

· 综述 ·

狂犬病免疫球蛋白研究与应用进展

张信¹ 高标² 陈启明¹ 吴定宇¹ 曹恒昌¹ 范昭¹

【摘要】狂犬病是一种危险的人畜共患疾病，仍可防不可治。暴露后免疫是预防狂犬病的唯一方法，严重的Ⅲ级暴露则需注射狂犬病免疫球蛋白。本文阐述狂犬病毒的结构和致病途径，回顾狂犬病免疫球蛋白应用现状以及抗狂犬病毒单克隆抗体的研发和生产，分析免疫球蛋白在狂犬病临床防治应用中存在的问题和策略进展，认为处于临床试验阶段的抗狂犬病毒单克隆抗体研发是未来临床应用的发展方向。

【关键词】狂犬病毒；暴露后免疫；狂犬病免疫球蛋白；人源单克隆抗体

Progress on research and application of rabies immunoglobulin Zhang Xin¹, Gao Biao², Chen Qiming¹, Wu Dingyu¹, Cao Hengchang¹, Fan Zhao¹. ¹Peking University Shenzhen Hospital, Emergency Department, Shenzhen 518034, China; ²Support Center of Teaching and Research, Naval Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Fan Zhao, Email: 761216457@qq.com

【Abstract】 Rabies is a dangerous zoonotic disease which is preventable but still untreatable. Immunization after exposure is the only measure to prevent rabies. For the severe level III exposure, injection of rabies immunoglobulin is the important measure. This article summarizes the structure and pathogenesis of rabies virus, and reviews the application of rabies immunoglobulin, as well as the research and development of anti-rabies virus monoclonal antibody. The problems and progress in strategies in the clinical application of immunoglobulin for the prevention and treatment of rabies are also discussed. It suggests that the research and development of anti-rabies monoclonal antibody in the clinical trial stage is the future of clinical application.

【Key words】 Rabies virus; Post-exposure immunization; Immunoglobulin; Human monoclonal antibody

狂犬病是古老的动物源性疾病，由被狂犬病毒感染的犬咬伤而感染的致死性传染病，致死率近乎100%。直至21世纪该病仍广泛存在，给人类健康造成了严重危害；特别是发展中国家因缺乏适当的流行病学控制以及相关资源，全球每年约59 000人死于狂犬病^[1]。因此，狂犬病仍是世界卫生保健面临的严重问题之一。

作为一种具有极高致死率的人畜共患病，需要建立严格的疾病预防法律。预防战略应考虑到监测、疫苗接种和公共卫生保护地方法规^[2]。

有关狂犬病的防控，美国已有成功的经验；2007年美国疾病控制中心（Centers for Disease Control and Prevention, CDC）宣布根除了狂犬病。这得益于严格按照

CDC要求，坚持对狗进行高水平接种和强化管理（发放许可证、戴狗牌等）、猎杀控制野狗等^[3]；但同时南亚多个国家因费用问题，即便在咬伤后Ⅲ级暴露者中也仅有不足3%的人负担得起狂犬病免疫球蛋白的费用^[4]，也是导致发展中国家狂犬病高致死率的原因之一。

一、狂犬病毒简介

狂犬病毒为弹状病毒科（Rhabdoviridae）、狂犬病毒属（Lyssavirus）的代表种，呈典型子弹状，长130~240 nm，直径65~80 nm。外壳为脂蛋白双层膜，外镶嵌糖蛋白，内为膜蛋白（基质蛋白）；内部为螺旋形核衣壳，由蛋白质及单股RNA组成，包括核蛋白、RNA多聚酶和磷蛋白3种蛋白，总称为核糖核酸蛋白（图1）。

由505个氨基酸残基构成的糖蛋白分胞外域（1~439）、跨膜区（440~461），胞内部分（462~505）。胞外氨基酸位点：34~42（Ⅱb）、198~200（Ⅱa）、226~231（Ⅰ）、251（Ⅳ）、261~264（G5）、264（Ⅵ）、330~338（Ⅲ）、

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2022.04.002

基金项目：军队重点学科建设项目（No. HL21JD1206）；上海海洋医学出版中心（培）（No. 2018-775-2-1）

作者单位：518034 深圳市，北京大学深圳医院急诊科¹；200433 上海，海军军医大学教研保障中心²

通信作者：范昭，Email: 761216457@qq.com

342~343 (G1或小位点a)是病毒表面的主要抗原位点(antigenic site, AS) (图1)^[10-12]。

狂犬病毒从伤口进入人体并非马上侵染神经元,而是通过与伤口附近神经-肌肉突触后膜的烟碱型乙酰胆碱受体(nicotinic acetylcholine receptor, NACHR)结合进入肌肉细胞进行扩增^[13],即潜伏期,时长从数周到数年不等,平均1~2个月^[12]。潜伏期后病毒会经运动神经和骨骼肌的突触连接^[14],与突触前膜的p75神经调理性受体(p75 neurotrophin receptor, p75NTR)^[15]、神经细胞支持分子(neuronal cell adhesion molecular, NCAM)结合进入神经细胞,沿着神经元逆向运输^[12],侵犯脑干、小脑等处神经元。再自中枢神经沿传出神经侵入外周组织器官。累及呼吸肌、吞咽肌,出现恐水和呼吸吞咽困难;累及交感神经,唾液和汗液增多;累及迷走、交感、心脏神经节,发生心功能紊乱/猝死^[16]。

二、暴露后预防(post exposure prophylaxis, PEP)

狂犬病虽不可治但可防,暴露前后预防是目前唯一应对途径。暴露前预防为狂犬疫苗预防接种,对高风险者如训犬员、宠物医生以及部分科研人员进行接种;暴露后预防为对接触疑似狂犬病动物者进行处置。WHO接种方案(2010)^[17]和我国《狂犬病预防控制技术指南(2016版)》^[18]规定和建议为目前临床诊疗所依据的规范文件(表1)。

对严重的III级暴露,除接种疫苗外,还应联合使用被动免疫制剂(抗狂犬病毒血清/狂犬病免疫球蛋白)(rabies immune globulin, RIG),以早期清除病毒并有效抑制病毒在体内扩增,提高预防效率。

三、狂犬病免疫球蛋白

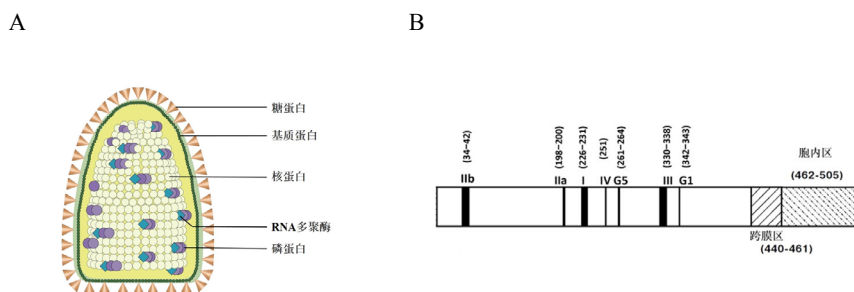
用于暴露后预防的免疫球蛋白有两种,即马抗狂犬病免疫球蛋白(equine rabies immunoglobulin, ERIG)和人抗狂犬病免疫球蛋白(human rabies immunoglobulin, HRIG),分别从狂犬病疫苗免疫马和人之后的血浆中分离、纯化所得,是能中和狂犬病毒的多克隆抗体。

ERIG属于异种蛋白,须做皮试,可能引起血清病,不良反应重。HRIG相对安全,但价格高与供应量不足阻碍了普及性使用^[19], ERIG的更广泛应用得益于其低成本和可及性,但两者均可能引起血源性疾病。生产高效、低成本、低副作用和非动物源性药物是当前亟须解决的问题,利用DNA重组技术生产人源抗狂犬病毒单克隆抗体应运而生,临床试验也证实了其安全性和有效性^[9],批量生产成本也能大幅度下降。

四、单克隆抗体(monoclonal antibody, mAb)

(一) 有效性

必须具有中和常见狂犬病病毒(rabies virus, RABV)变异株的活性^[12]。RABV主要抗原结构是其糖蛋白(G)胞外域中8个中和抗体糖蛋白结合位点(I、IIa、IIb、III、



注: A: 病毒呈典型的子弹状^[5]; B: 病毒表面糖蛋白抗原位点示意图^[12]

图1 狂犬病毒形状与抗原位点

表1 狂犬病暴露后分类及预防

暴露类型	接触方式	暴露程度	暴露后预防处置
I	符合以下情况之一者: ① 接触/喂养动物; ② 皮肤完整被舔舐; ③ 皮肤完整接触狂犬病动物/人狂犬病病例的分泌物或排泄物	无	确认接触方式可靠则不需处置
II	符合以下情况之一者: ① 裸露皮肤轻咬; ② 无出血的轻微抓伤/擦伤	轻度	① 伤口处理; ② 接种狂犬病疫苗
III	符合以下情况之一者: ① 单处/多处贯穿伤/抓伤; ② 破损皮肤被舔舐; ③ 开放性伤口/黏膜被舔舐; ④ 暴露于蝙蝠	严重	① 伤口处理; ② 注射狂犬病被动免疫制剂(抗狂犬病血清/狂犬病人免疫球蛋白); ③ 注射狂犬病疫苗

IV、G5、VI和小位点a), 目前大多数单克隆抗体(mAb)可与8个位点中的5个AS结合, 与而小位点a结合的候选单抗, 也称为G1(a.a. 342~343), 以及asIV(a.a. 251)和asVI(a.a. 264)的候选单抗尚未见报道^[12]。多数mAb中和单抗与AS II或III^[20]结合, 前者约占70%, 后者约占20%^[6, 21]。

对突变毒株使用单一抗体时, 由于突变毒株可能产生抗原位点突变, 存在与单一抗体不结合或亲和力下降的隐患, 用两种以上非竞争单克隆抗体混合可解决, 制备这种混合抗体在结合抗原位点时不重叠和不竞争即可。当突变病毒逃避一种抗体结合时, 另一种抗体则能发挥作用^[22], 即鸡尾酒法^[23]。

(二) 低免疫原性或无免疫原性

利用传统免疫小鼠杂交瘤技术获得的单克隆抗体与ERIG有同样的高免疫原性缺陷。为获得具有低免疫原性、高抗原结合能力的单克隆抗体, 利用DNA重组技术制备嵌合抗体。将人源抗体轻重链可变区替换为鼠源单抗的轻重链可变区, 再转化哺乳动物细胞, 稳定表达嵌合抗体蛋白, 此种抗体分子轻重链的可变区为鼠源, 恒定区为人源, 抗体中65%以上为人源序列, 仅保留小鼠免疫获得的抗体可变区, 降低了鼠源性抗体免疫原性, 却保留了特异结合抗原的能力^[24]。

抗体的轻重链可变区(variable region of heavy chain, VH和variable region of light chain, VL)中各包括3个识别及结合抗原的区域, 称为抗原结合区(complementarity determining region, CDR), 分别为CDR1、CDR2和CDR3, 其氨基酸组成和排列顺序高度可变, 重链可变区的3个CDR区分别位于29~31、49~58和95~102位氨基酸位点, 其中CDR3可变程度更高, 是重要的抗原结合区; 而轻链可变区的3个CDR区分别位于28~35、49~56和91~98位氨基酸位点, 轻重链可变区的3个CDR共同构成抗体的抗原结合部位。

人源化单抗是将人源抗体的CDR替换为鼠源的抗体-抗原结合区, 仅占人源抗体序列的5%, 既能进一步降低抗体的免疫原性, 又保留特异性结合抗原的能力。

但需注意嵌合抗体、人源化抗体会影响抗体抗原结合区的空间构象, 从而可能降低抗体抗原亲和力与特异性, 降低抗体有效性, 需经抗体工程化改造、部分氨基酸位点突变^[25], 以及蛋白质人工进化^[26]等技术来解决。

(三) 人源单克隆抗体

1. 噬菌体抗体库技术: 从狂犬疫苗免疫者的外周血分离B淋巴细胞, 利用聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)技术扩增其抗体编码基因, 再利用DNA重组技术, 将所需人单链抗体(single-chain variable fragment, scFv)或Fab(fragment of antigen binding)片段序列插入噬菌体外壳蛋白编码, 以融合蛋白形式展示于

噬菌体表面, 建立噬菌体抗体库(容量可达 $10^8 \sim 10^{11}$)。将构建好的噬菌体抗体库与目的抗原结合, 多次筛选后获得能与目的抗原特异性结合的噬菌体^[12]。对目的噬菌体测序, 得到高亲和力人源抗体基因序列, 最后利用基因工程技术制备生产特异性全人源抗体。

2. 转基因小鼠技术: 利用基因工程技术将人抗体基因转入小鼠体内以替换小鼠内源抗体基因, 获得转基因小鼠, 再用目标抗原进行免疫, 从而在转基因小鼠体内表达相应抗体。该技术保证了抗体的完整性、克隆多样性及亲和力的自然成熟。该技术已成功获得多种抗体药物^[27]。

3. 单B细胞抗体制备技术: 从狂犬疫苗免疫者外周血分选B细胞, 将其裂解提取mRNA, 以此为模板行逆转录PCR扩增抗体基因。克隆至适当载体进行测序, 分析评价插入、缺失和突变情况, 再通过重叠延伸PCR将抗体基因片段连接成scFv、scAb和Fab等形式, 酶切将其连接至原核或真核载体内, 在相应系统中表达、纯化得到全人源抗体^[28]。

(四) 抗体生产

选择重组抗体生产要考虑蛋白质正确折叠和糖基化的能力、纯化方法、产品的质量和数量等, 哺乳动物细胞表达生产系统能最大限度地保证产品单抗蛋白质构象的正确折叠和糖基化。目前已批准用于临床治疗的单克隆抗体就是由哺乳动物细胞表达系统生产的, 此抗体优化后表达量可 $> 10 \sim 15 \text{ g/L}$ ^[12], 可为临床应用提供稳定的供应量。

(五) 临床试验

现已获得多种针对不同抗原位点、不同技术路线的抗狂犬病毒单克隆抗体。印度研发的重组抗狂犬病毒单抗注射液SII RMab(Rabishield) II/III期临床试验为单盲随机对照试验, 与已批准的HRIG比较并检验其联用疫苗时的安全性和中和活性。发现SII RMab用于暴露后的预防是安全的, 中和抗体的产生不劣于阳性对照组, 已于2016年12月在印度上市。

印度Zydus Cadila公司同类产品RabiMabs于2019年9月获得印度药品管理总局(the drug controller general of india, DCGI)批准上市, 是两种鼠源抗狂犬病毒单抗M777-16-3和62-71-3形成的复方制剂, 临床试验结果未见报道。

荷兰Crucell公司、美国MDS公司、印度RelClin公司合作研发的人源抗狂犬病毒单克隆抗体混合制剂CL184包含CR57和CR4098(均为IgG1)两种单抗, 皆为人源PER.C6细胞系产生, 针对病毒非重叠的不同抗原表位, 在与病毒糖蛋白结合时相互无竞争作用, 目前已完成了II期临床试验。

重组人源抗狂犬病毒单抗(recombinant human anti-rabies monoclonal antibody) NM57注射液为全人源单克隆抗体, 对国内流行的狂犬病病毒街毒株(即野生型狂犬病毒株)表现出了确切的中和作用, 动物实验及临床

试验均表现出相当于或优于狂犬病免疫球蛋白的保护效果,Ⅲ期临床试验报告:重组人源抗狂犬病毒单抗注射液(recombinant human rabies immunoglobulin, rhRIG)联用人狂犬病疫苗对Ⅲ级疑似狂犬病毒暴露人群的预防达到主要疗效和次要疗效终点,安全性良好。

重组人源化抗狂犬病毒抗体组合制剂SYN-023是两种人源化单克隆抗体CTB011和CTB012(均为IgG1κ抗体)的等量混合物,可与病毒糖蛋白特定的、非重叠的抗原位点结合,有互补优势,在体外对各种野生型病毒株可表现出广泛活性的中和作用^[29]。已完成了Ⅰ~Ⅱ期临床试验,与HRIG的中和效果无统计学差异,具有良好的安全性,目前其Ⅲ期临床试验正在进行中^[30]。

五、免疫球蛋白的临床应用

1. 原则:世界卫生组织(World Health Organization, WHO)在2010年^[17]建议:应当按照20 IU/kg计算狂犬病免疫球蛋白的应用剂量,情况允许时应尽量将被动免疫制剂全部浸润注射到伤口周围(但要避免引起骨筋膜室综合征),当浸润注射后有剩余时,应将其注射到远离疫苗注射部位的肌肉,此项建议仍在临床实践中被广泛采纳。

2. 机制:在第一针狂犬病疫苗注射后至机体产生并达到保护抗体滴度(≥ 0.5 IU/ml)之前(主动免疫诱导的保护力空白期或称高风险感染期),被动免疫制剂可为该高风险时段提供免疫保护。在高风险感染期伤口周围浸润注射的被动免疫制剂可使伤口局部获得高浓度中和抗体,阻断病毒在伤口中扩散。伤口周围浸润注射的中和抗体并不会使外周血中的抗体水平显著升高,其中和抗体水平升高主要依赖于疫苗注射后产生的主动免疫^[18]。

但临床上免疫球蛋白合用狂犬病疫苗时,后者诱导的主动免疫存在受抑现象,一般认为是前者造成的轻度抑制效应^[31]。李振平等^[32]检测小鼠抗狂犬病中和抗体水平(疫苗接种方案为5针法),联用免疫球蛋白者2周内检出中和抗体 < 0.5 IU/ml,2周均 > 1.0 IU/ml,低于单纯接种疫苗者,但差异无统计学意义。Lang等^[33]认为被动免疫制剂尤其是人抗狂犬病血清,对狂犬病疫苗按“2-1-1”程序免疫方案有显著负面影响。Vodopija等^[34]研究显示,Vero细胞疫苗按“2-1-1”程序免疫,同时联合使用狂犬病免疫球蛋白,第7 d抗体阳转率仅为60%,单纯应用狂犬病疫苗抗体阳转率达100%,第14 d两组抗体阳转率均达100%,但第14、21、28 d单用狂犬病疫苗组抗体滴度显著升高,且有统计学差异。但该研究中Vero细胞疫苗按“2-1-1”程序接种组仅有10例,样本量略少。Nicholson对分别接种HRIG、人二倍体细胞株狂犬疫苗或两者联合接种的志愿者(每组各10例)测定狂犬病毒抗体,发现接种疫苗的免疫反应并未被HRIG明显抑制^[35]。

有研究显示仅局部应用狂犬病免疫球蛋白而减少总用

量可为该高风险期提供免疫保护。在动物实验中伤口局部注射的Tc-99m狂犬病免疫球蛋白在24 h后有24.4%放射活性存留,而对照的Tc-99m葡萄糖酸盐伤口局部注射后4 h后仅有5%活性存留,24 h后活性存留与背景相当^[36]。用100 μ l 0.2 IU/ml狂犬病免疫球蛋白可中和 10^5 FFU/ml的狂犬病攻击病毒标准株(challenge virus standard, CVS)^[37]。狂犬病免疫球蛋白在较低效价时就具有较强的中和能力,提示狂犬病免疫球蛋白的使用剂量可低于临床常用20 IU/kg狂犬病免疫球蛋白剂量的标准^[38]。

临床实践中对269例Ⅲ级暴露者依伤口数量和大小在伤口内和伤口周围浸润注射免疫球蛋白常有剩余量,而不再将剩余量全身给药,仅用42剂免疫球蛋白就完成了按照现行规定需用363剂才能完成的处置,随访所有受试对象均未发病^[7];对26例Ⅲ级暴露者伤口局部注射免疫球蛋白的调查显示,暴露后58~70周伤者全部存活^[39];《世界卫生组织狂犬病专家磋商会第三版报告》(WHO Expert Consultation on Rabies, third report)^[40]认为多余的免疫球蛋白在远离伤口肌注与仅在伤口部位浸润注射相比,没有或仅有有限的附加保护作用^[7, 36, 39, 41]。提示对于Ⅲ级暴露者,仅在伤口内和伤口周围浸润注射免疫球蛋白是可行的,WHO不再建议将多余的免疫球蛋白在远离伤口部位肌肉注射^[8],国内《狂犬病暴露预防处置专家共识》(2019年)^[42]亦给出了相同意见。

虽然有临床机构对于ERIG仅伤口局部注射的具体用法、用量进行了研究^[7],但对于仅在伤口局部注射抗狂犬病毒单克隆抗体的具体用法、用量尚缺乏足够的临床证据。

六、展望

随着抗狂犬病毒单克隆抗体的研发及进一步临床应用研究,在保证预防接种免疫保护效果的前提下,规模化生产抗狂犬病毒单克隆抗体能够解决被动免疫制剂的高成本和捐助者数量不足导致的供应量不足问题,同时减轻患者与社会的负担,尤其人源抗狂犬病毒单克隆抗体的研发是临床应用发展的必然方向。

参 考 文 献

- [1] Hampson K, Coudeville L, Lembo T, et al. Estimating the global burden of endemic canine rabies[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2015, 9(4):e3709.
- [2] Moore SM. Rabies: current preventive strategies[J]. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 2019, 49(4):629-641.
- [3] 佚名. 美国CDC宣布已根除犬类狂犬病[J]. 中国动物保健, 2007, 8(12):121.
- [4] Gogtay NJ, Nagpal A, Mallad A, et al. Demographics of animal bite victims & management practices in a tertiary care institute in Mumbai, Maharashtra, India[J]. Indian J Med Res, 2014, 139:459-462.
- [5] Fooks AR, Cliquet F, Finke S, et al. Rabies[J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3(17091):1-19.
- [6] Mueller T, Dietzschold B, Ertl H, et al. Development of a mouse monoclonal antibody cocktail for post-exposure rabies prophylaxis in

- humans[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2009, 3(11):e542.
- [7] Bharti OK, Madhusudana SN, Gaunta PL, et al. Local infiltration of rabies immunoglobulins without systemic intramuscular administration: An alternative cost effective approach for passive immunization against rabies[J]. *Hum Vacc Immunother*, 2016, 12(3):837-842.
- [8] World Health Organization. Rabies vaccines: WHO position paper, April 2018-recommendations[J]. *Vaccine*, 2018, 36(37):5500-5503.
- [9] Gogtay NJ, Munshi R, Narayana DHA, et al. Comparison of a novel human rabies monoclonal antibody to human rabies immunoglobulin for postexposure prophylaxis: A phase 2/3, randomized, single-blind, noninferiority, controlled study[J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 66(3):387-395.
- [10] Benmansour A, Leblois H, Coulon P, et al. Antigenicity of rabies virus glycoprotein[J]. *J Virol*, 1991, 65:4198-4203.
- [11] Marissen WE, Kramer RA, Rice A, et al. Novel rabies virus-neutralizing epitope recognized by human monoclonal antibody: fine mapping and escape mutant analysis[J]. *J Virol*, 2005, 79(8):4672-4678.
- [12] Ilina EN, Larina MV, Aliev TK, et al. Recombinant monoclonal antibodies for rabies post-exposure prophylaxis[J]. *Biochemistry*, 2018, 83(1):1-12.
- [13] Lentz TL, Hawrot E, Wilson PT. Synthetic peptides corresponding to sequences of snake venom neurotoxins and rabies virus glycoprotein bind to the nicotinic acetylcholine receptor[J]. *Proteins*, 1987, 2(4):298-307.
- [14] Lewis P, Fu Y, Lentz TL. Rabies virus entry at the neuromuscular junction in nerve-muscle cocultures[J]. *Muscle Nerve*, 2000, 23(5):720-730.
- [15] Langevin C, Jaaro H, Bressanelli S, et al. Rabies virus glycoprotein (RVG) is a trimeric ligand for the N-terminal cysteine-rich domain of the mammalian p75 neurotrophin receptor[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(40):37655-37662.
- [16] Hemachudha T, Ugolini G, Wacharapluesadee S, et al. Human rabies: neuropathogenesis, diagnosis, and management[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(5):498-513.
- [17] Publication W. Rabies vaccines: WHO position paper--recommendations[J]. *Vaccine*, 2010, 28(44):7140-7142.
- [18] 周航, 李昱, 陈瑞丰, 等. 狂犬病预防控制技术指南(2016版)[J]. *中华流行病学杂志*, 2016, 37(2):139-163.
- [19] Bharti OK, Thakur B, Rao R. Wound-only injection of rabies immunoglobulin (RIG) saves lives and costs less than a dollar per patient by "pooling strategy"[J]. *Vaccine*, 2019, 37(1):A128-A131.
- [20] Benmansour A, Leblois H, Coulon P, et al. Antigenicity of rabies virus glycoprotein[J]. *J Virol*, 1991, 65(8):4198-4203.
- [21] Lafon M, Wiktor TJ, Macfarlan RI. Antigenic sites on the CVS rabies virus glycoprotein: analysis with monoclonal antibodies[J]. *J Gen Virol*, 1983, 64(Pt 4):843-851.
- [22] Goudsmit J, Marissen WE, Weldon WC, et al. Comparison of an anti-rabies human monoclonal antibody combination with human polyclonal anti-rabies immune globulin[J]. *J Infect Dis*, 2006, 193(6):796-801.
- [23] Kim PK, Ahn JS, Kim CM, et al. A broad-spectrum and highly potent human monoclonal antibody cocktail for rabies prophylaxis[J]. *PLoS One*, 2021, 16(e0256779): e256779.
- [24] Both L, van Dollenweerd C, Wright E, et al. Production, characterization, and antigen specificity of recombinant 62-71-3, a candidate monoclonal antibody for rabies prophylaxis in humans[J]. *FASEB J*, 2013, 27(5):2055-2065.
- [25] Safdari Y, Farajnia S, Asgharzadeh M, et al. Antibody humanization methods--a review and update[J]. *Biotechnol Genet Eng Rev*, 2013, 29:175-86.
- [26] Chen C, Li N, Zhao Y, et al. Coupling recombinase-mediated cassette exchange with somatic hypermutation for antibody affinity maturation in CHO cells[J]. *Biotechnol Bioeng*, 2016, 113(1):39-51.
- [27] Green LL. Transgenic mouse strains as platforms for the successful discovery and development of human therapeutic monoclonal antibodies[J]. *Curr Drug Discov Technol*, 2014, 11(1):74-84.
- [28] Tiller T. Single B cell antibody technologies[J]. *N Biotechnol*, 2011, 28(5):453-457.
- [29] Chao TY, Ren S, Shen E, et al. SYN023, a novel humanized monoclonal antibody cocktail, for post-exposure prophylaxis of rabies[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2017, 11(12):e6133.
- [30] Mcclain JB, Chuang A, Reid C, et al. Rabies virus neutralizing activity, pharmacokinetics, and safety of the monoclonal antibody mixture SYN023 in combination with rabies vaccination: Results of a phase 2, randomized, blinded, controlled trial[J]. *Vaccine*, 2021, 39(40):5822-5830.
- [31] Wiktor TJ, Lerner RA, Koprowski H. Inhibitory effect of passive antibody on active immunity induced against rabies by vaccination[J]. *Bull World Health Organ*, 1971, 45(6):747-753.
- [32] 李振平, 王玉琳, 刘燕, 等. 人狂犬病免疫球蛋白使用效果观察[J]. *微生物学免疫学进展*, 2004, 32(2):32-34.
- [33] Lang J, Simanjuntak GH, Soerjosembodo S, et al. Suppressant effect of human or equine rabies immunoglobulins on the immunogenicity of post-exposure rabies vaccination under the 2-1-1 regimen: a field trial in Indonesia. MAS054 Clinical Investigator Group[J]. *Bull World Health Organ*, 1998, 76(5):491-495.
- [34] Vodopija I, Sureau P, Smerdel S, et al. Interaction of rabies vaccine with human rabies immunoglobulin and reliability of a 2-1-1 schedule application for postexposure treatment[J]. *Vaccine*, 1988, 6(3):283-286.
- [35] Nicholson KG, Turner GS. Studies with human diploid cell strain rabies vaccine and human antirabies immunoglobulin in man[J]. *Dev Biol Stand*, 1978, 40:115-120.
- [36] Saesow N, Chaiwatanarat T, Mitmoonpitak C, et al. Diffusion and fate of intramuscularly injected human rabies immune globulin[J]. *Acta Trop*, 2000, 76(3):289-292.
- [37] 吕新军, 申辛欣, 唐青, 等. 改良抗体结合试验检测人用狂犬病疫苗效价方法的初步建立[J]. *中国疫苗和免疫*, 2014, 20(3):250-253.
- [38] 吴未辰, 罗静霞, 梁伟献, 等. 狂犬病免疫球蛋白应用研究进展[J]. *病毒学报*, 2016, 32(5):666-670.
- [39] Bharti OK, Madhusudana SN, Wilde H. Injecting rabies immunoglobulin (RIG) into wounds only: A significant saving of lives and costly RIG[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2017, 13(4):762-765.
- [40] World Health Organization. WHO Expert Consultation on Rabies, third report[M]. Geneva: World Health Organization, 2018.
- [41] Madhusudana SN, Ashwin BY, Sudarshan S. Feasibility of reducing rabies immunoglobulin dosage for passive immunization against rabies results of in vitro and in vivo studies[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2013, 9(9):1914-1917.
- [42] 殷文武, 王传林, 陈秋兰, 等. 狂犬病暴露预防处置专家共识[J]. *中华预防医学杂志*, 2019, 53(7):668-679.

(收稿日期: 2021-11-29)

(本文编辑: 孙荣华)