

接种九价HPV疫苗引起药物性肝损伤1例

吕 洁, 周鸿科*

暨南大学附属第一医院消化内科, 广东 广州

收稿日期: 2025年1月8日; 录用日期: 2025年2月1日; 发布日期: 2025年2月11日

摘 要

目前, 国内尚无关于九价人乳头瘤病毒疫苗导致药物性肝损伤的报道, 但这一问题应引起临床医师的高度重视。现报道1例中年女性患者, 在接种九价HPV疫苗第二针后出现乏力、纳差、巩膜及皮肤黄染, 经护肝、利胆等对症支持治疗后症状好转, 但临床医生未能及时说服患者完善相关检查进一步排查药物性肝损伤, 致患者继续接种第三针, 出现肝损慢性化、严重化。经进一步的护肝、利胆、营养支持等对症支持治疗并随访5个月, 患者肝脏功能已恢复正常。通过该病例以期提高临床对药物性肝损伤的认知及诊治水平。

关键词

九价HPV疫苗, 肝毒性, 诊断, 药物性肝损伤, 肝炎

A Case of Drug-Induced Liver Injury Caused by Vaccination with Nine-Valent HPV Vaccine

Jie Lyu, Hongke Zhou*

Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou Guangdong

Received: Jan. 8th, 2025; accepted: Feb. 1st, 2025; published: Feb. 11th, 2025

Abstract

At present, there is no report on drug-induced liver injury caused by nine-valent human papilloma-virus vaccine in China, but this problem should be highly valued by clinicians. It is reported that a middle-aged female patient suffered from fatigue, poor appetite, yellow staining of sclera and skin

*通讯作者。

after the second dose of nine-valent HPV vaccine. After symptomatic support treatment such as protecting the liver and promoting gallbladder function, the symptoms improved, but the clinician failed to persuade the patient to improve the relevant examination in time to further investigate the drug-induced liver injury, resulting in the patient continuing to receive the third dose, resulting in chronic and severe liver damage. After further symptomatic support treatment such as liver protection, choleretic and nutritional support and follow-up for 5 months, the liver function of the patient has returned to normal. Through this case, we hope to improve the clinical cognition, diagnosis and treatment of drug-induced liver injury.

Keywords

Nine-Valent HPV Vaccine, Hepatotoxicity, Diagnosis, Drug-Induced Liver Injury, Hepatitis

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



1. 病例资料

患者女性，42 岁，于 2024-03-21 因“巩膜及皮肤黄染 1 月余”入院。患者既往体健，分别于 2023-11-22、2024-01-30 及 2024-05-29 接种九价 HPV 疫苗(图 1)。接种第一剂后，患者开始出现乏力和食欲不振，但未予重视及规范诊治，接种第二剂后再次出现乏力、食欲不振、恶心，并逐渐出现巩膜及皮肤黄染，遂至我院就诊。检查结果显示：丙氨酸氨基转移酶(ALT) 1075.00 U/L，谷草转氨酶(AST) 756.00 U/L，血清总胆红素(TBIL) 114.90 umol/L，先后予甘草酸二铵、熊去氧胆酸保肝治疗，丁二磺酸腺苷蛋氨酸利胆治疗，茵栀黄颗粒祛黄治疗，辅以醋酸甲地孕酮分散片、烟酸依托必利片改善食欲，维生素 C、维生素 B6 营养支持治疗后，患者食欲好转，巩膜、皮肤黄疸完全消退，于 2024-03-29 复查肝酶显示：ALT 251.00 U/L，AST 115.00 U/L，TBIL 63.40 umol/L，于 2024-03-30 出院并自行停药。2024-05-29 患者接种九价 HPV 疫苗第三针后出现乏力、纳差、巩膜黄染，未能自愈，于 2024-06-26 再次就诊，先后完善相关检查提示：ALT 436.00 U/L，AST 301.00 U/L，TBIL 33.00 umol/L，ALP 150.00 U/L，HBsAg(-)，HBcAb(-)，HCVAb(-)，

疫苗名称	剂次	接种日期	接种部位及途径	接种剂量	规格	疫苗厂家及批号	接种单位	接种者签名
9价HPV疫苗	①	2023-11-22	左上臂	肌肉	默沙东	X010944	琶洲街黄埔社区卫生服务站	高志飞
9价HPV疫苗	②	2024-01-30	左上臂	肌肉	默沙东	X010999	琶洲街黄埔社区卫生服务站	李江
9价HPV疫苗	③	2024-05-29	左上臂	肌肉	默沙东	X027223	琶洲街黄埔社区卫生服务站	李江

Figure 1. Records of patients vaccinated with nine-valent HPV vaccine
图 1. 患者接种九价 HPV 疫苗记录

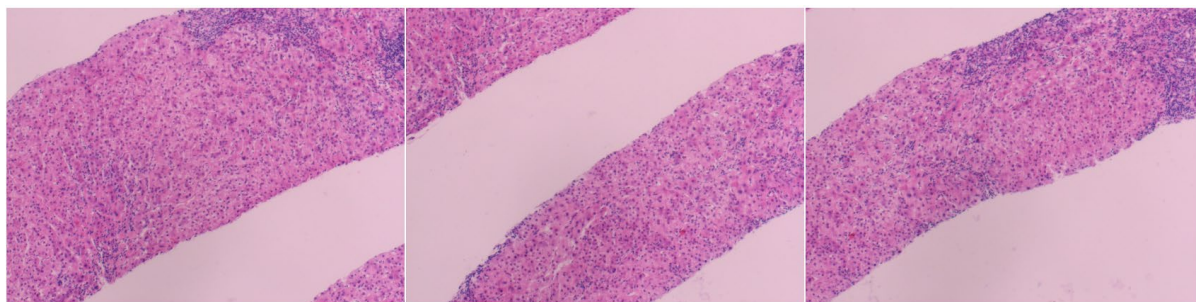


Figure 2. Histological results of liver biopsy

图 2. 肝穿刺活检组织学结果

HEV IgG(-), HEV IgM(-); 巨细胞病毒 IgG 抗体 176 IU/ml, 巨细胞病毒 IgM 抗体 <5.00 U/ml; EB 病毒 DNA 6.61E+002 拷贝/ml; ANA 4.70 IU/ml, 抗 AMA-M2-3E(BPO)抗体(-); IgG 21.68 g/L, IgA 2.98 g/L, IgM 1.20 g/L; 铜蓝蛋白 0.18 g/L; 转铁蛋白 1.78 g/L; 类风湿因子 8.73 IU/ml, 免疫球蛋白 IgM 1.20 g/L, 免疫球蛋白 IgG 21.68 g/L, κ -免疫球蛋白轻链 6.79 g/L, λ -免疫球蛋白轻链 6.79 g/L, Gamma 37.58%。腹部彩超未见明显异常。肝穿刺活检: 肝细胞水样变性, 可见点灶状坏死, 汇管区见较多中性粒细胞、淋巴细胞浸润, 可见中-重度界面; 符合慢性肝炎, G2S2-3 (图 2)。治疗上先后予异甘草酸镁、多烯磷脂酰胆碱、丁二磺酸腺苷蛋氨酸、熊去氧胆酸护肝利胆, 辅以双歧杆菌乳杆菌三联活菌片调节肠道菌群后, 患者食欲恢复、黄疸消退。2024-07-09 患者无特殊不适, 予办理出院, 出院后规律服药, 每月复查 1 次, 2024-08-20 复查肝酶结果: ALT 46.00 U/L, AST 49.00 U/L, TBIL 18.20 μ mol/L, 治疗方案改为多烯磷脂酰胆碱胶囊。2024-09-04 复查提示: ALT 39.00 U/L, AST 47.00 U/L, TBIL 21.00 μ mol/L, 予停用护肝药物并继续每月规律复查, 2024-12-07 复查提示: ALT 24.00 U/L, AST 28.00 U/L, TBIL 13.20 μ mol/L, 患者肝功能指标已恢复正常。

2. 分析与讨论

人乳头瘤病毒(Human papillomavirus, HPV)与 5%的癌症有关, 包括宫颈癌、阴茎癌、外阴癌、阴道癌、肛门癌和口咽癌, 其中, 超过 95%的宫颈癌与 HPV 有关[1]。我国 HPV 感染的总体高危患病率为 15.54% [2], 针对 HPV 的九价 HPV 疫苗对宫颈癌的预防作用可高达 90% [3]。九价 HPV 疫苗的接种年龄范围为 9 至 45 岁, 首次发生性行为前为 HPV 疫苗最佳接种时间[4]。研究表明, 九价 HPV 疫苗不良反应发生率, 通常具有一定的时限性及自愈性, 不到 0.1%的受试者会因疫苗相关不良事件而停止接种[3]。本案例中患者 42 岁, 已发生性行为, 接种年龄虽然在推荐的接种范围内, 但并非最佳接种时间。接种后出现乏力、纳差、黄疸等临床表现, 追问病史接种期间无服用其他药物, 通过完善相关检查, 并排除病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、原发性胆汁性胆管炎等其他可能疾病后, 经药物性肝损伤专业网站 (<http://www.hepatox.org/rucam>) 计算得出其 RUCAM 得分为 9 分(即非常可能为药物性肝损伤)。

药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)是指由各类化学药物、传统中药、生物制剂、保健品、天然药、膳食补充剂及其代谢产物乃至辅料等所引起的肝损伤, 已报道的可致肝损伤的药物达 1000 余种(详情可见 LiverTox 和 HepaTox 网站)。此前, 已有多名患者接种疫苗(如: COVID-19 疫苗、流感病毒疫苗、甲型和乙型肝炎疫苗、SARS-CoV-2 疫苗、17D-204 黄热病疫苗)后出现 DILI 的相关报道[5]-[9], 疫苗接种后发生 DILI 的危险因素尚未阐明, 可能风险因素主要包括药物相关风险因素(例如线粒体破坏、高亲脂性、肝胆转运抑制、药物相互作用等)和宿主相关风险因素(例如高龄、女性、肥胖、过量饮酒、怀孕、合并症如 2 型糖尿病、遗传因素等) [10]-[15]。

根据发病机制, DILI 分为内在性 DILI 和特异性 DILI, 内在性 DILI 是一种可预测且快速发生的肝损伤, 具有剂量依赖性, 可在动物模型中重现; 而特异性 DILI 为剂量非依赖性的[14] [16]。目前, 有关 DILI 的具体发病机制尚未完全阐明, 可能机制主要包括: 1) 免疫介导机制: 药物或活性代谢产物可激活先天免疫系统相关细胞, 这些细胞通过产生细胞因子、趋化因子和活性氧来促进炎症反应, 并诱导适应性免疫, 最终介导免疫性肝损伤[16] [17]。2) 胆汁盐输出泵(BSEP)抑制: 肝脏转运蛋白功能受损是胆汁淤积的一个关键致病因素, 而 BSEP 是这些转运蛋白中最重要的, 其功能受损会导致细胞毒性肝胆汁酸的积聚、氧化应激, 并通过凋亡和坏死途径导致细胞死亡[13] [17] [18]。研究表明, BSEP 抑制剂与较高的 DILI 风险相关, 尤其是在较高剂量下[12]。3) 线粒体功能障碍: 已知有几种特定机制可导致药物诱导的线粒体毒性, 例如, 某些药物可以通过抑制进入线粒体的长链脂肪酸的形成来直接影响 β -氧化, 导致肝细胞内甘油三酯的积累, 从而导致脂肪变性; 一些药物可触发线粒体通透性转换孔不受控制的开放, 导致肝细胞大面积凋亡和坏死[12] [14] [18]。4) 反应性代谢物(RM)累积和胆汁淤积: 由于大多数代谢发生在肝脏中, 因此肝脏是与 RM 介导的毒性相关的常见组织, 有研究表明, 一半 RM 阳性化合物属于最令人关注的 DILI 风险类别, 而无 DILI 类别中只有 9% [12] [17]。5) 溶酶体功能障碍: 溶酶体是铁的主要来源, 药物对溶酶体的破坏可能导致 Fe^{2+} 释放到细胞质中, 最终导致肝细胞死亡[17] [18]。

DILI 的临床表现多与其他各种急性、慢性肝病类似, 其诊断为排他性诊断, 多依赖于详细的病史采集、完整的肝脏生化检查、影像学检查和组织学检查, 目前 RUCAM 是应用最广泛的 DILI 因果关系评估工具, 其中, 据 $R \text{ 值} = [\text{ALT 实测值}/\text{ALT 正常值上限(ULN)}]/(\text{ALP 实测值}/\text{ALP ULN})$, DILI 可分为: 1) 肝细胞损伤型: $R \geq 5$, 特征为肝细胞受损, 出现不同程度的坏死和凋亡, 并出现随之而来的肝炎症状和生化改变; 2) 胆汁淤积型: $R \leq 2$, 特征为胆管细胞和成分受损, 导致黄疸和瘙痒; 3) 混合型: $2 < R < 5$, 伴有或不伴有黄疸, 转氨酶 AST 和/或 ALT 和 ALP 升高[15] [19]。此外, 根据病程长短, 急性 DILI 可分为急性(<6 个月)和慢性(>6 个月)[11]; 按国际 DILI 专家工作组标准, 其严重程度分为 1 级至 4 级(见表 1)。综上, 本例患者发病起始时 R 值为 8.72, 肝脏持续异常 >6 个月且肝脏病理提示慢性肝炎, $\text{ALT} > 5 \times \text{ULN}$, $\text{TBIL} > 2 \times \text{ULN}$, 可诊断为: 药物性肝损伤, 肝细胞损伤型, 慢性, RUCAM9 分(极可能), 严重程度 2 级。

Table 1. DILI grading standard of 2023 edition guide
表 1. 2023 年版指南 DILI 分级标准

分级	分级标准		临床症状
	ALT 或 ALP	TBIL	
1 级(轻度)	$\text{ALT} \geq 5 \times \text{ULN}$ 或 $\text{ALP} \geq 2 \times \text{ULN}$	且 $\text{TBIL} < 2 \times \text{ULN}$	-
2 级(中度)	$\text{ALT} \geq 5 \times \text{ULN}$ 或 $\text{ALP} \geq 2 \times \text{ULN}$	且 $\text{TBIL} \geq 2 \times \text{ULN}$	或有症状性肝炎
3 级(重度)	$\text{ALT} \geq 5 \times \text{ULN}$ 或 $\text{ALP} \geq 2 \times \text{ULN}$	且 $\text{TBIL} \geq 2 \times \text{ULN}$	或有症状性肝炎且达到下述任 1 项: ① $\text{INR} \geq 1.5$ ② 腹水和(或)肝性脑病, 病程 < 26 周, 且无肝硬化 ③ DILI 导致的其他器官功能衰竭
4 级(致命)	因 DILI 死亡, 或需接受肝移植才能生存		

DILI 的基本治疗原则为: 1) 及时停用可疑肝损伤药物, 并避免再次使用可疑或同类药物[11] [20]。有研究表明, 停止使用可疑药物后, 80% 的 DILI 患者将在 6 个月内完全康复[21]。2) 监测肝脏生化指标, 评估可疑药物对原发疾病的风险和获益。患有肝细胞损伤和黄疸的 DILI 患者发生严重肝脏后果的风险最

大, 并且经常需要住院治疗或进行连续的实验室监测[13][19][21]。3) 根据 DILI 的临床特点和病情严重程度分级选择合适的药物。治疗药物包括保肝药物(N-乙酰半胱氨酸及谷胱甘肽、甘草酸制剂、多烯磷脂酰胆碱、双环醇、水飞蓟素)、抗胆汁淤积药物(熊去氧胆酸、S-腺苷甲硫氨酸、考来烯胺)、免疫抑制剂(糖皮质激素)和特异性治疗药物(左旋肉碱、抗凝剂)[11][20]。但目前对于 DILI 的药物治疗仍缺乏规范性的指导或指南。4) 对急性肝衰竭或亚急性肝衰竭患者进行人工肝支持治疗和肝移植。急性肝衰竭是指在没有潜在慢性肝病的患者中出现的肝功能改变, 伴有黄疸、凝血病(即国际标准化比率 > 1.5)和脑病。大量 DILI 患者报告死亡率为 5%至 10%, 其中大部分死于急性肝功能衰竭。由于急性肝功能衰竭的自发康复可能性不足 30%, 因此应尽早将患者转诊至肝脏移植中心[19]-[22]。另有研究表明, 发展为急性肝衰的 DILI 患者移植后 5 年生存率为 70%至 80% [23]。在本案例中, 由于接种三剂九价 HPV 疫苗可达到最佳预防效果, 且临床医生未能说服患者在首次肝损伤出现时完善相关检查排查药物性肝损, 故患者在出现肝损伤症状后选择继续接种疫苗, 最终出现肝细胞损伤。由于患者发生肝损严重化甚至肝衰竭的可能性较大, 入院后开始进行药物治疗, 黄疸消退后出院, 并每月复诊监测肝功, 随访 5 个月, 现患者肝功能指标已恢复正常。

在 DILI 的管理中, 最关键的一步是及时停止使用可能导致肝损伤的药物。然而, 在本案例中, 临床医生在初步评估时未能及时怀疑 DILI 并完善相关检查, 致患者未能立即停用致病药物, 从而加重肝脏损伤。因此, 面对任何新发肝损伤的患者, 临床医生应始终牢记, DILI 是潜在的病因之一。

声 明

该病例报道已获得病人的知情同意。

参考文献

- [1] Williamson, A. (2023) Recent Developments in Human Papillomavirus (HPV) Vaccinology. *Viruses*, **15**, Article 1440. <https://doi.org/10.3390/v15071440>
- [2] Zhu, B., Liu, Y., Zuo, T., Cui, X., Li, M., Zhang, J., *et al.* (2019) The Prevalence, Trends, and Geographical Distribution of Human Papillomavirus Infection in China: The Pooled Analysis of 1.7 Million Women. *Cancer Medicine*, **8**, 5373-5385. <https://doi.org/10.1002/cam4.2017>
- [3] Joura, E.A., Giuliano, A.R., Iversen, O., Bouchard, C., Mao, C., Mehlsen, J., *et al.* (2015) A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women. *New England Journal of Medicine*, **372**, 711-723. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1405044>
- [4] Kamolratanakul, S. and Pitisuttithum, P. (2021) Human Papillomavirus Vaccine Efficacy and Effectiveness against Cancer. *Vaccines*, **9**, Article 1413. <https://doi.org/10.3390/vaccines9121413>
- [5] Björnsson, E.S. (2024) The Epidemiology of Newly Recognized Causes of Drug-Induced Liver Injury: An Update. *Pharmaceuticals*, **17**, Article 520. <https://doi.org/10.3390/ph17040520>
- [6] Sasaki, T., Suzuki, Y., Ishida, K., Kakisaka, K., Abe, H., Sugai, T., *et al.* (2018) Autoimmune Hepatitis Following Influenza Virus Vaccination. *Medicine*, **97**, e11621. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000011621>
- [7] van Gemeren, M.A.J., van Wijngaarden, P., Doukas, M. and de Man, R.A. (2016) Vaccine-Related Autoimmune Hepatitis: The Same Disease as Idiopathic Autoimmune Hepatitis? Two Clinical Reports and Review. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **52**, 18-22. <https://doi.org/10.1080/00365521.2016.1224379>
- [8] Díez Ruiz, S., Quiñones Castro, R., Alcoba Vega, L., Martín Izquierdo, A., González Puente, I., Rodríguez Martín, L., *et al.* (2023) Autoimmune Hepatitis after SARS CoV-2 Vaccination. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, **115**, 406. <https://doi.org/10.17235/reed.2023.9579/2023>
- [9] Chan, R.C., Penney, D.J., Little, D., Carter, I.W., Roberts, J.A. and Rawlinson, W.D. (2001) Hepatitis and Death Following Vaccination with 17D-204 Yellow Fever Vaccine. *The Lancet*, **358**, 121-122. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(01\)05341-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(01)05341-7)
- [10] Li, X., Tang, J. and Mao, Y. (2022) Incidence and Risk Factors of Drug-induced Liver Injury. *Liver International*, **42**, 1999-2014. <https://doi.org/10.1111/liv.15262>
- [11] Katarey, D. and Verma, S. (2016) Drug-Induced Liver Injury. *Clinical Medicine*, **16**, s104-s109.

- <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-6-s104>
- [12] Norman, B.H. (2020) Drug Induced Liver Injury (DILI). Mechanisms and Medicinal Chemistry Avoidance/Mitigation Strategies. *Journal of Medicinal Chemistry*, **63**, 11397-11419. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00524>
- [13] Garcia-Cortes, M., Robles-Diaz, M., Stephens, C., Ortega-Alonso, A., Lucena, M.I. and Andrade, R.J. (2020) Drug Induced Liver Injury: An Update. *Archives of Toxicology*, **94**, 3381-3407. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02885-1>
- [14] Kolaric, T.O., Nincevic, V., Kuna, L., Duspara, K., Bojanic, K., Vukadin, S., *et al.* (2021) Drug-Induced Fatty Liver Disease: Pathogenesis and Treatment. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, **9**, 731-737. <https://doi.org/10.14218/jcth.2020.00091>
- [15] Floreani, A., Bizzaro, D., Shalaby, S., Taliani, G. and Burra, P. (2023) Sex Disparity and Drug-Induced Liver Injury. *Digestive and Liver Disease*, **55**, 21-28. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2022.06.025>
- [16] Liu, W., Zeng, X., Liu, Y., Liu, J., Li, C., Chen, L., *et al.* (2021) The Immunological Mechanisms and Immune-Based Biomarkers of Drug-Induced Liver Injury. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 723940. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.723940>
- [17] Stern, S., Wang, H. and Sadrich, N. (2023) Microphysiological Models for Mechanistic-Based Prediction of Idiosyncratic DILI. *Cells*, **12**, Article 1476.
- [18] Guo, K. and van den Beucken, T. (2024) Advances in Drug-Induced Liver Injury Research: *In Vitro* Models, Mechanisms, Omics and Gene Modulation Techniques. *Cell & Bioscience*, **14**, Article No. 134. <https://doi.org/10.1186/s13578-024-01317-2>
- [19] Andrade, R.J., Chalasani, N., Björnsson, E.S., Suzuki, A., Kullak-Ublick, G.A., Watkins, P.B., *et al.* (2019) Drug-Induced Liver Injury. *Nature Reviews Disease Primers*, **5**, Article No. 58. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0105-0>
- [20] Li, M., Luo, Q., Tao, Y., Sun, X. and Liu, C. (2022) Pharmacotherapies for Drug-Induced Liver Injury: A Current Literature Review. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 806249. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.806249>
- [21] Fontana, R.J., Björnsson, E.S., Reddy, R. and Andrade, R.J. (2023) The Evolving Profile of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **21**, 2088-2099. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.12.040>
- [22] Björnsson, E.S. (2021) Clinical Management of Patients with Drug-Induced Liver Injury (DILI). *United European Gastroenterology Journal*, **9**, 781-786. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12113>
- [23] Adam, R., Karam, V., Cailliez, V., O Grady, J.G., Mirza, D., Cherqui, D., *et al.* (2018) 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR)—50-Year Evolution of Liver Transplantation. *Transplant International*, **31**, 1293-1317. <https://doi.org/10.1111/tri.13358>