

狂犬病疫苗免疫后中和抗体持续时间

孟胜利¹, 王传林²

1. 武汉生物制品研究所有限责任公司狂犬病检测中心, 武汉 430207; 2. 北京大学人民医院急诊科、创伤救治中心

摘要: 世界卫生组织建议狂犬病疫苗的最低抗原含量应 ≥ 2.5 IU/剂, 接种第 1 剂疫苗 14 d 后可提供足够的狂犬病病毒中和抗体滴度 (≥ 0.5 IU/mL)。临床医生经常被问及暴露前或暴露后免疫狂犬病疫苗诱导的免疫持续多长时间。这篇论文基于先前的研究表明, 世界卫生组织认可的现代组织培养狂犬病疫苗能够带来持久的免疫记忆, 疫苗诱导的免疫保护通常会维持 3~5 年, 但部分人狂犬病病毒中和抗体可维持 10 年以上。健康人在初次接种狂犬病疫苗多年后进行加强免疫, 会快速产生中和抗体反应, 并且不需要使用免疫球蛋白。

关键词: 狂犬病疫苗; 狂犬病病毒中和抗体; 持续时间

中图分类号: R459.7 **文献标识码:** B **文章编号:** 1673-6966(2018)11-1129-05

世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 建议狂犬病疫苗效价不低于 2.5 IU/剂, 在暴露后预防处置 (post-exposure prophylaxis, PEP) 全程免疫 14 d 后可提供足够的中和抗体 (≥ 0.5 IU/mL)^[1,2]。保护抗体滴度阈值是基于临床观察, 在接种过疫苗且中和抗体滴度不低于 0.5 IU/mL 的人群中从未报告狂犬病的发生^[3,4]。

在接种人二倍体细胞狂犬病疫苗 (human diploid cell rabies vaccine, HDCV) 4 d 后就可检测到 IgM, 第 7 天出现 IgG, 后续研究表明, 在接种疫苗后, 反应应答会持续长达 2 年, 而被动免疫保护研究表明, IgG 可提供最有效的保护, 这可能是因为 IgM 无法穿透组织^[5]。通常健康人接种狂犬病疫苗首剂 14 d 后中和抗体阳转率就可以达到 100%^[1,2]。多数临床试验终点是评估首剂 42 d 后抗体阳转率, 需要 100% 阳转^[6], 中和抗体维持时间至少 > 90 d^[7]。WHO 官方文件认为疫苗接种完毕, 通过快速荧光灶抑制试验 (rapid fluorescent focus inhibition test, RFFIT) 检测中和抗体滴度 ≥ 0.5 IU/mL 就有足够的保护^[1,2,8]。美国疾病预防控制中心建议血清 1:5 稀释, 病毒被完全中和就有足够的免疫保护, 即滴度 $> 1:5$ 为阳转, 换算成标准的中和抗体滴度为 0.1~0.3 IU/mL^[8]。

2018 年, ICTV 最新分类结果明确了 16 种狂犬病病毒属病毒^[9], 根据遗传距离和血清学交叉反应, 16 种病毒又被划分为 3 个不同的遗传谱系: 遗传谱系 I 包括 RABV、DUVV、EBLV-1、EBLV-2、ABLV、KHUV、ARAV、IRKV、BBLV 和 GBLV; 遗传谱系 II 包括 LBV、MOKV 和 SHIBV; 遗传谱系 III 包括 WCBV、IKOV 和 LLEBV^[1]。组织培养疫苗对遗传谱系 I 的病毒可以提供免疫保护, 对其他谱系病毒只能部分保护甚至没有保护^[1,2]。

在印度和泰国的研究发现被狂犬咬伤, 未经治疗的死亡率为 35%~57%^[10], 这种风险取决于犬伤的严重程度, 头部、手和多部位咬伤病人死亡率高^[1,2,10]。一旦发生暴露, 及时进行规范的 PEP, 狂犬病又可 100% 预防^[1,2]。任何进行过完整暴露前免疫 (pre-exposure prophylaxis, PrEP) 或 PEP 的人, 均无死亡病例报告, 没有任何一种疫苗能与这个 100% 的记录相媲美^[10]。

本文就 PrEP、PEP 和加强免疫后诱导的中和抗体持续时间和保护效果做一综述。

1 中和抗体持续时间

接种狂犬病疫苗的目的是确保 100% 的接种者产生足够、持久的中和抗体。因为狂犬病是致命的, 所以要谨慎确定疫苗剂量, 可能是由于遗传因素, 约 3% 的健康人低应答, 疫苗的抗原含量对许多人来说可能是过量的, 以确保低应答者也能产生足够的中和抗体^[10,11]。

1.1 PrEP 中和抗体持续时间 PrEP 最常用的免疫程序是在第 0、7 和 28 天各接种 1 剂, 如果最后 1 剂提前到第 21 天注射, 抗体水平可能下降得更快^[10]。暴露前免疫诱导的保护可以持续 3~5 年, 但部分人中和抗体可以持续长达 10 年^[12]。

Morris 等^[13]用纯化鸡胚细胞狂犬病疫苗 (purified chicken embryo cell rabies vaccine, PCECV) 对 185 名经常接

蝙蝠者进行PrEP,1年后89%的人中和抗体仍是阳性,作者建议这些高危人群1年后加强1剂,而后每间隔3~5年加强1剂。Recueno等^[14]用PCECV对130名美国成人志愿者进行PrEP,ID(皮内注射)组和IM(肌肉注射)组在首剂的第14~160天所有人的中和抗体均至少可达到1:5(0.1 IU/mL)或更高。Lim等^[15]用纯化Vero细胞狂犬病疫苗(purified Vero cell rabies vaccine, PVRV)对66名新加坡动物工作者进行PrEP,1年后26人(39%)中和抗体低于0.5 IU/mL,作者建议高危人群在接种疫苗1年后应检测中和抗体,如果无法检测,应加强1剂。

Warrell^[10]对多个PrEP中和抗体阳转率进行分析,1年后,健康人群IM组介于38%~100%,ID组介于65%~100%;2年后,IM组介于89%~100%,ID组是60%~97%;而感染HIV的AIDS患者1年后抗体阳转率只有7%^[10,16]。

Mansfield等^[17]对117名采用PCECV或PVRV进行PrEP者的中和抗体反应进行了评估,观察持续了20年。1年后,16人(13.7%)的中和抗体低于0.5 IU/mL,而76.1%(89/117)的中和抗体水平低于5 IU/mL,但某些人在免疫14年后体内还可以检测出中和抗体。

Strady等^[18]对312名接受HDCV或PVRV的受试者免疫应答进行研究,分2剂(第0天和第28天各1剂)或3剂(第0天、第7天和第28天各1剂)PrEP方案,1年后加强1剂,连续测定后续10年中中和抗体。结果表明3剂方案比2剂方案更能提供长期免疫,在3剂组,HDCV和PVRV具有同样的免疫原性。中和抗体滴度 ≥ 30 IU/mL的良好免疫反应者保护时间至少10年。研究表明暴露前接种HDCV和PVRV的3剂接种者在1年后加强1剂,96%的受试者中和抗体至少维持10年。

Wongsaroj等^[19]评估55名年龄在18~24岁的健康受试者使用PVRV进行PrEP产生中和抗体的情况,研究分成两组。A组($n=39$)接种0.1 mL,在第0天和第21天分别在两位点ID。B组($n=16$)在第0天、第7天和第21天IM 0.5 mL。在第0天、35天、365天和379天检测中和抗体,第35天全部阳转。接种1年后A组中和抗体介于0.11~1.76 IU/mL之间,B组0.18~2.83 IU/mL之间。在接种1年后,两组受试者都用ID途径按照第0天和第3天分别加强0.1 mL,两组受试者在加强后第14天中和抗体全部阳转。

1.2 PEP中和抗体持续时间 Suntharasamai等^[20]观察106名试验对象按照第0、3、7、14、28和91天各接种1剂PVRV(0.5 mL/剂)。所有受试者在第14和365天均有足够的中和抗体,在第14天中和抗体最低为1.6 IU/mL。所有受试者均在1年后存活,此时均未发现中和抗体滴度 <1.6 IU/mL。Zhang等^[21]对195名接种PVRV且未使用狂犬病免疫球蛋白(rabies immunoglobulin, RIG)者进行研究,中和抗体 >0.5 IU/mL的比率从1年后的90.5%下降到5年后34%。

Medeiros等^[22]在巴西帕拉州进行了一项研究,该研究有507人参加,这些人生活在狂犬病高风险地区,该研究评估了PrEP(58人)或PEP(448人)中和抗体持续时间,其中340人使用了RIG^[22]。在首次接种疫苗后的2年、3年和4年进行中和抗体检测,对低于0.5 IU/mL的参与者加强1~2剂。对未加强者进行中和抗体分析,2年后,413人中和抗体滴度 >0.5 IU/mL;3年后,352人中和抗体滴度 >0.5 IU/mL;4年后,312人中和抗体滴度 >0.5 IU/mL;4年间每年检测中和抗体,85%~88%的人中和抗体 >0.5 IU/mL。在2005年进行的另一项研究也观察到类似的现象,没有进行加强接种的PEP或PrEP的参与者4年后,抗体几何平均滴度(geometric mean titer, GMT)仍 >1 IU/mL,在整个随访期间,没有记录到狂犬病发生。

Chutivongse等^[23]对100名被疯动物咬伤的泰国人用TRC-ID程序进行PEP。58名受害者被严重咬伤,并使用了RIG。对第14天、90天和360天的中和抗体GMT进行检测,分别为3.47 IU/mL、0.938 IU/mL和0.738 IU/mL,所有受试者中和抗体滴度均高于WHO规定的阳性界值(0.5 IU/mL),所有受试者在被咬伤后1年均存活。如果没有干预,这些人中可能会有9~18人死于狂犬病。Thongcharoen等^[24]给50名泰国儿童注射HDCV,所有的儿童都存活了下来,随访2年后情况良好;在另一项研究中,27名接受PVRV的人在随访2年后仍健康。

Dureux等^[25]研究了376人接种PVRV的免疫应答情况,123人是PrEP,90人是PEP,163人是加强免疫,使用IM方案。使用PVRV加强1剂1个月后,中和抗体GMT从加强前的1.5 IU/mL升高到10 IU/mL。进行PEP人中有30%的人是被确证的疯犬所咬伤,随访2年无狂犬病发生。

1.3 加强免疫中和抗体持续时间 Strady等^[12]采用多变量分析来确定影响狂犬病疫苗免疫原性的因素,共有407人参与为期10年的临床观察。HDCV或PVRV在第0天和第28天或第0、第7和第28天肌肉注射。所有参与者在第365天加强1剂。随访结束(第10年)获得219人的中和抗体数值,中和抗体滴度 >0.5 IU/mL为A组,共有163人,56名受试者中和抗体滴度 <0.5 IU/mL为B组。注射次数对狂犬病疫苗血清学反应的大小有显著影响

($P < 0.001$),但疫苗种类和批次没有显著影响($P = 0.07, P = 0.06$)。B组在第365天和第379天的GMT值差异明显低于A组(分别为13 IU/mL和50.70 IU/mL, $P < 0.001$)。该研究表明3剂IM方案免疫应答效果优于2剂IM方案。此外,常规的1年后加强免疫可以显著增加中和抗体滴度并延长持续时间。

Strady等^[18]的另1项研究对312例接种狂犬病疫苗后的中和抗体维持时间进行研究,采用HDCV或PVRV进行PrEP者1年后加强接种1剂后中和抗体达到30 IU/mL的人,中和抗体阳转达10年,HDCV 2剂、HDCV 3剂、PVRV 2剂、PVRV 3剂初免,1年后加强1剂,10年后抗体阳转率分别为81%、96.2%、65%和96.9%。

Suwansrinon等^[26]研究表明,以前接种过疫苗的患者在接种了WHO认可的现代组织培养狂犬病疫苗(如PVRV或HDCV)20年后再次进行加强免疫,仍可以诱导很好的免疫应答。

Malerczyk等^[27]的研究表明,受试者接种了3剂量的PCECV,然后在1年后加强1剂PCECV,14年以后再加强1剂产生的抗体滴度是加强前的10倍,且所有人均产生中和抗体(范围320~5 120 IU/mL, GMT值为1 317 IU/mL)。

Turner等^[28]用HDCV接种志愿者, ID 0.1 mL和IM 1.0 mL,第0天和28天2剂接种或者第0天、28天和56天3剂接种,3年后加强免疫1剂,均可以诱导足够的免疫保护,该研究的结论是首次免疫方式和接种针次并不影响加强免疫反应。

Khawplod等^[29]和Pengsa等^[30]都比较了ID(0.1 mL)和IM(1.0 mL)免疫1年后的加强反应。在这2项研究中,在加强免疫7 d后,100%的疫苗接种者中和抗体高于0.5 IU/mL,但在ID组中略低。

2 临床保护效果

1975–1976年伊朗45名被狼和犬咬伤者接种HDCV成功预防了狂犬病发生。32年后Fayaz等^[31]成功联系到其中26名患者,其中17人在28年前曾加强1剂,其余9人没有加强免疫,检测发现所有人均有0.3~2.69 IU/mL的中和抗体。这项研究证实了32年前接种HDCV后的中和抗体可长期存在。

Jaiaroensup等^[32]对84名被确认患有狂犬病的动物严重咬伤,且50%的咬伤发生在手或头部的患者PEP效果进行研究。40名受试者使用ID方案,44名受试者接受Essen方案,所有人均使用RIG。如果不进行PEP,预计会有7~15人死亡,但所有受试者,无论那种处理方案,3年观察期间无狂犬病发生。

Chutivongse等^[33]使用TRC-ID和Essen方案给68名怀孕的泰国妇女使用Verorab狂犬病疫苗,其中65人联合马狂犬病免疫球蛋白(equine rabies immunoglobulin, ERIG),3人联合狂犬病人免疫球蛋白(human rabies immunoglobulin, HRIG)。没有检测中和抗体,68人均存活。

Chutivongse等^[34]另一项报告中12例被确认狂犬病的动物严重咬伤的孕妇,8例ID接种疫苗,4例IM接种疫苗,联合ERIG,没有发生狂犬病,所有妇女在12个月后就存活。

在印度的一项观察性研究中^[35],32人被实验室确认的狂犬病犬咬伤。狂犬病犬中9条是流浪犬,3条是未经免疫的宠物犬。犬咬伤包括经皮咬伤和脸部或前臂严重撕裂伤。所有受伤者接受了伤口护理和PCECV多位点ID疫苗接种,22名患者同时联合应用了HRIG或ERIG。所有患者随访3年,均存活良好。

Sudarshan等^[36]在印度报道了使用Verorab狂犬病疫苗对29名妊娠4~35周的孕妇使用Essen方案免疫的效果评估。有6名女性属于Ⅲ级暴露,但未使用RIG。在第0、14、30、90、180和365天检测中和抗体。有13名婴儿的血清学资料,在出生当天、产后第14、30和90天检测中和抗体。27名妇女以前没有接种过疫苗。所有孕妇都有足够的中和抗体,第14天GMT为12.2 IU/mL,第365天GMT为1.8 IU/mL。尽管未使用过RIG,但没有出现临床狂犬病病例。在研究的1年期间,所有母亲和婴儿在研究结束时都健康。

3 免疫持久性

WHO文件显示,80%的受试者在疫苗初次接种后9年仍能检测到中和抗体^[2],疫苗诱导的记忆B细胞似乎可持续终生,加强免疫可产生有效的免疫记忆反应,有证据表明可持续数十年^[18, 37],即使在20年前接种过狂犬病疫苗,再次加强接种,在第7天中和抗体也可以100%阳转^[26]。

细胞培养狂犬病疫苗的免疫效果非常好,90%以上的人首次接种疫苗后,中和抗体可持续1年以上^[38]。在首次接种疫苗的6个月,大概2%的人中和抗体水平低于0.5 IU/mL^[38],按照WHO的标准,也就是中和抗体阴性,但并不表明此时人对狂犬病病毒没有抵抗力,美国疾病预防控制中心将最低保护性中和抗体水平设置在0.15 IU/mL^[39]。

据估计,3%的健康人群在 IM 免疫后对 HDCV 和 PVRV 产生低水平抗体^[11],这部分人就是通常说的低免疫应答者。Thraenhart 等^[37]对已经在 2~14 年前接种疫苗的 18 人进行体液免疫和细胞免疫分析,表明狂犬病疫苗可以诱导长期的免疫保护。

2005 年,6 名德国患者接受了来自一个狂犬病患者的实体器官和眼角膜移植手术,其中接受肾脏、肺和胰腺移植的 3 人最终死于狂犬病,比较不同病毒分离株的亲缘关系,证实这 3 人是因器官移植感染狂犬病病毒死亡,发病时间是在器官移植 40~42 d 后开始^[40]。1 名肝移植病人没有死于狂犬病,调查发现该病人在 15 年前接种过狂犬病疫苗,在肝移植 46 d 后病人血清中可以检测高达 29.5 IU/mL 的中和抗体,在没有移植之前病人血清中和抗体是 0.4 IU/mL^[40];2 名角膜移植者也存活,在 4 ℃ 条件下将角膜保存在特殊的角膜保存液中 5 d 后开始角膜移植,这两人在移植的第 41 和第 46 天开始启动 PEP,长期观察,这 3 人状况良好没有死于狂犬病^[40]。

4 小 结

WHO 的推荐是中和抗体 ≥ 0.5 IU/mL 就可以提供足够的免疫保护,足以抵抗狂犬病病毒感染的风险^[1,2]。对细胞免疫以及疫苗诱导的长期免疫保护研究还相对较少,其对抗病毒攻击起多重要的作用还不是很清楚^[17]。疫苗诱导的免疫保护通常会维持 3~5 年,但部分人中和抗体可维持 10 年以上^[17]。疫苗诱导的记忆 B 细胞似乎可持续终生,加强免疫可产生有效的免疫记忆反应,有证据表明产生的中和抗体可持续数十年,可提供持久免疫保护^[17]。

最新版指南和 WHO 文件写明,如果首次接种疫苗 3 个月后,再次发生暴露需要加强接种疫苗^[1,2],从最谨慎的角度分析,有道理,因为首次接种疫苗后,中和抗体维持 3 个月以上,极少数人 3 个月后中和抗体水平低于 0.5 IU/mL^[1,2]。但实际中,绝大多数人是不需要接种疫苗的,这需要临床医生根据暴露的情况、犬的情况进行综合判定。如果不能确定此时是否有中和抗体,或者不知道犬的健康情况,最稳妥的办法还是应该加强 1~2 针。现有证据表明短期及少剂量方案具有安全性和免疫原性,其加强剂量间隔可延长至 10 年。Morris 等^[13]建议对需要 PrEP 的高风险人群进行 PrEP 1 年后加强免疫 1 剂,然后每 3~5 年加强 1 剂^[13]。

对缺乏血清学检测的高危人群,建议在 PrEP 1 年后提供常规的 1 剂加强免疫,然后每 3~5 年加强 1 剂,以确保足够的保护。对普通人,如果接种疫苗 3 个月后发生 III 级暴露,加强 2 剂,不需要使用 RIG;对已经加强者,3 年内不需要再次加强。

参考文献

- [1] Organization WH. WHO Expert Consultation on Rabies. Third report[J]. WHO Technical Report Series,2018(1012):1-139.
- [2] Organization WH. Rabies vaccines. WHO position paper[J]. Wkly Epidemiol Rec,2018,16(93):201-220.
- [3] Organization WH. WHO Expert Consultation on Rabies. Second report(No. 982)[J]. World Health Organ Tech Rep Ser,2013(982):1-139.
- [4] Preiss S, Chanthavanich P, Chen L H, et al. Post-exposure prophylaxis (PEP) for rabies with purified chick embryo cell vaccine: a systematic literature review and meta-analysis[J]. Expert Rev Vaccines,2018,17(6):525-545.
- [5] Turner GS. Immunoglobulin (IgG) and (IgM) antibody responses to rabies vaccine[J]. J Gen Virol,1978,40(3):595-604.
- [6] Bose A, Munshi R, Tripathy RM, et al. A randomized non-inferiority clinical study to assess post-exposure prophylaxis by a new purified vero cell rabies vaccine (Rabivax-S) administered by intramuscular and intradermal routes[J]. Vaccine,2016,34(40):4820-4826.
- [7] 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.
- [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(3):1-28.
- [9] Amarasinghe G K, Arechiga C N, Banyard A C, et al. Taxonomy of the order Mononegavirales: update 2018[J]. Arch Virol,2018,163(8):2283-2294.
- [10] Warrell MJ. Current rabies vaccines and prophylaxis schedules: preventing rabies before and after exposure[J]. Travel Med Infect Dis,2012,10(1):1-15.
- [11] Strady C, Jaussaud R, Beguinot I, et al. Predictive factors for the neutralizing antibody response following pre-exposure rabies immunization: validation of a new booster dose strategy[J]. Vaccine,2000,18(24):2661-2667.
- [12] Strady C, Andreoletti L, Baumard S, et al. Immunogenicity and booster efficacy of pre-exposure rabies vaccination[J]. Trans R Soc Trop Med Hyg,2009,103(11):1159-1164.
- [13] 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.
- [14] Recuenco S, Warnock E, Osinubi M, et al. A single center, open label study of intradermal administration of an inactivated purified chick embryo cell culture rabies virus vaccine in adults[J]. Vaccine,2017,35(34):4315-4320.
- [15] Lim PL, Barkham TM. Serologic response to rabies pre-exposure vaccination in persons with potential occupational exposure in Singapore[J]. Int J

- Infect Dis,2010,14(6):511-513.
- [16] Jaiaroensup W, Tantawichien T, Khawplod P, et al. Postexposure rabies vaccination in patients infected with human immunodeficiency virus[J].Clin Infect Dis,1999,28(4):913-914.
- [17] Mansfield KL, Andrews N, Goharriz H, et al. Rabies pre-exposure prophylaxis elicits long-lasting immunity in humans[J].Vaccine,2016,34(48): 5959-5967.
- [18] 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.
- [19] Wongsaroj P, Udomchaisakul P, Tepsumethanon S, et al. Rabies neutralizing antibody after 2 intradermal doses on days 0 and 21 for pre-exposure prophylaxis[J]. Vaccine,2013,31(13):1748-1751.
- [20] Suntharasamai P, Warrell MJ, Warrell DA, et al. New purified Vero-cell vaccine prevents rabies in patients bitten by rabid animals[J].Lancet, 1986,2(8499):129-131.
- [21] Zhang X, Zhu Z, Wang C. Persistence of rabies antibody 5 years after postexposure prophylaxis with vero cell antirabies vaccine and antibody response to a single booster dose[J]. Clin Vaccine Immunol,2011,18(9):1477-1479.
- [22] Medeiros R, Jusot V, Houillon G, et al. Persistence of Rabies Virus-Neutralizing Antibodies after Vaccination of Rural Population following Vampire Bat Rabies Outbreak in Brazil[J].PLoS Negl Trop Dis,2016,10(9):4920.
- [23] Chutivongse S, Wilde H, Supich C, et al. Postexposure prophylaxis for rabies with antiserum and intradermal vaccination[J]. Lancet, 1990,335(8694): 896-898.
- [24] Thongcharoen P, Wasi C, Sirikawin S, et al. Rabies and post-exposure prophylaxis in Thai children[J]. Asian Pac J Allergy Immunol,1989,7(1):41-46.
- [25] Dureux B, Canton P, Gerard A, et al. Rabies vaccine for human use, cultivated on Vero cells[J].Lancet, 1986, 2(8498):98.
- [26] Suwansrinon K, Wilde H, Benjavongkulchai M, et al. Survival of neutralizing antibody in previously rabies vaccinated subjects: a prospective study showing long lasting immunity[J].Vaccine,2006,24(18):3878-3880.
- [27] Malerczyk C, Briggs DJ, Dreesen DW, et al. Duration of immunity: an anamnestic response 14 years after rabies vaccination with purified chick embryo cell rabies vaccine[J]. J Travel Med,2007,14(1):63-64.
- [28] Turner GS, Nicholson KG, Tyrrell DA, et al. Evaluation of a human diploid cell strain rabies vaccine: final report of a three year study of pre-exposure immunization[J].J Hyg (Lond),1982,89(1):101-110.
- [29] Khawplod P, Wilde H, Benjavongkulchai M, et al. Immunogenicity study of abbreviated rabies preexposure vaccination schedules[J]. J Travel Med,2007, 14(3):173-176.
- [30] 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.
- [31] Fayaz A, Simani S, Janani A, et al. Antibody persistence, 32 years after post-exposure prophylaxis with human diploid cell rabies vaccine (HDCV)[J]. Vaccine,2011,29(21):3742-3745.
- [32] Jaiaroensup W, Lang J, Thipkong P, et al. Safety and efficacy of purified Vero cell rabies vaccine given intramuscularly and intradermally. (Results of a prospective randomized trial)[J].Vaccine, 1998,16(16):1559-1562.
- [33] 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.
- [34] Chutivongse S, Wilde H. Postexposure rabies vaccination during pregnancy: experience with 21 patients[J]. Vaccine,1989,7(6): 546-548.
- [35] Madhusudana SN, Anand NP, Shamsundar R. Economical multi-site intradermal regimen with purified chick embryo cell vaccine (Rabipur) prevents rabies in people bitten by confirmed rabid animals[J].Int J Infect Dis,2002,6(3):210-214.
- [36] Sudarshan MK, Madhusudana SN, Mahendra BJ. Post-exposure prophylaxis with purified vero cell rabies vaccine during pregnancy-safety and immunogenicity[J].J Commun Dis,1999,31(4):229-236.
- [37] 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.
- [38] Jones RL, Froeschle JE, Atmar RL, et al. Immunogenicity, safety and lot consistency in adults of a chromatographically purified Vero-cell rabies vaccine: a randomized, double-blind trial with human diploid cell rabies vaccine[J].Vaccine,2001,19(32):4635-4643.
- [39] Sabchareon A, Lang J, Attanath P, et al. A new Vero cell rabies vaccine: results of a comparative trial with human diploid cell rabies vaccine in children [J]. Clin Infect Dis,1999,29(1):141-149.
- [40] Ross RS, Wolters B, Hoffmann B, et al. Instructive even after a decade: Complete results of initial virological diagnostics and re-evaluation of molecular data in the German rabies virus "outbreak" caused by transplantations[J]. Int J Med Microbiol,2015,305(7):636-643.

收稿日期:2018-10-22