

狂犬病流行现状及人用狂犬病疫苗研究进展

沈正君¹, 赵玉良², 张军¹, 吴志伟², 靳飞²

1. 华北理工大学公共卫生学院, 河北 唐山 063210; 2. 河北省疾病预防控制中心疫苗临床研究所, 河北 石家庄 050021

摘要: 狂犬病是严重的世界性公共卫生问题之一, 缺乏有效治疗方法, 全球每年约有 59 000 人死于狂犬病。大部分发达国家或地区已基本消除了犬介导的人类狂犬病, 世界卫生组织认为狂犬病疾病负担在发展中国家存在一定低估。目前为止, 狂犬病毒属共包含 16 种狂犬病相关病毒, 不同种之间分布地区存在差异。了解狂犬病流行现状和人类狂犬病预防措施, 现代狂犬病疫苗的最新研究进展, 有利于更好地制定人类狂犬病综合防控策略, 促进人类健康。

关键词: 狂犬病; 流行现状; 预防; 人用狂犬病疫苗

中图分类号: R184.3 文献标识码: A 文章编号: 1006-3110(2020)05-0637-05 DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2020.05.036

Epidemic situation of rabies and research progress on rabies vaccines for human use

SHEN Zheng-jun¹, ZHAO Yu-liang², ZHANG Jun¹, WU Zhi-wei², JIN Fei²

1. School of Public Health, North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063210, China;

2. Institute for Vaccine Clinical Research, Hebei Provincial Center for Disease Control and Prevention, Shijiazhuang, Hebei 050021, China

Corresponding author: ZHAO Yu-liang, E-mail: yuliang_zh1@163.com

Abstract: Rabies is one of the serious public health problems in the world, lacking effective treatment methods, and approximate 59,000 people die of rabies worldwide every year. Most developed countries or regions have basically eliminated canine-mediated human rabies, but the World Health Organization believes that there exists a certain scale of underestimation in the burden of rabies. So far, the *Lyssavirus* genus contains a total of 16 rabies-related viruses, and there are differences in distribution areas among different species. Understanding the current status of rabies epidemic, prevention measures of human rabies, and the latest development of modern rabies vaccines is conducive to better formulating comprehensive prevention and control strategies for human rabies and promoting human health.

Key words: rabies; epidemic situation; prevention; human rabies vaccine

狂犬病(rabies)是由狂犬病毒属(*Lyssavirus*)病毒引起的一种人畜共患急性传染病,发病后通常导致急性脑炎或脑膜炎,病死率几乎 100%。犬传播狂犬病引起的人类病例数超过总病例数的 99%。已基本消除犬类狂犬病的国家或地区,逐渐将野生动物所携带的非典型狂犬病毒种作为重点监测防控对象。越来越多的证据表明,动物和人类狂犬病完全可以通过合理地使用疫苗加以预防。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)建议将犬类狂犬病疫苗接种率提高至 70%^[1],能有效阻止狂犬病毒的传播。大规模犬类免疫接种也是消除人类狂犬病的根本措施。WHO、世界动物卫生组织(Office International Des épizooties,

OIE)、联合国粮食及农业组织(Food and Agriculture Organization of the United Nations, FAO)联合制定了到 2030 年全球犬介导的狂犬病病例零死亡的目标。近年来国内在狂犬病防治方面取得了显著成效,按 WHO 的定义,已基本控制人类狂犬病的流行,发病率逐年下降。世界范围内如印度、非洲等地区狂犬病防控工作仍面临巨大挑战,需多国家和地区,全人群共同参与。

1 狂犬病病毒形态和分类

狂犬病病毒(rabies virus, RABV)是单分子负链 RNA 病毒目(Mononegavirales)弹状病毒科(rhabdoviridae)狂犬病毒属的典型种^[2]。病毒颗粒外形呈子弹状,一端为椭圆形,另一端扁平,长 130~250 nm,直径约 75 nm。

1977 年基因测序技术诞生以来,病毒分类鉴定方法不断发展,监测技术的应用揭示了狂犬病毒属的广

作者简介: 沈正君(1994-),男,四川蓬安县人,硕士研究生在读,研究方向:冻干人用狂犬病疫苗安全性和免疫原性研究。

通信作者: 赵玉良, E-mail: yuliang_zh1@163.com。

泛多样性^[2]。国际病毒分类委员会(International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV)设立了狂犬病毒属,以更好地对不断被发现的狂犬病相关病毒(rabies-related virus)进行归类。2019 年 ICTV 根据病

毒抗原特性和谱系关系最新明确了 2 个类群共 16 种(species)狂犬病毒属病毒^[3-13],见表 1。此外,于中国台湾省^[14]和芬兰科塔拉赫蒂^[15]新发现的两种病毒未得到明确分类。

表 1 狂犬病毒属

种	病毒名称	病毒分离地区	病媒生物	病毒缩写
遗传谱系 I				
Rabies lyssavirus	Rabies virus	全球	所有哺乳动物	RABV
Australian bat lyssavirus	Australian bat lyssavirus	澳大利亚	蝙蝠	ABLV
Duvenhage lyssavirus	Duvenhage virus	肯尼亚、南非	蝙蝠	DUVV
European bat 1 lyssavirus	European bat lyssavirus 1	比利时、丹麦、法国等	蝙蝠	EBLV-1
European bat 2 lyssavirus	European bat lyssavirus 2	丹麦、芬兰、法国等	蝙蝠	EBLV-2
Aravan lyssavirus	Aravan virus	吉尔吉斯斯坦	蝙蝠	ARAV
Khujand lyssavirus	Khujand virus	塔吉克斯坦	蝙蝠	KHUV
Bokeloh bat lyssavirus	Bokeloh bat lyssavirus	法国、德国	蝙蝠	BBLV
Irkut lyssavirus	Irkut virus	中国、俄罗斯	蝙蝠	IRKV
Gannoruwa bat lyssavirus	Gannoruwa bat lyssavirus	斯里兰卡	蝙蝠	GBLV
遗传谱系 II				
Lagos bat lyssavirus	Lagos bat virus	中非共和国、埃塞俄比亚、法国等	蝙蝠	LBV
Mokola lyssavirus	Mokola virus	喀麦隆、中非共和国、埃塞俄比亚等	啮齿动物和家畜	MOKV
Shimoni bat lyssavirus	Shimoni bat virus	肯尼亚	蝙蝠	SHIBV
未分遗传谱系				
West Caucasian bat lyssavirus	West Caucasian bat virus	俄罗斯	蝙蝠	WCBV
Ikoma lyssavirus	Ikoma lyssavirus	坦桑尼亚	非洲麝猫	IKOV
Lleida bat lyssavirus	Lleida bat lyssavirus	西班牙	蝙蝠	LLEBV

2 狂犬病流行病学

2.1 全球流行现状及疾病负担 在全球范围内,人类狂犬病是一种极易被忽视的人畜共患病,特别是在资源有限的非洲和亚洲国家,狂犬病死亡率较高。据估计,狂犬病流行于全球 150 多个国家,每年造成约 59 000 人死亡,其中 95% 的病例发生在非洲和亚洲^[16]。狂犬病死亡病例中有 40%~50% 为年龄在 15 岁以下的儿童,其疾病流行病学负担约 200 万伤残调整寿命年(disability-adjusted life years, DALYs)^[17-18]。暴露后预防(post-exposure prophylaxis, PEP)、寿命损失、诊断检测及暴露前预防(pre-exposure prophylaxis, PrEP)等每年造成直接经济损失约数百亿美元^[19]。有文献报道称^[20],人类狂犬病临床上可能出现与其他疾病症状无法区分的情况,如果未进行实验室确诊,狂犬病可能会被误诊。此外,部分地区由于实验室检测能力、医务人员资质、基础医疗设施等医疗保健服务有限,缺乏有效监测,以及当地宗教文化等因素导致疾病负担存在低估^[21-22]。

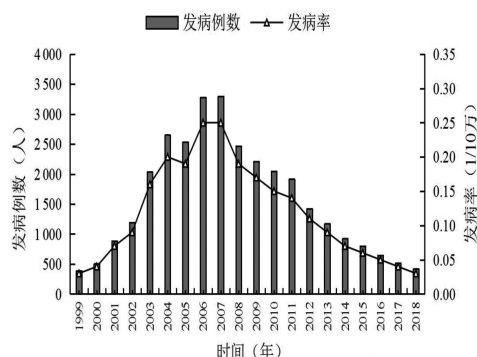
全球每年人类狂犬病病例中,约 59.6% (35 164 例)发生在亚洲,约 36.4% (21 476 例)发生在非洲。印度是目前世界上狂犬病疫情最为严重的国家,Hampson 等^[16]估计印度每年约有 20 000 人死于狂犬病,约占全球总病例数的 33.9%。2018 年 WHO 报告^[1],人用狂犬病生物制剂在整个非洲并不普及,埃塞俄比亚、阿尔

及利亚等国家仍在不使用不良事件发生率较高的神经组织疫苗。许多亚、非洲国家,缺乏开展大规模犬只管理与免疫活动的条件,犬狂犬病疫苗接种比例低。有研究表明^[23]过去 20 年非洲日益重视对狂犬病流行的控制,犬狂犬病疫苗接种率有所提高,其中自费疫苗接种覆盖率仍较低。

二十世纪六七十年代,西欧、加拿大、美国、日本以及某些拉丁美洲国家采取狂犬病立法、加强犬只管理与免疫等综合措施,基本消除了犬介导的狂犬病流行。南美洲及加勒比海地区人感染狂犬病发病率不断下降,2013—2016 年仅玻利维亚、巴西、海地等 8 国有病例报道^[24-25]。澳大利亚和许多太平洋岛国一直未见人感染犬类狂犬病,偶见输入性病例报道^[26]。尽管此类地区已罕见非输入性犬介导的狂犬病流行,但狂犬病的其它病媒传播途径也不容忽视。欧洲地区自 2001 年共发现 469 例带毒蝙蝠,所携带的病毒以 EBLV-1 和 EBLV-2 型为主^[27],主要分布在荷兰、德国、波兰和法国。1960—2018 年美国共报道 125 例人感染狂犬病,在收集到的 89 例病例中,有 62 例(70%)归因于蝙蝠^[28]。2015 年美国监测发现野生动物中携带狂犬病毒的蝙蝠数量首次超过浣熊,这表明蝙蝠狂犬病的流行程度或报告水平越来越高^[29]。此外,亚洲、非洲、中东以及大洋洲等部分地区对近年新发现的狂犬病毒属病毒的鉴别及其特性认识不足,以蝙蝠、浣熊、麝猫等

野生动物传播的狂犬病例报道较少,其疾病负担有待进一步研究。

2.2 国内狂犬病流行现状及特征 自 1950 年有数据记录以来,国内共出现三次狂犬病流行高峰:50 年代建国初期、80 年代和 21 世纪初期。目前国内正处于狂犬病流行的第三阶段,近 20 年流行情况见图 1。进入 21 世纪,国内狂犬病疫情快速增长,在 2005 年出现一次回落,2007 年报道 3 300 例达到峰值。随后病例数缓慢减少,2018 年降至 422 例,较峰值下降 87.2%。2019 年上半年共报道 136 例,全年病例数有望进一步减少。



注: 数据来源于国家卫生健康委员会。

图 1 1999—2018 年中国狂犬病流行态势

历史上国内各省均有狂犬病例报道,主要集中在西南、华南、东南以及华东等人口稠密地区。2007 年后,狂犬病高发省份疫情大幅下降,而海南、云南省和部分北方省份发病率有所上升^[30],2012—2018 年各省报告病例数均呈下降趋势。狂犬病全年均有发生,但以夏秋季节高发,冬春季节发病人数较少,孟凡东等^[31]建立模型研究发现历年狂犬病季节流行趋势基本一致。狂犬病高发于国内农村地区,以农民和 15 岁以下儿童为主,此类人群 PEP 比例低,病例数男性多于女性^[32]。

国内狂犬病传播宿主多样,其主要传播途径与全球基本一致,以犬为主,其次是猫。2012—2017 年监测地区数据显示城乡养犬数量增加约 10%,而犬狂犬病疫苗免疫接种覆盖率仅略微提高,约为 40%^[32-34],无法有效抑制狂犬病毒传播。有文献报道^[35]江西和浙江省发现雪貂獾相关的人狂犬病病例,2013 年台湾省也首次出现狂犬病在雪貂獾中的爆发流行,该研究表明狂犬病毒可能存在变异和宿主转变,提示在消除犬狂犬病后应将野生宿主动物作为重点防控对象。

3 人类狂犬病的预防

由于对狂犬病毒导致神经损伤和功能障碍基本机制认识的不足,目前人类狂犬病仍无有效的治疗方法。

WHO 认为合理地进行 PrEP 和 PEP 是目前避免人类死于狂犬病的根本措施。

驯养师、兽医、户外旅行者、居住地偏远不易获得 PEP 等高危人群,应当适时接种狂犬病疫苗,建立免疫记忆。有条件的国家或地区,可大规模免疫接种犬、猫等家养动物,适当投放野生动物口服狂犬病疫苗。

狂犬病毒通过动物咬伤或抓伤侵入机体后,通常在进入部位停留数周或数月^[36]。因此,狂犬病毒暴露后应立即用流动清水或碱性肥皂水彻底清洗伤口,并及时到狂犬病门诊规范处置。按时全程接种现代狂犬病疫苗,Ⅲ级暴露或暴露部位距中枢神经系统较近者应及时注射狂犬病被动免疫制剂。

为达成到 2030 年全球犬介导的狂犬病病例零死亡的目标,需采取“以犬为主,综合防控”的策略建议。强化宣传教育;强化犬的全面免疫;降低野生动物传播风险;强化人的暴露后预防;强化检测和指导工作;强化跨部门合作^[1]。

4 人用狂犬病疫苗及接种程序的发展

19 世纪八十年代 Louis Pasteur 发明了第一代神经组织疫苗,因其接种后不良反应率高,全程免疫接种多针次,免疫应答保护效果差等缺点,已趋于淘汰。20 世纪五十年代后发展了禽胚培养疫苗,与前代相比不良反应率仍较高,免疫保护效果不理想,无优越性,未得到推广。1967 年美国 Wistar 研究所以 WI-38 细胞系首创的人二倍体细胞疫苗接种后抗体滴度高、不良反应发生率低、安全性高,被 WHO 推荐为人用狂犬病疫苗的标准疫苗。目前 WHO 推广使用各类精制纯化细胞培养疫苗,主要有纯化鸡胚细胞疫苗、精制 Vero 细胞疫苗和人二倍体细胞疫苗。

人用狂犬病疫苗最初全程免疫需接种 14 针,亦有 23 针法。对于高效价的细胞培养疫苗,欧洲率先采用“6 针法”,即在第 0、3、7、14、28、90 d 连续 6 次注射疫苗的接种程序。大量临床数据表明,第 6 剂接种后并不能使受种者机体抗体水平显著提高,世界范围内目前广泛采用“5 针法”(Essen 法)。新的免疫接种程序已进一步减少为 4 针,即“2-1-1”程序(Zagreb 法)和“简易 4 针法”^[37]。

5 人用狂犬病疫苗研究现状

5.1 新型佐剂狂犬病疫苗 佐剂是目前狂犬病疫苗的重要研究内容。第一代以含铝佐剂为代表的狂犬病疫苗临床前研究结果显示^[38],其可能延缓机体产生中和抗体。另有研究认为^[39-40],普通含铝佐剂能增强机

体对狂犬病毒抗原的免疫反应。2018 年最新的一项研究数据发现^[41] 纳米级含铝佐剂有利于激活与抗原处理、呈递和初始免疫相关的通路。第二代以 Toll 样受体 (toll-like receptor 3, TLR3) 激动剂为基础的免疫调节分子类佐剂 PIKA 应用于狂犬病疫苗后,在仓鼠和犬等动物体内试验表现出了良好的安全性和有效性^[42-44]。基于以上证据,佐剂应用于狂犬病疫苗的影响及作用机制尚需更广泛深入的研究。

5.2 G 蛋白亚单位疫苗、多肽疫苗 目前,大量以狂犬病毒 G 蛋白为抗原基础的新型狂犬病疫苗已进行了动物试验。传统 G 蛋白亚单位疫苗、多肽疫苗中抗原分子小,免疫原性差,缺乏完整的抗原免疫反应功能,因此无法进入临床试验。中国科学家以最新鉴定的狂犬病毒 CTL 和 Th 表位设计了不同多肽,其中支链多肽 Lipo C 与两种棕榈酸共同使用可诱导特异性 IFN- γ 产生更强的 CD8⁺T 细胞反应^[45],表明合成肽有望成为新型狂犬病疫苗的重要成分。此外,G 蛋白分子与双层脂膜相结合的免疫复合物疫苗能克服亚单位疫苗和多肽疫苗的缺点,动物试验免疫效果与人二倍体细胞疫苗相近。

5.3 基因重组疫苗 基因重组减毒活疫苗、核酸疫苗、活载体疫苗等利用现代基因技术对狂犬病毒基因或载体相关基因进行重组,动物试验表现出一定安全性和有效性。但基因技术疫苗都不同程度存在潜在风险,如基因重组减毒活疫苗毒株与感染者体内野毒株发生基因重组或基因修补导致病毒毒力改变。核酸疫苗存留于受种者体内时间长,易导致机体细胞发生基因突变,引起机体癌症。部分活载体疫苗以具备复制能力的细菌或病毒为载体系统,含有一定毒性,且同属于基因工程疫苗,目前尚不具备人用狂犬病疫苗应用前景^[46]。复制缺陷型病毒载体疫苗^[47]、对人和动物无致病性的植物病毒疫苗^[48]等对人体具有更高安全性的基因工程疫苗目前已被证实可用于人类接种,具备人用狂犬病疫苗潜力。

6 人用狂犬病疫苗展望

新型免疫接种技术,如口服狂犬病疫苗^[48]、基于硅^[49]或淀粉聚合物^[50]的可生物降解的“生物针”,被认为是降低生产成本、减少耗材浪费的理想途径。反向遗传学技术应用于新型狂犬病疫苗的研制已进行了基础性研究^[51]。植物来源抗体^[48]、人源抗体等人用狂犬病疫苗替代品的研制也已取得显著成就,国内某企业研制的重组人源抗狂犬病病毒单克隆抗体 (recombinant human rabies immunoglobulin, rhRIG) 已进行 II 期

临床试验,结果良好。

近年来,新型基因工程疫苗已取得长足发展,部分已在动物试验中证明其安全性及有效性的疫苗,可用于家畜及野生动物预防接种,但其应用于人体的安全性和有效性证据仍不充分,随着科学技术的发展,有望开启人用狂犬病疫苗的新篇章。

综上,了解狂犬病国内外流行现状,人用狂犬病疫苗研究的最新进展及狂犬病的预防措施,对于降低人类狂犬病疾病负担、促进人类健康具有重要意义。新型人用狂犬病疫苗的研制仍需进一步研究。

参考文献

- [1] World Health Organization. WHO expert consultation on rabies[M]. 3rd Report. Geneva:WHO Press, 2018.
- [2] Jackson AC. Rabies: scientific basis of the disease and its management [M]. 3rd ed. London: Elsevier Science, 2013.
- [3] International Committee on Taxonomy of Viruses. Genus: *Lyssavirus* [EB/OL]. [2019-06-13]. https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/negative-sense-rna-viruses/mononegavirales/w/rhabdoviridae/795/genus-lyssavirus.
- [4] Amarasinghe GK, Ayllón MA, Bào Y, et al. Taxonomy of the order Mononegavirales: update 2019[J]. Arch Virol, 2019, 164(7):1967-1980.
- [5] Badrane H, Bahloul C, Perrin P, et al. Evidence of two *Lyssavirus* phylogroups with distinct pathogenicity and immunogenicity [J]. J Virol, 2001, 75(7):3268-3276.
- [6] Fooks A. The challenge of new and emerging *Lyssaviruses* [J]. Expert Rev Vaccines, 2004, 3(4):333-336.
- [7] Gunawardena PS, Marston DA, Ellis RJ, et al. *Lyssavirus* in indian flying foxes, Sri Lanka[J]. Emerg Infect Dis, 2016, 22(8):1456-1459.
- [8] Freuling CM, Beer M, Conraths FJ, et al. Novel *Lyssavirus* in Natterer's Bat, Germany[J]. Emerg Infect Dis, 2011, 17(8):1519-1522.
- [9] Kuzmin IV, Mayer AE, Niezgoda M, et al. Shimoni bat virus, a new representative of the *Lyssavirus* genus[J]. Virus Res, 2010, 149(2):197-210.
- [10] Marston DA, Horton DL, Ngeleja C, et al. Ikoma *Lyssavirus*, highly divergent novel *Lyssavirus* in an African civet[J]. Emerg Infect Dis, 2012, 18(4):664-667.
- [11] Marston DA, Ellis RJ, Wise EL, et al. Complete genome sequence of Lleida bat *Lyssavirus* [J/OL]. Genome Announc, 2017, 5(2)[2019-6-20]. <https://doi.org/10.1128/genomeA.01427-16>.
- [12] Horton DL, Banyard AC, Marston DA, et al. Antigenic and genetic characterization of a divergent African virus, Ikoma *Lyssavirus* [J]. J Gen Virol, 2014, 95(5):1025-1032.
- [13] Weyer J, Kuzmin IV, Rupprecht CE, et al. Cross-protective and cross-reactive immune responses to recombinant vaccinia viruses expressing full-length *Lyssavirus* glycoprotein genes[J]. Epidemiol Infect, 2008, 136(5):670-678.
- [14] Hu SC, Hsu CL, Lee MS, et al. *Lyssavirus* in Japanese pipistrelle, Taiwan[J]. Emerg Infect Dis, 2018, 24(4):782-785.

- [15] Nokireki T, Tammiranta N, Kokkonen UM, et al. Tentative novel *Lys-savirus* in a bat in Finland[J]. Transbound Emerg Dis, 2018, 65(3): 593-596.
- [16] Hampson K, Coudeville L, Lembo T, et al. Estimating the global burden of endemic canine rabies[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2015, 9(4): e0003709.
- [17] Knobel DL, Cleaveland S, Coleman PG, et al. Re-evaluating the burden of rabies in Africa and Asia[J]. Bull World Health Organ, 2005, 83(5): 360-368.
- [18] Fooks AR, Banyard AC, Horton DL, et al. Current status of rabies and prospects for elimination[J]. Lancet, 2014, 384(9951): 1389-1399.
- [19] Shwiff S, Hampson K, Anderson A. Potential economic benefits of eliminating canine rabies[J]. Antiviral Res, 2013, 98(2): 352-356.
- [20] Mallewa M, Fooks AR, Banda D, et al. Rabies encephalitis in malaria-endemic area, Malawi, Africa[J]. Emerg Infect Dis, 2007, 13(1): 136-139.
- [21] 陈浩川, 旷翠萍, 谢旭, 等. 深圳市犬(动物)伤暴露人群监测系统评价[J]. 实用预防医学, 2019, 26(12): 1466-1469.
- [22] Dodet B, Korejwo J, Briggs DJ. Eliminating the scourge of dog-transmitted rabies[J]. Vaccine, 2013, 31(10): 1359.
- [23] Jibat T, Hogeveen H, Mourits MC. Review on dog rabies vaccination coverage in Africa: a question of dog accessibility or cost recovery? [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2015, 9(2): e0003447.
- [24] Vigilato MA, Clavijo A, Knobl T, et al. Progress towards eliminating canine rabies: policies and perspectives from Latin America and the Caribbean[J]. Philos Trans R Soc Lon B Biol Sci, 2013, 368(1623): 20120143.
- [25] World Health Organization. Human rabies: 2016 updates and call for data[J]. Wkly Epidemiol Rec, 2017, 92(7): 77-86.
- [26] Carrara P, Parola P, Brouqui P, et al. Imported human rabies cases worldwide, 1990-2012 [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2013, 7(5): e2209.
- [27] Cliquet F, Picard-Meyer E, Robardet E. Rabies in Europe: what are the risks[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2014, 12(8): 905-908.
- [28] Pieracci EG, Pearson CM, Wallace RM, et al. Vital signs: trends in human rabies deaths and exposures-United States, 1938-2018[J]. MMWR Morb Mort Wkly Rep, 2019, 68(23): 524-528.
- [29] Birhane MG, Cleaton JM, Monroe BP, et al. Rabies surveillance in the United States during 2015 [J]. J Am Vet Med Assoc, 2017, 250(10): 1117-1130.
- [30] 孙永波, 李滨. 1990—2014 年中国狂犬病流行态势和防护问题[J]. 中国全科医学, 2016, 19(5): 570-573.
- [31] 孟凡东, 吴迪, 隋承光. 2004—2015 年中国狂犬病发病数据 ARIMA 乘积季节模型的建立及预测[J]. 中国卫生统计, 2016, 33(3): 389-391, 395.
- [32] 李艳荣. 中国狂犬病 2007—2016 年流行特征及流行趋势预测[D]. 佳木斯: 佳木斯大学, 2018.
- [33] 周航, 李昱, 牟笛, 等. 中国 2012 年狂犬病流行特征分析[J]. 中华流行病学杂志, 2015, 36(3): 205-209.
- [34] 刘佳佳, 朵林, 陶晓燕, 等. 中国 2017 年狂犬病流行特征分析[J]. 中华流行病学杂志, 2019, 40(5): 526-530.
- [35] Zhao JH, Zhao LF, Liu F, et al. Ferret badger rabies in Zhejiang, Jiangxi and Taiwan, China[J]. Arch Virol, 2019, 164(2): 579-584.
- [36] 赵铠, 章以浩, 李河民. 医学生物制品学[M]. 第 2 版. 北京: 中国医药科技出版社, 2007.
- [37] Rupprecht CE, Briggs D, Brown CM, et al. Use of a reduced (4-dose) vaccine schedule for postexposure prophylaxis to prevent human rabies: recommendations of the advisory committee on immunization practices[J]. MMWR Recomm Rep, 2010, 59(RR-2): 1-9.
- [38] 林海祥, Perrin P. 铝佐剂对实验狂犬病疫苗的影响[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 1999, 13(2): 133-135.
- [39] DiStefano D, Antonello JM, Bett AJ, et al. Immunogenicity of a reduced-dose whole killed rabies vaccine is significantly enhanced by ISCOMATRIX™ adjuvant, Merck amorphous aluminum hydroxylphosphate sulfate (MAA) or a synthetic TLR9 agonist in rhesus macaques [J]. Vaccine, 2013, 31(42): 4888-4893.
- [40] Li X, Aldayel AM, Cui Z. Aluminum hydroxide nanoparticles show a stronger vaccine adjuvant activity than traditional aluminum hydroxide microparticles[J]. J Control Release, 2014, 173: 148-157.
- [41] Shi W, Kou Y, Xiao J, et al. Comparison of immunogenicity, efficacy and transcriptome changes of inactivated rabies virus vaccine with different adjuvants[J]. Vaccine, 2018, 36(33): 5020-5029.
- [42] Zhang Y, Zhang S, Li W, et al. A novel rabies vaccine based-on toll-like receptor 3 (TLR3) agonist PIKA adjuvant exhibiting excellent safety and efficacy in animal studies [J]. Virology, 2016, 489: 165-172.
- [43] Wijaya L, Tham CYL, Chan YFZ, et al. An accelerated rabies vaccine schedule based on toll-like receptor 3 (TLR3) agonist PIKA adjuvant augments rabies virus specific antibody and T cell response in healthy adult volunteers[J]. Vaccine, 2017, 35(8): 1175-1183.
- [44] Kalimuddin S, Wijaya L, Chan YFZ, et al. A phase II randomized study to determine the safety and immunogenicity of the novel PIKA rabies vaccine containing the PIKA adjuvant using an accelerated regimen [J]. Vaccine, 2017, 35(51): 7127-7232.
- [45] Liu R, Wang J, Yang Y, et al. A novel rabies virus lipopeptide provides a better protection by improving the magnitude of DCs activation and T cell responses[J]. Virus Res, 2016, 221: 66-73.
- [46] 周猛冲, 李春明, 李海龙, 等. 人用狂犬病疫苗的研究进展[J]. 中国生物制品学杂志, 2019, 32(1): 119-123, 128.
- [47] 郝晓芳, 张加勇, 徐佳, 等. 重组病毒载体疫苗的研究进展[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2016, (13): 68-71.
- [48] Rosales-Mendoza S. Current developments and future prospects for plant-made biopharmaceuticals against rabies[J]. Mol Biotechnol, 2015, 57(10): 869-879.
- [49] Vrdoljak A, Allen EA, Ferrara F, et al. Induction of broad immunity by thermostabilized vaccines incorporated in dissolvable microneedles using novel fabrication methods[J]. J Control Release, 2016, 225: 192-204.
- [50] van de Wijdeven GG, Hirschberg HJ, Weyers W, et al. Phase 1 clinical study with Bioneedles, a delivery platform for biopharmaceuticals [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2015, 89: 126-133.
- [51] 解庭波, 明平刚, 唐芳, 等. 狂犬病病毒 CTN 株反向遗传系统的改造及拯救[J]. 中国生物制品学杂志, 2015, 28(11): 1121-1126.