

肌注维生素 K₁ 致湿疹型皮肤反应及文献回顾

甘美婵, 秦秀英, 阮炎鹏, 甄乐锋 (江门市人民医院, 江门 529000)

摘要 目的: 总结维生素K₁注射液肌肉注射后引起皮肤反应的临床特征及治疗方法。方法: 对1例产妇肌注维生素K₁致湿疹型皮肤反应进行报道, 并对相关文献报道的情况进行回顾性汇总分析。结果: 维生素K₁注射液导致的皮肤反应为非IgE介导的IV型过敏反应, 主要由增溶剂聚山梨酯80所引起, 抗过敏治疗效果不显著。结论: 应严格掌握用药的适应证, 加强用药监测, 提高用药警惕性, 保障患者用药安全。

关键词: 维生素 K₁; 肌肉注射; 过敏反应

中图分类号: R758.25 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2018)10-1449-04
doi:10.16153/j.1002-7777.2018.10.023

Eczematous Skin Reaction Caused by Intramuscular Injection of Vitamin K₁ and Literature Review

Gan Meichan, Qin Xiuying, Ruan Yanpeng, Zhen Lefeng (The People's Hospital of Jiangmen, Jiangmen 529000, China)

Abstract Objective: To summarize the clinical characteristics and the treatment of skin reaction caused by intramuscular injection of vitamin K₁. **Methods:** A puerperal case of eczematous skin reaction caused by intramuscular injection of vitamin K₁ was reported and the relevant literature was retrospectively analyzed. **Results:** The skin reaction caused by intramuscular injection of vitamin K₁ was non-IgE-mediated type IV anaphylactic reaction, which was incurred by the solubilizer Polysorbate 80. Therefore, the effect of anti-anaphylactic treatment was not significant. **Conclusion:** The physicians should strictly control indications of the drug use, strengthen the monitoring of medication, increase the vigilance of medication and ensure patients the medication safety.

Keywords: vitamin K₁; intramuscular injection; anaphylactic reaction

维生素K是肝脏合成凝血酶原(凝血因子II)和其他凝血因子(凝血因子VII、IX、X以及蛋白C、蛋白S), 以及蛋白发挥作用必需的辅助因子^[1]。维生素K₁是一种脂溶性维生素; 目前, 维生素K₁剂型有注射液和片剂两种。临床常用的是维生素K₁注射液, 主要用于维生素K缺乏引起II、VII、IX、X凝血因子合成障碍或异常而致的出血, 香豆素类、水杨酸钠等所致的低凝血酶原血症和新生儿出血, 以及长期应用广谱抗生素所致的体内

维生素K缺乏^[2]。

维生素K₁注射液临床应用较广泛, 有关其引起的不良反应有不少报道。早在2011年, 国家食品药品监督管理局(CFDA)通报称“警惕维生素K₁注射液的严重过敏反应”, 发生严重不良反应病例的用药途径主要为静脉给药(占95.3%)^[3]; 现临床使用的维生素K₁注射液说明书已增加了黑框警告。据文献报道, 维生素K₁经静脉途径给药的不良反应发生率为1.9%, 多为静脉用药后引起的全身

反应^[4]。但该药引起的皮肤反应在国内少有报道，特别是对其机理及治疗未尽详细。本文通过报道一例产妇肌注维生素K₁注射液后引起皮肤反应的成功治疗，并对相关文献的报道进行回顾性分析。

1 病例资料

患者，女，30岁，4月19–28日在外院产科住院，4月20日上午行子宫下段剖宫产术。患者入院前有轻度妊娠期肝内胆汁淤积症、乙肝病毒携带、脂肪肝病史，既往无药物过敏史。4月19–21日分别在其两侧臀部予肌肉注射维生素K₁ 10 mg qd（共3针），4月20日予静脉滴注缩宫素一次，4月20–22日分别在其两侧臀部肌注缩宫素10单位 bid（共5针）。4月20日中午，患者主诉臀部皮肤有瘙痒感（肌注缩宫素前），医师查看其臀部皮肤干洁，考虑为过敏反应（具体未确定），予肌注异丙嗪25 mg一次；次日（4月21日）诉臀部皮肤仍有瘙痒，当天停用维生素K₁，停药后患者诉瘙痒减轻，后面未作其他特殊处理。直至出院，患者未诉其他不适。住院期间总胆汁酸轻度升高（30 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ），其它检查未见异常。出院两天后（4月30日），患者臀部皮肤开始出现红点，约为花生粒大小，并逐渐增多。5月6日，患者自行外涂依沙吡啶后症状稍缓解。5月7日，患者因臀部皮疹就诊当地皮肤科，医嘱予地奈德乳膏与炉甘石洗剂外用，用药后瘙痒感减轻，但次日再次出现瘙痒加重、红点增多，皮疹处有淡黄色澄清的水样液体流出且量较多，患者主诉臀部皮疹痒、痛，表面有突出疙瘩，感觉烦躁，不能仰卧，难以入睡，再次用药未见好转。5月10日到我院门诊就诊时，可见患者右侧臀部约15 cm × 15 cm大小皮损，左侧臀部约20 cm × 20 cm大小皮损，皮肤颜色紫黑色，两侧皮损处中心有5 cm × 6 cm皮肤溃破，大量淡黄色粘稠渗出液，边界清楚，主诉局部红、肿、热、痛、痒；查血常规、肝功能正常。

处理及预后：临床诊断为药物（维生素K₁或缩宫素）引起的皮肤严重变态反应。因先后予抗过敏药（口服氯雷他定，外涂卤米松软膏、氧化锌、达锌油、炉甘石，肌注苯海拉明、维丁胶性钙）等对症治疗无效，5月14日始门诊换药护士尝试予烧伤伤口处理方法治疗，先用碘伏消毒伤口及周围组织，皮肤破损处敷聚维酮碘，周围外涂多磺酸粘多糖（喜辽妥），待涂药处稍干爽后外侧包一层康惠

尔水胶体敷料（透明贴3533）。次日患者皮肤破溃处无渗出、周围皮肤颜色变淡，医嘱予每2~4日换药一次，经处理后病变部位逐渐变小。5月16日停用多磺酸粘多糖，5月26日停用聚维酮碘，改用蓝科肤宁；5月30日受损皮肤基本恢复正常，予加用凡士林润肤露。6月6日病变部位完全恢复（见图1）。

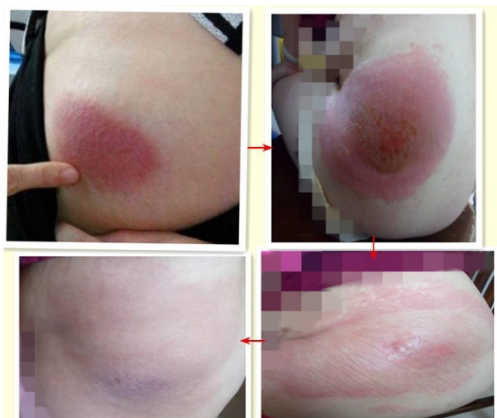


图1 皮肤反应处理的变化

2 讨论

2.1 皮肤病变与药物的相关性分析

此案例中，患者的病变部位同时使用了缩宫素与维生素K₁注射液，经查阅相关资料^[5-7]，归纳两种药物不良反应的类型，结合患者用药时间的先后及临床表现，基本可排除缩宫素导致患者臀部皮肤病变的可能性。根据药品与不良反应之间的关联性判断原则^[8]，患者出现臀部皮肤病变与住院期间维生素K₁注射液的使用符合4项判断条件：药物的使用与不良反应的出现存在合理的时间关系，该反应具有发生的理论和实验基础，停用维生素K₁后皮肤瘙痒的症状有减轻，可以基本排除其它因素造成的可能。因此，本例药物不良反应属于“很可能”的关系。

2.2 维生素K₁注射液致皮肤反应的特点

据文献报道^[9]，维生素K₁注射液导致皮肤反应的发生率较低，目前全世界仅有60余例报道；发病有一定潜伏期，皮疹位于注射处（手臂或臀部），皮疹迁延、难以消退，但皮疹的临床表现与形态各异。根据皮疹的特点，维生素K₁注射液致皮肤反应分三型，即湿疹型、硬斑病样型和发疹性播散性斑疹型；其中湿疹型最为常见，其次为硬斑病样型，

发疹性播散性斑丘疹型（或称“弥散性斑丘疹”）最为少见^[1]。

湿疹型皮肤反应多见于成人，儿童也可发病，平均年龄为37岁（0~64岁），好发于女性（约占90%）。湿疹型皮肤反应多为维生素K₁注射1~2周后在注射部位出现，肌肉注射多见，持续2~4周，数周或数月恢复^[1]；极少个例治疗后2~4月出现硬斑，症状持续数年^[10]。湿疹型皮肤反应临床表现多样，如红斑、软或硬的斑块、荨麻疹、接触性皮炎等，典型皮疹为红色湿疹样斑块，触诊质硬，且局部皮肤温度高，部分病例斑块上可有小水疱；患者主诉自觉瘙痒^[1]。硬皮样病变少见且较迟出现（1~2年或更长），伴或不伴有进展性炎症或湿疹样改变；常见硬皮样病变有四种情况：红斑，红色色素沉着，明显或退化的硬皮病^[11]。发疹性播散性斑丘疹型罕见报道，其与维生素K使用的关系受到质疑^[9]。

维生素K₁注射液发生皮肤反应的病例多为首次用药，个别病例为再次用药才出现^[11]。皮疹程度与用药总量或许无相关性，文献报道的用量少至10 mg，多则3650 mg^[12]。

2.3 维生素K₁注射液致皮肤反应的机制

过去认为肝病为过敏因素之一，患者出现对维生素K的反应可能意味着潜在的肝脏疾病；但后来陆续报道了一部分无肝病史的病例。目前认为维生素K用药需求是造成该药不良反应多的一种假象，由于肝病者用药几率大导致不良反应发生相应增多^[1]。

皮肤试验和不同制剂的临床应用数据显示，维生素K₁本身不会导致过敏，过敏反应是由辅料聚山梨酯80（吐温80）引起的^[1]。聚山梨酯80毒性作用很强，在体内释放组胺，引起强烈的过敏反应，肌肉注射可引起局部红肿和疼痛^[13]。斑贴试验、皮内试验可以帮助诊断，注射前需排除是否有斑块的皮肤病史^[14]。国外报道的病例一般均进行此两项试验，国内报道的病例大多仅进行皮内试验。报道病例的皮内试验结果均为阳性，多数呈典型的迟发性过敏反应，为注射部位迟发性浸润，提示为免疫反应所致；5.5%健康者皮内试验为阳性^[9, 12]。斑贴试验结果大多为阴性，阳性结果见于不良反应发生两个月后^[15]。仅个别病例同时给予辅料及制剂的皮肤试验，结果显示对辅料均为阴性^[16]。个别厂家制剂

因此取消使用聚山梨酯80作为增溶剂，但在我国未有该类制剂上市^[9, 12]。

病理示表皮改变，包括海绵层水肿，伴或不伴表皮内囊泡；真皮血管周围单核细胞浸润、间有嗜酸性细胞^[12]，中性粒细胞浸润罕见，可能发展为血管周围单核细胞浸润的消失^[10]。硬斑病样型可见真皮及皮下组织硬化、上皮结构变薄、皮肤附件减少，胶原蛋白束增多，伴有炎症进展的病理结果随时间有所改变^[14]。目前国内病例未对病变部位开展组织学的研究。

结合文献报道的病理及皮肤试验结果，维生素K₁注射液导致的皮肤反应考虑为迟发过敏反应，与剂量无关。目前认为，该类皮肤反应为非Ig E介导的过敏样反应（anaphylactoid reaction），属于IV型过敏反应，而不是非速发型反应（anaphylaxis）^[9, 17]。西安交大^[6, 9]采用动物模型做了深入的研究，进一步印证了维生素K₁注射液导致的过敏反应是非Ig E介导的炎症因子释放，增溶剂吐温80所引起的可能性最大；动物实验（狗）证据显示辅料吐温80可激活补体，提高组胺的血浆水平。

2.4 维生素K₁注射液致皮肤反应的治疗及愈后

目前，对于维生素K₁注射液致皮肤反应的治疗主要是对症治疗，临床大多予局部和全身使用皮质激素、抗组胺药治疗，但不是十分有效^[16]。有文献报道用他克莫司软膏治疗有效^[7]。药物治疗一般持续2周至半年，甚至更久；有研究认为这些皮肤反应有自愈性^[18]，局部红斑反应可在数周内缓解，但硬皮症会较迟甚至会有残留。本病例使用伤口护理结合药物治疗的方案，加强患处的保湿处理，取得了较好的效果，可作治疗参考。

2.5 维生素K₁注射液的使用注意及建议

2011年国家药品不良反应监测中心病例报告数据库数据显示^[3]，维生素K₁注射液存在一定的安全隐患，临床中的一些不合理使用现象加大了维生素K₁注射液临床使用的风险。临床使用中应严格掌握用药的适应证：仅用于预防和治疗维生素K缺乏引起的出血性疾病。

由于该药的不良反应考虑主要是辅料吐温80的问题，专家建议：需在患者治疗前评估含该成分药物的治疗史情况，有这类药物过敏史或哮喘病史、高龄、β-受体阻断剂用药史的患者，建议严

密监测,可采用不含吐温80成分的维生素K₁口服制剂或注射液;不建议常规预先用激素或抗过敏剂,因有效性未知^[5]。国外注射液采用卵磷脂和胆汁酸作为辅料,这些辅料的过敏未见报道^[2]。

维生素K₁注射液易被酶和氧化剂破坏,对光敏感^[1]。每次使用前应观察针剂的性状,注意避光保存;遇光颜色变深提示已氧化变质,不可使用,否则易发生不良反应。因静脉滴注者过敏性休克发生率可高达肌内注射者的5倍,注意给药速度和途径,尽量采用口服或肌注的给药途径^[19]。

参考文献:

- [1] Sweetman SC. 马丁代尔药物大典[M]. 第37版. 北京: 化学工业出版社, 2013: 1895-1898.
- [2] 国家药典委员会. 中国药典临床用药须知: 化学药和生物制品卷[M]. 2015版. 北京: 中国医药科技出版社, 2017: 484-486.
- [3] 国家食品药品监督管理总局. 药品不良反应信息通报(第43期)[EB/OL]. (2011-12-26) [2017-09-05]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0078/67960.html>.
- [4] 杨国辉, 雷招宝. 维生素K₁注射液致过敏性休克45例分析[J]. 临床合理用药, 2009, 2(18): 47-48.
- [5] Riegert-Johnson DL, Volcheck GW. The Incidence of Anaphylaxis Following Intravenous Phytonadione (Vitamin K₁): A 5-year Retrospective Review[J]. Annals of Allergy Asthma Immunology, 2002, 89(4): 400-406.
- [6] Yan Ni Mi, Na NA Ping, Xue Xiao, et al. The Severe Adverse Reaction to Vitamin K₁ Injection Is Anaphylactoid Reaction but Not Anaphylaxis [J]. PLOS One, 2014, 9(3): 1-10.
- [7] 张江安, 于建斌. 注射维生素K₁致湿疹型皮肤反应一例[J]. 中华皮肤科杂志, 2010, 43(4): 255.
- [8] 卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法(第7号)[EB/OL]. (2004-03-04) [2017-09-05]. <http://www.nhfp.gov.cn/zwgkzt/wsbysj/200804/18336.shtml>.
- [9] Gabrielle Lemlich, Michele Green, Robert P Helps, et al. Cutaneous Reactions to Vitamin K₁ Injections[J]. Journal of The American Academy of Dermatology, 1993, 28(2): 345-347.
- [10] Tatiana Sousa MD, Lindsey Hunter BS, Matthew Pettit DO, et al. Letter: Localized Cutaneous Reaction to Intramuscular Vitamin K In A Patient With Acute Fatty Liver of Pregnancy[J]. Dermatology Online Journal, 2010, 16(12): 16.
- [11] Maria SilVia Guidetti, Colombina Vincenzi, Mauro Papi, et al. Sclerodermatous Skin Reaction After Vitamin K₁ Injections[J]. Contact Dermatitis, 1994, (31): 45-46.
- [12] Deanna a Wong, Susanne Freeman. Cutaneous Allergic Reaction to Intramuscular Vitamin K₁[J]. Australasian Journal of Dermatology, 1999, 40: 147-152.
- [13] 王辉. Vit K₁注射液致过敏性休克1例报告[J]. 吉林医学, 2011, 32(6): 1246-1247.
- [14] Bryan K Pang, Vincent Munro, Steven Kossard. Pseudoscleroderma Secondary to Phytomenadione (Vitamin K₁) Injections: Texier's Disease[J]. Australasian Journal of Dermatology, 1996, 37: 44-47.
- [15] A.M. Gimenez-Amáu, A. Toll, R.M. Pujol. Immediate Cutaneous Hypersensitivity Response to Phytomenadione Induced by Vitamin K₁ In Skin Diagnostic Procedure[J]. Contact Dermatitis, 2005, (52): 284-294.
- [16] Sabine Sommer, S. Mark Wilkinson, Daniel Peckham. Type IV Hypersensitivity to Vitamin K₁[J]. Contact Dermatitis, 2002, 46: 94-96.
- [17] DL Riegert-Johnson, S Kumar, GW Volcheck. A Patient With Anaphylactoid Hypersensitivity to Intravenous Cyclosporine and Subcutaneous Phytonadione (Vitamin K₁) [J]. Bone Marrow Transplant, 2001, 28(12): 1176-1177.
- [18] Balato N, Cuccurullo FM, Patruno C, et al. Adverse Skin Reactions to Vitamin K₁: Report of 2 Cases[J]. Contact Dermatitis, 1998, 38(6): 341-342.
- [19] 郑婕, 江警予. 静脉滴注维生素K₁致过敏性休克死亡[J]. 药物不良反应杂志, 2011, 13(6): 385-386.

(收稿日期 2017年9月11日 编辑 邹宇玲)