and Drug Control，Beijing* 102629，*China*）

Abstract：Vero cells are a safer cell culture system for vaccine production that has been approved by the WHO and become the recommended cell substrate for vaccine production worldwide. These cells are favored by vaccine research and production workers because of their easy growth，suitability for large scale amplification in microcarrier fermenters，established cell culture methods and stable cell traits within a limited number of generations. Vero cells have been used in the production of human rabies vaccine for more than 40 years and have played an important role in the use of rabies vaccine and the prevention of rabies. This article aims to summarize and review Vero cell research and applications in human rabies vaccines.

Keywords：Vero cells；rabies vaccine；rabies

Supported by the Chinese Pharmacopoeia Commission Drug Standard Improvement Project

Corresponding author：Li Yu-hua，Email：liyuhua@nifdc.org.cn

20世纪以来全球对生物制品的产能和安全性的需求不断增加，促使业内开发更安全、有效和廉价的细胞基质。来源于哺乳动物组织的传代细胞系不仅是生命科学的宝贵工具，也是生产各种生物制品的重要细胞基质。用于疫苗生产最常用的哺乳动物细胞系之一是Vero细胞[1]。它是一种连续传代细胞系，被监管部门广泛认可并用于病毒疫苗生产[2]。并且这类细胞可以在含微载体的发酵罐中大规模培养，有助于实现产业化并获得稳定的产量。就狂犬病的预防而言，用Vero细胞可以制备出大量的狂犬病疫苗，这对提高人用狂犬病疫苗使用的可及性，无疑是一个重大的利好。本文就Vero细胞在人用狂犬病疫苗中的应用和研究做一综述。

1　Vero细胞的建株背景和特性研究

Vero细胞是从非洲绿猴肾组织建立的，Vero细胞的培养于1962年3月27日在日本千叶大学开始，传代数月后获得多个连续的细胞亚系，后选择一个亚系作为标准Vero细胞系[3-4]。1964年6月15日，B.Simizu将该细胞系的第93代从千叶大学带至美国国立卫生研究院过敏与传染病研究所热带病毒学实验室，后被ATCC（美国模式培养物集存库收录），编号为CCL-81[5]。

该细胞系的命名是由日本学者Yasumura从世界语的二个字合并来的，其中“ve”是从世界语意为

国家药典委员会药品标准提高课题

通讯作者：李玉华，Email：liyuhua@nifdc.org.cn；
ORCID：0000-0003-3806-8046

作者单位：中国食品药品检定研究院，北京 102629

绿色的“verde”而来，而“re”是意为肾脏的“reno”的前两个字母所得，但世界语中无“vere”的字形，所以将末尾的“e”改为“o”，即为“Vero”。另外，“Vero”一字在世界语中还有“真理”之意，从而将该细胞名为Vero细胞[6]。

Vero细胞是一种连续细胞系，被广泛用于病毒疫苗生产[7]。它具有假二倍体核型[8]，在低代次时无致瘤性[9-10]。Vero细胞对各种类型的病毒高度敏感，包括猿猴多瘤病毒SV40[3-4]、麻疹病毒[11]、风疹病毒[12-13]、虫媒病毒和腺病毒[14-15]。

Vero细胞适合不同病毒的生长，所以Vero细胞系特别适用于病毒疫苗的生产。大多数正常细胞由于病毒感染而产生干扰素，在许多情况下导致这些细胞中的病毒生长效率降低。但是就Vero细胞而言，在病毒感染后Vero细胞不产生干扰素，不影响病毒生长[16]。46年后，这个结论得到了NAOKI Osada等人[17]的证实。NAOKI Osada的研究结果显示：在2.97 gb的基因组序列中鉴定了25 877个推测的蛋白编码基因，在Vero细胞中，第12染色体上的纯合子～9 Mb缺失导致Ⅰ型干扰素基因簇和周期依赖性激酶抑制剂基因的丢失。在细胞系建立过程中，9-Mb的缺失首先发生在两条同源染色体12中的一条上，随后在Vero细胞系中进行了大规模的转换，固定了该区域的纯合子缺失。第12号染色体的缺失区域Vero细胞与人类染色体9p21-p22同源，其中包含许多Ⅰ型干扰素基因(a8、a2、a1/13、a6、a14、a4、a17、a21、v1、b1)。

2　Vero细胞在人用狂犬病疫苗中的研究和应用

2.1　国外的主要情况　用Vero细胞系生产人用疫苗的开创性工作是法国的Merieux研究所从20世纪80年代初发起的，该细胞系最初用于大规模生产灭活脊髓灰质炎疫苗和狂犬病疫苗[18]，随后用于生产口服脊髓灰质炎减毒疫苗。

纯化的Vero细胞狂犬病疫苗(维尔博)由法国Merieux研究所研究成功[19]，用微载体悬浮培养Vero细胞生产狂犬病疫苗，其优点为短时间内可以繁殖大量细胞并可进行工业化的大罐培养。所用毒种为PM 1503-3M株，感染后培养的病毒液可以多次收获，病毒滴度可达$10^{6.6}$ $TCID_{50}$/mL以上，经超滤浓缩、蔗糖-密度离心纯化、β-丙内酯灭活制成冻干疫苗，每剂量为0.5 mL。1985年开始批准应用，疫苗的效价在2.5 IU/0.5mL以上，疫苗的稳定性在4 ℃保存至少36个月。对1985年至2019年发表的关于维尔博的数项研究表明：就暴露前免疫而言，数周内报告狂犬病病毒中和抗体的血清阳转率为90%～100%，1年时加强免疫反应强烈(加强免疫后第14 d血清阳转率为100%)。就暴露后免疫而言，进行了为期1周至90 d的暴露后评估。在第14～28 d后诱导了99%的血清阳转率[20]。

2020年的一篇关于维尔博皮内注射的回顾性分析显示[20]，尽管使用皮内注射维尔博所产生的狂犬病毒中和抗体水平不能维持1年(1年后＜0.5 IU/mL)，一旦暴露后无论采用哪种方式进行加强免疫，维尔博都可以迅速诱导出超过阈值0.5 IU/mL的中和抗体水平，大多数受试者的狂犬病毒中和抗体水平可以持续超过阈值5年。

2.2　国内的主要情况　我国科技工作者在Vero细胞使用方面的探索也紧跟当时世界步伐，用我国自有的狂犬病毒疫苗株CTN-1和aG在Vero细胞上开展了一系列适应研究。

2.2.1　CTN-1株在Vero细胞上的适应　1989年中国药品生物制品检定所的李宏玲等[21]报道了用狂犬病毒适应Vero细胞的研究。她们用3株狂犬病毒(CTN-1早代适应株C42、晚代适应株C103和4aG株)在Vero细胞上适应传代，结果表明适应初期病毒滴度已较高，继续传代至16～17代，病毒滴度均稳定在7.0 $lgLD_{50}$/mL以上。病毒增殖高峰期出现在感染Vero细胞后4 d，其中C42株的滴度略高，并经该实验室反复验证取得一致的结果。

在李宏玲工作的基础上，董关木[22]继续进行狂犬病毒CTN-1株Vero细胞适应传代研究，通过连续传代培养，病毒滴度可达8.0 $lgLD_{50}$/mL。1998年张玉慧等[23]用Vero细胞适应10代以后的CTN毒种制备了Vero细胞狂犬病疫苗。后续桑爱军等[24]在2000年发表的一项研究结果显示，用小鼠试验验证CTN-1株在Vero细胞上制备的狂犬病疫苗对国内1992年分离自上海的狂犬病街毒株SBD07的保护作用，经脑内或肌内攻击保护率分别为88.9%和90%。程满荣等[25]发表于2008年关于暴露后免疫的报道描述了CTN株疫苗对街毒的保护作用：先用CTN株疫苗免疫昆明小鼠，后用街毒株CQ92、HN06、J和标准攻击毒株CVS经脑内和肌肉攻击，对照为未免疫小鼠。结果显示：CTN株疫苗免疫的小鼠经3株街毒脑内和肌肉攻击后，均得到100%的保护。表明用Vero细胞生产的CTN-1株狂犬病疫苗适用于国内狂犬病疫情的防控。2010年，这个结论也得到了石磊泰等[26]的证实，他们的研究结果显示：CTN-1株与国内多数狂犬病街毒株的亲缘关系密切，全基因组的核苷酸同源性在

83.7%～93.4%,而与国外街毒株的核苷酸同源性只有 81.5%～84.5%。糖蛋白 G 的同源性结果表明:CTN-1 疫苗株与国内街毒株的氨基酸同源性在 92.4%～97.7%。

2017 年黄莉荣等[27]的报告对 CTN-1 株生产的冻干人用狂犬病疫苗(Vero 细胞)进行了安全性和免疫原性考察。他们采用随机、盲法、阳性对照试验设计,在广西岑溪市和苍梧县共选择 1 200 名 10 ～60 岁健康受试者。将这些受试者按 1∶1 的比例随机分配接种试验疫苗和对照疫苗。按五针 0、3、7、14 和 28 d 的免疫程序,初次接种后第 14 和 42 d 采集血样,采用 RFFIT 法检测狂犬病病毒中和抗体。最终 1 199 名受试者完成跟踪观察。安全性方面,试验疫苗组(600 例)和对照疫苗组(599 例)全身反应发生率分别为 12.33%和 18.03%,常见症状为发热(发生率分别为 8.00%和 13.19%),局部反应发生率分别为 5.33%和 10.52%。免疫原性方面,初次免疫后试验疫苗组(571 例)和对照疫苗组(576 例)在第 14 d 的抗体阳转率分别为 100.00% 和 99.83%,第 42 d 均为 100.00%,差异无统计学意义;第 14 d 抗体均值分别为 8.94 和 7.96 IU/mL,第 42 d 分别为 17.26 和 15.04 IU/mL,差异有统计学意义。表明 Vero 细胞培养的 CTN-1 株冻干人用狂犬病疫苗具有良好的安全性及免疫原性。该疫苗自 2017 年上市以来累计批签发量为 393 万人份[29]。

2018 年黄腾等[29]对另一家 CTN-1 株人用狂犬病疫苗(Vero 细胞)在 10 ～ 60 岁健康受试者中的安全性及免疫原性进行研究。他们采用随机、盲法、并行控制设计,将广西永福县的 900 名受试者以 2∶1的比例随机配对,接种试验疫苗和对照疫苗观察安全性和免疫原性。所有受试者均在免前和免疫后 14 d、45 d 采集血样。用 RFFIT 法检测狂犬病毒中和抗体水平。安全性结果显示,试验组和对照组不良反应发生率分别为 32.33%和 38.67%。接种部位的局部反应主要为疼痛、发红、肿胀和瘙痒,而全身反应主要为发烧、头痛和疲劳,且大多数是轻度。免疫后 14 d 和 45 d,试验组狂犬病毒中和抗体阳转率均为 100.00%,抗体均值分别为 9.96 和 28.83 IU/mL,差异无统计学意义。表明国产 CTN-1 株人用狂犬病疫苗(Vero 细胞)具有良好的安全性和免疫原性。该疫苗也于 2017 年上市,累计批签发量为 338 万人份[28]。

2.2.2 aG 株在 Vero 细胞上的适应 1990 年上海生物制品研究所曾蓉芳等[30]应用国内狂犬病组织培养疫苗的生产毒种 aG 株建立了 Vero 细胞适应株 RFD,RFD 株在 Vero 细胞上的狂犬病毒滴度从初次传代的 3.0 $lgLD_{50}$/mL 到第 20 代即可达到 6.5 $lgLD_{50}$/mL 左右,其高峰收获期亦可以从 12 d 缩短到 6 d。1997 年曾蓉芳等[31]利用自建的狂犬病毒 Vero 细胞适应株 RFD 和细胞反应器微载体系统培养 Vero 细胞和狂犬病毒,病毒滴度可达到 6.0～8.0 $lgLD_{50}$/mL。病毒原液纯化后制出的纯化狂犬疫苗质量基本上均能达到 WHO 对此类型疫苗的主要质控要求,疫苗小量试制工艺基本可行。但是这项工作未见相关后续报道。直到 2014 年,我们看到吴金妍等[32]将上海所自产冻干人用狂犬病纯化疫苗(Vero 细胞微载体)的临床结果进行了总结:该款冻干人用狂犬病疫苗(Vero 细胞微载体)接种人体后反应轻微,免疫原性良好。这项工作在 2003－2005 年开展,旨在观察上海所自产狂犬病疫苗在人体的接种反应和免疫原性。他们在山东省高密市选取 10～60 岁符合临床试验条件的志愿者 964 名(男性 499 名,女性 465 名),分Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期进行临床试验,以法国巴斯德狂犬病疫苗作为对照,进行接种反应和免疫原性观察。志愿者接种后不良反应发生率低,Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期不良反应发生率分别为 6.1%、7.8%和 7.7%,反应均为注射部位疼痛,不伴有局部红肿和硬结,未见体温升高等全身反应。Ⅱ、Ⅲ期临床免疫后,血清抗体阳转率在 14 和 45 d 均为 100%。与对照组相比,试验组不良反应发生率和免疫后狂犬病毒抗体阳转率差异均无统计学意义。这项研究的临床结果虽然喜人,但遗憾的是未见这款疫苗上市销售使用的公开报道。

同时期,长春生物制品研究所的顾悦翔等人也在开展狂犬病毒适应 Vero 细胞的研究。1992 年的一篇文献显示,顾悦翔等[33]人利用微载体悬浮培养的技术,将 aG 株、CTN 株和羊脑疫苗生产用北京株进行 Vero 细胞适应研究。CTN 株和北京株分别由适应初期的 4～6 $lgLD_{50}$/mL 和 4～5.53 $lgLD_{50}$/mL 提高到第 7～14 代时的 6.53～7.5 $lgLD_{50}$/mL 和 6.53～7.87 $lgLD_{50}$/mL,均能达到当时 WHO 规定的纯化 Vero 细胞狂犬疫苗浓缩前不低于 7.00 $lgLD_{50}$/mL 的标准。但遗憾的是当时 aG 株适应较缓慢,没有取得突破性进展。在接下来的将近 20 年间似乎找不到长春所关于 aG 株研究的公开文献,直到 2009 年袁彦宝等[34]获得 1 株狂犬病毒 aG 株在 Vero 细胞的适应株 4aG V 时,业内才确知长春所对 aG 株适应 Vero 细胞的研究工作并未停止。他们将滴度为 8.0 $lgLD_{50}$/mL 狂犬病毒 4aG 株稀释到 10^{-3}后,以 1∶1 000 的比例感染 Vero 细胞,7 d

后将细胞放入－70 ℃冰箱冻存。采用病毒和细胞同时感染法传下一代，交替传代共16代获得4aG V株。该毒株的滴度可达8.5 $lgLD_{50}$/mL，并可连续收液12 d且具有很好的抗原性及免疫原性。2011年的另一篇文献[35]显示，长春所的另一工作组在进行3aG株在Vero细胞的适应研究。郭秀侠等人自2008年起对3aG株在Vero细胞上传代适应，建立了疫苗生产用aGV毒种库。取病毒滴度为7.5$lgLD_{50}$/mL的3aG株，采用同时感染法，以0.1～0.01MOI接种Vero细胞，连续传代建立种子批系统，主种子批为3aGV9，工作种子批为3aGV12。经过多年的科研攻关，2021年长春生物制品研究所获得冻干人用狂犬病疫苗（Vero细胞）生产批件[28]。

2.2.3　PV株在Vero细胞上的适应　谈及国内的Vero细胞狂犬病疫苗，不得不提到PV2061株生产的Vero细胞狂犬病疫苗。2002年辽宁成大引进微载体生物反应器细胞培养技术，利用巴斯德疫苗PV2061株狂犬病病毒和Vero细胞，开始研发纯化Vero细胞狂犬病疫苗（SPEEDA PVRV）。SPEEDA PVRV是国内首个基于生物反应器技术纯化的人用Vero细胞狂犬病疫苗，2005年被国家药监局批准使用[36]。2017年，Shi N等[37]报道接种SPEEDA PVRV后，狂犬病暴露后具有良好的安全性、免疫原性。这项研究采用两种接种方案（4针的Zagreb方案和5针的Essen方案），结果显示Zagreb方案在第1次和第2次注射时的不良反应发生率虽高于Essen方案，但两组之间在第3次和第4次注射时的发生率也相似。在第42 d，100%的受试者对两种接种方案都产生了足够的狂犬病病毒中和抗体浓度（0.5 IU/mL）。在第180 d和第365 d，抗体水平急剧下降。但是，具有足够抗体浓度的受试者百分比仍然很高（分别高于75%和50%）。1年后，经确认的狂犬病病毒暴露受试者均未患狂犬病，并且在第14 d和42 d时，具有足够抗体浓度的受试者百分比达到100%。目前，该公司人用狂犬病疫苗年产能达1 000万人份，产品主要出口到泰国、菲律宾和埃及等一带一路国家[38]。

3　结　语

狂犬病是一种传统的人兽共患病，在150多个国家和地区都有发生。除南极洲外所有大陆都有狂犬病分布，95%以上的人类死亡发生在亚洲和非洲地区，主要影响生活在偏远农村地区的贫困和脆弱人群，且5～14岁的儿童常常是主要受害者。在全球范围内，每年有2 900多万人需接受暴露后狂犬病疫苗接种，狂犬病造成的经济损失估计为每年86亿美元[39]。

但狂犬病是一种可以预防的疾病，接种疫苗是预防人类狂犬病的最具成本效益的策略。自20世纪80年代以来，Vero细胞已被用于生产安全有效的生物治疗药物和疫苗。以Vero细胞为基质生产的狂犬病疫苗在20世纪80年代也开始应用，目前已有40余年的时间，是预防狂犬病的重要里程碑[40]。因为Vero细胞在限定代次内有其独特的优势：1）在通用培养基中容易生长，培养系统易于标准化；2）可以在微载体上生长，便于在生物反应器中进行大规模生产，可以降低生产成本；3）可以建立用于生产的细胞库系统，在限定代次内能保持传代细胞群的一致性和可重复性，稳定可靠[41]。

根据世界卫生组织（WHO）的公报，截至2017年8月，全球共23家人类狂犬病疫苗生产供应商中，有10家使用Vero细胞作为细胞基质[42]。我国批签发数据显示，2020年全年共签发1 755万人份人用狂犬病疫苗，其中Vero细胞基质生产的狂犬病疫苗签发量为1 573万人份，占全年狂犬病疫苗签发总量的90%[28]。因此可以认为，Vero细胞生产的人用狂犬病疫苗在预防狂犬病方面发挥着重要的作用。但人用狂犬病疫苗的用量越多，说明狂犬病的防治形势越严峻。很显然，目前的狂犬病疫情形势与实现WHO提出的2030年狂犬病清零目标[43]还有差距，这就需要我们齐心协力、团结合作，一起为消除狂犬病而共同努力。毕竟，不管是哪种细胞基质生产的狂犬病疫苗，无论其质量如何优良、其数量如何庞大，我们使用疫苗的终极目标是消除狂犬病。

利益冲突：无

引用本文格式：石磊泰，李玉华. Vero细胞在人用狂犬病疫苗中的研究和应用进展[J]. 中国人兽共患病学报，2022，38（3）：260-265. DOI：10.3969/j.issn.1002－2694.2022.00.008

参考文献：

[1] Osada N, Kohara A, Yamaji T, et al. The genome landscape of the African green monkey kidney-derived vero cell line [J]. DNA Res, 2014, 21(6): 673-683. DOI: 10.1093/dnares/dsu029

[2] Barrett PN, Mundt W, Kistner O, et al. Vero cell platform in vaccine production: moving towards cell culture-based viral vaccines [J]. Expert Rev Vaccines, 2009, 8: 607-618. DOI: 10.1586/erv.09.19

[3] Yasumura Y, Kawakita Y. Studies on SV40 in tissue culture: preliminary step for cancer research *in vitro* (in Japanese)[J].

Nihon Rinsho, 1963, 21:1201-1215.

[4] Yasumura Y, Kawakita Y. Studies on SV40 in tissue culture: preliminary step for cancer research *in vitro*, In: Simizu B, Terasima T. (eds.), Vero cells: origin, properties and biomedical applications [M]. Chiba: Department of Microbiology School of Medicine Chiba University, 1988:1-19.

[5] ATCC. Vero cell [EB/OL]. (2021-11-03)[2021-11-07]. https://www.atcc.org/products/ccl-81

[6] Montagnon BJ. Polio and rabies vaccines produced in continuous cell lines: a reality for Vero cell line [J]. Dev Biol Stand, 1989, 70:27-47.

[7] Barrett PN, Mundt W, Kistner O, et al. Vero cell platform in vaccine production: moving towards cell culture-based viral vaccines [J]. Expert Rev Vaccines, 2009, 8(5):607-618. DOI: 10.1586/erv.09.19

[8] Ohara H. Cytogenetic examination of Vero cells derived from the present stock. In: Simizu B, Terasima T. Vero cells: origin, properties and biomedical applications [M]. Chiba: Department of Microbiology School of Medicine Chiba University, 1988:36-38.

[9] Furesz J, Fanok A, Contreras G, et al. Tumorigenicity testing of various cell substrates for production of biologicals[J]. Dev Biol Stand, 1989, 70:233-43. DOI:10.1021/jp902451k

[10] Vincent-Falquet JC, Peyron L, Souvras M, et al. Qualification of working cell banks for the Vero cell line to produce licensed human vaccines[J]. Dev Biol Stand, 1989, 70(70):153-156.

[11] Sasaki K, Makino S, Kasahara S. Studies on measles virus. II. Propagation in two established simian renal cell lines and development of a plaque assay [J]. Kitasato Arch Exp Med, 1964, 37: 27-42.

[12] Rhim J S, Schell K. Cytopathic and plaque assay of rubella virus in a line of African green monkey kidney cells (Vero) [J]. Proc Soc Exp Biol Med, 1967, 125(2):602-606. DOI:10.3181/00379727-125-32157

[13] Liebhaber H, Riordan JT, Horstmann DM. Replication of rubella virus in a continuous line of African green monkey kidney cells (Vero) [J]. Proc Soc Exp Biol Med, 1967, 125(2): 636-643. DOI:10.3181/00379727-125-32167

[14] Simizu B, Rhim JS, Wiebenga NH. Characterization of the Tacaribe group of arboviruses. I. Propagation and plaque assay of Tacaribe virus in a line of African green monkey kidney cells (Vero) [J]. Proc Soc Exp Biol Med, 1967, 125(1):119-123. DOI:10.3181/00379727-125-32029

[15] Rhim JS, Schell K, Creasy B, et al. Biological characteristics and viral susceptibility of an African green monkey kidney cell line (Vero)[J]. Exp Biol Med, 1969, 132(2):670-678. DOI: 10.3181/00379727-132-34285

[16] Desmyter J, Melnick JL, Rawls WE. Defectiveness of interferon production and of Rubella virus interference in a line of African green monkey kidney cells (Vero) [J]. J Virol, 1968, 2(10):955-961. DOI:10.1099/0022-1317-2-3-469

[17] Naoki O, Arihiro K, Toshiyuki Y, et al. The Genome Landscape of the African green monkey kidney-derived vero cell line [J]. DNA Res, 2014, 21(6):673-683. DOI:10.1093/dnares/dsu029

[18] Montagnon BJ, Fanget B, Nicolas AJ. The large-scale cultivation of Vero cells in micro-carrier culture for virus vaccine production. Preliminary results for killed poliovirus vaccine [J]. Devel Biol Stand, 1981, 47:55-64.

[19] Fournier P, Montagnon B, Vincent-Falquet JC, et al. A new vaccine produced from rabies virus cultivated on Vero cells [M]. Zagreb: Zagreb Institute Public Health, 1985:115-121.

[20] Moulenat T, Petit C, Castells VB, et al. Purified Vero cell rabies vaccine (PVRV, Verorab): a systematic review of intradermal use between 1985 and 2019[J]. Trop Med Infect Dis, 2020, 5(1):40. DOI:10.3390/tropicalmed5010040

[21] 李宏玲,李河民,俞永新,等. 狂犬病毒在 Vero 细胞上的传代适应[J]. 中国生物制品学杂志, 1989, 2(2):22-25. DOI:10.13200/j.cjb.1989.02.24.lihl.008

[22] 董关木, 刘增顺, 俞永新,等. 狂犬病毒 CTN-1 株在 Vero 细胞上的适应传代研究[J]. 微生物学免疫学进展, 1995, 23(2):82-85.

[23] 张玉慧, 高春润, 潘广彧,等. 狂犬病病毒 CTN 株不同代次在 Vero 细胞培养的病毒滴度和免疫原性的比较[J]. 中国生物制品学杂志, 1998, 11(2):90-92. DOI:10.13200/j.cjb.1998.02.90.zhangyh.010

[24] 桑爱军,黄任和,乐威,等.人用精制 Vero 细胞狂犬病疫苗的保护性试验[J]. 微生物学免疫学进展, 2000, 28(1):10-11. DOI:10.13309/j.cnki.pmi.2000.01.003

[25] 程满荣. CTN 株疫苗对中国狂犬病病毒街毒代表株的保护性[J]. 中国生物制品学杂志, 2008, 21(09):786-787. DOI:10.3969/j.issn.1004-5503.2008.09.016

[26] 石磊泰, 俞永新, 刘景华,等. 中国狂犬病疫苗生产株 CTN-1 全基因序列分析[J]. 病毒学报, 2010, 26(3):195-201.

[27] 黄莉荣, 吕腾荣, 潘贵秋,等. 冻干人用狂犬病疫苗(Vero 细胞)在 10～60 岁健康人群中的安全性及免疫原性[J]. 中国生物制品学杂志, 2017, 30(3):283-287. DOI:10.13200/j.cnki.cjb.001685

[28] 中国食品药品检定研究院. 生物制品批签发数据[EB/OL]. (2021-11-07)[2021-11-07]. https://www.nifdc.org.cn/nifdc/xxgk/ggtzh/jwgk/shwzhppfgg/index.html

[29] 黄腾,杨天兵,李玉华,等. 国产 CTN-1V 株人用狂犬病疫苗(Vero 细胞)在健康人群中的安全性及免疫原性[J]. 中国生物制品学杂志, 2018, 31(6):624-628,637. DOI:10.13200/j.cnki.cjb.002201

[30] 曾蓉芳,陈阿根,张瑛,等. 狂犬病固定毒 Vero 细胞适应株的建立[J]. 病毒学杂志, 1990(3):285-290.

[31] 曾蓉芳,宋家骊,顾鸣,等. Vero 细胞狂犬疫苗的研制[J]. 中国病毒学, 1997, 12(1):43-49.

[32] 吴金妍,王琰,储艳,等. 国产冻干人用狂犬病纯化疫苗(Vero 细胞微载体)的接种反应和免疫原性[J]. 中国生物制品学杂志, 2014, 27(12): 1574-1578. DOI: 10.13200/j.cnki.cjb.000703

[33] 顾悦翔,梁本,褚菊仁,等. Vero 细胞微载体悬浮培养制备人用狂犬病疫苗的研究[J]. 中国生物制品学杂志, 1992, 5(3):100-102. DOI:10.13200/j.cjb.1992.03.6.guyx.002

[34] 袁彦宝，郑淑媛，李志强，等. 狂犬病毒aG株在Vero细胞上传代适应研究[J]. 微生物学免疫学进展，2009，37(1)：5-7. DOI：10.3969/j.issn.1005-5673.2009.01.002

[35] 郭秀侠，杨屹，崔文广，等. 人用狂犬病疫苗株aGV的生物学特性[J]. 中国生物制品学杂志，2011，24(12)：1460-1464. DOI：10.13200/j.cjb.2011.12.85.guoxx.014

[36] Yu P，Huang Y，Zhang Y，et al. Production and evaluation of a chromatographically purified Vero cell rabies vaccine (PVRV) in China using microcarrier technology[J]. Hum Vacc Immunother，2012，8(9)：1230-1235. DOI：10.4161/hv.20985

[37] Shi N，Zhang Y，Zheng H，et al. Immunogenicity，safety and antibody persistence of a purified Vero cell cultured rabies vaccine (Speeda) administered by the Zagreb regimen or Essen regimen in post-exposure subjects[J]. Hum Vacc Immunother，2017，13(6)：1338-1345. DOI：10.1080/21645515.2017.1279770

[38] 成大生物.产品信息[EB/OL].(2021-11-12)[2021-11-12]. http://www.cdbio.cn/cpxx.aspx? xz=3

[39] WHO. Rabies [EB/OL]. (2021-05-17)[2021-11-12]. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rabies

[40] Rupprecht CE，Hanlon CA，Hemachudha T. Rabies reexamined [J]. Lancet Infect Dis，2002，2：327-343. DOI：10.1016/S1473-3099(02)00287-6

[41] WHO expert committee on biological standardization，sixty-first report. Annex 3 ：Recommendations for the evaluation of animal cell cultures as substrates for the manufacture of biological medicinal products and for the characterization of cell banks. Technical report series 978[R]. Switzerland ：World Health Organization，2010：97-99.

[42] WHO expert consultation on rabies，3rd report. Technical report series1012[R]. Switzerland ：World Health Organization，2018：148-149.

[43] WHO. United against rabies forum：zero by 30：one health in action[EB/OL]. (2021-3-3)[2021-11-21]. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-UCN-NTD-VVE-2021.1

收稿日期：2021-11-30　编辑：张智芳

·消　息·

中国人兽共患病学报
第八届编辑委员会组成人员名单

顾　　问：徐建国　高　福　李立明　唐崇惕　俞永新　赵　铠

荣誉主编：徐建国

主　　编：严延生

副 主 编：万康林　夏宁邵　许文波　张建中　杨瑞馥　邓艳琴　朱凤才　段招军

编　　委：(按姓氏笔画为序)共100人

万康林　王　鑫　王大燕　王环宇　王海龙　王培刚　王瑞白　文心田　邓艳琴　卢金星
叶长芸　吕新军　朱凤才　朱泳璋　朱勇喆　乔文涛　任志鸿　刘海灿　安　静　许文波
孙红妹　孙　洋　严延生　严　杰　苏　斌　李　伟　李振军　杨宏亮　杨瑞馥　吴忠道
吴移谋　余菲菲　余方友　余　莉　辛德莉　汪世平　汪　宁　汪　伟　沈玉娟　沈继龙
宋立华　张万江　张山鹰　张　仪　张　军　张芳琳　张　宏　张拥军　张茂俊　张建中
张晓明　张智芳　张翠彩　陈　伟　陈利玉　陈泽良　陈家旭　陈　祥　邵一鸣　林　旭
罗会明　周永华　周向梅　周海健　郑建华　郑　翰　郝　琴　柏银兰　段招军　姜　海
秦　天　袁正宏　夏宁邵　徐志凯　翁育伟　郭晓奎　郭霄峰　黄玉政　曹务春　曹建平
戚中田　崔步云　梁未丽　梁米芳　葛胜祥　董小平　蒋秀高　蒋　毅　景怀琦　焦新安
舒跃龙　曾焱华　温博海　鲍倡俊　蔡玉春　端　青　阚　飙　黎志东　潘　阳　潘秀珍