地尔硫䓬致急性泛发性发疹性脓疱病 1 例分析

宋晓莉[1]，杨慧琴[2]，谢悦良[2*]
（1. 三亚中心医院（海南省第三人民医院）药学部，海南三亚 572022；2. 中南大学湘雅三医院药学部，湖南长沙 410013）

摘要：介绍临床药师参与 1 例急性泛发性发疹性脓疱病的诊治过程，通过查阅相关文献和诺氏评估量表法判定很可能由地尔硫䓬引起，并协助诊疗。停用地尔硫䓬后，给予糖皮质激素抗炎、左西替利嗪抗过敏以及局部外用药物等治疗，患者皮疹消退，肾功能逐渐恢复，最终痊愈出院。地尔硫䓬致急性泛发性发疹性脓疱病是一种罕见的皮肤病，早期识别并积极采取治疗措施至关重要。

关键词：地尔硫䓬；急性泛发性发疹性脓疱病；不良反应；诺氏评估量表
中图分类号：R972+.3；R758.2　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2023）01-0073-04
DOI：10.13683/j.wph.2023.01.012

Acute generalized exanthematous pustulosis caused by diltiazem: a case report

SONG Xiaoli[1], YANG Huiqin[2], XIE Yueliang[2*]
（*1. Department of Pharmacy, Sanya Central Hospital（Hainan Third People's Hospital）, Sanya 572022, Hainan Province, China;*
2. Department of Pharmacy, the Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410013, Hunan Province, China）

Key words: diltiazem; acute generalized exanthematous pustulosis; adverse reactions; Naranjo's evaluation scale

地尔硫䓬是一种非选择性的钙离子通道阻断剂，临床被广泛用于心绞痛、轻中度高血压以及心房颤动的治疗，常见不良反应为心动过缓，偶见低血压、眩晕、面部发热和颜面潮红，极少见心悸和皮疹等。急性泛发性发疹性脓疱病（acute generalized exanthematous pustulosis，AGEP）是一种罕见的皮肤病，大部分 AGEP 发病与药物相关，国外报道地尔硫䓬可增加 AGEP 的发生风险[1]。笔者参与 1 例使用地尔硫䓬后出现严重 AGEP 患者的诊治，通过查阅相关文献和诺氏评估量表法判定，该患者的 AGEP 很可能由地尔硫䓬引起。本病例提示使用地尔硫䓬时，临床医师及药师应关注严重皮损的发生，一旦发生 AGEP，建议立即停用可疑致敏药物，并给予对症处理。

收稿日期：2022-06-06
作者简介：宋晓莉，药师，研究方向：临床药学。
通讯作者：谢悦良，副主任药师，研究方向：临床药学。
基金项目：长沙市自然科学基金项目（kq2014268）

1　病例资料

患者男性，72 岁，62 kg，因“全身大面积皮疹伴发热 2 d”于 2022-04-15 入住中南大学湘雅三医院皮肤科。患者 2 d 前首次服用盐酸地尔硫䓬片（浙江亚太药业股份有限公司，A201107）30 mg，3 h 后，出现皮肤变红伴瘙痒感，未予重视继续服药 1 次，皮疹逐渐增多，胸背部、四肢可见大量红斑丘疹及脓疱，以屈侧为著，伴剧烈瘙痒、恶心、心悸、胸闷以及发热（最高体温 38.5 ℃）。立即停药急诊就诊，皮疹进一步加重，同时伴呼吸急促，遂收治入院。既往有心房颤动病史数年，下肢深静脉血栓史半年，脑梗病史 5 年，否认食物和药物过敏史。体格检查：体温 38.5 ℃，脉搏 125 次 / 分，呼吸 28 次 / 分，血压 94/66 mmHg（1 mmHg ＝ 0.133 kPa）。患者神清，躯干、四肢可见多发红斑丘疹，呈暗红色，约粟粒大小，上有脓点，伴融合（图 1A、B），皮温高，压之褪色，分布大致对称。实验室检查显示，白细胞

（white blood cell，WBC）计数 15.33×10^9/L，中性粒细胞百分比 88.5%，嗜酸性粒细胞计数 0.22×10^9/L；降钙素原（procalcitonin，PCT）1.54 ng/ml，C 反应蛋白（C-reactive protein，CRP）85.39 mg/L；总胆红素 23.8 μmol/L，直接胆红素 9.3 μmol/L，谷丙转氨酶 172 U/L，谷草转氨酶 165 U/L；尿素氮 15.2 mmol/L，肌酐 199 μmol/L。电解质、心肌酶学及凝血功能等指标未见异常。

入院诊断：AGEP（药疹可疑）；发热查因（上呼吸道感染可疑，药物热可疑）；心房颤动，心律失常；高血压；下肢深静脉血栓（形成）；肾功能不全。

2 诊疗经过

入科后认为患者发生 AGEP 与地尔硫䓬的使用具有明显时间关联性，根据诺氏评估量表法评分为 8 分，发生 AGEP 与地尔硫䓬的关系为“很可能”，立即给予甲泼尼龙静脉滴注（一日 1 次，每次 60 mg）及氟替卡松乳膏外用（一日 1 次，每次 1 g）抗炎治疗；左西替利嗪片口服（一日 1 次，每次 5 mg）抗过敏治疗；湿润烧伤膏外用（一日 3 次，每次 1 g）促进创面愈合。

入科 D2，患者无发热，全身仍有红斑丘疹、脓疱，未见新发皮疹，心悸、胸闷较前好转。实验室检查显示，PCT 0.91 ng/ml，继续当前治疗。

入科 D5，患者躯干、四肢多发红斑颜色较前变暗，渗出较前减少，可见数个糜烂面。实验室检查显示，WBC 计数 6.68×10^9/L，中性粒细胞百分比 54.5%，嗜酸性粒细胞计数 0.08×10^9/L；PCT 0.12 ng/ml，CRP 5.45 mg/L，总胆红素 21.2 μmol/L，直接胆红素 5.2 μmol/L，谷丙转氨酶 73 U/L，谷草转氨酶 42 U/L；尿素氮 7.2 mmol/L，肌酐 75 μmol/L。予以重组人表皮生长因子喷雾剂外用（一日 2 次，每次 2 ml）促进伤口愈合治疗，甲泼尼龙减量至一日 1 次，每次 40 mg，静脉滴注。

入科 D7，患者全身皮疹较前进一步消退伴脱屑，未见糜烂面和渗出（图 1C、D），实验室检查：WBC 计数 9.3×10^9/L，中性粒细胞百分比 74%，嗜酸性粒细胞计数 0.21×10^9/L；PCT 0.62 ng/ml，CRP 12.23 mg/L；总胆红素 12.2 μmol/L，直接胆红素 4.1 μmol/L，谷丙转氨酶 49 U/L，谷草转氨酶 36 U/L；尿素氮 6.6 mmol/L，肌酐 68.3 μmol/L，病情稳定予以出院。

3 讨论

AGEP 是一种罕见的全身性、无菌性脓疱病，急性起病，病情进展迅速，典型临床表现以皮疹伴瘙痒为主，皮疹始发躯干、四肢近段屈侧，后泛发为全身弥漫性红斑并出现针尖大小的无菌性脓疱。脓

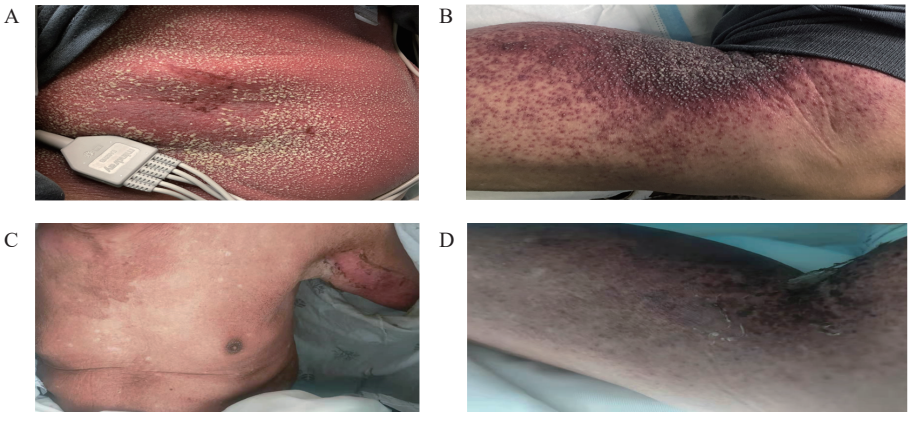


图 1 患者入院 D1 和入院 D7 的皮肤情况

Figure 1 The skin condition of the patient admitted D1 and admitted D7

疱一般持续约 1 周左右，自然消退，继发广泛脱屑[2—3]。文献[4]报道，药物、病毒、细菌及寄生虫等均可诱发 AGEP，93% 的 AGEP 由药物所致，常见于青霉素类、头孢类和万古霉素等抗菌药物。常瑞雪等[5]和沈敏等[6]报道 AGEP 的临床病例分析显示，89.1% 以上 AGEP 发病前有明确的用药史，以克林霉素和 β- 内酰胺类等抗菌药物为主。

AGEP 的发病机制尚未完全明确，通常认为是一种 T 细胞介导的迟发性超敏反应。患者接触致病因子（药物、病毒及细菌等）后，通过抗原递呈细胞，激活特定的 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ T 淋巴细胞分泌白介素、炎症趋化因子和粒细胞 - 巨噬细胞集落刺激因子等，迁移入至表皮内聚集，形成脓疱[7—8]。此外，也有文献[9—10]报道 AGEP 可能与 *IL36RN* 基因突变相关。

AGEP 早期明确诊断、停用可疑药物具有至关重要的作用。急诊收治该患者后，临床医生高度怀疑是药物所致的 AGEP，向药师发来会诊希望明确可疑致敏药物。药师通过查阅相关文献和诺氏评估量表判定，地尔硫䓬与 AGEP 的相关性为“很可能”。基于患者病情危重，建议停用地尔硫䓬，并给予积极的抗炎、抗过敏治疗。一般 AGEP 急性病程可于 15 d 左右自发缓解，系统使用糖皮质激素是否可以缩短病程，目前并无确切的证据支持。药物通过各种途径进入人体后引起皮肤、黏膜的炎症反应，严重者可累及内脏，甚至危及生命，对于重症药疹，多数学者主张及早在采用大剂量糖皮质激素以控制病情，促进皮损愈合，降低病死率。相关指南及研究指出，因糖皮质激素具有广泛的抗炎和免疫抑制作用，地塞米松或甲泼尼龙的冲击治疗可大大降低患者的死亡率，但临床应用时仍应注意其不良反应[5, 11—13]。

本例患者首次服用地尔硫䓬 3 h 后，出现皮肤瘙痒，继续服药后症状加重，出现大量红斑、丘疹及脓疱，伴剧烈瘙痒、恶心、心悸、胸闷及发热症状，同时出现肝肾功能损害，诊断为 AGEP，停用地尔硫䓬，经过抗炎、抗过敏及局部外用药物治疗 7 d 后，皮疹较前明显消退，肝肾功能恢复。地尔硫䓬是一种非选择性的钙离子通道阻断剂，临床被广泛用于高血压和心绞痛的治疗。地尔硫䓬与粒细胞巨噬细胞集落刺激因子和白介素 -4 相关，诱导单核细胞分化成具有许多人树突状细胞特征的细胞，从而诱导 $CD4^+$ T 淋巴细胞产生，增加 AGEP 的发生风险。Sidoroff 等[14]的对照研究结果显示，地尔硫䓬可使 AGEP 的发生风险增加 5 倍。Hotz 等[15]回顾性报道了 58 例 AGEP 患者的临床特点，其中地尔硫䓬所致的 AGEP 共 5 例，均为女性，平均年龄（70.6±14.0）岁，临床表现以全身弥漫性皮疹伴脓疱为主，脓疱疹退后伴脱屑，同时伴中性粒细胞和 CRP 增高，5 例患者均未累及其他脏器系统，预后较好。Alniemi 等[16]报道 1996 年至 2013 年某三级医疗机构中发生的 28 例 AGEP，其中 2 例（8%）由地尔硫䓬所致。然而我国报道的多篇 AGEP 的临床病例分析中可疑药物未提及地尔硫䓬[4—6, 13, 17—27]。该患者首次使用地尔硫䓬 3 h 后即出现 AGEP 的典型表现，全身弥漫性红斑疹、伴瘙痒和脓疱，与国外报道不同之处，该患者伴有肝肾功能损害，属于严重 AGEP，且停药 1 d 后病情仍有所进展。

AGEP 是一种严重的皮肤病，药物是其最常见的诱发因素。临床特点以全身广泛性红斑疹和脓疱，可伴或不伴脏器功能损害，早期识别和停止诱发因素是 AGEP 治疗的最重要措施。本病例提示地尔硫䓬在临床应用过程中应警惕诱发 AGEP，其可在用药后 3 h 或数天出现，因此首次用药应特别注意，早期识别避免发生严重后果。

参考文献：

[1] 郑飞跃, 吴燕. 诺氏(Naranjo's)评估量表在药物不良反应评价中的作用及实例分析[C]. //2011年浙江省医院药学学术研讨会暨年会论文集. 2011: 136-141.

[2] 何永萍, 汪盛. 急性泛发性发疹性脓疱病研究进展[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2018, 32(12): 1464-1468.

[3] Oh DAQ, Yeo YW, Choo KJL, *et al*. Acute generalized exanthematous pustulosis: epidemiology, clinical course, and treatment outcomes of patients treated in an Asian academic

medical center[J]. JAAD Int, 2021, 3: 1-6.
[4] 薛慧, 叶振, 魏吉林, 等. 阿卡波糖胶囊致急性泛发性发疹性脓疱病[J]. 药物不良反应杂志, 2021, 23(3): 152-153.
[5] 常瑞雪, 陆闻生, 胡白, 等. 55例急性泛发性发疹性脓疱病临床分析[J]. 实用皮肤病学杂志, 2017, 10(6): 334-336.
[6] 沈敏, 陈中建, 朱全刚, 等. 25例急性泛发性发疹性脓疱病的临床分析[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(8): 848-856.
[7] Wakelin SH, James MP. Diltiazem-induced acute generalised exanthematous pustulosis[J]. Clin Exp Dermatol, 1995, 20(4): 341-344.
[8] Puglese O, D'Ambrosia A, Campanile D, *et al*. Diltiazem induces regulatory T cells *in vitro* by modulating human dendritic cell maturation[J]. Transpl Int, 2011, 24(4): 409-417.
[9] Meier-Schiesser B, Feldmeyer L, Jankovic D, *et al*. Culprit drugs induce specific IL-36 overexpression in acute generalized exanthematous pustulosis[J]. J Invest Dermatol, 2019, 139(4): 848-858.
[10] Feldmeyer L, Heidemeyer K, Yawalkar N. Acute generalized exanthematous pustulosis: pathogenesis, genetic background, clinical variants and therapy[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(8): 1214.
[11] 中国医师协会皮肤科医师分会自身免疫性疾病亚专业委员会. 糖皮质激素治疗免疫相关性皮肤病专家共识(2018年)[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2018, 12(1): 1-7.
[12] 糖皮质激素急诊应用共识专家组. 糖皮质激素急诊应用专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2020, 29(6): 765-772.
[13] 唐彪, 柯国琳, 吴辰, 等. 急性泛发性发疹性脓疱病60例临床分析[J]. 湘南学院学报(医学版), 2021, 23(1): 52-54.
[14] Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, *et al*. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis(AGEP) – results of a multinational case-control study(EuroSCAR)[J]. Br J Dermatol, 2007, 157(5): 989-996.
[15] Hotz C, Valeyrie-Allanore L, Haddad C, *et al*. Systemic involvement of acute generalized exanthematous pustulosis: a retrospective study on 58 patients[J]. Br J Dermatol, 2013, 169(6): 1223-1232.
[16] Alniemi DT, Wetter DA, Bridges AG, *et al*. Acute generalized exanthematous pustulosis: clinical characteristics, etiologic associations, treatments, and outcomes in a series of 28 patients at Mayo Clinic, 1996—2013[J]. Int J Dermatol, 2017, 56(4): 405-414.
[17] 王芬. 2012至2017年728例住院药疹病例回顾性分析[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2018: 1-95.
[18] 肖风丽, 杨森, 林达, 等. 急性泛发性发疹性脓疱病79例临床分析[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2009, 25(6): 403-406.
[19] 匡竹美, 毛雁. 儿童急性泛发性发疹性脓疱病55例临床分析[J]. 皮肤病与性病, 2013, 35(5): 283-286.
[20] 宋颖劼, 吴原. 急性泛发性发疹性脓疱病23例致敏药物回顾分析[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2010, 24(2): 139.
[21] 瓦庆彪, 路永红, 陈前明, 等. 急性泛发性发疹性脓疱病21例临床分析[J]. 遵义医学院学报, 2009, 32(5): 493-494.
[22] 王倩. 急性泛发性发疹性脓疱病21例临床分析[J]. 实用医院临床杂志, 2011, 8(1): 96-98.
[23] 邱莹. 急性泛发性发疹性脓疱病(AGEP)20例临床分析[J]. 皮肤病与性病, 2004, 26(1): 1-2.
[24] 韩应盛, 刘桂英. 急性发疹性脓疱病15例临床分析[J]. 皮肤病与性病, 2004, 26(1): 2-3.
[25] 江明, 薛梅. 急性泛发性发疹性脓疱病11例[J]. 中华皮肤科杂志, 2004, 37(12): 736.
[26] 霍佳, 张鼎伟, 郭坤, 等. 急性泛发性发疹性脓疱病11例临床回顾性分析[J]. 临床皮肤科杂志, 2019, 48(9): 569-571.
[27] 许庆芳, 洪良庆, 黄怀球, 等. 急性泛发性发疹性脓疱病10例分析[J].中山大学学报(医学科学版), 2006, 27(z2): 116-117.

(编辑：王 佳)