

· 专家解读 ·

世界卫生组织 2018 年狂犬病疫苗立场文件解读

王传林¹, 殷文武²

1. 北京大学人民医院急诊科、创伤救治中心, 北京 100044; 2. 中国疾病预防控制中心传染病预防控制处, 传染病监测预警中国疾病预防控制中心重点实验室

摘要: 世界卫生组织(World Health Organization, WHO)2018 年狂犬病疫苗立场文件总结了狂犬病、狂犬病疫苗和狂犬病免疫球蛋白(rabies immunoglobulin, RIG)领域的最新研究进展, 从暴露后预防处置(post-exposure prophylaxis, PEP)、暴露前预防等方面表明了 WHO 的立场和建议。本文结合我国在狂犬病、狂犬病疫苗和 RIG 领域的研究进展, 解读 WHO 狂犬病疫苗立场文件对我国制定相关 PEP 和暴露前预防规范的影响。

关键词: 世界卫生组织; 狂犬病; 疫苗; 免疫球蛋白

中图分类号: R129 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6966(2018)11-1039-14

Interpretation of World Health Organization rabies vaccine position paper in

2018 *WANG Chuan lin, YIN Wen wu.* Emergency Department and Trauma Center, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

Corresponding author: YIN Wen wu, Email: yinww@chinacdc.cn

Abstract: In 2018, WHO's rabies vaccine position document absorbed the latest research progress in rabies, rabies vaccine and rabies immunoglobulin (RIG). WHO's position and suggestions are pointed out on the pre- and post-exposure prophylaxis (PEP). This paper, based on the research progress in rabies, rabies vaccine and RIG in China, interprets the impact of the WHO's rabies vaccine position document on the formulation of relevant PEP and pre-exposure prophylaxis in China.

Key words: World Health Organization(WHO); Rabies; Vaccine; Immunoglobulin

狂犬病是全球重要的公共卫生问题, 2018 年 4 月世界卫生组织(World Health Organization, WHO)发布更新的狂犬病疫苗立场文件^[1], 同时发布狂犬病专家磋商会第 3 版报告, 全面取代以往版本。文件总结了近年来狂犬病及狂犬病疫苗、狂犬病免疫球蛋白(rabies immunoglobulin, RIG)等领域的最新进展, 着重强调了方案的可行性、接种程序的简化和成本效益的提高。

WHO 立场文件对成员国狂犬病相关文件的制定具有指导意义, 我国历次狂犬病防控相关文件的出台紧跟 WHO 文件的更新和修订。根据历次 WHO 狂犬病专家磋商报告、立场文件、狂犬病暴露后处置指南等一系列文件, 结合我国实际情况, 先后出台了《狂犬病暴露后处置工作规范(试行)》(2006)、《狂犬病暴露预防处置工作规范(2009 年版)》、《狂犬病预防控制技术指南(2016 年版)》。

本文将结合我国相关研究进展、WHO 狂犬病专家磋商报告等内容, 对狂犬病疫苗 WHO 立场文件进行剖析, 供国内狂犬病防控和临床处置人员参考。

1 背景资料

1.1 狂犬病的疾病负担 WHO 认为对于狂犬病死亡人数存在低估, 2010 版立场文件认为每年大约有 5.5 万人死于狂犬病, 估计伤残调整生命年(disability adjusted life year, DALYs)的损失为 190 万。2018 年这一数字上升至每年大约 5.9 万人死亡和超过 370 万 DALYs^[2]。带来的疾病负担包括暴露前、暴露后及发病死亡对家庭的打击使得狂犬病负担仍然沉重。据估测, 狂犬病暴露后预防处置(post-exposure prophylaxis, PEP)的全程治疗费用在亚洲占人均国民总收入的 3.87%, 在非洲占 5.80%^[3]。

1.2 狂犬病的传播 犬依然是最主要的造成狂犬病传播的动物。99% 的狂犬病由犬咬伤造成, 这一说法与往

基金项目: 中国疾病预防控制中心应急响应机制运行项目(131 031 001 0000 15001)

通信作者: 殷文武, Email: yinww@chinacdc.cn

年立场文件一致。控制犬的传播可以通过大规模的犬只免疫接种实现。我国养犬管理不完善,包括登记和免疫均与防控需求有较大差距。兽用疫苗效价低,减毒活疫苗与灭活疫苗并存,2017年减毒活疫苗停止生产,进入全面使用灭活疫苗预防犬只狂犬病的阶段,但整体免疫率较低,远达不到70%的免疫屏障要求。

极少数狂犬病是由野生动物传播(例如狐狸、狼、豺、蝙蝠、浣熊、臭鼬和猫鼬)引起。在美洲,因为犬造成的狂犬病发生率下降,野生动物成为主要传染源。

在2013年WHO狂犬病专家磋商报告及本次WHO立场文件中均认为啮齿动物感染狂犬病非常罕见,没有啮齿动物咬伤导致的人狂犬病病例报告^[4],但我国学者的研究并不认同这一观点,浙江丽水在野生动物狂犬病病毒监测中发现啮齿动物带毒的情况^[5]。考虑到我国属于狂犬病高流行国家以及既往研究,在我国被啮齿动物咬伤应按风险程度区分处置,家养宠物或实验室饲养的啮齿动物咬伤后属于无风险暴露,仅需伤口处理加十日观察;而野外被啮齿动物特别是大型啮齿动物主动攻击受伤属于低风险,应酌情按暴露后规范处置。

WHO认为人与人的暴露属于低风险暴露。目前,人与人的传播案例为器官移植造成感染,因此应对发生脑炎症状死亡的患者进行狂犬病检测,排除狂犬病后方可进行器官移植。狂犬病病毒不形成病毒血症,理论上不会通过胎盘传播,在最新的文献中,也排除了母婴传播的可能^[6]。虽然哺乳理论上不造成传播,但不建议出现狂犬病症状后继续哺乳^[4,7-9]。

本次立场文件还明确了食用感染动物的肉和奶不会传播狂犬病,但考虑到在处理过程中有可能发生不必要的暴露,且野生动物中有食用狂犬病动物尸体发病的案例,所以不建议食用。

1.3 狂犬病的临床表现 狂犬病几乎总是致命的。绝大多数病例的潜伏期为1~3个月。也有潜伏期超过1年的记载^[4]。在2013年磋商报告中还提出,潜伏期最短仅有几天,本次报告并未保留该内容。

临床狂犬病的存活率极低,仅15例有规范的文献证实,而且幸存者中大多数有严重后遗症^[10]。临床狂犬病的治疗以对症姑息治疗为主。

1.4 狂犬病疫苗 WHO的推荐规范中只适用以细胞培养或鸡胚培养生产的灭活狂犬病疫苗,包括原代鸡胚细胞、Vero细胞或人二倍体细胞狂犬病疫苗,效价应 ≥ 2.5 IU/剂。WHO强烈推荐更节约时间、剂量和次数的接种方案。目前证明可有效刺激机体产生狂犬病病毒中和抗体(rabies virus neutralizing antibody, RVNA)的接种方案包括皮内和肌肉接种,关于不同疫苗接种方案免疫效果的系统性、回顾性评价显示,皮内接种用于暴露前或者暴露后的免疫效果等同于或者优于同样疫苗的肌肉接种^[11]。皮内接种方案可节省疫苗,更加经济,对于疫苗短缺的国家可有效提高疫苗的利用。皮内接种需要生产厂家临床研究后进行注册,在我国尚未执行皮内接种,建议今后可进行皮内接种的临床研究,对于偏远山区进行暴露前皮内接种可得到较高成本收益。

现代细胞培养狂犬病疫苗是免疫原性最好的疫苗之一。WHO规定血清RVNA滴度不小于0.5 IU/ml为有保护作用^[12]。在PEP的第7~14天,无论年龄或营养状况如何,无论是否同时注射RIG,大多数个体都达到这一水平^[13]。以上结论与我国研究结果一致。

本次WHO狂犬病疫苗立场文件提出:发生实验室确诊的狂犬病动物导致的II级或III级暴露后PEP的有效性可以通过检测RVNA水平直接评估。近年我国对狂犬病动物咬伤后狂犬病疫苗保护效果的研究逐渐重视,5针法与2-1-1程序均进行了较多样本的狂犬病动物暴露后保护效果研究^[14,15],良好的保护效果证明PEP安全有效。

细胞培养狂犬病疫苗已被证明安全并且具有良好的耐受性。不同种类细胞培养狂犬病疫苗的安全性和耐受性整体较好。不良反应的出现与狂犬病疫苗的纯度、制备工艺、处方成分及剂型有关,并可能与产品各批次间的差异相关。此外,疫苗的使用方式(如肌肉注射或皮内注射)和受种者的个体差异也有影响。据统计,约有35%~45%的受种者接种部位会出现一过性轻微红疹、疼痛和/或红肿,在接种加强针次时尤为显著。5%~15%的受种者曾观察到一过性发热、头痛、头晕、胃肠道症状等轻微全身不良反应,过敏等严重不良反应罕见^[16]。

国内对国产与进口Vero细胞疫苗安全性对比研究发现,国产疫苗的局部红肿、硬结、疼痛、瘙痒的发生率分别为1.4%、0.8%、17.1%和2.4%;发热、皮疹、头痛、疲劳乏力和其他全身反应的发生率分别为1.2%、0.4%、2.4%、4.2%和0.3%,上述不良反应均在7 d内完全消失,与进口疫苗的安全性基本一致^[17]。

1.5 RIG RIG在局部浸润注射后停留时间和扩散率4 h为50%,24 h后仍在注射部位至少保留30%,在血液循环中检测滴度极低^[18]。因此,WHO认为RIG最大限度的渗入伤口及其周围可中和局部病毒,在远离伤口的部位肌肉注射的作用非常有限。WHO因此建议,RIG可根据体重计算最大用量,但不再作为必须用量,因此没有了

最小用量限制。需要考虑伤口局部注射的可行性,如鼻尖、指尖、耳廓、眼睑等部位,避免因大量加压注射出现筋膜间隔区综合征(compartment syndrome,CS)。抗狂犬病单克隆抗体产品已于 2017 在印度获得许可,在临床试验中被证明是安全有效的。抗狂犬病单克隆抗体的出现提供了一种中和谱广,可大规模生产和标准化的产品,消除了生产过程中对动物或志愿者的使用,降低了不良事件的风险^[1]。

2 暴露后预防处置

2.1 暴露分类 I级暴露:触摸或喂食动物,舔舐完整皮肤;II级暴露:轻咬裸露的皮肤、无出血的抓或擦伤;III级暴露:单处或多处贯穿皮肤的咬伤或抓伤、唾液污染黏膜(舔舐)、舔舐破损皮肤、直接接触蝙蝠的暴露。本次 WHO 狂犬病疫苗立场文件中推荐的狂犬病 PEP 方案,见表 1。

既往对于一些情况要求 II 级暴露按 III 级处理,如 WHO 狂犬病专家磋商报告第 2 版提出,神经密集的部位发生咬伤(包括头、颈、生殖器、手)按 III 级暴露处置。由于手部发生暴露的可能性高,临床常见,所有的手部暴露均按 III 级处理不具备可行性和科学性。因此本次 WHO 狂犬病疫苗立场文件中删除了该部分,仅在使用 RIG 优先排序中强调了神经密集部位需优先使用。有文章认为,具体不同部位发病风险为头部 55%、上肢 22%、躯干部 9%、下肢 12%^[8],也符合该观点。

2.2 伤口处理 彻底的伤口处理对于狂犬病预防至关重要。本次 WHO 狂犬病疫苗立场文件的表述为“伤口部位彻底地冲洗”,并认为彻底地用肥皂或清洁剂、水或/和杀病毒制剂进行伤口清洗减少了伤口处的病毒^[19]。狂犬病流行区的数据显示,即使在没有 RIG 的情况下,彻底的伤口冲洗加上立即接种狂犬病疫苗并完成全程接种程序,超过 99% 的患者可幸存。本次立场文件正式稿取消了冲洗约 15 min 的时间限制,强调全面和彻底及有效的冲洗,更有利于临床实际工作的开展。从狂犬病病毒的理化性质来看,对脂溶剂敏感,1% 肥皂水 1 min 内可灭活病毒,因此冲洗时间并不是最关键因素^[20]。在预防狂犬病的同时,要对伤口用碘伏进行消毒,避免感染其他细菌,特别考虑到我国是破伤风的高发国家和破伤风危害的普遍、严重性,对从未接种过破伤风疫苗的患者应使用破伤风免疫球蛋白,对曾接种过破伤风疫苗的患者,只需要使用破伤风疫苗进行加强接种,以避免破伤风的发生。

2.3 狂犬病疫苗接种 本次 WHO 推荐了两种 4 针肌内注射程序。其中 2-1-1 程序为我国已批准程序,获得国家药监局批准使用该程序的产品可按 2-1-1 程序进行暴露后接种。多项血清学研究显示,与 5 针法相比,2-1-1 程序第 7 天 RVNA 阳转率和血清 RVNA 水平均更高,第 14 天和 42 天 RVNA 水平无差异^[21-23]。

另一种 4 针程序为 Essen 程序的简化版,2009 年由美国免疫实施顾问委员会提出,也叫简化 4 针法^[24]。该程序的推出是通过文献回顾的方式,对相关专著、论文、国内外专家意见、未发布数据等进行分析,认为第 28 天的针次对于免疫效果影响不大^[25]。2010 版 WHO 狂犬病疫苗立场文件采纳了该程序,并限制使用范围为“暴露后接受伤口处理、注射高质量 RIG 和接种预认证狂犬病疫苗,健康且免疫功能完好的人”。本次推荐并未限制使用条件,但在国内的使用需经过注册临床验证后方可开展。

皮内接种研究在国外开展多年,积累了丰富的数据。近年来我国辽宁成大生物股份有限公司在泰国开展

表 1 2018 年世界卫生组织狂犬病疫苗立场文件推荐的暴露后处置方案

项目	I 级暴露	II 级暴露	III 级暴露
各年龄组暴露后初次免疫	清洗暴露后皮肤表面 不需要 PEP	清洗伤口、立即开始疫苗接种 ID 2 点法:第 0、3、7 天 简化 4 针法:第 0、3、7 天一个剂量 以及第 14 到 28 天任意一天一个剂量 “2-1-1”程序:第 0 天左右上臂各一个剂量, 第 7、21 天各一个剂量 不需要 RIG	清洗伤口、立即疫苗接种 ID 2 点法:第 0、3、7 天 简化 4 针法:第 0、3、7 天一个剂量 以及第 14 到 28 天任意一天一个剂量 “2-1-1”程序:第 0 天左右上臂各一个剂量, 第 7、21 天各一个剂量 需要使用 RIG
各年龄组再次暴露后免疫	清洗暴露后皮肤表面 不需要 PEP	清洗、消毒伤口和立即开始疫苗接种 ID 1 点:第 0、3 天 ID 4 点:第 0 天 IM:第 0、3 天 不需要 RIG	清洗、消毒伤口和立即开始疫苗接种 ID 1 点:第 0、3 天 ID 4 点:第 0 天 IM:第 0、3 天 不需要 RIG

注:ID,皮内注射;IM,肌内注射;RIG,狂犬病免疫球蛋白

了皮内接种的注册临床研究,证明皮内接种安全有效^[26]。本次 WHO 推荐的暴露后皮内接种程序缩短至 7 d,为肌肉接种的进一步简化提供了依据。我国学者开展了 2-1 程序的探索性研究,在第 0 天 2 个位点接种,第 7 天 1 个位点接种狂犬病疫苗,可有效产生 RVNA,并有良好持久性^[25]。

针对 WHO 提出的多种暴露后免疫程序,中国疫苗生产企业应该根据临床试验结论向国家主管部门申请批准并许可新的免疫程序后方可进行。

2.4 RIG 应用 如果可用的 RIG 数量有限,RIG 分配应按重要性排序。最高优先接受 RIG 注射的情况为:III 级暴露患者多部位被咬伤;深的伤口;咬伤发生在身体神经高度发达的部位,如头、颈、手;严重免疫缺陷患者;咬伤人的动物已确认为狂犬病或狂犬病可能性很大;或由蝙蝠造成的咬伤、抓伤或黏膜暴露^[27]。

RIG 最大使用剂量:马源 RIG 为 40 IU/kg 体重,人源 RIG 为 20 IU/kg 体重,在使用中按照此剂量进行,但对鼻尖、指尖、耳廓、眼睑等部位难以进行注射的部位,可根据实际需要调减使用量,但需要确保所有伤口被 RIG 浸润到。在伤口局部浸润使用,如有剩余无需在远处肌肉注射。伤口大、多不能满足需要量时可以适当稀释^[28]。

2.5 延迟接种 立场文件建议如果任何剂次的疫苗延迟了接种,后续针次应继续进行,而不是重新开始接种。WHO 狂犬病暴露后防控指南中多次强调前 3 针至关重要,但如果出现延迟,继续接种即可达到保护效果。灭活疫苗需多次接种方可产生 RVNA,一般接种时间相隔一个月或更长,还能有效刺激机体,产生长时间保护。狂犬病暴露后接种属于特殊情况,需要快速产生 RVNA,因此接种程序设计上针次密集,以达到短期升高 RVNA 水平的作用,用于该次暴露的预防。因此无论采用 2-1-1 程序还是 5 针法(或简化 4 针法)第 1 周的接种均至关重要。但如果第 1 次接种后没有及时接受后续针次,理论上相隔 1 个月再接种仍可以有效刺激 RVNA 产生,与重新开始程序达到的效果一致。Jonker 等^[29]研究认为,单剂量疫苗接种后足以在 1 年后诱导受试者对狂犬病病毒产生记忆抗体反应,即使那些受试者未达到 0.5 IU/mL 的 RVNA 阈值。

2.6 再次暴露 对于再次暴露,WHO 认为能够提供全程暴露前或暴露后接种记录的暴露者或再次暴露者,以及未能完成暴露后免疫但至少接种过 2 剂次狂犬病疫苗者具有免疫记忆,相当于一般灭活疫苗的基础免疫。因此不需使用 RIG,并可按简化程序接种和处理。具体操作为 3 个月以内无需接种,3 个月以上加强 2 针(肌肉第 0、3 天各接种 1 针,皮内第 0、3 天各接种 1 针或第 0 天接种 2 针)。现有人用狂犬病疫苗 III 期或上市后临床显示,在疫苗全程接种完毕后的 3 个月内的 RVNA 水平均不低于 0.5 IU/mL,超过 3 个月个别患者 RVNA 低于 0.5 IU/mL。从现有文献及理论推断,3 个月以上再次暴露只需要加强 2 针。

2.7 特殊人群

2.7.1 HIV 感染者和其他潜在免疫缺陷者。研究发现,正在接受治疗和监测的 HIV 患者,可能对疫苗产生类似于健康人或轻度免疫功能受损者的免疫应答。临床经验表明,应规范处理伤口、全程接种疫苗、使用 RIG。细致而彻底的伤口清洗是为免疫功能低下患者进行紧急处理中最重要的一环。如果可能,对免疫功能低下的患者,建议在疫苗接种 2~4 周后检测患者血清 RVNA 水平,以评估是否需要额外接种疫苗。

2.7.2 孕妇和哺乳期妇女。立场文件明确孕妇及哺乳期妇女发生暴露后可以接种狂犬病疫苗,并且安全有效。孕妇的不良反应发生率与非孕妇无显著性差异,国内针对孕妇群体进行的研究结论与上述观点一致^[30,31]。

3 暴露前预防

根据皮内接种暴露前免疫验证了 2 次接种可以有效产生 RVNA,从而使原有程序缩至 1 周。由此可间接证明肌肉接种 2 次也可以产生有效保护。目前 WHO 建议因职业、旅行而存在狂犬病高暴露风险的个体,无法及时接受 PEP 的情况下,推荐暴露前免疫,咬伤后无需再使用 RIG。推荐的暴露前程序:在第 0 天和第 7 天给予 2 位点 ID 接种;如果采用 IM 接种,WHO 建议第 0 天和第 7 天给予 1 位点 IM 接种。一般不需要进行预防性加强。我们国家的暴露前免疫程序完全可以更新为第 0 天和第 7 天给予 1 位点 IM 程序。免疫缺陷者需在第 21~28 天期间接种第 3 针,或进行 RVNA 检测评估是否需要继续接种。

4 对我国规范的指导意义

时隔 8 年,WHO 更新狂犬病疫苗立场文件,修改了暴露前预防和 PEP 的狂犬病疫苗接种程序以及 RIG 的使用策略,整个文件更加科学、实用。基于临床研究的基础上,保证有效性和安全性的前提下,提出缩短时间、次

数、剂量的方案,为全球狂犬病防控提供更加经济有效的选择方案。而WHO狂犬病疫苗立场文件作为全球性指导性文件,需要我国管理部门根据国内疫情、疫苗供应等条件进行调整并修订国内的相关文件。

为便于大家对该文件的理解,本文将其翻译稿附文后,供学习参考。

参考文献

- [1] Rabies vaccines: WHO position paper–April 2018[R]. Geneva, World Health Organization, 2018:1–10.
- [2] Tarantola A. Four thousand years of concepts relating to rabies in animals and humans, its prevention and its cure[J]. Trop Med Infect Dis, 2017, 24(2):5.
- [3] WHO. WHO expert consultation on rabies, second report, WHO technical series report No. 982[R]. Geneva, World Health Organization, 2013:3–7.
- [4] WHO. WHO expert consultation on rabies, third report, WHO technical series report No. 1012 (ISBN 978–92–4–121021–8)[R]. Geneva, World Health Organization, 2018–1–39.
- [5] 雷永良,陈秀英,柳付明,等.浙江省丽水市首次狂犬病动物宿主感染率调查[J].中国预防医学杂志,2008,9(9):808–810.
- [6] Qu ZY, Li GW, Chen QG, et al. Survival of a newborn from a pregnant woman with rabies infection[J]. J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis, 2016, 22(1):14.
- [7] Rupprecht CE, Nagarajan T, Ertl H. Current status and development of vaccines and other biologics for human rabies prevention[J]. Expert Rev Vaccines, 2016, 15(6):731–749.
- [8] Shim E, Hampson K, Cleaveland S, et al. Evaluating the cost–effectiveness of rabies post–exposure prophylaxis: a case study in Tanzania[J]. Vaccine, 2009, 27(51):7167–7172.
- [9] Hemachudha T, Ugoili G, Wacharapluesadee S, et al. Human rabies: neuropathogenesis, diagnosis, and management[J]. Lancet Neurol, 2013, 12(5):498–513.
- [10] Jackson AC. Human Rabies: a 2016 Update[J]. Curr Infect Dis Rep, 2016, 18(11):38.
- [11] Venkataswamy MM, Madhusudana SN, Sanyal SS, et al. Cellular immune response following pre–exposure and postexposure rabies vaccination by intradermal and intramuscular routes[J]. Clin Exp Vaccine Res, 2015, 4(1):68–74.
- [12] WHO. Rabies working group report, SAGE meeting October 2017[EB/OL]. [2018–02–20]. http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/1_Background_paper_WG_RABIES_final.pdf?ua=1.
- [13] WHO. The immunological basis for immunization series: module 17: rabies vaccines [DB/OL]. [2018–02–20]. Geneva, World Health Organization, 2017. http://www.who.int/immunization/documents/policies/WHO_IVB_ISBN9789241513371/en.
- [14] 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.
- [15] 陈荣富,李羽敏,王晓光,等.狂犬病病毒高暴露者使用2–1–1程序预防效果分析[J].中国医药导报,2014,11(31):141–144.
- [16] WHO. Adverse events following immunization(AEFI)[DB/OL]. [2017–12–25]. Geneva, World Health Organization, 2017. http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/detection/AEFI/en/.
- [17] 王凌云,孙美平,张雪春,等.国产冻干人用狂犬病疫苗(Vero细胞)的接种反应及其免疫原性[J].中国生物制品学杂志,2008,21(12):1115–1117.
- [18] Saesow N, Chaiwatanarat T, Mitmoonpitak C, et al. Diffusion and fate of intramuscularly injected human rabies immune globulin[J]. Acta Tropica, 2000, 76(3):289–292.
- [19] Kaplan MM, Cohen D, Koprowski H, et al. Studies on the local treatment of wounds for the prevention of rabies[J]. Bull World Health Organ, 1962(26):765–775.
- [20] Meslin FX, Kaplan MM, Koprowski H, et al. Laboratory Techniques in rabies[M]. Geneva, World Health Organization, 1996:4–7.
- [21] 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.
- [22] Huang G, Liu H, Tang Q, et al. Making rabies prophylaxis more economical: immunogenicity and safety results from a preliminary study using a 2–1 intramuscular regimen in healthy volunteers[J]. Hum Vaccin Immunother, 2014, 10(1):114–119.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] Huang G, Liu H, Tang Q, et al. Making rabies prophylaxis more economical: immunogenicity and safety results from a preliminary study using a 2–1 intramuscular regimen in healthy volunteers[J]. Hum Vaccin Immunother, 2014, 10(1):114–119.
- [26] Tantawichien T, Sibunruang S, Tantawichien T, et al. Safety and immunogenicity of chromatographically purified Vero cell rabies vaccine for intradermal pre– and post–exposure rabies prophylaxis[J]. Expert Rev Vaccines, 2014, 13(12):1593–1601.
- [27] WHO. Evidence to recommendation Table 3: prioritization of RIG[DB/OL]. [2018–04–25]. http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/rabies_prioritization_rig.pdf.
- [28] 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.
- [29] Jonker EF, Visser LG. Single visit rabies pre–exposure priming induces a robust anamnestic antibody response after simulated post–exposure vaccination: results of a dose–finding study[J]. J Travel Med, 2017, 24(5):5–7.
- [30] Chutivongse S, Wilde H, Benjavongkulchai M, et al. Postexposure rabies vaccination during pregnancy: effect on 202 women and their infants[J]. Clin Infect Dis, 1995, 20(4):818–820.
- [31] 黄桂花. 孕妇狂犬病暴露后免疫安全性分析[C]. 2010全国狂犬病防控高层论坛论文集. 北京, 2010:1–5.