

· 验案探析 ·

中医药治疗羟基脲致下肢溃疡 1 例^{*}

王轩宇 阙华发[▲]

摘要 长期口服羟基脲可导致皮肤溃疡,其特点是创面疼痛剧烈且愈合缓慢,西医对该病尚无特异性疗法,中医通过辨证论治、内外合治对该病具有较好的疗效,本文举验案 1 则进行佐证。

关键词 羟基脲;下肢溃疡;中医治疗;个案报道

羟基脲(hydroxyurea, HU)是一种核苷酸还原酶抑制剂,可以周期特异性地抑制细胞的 DNA 合成并促细胞凋亡,临床上主要用于治疗 Philadelphia 染色体阴性的慢性骨髓增生性疾病,如原发性血小板增多症、慢性髓系白血病、骨髓纤维化等^[1]。羟基脲的安全性较高,但长期服用可导致的不良反应包括疲劳、头痛、恶心、呕吐、腹泻、发热等,并可造成皮肤黏膜溃破,而经久不愈的皮肤溃疡有癌变的风险^[2]。

有报道^[3]指出,持续服用羟基脲导致皮肤溃疡的中位时间为 37 个月左右,好发于中老年女性,以小腿中下段、外踝部多见,也可发于胫前、足部、上肢、口腔、面颊等部位,病灶大多边界清,基底部多呈黄色,伴纤维蛋白样坏死,疼痛较剧,疮周皮肤呈红色,并可有白色萎缩。目前溃疡的发病机制并不明确,可能是通过抑制 DNA 合成、阻碍 DNA 修复,降低角质形成细胞活力,从而造成皮肤萎缩;阻碍红细胞 DNA 合成,使患者出现获得性巨幼红细胞增多症,巨幼样变的红细胞难以通过毛细血管,造成局部组织缺氧;还有研究发现,羟基脲对血管内皮和血小板有直接影响,导致溃疡区域的局部纤维蛋白血栓形成和血管炎性病变,加重局部缺血^[4]。本文报道中医药治疗羟基脲致下肢溃疡 1 例,以期临床治疗提供新思路。

1 病案介绍

关某,女,79 岁,因“左小腿溃破 5 月余”于 2020 年 9 月 24 日入院。患者既往有原发性血小板增多症病史 15 年,长期服用羟基脲。2020 年 4 月左小腿前外侧出现一黄豆大小皮肤溃破伴疼痛,外涂百多邦无改

善。2020 年 6 月于外院诊治,予 3% 硼酸湿敷、黏蛋白敷料、复方多粘菌素 B 软膏外用,并口服复方甘草酸苷等治疗 3 月余,创面较前扩大,期间行皮肤深部活检术,病理提示“考虑血管炎改变,羟基脲相关可能”。现症见:左小腿中下段前外侧见一创面(见图 1),大小约 4.5 cm×4.5 cm,色淡,见黄白色腐肉组织附着牢固,创面疼痛剧烈,疮周暗红肿胀,延及外踝,肤温高,触痛(+)。舌暗红,苔黄腻,舌下络脉瘀滞,脉弦。血常规示:红细胞 $2.68 \times 10^{12}/L \downarrow$,血小板 $625 \times 10^9/L \uparrow$ 。脓培养示:铜绿假单胞菌生长。西医诊断:①左下肢溃疡(羟基脲不良反应);②原发性血小板增多症。中医诊断:疔疮,辨为湿热瘀阻证。治法:清热利湿,化瘀通络。处方:①三妙丸合萆薢渗湿汤加减,药用:苍术 12 g,黄柏 9 g,黄芪 30 g,萆薢 15 g,虎杖 15 g,当归 12 g,赤芍 15 g,丹参 15 g,葛根 30 g,僵蚕 6 g,薏苡仁 15 g,败酱草 15 g,忍冬藤 15 g,皂角刺 12 g,失笑散 9 g,制大黄 9 g,蒲公英 30 g,牛膝 12 g,生甘草 6 g。14 剂,日 1 剂。②外用少量五五丹祛腐蚀疮,水蛭粉外掺,红油膏纱布盖贴。续予羟基脲口服。

2020 年 9 月 29 日二诊:腐肉组织较前松动,改五五丹为九一丹,并配合蚕食清创,出院时患者腐肉明显减少,故停用九一丹,后门诊随访规律换药。

2020 年 11 月 24 日三诊:治疗 2 个月后创面较前缩小,脓腐几净(见图 2),细菌培养无菌生长。创面约 3.5 cm×3.0 cm,色红,无明显腐肉组织,疮缘见白色上皮生长,触痛(+)。舌暗红质润,苔薄白,脉弦。辨为气虚血瘀证。治法:益气化瘀,健脾补肾,活血生肌。处方:①补阳还五汤合六君子汤加减,药用:黄芪 30 g,党参 15 g,白术 9 g,茯苓 12 g,薏苡仁 15 g,当归 9 g,赤芍 15 g,丹参 15 g,葛根 30 g,淫羊藿 15 g,熟地黄 12 g,山萸肉 12 g,槲寄生 30 g,桂枝 6 g,苦参 30 g,陈皮 9 g,生山楂 15 g,大枣 9 g,牛膝 15 g,炙甘草 9 g。14 剂。②外用水蛭粉、生肌散,白玉膏

^{*}基金项目 国家自然科学基金项目(No.81774317);上海市临床重点专科建设项目(No.shslczdk03801)

[▲]通讯作者 阙华发,男,教授,主任医师,博士研究生导师。研究方向:中医外科的临床及基础研究。E-mail:huafaque@126.com

· 作者单位 上海中医药大学附属龙华医院(上海 200032)

外敷。

2020年12月23日四诊:治疗3个月后,创面明显缩小(见图3),约0.5 cm×0.4 cm,色淡红,无腐肉,疮周肤色稍暗,肤温不高,触痛不显。外用生肌散外掺,白玉膏外敷,换药1个月后,创面愈合(见图4)。随访半年未复发。



图1 初次入院时创面



图2 治疗2个月后创面



图3 治疗3个月后创面



图4 创面愈合

按《诸病源候论》关于药物毒副作用的记载:“凡药物云,有毒及有大毒者,皆能变乱,于人为害,亦能杀人。”本案患者年老,禀赋不耐,药毒内侵,早期损伤脾胃,脾胃运化失司,水湿内生,蕴久化热;中期药毒入血,毒血郁结,经络阻隔,不通则痛,瘀久化热;久病正虚,卫外不固,湿热、瘀热、邪毒搏结于肌肤,发为溃疡。初诊时治以清热利湿,化瘀通络。处方予三妙丸合萆薢渗湿汤加减。方中苍术苦寒香燥,可燥湿健脾,使湿无由生,湿去热无所附;黄柏苦寒,苦以燥湿,寒能清热,且偏走下焦,除足膝之湿热;赤芍、丹参、当归凉血活血;黄芪、皂角刺益气扶正托毒,促毒邪移深就浅;薏苡仁、败酱草利湿排脓;萆薢清热利湿;虎杖、忍冬藤解毒除湿;葛根升阳举陷;失笑散、制大黄活血止痛;蒲公英清热解毒;僵蚕解毒散结止痛;牛膝引药下行;生甘草调和诸药。三诊时湿热毒邪十去八九,然药毒久居,其气必虚,脏腑衰弱,气血生化乏源,创面失于濡养,故经久难愈,治拟益气化瘀,健脾补肾,活血生肌,处方予补阳还五汤合六君子汤加减。方中黄芪味甘、性微温,可健脾益气,气为血之帅,气旺则血行,且补气以生血;当归味甘、辛,性温,取其养血活血,与黄芪合用则益气养血,活血化瘀,补而不留瘀,祛瘀而不伤正;党参、白术、茯苓、赤芍、丹参合用,可益气健脾,养血活血;淫羊藿、熟地黄、山萸肉、槲寄生补肾填精;葛根升阳举陷;薏苡仁健脾利湿;桂枝温阳

通络;大枣补气养血;陈皮、山楂健胃消食以助药力;牛膝引药下行;苦参清残余湿热;炙甘草调和诸药。

“外科之法,最重外治”。外治法是中医外科治疗疾病的核心所在,在疾病的不同阶段采用对应的外治法能显著提高疗效。在祛腐阶段,创面腐肉未脱、脓液不净,《千金要方》载“水蛭治下筛,酒服3克,日二,恶血消即愈”,水蛭破血逐瘀止痛力强,水蛭粉外用可破血逐瘀、疏通经络,恢复局部气血运行,促使毒随脓泄^[5]。丹药乃提脓祛腐拔毒之品,配合油膏厚敷可煨脓祛腐,使局部创面脓液分泌增多,腐肉组织得以软化、溶解、脱落,促使创面基底暴露,再配合蚕食清创清除伪膜及坏死组织。腐肉已祛,则重在生肌,《外科启玄·明疮疡宜贴膏药论》云:“在凡疮毒已平,脓水来少,开烂已定,或少有痒痒,肌肉未生,若不贴其膏药,赤肉无其遮护,风冷难以抵挡,故将太乙膏等贴之则煨脓长肉。”在生肌阶段,创面分泌物少,肉芽组织及上皮组织生长缓慢,故用具有补虚祛瘀生肌之效的生肌散、白玉膏外用以煨脓生肌长肉,加速创面愈合。

2 总结

羟基脲所致皮肤溃疡,创面局部疼痛剧烈且难以愈合,严重影响患者的生活质量,由于病灶存在癌变风险,更需提高警惕。目前认为,若对于原发病治疗有替代方案者,首选停用羟基脲;对于无法停用羟基脲的患者,应减少用量,并加强局部溃疡的预防和治疗^[7]。中医药在辨证论治基础上内外结合治疗慢性难愈性创面疗效显著,为本病的治疗提供了新思路。

参考文献

- [1] 赵倩楠,刘若璇,张舒曼,等.羟基脲引发下肢溃疡的机制研究和进展[J].河南大学学报(医学版),2018,37(1):69-72.
- [2] SIMEONOVSKI V, BRESHKOVSKA H, DUMA S, et al. Hydroxyurea associated cutaneous lesions: a case report[J]. Open access Macedonian journal of medical sciences, 2018, 6(8): 1458-1461.
- [4] ANTONIOLI E, GUGLIEMELLI P, PIERI L, et al. Hydroxyurea-related toxicity in 3,411 patients with Ph⁻negative MPN[J]. American journal of hematology, 2012, 87(5): 552-554.
- [5] TSUCHIYA S, ICHIOKA S, SEKIYA N. Hydroxyurea-induced foot ulcer in a case of essential thrombocythaemia[J]. Journal of Wound Care, 2010, 19(8): 361-364.
- [6] 阙华发.不同中医学流派治疗慢性下肢溃疡特点探微[J].中华中医药杂志, 2020, 35(12): 6381-6384.
- [7] 冒丹丹, 张建中.羟基脲致下肢溃疡一例[J].实用皮肤病学杂志, 2017, 10(2): 125-126.

(收稿日期:2021-12-02)

(本文编辑:蒋艺芬)