

维生素 K₁ 注射液致迟发性皮疹 24 例不良反应分析

刘鑫^a, 张波^a, 梅丹^a, 吴斌^a, 刘玮楠^{b*}

(中国医学科学院 北京协和医院 a. 药剂科; b. 基本外科, 北京 100730)

【摘要】目的: 探讨维生素 K₁ 致迟发性皮疹的临床特征及诊治方案, 为临床安全用药提供参考。**方法:** 回顾分析北京协和医院 2017 年 3 月 24 日至 8 月 23 日使用维生素 K₁ 诱发迟发性皮疹病例并汇总分析国内外报道的不良文献。**结果:** 1 例 62 岁女性患者肌肉注射维生素 K₁ 7 d 后注射部位出现红色斑块伴瘙痒, 后斑块逐步扩大且全身多发风团样皮疹。停药同时药物抗过敏治疗 5 d 后, 临床症状减轻。文献复习共检索到维生素 K₁ 注射液致迟发性皮疹患者 23 例, 年龄 10~64 岁, 男女比例 1:5, 不良反应发生在用药后 2~27 d, 均对症给予抗过敏药物治疗, 或外用抗生素及糖皮质激素。结局 23 例好转, 1 例未痊愈。**结论:** 维生素 K₁ 可引起迟发性过敏反应, 应严格掌握其适应症, 警惕不良反应的发生。

【关键词】 维生素 K₁; 迟发性皮疹; 不良反应; 文献分析

【中图分类号】 R977.26; R969.3

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2018)03-0077-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.03.018

Delayed cutaneous hypersensitivity induced by intramuscular injection of vitamin K₁: pooled analysis of 24 cases

LIU Xin^a, ZHANG Bo^a, MEI Dan^a, WU Bin^a, LIU Wei-nan^{b*}

(a. Department of Pharmacy; b. Department of General Surgical, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

【Abstract】Objective: To investigate clinical features and strategies of diagnosis and treatment of the delayed cutaneous hypersensitivity induced by intramuscular injection of vitamin K₁ and provide references for clinical application. **Methods:** The cases were analyzed as delayed cutaneous hypersensitivity developed after administration of vitamin K₁ from March 24 to August 23, 2017 in Peking Union Medical College hospital, and to summarize the adverse reactions reported worldwide. **Results:** The case of 62 years old female patient who developed red plaque at the site of injection after injection of vitamin K₁ for 7 days, and the plaque gradually expanded and followed by the emergence of systemic rash. The clinical symptoms relieved after the drug withdrawn and anti-allergy treatment of 5 days. In the other 23 patients, aged 10-64 years, and whose gender ratio was 1:5, ADR was occurred in 2-27 days after administration of vitamin K₁. Treatment was symptomatic to give anti-allergic drugs, or topical antibiotics and glucocorticoids. 23 cases improved, 1 case was not cured. **Conclusion:** Vitamin K₁ can cause delayed allergic reactions, though it is not common, strict indications should be carried out.

【Key words】 vitamin K₁; delayed cutaneous hypersensitivity; adverse reaction; literature analysis

维生素 K₁ 临床主要用于缺乏维生素 K 引起的出血性疾病, 如用于阻塞性黄疸、胆萎、慢性腹泻、广泛肠切除所致肠吸收功能不良病人, 早产儿、新生儿低凝血酶原血症, 香豆素类或水杨酸类过量以及其他原因所致凝血酶原过低等引起的出血^[1], 亦可用于预防长期口服广谱抗生素类药物引起的维生

素 K 缺乏症。此外, 维生素 K₁ 还具有平滑肌解痉作用, 近年来又常用于支气管疾病的解痉平喘及消化道痉挛的治疗。维生素 K₁ 在临床上的使用途径为静脉和肌注, 极少用于口服, 一般很少引起过敏, 故不需要常规皮试^[2]。国外一项研究回顾性分析了 5 年 (1998—2002 年) 的相关数据, 结果显示维生素

[收稿日期] 2017-11-27

[基金项目] 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目 (2017-I2M-1-011)

[作者简介] 刘鑫, 女, 药师; 研究方向: 医院药学; Tel: (010) 69156515; E-mail: twinsyuanxin@126.com

[通讯作者] * 刘玮楠, 女, 主管药师; 研究方向: 外科护理和护理管理; Tel: (010) 69152606; E-mail: liuwn0122@126.com

K₁导致过敏反应的发生率仅为3/10 000^[3]。导致的过敏反应主要表现为全身性的速发型变态反应(面色发红、呼吸困难、胸痛,严重者出现紫绀、意识丧失和低血压)和肌注部位局部皮肤的迟发性变态反应。

本研究通过北京协和医院(以下简称我院)医院信息系统调取2017年3月24日至8月23日经病房药房发出的所有维生素K₁处方,共计1 370例患者。笔者依次查阅患者病例,统计维生素K₁不良反应发生情况。报告1例肌肉注射维生素K₁致迟发性皮疹,随后对全球范围内发生的共计23例相关不良反应报道进行文献复习,以期提高医护人员以及药师在临床治疗过程中对于维生素K₁致该不良反应的临床表现及诊治方案的认知。

1 临床资料

1.1 病历基本信息

患者,女,62岁,因全身皮肤、巩膜黄染18 d入院,入院诊断为梗阻性黄疸。患者于2017年6月6日肌肉注射维生素K₁(10 mg, Bid),6月12日患者双侧臀部注射部位出现椭圆形红色皮疹斑块,后斑块逐步扩大,且后背出现多发风团样皮疹。自觉瘙痒,但不痛。既往史:糖尿病、心绞痛、甲状腺癌根治术后,自诉对青霉素、头孢类抗生素过敏。家族史无特殊。

1.2 入院检查

患者发育正常,营养良好,神志清晰,双下肢按压无水肿,余无殊。体温36.7℃,脉搏50次·min⁻¹,呼吸18次·min⁻¹,血压144/57 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。血常规检查:白细胞计数 $4.22 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,中性粒细胞计数: $2.56 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,血红蛋白103 g·L⁻¹,血小板计数 $255 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。丙氨酸氨基转移酶:198 U·L⁻¹,天门冬氨酸氨基转移酶:125 U·L⁻¹,总胆红素88.2 μmol·L⁻¹,LDL-C 9.04 mmol·L⁻¹,HDL-C 0.37 mmol·L⁻¹,TG 11.87 mmol·L⁻¹,TC 3.35 mmol·L⁻¹。

1.3 诊断与治疗

患者6月6日臀部肌肉注射维生素K₁(10 mg, qd 双侧臀部交替注射),6月12日双侧臀部注射部位可见椭圆形红色皮疹斑块,边界清楚,局部皮温略高,质硬,无压痛,故暂停使用维生素K₁。同一部位未注射其他药物,皮肤科会诊意见考虑为局部注射维生素K₁所致,予糠酸莫米松乳膏(0.1%)局部应用。后臀部皮疹斑块逐步扩大,6月16日患者后

背出现多发风团样皮疹,呈红色浮肿片块,并在红斑、水肿的基础上出现密集粟粒大小的丘疹、丘疱。皮肤科会诊意见:考虑急性荨麻疹,药物过敏可能性大;予依巴斯汀片口服(20 mg, qd),炉甘石洗剂、卤米松/三氯生乳膏外用。6月18日,皮疹较前减轻。6月20日,皮疹较前进一步好转,基本消退。

2 文献汇总与分析

注射维生素K₁致迟发性皮肤反应的国内外文献较少。本文以维生素K₁、过敏、皮疹、cutaneous hypersensitivity以及vitamin K₁为关键词,组合查阅Pubmed、Sciencedirect、中国期刊全文数据库、维普数据库和万方数据库中有关维生素K₁引起过敏性皮疹的文献报道,进行整理、归纳。排除法语报道的病例1例,检索到中国大陆地区文献4篇,英文文献6篇,纳入病例23例,加上笔者报道的1例,共计24例。(病例基本信息见表1)。

2.1 纳入病例基本情况

①年龄:维生素K₁致迟发性皮疹不良反应的年龄跨度较大,患者年龄10~64岁,平均年龄(38.83±13.44)岁。其中,18岁以下1例(4.17%),19~45岁16例(66.67%),46~60岁4例(16.67%),60岁以上3例(12.50%)。②性别:纳入病例中男性4名,女性20名,男女比例1:5。不良反应发生在用药后2~27 d(10.57±6.67) d。病例数有限,从已知信息中分析,维生素K₁引起的过敏反应可发生于各个年龄段,女性患者多于男性。③患者原患疾病:患者原患疾病涉及消化系统9例(37.50%);泌尿系统8例(33.33%);免疫系统2例(8.33%);血液系统1例(4.17%);运动系统1例(4.17%);生殖系统1例(4.17%);心血管系统1例(4.17%);神经系统1例(4.17%)。注射维生素K₁所致皮肤过敏反应多见于肝病者,已报道的与维生素K₁引起的皮肤过敏相关的肝病包括酒精性肝硬化、慢性活动性肝炎、肝癌、先天性肝纤维化、布加综合征以及对乙酰氨基酚引起的药物性肝损伤等^[4]。本文统计的24例患者中,肝功能障碍患者9例,占总病例数的37.5%;肝功能正常患者5例,占总病例数的20.83%;其余患者肝功能状态未详尽描述。

2.2 患者用药情况

除4例患者给药剂量不详外,其余患者给药剂

表1 维生素K₁致迟发性皮肤过敏的报道

序号	年份	年龄	性别	临床诊断	维生素K ₁ 剂量及给药方式	皮疹出现时间(d)	过敏表现	抗过敏治疗时间	结果	肝功能障碍
1 ^[6]	1999	40	女	胆结石	10 mg qd im	5	肌注部位红斑样皮疹伴瘙痒	180 d	痊愈	(+)
2 ^[7]	1995	32	女	盆腔静脉血栓	剂量不详 ic	14	肌注部位红斑样皮疹伴瘙痒	28 d	痊愈	(-)
3 ^[7]	1995	44	女	急性胰腺蛔虫感染	剂量不详 ic	不详	肌注部位红斑样皮疹伴瘙痒	4月余	痊愈	(+)
4 ^[8]	1978	63	男	酒精性肝炎	剂量不详 im	10	肌注部位红斑样皮疹伴瘙痒	32月	未痊愈	(+)
5 ^[4]	1987	26	女	胆管癌	10 mg qid ic	11	肌注部位红斑样皮疹伴瘙痒	不详	痊愈	(+)
6 ^[4]	1987	42	女	原发性胆汁肝硬化	10 mg bid ic	14	肌注部位红斑样皮疹伴瘙痒	不详	痊愈	(+)
7 ^[4]	1987	39	女	白血病、伪膜性肠炎	10 mg qid im	2	肌注部位红斑样皮疹伴瘙痒	不详	痊愈	(+)
8 ^[4]	1987	51	男	肱骨骨折	10 mg qd im	14	肌注部位红斑样皮疹伴瘙痒	不详	痊愈	(+)
9 ^[4]	1987	64	女	风湿性心脏病	10 mg qd im	5	肌注部位红斑样皮疹伴瘙痒	不详	痊愈	(+)
10 ^[4]	1987	32	女	先兆子痫、系统性红斑狼疮	10 mg qd ic	15	肌注部位红斑样皮疹伴瘙痒	不详	痊愈	(-)
11 ^[9]	2004	28	女	IgA 肾病	10 mg qd im	5	肌注部位过敏性皮炎伴瘙痒	不详	痊愈	(-)
12 ^[9]	2004	30	女	肾病综合征	10 mg qd im	2	四肢、躯干多处风团样荨麻疹伴瘙痒	3 d	痊愈	不详
13 ^[9]	2004	38	女	IgA 肾病	10 mg qd im	6	肌注部位红斑样皮疹伴瘙痒	7 d	痊愈	不详
14 ^[10]	2013	48	男	头痛伴听力丧失	10 mg qd im	10	肌注部位红斑样皮疹伴瘙痒	6 d	痊愈	不详
15 ^[11]	2005	25	女	结缔组织病	10 mg qd im	12	局部红斑及高热	8 d	痊愈	不详
16 ^[11]	2005	46	女	隐匿性肾炎	10 mg qd im	17	局部红斑及高热	30 d	痊愈	不详
17 ^[11]	2005	35	女	慢性肾炎	10 mg qd im	7	肌注部位红斑样皮疹伴瘙痒	30 d	痊愈	不详
18 ^[11]	2005	27	女	系统性红斑狼疮、狼疮性肾炎	10 mg qd im	27	肌注部位红斑样皮疹伴瘙痒	30 d	痊愈	不详
19 ^[11]	2005	21	男	肾病综合征	10 mg qd im	24	局部及全身红斑	18 d	痊愈	不详
20 ^[11]	2005	48	女	十二指肠恶性肿瘤	10 mg qd im	18	局部红斑	7 d	痊愈	不详
21 ^[11]	2005	36	女	慢性肾炎	10 mg qd im	3	局部红斑	12 d	痊愈	不详
22 ^[12]	2010	45	女	胆道出血	剂量不详 im	10	局部红斑硬节、伴灼热、瘙痒感	14 d	不详	(-)
23 ^[13]	2010	10	女	肠痉挛	10 mg qd im	5	局部红斑伴瘙痒	26 d	痊愈	(-)
24 [*]	2017	62	女	梗阻性黄疸	10 mg qd im	7	局部红斑伴瘙痒,后全身风团样荨麻疹	5 d	痊愈	(+)

注: (+)表明肝功能异常; (-)表明肝功能正常; *为本例患者

量均为10 mg;给药途径5例为皮下注射,其余为肌肉注射。

2.3 不良反应发生情况及转归

不良反应发生在用药后2~27 d (10.57±6.67) d。起病表现均为注射部位红斑伴瘙痒,少数患者伴全身风团样荨麻疹(病例12^[9]及本病例)。患者均予抗过敏药,或外用抗生素及糖皮质激素。除1例患者(病例4^[8])未痊愈外,其余均痊愈。

3 讨论

查阅我院2017年3月24日至8月23日由病房药房发出的所有维生素K₁处方共计1 370例患者,发现肌肉注射维生素K₁引起迟发性皮疹1例,发生率为0.073%。根据国际医学科学组织委员会对药品不良反应发生率的界定,属于罕见(0.01%

~0.10%,含0.01%)。

本例患者为老年女性,因预防梗阻性黄疸引起的出血于双侧臀部肌肉注射维生素K₁,7d后注射部位可见局部红色斑块,并伴瘙痒。后斑块逐步扩大,伴全身多发风团样皮疹。因同一注射部位未注射其他药物,且考虑皮疹的发生与基础病及其他药物治疗无直接关系,应与维生素K₁相关。

维生素K₁注射液所致的迟发性皮疹与机体、药物、给药方法都有关。发生上述反应的机制目前尚不明确,一般认为与机体免疫相关^[5]。回顾维生素K₁引起的迟发性过敏反应相关24例病例,女性患者明显多于男性,可能是由于维生素K₁性状黏稠,而女性皮下脂肪较多,若肌注部位过浅,则药物残存于脂肪层中,从而引起维生素K₁在体内的

扩散吸收减慢, 最终导致进入组织的 T 细胞与残存的特异性抗原维生素 K₁ 发生免疫反应, 激发局部皮肤过敏反应。迟发性皮疹反应虽不危及生命, 但是严重影响患者的生活质量。维生素 K₁ 肌注引起的局部皮肤反应的治疗应停用维生素 K₁, 可给予外用糖皮质激素或系统性给予抗组胺药, 患者一般预后良好。

临床应用维生素 K₁ 注射液时值得注意。一方面, 用药前应详细询问其过敏史, 对于既往有维生素 K₁ 过敏史的患者用药应慎重, 另一方面, 对有严重肝病的患者应慎用并加强临床的观察。维生素 K₁ 相对其他药物来说, 其过敏反应的发生率不高且程度较轻, 因此并不推荐在使用其的同时常规使用抗组胺药物或者糖皮质激素。预防过敏的关键在于严格掌控其适应证。

【参考文献】

- [1] Dam H, Dyggve H, Larsen H, et al. The relation of vitamin K deficiency to hemorrhagic disease of the newborn [J]. *Adv Pediatr*, 1952(5):129.
- [2] Schwalfenberg G K. Vitamins K₁ and K₂: The Emerging Group of Vitamins Required for Human Health [J]. *Journal of nutrition and metabolism*, 2017 (18):1-6.
- [3] Riegert-Johnson D L, Volcheck G W. The incidence of anaphylaxis following intravenous phytonadione (vitamin K₁): a 5-year retrospective review [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2002, 89(4): 400-406.
- [4] Finkelstein H, Champion M C, Adam J E. Cutaneous hypersensitivity to vitamin K₁ injection [J]. *J Am Acad Dermatol*, 1987, 16(3): 540-545.
- [5] Simons F E. Anaphylaxis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 121 (Suppl.): S402-S407.
- [6] Wong D A, Freeman S. Cutaneous allergic reaction to intramuscular vitamin K₁[J]. *Australas J Dermatol*, 1999, 40(3): 147-152.
- [7] Bruynzeel I, Hebeda C L, Folkers E, et al. Cutaneous hypersensitivity reactions to vitamin K: 2 case reports and a review of the literature [J]. *Contact Dermatitis*, 1995, 32(2): 78-82.
- [8] Robison J W, Odom R B. Delayed cutaneous reaction to phytonadione [J]. *Arch Dermatol*, 1978, 114(12): 1790-1792.
- [9] 付平, 王兴盛, 周莉, 等. 肾活检肌注维生素 K₁ 过敏反应四例报告及文献复习 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2004, 20(Suppl.): S35-S36.
- [10] 唐旭华, 周晖, 章星琪. 维生素 K₁ 肌注引起局部皮肤反应 1 例 [J]. *皮肤性病诊疗学杂志*, 2013, 20(1): 51-52.
- [11] 姜德训, 王会接, 霍延红, 等. 维生素 K₁ 致过敏反应七例报告 [J]. *解放军医药杂志*, 2005, 17(5): 360.
- [12] 万菡, 孙兰, 王翠彦, 等. 维生素 K 引起皮肤不良反应 1 例 [J]. *临床皮肤科杂志*, 2011, 40(9): 582-582.
- [13] 张江安, 于建斌. 注射维生素 K₁ 致湿疹型皮肤反应 1 例 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2010, 43(4): 255-255.