

# 硝苯地平片所致急性泛发性发疹性脓疱病的临床特点

金娜,崔赢,黄瑞

(中国医科大学附属盛京医院,辽宁 沈阳 110004)

**摘要:目的** 总结口服硝苯地平所致急性泛发性发疹性脓疱病的临床特点,为临床及时发现及时处理提供参考。**方法** 回顾性分析 1 例口服硝苯地平致急性泛发性发疹性脓疱病病人,对已有文献报道进行分析,总结口服硝苯地平所致急性泛发性发疹性脓疱病的临床特点。**结果** 硝苯地平所致的急性泛发性发疹性脓疱病,潜伏期 3 d,皮疹可起始于躯干和四肢,水肿性红斑上的非毛囊性小的(直径通常 <5 mm)泛发的无菌性脓疱是其典型的皮损特征。治疗上及时暂停硝苯地平是关键,轻症给予抗过敏药物(氯雷他定片或西替利嗪)和对症退热药,重症应及早应用糖皮质激素,预后较好。**结论** 硝苯地平所致急性泛发性发疹性脓疱病极少见,常不易识别,预后较好。

**关键词:**硝苯地平;急性泛发性发疹性脓疱病

**doi:**10.3969/j.issn.1009-6469.2017.01.041

## Clinical features of acute generalized anhematous pustulosis caused by nifedipine tablets

JIN Na, CUI Ying, HUANG Rui

(Department of Neurology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110004, China)

**Abstract: Objective** To summarize the clinical features of acute generalized anhematous pustulosis caused by taking nifedipine tablets orally, and to further provide a reference for timely diagnosis and treatment. **Methods** We retrospectively analyzed the case of a patient who contracted acute generalized anhematous pustulosis caused by taking nifedipine tablets orally on May 2014. The existing literature was reviewed to summarize the clinical features of acute generalized anhematous pustulosis caused by taking adalat orally. **Results** There were totally two case reports about acute generalized anhematous pustulosis caused by nifedipine tablets and the incubation period was 3 days. The rash started from the trunk and limbs, and the typical skin lesion was small non-follicles (diameter usually <5 mm) generalized aseptic pustules on edema erythema. The key to treatment was to stop taking nifedipine tablets. Antiallergics (loratadine tablets or cetirizine) and antipyretics could be applied to mild patients, while glucocorticoids should be used as soon as possible among severe patients which could achieve better prognosis. **Conclusions** The acute generalized anhematous pustulosis caused by nifedipine tablets is rare, which is difficult to identify, but the prognosis is good.

**Key words:** Nifedipine tablets; Acute generalized anhematous pustulosis

我国 18 岁及以上居民高血压患病率为 18.8%, 估计全国患病人数 1.6 亿多<sup>[1]</sup>。硝苯地平是目前治疗中度高血壓最常用药物之一。硝苯地平常见的不良反应为水肿(9.9%)和头痛(3.9%), 少见的

不良反应可以出现头晕,心动过速,转氨酶升高等。硝苯地平所致的急性泛发性发疹性脓疱病(acute generalized anhematous pustulosis, AGEP)属于罕见不良反应,如果识别和治疗不及时,有可能造成严

[4] 林曙光. 当代心脏病学新进展[M]. 北京:人民军医出版社, 2011:603.

[5] 浦奎,崔向辉. 急性冠脉综合征与抑郁[J]. 心血管康复医学杂志, 2007, 16(2): 201-203.

[6] 吴艳云,石广莲. 黛力新联合心理干预治疗脑卒中后抑郁的疗效观察[J]. 医学理论与实践, 2012, 25(16): 1942-1943, 1961.

[7] 刘琴,李春燕,方岩. 黛力新与多塞平治疗脑卒中后抑郁的对照研究[J]. 中华神经医学杂志, 2015, 14(2): 171-175.

[8] 王丽芳. 黛力新联合心理干预对慢性阻塞性肺疾病抑郁焦虑症状的疗效[J]. 临床医药, 2009, 9(11): 76-77.

[9] 于丽,袁建新,李壬子,等. 黛力新与阿米替林治疗脑卒中后抑郁的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(6): 2306-2307.

[10] 吴艳玲,居锦芳,欧阳卿,等. 黛力新治疗伴焦虑抑郁症重度 COPD 疗效观察[J]. 海南医学, 2016, 27(4): 545-548.

[11] 陆永崇,叶庆红,陈志斌,等. 文拉法辛缓释片与黛力新治疗 COPD 伴焦虑抑郁症病人的疗效观察[J]. 海南医学, 2012, 23(7): 9-11.

[12] 牟景敏,李冬梅,徐凤. 黛力新对经皮冠状动脉介入治疗病人的心理干预的研究[J]. 中国保健营养, 2014, 33(1): 387.

[13] 王融,石纪萍,杜丽萍,等. 曲美他嗪联合黛力新对冠脉旁路移植术后心绞痛伴抑郁病人疗效[J]. 包头医学院学报, 2015, 31(12): 19-21.

(收稿日期:2016-05-19, 修回日期:2016-10-29)

重后果。

## 1 病例资料

病人,男,64岁,以“右上肢麻木1d”为主诉入院。病人2014年4月24日凌晨2点左右,醒后自觉右上肢肘关节以下麻木,并伴有轻微无力,无头痛、头晕,无恶心呕吐,无视物成双,无饮水呛咳。麻木持续不缓解。行头颅CT平扫检查示左侧颞顶部脑出血,约6 mL。急诊室测血压200/100 mmHg,给予“乌拉地尔注射液”静脉泵入降压,2014年4月25日以“脑出血”收入院。既往否认高血压、糖尿病、心脏病病史。否认药物及食物过敏史。入院时查体:病人平车推入,心率:68次/分,血压:180/90 mmHg,呼吸:18次/分。心肺听诊未见异常,腹软,无压痛、反跳痛及肌紧张。神经系统:神清,言语尚流利,双瞳孔等大正圆, $D=3.0\text{ mm}$ ,对光反射灵敏,眼球各方向运动不受限,无眼震,面纹对称,鼻唇沟对称,示齿不偏,伸舌居中,张口下颌不偏,转颈耸肩有力。无肌肉萎缩,左侧肢体肌力V级,右上肢远端肌力V<sup>-</sup>级,右上肢近端肌力V级,四肢肌张力正常。深感觉基本正常,右上肢远段痛觉减退。指鼻及跟膝胫试验稳准。右手轮替差。颈软。入院后检查:心电图:正常心电图,窦性心律每分钟68次。肝功能:谷草转氨酶 $37\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ 。尿便常规、心肌酶谱、肾功能、凝血五项、血常规、血气未见明显异常。治疗方案:低盐低脂饮食,泮托拉唑钠预防应激性消化道损伤,脑苷肌肽营养修复神经,硝苯地平片30 mg每日1次口服控制血压;4月27日病人出现背部及下肢大腿根部出现大片红色皮疹,有痒感,皮温高。测体温无发热,化验血常规:白细胞计数 $10.9\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$ ,中性粒细胞百分比0.794,中性粒细胞计数 $7.25\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$ 。加用青霉素抗炎。急请皮肤科会诊:病人躯干密集粟粒大红色斑疹,部分融合,压之褪色,余同前。初诊:过敏性皮炎,药疹。会诊意见:如无禁忌,氯雷他定片10 mg口服,每天1次,依巴斯汀片10 mg每晚一次口服,复方甘草酸苷胶囊2粒每天3次口服。复方氧化锌搽剂适量,每天2次外用。遵皮肤科意见,暂停营养神经药物脑苷肌肽静点,继续泮托拉唑钠预防应激性消化道损伤和硝苯地平控制血压。4月29日病人体温升高, $38.9\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,病人皮疹遍及整个背部及臀部,请感染科协助诊治,感染科会诊意见:病人现病情不支持麻疹、风疹、猩红热、水痘等传染病所致皮疹,建议继续遵皮肤科会诊意见,必要时可请皮肤科再诊。4月30日请皮肤科再诊,皮肤科初诊:过敏性皮炎,药疹,晶形粟粒疹。建议继续首次会诊

意见,避免病人大量出汗。继续执行皮肤科首次会诊意见。5月1日病人皮疹加重躯干、背部、季肋部、双阴股部红斑基础上见有密集粟粒大脓疱,持续发热,最高 $39.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。请皮肤科再次会诊,皮肤科诊断:(1)急性泛发性发疹性脓疱病,亦称为泛发性脓疱型药疹(急性发疹性脓疱病);(2)疱疹样脓疱病。治疗:(1)建议取皮肤病明确诊断,急检血常规、C反应蛋白(CRP)、血培养除外感染;(2)复方黄柏液100 mL,湿敷,每天2次;(3)建议停用青霉素;(4)在控制感染和血糖的前提下,可给予甲强龙注射液40 mg,每天1次静脉滴注;(5)停用一切可疑致敏药物。执行皮肤科意见,暂停硝苯地平及泮托拉唑钠。经病人及家属同意后留取病理,化验血常规:白细胞计数 $11.9\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$ ,中性粒细胞百分比0.894,中性粒细胞计数 $10.64\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$ 。CRP: $112.0\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 、血细菌培养:未见细菌生长,充分告知激素副作用后,给予甲强龙40 mg静脉滴注。5月6日病人体温消退,皮损大部分消退,轻痒。躯干及四肢近端仍见有红斑、脱屑。脓疱消退,水肿消退,糜烂干涸结痂,同时病理检查结果:疱腔可见浆液及嗜酸细胞,真皮浅层及真表皮交界可见大量嗜酸细胞及淋巴细胞浸润。请皮肤科再诊,诊断:急性泛发性发疹性脓疱病,即泛发性脓疱型药疹,硝苯地平所致可能性大。已应用甲强龙40 mg静脉滴注第6天。诊疗意见:(1)可改用与甲强龙40 mg等量的强的松片,每天早晚分2次口服,每3天减量10 mg(两片);(2)复方甘草酸苷胶囊2粒,每天3次口服;(3)复方氧化锌擦剂100 mL,外用每天2次;(4)迪皿片5 mg,每天1次口服;(5)多喝水,促变应原排泄。随访半个月后皮损逐渐好转。

## 2 讨论

急性泛发性发疹性脓疱病是一种罕见的严重的皮肤损伤,成年人90%以上是由药物引起,以抗生素(如氨基苄类、喹诺酮类、磺胺类)最常见,其他常见的药物有:抗惊厥药、四环素类、解热镇痛药、大环内酯类、抗真菌药等,少数病例可由病毒感染或接触汞剂引起<sup>[2-5]</sup>。目前,AGEP的发病机制尚未完全阐明,有研究表明,AGEP病人的角质形成细胞和药物特异性 $\text{CD4}^+\text{T}$ 淋巴细胞通过分泌IL-8和粒细胞半巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)将中性粒细胞吸引到表皮内聚集,从而引起相应的临床及病理表现<sup>[6-10]</sup>。

综合已往文献,AGEP具有以下临床特点:潜伏期1~21 d,平均5 d<sup>[11]</sup>。抗生素比非抗生素药物引

起皮疹的潜伏期短,前者平均 2.5 d,后者平均 18 d。皮疹多起始于面、颈等部位,也可起始于躯干和四肢的近端,黏膜受累极为罕见,皮疹数小时后就能泛发全身。水肿性红斑上的非毛囊性小的(直径通常 < 5 mm)泛发的无菌性脓疱,可伴有其他皮损如水疱、大疱、紫癜或靶形皮损是 AGEP 的典型皮损特征<sup>[12]</sup>;组织病理学主要表现为:角质下脓疱或表皮内海绵状脓疱形成,真皮浅层水肿,疱腔内主要为中性粒细胞,血管周围有以淋巴细胞、嗜酸粒细胞、组织细胞等为主的炎症浸润,可伴有白细胞碎裂性血管炎变化,管壁纤维蛋白样变性和中性粒细胞浸润。体温一般高于 38 ℃;外周血常规检查:白细胞总数升高,中性粒细胞增高常  $> 7.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ;自然病程一般不超过 15 d。综合以上特点,本例病人诊断硝苯地平所致 AGEP 明确。

AGEP 的治疗,首要原则为停药同时加速不良反应药物的排出。轻症 AGEF,如 Tripathy 等<sup>[13]</sup>所报道的 1 例硝苯地平所致 AGEP 病人,给予抗过敏药物西替利嗪、维生素 C 和对症退热药物即缓解症状。必要时给予中等剂量泼尼松(30 ~ 60 mg · L<sup>-1</sup>),待皮疹消退后逐渐减量以至停药。局部可敷用炉甘石洗剂或外用糖皮质激素霜剂;如有糜烂渗出时,可用 0.1% 洗必泰溶液湿敷。重症 AGEP 病人:治疗上应以防止病情加重、减少并发症及后遗症、缩短病程、降低死亡率为目标。在轻症治疗基础上,及早足量使用糖皮质激素:氢化可的松 300 ~ 400 mg · L<sup>-1</sup> 静脉滴注,或用地塞米松 10 ~ 20 mg · L<sup>-1</sup>,分 2 次静脉滴注。如糖皮质激素足量时,病情应在 3 ~ 5 d 内控制,如仍有新皮疹出现,应进一步加大糖皮质激素用量<sup>[14]</sup>。皮疹颜色转淡,无新发皮疹,体温下降,症状缓解是糖皮质激素减量的指征。预防和治疗感染及并发症是降低死亡率的关键,本例病人属于重症 AGEP,治疗上给予激素治疗,病情缓解较快。

本例病人早期出现过敏性皮疹时,因硝苯地平属于常用药物,且极少引起过敏,开始并未意识到过敏由硝苯地平引起,直到病人出现脓疱时,才意识到可能是大疱性表皮松解型皮炎,查阅说明书后才暂停硝苯地平,去除致敏原;给予大量糖皮质激素,病人病情很快得到控制;由此提醒临床医生,一旦考虑为药物不良反应,应及时暂停所有病人用药,一些常用且安全系数较高的药物往往容易被忽视。

预防和细心观察是避免药物不良反应损伤的关键,医生使用硝苯地平前仔细询问有无硝苯地平过敏史以及过敏的症状和程度,注意“警告性症状”

如原因不明的红斑、丘疹并伴全身皮肤瘙痒症状时都应该想到是否是硝苯地平的不良反应,即使不确定,也应及时停药。

综上所述,硝苯地平所致 AGEP 非常罕见,水肿性红斑上的非毛囊性小的泛发的无菌性脓疱是其典型的临床表现,临床医护人员应及时识别不良反应药物,及早停药,重症病人尽早给予糖皮质激素亦是治疗关键,预后较好。

## 参考文献

- [1] 顾勇,牛建英. 高血压的发病机制及诊疗对策[J]. 中华内科学杂志, 2009, 48(6): 441-442.
- [2] DA CUNHA FILHO RR, BORDIGNON SC, CASSOL M, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis by azithromycin[J]. *Int J Dermatol*, 2015, 54(6): e247-e249.
- [3] TSAI YS, TU ME, WU YH, et al. Hydroxyzine-induced acute generalized pustulosis[J]. *Br J Dermatol*, 2007, 157: 1296-1297.
- [4] 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: 989-996.
- [5] SAISSI EH, BEAU-SALINAS F, JONVILLE-BERA AP, et al. Drugs associated with acute generalized exanthematous pustulosis [J]. *Ann Dermatol Venereol*, 2003, 130: 612-618.
- [6] 刘玉峰, 廖文俊. 疑难皮肤性病学[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2006: 343.
- [7] SCHMID S, KUECHLER PC, BRITSCHGI M, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis: role of cytotoxic T cells in pustule formation [J]. *AM J Pathol*, 2002, 161(6): 2079-2086.
- [8] FERNANDO SL. Acute generalised exanthematous pustulosis [J]. *Australas J Dermatol*, 2012, 53: 87-92.
- [9] ROUJEAU JC, BIOULAC-SAGE P, BOURSEAU C, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases [J]. *Arch Dermatol*, 1991, 127(9): 1333-1338.
- [10] JAMES WD, BERGER TG, MELSTON D. Contact dermatitis and drug eruptions. In: *Andrews' diseases of the Skin - Clinical Dermatology* [M]. 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elsevier Health Science, 2006: 91-138.
- [11] SHEAR NH, KNOWLES SR, SULLIVAN JR, et al. Cutaneous reactions to drugs. In: *Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SL, editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* [M]. 6<sup>th</sup> ed. New York: Mc Graw-Hill, 2003: 1330-1337.
- [12] BREATHNACH SM. Drug reactions. In: *Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. Rooks' Textbook of Dermatology* [M]. 7<sup>th</sup> ed. Massachusetts: Blackwell Science, 2004: 1-180.
- [13] TRIPATHY S, MISHRA M. Nifedipine-induced acute generalized exanthematous pustulosis in a case of acute glomerulonephritis [J]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2009, 75(4): 408-410.
- [14] 李慎秋, 曾招林. 重症药疹的诊断与治疗进展 [J]. *医药导报*, 2008, 12(12): 1427-1430.