

人乳头瘤病毒疫苗引起的水痘 - 带状疱疹 脑炎1例

曹 婵¹, 肖 婷¹, 张又文¹, 张一萌¹, 师 强^{2*}

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²延安大学附属医院神经内科, 陕西 延安

收稿日期: 2025年4月8日; 录用日期: 2025年5月2日; 发布日期: 2025年5月12日

摘 要

本文主要介绍一位免疫功能正常, 既往无水痘、带状疱疹病史的青年女性在接种人乳头瘤病毒(Human Papillomavirus, HPV)疫苗后发生水痘 - 带状疱疹病毒(Varicella-zoster virus, VZV)脑炎, 脑脊液基因测序检出VZV, 主要临床症状为头痛, 在接受静脉滴注更昔洛韦治疗后症状完全缓解的患者。

关键词

HPV疫苗, 不良反应, 水痘 - 带状疱疹病毒, 脑炎

A Report of Varicella-Zoster Encephalitis Caused by Human Papillomavirus

Chan Cao¹, Ting Xiao¹, Youwen Zhang¹, Yimeng Zhang¹, Qiang Shi^{2*}

¹School of Medicine, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Neurology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Apr. 8th, 2025; accepted: May 2nd, 2025; published: May 12th, 2025

Abstract

This article focused on a young woman with normal immunocompetence and no previous history of varicella or herpes zoster who suffered varicella-zoster virus (VZV) encephalitis after human papillomavirus (HPV) vaccination, and VZV was detected by cerebrospinal fluid gene sequencing. The main clinical symptom was headache, which resolved completely after treatment with intravenous ganciclovir.

*通讯作者。

文章引用: 曹婵, 肖婷, 张又文, 张一萌, 师强. 人乳头瘤病毒疫苗引起的水痘-带状疱疹脑炎 1 例[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 359-362. DOI: 10.12677/acm.2025.1551379

Keywords

Human Papillomavirus Vaccination, Adverse Reaction, Varicella-Zoster Virus, Encephalitis

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/>



Open Access

1. 病例介绍

我科接诊了一位 32 岁的青年女性,其既往有双颞及前额部头痛病史,口服止痛药及休息后头痛可缓解。本次患者于 2023 年 9 月 22 日接种第三针 2 价 HPV 疫苗(大肠杆菌),接种疫苗 5 日后(9 月 27 日)患者再次出现头痛,头痛部位基本同前,疼痛程度较前严重,再次口服止痛药,头痛仅可部分得到控制,头痛严重时伴恶心、呕吐,同时感右侧臀部疼痛,但未见臀部皮肤皮疹。查体:皮肤未见疱疹,高级神经功能正常,四肢肌力和肌张力正常,脑膜刺激征阴性。脑脊液检查提示:白细胞计数: $0.698 \times 10^9/L$,总蛋白: 1719 mg/L,葡萄糖: 2.29 mmol/L。中枢神经系统多种病原体靶向测序(西安金域医学检验所)检出 VZV,均一化序列数 382,未检出其他病原体。颅脑 MRI 未见明显异常,胸部 CT 未见感染征象。入院后对患者采取静脉滴注更昔洛韦抗病毒治疗,于 3 天后臀部疼痛消失,9 天后头痛症状完全缓解。10 月 16 日复查腰穿,脑脊液结果提示:白细胞计数 $0.385 \times 10^9/L$,总蛋白 529 mg/L,葡萄糖 2.86 mmol/L。继续口服伐昔洛韦 2 周,于 11 月 3 日复诊,患者再无头痛发生。

2. 讨论

HPV 疫苗由大肠杆菌表达的重组人乳头瘤病毒 16 和 18 型的 L1 结构蛋白经纯化、重组装成病毒样颗粒,加入铝佐剂制成。该疫苗不含病毒 DNA,无感染性,通过诱导机体产生中和抗体,来预防 HPV 感染。铝佐剂增强免疫应答的辅助成分,通过刺激局部炎症反应提升抗体水平。

VZV 是一种嗜神经病毒,是引起水痘和带状疱疹的共同病原体,在初次感染后持续存在于脊髓背根神经节和三叉神经节的神经细胞中,可被内部或外部因素触发而重新激活[1] [2]。此前有不少关于接种 COVID-19 疫苗引起带状疱疹或 VZV 脑炎的相关报道,但目前尚无接种 HPV 疫苗继发 VZV 感染的个案报道。

头痛为 HPV 接种后常见不良反应之一[3],但目前尚未有研究阐明其机制。该患者在初次和第二次接种 HPV 疫苗时均未出现明显不良反应,但在接种第三次疫苗后出现了头痛、右侧臀部疼痛,结果证实为 VZV 感染所致脑炎,而臀部疼痛可能为 VZV 引起的神经根性疼痛[4]。VZV 再激活是 HPV 疫苗接种的不良事件还是偶然性事件还无法判断。VZV 再激活可发生于婴幼儿到老年的各个阶段[5]-[7],不再仅局限于免疫功能低下或年龄较大的人群中,由于 VZV 疫苗接种的普遍,血清学抗体不再具有特异性,使得由 VZV 疫苗导致的再激活的诊断变得相对困难[6]。因此,我们可能很难确定接种 HPV 疫苗与 VZV 再激活之间的关系。然而,一项针对接种 COVID-19 疫苗的观察性研究的 meta 分析结果提示:接种 COVID-19 疫苗后 VZV 再激活率为 14/1000 人次[1],而另一项研究发现与未接种 COVID-19 疫苗队列相比,接种 COVID-19 疫苗后的 VZV 再激活率更高[8]。关于 VZV 再激活的分子机制还不清楚,Fathy 等人认为可能与疫苗接种反应导致免疫系统衰竭有关[9]。这也为接种 HPV 疫苗后 VZV 再激活提供了可能的理论依据,因为第三剂疫苗通常会产生更强的免疫应答反应,可能导致 CD8⁺ T 细胞暂时丧失对 VZV 的控制能力[10]。铝佐剂在接种早期会通过多种途径诱发机体产生短期炎症,符合 5 天内 VZV 再激活,提示可

能会通过短暂削弱 VZV 特异性 CD8⁺ T 细胞功能, 及通过促炎细胞因子干扰血-脑屏障来诱发 VZV 再激活[11][12]。

本文旨在提醒在接种 HPV 疫苗后头痛的患者, 需考虑病毒性脑炎的可能, 避免延误治疗。从 HPV 疫苗进入大规模人群接种后, 总体安全性较高, 但仍有持续的不良反应个案报道的发生[13], 需要进行更深层次的研究来阐明。针对可疑患者, 特异性检测抗 IgG 和抗 IgM 来判断患者感染状态, 但对于中枢神经系统 VZV 再激活未伴有皮疹的患者诊断相对困难, 最有价值的检测是脑脊液中的 VZV DNA 和抗 VZV IgG [14], 近年来也有研究采取唾液 VZV DNA 对非典型性水痘-带状疱疹进行诊断[15]。

HPV 疫苗被认为是对个人和人群安全且非常有益的干预措施。虽然接种 HPV 疫苗后可能会发生轻微不良反应, 但严重不良事件的发生极为罕见。单一的病例报告不足以对 HPV 的安全性产生怀疑。目前并没有实质性证据支持接种 HPV 疫苗与 VZV 再激活之间存在明确的联系, 我们认为持续监测和进一步研究是有必要的。

伦理申明

本文严格遵守伦理准则, 尊重和保护患者隐私和权益, 已取得患者的知情同意。

利益冲突

所有作者均声明不存在利益冲突。

声明

该病例报道已获得病人的知情同意(注: 1. 为避免不必要的纠纷, 本文未披露具体疫苗厂家; 2. 该患者未进行 VZV 特异性抗体检测, 原因为临床治疗中未需要该项结果及疫苗接种和普遍感染使抗体不具有特异性)。

参考文献

- [1] Shafiee, A., Amini, M.J., Arabzadeh Bahri, R., Jafarabady, K., Salehi, S.A., Hajishah, H., *et al.* (2023) Herpesviruses Reactivation Following COVID-19 Vaccination: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Medical Research*, **28**, Article No. 278. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01238-9>
- [2] Aaron, S., Shawn, K., Michael, M., *et al.* (2017) Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia: Prevention and Management. *American Family Physician*, **96**, 656-663.
- [3] Ward, D., Thorsen, N.M., Frisch, M., Valentiner-Branth, P., Mølbak, K. and Hviid, A. (2019) A Cluster Analysis of Serious Adverse Event Reports after Human Papillomavirus (HPV) Vaccination in Danish Girls and Young Women, September 2009 to August 2017. *Eurosurveillance*, **24**, Article ID: 1800380. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es.2019.24.19.1800380>
- [4] 张馨月, 许颢. 水痘带状疱疹病毒再激活的多样化神经系统临床表现[J]. 西南军医, 2015, 17(2): 206-208.
- [5] Altukhaim, F., Mutlaq, M., Alghamdi, M. and Hakami, S. (2023) Reactivation of Herpes Zoster after Recombinant Vaccine (Shingrix): A Case Report. *Cureus*, **15**, e34431. <https://doi.org/10.7759/cureus.34431>
- [6] Bierbaum, S., Fischer, V., Briedigkeit, L., Werner, C., Hengel, H. and Huzly, D. (2023) Meningitis without Rash after Reactivation of Varicella Vaccine Strain in a 12-Year-Old Immunocompetent Boy. *Vaccines*, **11**, Article No. 309. <https://doi.org/10.3390/vaccines11020309>
- [7] 陈杨, 蒲勋, 肖智, 等. 带状疱疹及带状疱疹后神经痛病人受累神经分布特点[J]. 中国疼痛医学杂志, 2022, 28(4): 295-298.
- [8] Hertel, M., Heiland, M., Nahles, S., von Laffert, M., Mura, C., Bourne, P.E., *et al.* (2022) Real-World Evidence from over One Million Covid-19 Vaccinations Is Consistent with Reactivation of the Varicella-Zoster Virus. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **36**, 1342-1348. <https://doi.org/10.1111/jdv.18184>
- [9] Fathy, R.A., McMahon, D.E., Lee, C., Chamberlin, G.C., Rosenbach, M., Lipoff, J.B., *et al.* (2021) Varicella-Zoster and Herpes Simplex Virus Reactivation Post-Covid-19 Vaccination: A Review of 40 Cases in an International Dermatology

- Registry. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **36**, e6-e9.
<https://doi.org/10.1111/jdv.17646>
- [10] Psychogiou, M., Samarkos, M., Mikos, N. and Hatzakis, A. (2021) Reactivation of Varicella Zoster Virus after Vaccination for SARS-CoV-2. *Vaccines*, **9**, Article No. 572. <https://doi.org/10.3390/vaccines9060572>
- [11] Güven, E., Duus, K., Laursen, I., Højrup, P. and Houen, G. (2013) Aluminum Hydroxide Adjuvant Differentially Activates the Three Complement Pathways with Major Involvement of the Alternative Pathway. *PLOS ONE*, **8**, e74445.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074445>
- [12] McKee, A.S., Munks, M.W., MacLeod, M.K.L., Fleenor, C.J., Van Rooijen, N., Kappler, J.W., *et al.* (2009) Alum Induces Innate Immune Responses through Macrophage and Mast Cell Sensors, but These Sensors Are Not Required for Alum to Act as an Adjuvant for Specific Immunity. *The Journal of Immunology*, **183**, 4403-4414.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.0900164>
- [13] 韩珊珊, 黄凯凯, 甄庆育, 等. HPV 疫苗引起的多形红斑 1 例国内首报[J]. 中国皮肤性病杂志, 2021, 35(9): 1024-1026, 1063.
- [14] 中国医师协会皮肤科医师分会带状疱疹专家共识工作组, 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心, 李若瑜. 中国带状疱疹诊疗专家共识(2022 版) [J]. 中华皮肤科杂志, 2022, 55(12): 1033-1040.
- [15] Lee, K.-H., Choi, S., Kwon, J.-S., *et al.* (2021) Varicella Zoster Virus (VZV)-Specific Immunity and Subclinical VZV Reactivation in Patients with Autoimmune Diseases. *The Korean Journal of Internal Medicine*, **36**, 992-1000.