

· 综述 ·

狂犬病疫苗免疫程序研究进展[▲]

陈海滨¹ 斯淑婷²

(1 南宁市疾病预防控制中心,广西南宁市 530023;2 广西医科大学公共卫生学院,南宁市 530021)

【提要】近年来随着我国居民饲养宠物人数的不断增加,狂犬病暴露事件逐年增多。2018年7月,国家药品监督管理局发布通告指出长春长生公司冻干人用狂犬病疫苗生产存在记录造假等行为,狂犬病疫苗质量问题备受社会舆论关注,国家在第一时间发布了接种长春长生公司狂犬病疫苗续种补种方案。目前国内狂犬病暴露后预防还是以“五针法”接种疫苗为主,全程28 d,耗时长且费用较高,因此探索更高效、经济的免疫程序势在必行。本文就狂犬病疫苗免疫程序的研究进展综述如下。

【关键词】 狂犬病疫苗;免疫程序;暴露后预防;免疫原性;综述

【中图分类号】 R 511 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-7768(2018)06-0873-04

DOI:10.16121/j.cnki.cn45-1347/r.2018.06.18

狂犬病是由拉萨病毒属的狂犬病毒引起的,主要侵害人体中枢神经系统,是以咽肌痉挛、狂躁、恐水为主要特征的人兽共患传染病,一旦发病,病死率几乎达100%^[1]。据世界卫生组织(WHO)统计,狂犬病每年导致全球5.9万人死亡,中国每年死亡6000人以上,仅次于印度,位居全球第二^[2]。暴露后预防(PEP)是狂犬病暴露后唯一有效的预防手段。狂犬病免疫程序分暴露前免疫和暴露后免疫,均可以通过皮内注射(ID)或肌肉注射(IM)两种途径进行接种。2018年4月,世界卫生组织(WHO)更新了狂犬病疫苗立场文件^[3],对狂犬病疫苗免疫程序进行了修订。本文就对当前国内外狂犬病疫苗的主要免疫程序及更新后WHO推荐的免疫程序综述如下。

1 当前的主要免疫程序

1.1 暴露前免疫 WHO原推荐的暴露前免疫程序为第0、第7、第21及第28天肌肉或皮内各接种1剂狂犬病疫苗。暴露前免疫产生的狂犬病毒中和抗体(RVNA)可对暴露者提前进行保护,避免暴露后预防性治疗的延误,暴露后不必再接种免疫球蛋白(RIG)或抗狂犬病免疫血清,具有良好的经济效益。RVNA在接种后较长时间都可以被检测到,暴露前接种3针,第2年加强免疫接种1针后,免疫时间会大大延长,抗体水平至少可保持10年^[4]。用纯化Vero细胞疫苗进行暴露前免疫,抗体水平可稳定保持10年左右^[5]。Mansfield等^[6]对280名暴露前免疫的实验室工作人员进行了20年观察,发现部分受试者的抗体持续达14年,且女性对疫苗接种的反应效果比男性好。由于皮内注射免疫方法要求较高,目前在我国主要还是执行WHO的肌肉

注射方案。

有学者认为皮内注射疫苗之所以能增强其免疫原性是因为乳头状真皮中抗原呈递细胞(APC)密度很高^[7],乳头状真皮能促进抗原和活化的APC快速转移到淋巴结,随后T细胞和B细胞被激活而产生免疫反应^[8]。一项关于印度儿童经皮内注射狂犬病疫苗的暴露前免疫研究结果表明,5~10岁儿童暴露前在皮内免疫第14天开始,RVNA滴度远大于WHO要求的最低保护滴度(0.5 IU/mL)^[9]。有学者分别对不同剂量、不同接种次数及加强免疫在暴露前皮内和肌肉注射的效果进行比较后发现,低剂量皮内接种狂犬病疫苗可有效诱导人体发生免疫应答,产生足够的中和抗体。虽然人体有可能会短暂无良反应或低免疫应答等风险,但采用这种方式进行免疫接种能大量节约成本,在疫苗供应短缺或贫穷的地区有着广阔的应用前景^[10]。

1.2 暴露后免疫 当前,WHO推荐的狂犬病暴露后免疫肌肉注射程序包括Essen法(“5针法”)、Zagreb法(“2-1-1”程序)以及美国免疫规范咨询委员会(ACIP)推荐的“简易4针法”^[11]。其中使用时间最久即常规推荐的使用方法是Essen法,即在暴露的第0、第3、第7、第14和第28天各肌肉注射1剂次狂犬病疫苗,是发达国家和我国目前均在使用的标准狂犬病疫苗注射方法。Zagreb法则为感染当天于接种者左右臂三角肌内各注射1剂次,然后在第7、第21天再各肌肉注射1剂次。“简易4针法”比Essen法少最后1剂次,即在第0、第3、第7、第14天各肌肉注射1剂次。目前在中国主要使用的免疫程序是Essen法和Zagreb法。Essen法使用技术最成熟,应用范围最广,但接种次数多、使用剂量大、花费高。Zagreb法是1984年由欧洲科学家Zagreb所研发,1992年得到WHO狂犬病专家委员会第8次会议肯定

▲基金项目:广西壮族自治区卫生厅科研项目(Z2012647)

并作为推荐的两种肌内注射方案之一^[4],目前已被法国、英国、德国等 20 个国家采用,大量的临床研究和通过使用充分证实了该方案的安全性和有效性^[12-13]。Zagreb 法由于省去了 2 次前往医疗机构及减少了 1 剂次疫苗的费用,因而比 Essen 法更方便和经济。一项基于健康中国成年人的三期临床试验结果表明,Zagreb 法与 Essen 法具有同样良好的免疫原性和安全性;采用 Zagreb 法接种者在接种后 14 d 其血清抗体阳性转化率 (RVNA ≥ 0.5 IU/mL) 即达 100%,早于采用 Essen 法接种者^[14]。2010 年 4 月,印度制造的纯化鸡胚细胞疫苗 (Rabipur,按 Zagreb 法接种)在我国被批准使用,三十多年的全球临床使用经验证实 Rabipur 具有良好的免疫原性和安全性,在全球狂犬病防控中发挥了重要作用^[15]。但 Rabipur 属进口疫苗,价格昂贵且货源不够稳定,在我国的使用范围很小。2011 年 6 月我国开始生产适合 Zagreb 法接种的纯化 vero 细胞狂犬疫苗 (PVRV),使 Zagreb 法开始逐渐被推广使用。一些研究结果^[16-17]显示,Zagreb 法与传统 Essen 法接种的不良反应率与血清抗体阳转率比较差异无统计学意义;但 Zagreb 法的接种依从性优于 Essen 法。一项关于 50 岁及以上中国成年人的研究结果显示,采用 Zagreb 法接种 PVRV 和采用 Essen 法接种 PVRV 具有相似的免疫原性及安全性,但这两种方法接种的效果在 65 岁以上的接种者中都有所下降,采用 Zagreb 法接种 PVRV 的 50~65 岁接种者尤其是男性在第 1 个 72 小时内的不良反应率相对较高,但第 7 天时不良反应会消失^[18]。Fang 等^[12]在不同年龄组狂犬病 II 级暴露者的临床观察研究中发现,无论是采用 Zagreb 法还是采用 Essen 法接种,PVRV 与鸡胚细胞狂犬疫苗 (PCECV) 的免疫原性与安全性均无显著差异,而年龄小于 5 岁者首诊接受 Zagreb 法接种 7 d 后其抗体阳转率高于采用 Essen 法接种者 (43.8% vs 16.7%; 42.9% vs 15.4%),因此认为对年龄小于 5 岁者应用 Zagreb 法接种 PVRV 或许能挽救部分狂犬病短潜伏期患者的生命。

一份综述文献报道,通过皮内注射与肌内注射进行狂犬病暴露后预防,接种者所获得的免疫原性基本一样,对 36 000 例狂犬病暴露者皮内注射的预防效果进行分析均未发现缺乏接种效力的相关证据^[3];皮内注射 0.1 mL 与肌内注射 1 mL 的 PVRV 进行预防均具有同样良好的耐受性和免疫原性^[19-20]。皮内注射仅需接种 1~2 剂疫苗即可完成狂犬病暴露后的预防全程,疫苗使用量和疫苗接种直接成本可减少 60%~80%^[11]。可见采用多点位皮内注射法,在产生同样中和抗体水平的同时可降低疫苗接种费用,非常适合在发展中国家推行。目前泰国、斯里兰卡、菲律宾、印度都已经将皮内注射法应用到到狂犬病的预防当中^[11]。但皮内注射法对注射

人员技术要求较高,必须进行技术培训。目前用于狂犬疫苗暴露后的皮内接种的方法主要有 8 点位法 (ID 8-site)、2 点位法 (ID 2-site)、4 点位法 (ID 4-site) 三种,使用较多及 WHO 推荐的为泰国红十字会法,即在第 0、第 3、第 7 和 28 天每次在 2 个位点 (双侧上臂三角肌或双侧大腿前外侧) 各接种 0.1 mL 疫苗。

2 更新后的 WHO 推荐免疫程序

2018 年 4 月,WHO 发布了新的狂犬病疫苗立场文件,对暴露前后的免疫程序进行了修订,主要是减少了接种针次和缩短了就诊时间。

2.1 暴露前免疫 暴露前免疫推荐程序为:在第 0、第 7 天皮内 2 位点或肌内注射 1 剂疫苗。相对于国内目前方案,全程接种时间从原来的在 3~4 周内 3 剂接种变为 1 周 2 剂接种,时间缩短了 2~3 周,数量少了 1 剂。现有证据表明,短期及少剂量方案具有同样的安全性和免疫原性,加强剂量间隔可延长至 10 年^[21]。一个比利时的研究结果表明,在健康成人中,在皮内分别于第 0、第 7 天接种 2 次人二倍体细胞狂犬疫苗 (HDCV) 与第 0、第 7、第 28 天 3 次注射的效果和安全性一样^[22]。

2.2 暴露后免疫 在 WHO 最新的暴露后免疫程序中,肌内注射已由原来推荐的 Essen 法、Zagreb 法及“简易 4 针法”三种变为只推荐后两种免疫程序。后两种程序都比 Essen 法少了 1 剂次,时间缩短了 1~2 周,但 Essen 法虽然已不推荐但可以继续使用。美国的一个专业团队对已发表和未发表的有关数据经过充分审查后认为,接种 4 剂的暴露者在 16~18 d 时就已经能产生足够高的抗体水平。2009 年 6 月,ACIP 投票决定将 PEP 疫苗剂量缩减为 4 剂,删除了原来第 28 天的第 5 剂^[23]。美国 CDC 和波多黎各卫生部对 18 例未完成 5 剂免疫程序但已经停止接种的暴露者进行血清调查,收集血清样本的时间距离最后 1 次免疫接种的时间中位数为 147 d,结果发现有 11 例暴露者发生了血清转化,有 8 例 (接种 2 剂 1 例、接种 3 剂 4 例、接种 4 剂 3 例) 已不需要再接种疫苗 (中和抗体水平 > 0.5 IU/mL),可见少于 5 剂的接种方案也能产生足够的抗体来预防狂犬病^[24]。

WHO 最新的暴露后皮内注射推荐程序为在第 0、第 3、第 7 天,采取 2 位点 (ID 2-site) 法在 1 周内完成接种,接种时间显著短于原来方案的 4 周。在泰国最近的一个皮内注射免疫接种研究中,观察组暴露者使用 4 点注射法分别于第 0、第 3、第 7 天注射 0.1 mL 疫苗,对照组暴露者用传统的泰国红十字注射法 (2-2-2-0-1-1) 接种,结果发现观察组暴露者在接种后第 14 和第 28 天的 RVNA 都显著高于对照组,在第 360 天时 RVNA 浓度依

然达0.5 IU/mL以上,与对照组比较差异无统计学意义^[25]。随后,印度学者在90例暴露者中分别对使用上述方案接种PVRV与Rabipur两种疫苗的效果进行比较,发现两者均具有良好的安全性和免疫原性^[26]。

3 10日观察法

值得一提的是,在国家狂犬病预防控制技术指南(2016版)和WHO最新狂犬疫苗立场文件中都提到“10日观察法”,WHO及美国CDC均推荐使用“10日观察法”^[3,27-28],即如果伤人动物在10日观察期内保持健康,或经可靠的实验室使用恰当诊断技术证明该动物未患狂犬病,则暴露者可以终止免疫接种。“10日观察法”可以在一定程度上减少暴露者过度免疫,节省狂犬疫苗资源,但是因实施条件复杂,如要求考虑暴露地区狂犬病流行病学、犬只免疫情况以及可疑动物识别等众多因素,我国学者对该观点尚未形成共识,因此目前未在国内施行。

4 展望

我国每年有大量的狂犬病暴露者,仍主要使用Essen法进行预防接种。长春长生疫苗事件后,国家加强了狂犬病疫苗的生产监管。为尽早实现WHO及其相关合作组织制定的在2030年消除狂犬病的目标提供保障^[29],我国还须根据WHO的推荐尽早更新现有免疫程序,加大Zagreb法实行力度,积极探索皮内注射、“10日观察法”的可行性和操作性,积极进行疫苗效果评价,推广应用符合我国国情的狂犬疫苗免疫程序。

参 考 文 献

- [1] 中国疾病预防控制中心. 狂犬病预防控制技术指南(2016版)[J]. 中国病毒病杂志,2016,6(3):161-188.
- [2] 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.
- [3] WHO. Rabies vaccines: WHO position paper, April 2018-Recommendations[J]. Vaccine,2018,36(37):5500-5503.
- [4] WHO Expert Committee on Rabies[R]. World Health Organ Tech Rep Ser,1992,824:1-84.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Nicolas JF, Guy B. Intradermal, epidermal and transcutaneous vaccination: from immunology to clinical practice[J]. Expert Rev Vaccines,2008,7(8):1201-1214.
- [8] Laurent PE, Bonnet S, Alchas P, et al. Evaluation of the clinical performance of a new intradermal vaccine administration technique and associated delivery system[J]. Vaccine,2007,25(52):8833-8842.
- [9] Ravish HS, Srikanth J, Narayana DH, et al. Pre-exposure prophylaxis against rabies in children Safety of purified chick embryo cell rabies vaccine (Vaxirab N) when administered by intradermal route[J]. Hum Vaccin Immunother,2013,9(9):1910-1913.
- [10] Wieten RW, Leenstra T, van Thiel PP, et al. Rabies vaccinations: are abbreviated intradermal schedules the future? [J]. Clin Infect Dis,2013,56(3):414-419.
- [11] WHO Publication. Rabies vaccines: WHO position paper-recommendations [J]. Vaccine,2010,28(44):7140-7142.
- [12] Fang Y, Chen L, Liu MQ, et al. Comparison of safety and immunogenicity of PVRV and PCECV immunized in patients with WHO category II animal exposure: a study based on different age groups [J]. PLoS Negl Trop Dis,2014,8(12):e3412.
- [13] Liu HZ, Huang GH, Tang Q, et al. The immunogenicity and safety of vaccination with purified vero cell rabies vaccine (PVRV) in China under a 2-1-1 regimen[J]. Hum Vaccin,2011,7(2):220-224.
- [14] Ma JC, Wang HC, Li J, et al. A randomized open-labeled study to demonstrate the non-inferiority of purified chick-embryo cell rabies vaccine administered in the Zagreb regimen (2-1-1) compared with the Essen regimen in Chinese adults [J]. Hum Vaccin Immunother,2014,10(10):2805-2812.
- [15] Giesen A, Gniel D, Malerczyk C. 30 Years of rabies vaccination with Rabipur: a summary of clinical data and global experience[J]. Expert Rev Vaccines,2015,14(3):351-367.
- [16] 黄峰,谢琳,易婷.“2-1-1”狂犬病疫苗免疫程序与“5针法”免疫程序的效果及护理干预[J]. 实用临床医学,2014,15(3):103-104.
- [17] 来时明,尹志英,李俊姬,等. 狂犬病疫苗两种不同免疫程序接种依从性及经济成本比较[J]. 预防医学,2017,29(8):857-860.
- [18] Wang J, Luo FJ, Feng ZJ, et al. Immunogenicity and safety of purified vero cell rabies vaccine (PVRV) produced by Liaoning Cheng Da Co. under Zagreb 2-1-1 or 5-dose Essen regimen in Chinese adults aged 50 and above [J]. Hum Vaccin Immunother,2017,13(1):144-150.

- et al. Pathophysiology of diabetic nephropathy: a literature review[J]. Medwave,2017,17(1):e6839.
- [2] Jang YJ, Choy YS, Nam CM, et al. The effect of continuity of care on the incidence of end-stage renal disease in patients with newly detected type 2 diabetic nephropathy: a retrospective cohort study[J]. BMC Nephrol,2018,19(1):127.
- [3] 王鲁奎. 糖尿病肾病发病机制探讨及最新治疗进展[J]. 基层医学论坛,2018,22(7):989-990.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J]. 中华内分泌代谢杂志,2014,30(10):893-942.
- [5] 黎磊石,刘志红. 中国肾脏病学[M]. 北京:人民军医出版社,2008:640.
- [6] 中华中医药学会肾病分会. 糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)[J]. 上海中医药杂志,2007,41(7):7-8.
- [7] 娄群,陈兆杰,姜琦,等. 老年糖尿病肾病发病机制、诊断及治疗的研究进展[J]. 中国老年学杂志,2018,38(1):244-247.
- [8] 刘婷婷,颜红专. 糖尿病肾病发病机制研究进展[J]. 牡丹江医学院学报,2017,38(3):113-116.
- [9] 谢炜群,董建新,戴冬琴. 前列地尔联合福辛普利治疗糖尿病肾病蛋白尿的临床疗效及安全性评价[J]. 北方药学,2018,15(2):170-171.
- [10] 许杨. 2型糖尿病患者合并糖尿病肾病危险因素分析[J]. 内科,2017,12(2):221-223.
- [11] 海伟丽. 前列地尔联合贝那普利治疗糖尿病肾病蛋白尿的临床分析[J]. 中国医药指南,2018,16(2):124-125.
- [12] 王祁. 雷米普利联合舒洛地特治疗糖尿病肾病的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志,2018,11(7):82-83.
- [13] 高丹,吴歌,景三辉. 舒洛地特治疗糖尿病肾病蛋白尿临床评价[J]. 中国药业,2017,26(16):65-67.
- [14] 孙源博,刘孝琴,李悦,等. 舒洛地特联合贝前列素钠治疗糖尿病肾病的疗效观察[J]. 中国现代医学杂志,2018,28(9):117-122.
- [15] 张传富,路建饶,王新华,等. 糖肾方联合贝前列素钠影响糖尿病肾病患者炎症因子及安全性的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(21):173-178.
- [16] 李健洪,朱杏谊,蔡凯. 贝前列素钠联合瑞舒伐他汀预防造影剂急性肾损伤的临床研究[J]. 内科,2015,10(4):435-438.
- [17] 黄娟,张韶英,段晓宇,等. 贝前列素钠治疗对早期糖尿病肾病患者血清胱抑素C及尿微量清蛋白的影响[J]. 中国全科医学,2012,15(21):2434-2436.

(收稿日期:2018-08-29 修回日期:2018-10-30)

(上接第875页)

- [19] Kulkarni PS, Sapru A, D'costa PM, et al. Safety and immunogenicity of a new purified vero cell rabies vaccine (PVRV) administered by intramuscular and intradermal routes in healthy volunteers[J]. Vaccine,2013,31(24):2719-2722.
- [20] 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.
- [21] Kessels JA, Recuenco S, Navarro-Vela AM, et al. Pre-exposure rabies prophylaxis: a systematic review[J]. Bull World Health Organ,2017,95(3):210-219C.
- [22] Soentjens P, Andries P, Aerssens A, et al. Pre-exposure intradermal rabies vaccination: a non-inferiority trial in healthy adults on shortening the vaccination schedule from 28 to 7 days[J]. Clin Infect Dis,2018.
- [23] CDC. Use of a reduced (4-dose) vaccine schedule for post-exposure prophylaxis to prevent human rabies-recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice[J]. Ann Emerg Med,2010,56(1):64-67.
- [24] Robertson K, Recuenco S, Niezgodna M, et al. Seroconversion following incomplete human rabies post-exposure prophylaxis[J]. Vaccine,2010,28(39):6523-6526.
- [25] Shantavasinkul P, Tantawichien T, Wilde H, et al. Post-exposure rabies prophylaxis completed in 1 week: preliminary study[J]. Clin Infect Dis, 2010,50(1):56-60.
- [26] Narayana A, Manoharan A, Narayan MS, et al. Comparison of safety and immunogenicity of 2 WHO prequalified rabies vaccines administered by one week, 4 site intra dermal regimen (4-4-4-0-0) in animal bite cases[J]. Hum Vaccin Immunother,2015,11(7):1748-1753.
- [27] WHO. WHO Expert Consultation on Rabies. Second report[R]. World Health Organ Tech Rep Ser,2013(982):1-139.
- [28] 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(RR-3):1-28.
- [29] WHO. 0 by 30 our catalytic response. [2018-11-19]. http://www.who.int/rabies/United_against_Rabies/en/.

(收稿日期:2018-08-06 修回日期:2018-10-09)