

- 179-183.
- [9] 赫军, 李栋, 马秉智, 等. 藤梨根化学成分和抗肿瘤药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(4): 213-218.
- [10] 国宏莉, 李江华, 李斌, 等. 两种藤梨根制剂促凋亡作用的实验研究[J]. 贵州医药, 2013, 37(8): 675-680.
- [11] 袁古治. 藤梨根水提取物对人肺癌细胞增殖抑制的影响[J]. 中医临床研究, 2019, 11(10): 34-36.
- [12] 董晶, 陆宁, 史国军. 复方藤梨根制剂联合 XELIRI 方案治疗结肠癌晚期肝转移的临床研究[J]. 中国中医药科技, 2017, 24(2): 132-134, 144.
- [13] 王涛, 关徐涛, 王冰, 等. 藤梨根提取物通过调控 miR-451 干预人食管鳞癌 EC9706 细胞的增殖[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(7): 1666-1339.
- [14] HSU HS, LIN JH, HSU TW, et al. Mesenchymal stem cells enhance lung cancer initiation through activation of IL-6/JAK2/STAT3 pathway[J]. Lung Cancer, 2012, 75(2): 167-177.
- [15] 王慧慧. 基于 STAT3 信号研究健脾和胃法对人食管癌 EC-9706 细胞生存的影响[D]. 郑州: 河南中医学院, 2015.
- [16] CHEN XR, WANG L, WANG W, et al. B7-H4 facilitates proliferation of esophageal squamous cell carcinoma cells through promoting IL-6/STAT3 pathway activation [J]. Cancer Sci, 2016, 107(7): 944-954.
- [17] ZANG CB, LIU XJ, LI B, et al. IL-6/STAT3/TWIST inhibition reverses ionizing radiation-induced EMT and radioresistance in esophageal squamous carcinoma [J]. Oncotarget, 2017, 8(7): 11228-11238.
- [18] 王冰, 关徐涛, 王涛, 等. 基于藤梨根提取物调控 miR-21 干预食管癌细胞 Ec9706cDDP 的研究[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(6): 1512-1514.
- [19] 党辉, 关徐涛, 宋锐, 等. 藤梨根提取物与奥沙利铂在诱导人食管癌细胞 Ec9706 细胞凋亡中的协同作用[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(2): 286-289.
- [20] 田林, 刁路民, 国宏莉, 等. 藤梨根乙酸乙酯提取物促凋亡作用的实验研究[J]. 陕西中医, 2010, 31(10): 1424-1426.
- [21] 杨夏雯. 下调 JAK-STAT 信号通路中 STAT3 的表达在食管鳞癌发生和治疗中的作用[D]. 郑州: 郑州大学, 2016.

(收稿日期: 2019-11-22, 修回日期: 2019-12-30)

引用本文: 谭小东, 杨世龙, 王丽, 等. 冻干人用狂犬病疫苗(MRC-5 细胞)非临床安全性研究[J]. 安徽医药, 2022, 26(4): 671-675. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2022.04.007.



◇ 药学研究 ◇

## 冻干人用狂犬病疫苗(MRC-5 细胞)非临床安全性研究

谭小东, 杨世龙, 王丽, 许娜娜, 徐文龙, 周沛, 张艳飞, 周锋

作者单位: 安徽智飞龙科马生物制药有限公司, 安徽 合肥 230088

通信作者: 杨世龙, 男, 副研究员, 研究方向为病毒性疫苗开发, Email: yangshilong@zhifeishengwu.com

**摘要:** **目的** 对冻干人用狂犬病疫苗(MRC-5 细胞)进行全身主动过敏试验、肌肉刺激性、单次给药毒性和溶血性评价,以考察其安全性。**方法** 本研究起止时间为 2014 年 3 月至 2016 年 10 月。按照确定的工艺和质量标准,使用人二倍体细胞 MRC-5 培养狂犬病固定毒株,灭活、纯化后制备冻干人用狂犬病疫苗,质量检定合格后,用于开展全面的动物毒理试验。**结果** 在本试验条件下,含有人血白蛋白的赋形剂组、低剂量和高剂量疫苗组均会引起豚鼠过敏症状,第 14 和 21 天激发后病死率分别为 0(0/6)、0(0/6)、16.67%(1/6)和 33.33%(2/6)、50.00%(3/6)、33.33%(2/6),三组病死率差异无统计学意义( $P>0.05$ ),不含人血白蛋白的赋形剂组无过敏症状;单次或多次给药均不会引起家兔肌肉刺激性反应;最高剂量 50 IU/kg 时,均未见明显的 ICR 小鼠毒性反应;疫苗不会引起红细胞溶血和凝聚。**结论** 动物试验表明,冻干人用狂犬病疫苗(MRC-5 细胞)显示出良好的安全性。**关键词:** 狂犬病疫苗; 冷冻干燥法; MRC-5 细胞; 非临床安全性; 过敏试验; 肌肉刺激试验; 豚鼠

### Non-clinical safety of freeze-dried rabies vaccine (MRC-5 cell) for human

TAN Xiaodong, YANG Shilong, WANG Li, XU Nana, XU Wenlong, ZHOU Pei, ZHANG Yanfei, ZHOU Feng

Author Affiliation: Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical Co., Ltd, Hefei, Anhui 230088, China

**Abstract:** **Objective** To evaluate the safety of freeze-dried human rabies vaccine (MRC-5 cells) by performing active allergy test, muscle irritation evaluation, single administration toxicity and hemolytic. **Methods** The experimental study started and ended from March 2014 to October 2016. Following the established processes and quality standards, rabies virus fixed strain was cultured in human diploid MRC-5 cell line, and then was inactivated and purified for preparing the freeze-dried rabies vaccine. After passing the QC test, the vaccine was used for a comprehensive animal toxicology test. **Results** In this experiment, excipients group containing human albumin, low dose, and high dose vaccine groups caused guinea pig allergy symptoms, the mortality rates after challenge on the 14th and 21st days were 0 (0/6), 0 (0/6), 16.67% (1/6) and 33.33% (2/6), 50.00% (3/6), 33.33% (2/6), there was no significant difference in

mortality among the triple groups ( $P>0.05$ ), and the excipients group without human albumin had no allergic symptoms; single or multiple injections of the vaccine did not cause muscle irritation in rabbits; no significant ICR mouse toxicity was observed at the highest dose of 50 IU/kg; the vaccine did not cause red blood cell hemolysis and condensation. **Conclusion** Freeze-dried rabies vaccine (MRC-5 cell) for human shows good safety in animals.

**Key words:** Rabies vaccines; Freeze drying; MRC-5 cells; Safety in non-clinical; Active allergy test; Muscle irritation evaluation; Guinea pigs

狂犬病是一种由狂犬病病毒引起的人兽共患传染病,一旦发病,病死率几乎 100%<sup>[1]</sup>。接种疫苗是预防狂犬病唯一有效的方式,其中人二倍体细胞基质(如 MRC-5 细胞)生产的狂犬病疫苗有着免疫效果好、副反应低、免疫持久性强的优点<sup>[2-7]</sup>。本研究根据相关指导原则要求,分别从全身主动过敏试验(研究专题代号 12006-14001)、肌肉刺激性(研究专题代号 12006-13004, 12006-16001)、单次给药毒性(研究专题代号 12006-13001)和溶血性(研究专题代号 12006-13002)四个方面,评价冻干人用狂犬病疫苗(MRC-5 细胞)的非临床安全性。现将研究结果报告如下。

## 1 材料与方法

**1.1 疫苗** 冻干人用狂犬病疫苗(MRC-5 细胞)按照企业标准制备,检定合格后用于动物安全性评价研究,批号分别为 20140101 和 20141104。系采用 MRC-5 细胞培养 PM 株狂犬病病毒,经灭活、纯化和冻干后制得。疫苗成品中含有人血白蛋白等赋形保护剂。

对照疫苗系市售冻干人用狂犬病疫苗(Vero 细胞,广州诺诚生物制品股份有限公司,批准文号 S20083040,批号 201308073-2),含有人血白蛋白等赋形保护剂。

**1.2 实验动物** 安全性研究用清洁级新西兰白兔购自山东青岛康大生物科技有限公司[实验动物质量合格证编号分别为 0021455 和 0025613,青岛康大生物科技有限公司签发;实验动物生产许可证号分别为 SCXK(鲁)20110001 和 SCXK(鲁)20160002,由山东省科学技术厅签发],SPF 级 Hartley 豚鼠购自北京维通利华实验动物技术有限公司[实验动物质量合格证编号 11400700063326,由北京维通利华实验动物技术有限公司签发;实验动物生产许可证编号为 SCXK(京)2012-0001,由北京市科学技术委员会签发],SPF 级 ICR 小鼠购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司[实验动物质量合格证编号为 2008001639387,由上海西普尔-必凯实验动物有限公司签发,实验动物生产许可证编号为 SCXK(沪)2013-0016]。

本研究起止时间为 2014 年 3 月至 2016 年 10 月,试验结束时,所有存活的动物均实施安乐死。

**1.3 安全性研究** 该研究根据国家食品药品监督

管理总局(NMPA)《药物非临床研究质量管理规范》<sup>[8]</sup>、《预防用生物制品临床前安全性评价技术审评一般原则》<sup>[9]</sup>、《化学药物急性毒性试验技术指导原则》<sup>[10]</sup>和《化学药物刺激性、过敏性和溶血性研究技术指导原则》<sup>[11]</sup>要求,制定相关研究方案并执行。

**1.3.1 全身主动过敏试验** 取 SPF 级 Hartley 豚鼠共 84 只,称重后按其性别和体质量通过简单随机化分配步骤分为六组,每组 12 只动物,雌雄各半。

试验分为两个阶段,第一阶段为致敏阶段,隔日注射 1 次,共给药 3 次。低剂量和高剂量给药组给予冻干人用狂犬病疫苗(MRC-5 细胞),每只剂量分别为不低于 1.25 IU 和不低于 2.5 IU,上市对照组每只不低于 2.5 IU 给予冻干人用狂犬病疫苗(vero 细胞)、阳性对照组每只给予卵清蛋白 2 mg、两种赋形剂对照组分别为含人血白蛋白和不含人血白蛋白。通过腹腔注射,低剂量组每只按 0.5 mL 给药,其余组均按每只 1.0 mL 给药。

第二阶段为激发阶段。各组在末次致敏注射后第 14 天或第 21 天激发一次。通过足静脉推注给药,低剂量组按日 1.0 mL 给药,其余组均按日 2.0 mL 给药。

实验期间每天进行一次详细的动物临床观察,并根据观察结果评价动物全身致敏性情况。全身致敏性评价标准参见文献<sup>[12]</sup>,分别标记为阴性“-”、弱阳性“+”、阳性“++”、强阳性“+++”和极强阳性“++++”。

**1.3.2 单次给药肌肉刺激试验** 取清洁级新西兰白兔,称重后按其性别和体质量通过简单随机化分配步骤分为两组,每组雌雄各 2 只,分别作为赋形剂对照组和给药组。

赋形剂对照组给予疫苗赋形剂(含人血白蛋白),给药组给予疫苗。赋形剂对照组和给药组每只按 1.0 mL 给药体积,通过左侧股四头肌给药 1 次(d0)。动物分 2 次解剖检查,每组首次各剖检 2 只,雌雄各半;第二次剖检余下动物。两次解剖时间分别为给药后 96 h(d4)和恢复末期(d17),肉眼观察肌肉刺激反应并参照文献<sup>[13]</sup>分级,同时进行局部组织病理学检查。

**1.3.3 多次给药肌肉刺激试验** 分组、给药体积和注射部位按照 1.3.2 项方法,分别在 d0、d3、d7、d14 和

d28 给药 1 次,共 5 次。动物分 2 次解剖检查,每组首次各剖检 2 只,雌雄各半;第二次剖检余下动物。两次解剖时间分别为末次给药后 96 h(d4)和恢复末期(末次给药后 d17),肉眼观察肌肉刺激反应并参照文献<sup>[13]</sup>分级,同时进行局部组织病理学检查。

**1.3.4 单次给药毒性** 取 SPF 级 ICR 小鼠共 60 只,称重后按其性别和体质量通过简单随机化分配步骤分为 3 组,每组 20 只动物,雌雄各半。

参考小鼠经肌内注射的最大给药容量(10 mL/kg)及供试品最大给药浓度设定本试验的高剂量,将高剂量的 1/2 作为本试验的低剂量,即 25 IU/kg 和 50 IU/kg 两个剂量水平的给药组,同时设置 1 个赋形剂对照组。对照组和 50 IU/kg 剂量组按 10 mL/kg 的给药体积,25 IU/kg 剂量组按照 5 mL/kg 的给药体积。左右后肢肌肉各选取 1 个位点注射,两个位点注射体积相同。单次给药,观察其临床反应,监测体质量、耗食量、大体解剖、脏器重量等指标,并计算脏器重量与体质量比值、脏器重量与脑重比值。

**1.3.5 溶血性试验** 制备兔红细胞用氯化钠注射液配成 2% 体积分数的混悬液,备用。

参照文献方法<sup>[14]</sup>,设置供试品组为 1-5 号管,阴性对照组为 6 号管,阳性对照组为 7 号管;另外增加 8 号管为赋形剂对照组。依次加入 2% 红细胞悬液、氯化钠注射液或去离子水、不同体积供试品,混匀后,立即置(37±1.0)℃的恒温培养箱中温育 3 h。期间观察并记录结果。

**1.4 统计学方法** 采用 Office Excel 2016 软件统计分析,豚鼠全身主动过敏试验结果数据比较采用  $\chi^2$

检验, $P<0.05$  表示差异有统计学意义;单次给药毒性试验结果数据比较采用 One way ANOVA 检验, $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 全身主动过敏试验结果** 所有动物均存活到激发前,分组当日、首次致敏、末次致敏以及两次激发当日称重结果表明,各组雌雄豚鼠体质量均呈增长趋势。第 14 天和第 21 天激发结果见表 1,2。从过敏反应程度和发生率来看,除不含人血白蛋白的赋形剂组未见过敏反应外,其余各组均发生不同程度的过敏症状,过敏发生率为 100%。从豚鼠过敏病死率来看,第 14 天或第 21 天激发后,不含人血白蛋白的赋形剂对照组病死率均为 0,含有人血白蛋白的赋形剂对照组病死率分别为 0 和 33.33%,低剂量组病死率分别为 0 和 50%,高剂量组病死率分别为 16.67% 和 33.33%,上市对照组病死率分别为 66.67% 和 83.33%,阳性对照组病死率均为 100%。低剂量组、高剂量组和赋形剂对照组(含人血白蛋白)之间病死率比较,第 14 天激发后组间差异无统计学意义( $\chi^2=2.12, P=0.347$ ),第 21 天激发后组间差异无统计学意义( $\chi^2=0.47, P=0.792$ )。

**2.2 单次给药肌肉刺激试验结果** 赋形剂对照组和给药组动物注射部位在实验期间均未见异常,刺激反应评分为 0 分(无明显变化)。局部组织病理学检查结果如表 3 所示,给药后 96 h(d4),给药组可见 1 只家兔给药部位(左侧股四头肌)小灶轻微单核细胞浸润;恢复末期(给药后 d17),动物左右侧股四头肌均正常。

表 1 豚鼠全身主动过敏试验结果(第 14 天激发)

组别	豚鼠数	过敏反应程度/只					过敏发生率/%	死亡数	病死率/%
		阴性	弱阳性	阳性	强阳性	极强阳性			
赋形剂对照组(含人血白蛋白)	6	0	0	0	6	0	100	0	0
赋形剂对照组(不含人血白蛋白)	6	6	0	0	0	0	0	0	0
低剂量组	6	0	1	0	5	0	100	0	0
高剂量组	6	0	1	0	4	1	100	1	16.67
上市对照组	6	0	0	0	2	4	100	4	66.67
阳性对照组	6	0	0	0	0	6	100	6	100

表 2 豚鼠全身主动过敏试验结果(第 21 天激发)

组别	豚鼠数	过敏反应程度/只					过敏发生率/%	死亡数	病死率/%
		阴性	弱阳性	阳性	强阳性	极强阳性			
赋形剂对照(含人血白蛋白)	6	0	0	0	4	2	100	2	33.33
赋形剂对照(不含人血白蛋白)	6	6	0	0	0	0	0	0	0
低剂量组	6	0	0	0	3	3	100	3	50
高剂量组	6	0	0	0	4	2	100	2	33.33
上市对照组	6	0	0	0	1	5	100	5	83.33
阳性对照组	6	0	0	0	0	6	100	6	100

**表3** 单次给药兔肌肉刺激试验局部组织病理学检查结果

观察时间	家兔编号	赋形剂对照组		给药组	
		左侧股四头肌	右侧股四头肌	左侧股四头肌	右侧股四头肌
给药后 d4	1	正常	正常	—	—
	2	正常	正常	—	—
	3	—	—	正常	正常
	4	—	—	单核细胞浸润	正常
给药后 d17	5	正常	正常	—	—
	6	正常	正常	—	—
	7	—	—	正常	正常
	8	—	—	正常	正常

注：“—”为该组无对应的动物实验。

**2.3 多次给药肌肉刺激实验结果** 赋形剂对照组和给药组注射部位肉眼观察未见异常,刺激反应评分为0分(无明显变化)。局部组织病理学检查结果如表4所示,末次给药后96 h(d4),赋形剂对照组和给药组各有2只家兔给药部位出现轻度至中度单个核细胞浸润;恢复末期(末次给药后d17),给药组可见1只家兔给药部位轻度单核细胞浸润。所有动物右侧股四头肌(未给药)正常。

**2.4 单次给药毒性实验结果** 实验中未见动物死亡或濒死,适应期及观察期均未见异常。给药前、给药当日、给药后1周和2周小鼠体质量结果见表5,给药前后小鼠体质量增加;且高剂量组、低剂量组和赋形剂对照组之间,无论雌性或雄性小鼠的体质量差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),显示疫苗未对体质量增长产生影响;耗食量、大体解剖、脏器重量、脏器重量与体质量比以及脏器重量与脑重比,均未见与给予疫苗相关的异常变化。由此可见,两个剂量水平的冻干人用狂犬病疫苗(MRC-5细胞)均没有明显的毒性反应,疫苗最大耐受量(MTD) $>50$  IU/kg。

**2.5 溶血性实验结果** 孵育前,除阳性对照组颜色较红有溶血现象外,其余各组试管内红细胞分布均匀;孵育期间,供试品、赋形剂对照和阴性对照组肉

**表5** 单次给药毒性实验小鼠体质量变化( $n=10$ )/( $g, \bar{x} \pm s$ )

组别	性别	给药前1	给药当	给药后1	给药后2
		天	日	周	周
赋形剂对照组	雄性	26.3±1.0	26.6±1.0	28.1±1.4	27.9±1.6
	雌性	23.2±1.0	22.4±1.0	24.5±1.3	24.2±1.7
低剂量组	雄性	26.3±1.0	26.5±1.1	28.3±1.2	27.2±1.4
	雌性	23.2±1.0	22.9±0.8	24.1±0.8	23.8±1.6
高剂量组	雄性	26.4±1.0	26.6±1.1	28.2±2.4	26.3±1.7
	雌性	23.3±1.0	23.2±1.0	24.9±1.3	24.2±1.4
F值	雄性	0.03	0.03	0.03	2.61
	雌性	0.03	1.86	1.19	0.22
P值	雄性	0.967	0.971	0.968	0.092
	雌性	0.967	0.176	0.319	0.807

注:给药后2周数据均为禁食后体质量。

眼观察可见红细胞缓慢下沉,上清液体无色澄明;阳性对照组溶液颜色较红,呈澄明红色。孵育3 h后,手动颠倒摇匀各组试管,未见棕红色或红棕色絮状沉淀,无凝聚现象发生。

**3 讨论**

临床使用时,疫苗中由于含外源蛋白、明胶和抗生素等,或可导致严重过敏反应<sup>[14-15]</sup>。狂犬病疫苗因为残留有经过灭活处理的人血白蛋白,以及宿主细胞蛋白质和DNA以及残留的牛血清白蛋白等常常引起严重的过敏反应和局部刺激反应<sup>[14-17]</sup>。

疫苗保护剂中添加的人血白蛋白,因为种属关系常会引起豚鼠过敏反应,豚鼠主动过敏实验常常无法完全排除狂犬病疫苗抗原和保护剂成分潜在的过敏风险<sup>[18]</sup>。通过设立不含抗原成分的对照组,比较过敏反应程度和发生率,可以研究抗原成分是否会引起或加重过敏<sup>[19]</sup>。为此,本研究分别设置了两种赋形剂对照组。研究结果显示,疫苗组和上市对照组因在冻干保护剂中添加了人血白蛋白,从而引起豚鼠出现过敏反应。不含人血白蛋白的赋形剂组过敏反应呈现阴性,确认该疫苗过敏反应与赋形剂其他组分无关。含有人血白蛋白的赋形剂组、低剂量组、高剂量组疫苗三者相较,过敏反应程度

**表4** 多次给药兔肌肉刺激实验局部组织病理学检查结果

观察时间	家兔编号	赋形剂对照组		给药组	
		左侧股四头肌	右侧股四头肌	左侧股四头肌	右侧股四头肌
末次给药后 d4	1	轻度至中度单核细胞浸润	正常	—	—
	2	轻度至中度单核细胞浸润	正常	—	—
	3	—	—	轻度至中度单核细胞浸润	正常
	4	—	—	轻度至中度单核细胞浸润	正常
末次给药后 d17	5	正常	正常	—	—
	6	正常	正常	—	—
	7	—	—	轻度单核细胞浸润	正常
	8	—	—	正常	正常

注：“—”为该组无对应的动物实验。

相似,过敏发生率均为100%;三组动物病死率差异无统计学意义,因此可以判断过敏反应与疫苗抗原成分无关。人血白蛋白不会引起人体过敏反应,且疫苗中添加的人血白蛋白为市售的批签发制品,效期满足疫苗有效期,能够保证人体内使用时安全性。

考虑到现有“五针法”免疫程序可能在一部位给药5针<sup>[20]</sup>,本研究同时设计了单次和多次给药肌肉刺激实验。多次给药肌肉刺激后,赋形剂组和给药组均出现给药侧股四头肌轻度至中度单核细胞浸润,该现象为常见的注射针穿刺造成的损伤以及机体对损伤的修复或反应性变化。对照组和给药组注射部位观察以及局部组织病理学检查均未见与疫苗相关的异常。

在本研究条件下,冻干人用狂犬病疫苗(MRC-5细胞)在豚鼠中引起的过敏症状,与疫苗抗原成分无关;单次和多次肌肉注射均不会引起家兔肌肉刺激性反应;给药最高剂量50 IU/kg时,未见明显的毒性反应;疫苗自身也不会引起红细胞溶血和凝聚。

综上所述,动物体内实验表明,采用MRC-5细胞制备的冻干人用狂犬病疫苗具有良好的安全性。

### 参考文献

- [1] RUPPRECHT CE, HANLON CA, HEMACHUDHA T. Rabies re-examined[J]. Lancet Infect Dis, 2002, 2(6):327-343.
- [2] AOKI FY. Human diploid-cell-culture vaccine for rabies prophylaxis[J]. Can Med Assoc J, 1979, 120(9):1044-1046.
- [3] HU J, WANG S, ZHOU R, et al. Long-term immunity and the effect of one or two booster doses with a lyophilized human rabies vaccine (human diploid cells) at 10 years post primary vaccination in China[J]. Hum Vaccin Immunother, 2021, 17(9):3162-3168.
- [4] 曾文宇, 庄炯宇, 张映坤, 等. 学龄前儿童接种人二倍体细胞狂犬疫苗与Vero细胞纯化狂犬疫苗的安全性对比分析[J]. 中国医药科学, 2021, 11(19):222-225.
- [5] 沈洁, 童宁, 俞斐. 1855例狂犬疫苗接种后不良反应文献的分析[J]. 中国药物警戒, 2015, 12(7):420-423.
- [6] 范斌, 乔发涛, 张小华, 等. 人二倍体细胞狂犬疫苗与Vero细胞纯化狂犬疫苗的安全性对比分析[J]. 中国实用医药, 2019, 14(36):143-144.
- [7] 李帆, 吕强, 祝小平, 等. 冻干人用狂犬疫苗接种后安全性和免疫原性结果分析[J]. 预防医学情报杂志, 2019, 35(1):38-42.
- [8] 国家食品药品监督管理局. 药物非临床研究质量管理规范[S/OL]. (2017-08-02) [2020-01-17]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2174/300695.html>.
- [9] 国家食品药品监督管理局药品审评中心. 预防用生物制品床前安全性评价技术审评一般原则[S/OL]. (2008-09-04) [2020-01-17]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=55>.
- [10] 国家食品药品监督管理局药品审评中心. 化学药物急性毒性试验技术指导原则[S/OL]. (2007-08-23) [2020-01-17]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=2058>.
- [11] 国家食品药品监督管理局药品审评中心. 化学药物刺激性、过敏性和溶血性研究技术指导原则[S/OL]. (2007-08-23) [2020-01-17]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=2065>.
- [12] 高梅, 曹冲, 马会, 等. 豚鼠主动全身过敏试验两种阳性物质选择的探讨[J]. 中国比较医学杂志, 2015, 25(9):51-55.
- [13] 袁伯俊, 廖明阳, 李波. 药物毒理学实验方法与技术[M]. 北京: 化学工业出版社, 2007:255.
- [14] 戚凤春, 崔燕平, 何荣, 等. Benzonase酶降解Vero细胞DNA的狂犬病疫苗动物安全性评价[J]. 中国生物制品学杂志, 2014, 27(1):9-12, 18.
- [15] 李潇潇(译). 儿童与成人接种疫苗后发生严重过敏反应的风险[J]. 临床药物治疗杂志, 2016, 14(3):89-90.
- [16] 栾淑玉, 倪坤, 李莉. 接种狂犬疫苗引起严重过敏反应1例报告[J]. 吉林医学, 2013, 34(31):6646-6646.
- [17] 李笑梅, 吴忠恕, 谢叶君. 一例疑似接种狂犬疫苗致过敏性紫癜的报告[J]. 安徽预防医学杂志, 2015, 21(4):310-311.
- [18] 陈立新, 苗丽, 段叶叶, 等. 冻干人用狂犬病疫苗(Vero细胞)在豚鼠体内主动过敏反应试验[J]. 中国生物制品学杂志, 2016, 29(12):1242-1245.
- [19] 刘丽, 李波. 疫苗的非临床安全性研究[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(21):2472-2481.
- [20] 吕治红, 曹亚苟, 高红琴. 关于狂犬疫苗三种不同免疫程序有效性及安全性的研究[J]. 山西医科大学学报, 2011, 42(9):742-744.

(收稿日期:2019-11-03, 修回日期:2020-01-28)

### ◇ 编读往来 ◇

## 《安徽医药》杂志有关文稿中法定计量单位的书写要求

本刊法定计量单位具体使用参照1991年中华医学会编辑出版部编辑的《法定计量单位在医学上的应用》一书。注意单位名称与单位符号不可混合使用,如 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{天}^{-1}$ 应改为 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ;组合单位符号中表示相除的斜线多于1条时,应采用负数幂的形式表示,如 $\text{ng/kg/min}$ 应采用 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的形式;组合单位中斜线和负数幂亦不可混用,如前例不宜采用 $\text{ng/kg} \cdot \text{min}^{-1}$ 的形式。