

狂犬病暴露前预防专家共识

中华预防医学会狂犬病预防控制工作委员会 中国医学救援协会动物伤害救治分会

通信作者:王传林,北京大学人民医院急诊外科,北京 100044,Email:wangchuanlinvip@163.com;殷文武,中国疾病预防控制中心传染病管理处,北京 102206,Email:yinww@chinacdc.cn

【摘要】 狂犬病暴露前预防又称狂犬病暴露前免疫预防,是指在发生狂犬病暴露前,对有感染狂犬病风险的个体进行预防性的狂犬病疫苗接种,是狂犬病预防的重要策略之一。狂犬病暴露前预防通过预先建立免疫屏障以及加强疫苗接种后的记忆免疫反应,可减少个体罹患狂犬病的风险,并降低暴露后处置的花费。针对目前我国临床医师对狂犬病暴露前预防认识相对不足的现状,中华预防医学会狂犬病预防控制工作委员会、中国医学救援协会动物伤害救治分会组织国内相关领域专家,遵循临床指南编撰国际标准,收集狂犬病暴露前预防的最新证据,参考国内外相关规范、指南和共识,结合专家临床经验等,撰写本共识。本共识对狂犬病暴露前预防的概念和意义、免疫程序等分别进行了阐述,并对狂犬病暴露前预防策略提出了推荐意见,以期提高临床医师对暴露前预防的认识,提高我国狂犬病病毒高暴露风险人群的暴露前预防普及率。

【关键词】 狂犬病; 暴露前预防; 专家共识

Expert consensus on pre-exposure rabies prophylaxis

Rabies Prevention and Control Committee of the Chinese Preventive Medicine Association, Animal Injury Treatment Branch of China Association for Disaster and Emergency Rescue Medicine

Corresponding authors: Wang Chuanlin, Emergency surgery of Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China, Email: wangchuanlinvip@163.com; Yin Wenwu, Division of Infectious Disease Management, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China, Email: yinww@chinacdc.cn

【Abstract】 Pre-exposure rabies prophylaxis, also known as immunoprophylaxis before exposure to rabies, refers to preventive rabies vaccination for individuals at risk of rabies infection before rabies exposure, which is one of the important strategies for rabies prevention. Pre-exposure rabies prophylaxis can reduce the risk of individual rabies and reduce the cost of post-exposure prophylaxis by establishing an immunologic barrier in advance and the memory immune response after the booster. In view of the current situation that clinicians in China have relatively insufficient knowledge of pre-exposure rabies prophylaxis, the Rabies Prevention and Control Committee of the Chinese Preventive Medicine Association and Animal Injury Treatment Branch of China Association for Disaster and Emergency Rescue Medicine organized domestic experts in relevant fields to write this expert consensus in accordance with the latest guidelines, expert consensus, and the latest clinical evidence. This consensus describes the concept and significance of pre-exposure rabies prophylaxis, immunization procedures and cost-effectiveness respectively, and puts forward recommendations on pre-exposure rabies prophylaxis strategies. It is hoped that this consensus can improve clinicians' understanding of pre-exposure rabies prophylaxis and increase the rate of pre-exposure rabies prophylaxis among people at high risk of exposure in China.

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230411-00583

收稿日期 2023-04-11 本文编辑 霍永丰

引用本文:中华预防医学会狂犬病预防控制工作委员会,中国医学救援协会动物伤害救治分会.狂犬病暴露前预防专家共识[J].中华医学杂志,2023,103(39):3103-3111. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230411-00583.



[Key words] Rabies; Pre-exposure prophylaxis; Expert consensus

狂犬病(rabies)是由丽沙病毒属(*Lyssavirus*)病毒感染引起的一种人兽共患急性传染病。2021 年国际病毒分类委员会(International Committee of Taxonomy Virus, ICTV)的最新分类明确了 17 种丽沙病毒,根据遗传构成、血清学交叉反应性等,可分为三个遗传谱系。其中狂犬病病毒(rabies virus, RABV)为该属的代表种,属于遗传谱系 I,是引起人间狂犬病的最主要病原。目前的狂犬病疫苗通常只对遗传谱系 I 的丽沙病毒有效。

狂犬病目前仍缺乏效果满意的治疗方法,一旦发病,病死率几乎 100%^[1-2]。现全球有 100 多个国家和地区有狂犬病流行,大部分发生在亚洲和非洲的发展中国家,每年造成约 59 000 例死亡,是致死人数最多的动物源性传染病之一。其中,亚洲国家的狂犬病病例数居世界首位,估计年死亡例数达 30 000 例,由于部分亚洲国家狂犬病病例可能存在漏报,实际死亡例数可能更多^[3-5]。我国是狂犬病流行地区,十余年来,随着相关法律法规和疫情监测体系的不断完善、狂犬病暴露后处置的可及性和规范性不断提高,以及犬只管理、流浪动物救助工作的不断加强,我国狂犬病发病率呈逐年下降趋势^[6-8]。2021 年我国共有 116 个县报告 157 例狂犬病病例,已经达到了狂犬病控制阶段,但距离世界卫生组织(WHO)、世界动物卫生组织(OIE)、世界粮农组织(FAO)和全球狂犬病控制联盟(GARC)共同提出的 2030 年消除犬传人的狂犬病的目标仍有一定差距^[9]。

预防狂犬病的主要策略包括:(1)对犬、猫等动物进行免疫预防,这是公认的最具成本效益的方法,WHO 相关研究表明,当一个地区的犬免疫覆盖率达到 70% 以上,可有效阻断区域内的狂犬病传播^[10];(2)暴露后预防(postexposure prophylaxis, PEP),是我国目前主要的预防狂犬病措施,根据我国人用狂犬病疫苗的使用量估计全国年暴露人次逾 4 000 万^[11];(3)暴露前预防(pre-exposure rabies prophylaxis, PrEP),主要是指暴露前免疫预防,由于目前国内缺乏专门、全面论述狂犬病 PrEP 的指南或规范,我国的临床医师及人民群众对狂犬病 PrEP 的认识相对不足,狂犬病病毒高暴露风险的人群 PrEP 普及率较低。本共识专家组基于现有研究证据并结合临床实践,就我国狂犬病 PrEP 的

相关内容达成共识,为临床工作提供科学、规范的建议。

一、本共识制定方法学

检索文献数据库:PubMed、Web of Science、MEDLINE、Cochrane Library、EMBASE、BMJ Best Practice、中国生物医学文献数据库、中国知网和万方数据库。检索关键词:狂犬病暴露前预防(pre-exposure rabies prophylaxis)、狂犬病疫苗(human rabies vaccines)、狂犬病暴露(rabies exposure)、狂犬病暴露前接种程序(pre-exposure rabies prophylactic regimens)。检索文献时间为 2000 至 2022 年。纳入已正式发表的相关指南、专家共识、证据总结、系统评价及原始研究。

遵循改良 Delphi 原则^[12],在执笔专家组形成初步推荐意见后,由经过遴选的愿意参与共识制定的相关专业领域的专家组成审阅组,对推荐意见进行逐条讨论及修改,每条推荐意见获得 $\geq 90\%$ 的专家赞成方可成立。

本共识采用推荐的分级、评估、制定与评价(Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations, GRADE)方法,对循证医学证据的质量和推荐意见的级别进行评估。证据级别 A:非常确信估计的效应值接近真实的效应值,进一步研究也不可能改变该估计效应值的可信度;证据级别 B:对估计的效应值确信程度中等,估计值可能接近真实的效应值,但仍存在二者不相同的可能性,进一步研究有可能改变该估计效应值的可信度;证据级别 C:对估计的效应值确信程度有限,估计值与真实的效应值可能大不相同,进一步研究极有可能改变该估计效应值的可信度;证据级别 D:对估计的效应值几乎没有信心,估计值与真实值很可能完全不同,对效应值的任何估计都很不确定。强推荐:干预措施的益处超过其风险且符合成本效益;弱推荐:干预措施的益处与其风险相当或不明确。每条推荐意见均标明证据级别、推荐强度和赞成率。

二、狂犬病 PrEP 的概念和意义

狂犬病 PrEP 是指在发生狂犬病暴露前,对有感染狂犬病风险的个体进行预防性的狂犬病疫苗接种。通过 PrEP 预先建立个体的免疫屏障,当个体暴露于狂犬病病毒时,通过疫苗加强接种足以在



短时间内产生高效的记忆免疫反应,从而保护个体免于患病^[13]。狂犬病 PrEP 的意义在于:(1)PrEP 可刺激机体产生狂犬病病毒中和抗体(rabies virus neutralizing antibody, RVNA)并维持一段时间,WHO 认为血清 RVNA ≥ 0.5 U/ml 具有有效保护作用^[10]。在此期间内即使发生了意识不到的暴露,或发生暴露后由于各种原因不能及时进行规范的狂犬病 PEP,仍可保护其免于罹患狂犬病。(2)即使接受 PrEP 一段时间后,发生暴露时机体 RVNA < 0.5 U/ml,加强疫苗接种后通常在 7 d 内使机体 RVNA ≥ 0.5 U/ml,快速产生有效保护^[14]。(3)免疫功能正常的个体接受 PrEP,发生暴露后可减少疫苗接种针次,并无需注射狂犬病被动免疫制剂,如狂犬病免疫球蛋白(rabies immunoglobulin, RIG),减少花费的同时减少 PEP 导致的疼痛和不适^[13]。

WHO 在《2018 年狂犬病疫苗立场文件》中建议对狂犬病高暴露风险的人群进行 PrEP,包括在狂犬病流行地区无法及时和充分获得 PEP 的人群、职业中有暴露风险的个人和可能有暴露风险的旅行者;是否实施区域内全人群的 PrEP 应基于对当地环境、狂犬病流行病学及控制动物源性狂犬病的可行性等方面的评估^[10]。

三、狂犬病 PrEP 的免疫程序

WHO 在《2013 年狂犬病疫苗立场文件》中推荐的 PrEP 程序包括:(1)在第 0、7、21 或 28 天分别肌内注射 1 剂疫苗;(2)在第 0、7、21 或 28 天分别单点皮内注射 0.1 ml 疫苗^[15]。

Soentjens 等^[14]在 500 名健康成人中研究了 2 次就诊双点位皮内初次接种狂犬病疫苗的安全性和免疫原性。受试者分别在第 0、7 天于两点皮内注射 0.1 ml 人二倍体细胞狂犬病疫苗(human diploid cell rabies vaccine, HDCV),与第 0、7 和 28 天皮内单点位注射 0.1 ml HDCV 进行比较。初次接种后 1 至 3 年,给予 1 次加强接种(0.1 ml HDCV 皮内注射)并于 7 d 检测 RVNA。两组的所有患者在加强接种后 7 d 的 RVNA 均 ≥ 0.5 U/ml,验证了两次就诊双点位皮内 PrEP 程序与 3 次就诊单点位的皮内 PrEP 程序相比的非劣效性和安全性。2018 年 WHO 根据上述研究和其他类似研究^[14, 16-18],在《2018 年狂犬病疫苗立场文件》中将推荐的 PrEP 皮内注射程序更改为在第 0、7 天分别双点位皮内注射 0.1 ml 狂犬病疫苗^[10]。同时,WHO 基于多项皮内注射 PrEP 研究的间接证据,在《2018 年狂犬病疫苗立场文件》中将原有的第 0、7、21 或 28 天三次肌

内注射程序更改为第 0、7 天两次肌内注射程序,但缺乏直接的研究证据证实其效果,仍需大样本的前瞻性临床研究为该肌内注射程序的效果提供更可靠证据^[17, 19]。《2013 年狂犬病疫苗立场文件》和《2018 年狂犬病疫苗立场文件》中推荐的 PrEP 程序对比见表 1。2022 年美国免疫实践咨询委员会(Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP)也更新了其推荐的 PrEP 方案,建议在第 0、7 天两次肌内注射狂犬病疫苗,并认为此 PrEP 程序在 3 年内有可靠免疫记忆反应,但是认为超过 3 年的免疫记忆反应效果尚未得到评估^[20]。

表 1 WHO 2013 年版立场文件与 2018 年版狂犬病暴露前预防(PrEP)程序对比

注射程序	点位	注射部位	剂量	周期(d)
2013 版立场文件	单点位	皮内注射	0.1 ml	0-7-21(28)
	单点位	肌内注射	1 剂次	0-7-21(28)
2018 版立场文件	双点位	皮内注射	0.1 ml	0-7
	单点位	肌内注射	1 剂次	0-7

对于因时间限制不能按时完成两次就诊 PrEP 的个体,WHO 建议先进行一剂次 PrEP 接种,以提供临时保护。因暂没有足够证据表明单剂疫苗在 1 年后可维持长期保护,建议应在 1 年内尽快完成第 2 次疫苗接种。如果在接种第 2 次疫苗前发生了狂犬病暴露,应接受全程的 PEP,包括在需要的情况下使用被动免疫制剂^[10]。

针对具有免疫功能缺陷的个人应进行个体化评估,通常应按照《2018 年狂犬病疫苗立场文件》中推荐的皮内注射或肌内注射程序,于第 0、7、21 至 28 天进行 3 次疫苗接种,条件允许的情况下,也可先于第 0、7 天进行 2 次疫苗接种,并在第 1 次疫苗接种后的 2~4 周检测 RVNA,以评估是否需要额外疫苗接种。接受了 PrEP 的免疫功能缺陷个人,如果发生狂犬病暴露,条件允许可检测 RVNA 以指导 PEP 策略,通常情况下建议进行完整的 PEP,包括使用被动免疫制剂^[10]。

我国目前现行的《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 版)》推荐的狂犬病 PrEP 程序为:在第 0、7、21 或 28 天分别肌内注射 1 剂疫苗,尚无皮内注射的推荐。Langedijk 等^[21]发现,初次免疫肌内注射与皮内注射疫苗相比,前者产生的 RVNA 更高,可能与肌内注射比皮内注射所注射的疫苗量更大有关。加强免疫后,虽然肌内注射和皮内注射的 RVNA

均 ≥ 0.5 U/ml,但前者产生的RVNA更高。Xu等^[22]也发现,与皮内注射相比,肌肉注射之后的RVNA更高且下降更慢,但两种注射方式都可产生足够RVNA。有研究发现,无论肌肉注射或皮内注射PrEP都极少发生严重不良反应,相较而言,肌肉注射发生轻微不良反应的可能性较皮内注射更少^[23-24]。

四、狂犬病PrEP的策略建议

推荐意见 1: 建议接触狂犬病病毒的实验室工作人员、参与狂犬病疫苗生产的工作人员、参与哺乳动物尸检的工作人员、因职业等原因长期接触蝙蝠或频繁进入蝙蝠洞穴的人员进行狂犬病PrEP。(证据级别 B, 强推荐, 赞成率 100%)

狂犬病主要经直接接触传播,最常见的感染方式为被发病动物咬伤、抓伤、舔舐黏膜或者破损皮肤处,通常此种暴露方式容易被识别,从而能够及时地进行狂犬病PEP。但罕见情况下,人也可通过吸入气溶胶而感染狂犬病病毒,例如接触高浓度狂犬病病毒的实验室工作人员、参与狂犬病疫苗生产的工作人员、参与哺乳动物尸检的工作人员、因职业等原因频繁进入蝙蝠洞穴的工作人员等,此种暴露方式难以被识别。另外,蝙蝠多在夜间活动,其牙齿较细小,造成的咬痕有时不能被及时发现;工作人员在接触狂犬病病毒时个人防护用具出现微小的、不易察觉的破损等,这些均属于不易被识别的暴露方式。一旦发生难以或不易识别的暴露,通常无法及时地进行狂犬病PEP,建议此类人员进行PrEP,并定期监测RVNA,以保证RVNA始终处于保护水平以上。

推荐意见 2: 建议哺乳动物饲养管理人员(包括农村个体养殖户)、动物医护人员、动物疫控人员、驯兽师、猎人、可能接触野生哺乳动物的野外作业人员、农学院教师和学生、经常为狂犬病患者提供医疗护理的医务人员、从事狂犬病PEP的医护人员等进行狂犬病PrEP。(证据级别 B, 强推荐, 赞成率 100%)

WHO在《2018年第三版狂犬病专家磋商报告》中指出,狂犬病病毒感染的风险取决于暴露的性质、流行病学背景和PEP的可及性,PrEP适用于有职业暴露风险的人员^[25]。哺乳动物饲养管理人员(包括农村个体养殖户)、动物医护人员、动物疫控人员、驯兽师、猎人、可能接触野生动物的野外作业人员、农学院教师和学生、经常为狂犬病患者提供医疗护理的医务人员、从事狂犬病暴露后预防处置

的医护人员、从事狂犬病PEP的医护人员等因职业原因,长期存在狂犬病暴露的风险,建议对此类人群在入职前常规进行狂犬病PrEP,并应加强职业教育,制定狂犬病暴露的应急处理预案。

推荐意见 3: 生活在近年来有动物或人的狂犬病病例报告的地区,且因地势偏远、交通不便等原因,规范的狂犬病PEP,尤其是首次Ⅲ级暴露时被动免疫制剂不能及时获得的个体,建议进行狂犬病PrEP。(证据级别 A, 强推荐, 赞成率 100%)

目前针对高危地区人群的PrEP方案已在秘鲁和菲律宾实施^[26]。在秘鲁,吸血蝙蝠作为一种常见的狂犬病传染源,导致该地区人群蝙蝠咬伤率达41%~88%^[27-28]。2011年当地政府因蝙蝠数量急剧增多,开始对高危地区人群开展PrEP,这一举措使得高危地区狂犬病死亡人数从2010年的13人,2011年的20人,下降至2012年儿童死亡人数为0,仅有两名拒绝狂犬病PrEP的成年人患病^[29]。在菲律宾,PrEP的目标是有可能感染犬类传播狂犬病的儿童。2007年政府为生活在高危地区的5~14岁的学龄儿童提供免费的PrEP。截至2010年4月,7个地区31所学校的21 637名儿童接受了PrEP,2007至2012年该地区在动物咬伤人次增加超过1倍的情况下(176 501比410 811),狂犬病发病例数由285降至213^[26]。

WHO在《2018年第三版狂犬病专家磋商报告》中建议狂犬病暴露高风险地区个体进行PrEP,其中包括狂犬病高度流行且无法及时获得规范PEP的地区的人群^[25]。此类人群狂犬病暴露风险较高,且PEP不易获得,罹患狂犬病的风险显著高于普通人群。

我国地域广阔,人口众多,医疗资源分布不均,尤其是部分经济欠发达的基层地区,规范PEP的可及性还有待提高。我国狂犬病疫情分布仍以南部和中部地区为主,报告发病数较多的省份为湖南省、河南省、广西壮族自治区、贵州省和湖北省^[30]。居住在上述地区的人群,可考虑根据当地具体情况PrEP。

推荐意见 4: 生活在近年来有动物或人的狂犬病病例报告地区的15岁以下儿童,条件允许的情况下,建议进行狂犬病PrEP。(证据级别 A, 强推荐, 赞成率 94.9%)

儿童为狂犬病暴露的高危人群。据统计,世界范围多数的狂犬病死亡发生在亚洲和非洲15岁以下的儿童^[5]。根据我国1996至2008年统计,近25%

的狂犬病病例为 15 岁以下儿童。儿童由于天性好奇、乐于密切接触各种动物,并且自我保护意识较差、不能及时识别危险情况,也不足以保护自己免受动物攻击,一旦受到动物攻击,由于身材矮小,更容易伤及头面部等距离中枢神经系统较近的部位,再加上儿童语言表达能力相对差或害怕受到父母责备,存在不能主动告知父母受伤的情况。因此,儿童罹患狂犬病风险更大、潜伏期可能更短、及时获得 PEP 的可能性相对低,因此建议在条件允许的情况下完成 PrEP。亚洲狂犬病专家组曾建议,在具备条件时应将狂犬病 PrEP 列入儿童扩大免疫规划中^[31]。

研究表明,PrEP 对儿童是安全的,免疫原性是满意的,并可与其他儿童疫苗联合使用。泰国 Chantasrisawad 等^[32]开展了一项关于 3~9 岁儿童肌肉内注射狂犬病疫苗联合 4 价流感疫苗的研究,受试对象在第 0、7 天或第 0、28 天肌肉注射 0.25 ml 狂犬病疫苗和 4 价流感疫苗,1 年后肌肉注射 0.25 ml 狂犬病疫苗进行加强免疫,在加强免疫第 7 及 42 天时,所有受试者 RVNA \geq 0.5 U/ml。狂犬病疫苗还可与其他儿童疫苗联合接种^[24, 26, 34]。泰国 Angsuwatcharakon 等^[24]在 2020 年发表一项儿童进行狂犬病疫苗联合乙型肝炎疫苗注射的研究,A 组儿童在第 0、28 天两点位皮内注射 0.1 ml 狂犬病疫苗,B 组儿童于第 0、7、28 天肌肉注射 0.5 ml 狂犬病疫苗,两组儿童均于第 0、365 天皮内注射 1 次乙型肝炎疫苗,所有受试儿童在第 42 天检测的 RVNA \geq 0.5 U/ml,92.3% 儿童在第 365 天时 RVNA \geq 0.5 U/ml,且没有观察到与疫苗相关的不良事件。上述两项研究都提示狂犬病 PrEP 联合其他疫苗在儿童中的应用具有良好的免疫原性及安全性。

推荐意见 5:生活在近年来有动物或人的狂犬病病例报告地区的老年人,条件允许的情况下,建议进行狂犬病 PrEP。(证据级别 A,弱推荐,赞成率 92.3%)

我国 2006 至 2008 年狂犬病流行病学监测分析提示,狂犬病年均发病率在 30 岁后随年龄逐渐增加,直至 60~80 岁达到高峰。40~60 岁的中年组病例数占病例总数的 44.3%^[42]。2009 年监测报告分析显示,我国狂犬病发病数在 35 岁后随着年龄增加逐渐上升,至 50~65 岁达到高峰^[43]。随着年龄增长,老年人自我保护能力逐渐降低,行动相对迟缓、不易躲避动物的攻击,并且老年人,尤其是生活在农村的老年人,受伤后对健康关注程度相对低,就

诊率低、依从性差,未按时完成 PEP 的比例相对高,因此依赖 PEP 的预防效果相对差。

Suwansrinon 等^[44]对 118 名在 5~21 年前接受了狂犬病 PrEP 或 PEP 的接种者进行了一项加强免疫效果的研究。所有接受过 PrEP 受试者在加强接种前血清中都可检测到 RVNA,在第 0 天和第 3 天皮内注射 0.1 ml 狂犬病疫苗并在第 5、7 和 14 天进行了 RVNA 测定。该研究发现,10~21 年前接受过狂犬病 PrEP 的人群,在加强免疫 7 d 后,RVNA 可达到平均 6.39 U/ml。该项研究提示狂犬病 PrEP 的免疫记忆可长达数十年,加强免疫后 7 d 内可产生保护水平的 RVNA。此研究对于年长者进行 PrEP 的效果提供较为有利证据,进行一次 PrEP 可维持较长时间的免疫记忆,一旦发生暴露,加强免疫后短时间内可产生足够保护的 RVNA,可减少 PEP 疫苗用量,避免应用被动免疫制剂,增加了患者依从性,减少了患者医疗费用。

推荐意见 6:建议经常在国内偏远地区野外旅游、户外探险的人员(尤其是可能接触野生哺乳动物的人员)进行狂犬病 PrEP。建议去往狂犬病高风险地区国家和地区,尤其是目的地为 PEP 不能及时获得地区的旅行者,进行狂犬病 PrEP。(证据级别 A,强推荐,赞成率 100%)

WHO 指出,对于将在偏远地区进行广泛户外活动且不能保证及时获得充分 PEP 的旅行者,应考虑进行 PrEP。前往狂犬病流行国家和地区的旅行者应意识到狂犬病暴露的风险,以及在暴露后及时采取 PEP 的必要性^[25]。一项法国的多中心研究显示,每月有 0.4% 的旅行者在狂犬病流行国家逗留期间经历了有狂犬病暴露风险的咬伤^[45]。周璇等^[46]通过回顾性分析 2009 年 9 月至 2013 年 9 月在上海国际旅行卫生保健中心完成狂犬病 PrEP 的国际旅行者相关数据发现,在纳入的 579 名国际旅行者中,14.16% 的疫苗接种者来自发展中国家,85.84% 来自发达国家,且发达国家的受种者人数较发展中国家逐年升高,提示发达国家人群健康意识、旅行医学知识以及对狂犬病防控知识的普及高于发展中国家。该研究还发现不同人群进行 PrEP 的目的也存在差异,以旅行为目的接种的仅占 25.73%,提示旅行者对狂犬病暴露风险重视程度还有待提高。

对受时间限制不能按时完成全程 PrEP 的旅行者,WHO 认为可先进行一剂次的 PrEP 以提供临时保护。Jonker 和 Visser^[47]对 30 名志愿者开展一项



单次就诊的 PrEP 研究,该项试验中受试者被随机分配到 4 个研究组:第 1 组肌肉注射 1 个标准剂量(0.5 ml)的狂犬病疫苗,其余 3 组分别于一点位、两点位及三点位皮内注射 0.1 ml 狂犬病疫苗,1 年后,所有受试者在第 0 天和第 3 天分别接受 1 个标准剂量狂犬病疫苗加强接种。该研究发现,93% 受试者在初次免疫 1 个月后 RVNA \geq 0.5 U/ml,1 年后 73% 受试者的 RVNA $<$ 0.5 U/ml,但是全部受试者在加强免疫 7 d 内 RVNA \geq 0.5 U/ml。该项研究可能会对狂犬病 PrEP 策略产生深远影响,尤其针对在短时间内有狂犬病暴露风险的旅行者,单次就诊的 PrEP 联合后续的加强接种可能使旅行者更加便利地获得有效保护。

推荐意见 7: 根据目前我国狂犬病流行形势,不建议对全人群进行常规狂犬病 PrEP,不建议将狂犬病 PrEP 列入儿童计划免疫。但对于所有自愿进行狂犬病 PrEP 的个人应予以支持。(证据级别 A, 强推荐,赞成率 100%)

WHO 认为只有在每年犬咬伤发生率 $>$ 5% 以及吸血蝙蝠传播狂犬病普遍存在的地区,对全人群进行 PrEP 才具有成本效益。世界上犬咬伤发生率最高的记载是在柬埔寨农村地区,为每年 4.84%,而在其他流行地区,犬咬伤率每年为 10/10 万人至 130/10 万人^[48],我国犬咬伤发生率预估 $<$ 5%(按每年全国 4 000 万犬咬伤估算)。

因受到地域、暴露因素、疫苗及被动免疫制剂价格等因素的影响,各国家和地区的 PrEP 及 PEP 的成本效益存在差异。泰国的一项研究发现,当犬咬伤率达到 2%~30% 时,对于儿童采取 PrEP 和 PEP 的预防成本相近,具体取决于应用何种 PEP 程序^[49]。2020 年菲律宾一项研究通过模型评估了 PrEP+PEP 方案与单独 PEP 方案的成本效益。该研究通过菲律宾在 20 年的时间内由 100 万名 5 岁儿童组成的队列,预估 PrEP+PEP 可预防 297 例死亡,与单独 PEP 相比,进行 PrEP+PEP 具有成本效益^[50]。在乍得,20 年间每避免一个伤残调整生命年的损失,如果采用 PrEP+PEP 的成本为 3 270 美元,仅采用 PEP 策略则为 43 美元,采用 PEP 联合犬类疫苗接种策略则为 54 美元,所以 PrEP+PEP 策略不具有成本效益^[10]。我国关于狂犬病预防的成本效益研究较少。2010 年周世红和李晓松^[51]通过建立 PrEP 及 PEP 的狂犬病发病(死亡)及成本的决策树模型,进行成本效果分析和敏感分析,在每 100 000 万人中,PrEP 可避免 12 人发病,PEP 可避免 8 人发病,

PrEP 避免 1 例发病的成本为 273.34 万元,PEP 避免 1 例发病的成本为 19.60 万元,故该项研究提示 PEP 比全人群 PrEP 成本效益更好。

随着新型狂犬病疫苗的开发、疫苗价格降低、PrEP 使用的疫苗量减少等,PrEP 的成本可能会逐渐降低,其成本效益可能需要再次评估。

目前,我国对全人群进行常规狂犬病 PrEP 不符合成本效益。但我国目前仍是狂犬病流行区,对于具体个体而言,如存在狂犬病暴露风险,例如饲养哺乳动物等,在条件允许的情况下,自愿进行狂犬病 PrEP 是有保护意义的,可简化发生暴露后的处理,节省 PEP 成本,减少被动免疫制剂注射引起的疼痛等不适,应予以支持^[52]。

推荐意见 8: 所有经中国食品药品检定研究院检定合格的狂犬病疫苗均可用于 PrEP,免疫程序应按照国家现行规范进行。(证据级别 A, 强推荐,赞成率 100%)

1998 年,Strady 等^[53]的一项纳入了 312 名受试者、随访时间长达 10 年的研究发现,无论接种的疫苗为 HDCV 或纯化 Vero 细胞狂犬病疫苗(purified Vero cell rabies vaccine, PVRV),无论采用的是 2 次肌肉注射的免疫程序(第 0、28 天)或 3 次肌肉注射的免疫程序(第 0、7、28 天),第 42 天所有受试者 RVNA \geq 0.5 U/ml,在第 365 天加强免疫后的第 14 天所有受试者 RVNA \geq 0.5 U/ml。随访至第 10 年时发现,3 次肌肉接种免疫程序比 2 次肌肉接种免疫程序具有更好的长期免疫效果,且接种 HDCV 的受试者的 RVNA 高于接种 PVRV 的受试者^[53]。2000 年,Strady 等^[54]的研究还表明,暴露前免疫接种 HDCV 的受试者第 10 年的 RVNA 保护率显著高于接种 PVRV 的受试者。

虽然 WHO 在《2018 年狂犬病疫苗立场文件》和《2018 年第三版狂犬病专家磋商报告》已推荐 2 次就诊的皮内和肌肉注射 PrEP 程序,但目前我国现行规范中的程序仍为第 0、7、21 或 28 天分别肌肉注射 1 剂疫苗,尚无皮内注射的推荐。

推荐意见 9: 接触高浓度狂犬病病毒的实验室工作人员等因职业原因存在持续的狂犬病病毒暴露风险,且存在难以或不易识别的暴露者,应每 6 个月进行 1 次 RVNA 检测;兽医、动物疫控人员等因职业原因存在持续的狂犬病病毒暴露风险者,应每 2 年进行 1 次 RVNA 检测;只有当 RVNA 降至 $<$ 0.5 U/ml 时才建议加强疫苗接种。生活在高风险地区的人,或者前往高风险地区的人,只要接受过

1 次 PrEP, 不需要常规加强疫苗接种。(证据级别 B, 强推荐, 赞成率 100%)

2022 年美国 ACIP 将暴露前免疫的适用人群分成 5 类: (1) 不可识别及可识别的暴露风险增加, 包括罕见的或高风险暴露; (2) 不可识别及可识别的暴露风险增加; (3) 可识别的持续的暴露风险增加; (4) 可识别的非持续的暴露风险增加; (5) 低暴露风险。ACIP 建议对前 4 类人群给予第 0、7 天的两剂次肌肉注射 PrEP; 建议第 1 类人群每 6 个月检测 1 次 RVNA, 低于 0.5 U/ml 进行 1 次加强免疫; 建议第 2 类人群每 2 年检测 1 次 RVNA, 低于 0.5 U/ml 进行 1 次加强免疫; 建议第 3 类人群在 1~3 年内检测 1 次 RVNA, 低于 0.5 U/ml 进行 1 次加强免疫, 或者在第 21 天至 3 年进行 1 次加强免疫^[20]。

WHO 建议对于存在持续或频繁的狂犬病暴露风险的专业人员应定期进行 RVNA 检测。如果 RVNA < 0.5 U/ml, 建议肌肉注射加强一剂疫苗。如果存在持续或频繁的狂犬病暴露风险的专业人员无法进行血清学检测, 则可根据相对风险的评估来考虑是否进行定期加强免疫^[25]。本专家共识的推荐建议及加强免疫建议汇总见表 2。

综上, 本共识基于国内外现有的文献证据, 对我国狂犬病 PrEP 策略达成专家共识, 其内容会根据新证据的出现而进一步更新。本共识仅为临床医务人员提供借鉴与参考, 而非国家规范或指南, 不具备法律效力。由于不同地区医疗环境的差异性, 在使用本共识前, 还需结合本地区实际情况及个人意愿, 以便制定适宜的狂犬病 PrEP 方案。

本共识制订专家组成员名单

牵头专家: 王传林(北京大学人民医院急诊外科); 殷文武(中国疾病预防控制中心传染病管理处); 刘斯(北京大学第一医院急诊科)

执笔专家: 刘斯(北京大学第一医院急诊科); 刘理(北京大学第一医院急诊科); 马义祥(北京大学第一医院急诊科)

审阅专家(按姓氏汉语拼音排序): 宾文凯(南华大学附属南华医院动物致伤与中毒救治中心); 陈庆军(首都医科大学附属北京朝阳医院急诊科); 党星波(陕西省人民医院急诊外科); 范昭(北京大学深圳医院急诊科); 龚磊(安徽省疾病

预防控制中心卫生应急管理与急性传染病防治科); 郭志涛(天津市西青医院急诊科); 江浩(南京中医药大学附属南京医院急诊医学科); 康新(南方医科大学第五附属医院急诊医学科); 兰频(温州医科大学附属第五医院急诊医学科); 李洪臣(吉林省通化市第二人民医院急诊医学科); 李虎(首都医科大学附属北京潞河医院急诊科); 李明(北京大学人民医院创伤救治中心); 李永武(厦门市第五医院急诊医学科); 李智(上海市疾病预防控制中心免疫规划所); 林起庆(右江民族医学院附属医院急诊科); 刘理(北京大学第一医院急诊科); 刘凤娥(长沙市第一医院南院门急诊部); 刘海华(深圳市人民医院急诊科); 刘斯(北京大学第一医院急诊科); 卢学新(中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所); 吕新军(中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所); 马义祥(北京大学第一医院急诊科); 苗冬滨(哈尔滨市第四医院急诊外科); 彭志强(广东省预防医学会); 漆琪(四川省疾病预防控制中心免疫规划所); 唐华民(广西国际壮医医院急诊科); 王博(北京市昌平区医院急诊科); 王传林(北京大学人民医院急诊外科); 吴俊华(云南大学附属医院急诊外科); 伍静(郑州大学第五附属医院急诊科); 徐哲(解放军总医院第五医学中心感染病医学部); 薛乔升(青岛市第八人民医院急诊外科); 殷文武(中国疾病预防控制中心传染病管理处); 张磊冰(贵州省人民医院急诊外科); 张齐龙(江西省胸科医院重症医学科); 张义(陕西省疾病预防控制中心传染病防治所); 朱武洋(中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所); 朱政纲(武汉市疾病预防控制中心免疫规划所); 庄鸿志(福建中医药大学附属晋江中医院急诊医学科)

工作秘书: 刘理(北京大学第一医院急诊科); 李明(北京大学人民医院创伤救治中心)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Crowcroft NS, Thampi N. The prevention and management of rabies[J]. BMJ, 2015, 350: g7827. DOI: 10.1136/bmj.g7827.

[2] Banyard AC, Tordo N. Rabies pathogenesis and immunology[J]. Rev Sci Tech, 2018, 37(2): 323-330. DOI: 10.20506/rst.37.2.2805.

[3] Wunner WH, Briggs DJ. Rabies in the 21 century[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2010, 4(3): e591. DOI: 10.1371/journal.pntd.0000591.

[4] Hampson K, Coudeville L, Lembo T, et al. Estimating the

表 2 狂犬病暴露前预防推荐建议及加强免疫建议

风险等级	是否存在难以或不识别的暴露	暴露风险是否持续	推荐意见	暴露前免疫建议
极高	是	是	推荐意见 1	3 次肌肉注射(第 0、7、21 或 28 天), 每 6 个月检测 1 次 RVNA, 低于 0.5 U/ml 进行 1 次加强免疫
较高	否	是	推荐意见 2	3 次肌肉注射(第 0、7、21 或 28 天), 每 2 年检测 1 次 RVNA, 低于 0.5 U/ml 进行 1 次加强免疫
高	否	否	推荐意见 3~6	3 次肌肉注射(第 0、7、21 或 28 天), 不需要常规加强疫苗接种

- global burden of endemic canine rabies[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2015, 9(4): e0003709. DOI: 10.1371/journal.pntd.0003709.
- [5] 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.
- [6] Zhou H, Vong S, Liu K, et al. Human rabies in China, 1960-2014: a descriptive epidemiological study[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2016, 10(8): e0004874. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004874.
- [7] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.05.007.
- [8] Qian MB, Chen J, Bergquist R, et al. Neglected tropical diseases in the People's Republic of China: progress towards elimination[J]. *Infect Dis Poverty*, 2019, 8(1):86. DOI: 10.1186/s40249-019-0599-4.
- [9] Abela-Ridder B, Knopf L, Martin S, et al. 2016: the beginning of the end of rabies? [J]. *Lancet Glob Health*, 2016, 4(11): e780-e781. DOI: 10.1016/S2214-109X(16)30245-5.
- [10] World Health Organization. Rabies vaccines: WHO position paper, April 2018-recommendations[J]. *Vaccine*, 2018, 36(37): 5500-5503. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.06.061.
- [11] Yin CP, Zhou H, Wu H, et al. Analysis on factors related to rabies epidemic in China from 2007-2011[J]. *Virol Sin*, 2012, 27(2):132-143. DOI: 10.1007/s12250-012-3244-y.
- [12] McPherson S, Reese C, Wendler MC. Methodology update: delphi studies[J]. *Nurs Res*, 2018, 67(5): 404 - 410. DOI: 10.1097/NNR.0000000000000297.
- [13] Dodet B, Durrheim DN, Rees H. Rabies: underused vaccines, unnecessary deaths[J]. *Vaccine*, 2014, 32(18): 2017-2019. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.12.031.
- [14] Soentjens P, Andries P, Aerssens A, et al. Preexposure intradermal rabies vaccination: a noninferiority trial in healthy adults on shortening the vaccination schedule from 28 to 7 days[J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 68(4):607-614. DOI: 10.1093/cid/ciy513.
- [15] World Health Organization. WHO Expert Consultation on Rabies. Second report[J]. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 2013, (982):1-139.
- [16] Lau CL, Hohl N. Immunogenicity of a modified intradermal pre-exposure rabies vaccination schedule using a purified chick embryo cell vaccine: an observational study[J]. *Travel Med Infect Dis*, 2013, 11(6): 427-430. DOI: 10.1016/j.tmaid.2013.09.006.
- [17] Mills DJ, Lau CL, Fearnley EJ, et al. The immunogenicity of a modified intradermal pre-exposure rabies vaccination schedule--a case series of 420 travelers[J]. *J Travel Med*, 2011, 18(5): 327-332. DOI: 10.1111/j.1708-8305.2011.00540.x.
- [18] 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. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.06.083.
- [19] 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. DOI: 10.1093/cid/cis853.
- [20] Rao AK, Briggs D, Moore SM, et al. Use of a Modified preexposure prophylaxis vaccination schedule to prevent human rabies: recommendations of the advisory committee on immunization practices-United States, 2022[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2022, 71(18): 619-627. DOI: 10.15585/mmwr.mm7118a2.
- [21] Langedijk AC, De Pijper CA, Spijker R, et al. Rabies antibody response after booster immunization: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 67(12):1932-1947. DOI: 10.1093/cid/ciy420.
- [22] Xu C, Lau CL, Clark J, et al. Immunogenicity after pre-and post-exposure rabies vaccination: a systematic review and dose-response meta-analysis[J]. *Vaccine*, 2021, 39(7): 1044-1050. DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.01.023.
- [23] Wongsaraj 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. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.01.035.
- [24] Angsuwatcharakon P, Ratananpinit N, Yoksan S, et al. Immunogenicity and safety of two-visit, intradermal pre-exposure rabies prophylaxis simultaneously administered with chimeric live-attenuated Japanese encephalitis vaccine in children living in rabies and Japanese encephalitis endemic country[J]. *Vaccine*, 2020, 38(32):5015-5020. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.05.054.
- [25] World Health Organization. WHO Expert Consultation on Rabies: third report[J]. *WHO Technical Report Series* 1012, 2018:1-195.
- [26] Kessels JA, Recuenco S, Navarro-Vela AM, et al. Pre-exposure rabies prophylaxis: a systematic review[J]. *Bull World Health Organ*, 2017, 95(3): 210-219. DOI: 10.2471/BLT.16.173039.
- [27] Gilbert AT, Petersen BW, Recuenco S, et al. Evidence of rabies virus exposure among humans in the Peruvian Amazon[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2012, 87(2): 206-215. DOI: 10.4269/ajtmh.2012.11-0689.
- [28] Schneider MC, Aron J, Santos-Burgoa C, et al. Common vampire bat attacks on humans in a village of the Amazon region of Brazil[J]. *Cad Saude Publica*, 2001, 17(6): 1531-1536. DOI: 10.1590/s0102-311x2001000600025.
- [29] Dodet B, Asian Rabies Expert Bureau (AREB). Report of the sixth AREB meeting, Manila, the Philippines, 10-12 November 2009[J]. *Vaccine*, 2010, 28(19): 3265-3268. DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.02.093.
- [30] 刘佳佳, 朵林, 陶晓燕, 等. 2016—2018 年我国狂犬病流行特征分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2021, 42(1):131-136. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200116-00037.
- [31] Dodet B, Asian Rabies Expert Bureau. Preventing the incurable: Asian rabies experts advocate rabies control[J]. *Vaccine*, 2006, 24(16): 3045-3049. DOI: 10.1016/j.vaccine.2005.10.015.
- [32] Chantasrisawad N, Jantarabenjakul W, Anugulruengkitt S, et al. Immunogenicity of 2-dose pre-exposure rabies vaccine co-administered with quadrivalent influenza vaccine in children[J]. *Int J Infect Dis*, 2021, 112: 89-95. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.09.025.
- [33] Kamoltham T, Thinyoung W, Phongchamnaphai P, et al. Pre-exposure rabies vaccination using purified chick embryo cell rabies vaccine intradermally is immunogenic and safe[J]. *J Pediatr*, 2007, 151(2): 173-177. DOI: 10.



- 1016/j.jpeds.2007.02.044.
- [34] Kamoltham T, Thinyounyong W, Khawplod P, et al. Immunogenicity of simulated PCECV postexposure booster doses 1, 3, and 5 years after 2-dose and 3-dose primary rabies vaccination in schoolchildren[J]. *Adv Prev Med*, 2011, 2011:403201. DOI: 10.4061/2011/403201.
- [35] Lang J, Feroldi E, Vien NC. Pre-exposure purified vero cell rabies vaccine and concomitant routine childhood vaccinations: 5-year post-vaccination follow-up study of an infant cohort in Vietnam[J]. *J Trop Pediatr*, 2009, 55(1): 26-31. DOI: 10.1093/tropej/fmm100.
- [36] Malerczyk C, Vakili HB, Bender W. Rabies pre-exposure vaccination of children with purified chick embryo cell vaccine (PCECV)[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2013, 9(7): 1454-1459. DOI: 10.4161/hv.24502.
- [37] 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. DOI: 10.1097/INF.0b013e3181906351.
- [38] Ravish HS, Srikanth J, Ashwath 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. DOI: 10.4161/hv.25203.
- [39] Shanbag P, Shah N, Kulkarni M, et al. Protecting Indian schoolchildren against rabies: pre-exposure vaccination with purified chick embryo cell vaccine (PCECV) or purified vero cell rabies vaccine (PVRV)[J]. *Hum Vaccin*, 2008, 4(5):365-369. DOI: 10.4161/hv.4.5.5987.
- [40] 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. DOI: 10.1016/j.trstmh.2009.03.007.
- [41] Vien NC, Feroldi E, Lang J. Long-term anti-rabies antibody persistence following intramuscular or low-dose intradermal vaccination of young Vietnamese children[J]. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2008, 102(3): 294-296. DOI: 10.1016/j.trstmh.2007.11.010.
- [42] 许真, 刘波, 殷文武, 等. 2006—2008年全国狂犬病流行病学监测分析[J]. *疾病监测*, 2010(5): 360-364. DOI: 10.3784/j.issn.1003-9961.2010.05.008.
- [43] 周航, 满腾飞, 李群, 等. 2009年中国狂犬病监测分析[J]. *疾病监测*, 2010, 25(12): 934-937. DOI: 10.3784/j.issn.1003-9961.2010.12.003.
- [44] 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. DOI: 10.1016/j.vaccine.2006.02.027.
- [45] Gautret P, Parola P. Rabies vaccination for international travelers[J]. *Vaccine*, 2012, 30(2):126-133. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.11.007.
- [46] 周璇, 秦佳, 李俊, 等. 上海国际旅行者狂犬病暴露前免疫情况分析[J]. *中国疫苗和免疫*, 2015, 21(4): 432-435. DOI: CNKI:SUN:ZGJM.0.2015-04-020.
- [47] Jonker E, 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). DOI: 10.1093/jtm/tax033.
- [48] Ponsich A, Goutard F, Sorn S, et al. A prospective study on the incidence of dog bites and management in a rural Cambodian, rabies-endemic setting[J]. *Acta Trop*, 2016, 160:62-67. DOI: 10.1016/j.actatropica.2016.04.015.
- [49] Chulasugandha P, Khawplod P, Havanond P, et al. Cost comparison of rabies pre-exposure vaccination with post-exposure treatment in Thai children[J]. *Vaccine*, 2006, 24(9): 1478-1482. DOI: 10.1016/j.vaccine.2005.03.059.
- [50] Quiambao B, Varghese L, Demarteau N, et al. Health economic assessment of a rabies pre-exposure prophylaxis program compared with post-exposure prophylaxis alone in high-risk age groups in the Philippines[J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 97: 38-46. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.05.062.
- [51] 周世红, 李晓松. 狂犬病暴露前预防与暴露后预防的成本效果比较[J]. *现代预防医学*, 2010, 37(19): 3663-3666.
- [52] 陈庆军. 狂犬病暴露后预防处置中被动免疫制剂的规范使用[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(17): 1284-1286. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210201-00313.
- [53] 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. DOI: 10.1086/515267.
- [54] Strady C, Jaussaud R, Béguinot 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. DOI: 10.1016/s0264-410x(00)00054-2.