

中国狂犬病疫苗不良反应发生率Meta分析

张晓蕊 武治国 张文生

300011 天津市疾病预防控制中心预防医学门诊部

通信作者:张文生, Email: zws.202@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.06.026

【摘要】 目的 对中国地区狂犬病暴露后的普通人群全程接种狂犬病疫苗后不良反应发生率进行Meta分析,为开展狂犬病疫苗接种策略改进提供数据支持。**方法** 计算机检索中国知网、万方数据知识服务平台、维普期刊资源整合服务平台、中国生物医学文献服务系统、PubMed英文数据库和The Cochrane Library中公开发表的有关狂犬病疫苗接种后不良反应的研究文献,检索时限为2000年1月至2016年7月,根据纳入和排除标准收集资料,采用R软件对狂犬病疫苗不良反应发生率进行Meta分析。**结果** 共纳入29篇文献,纳入文献无明显发表偏倚,其中总调查人数为94 222人,发生不良反应11 020例,不良反应发生率为1.04%~47.78%。狂犬病疫苗总不良反应的合并发生率为9.82%(95%CI: 7.58%~12.72%),局部不良反应的合并发生率为12.05%(95%CI: 9.26%~15.69%),全身不良反应的合并发生率为9.06%(95%CI: 7.07%~11.61%)。液体疫苗接种不良反应合并率为32.39%(95%CI: 21.88%~47.94%),冻干疫苗接种不良反应合并率为8.65%(95%CI: 4.54%~16.51%),两组差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 狂犬病疫苗接种局部不良反应率高于全身不良反应率。液体狂犬病疫苗不良反应率高于冻干狂犬病疫苗,建议采用安全性较好的冻干狂犬病疫苗,逐步替代液体狂犬病疫苗。

【关键词】 狂犬病疫苗; 不良反应; Meta分析

Adverse reaction caused by rabies vaccine in China: a Meta-analysis Zhang Xiaorui, Wu Zhiguo, Zhang Wensheng

Preventive Medicine Outpatient Department, Tianjin Provincial Center for Disease Control and Prevention, Tianjin 300011, China

Corresponding author: Zhang Wensheng, Email: zws.202@163.com

【Abstract】 Objective To conduct a Meta-analysis on the rate of adverse reaction related to rabies vaccine, so as to provide reference for rabies vaccine immunization in China. **Methods** We electronically searched databases including CNKI, VIP information resource integration service platform, WanFang Data, CBM, PubMed and The Cochrane Library, to collect studies on Chinese people who had received full rabies vaccination and recording all the adverse reactions, from January 2000 to July 2016. Inclusion and exclusion criteria were strictly followed. Meta-analysis for the adverse reaction rate was performed using the R software. **Results** A total of 29 related papers had met the inclusion criteria, with no publication bias noticed. A total number of 11 020 cases had adverse reactions, among all the 94 222 respondents, with an incidence of adverse reactions as 1.04%–47.78%. The overall incidence rate of adverse reaction was 9.82% (95%CI: 7.58%–12.72%). A combined local adverse reaction rate appeared as 12.05% (95%CI: 9.26%–15.69%). The systemic adverse reaction rate was 9.06% (95%CI: 7.07%–11.61%). The overall adverse reaction rate on aqueous vaccine was 32.39% (95%CI: 21.88%–47.94%). Combined adverse reaction rate of freeze dried vaccine appeared as 8.65% (95%CI: 4.54%–16.51%). Significant differences were seen between both groups ($P<0.05$). **Conclusions** The local adverse reaction rate caused by rabies vaccination was higher than the systemic adverse reaction rate. The adverse reaction rate of aqueous rabies vaccine was higher than that of freeze dried rabies vaccine. Our results suggested that the aqueous vaccine should gradually be eliminated.

【Key words】 Rabies vaccine; Adverse reaction; Meta-analysis

狂犬病是由狂犬病毒引起的一种人兽共患病,病死率高达100%。狂犬病疫苗接种数量大,因此有必要对狂犬病疫苗接种的不良反应进行分析。本研

究对国内发表的有关狂犬病疫苗不良反应率的文献进行Meta分析,以了解国内狂犬病疫苗不良反应发生情况。

资料与方法

1. 文献检索策略:计算机检索中国知网、万方数据知识服务平台、维普期刊资源整合服务平台、中国生物医学文献服务系统、PubMed 和 The Cochrane Library 中公开发表的有关狂犬病疫苗接种后不良反应的研究文献,检索时限为 2000 年 1 月至 2016 年 7 月,中文检索主题为“狂犬疫苗”或“狂犬病疫苗”、“不良反应”、“不良反应发生率”或“安全性”,英文检索词包括“rabies post exposure”、“rabies vaccine”、“rabies vaccination”、“vaccine safety”、“adverse reactions”,同时辅以文献追溯法收集更多相关文献。

2. 文献筛选与资料提取:由两位研究者根据纳入排除标准独立筛选文献、提取资料及质量评价并交叉核对,如遇分歧,交由第三位研究者裁决。初步筛选后排除明显不符合要求的文献。对可能符合纳入标准的文献进一步阅读全文进行复筛,以确定是否纳入。

采用 Excel 软件建立资料提取表,具体提取信息:①纳入研究的基本信息,包括题目、作者、发表年份、研究地点、研究时段等;②研究的样本量、研究对象的性别、年龄;使用的疫苗种类、接种剂型、接种程序等;③质量评价的关键要素;④研究关注的结局指标:不良反应发生例数、不良反应率等。纳入研究采用 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 的偏倚风险评估工具^[1]及 MOOSE 指南^[2]进行质量评价。

3. 纳入与排除标准:纳入标准:①国内狂犬病疫苗接种不良反应的相关文献和报道;②接种对象为狂犬病二级及以上暴露人群。排除标准:①综述、系统评价等二次文献或三次文献;②未全程免疫接种;③动物实验;④相同作者对同一人群的重复研究,对重复报告者,取资料最完整的文献;⑤研究时段不在研究范围内;⑥非接种狂犬病疫苗所致的不良反应;⑦无明确表明不良反应例数的研究。

4. 统计学分析:采用 R 软件中的 Meta 程序包对率进行合并,并绘制森林图和漏斗图。采用 I^2 和 Q 检验评估纳入研究间的异质性,若 $I^2 < 50\%$, $P \geq 0.05$ 表明研究间的异质性可以接受,采用固定效应模型;若 $I^2 \geq 50\%$, $P < 0.05$ 表明研究间有异质性较大,采用随机效应模型^[3]。异质性较大时进行亚组分析,找出异质性来源,采用 Egger 检验来确定纳入文献是否存在发表偏倚,当 $P > 0.05$ 时认为不存在发表偏倚。应用 SPSS 17.0 统计软件对亚组分析中的数据

进行分析,采用 Wilcoxon 秩和检验及 Kruskal-Wallis H 检验方法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 纳入文献的基本情况:根据纳入和排除标准进行剔除,最终纳入文献 29 篇^[4-32],覆盖了中国大陆地区 15 个省(自治区、直辖市),其中调查人数为 94 222 人,发生不良反应 11 020 例,不良反应发生率为 1.04% ~ 47.78%。纳入 Meta 分析文献的基本情况见表 1。

2. 不良反应发生率 Meta 分析:

(1)总不良反应(局部反应或全身反应)发生率:纳入的 29 个研究均报告了狂犬病疫苗接种后不良反应的发生情况,异质性检验结果显示, $I^2 = 99.4\%$, $P < 0.05$, 因此采用随机效应模型进行数据合并,合并后总不良反应发生率为 9.82% (95%CI: 7.58% ~ 12.72%), 见图 1。

(2)局部不良反应发生率:在纳入的 29 篇文章中有 14 个研究报道了接种狂犬病疫苗的局部不良反应,异质性检验结果显示, $I^2 = 97.7\%$, $P < 0.05$, 因此采用随机效应模型进行数据合并。局部不良反应的合并发生率为 12.05% (95%CI: 9.26% ~ 15.69%), 见图 2。

(3)全身不良反应发生率:上述 14 个研究同样报道了接种狂犬病疫苗的全身不良反应情况,异质性检验结果显示, $I^2 = 96.2\%$, $P < 0.05$, 因此采用随机效应模型进行数据合并。全身不良反应的合并发生率为 9.06% (95%CI: 7.07% ~ 11.61%), 见图 3。

3. 亚组分析:按地区分布、研究时段、疫苗厂家、疫苗种类、疫苗剂型、接种程序进行亚组分析,统计学检验结果显示,我国不同地区 ($P = 0.215$)、不同时段 ($P = 0.212$)、不同疫苗厂家 ($P = 0.229$)、不同疫苗种类 ($P = 0.458$)、不同接种程序 ($P = 0.589$) 之间不良反应率差异无统计学意义。液体疫苗接种不良反应合并率为 32.39% (95%CI: 21.88% ~ 47.94%), 冻干疫苗接种不良反应合并率为 8.65% (95%CI: 4.54% ~ 16.51%), 经统计学检验, $P = 0.017$, 两组差异有统计学意义,故可认为液体狂犬病疫苗接种不良反应发生率高于冻干狂犬病疫苗,见表 2。

4. 发表偏倚分析:Egger 检验显示,总不良反应率 ($P = 0.057$)、局部不良反应率 ($P = 0.907$) 和全身不良反应率 ($P = 0.232$) 均无发表偏倚。总不良反应、局部不良反应、全身不良反应发生率漏斗图见图 4 ~ 6,图形较为对称,显示无明显发表偏倚。

表1 纳入文献的基本特征

纳入研究 (第一作者及发表年份)	研究起止年份	研究地区	地区 划分	样本量	疫苗种类	接种程序	不良反应发生例数 (局部/全身)	不良反应发生率 (局部/全身)
王宇2002 ^[4]	2000—2001	重庆市	西部	1 152	b	c	12	1.04
金燕2002 ^[5]	2001	江西省	中部	1 415	地鼠肾细胞 Vero细胞	c	23	1.63
史建伟2006 ^[6]	2006	湖南省	中部	351	地鼠肾细胞 Vero细胞	五针法	163(96/67)	47.78(26.78/18.09)
邵蔚2013 ^[7]	2010—2012	江苏省	东部	837	鸡胚细胞	2-1-1法 五针法	258(123/135)	14.70/16.13
陈友宝2014 ^[8]	2010—2012	安徽省	中部	13 277	b	2-1-1法 五针法	289	2.18
黄峰2014 ^[9]	2011—2012	江西省	中部	1 864	Vero细胞	2-1-1法 五针法	48	2.58
郑志刚2010 ^[10]	2009—2010	广西壮族自治区	西部	850	Vero细胞	五针法	221(187/34)	22.00/4.00
付杰2013 ^[11]	2008—2012	湖北省	中部	1 965	Vero细胞	c	40	2.04
李霞2015 ^[12]	2012—2013	新疆维吾尔自治区	西部	200	b	五针法	75(42/33)	37.50(21.0/16.5)
茅蓉2014 ^[13]	2010—2012	浙江省	东部	10 511	b	2-1-1法 五针法	2 146(1 046/1 100)	9.95/10.47
郑爱荣2016 ^[14]	2010—2013	浙江省	东部	1 595	Vero细胞	2-1-1法 五针法	495(287/208)	17.99/13.04
徐鹏2013 ^[15]	2011—2012	江苏省	东部	30 246	Vero细胞 鸡胚细胞	2-1-1法 五针法	5 076	16.18
刘晓彬2012 ^[16]	2010	四川省	西部	856	Vero细胞	2-1-1法 五针法	113	13.20
刘芳兰2006 ^[17]	2005	广东省	东部	1 083	地鼠肾细胞 Vero细胞	五针法	100	9.23
刘芳兰2007 ^[18]	2006	广东省	东部	3 896	地鼠肾细胞 Vero细胞	五针法	215	5.52
张俊杰2006 ^[19]	2004	河南省	中部	240	地鼠肾细胞 Vero细胞	五针法	39(26/13)	16.25(10.83/5.42)
孟瑞琳2009 ^[20]	2007	广东省	东部	4 312	b	c	174	4.04
赵策明2011 ^[21]	2008—2010	湖南省	中部	146	b	五针法	24(20/4)	13.70/2.74
谭吉萍2013 ^[22]	a	贵州省	西部	206	b	五针法	34(22/12)	16.51(10.68/5.83)
蒋志勤2009 ^[23]	2007	湖北省	中部	2 812	Vero细胞	五针法	118(118/0)	4.20(4.20/0)
谢福晓2015 ^[24]	2011—2012	山东省	东部	218	Vero细胞	2-1-1法 五针法	59	27.06
黄少新2013 ^[25]	2011	广西壮族自治区	西部	9 572	Vero细胞	2-1-1法 五针法	201	2.10
梁红2015 ^[26]	2011—2013	广西壮族自治区	西部	240	b	2-1-1法	33	27.5
孙冬2015 ^[27]	2009—2015	河南省	中部	800	Vero细胞	c	120(50/70)	15.00(6.25/8.75)
梁毅航2004 ^[28]	2002	海南省	东部	660	地鼠肾细胞 Vero细胞	五针法	119	18.00
王克红2004 ^[29]	2002—2003	山东省	东部	1 027	地鼠肾细胞	五针法	35(31/4)	3.41(3.02/0.39)
曹庆2007 ^[30]	2006—2007	广东省	东部	2 430	Vero细胞	c	518(333/464)	21.32(13.7/19.1)
高荣兴2002 ^[31]	2000	江苏省	东部	832	b	五针法	34	4.09
徐义霞2015 ^[32]	2013—2014	江苏省	东部	629	Vero细胞	2-1-1法 五针法	238(129/109)	20.51/17.33

注：a文献未提及调查时间；b文献未提及疫苗种类；c文献未提及接种程序

讨 论

狂犬病疫苗接种后常见的不良反应有注射部位红肿疼痛、瘙痒、硬结、脓疱、溃疡等局部反应，全身乏力、头痛、发热、皮疹及胃肠功能紊乱等全身反应，严重者甚至出现血管神经水肿、过敏性紫癜、休克等异常反应。为全面认识狂犬病疫苗接种后不良反应发生的实际水平，本研究采用Meta分析方法，对

2000—2016年间我国狂犬病疫苗接种后出现不良反应的文献进行了定量系统分析。结果显示，总不良反应率为9.82%，局部不良反应率为12.05%，全身不良反应率为9.06%，局部不良反应率高于全身不良反应率。

亚组分析的结果显示，我国中部地区不良反应率最低，东部及西部地区均高于中部地区，而东部地区最高，但经过统计学检验地区差异无统计学意义

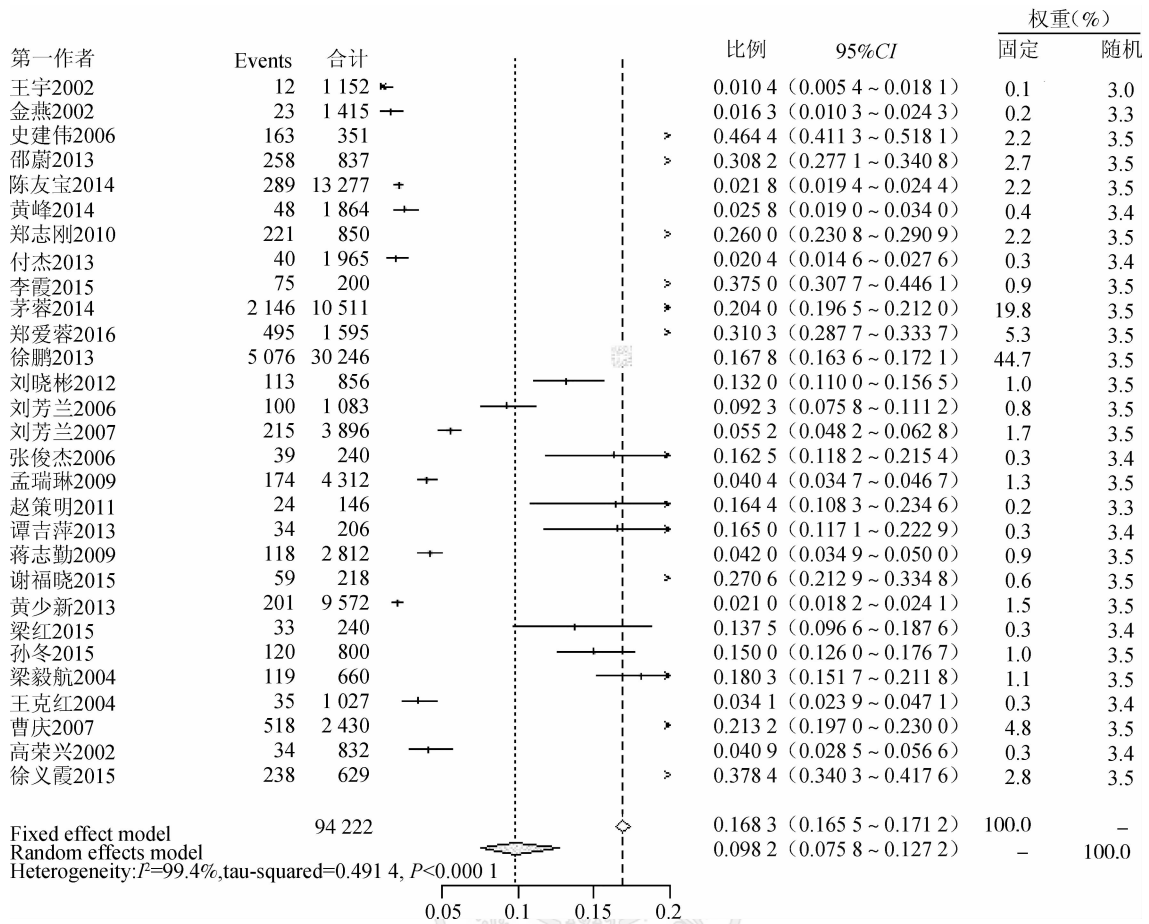


图1 狂犬病疫苗接种的总不良反应发生率的Meta分析

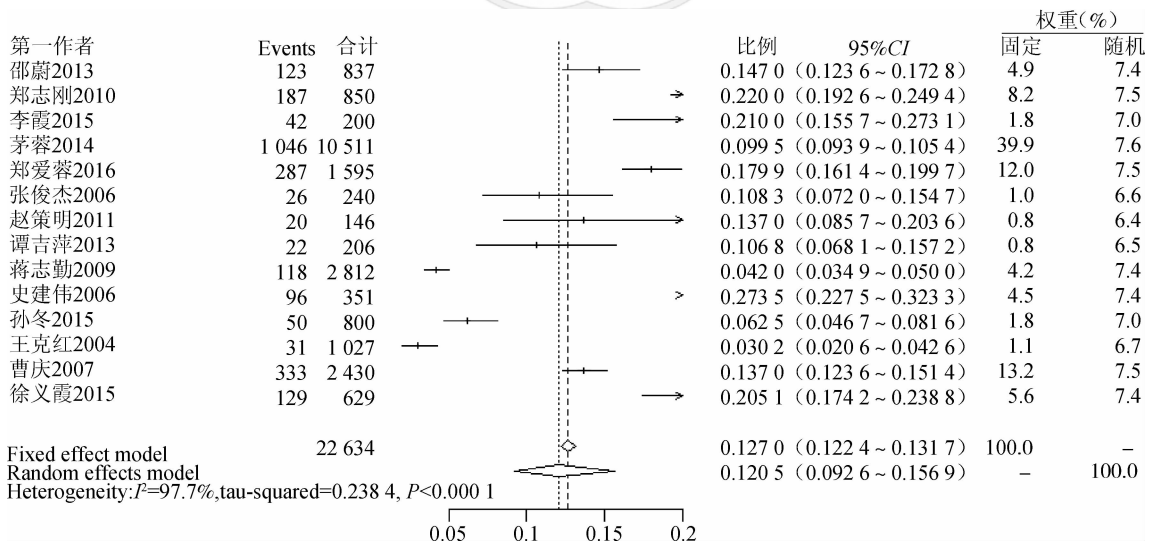


图2 狂犬病疫苗接种的局部不良反应发生率的Meta分析

($P>0.05$)。国产疫苗不良反应率高于进口疫苗,但二者差异无统计学意义($P>0.05$),这与徐鹏和王翼飞^[15]的研究结果不一致。研究结果显示,2000—2004年狂犬病接种不良反应率较低,随后不良反应率有升高趋势,近年来略有下降,但经检验,差异无统计学意义。出现这种结果的可能原因:随着近年

来医疗水平的提高和健康宣传教育的普及,人们对疫苗接种的认知水平不断增强,医疗监测系统逐步完善,不良反应上报率的升高可能导致不良反应发生率的增大,随着狂犬病疫苗的生产工艺和质量标准的提升,可能使不良反应发生率略有下降。鸡胚细胞疫苗不良反应率最高,但Vero细胞疫苗及地鼠

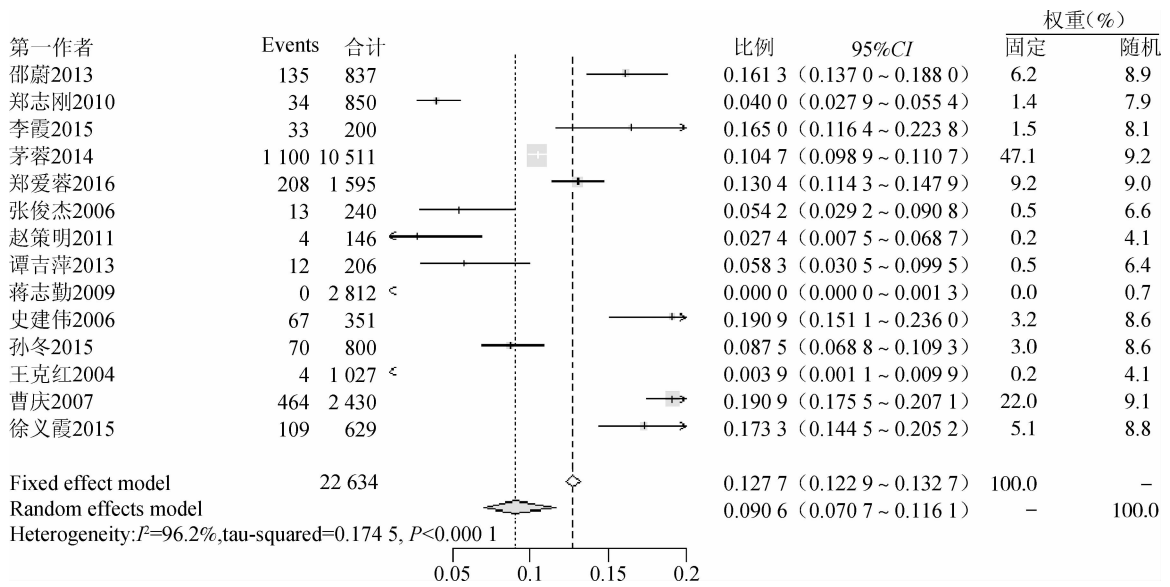


图3 狂犬病疫苗接种的全身不良反应发生率的Meta分析

表2 狂犬病疫苗接种不同亚组间不良反应率分析

特征	文献数	不良反应率(%)	95%CI	I ² (%)	Egger 检验
地区分布					
东部	13	13.51	10.54 ~ 17.31	99.2	0.481
中部	9	6.26	2.41 ~ 16.23	99.6	0.549
西部	7	9.50	3.71 ~ 24.32	99.4	0.782
研究时段					
2000—	6	4.44	1.79 ~ 10.99	98.1	0.013
2005—	7	11.23	5.62 ~ 22.41	99.5	0.131
2010—	10	10.89	7.11 ~ 16.67	99.7	0.310
疫苗厂家					
进口	5	10.11	5.75 ~ 17.79	98.3	0.588
国产	14	11.61	7.82 ~ 17.23	99.2	0.383
疫苗种类					
鸡胚细胞	2	20.52	9.26 ~ 45.47	99.4	-
地鼠肾细胞	6	7.60	4.14 ~ 13.98	97.7	0.618
Vero细胞	17	9.79	6.86 ~ 13.97	99.4	0.151
疫苗剂型					
液体	6	32.39	21.88 ~ 47.94	96.7	0.375
冻干	10	8.65	4.54 ~ 16.51	99.0	0.045
接种程序					
2-1-1法	8	10.05	5.28 ~ 19.14	99.6	0.438
五针法	21	11.49	7.96 ~ 16.58	99.2	0.179

肾细胞疫苗差异不明显,经统计学检验差异无统计学意义($P>0.05$)。这与梁毅航^[28]的研究结论一致,但与刘芳兰等^[17-18]的研究不一致。2-1-1法和五针法两种接种程序下的不良反应率相差不大,且经检验差异无统计学意义($P>0.05$)。这与陈友宝等^[8]、刘晓彬等^[16]的研究结果一致。液体狂犬病疫苗的不良反应率高达32.39%,而冻干疫苗不良反应率仅为8.65%,液体疫苗不良反应率远远高于冻干疫苗,经检验两者差异有统计学意义($P<0.05$),这与赵策明^[21]、谭吉萍等^[22]、梁红^[26]的研究结果一致。这可能与液体疫苗稳定性相对较差有关,冻干疫苗由于不含有 $Al(OH)_3$ 吸附剂,所以相对液体疫苗更稳定,保质期更长。冻干狂犬病疫苗用 β -丙内酯代替甲醛灭活,因此可以减少注射时产生局部刺激,减少注射后不良反应的产生。

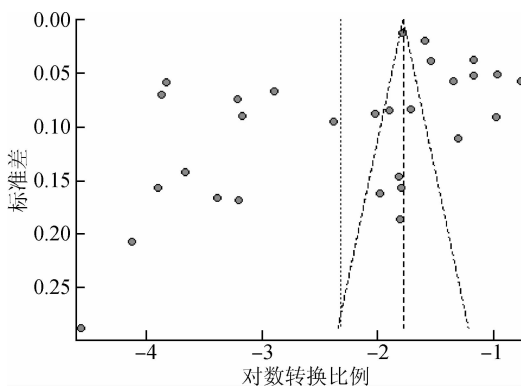


图4 狂犬病疫苗接种的总不良反应发生率漏斗图

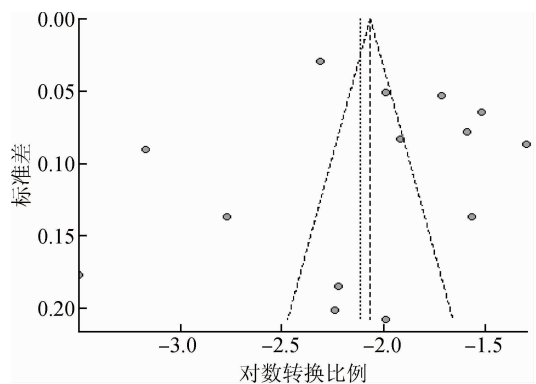


图5 狂犬病疫苗接种的局部不良反应发生率漏斗图

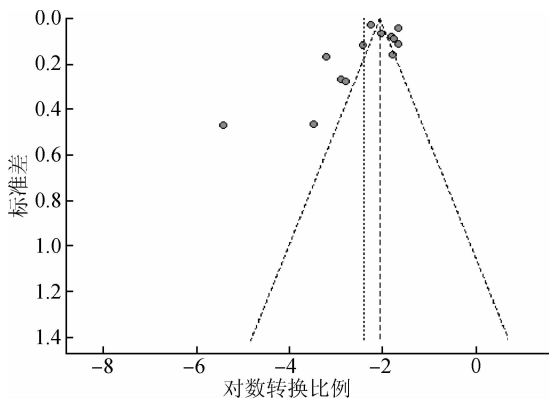


图6 狂犬疫苗接种的全身不良反应发生率漏斗图

本研究存在一定局限性。首先,纳入文献发表时间跨度较大,研究对象及狂犬病疫苗特征存在一定差异,导致文献合并分析时异质性较高。其次,纳入研究的文献研究对象为二级及以上暴露人群,有一部分三级暴露的伤者在接种狂犬病疫苗同时注射了抗狂犬病免疫球蛋白,所以无法得知不良反应是否是疫苗所致。本研究由于某些局限性使结果解释受到一定限制,但合并效应量可在一定程度上反映我国狂犬病疫苗接种后不良反应发生的实际水平,具有一定的临床参考价值。

综上所述,我国狂犬病疫苗不良反应率与地区分布、疫苗厂家、疫苗种类、接种程序无关,不良反应率在时间上的差异无统计学意义。液体狂犬病疫苗不良反应率高于冻干狂犬病疫苗,建议采用安全性较好的冻干狂犬病疫苗,逐步替代液体狂犬病疫苗。
利益冲突 无

参 考 文 献

[1] Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [EB/OL]. [2016-08-01]. <http://handbook.cochrane.org>.

[2] Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group[J]. JAMA, 2000, 283(15):2008-2012.

[3] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in Meta-analyses [J]. BMJ, 2003, 327(7414): 557-560. DOI: 10.1136/bmj.327.7414.557.

[4] 王宇. 我院狂犬病疫苗不良反应监测与分析[J]. 药物不良反应杂志, 2002, 4(4): 225-226. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5734.2002.04.004.

Wang Y. Monitoring and analysis of adverse reactions caused by rabies vaccine [J]. Adv Drug React J, 2002, 4(4): 225-226. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5734.2002.04.004.

[5] 金燕, 黎健, 王小牛, 等. 国产与进口狂犬病疫苗的免疫原性和副反应比较[J]. 现代预防医学, 2002, 29(5): 732-734. DOI: 10.3969/j.issn.1003-8507.2002.05.029.

Jin Y, Li J, Wang XN, et al. Contrast on the immunogenicity and by-effect of rabies vaccines among compressed and purified

vaccines made domestically and imported verorab vaccines [J]. Mod Prevent Med, 2002, 29(5): 732-734. DOI: 10.3969/j.issn.1003-8507.2002.05.029.

[6] 史建伟, 彭芝英, 汤卫平, 等. 狂犬病疫苗接种后不良反应观察研究 [J]. 实用预防医学, 2006, 13(6): 1515-1516. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2006.06.046.

Shi JW, Peng ZY, Tang WP, et al. Study on adverse drug reaction after rabies vaccination [J]. Pract Prev Med, 2006, 13(6): 1515-1516. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2006.06.046.

[7] 邵蔚, 郑以山, 张建, 等. 狂犬病疫苗暴露后免疫“2-1-1”方案疗效与安全性观察 [J]. 中华全科医学, 2013, 11(11): 1768-1769. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2013.11.019.

Shao W, Zheng YS, Zhang J, et al. Observation on efficacy and side effects of “2-1-1” needle injection rabies vaccine in patients exposed [J]. Chin J Gen Med, 2013, 11(11): 1768-1769. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2013.11.019.

[8] 陈友宝, 黄兴琼, 王爱萍, 等. 2-1-1程序与传统程序狂犬病疫苗免疫效果的对比观察 [J]. 江苏预防医学, 2014, 25(4): 60-61. DOI: 10.13668/j.issn.1006-9070.2014.04.023.

Chen YB, Huang XQ, Wang AP, et al. Comparative study on the immune effect of 2-1-1 program and the traditional program of rabies vaccine [J]. Jiangsu J Prev Med, 2014, 25(4): 60-61. DOI: 10.13668/j.issn.1006-9070.2014.04.023.

[9] 黄峰, 谢琳, 易婷. “2-1-1法”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. DOI: 10.13764/j.cnki.lcsy.2014.03.044.

Huang F, Xie L, Yi T. Effect and nursing intervention of “2-1-1” method of rabies vaccine immunization programs and 5 immune procedure [J]. Pract Clin Med, 2014, 15(3): 103-104. DOI: 10.13764/j.cnki.lcsy.2014.03.044.

[10] 郑志刚, 凌少清. 液体与冻干狂犬病疫苗副反应与效果观察 [J]. 医学动物防制, 2010, 26(2): 125-126.

Zheng ZG, Ling SQ. Observation on efficacy of liquid and freeze-dried rabies vaccine side effects [J]. J Med Pest Contr, 2010, 26(2): 125-126.

[11] 付杰, 罗良德, 王云飞. 暴露后接种狂犬病疫苗不良反应的观察 [J]. 中国社区医师, 2013, 15(2): 327. DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2013.02.324.

Fu J, Luo LD, Wang YF. Observation of adverse effects of vaccination with rabies vaccination after exposure to rabies virus [J]. Chin Comm Phys, 2013, 15(2): 327. DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2013.02.324.

[12] 李霞. 狂犬病疫苗接种不良反应分析 [J]. 临床医药文献杂志, 2015(17): 3469, 3472. DOI: 10.16281/j.cnki.jocml.2015.17.070.

Li X. Analysis of adverse reaction of rabies vaccination [J]. J Clin Med Med, 2015(17): 3469, 3472. DOI: 10.16281/j.cnki.jocml.2015.17.070.

[13] 茅蓉, 金安宝, 曹家穗. 《狂犬病暴露预防处置工作规范(2009版)》实施后暴露者预防处置情况分析 [J]. 中国农村卫生事业管理, 2014, 34(10): 1238-1239.

Mao R, Jin AB, Cao JS. Analysis of prevention and treatment of persons exposed to rabies virus after “The standard of preventive treatment for rabies exposure (2009 Edition)” [J]. Chin Rural Health Serv Managem, 2014, 34(10): 1238-1239.

[14] 郑爱荣, 黄茂平. 儿童狂犬病疫苗两种免疫程序接种副反应比较 [J]. 医学动物防制, 2016, 32(1): 97-98.

Zheng AR, Huang MP. Comparison of the adverse reactions of two immunization programs for children with rabies vaccine [J].

- Med Anim Contr, 2016, 32(1):97-98.
- [15] 徐鹏,王翼飞. 狂犬病疫苗接种后不良反应分析[J]. 江苏预防医学, 2013, 24(6): 61-62. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9070.2013.06.026.
- Xu P, Wang YF. Analysis of the rabies vaccination adverse reaction [J]. Jiangsu J Prev Med, 2013, 24(6): 61-62. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9070.2013.06.026.
- [16] 刘晓彬,胡萍,王莉. 狂犬病疫苗接种五针与2-1-1四针免疫程序的对比观察[J]. 职业卫生与病伤, 2012, 27(4): 233-234. DOI: 10.3969/j.issn.1006-172X.2012.04.014.
- Liu XB, Hu P, Wang L. Comparison of five-dose schedule and four dose of 2-1-1 schedule vaccine on rabies [J]. J Occupat Health Dam, 2012, 27(4): 233-234. DOI: 10.3969/j.issn.1006-172X.2012.04.014.
- [17] 刘芳兰,孟瑞琳,刘楚钿,等. 广州地区犬伤特点及两种疫苗免疫效果分析[J]. 中国热带医学, 2006, 6(8): 1392-1393, 1412. DOI: 10.3969/j.issn.1009-9727.2006.08.029.
- Liu FL, Meng RL, Liu CD, et al. Analysis of feature of wounds bitten by dogs and results of immunization with two vaccines in Guangzhou City [J]. Chin Trop Med, 2006, 6(8): 1392-1393, 1412. DOI: 10.3969/j.issn.1009-9727.2006.08.029.
- [18] 刘芳兰,孟瑞琳,刘启星,等. 2006年广州地区部分犬伤暴露病例的回顾性分析[J]. 华南预防医学, 2007, 33(6): 64-65. DOI: 10.3969/j.issn.1671-5039.2007.06.020.
- Liu FL, Meng RL, Liu QX, et al. Retrospective analysis of selected dog bite patients in Guangzhou area, 2006 [J]. South China J Prevent Med, 2007, 33(6): 64-65. DOI: 10.3969/j.issn.1671-5039.2007.06.020.
- [19] 张俊杰,马西平,段晓玲. 冻干Vero细胞狂犬病纯化疫苗临床效果观察[J]. 中国热带医学, 2006, 6(10): 1914-1915. DOI: 10.3969/j.issn.1009-9727.2006.10.096.
- Zhang JJ, Ma XP, Duan XL. Clinical observation on the effect of purified Vero cell rabies vaccine for human use [J]. Chin J Trop Med, 2006, 6(10): 1914-1915. DOI: 10.3969/j.issn.1009-9727.2006.10.096.
- [20] 孟瑞琳,刘芳兰,谢雪妹,等. 2007年广州地区部分犬伤暴露病例的回顾性分析[J]. 华南预防医学, 2009, 35(1): 43-44, 46.
- Meng RL, Liu FL, Xie XM, et al. Retrospective analysis of some cases of dog injury in Guangzhou area in 2007 [J]. South Chin J Prev Med, 2009, 35(1): 43-44, 46.
- [21] 赵策明. 对比分析冻干狂犬病疫苗与液体狂犬病疫苗的预防效果[J]. 中外医学研究, 2011, 9(26): 41-42. DOI: 10.3969/j.issn.1674-6805.2011.26.028.
- Zhao CM. Comparative analysis on the preventive effect of freeze dried rabies vaccine and liquid rabies vaccine [J]. Chin Med Res, 2011, 9(26): 41-42. DOI: 10.3969/j.issn.1674-6805.2011.26.028.
- [22] 谭吉萍,朱世惠,覃继萍,等. 两种不同剂型人用狂犬疫苗不良反应与免疫效果评价[J]. 黔南民族医学学报, 2013, 26(2): 103-104. DOI: 10.3969/j.issn.1008-4983.2013.02.011.
- Tan JP, Zhu SH, Qin JP, et al. The adverse reaction and immune effect evaluation of two different formulations for human use rabies vaccine [J]. J Qiannan Med Coll National, 2013, 26(2): 103-104. DOI: 10.3969/j.issn.1008-4983.2013.02.011.
- [23] 蒋志勤. 2 812例狂犬病暴露人群预防处理分析[J]. 现代预防医学, 2009, 36(7): 1360, 1364.
- Jiang ZQ. Analysis of prevention and treatment for 2 812 cases exposed to rabies [J]. Mod Prevent Med, 2009, 36(7): 1360, 1364.
- [24] 谢福晓,邱田. 暴露者狂犬病疫苗4针免疫法与5针免疫法安全性比较[J]. 预防医学情报杂志, 2015, 31(1): 65-68.
- Xie FX, Qiu T. Comparative study on safety of rabies vaccine between 4 and 5 dose immune procedures [J]. J Prevent Med Infor, 2015, 31(1): 65-68.
- [25] 黄少新,张振开,冯厚滨,等. 狂犬病疫苗接种不良反应发生率及其影响因素分析[J]. 中国生物制品学杂志, 2013, 26(8): 1154-1157. DOI: 10.13200/j.cjb.2013.08.111.huangshx.016.
- Huang SX, Zhang ZK, Feng HB, et al. Analysis on adverse reaction rate of rabies vaccine and its influencing factors [J]. Chin J biolog, 2013, 26(8): 1154-1157. DOI: 10.13200/j.cjb.2013.08.111.huangshx.016.
- [26] 梁红. 探讨两种不同剂型人用狂犬病疫苗的不良反应和免疫效果[J]. 临床医药文献电子杂志, 2015, 2(7): 1242. DOI: 10.16281/j.cnki.jocml.2015.07.038.
- Liang H. Study on the adverse effects and immunological effects of two different formulations of rabies Vaccine [J]. J Clin Med, 2015, 2(7): 1242. DOI: 10.16281/j.cnki.jocml.2015.07.038.
- [27] 孙冬. 人用狂犬病疫苗的不良反应分析[J]. 中国医药指南, 2015(27): 67. DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2015.27.048.
- Sun D. Analysis adverse reaction of rabies vaccine for human [J]. Chin Med Guide, 2015(27): 67. DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2015.27.048.
- [28] 梁毅航. 不同狂犬病疫苗的应用效果研究[J]. 中国热带医学, 2004, 4(5): 720-721. DOI: 10.3969/j.issn.1009-9727.2004.05.015.
- Liang YH. Study on the results of application of different rabies vaccines [J]. Chin J Trop Med, 2004, 4(5): 720-721. DOI: 10.3969/j.issn.1009-9727.2004.05.015.
- [29] 王克红,丁莹莹,贾艳菊. 国产狂犬病疫苗预防接种反应的观察[J]. 现代预防医学, 2004, 31(1): 73-74. DOI: 10.3969/j.issn.1003-8507.2004.01.062.
- Wang KH, Ding YY, Jia YJ. The observation of preventive vaccination reaction of domestic rabies vaccine [J]. Mod Prev Med, 2004, 31(1): 73-74. DOI: 10.3969/j.issn.1003-8507.2004.01.062.
- [30] 曹庆,黄桂花,闻书英,等. 2 430例成大及维尔博狂犬疫苗临床安全性观察[J]. 热带医学杂志, 2007, 7(7): 693-694. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3619.2007.07.031.
- Cao Q, Huang GH, Wen SY, et al. A safety study of VERORAB and CDBIO rabies vaccines [J]. J Trop Med, 2007, 7(7): 693-694. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3619.2007.07.031.
- [31] 高荣兴,朱红霞. 人用精制狂犬病疫苗的免疫效果和人体副反应分析[J]. 江南大学学报, 2002, 1(4): 429-431. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7147.2002.04.027.
- Gao RX, Zhu HX. The efficacy of immunity on rabies purified vaccine for human [J]. J Southern Yangtze Univ, 2002, 1(4): 429-431. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7147.2002.04.027.
- [32] 徐义霞. 狂犬病疫苗接种“2-1-1”方案不良反应与依从性的观察[J]. 医学信息, 2015, 28(43): 63-64. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2015.43.084.
- Xu YX. Observation on adverse reaction and compliance of the “2-1-1” program for rabies vaccination [J]. Med Inf, 2015, 28(43): 63-64. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2015.43.084.

(收稿日期:2016-11-29)

(本文编辑:万玉立)