

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2018.03.022

· 个案报道 ·

中西医结合治疗 Graves 病合并胫前黏液性水肿 1 例 及文献分析*

牧亚峰¹ 左新河^{2,3,4△} 赵 勇^{3,4} 陈继东^{2,3,4} 向 楠^{2,3,4} 陈如泉^{3,4}

¹湖北中医药大学中医临床学院, 武汉 430061

²湖北中医药大学第一临床学院, 武汉 430061

³湖北省中医院甲状腺疾病诊疗中心, 武汉 430074

⁴湖北省陈氏瘰病学术流派工作室, 武汉 430061

胫前黏液性水肿是甲状腺功能亢进症(简称甲亢)较为罕见的临床表现,属于自身免疫性疾病,其发病机制可能与促甲状腺激素(TSH)受体抗体与局部成纤维细胞表面表达的 TSH 受体结合,协同淋巴细胞分泌的细胞因子激活成纤维细胞,从而分泌大量氨基葡聚糖(特别是透明质酸)并沉积于皮下有关^[1-2]。目前本病的治疗相当困难。笔者跟随导师左新河采用中西医结合治疗 1 例 Graves 病合并重度胫前黏液性水肿患者,取得一定疗效,现报道如下。

1 病例资料

张某,男,64 岁,主诉:颈前肿大伴眼突 2 年半,双下肢水肿 2 年。于 2017 年 5 月 25 日初诊。患者 2 年半前无明显诱因出现颈前肿大,双侧眼球突出,眼胀,伴心慌,怕热,多汗,体重下降,遂至当地医院就诊,诊断为“甲状腺功能亢进症、甲状腺相关性眼病”,予甲巯咪唑片及糖皮质激素冲击治疗。其后在医生指导下调整剂量,现改为甲巯咪唑片 5 mg,1 次/日,并配以左旋甲状腺素片 25 μg,1 次/日。2 年前患者出现双下肢水肿,于当地医院行下肢皮肤病检,诊断为“黏液性水肿”,予口服醋酸泼尼松片(具体不详)治疗,症状稍有缓解,停用醋酸泼尼松片后双下肢水肿较前加重。现诉双眼突,眼胀,双下肢水肿,心慌、乏力,纳眠可,大便干结,夜尿频数,4~5 次/夜。

体格检查,血压:110/70 mmHg,心、肺未闻及明显杂音,甲状腺Ⅱ°肿大,质地软,无压痛,突眼征(+),双手无明显颤抖,双下肢胫前、足背及足踝处可见对称性呈红褐色的凹凸不平大片结节状叠起,质地硬,

皮肤粗厚,皮损融合成数条深沟(如图 1)。舌暗红,少苔,有裂纹,脉弦。

辅助检查,甲状腺功能:FT₃ 3.80 pg/ml, FT₄ 2.13 ng/dl, TSH 0.006 μIU/ml, TGAb 27.90 U/ml, TPOAb>1300.0 U/ml, TRAb 168.70 U/L;肝功能:白蛋白 38.0 g/L, 直接胆红素 4.8 μmol/L;空腹血糖 3.7 mmol/L;超敏 C 反应蛋白 7.9 mg/L;血常规、肾功能、凝血功能、尿常规、粪便常规均正常。甲状腺彩超:甲状腺实质弥漫性病变并右侧叶结节(约 1.5 cm×1.0 cm 混合性团块及 0.5 cm×0.4 cm 中度回声团块),甲状腺腺体内血流信号丰富。

中医诊断:瘰病,水肿病(气阴两虚夹痰瘀互结证)。西医诊断:Graves 病,甲状腺相关性眼病,黏液性水肿。

西医治疗:①低碘饮食,戒烟限酒,保护性用眼,避免过度劳累,避免过度刺激甲状腺,鞋袜宽松,保持足部清洁干燥;②抗甲亢:复方甲亢片(湖北省中医院院内制剂,由黄芪、钩藤、生地等中药及甲巯咪唑组成)1.5 g/次,2 次/日;③免疫治疗:地塞米松 10 mg 加入 250 ml 生理盐水中静脉滴注,1 次/天,共 3 天;甲氨喋呤片 5 mg/次,1 次/日;地塞米松加利多卡因局部呈扇形注射结节处及双侧三阴交穴;皮损处涂抹卤米松乳膏。

中医治疗:以“益气养阴、化痰活血、利水消肿”为法,拟中药内服方:生地 10 g,黄芪 15 g,赤芍 15 g,益母草 30 g,莪术 15 g,川牛膝 20 g,水蛭 6 g,猫爪草 10 g,浙贝 15 g,密蒙花 10 g,鬼箭羽 15 g,泽兰 15 g,蜈蚣 1 条。1 剂/日,水煎煮,早晚分服。

中药熏洗方:丝瓜络 10 g,鸡血藤 15 g,络石藤 20 g,伸筋草 20 g,川牛膝 10 g,芒硝 10 g,细辛 5 g,薄荷 10 g,桃仁 15 g,红花 10 g。1 剂/日,水煎煮,熏洗双

* 国家中医药管理局第一批全国中医学学术流派传承工作室项目(国中医药办人教函[2012]170)

△通信作者,Corresponding author,E-mail:fl1976@163.com

下肢,30 min/次。

5月31日复诊,诉乏力、心慌、眼胀缓解,二便较前有所改善,双下肢足背及足踝可见对称性暗红色结节颜色变淡,质地硬,颜色皮肤粗厚,中药内服方加土鳖虫 10 g,白僵蚕 10 g,桂枝 10 g;中药熏洗方去芒硝,加皂角刺 15 g,石见穿 15 g。

6月9日复诊,患者双下肢足背及足踝皮肤颜色变淡,结节硬度较前变软,停用地塞米松局部注射,加醋酸泼尼松片 20 mg/次,1次/日(每10天递减5 mg,共服40天后停药),中药内服方去密蒙花,加苍术 15 g,山慈菇 10 g;中药熏洗方加三棱 10 g,莪术 10 g。

8月31日复诊:患者双下肢足踝处皮损结节明显缩小,足背水肿厚度减小,皮损结节变软,颜色接近正常皮肤,纳眠可,二便调,舌质暗,苔白,有裂纹,脉弦。自觉下肢黏液性水肿改善明显,复查,甲状腺功能:FT₃ 2.20 pg/ml,FT₄ 0.75 ng/dl,TSH 0.026 IU/ml,TGAb 37.50 U/ml,TPOAb > 1300.0 U/ml,TRAb 408.00 U/L;血常规:中性粒细胞百分比 80.20%,淋巴细胞百分比 13.80%,红细胞 3.54 × 10¹²/L,血红蛋白 126.0 g/L,红细胞压积 39.30%,平均红细胞体积 111.10 fL,平均血红蛋白含量 35.50 pg;肝功能:丙氨酸氨基转移酶 111 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶 46 U/L,碱性磷酸酶 33 U/L,总蛋白 53.8 g/L,白蛋白 34.5 g/L,球蛋白 19.3 g/L;肾功能、电解质、血脂、尿液分析、C反应蛋白、粪便常规均正常。西医治疗:①一般性治疗及抗甲亢同前;②护肝降酶:还原性谷胱甘肽 1.2 g 加入 250 ml 生理盐水中静脉滴注,1次/天,共5天,双环醇片 25 mg/次,3次/日;③免疫治疗:地塞米松 5 mg 加入 250 ml 生理盐水中静脉滴注,1次/天,共5天;甲氨喋呤片 5 mg/次,1次/日;曲安奈德加利多卡因局部呈扇形注射结节处及双侧三阴交穴;皮损处涂抹卤米松乳膏。中医治疗:中药内服方调整为:生地 10 g,黄芪 30 g,猪苓 10 g,猫爪草 10 g,川牛膝 20 g,泽兰 15 g,法半夏 15 g,水蛭 6 g,鬼箭羽 15 g,桂枝 10 g,白僵蚕 10 g,苍术 15 g,山慈菇 10 g,穿山龙 15 g,1剂/日,早晚分服。中药熏洗方调整为:丝瓜络 10 g,鸡血藤 15 g,细辛 5 g,薄荷 10 g,桃仁 15 g,红花 10 g,皂角刺 15 g,石见穿 15 g,三棱 10 g,莪术 10 g,红豆杉 1 袋,1剂/日,水煎煮,熏洗双下肢,30 min/次。

9月5日复诊:患者双下肢及足踝处皮损较前改善,纳眠可,二便调,治疗上西医同前,中医不更方,继续巩固治疗,定期复诊。

11月随访:患者双下肢足踝处皮损结节缩小,双

侧足踝外侧及足背中外侧皮肤基本恢复正常,未见皮损结节,可见少许黑色沉积物,足背中内侧皮肤厚度明显缩小,皮损结节缩小,颜色与正常皮肤接近,皮损所融合成的数条深沟变浅(如图2)。纳眠可,二便调,舌质暗,苔白,有裂纹,脉弦。

2 文献分析

2.1 西医诊治进展

胫前黏液性水肿(PM)与甲亢突眼、杵状指合称为甲亢“三联征”,是甲亢的罕见临床表现^[3]。本病好发于小腿胫前和足背皮肤,也可发生于上肢、肩部及上背部等部位。其典型临床表现为双侧胫前区非凹陷性皮肤增厚伴色素沉着,皮损处逐渐硬化,类似橘皮样或猪皮样改变,个别患者病情加重后可形成“象皮腿”样改变^[4]。

尽管近年来的研究^[5]丰富了PM的治疗手段,但其治疗方法国内外仍无统一标准,常规治疗方法包括戒烟、控制体重、维持甲状腺功能正常、局部使用糖皮质激素等。西医治疗本病多采用局部皮损内注射糖皮质激素或外用糖皮质激素软膏。有学者报道,皮损部位多点注射糖皮质激素疗效较佳^[6]。Senel E等^[7]为改善淋巴水肿症状,建议使用弹力绷带或弹力袜(局部压力为20~30 mmHg)。对于皮损顽固不变者,除局部运用糖皮质激素外,还可静脉使用糖皮质激素治疗。但由于长期使用激素毒副作用较大,一般建议短时间使用。而对于重症PM患者,有文献报道可采用利妥昔单抗消耗B淋巴细胞、血浆置换等方法^[8-9],但由于其临床报道病例数稀少、医疗费用高昂及疗效不确切,目前上述方法尚未得到肯定。尽管有少部分重症PM患者在手术切除病变组织后,症状可持续缓解数月^[10],但由于存在手术瘢痕及皮肤移植创面复发的可能性,故不推荐手术治疗。

2.2 中医诊治进展

PM属于中医学“水肿”、“脚气”等范畴。陈如泉教授^[11]认为本病与外感风湿毒邪、情志内伤、饮食不节、禀赋体质及久病劳倦有关,其病位主要在肝脾肾,病性本虚标实。外感风湿毒邪侵袭下肢经脉,以致经络受阻,气血周流不畅;长期情志不舒,肝气郁结,郁久化火,炼津成痰,痰随气升,致气血运行不畅,痰凝血瘀聚于胫前,故下肢肿胀、皮肤结节,或见紫暗斑块;长期饮食不节,伤及脾胃,脾失运化,酿生痰湿、痰浊,聚于胫骨前,遂感下肢重着、酸胀感;肾为五脏阴阳之本,若先天禀赋不足,或久病劳倦,致使肾阴不足,久之水不涵木,肝肾亏虚,虚火灼津炼液成痰,痰

凝气滞, 血行不畅, 痰瘀交阻。董遵昂等^[12]用中西医结合的方法治疗 1 例以“象皮腿”为典型表现的甲亢合并黏液性水肿患者, 取得良好疗效。其在甲巯咪唑抗甲亢治疗的基础上, 运用温补脾肾、活血化瘀的方法予以患者中药内服并外浸局部患处, 2 月后患者象皮腿消失, 仅遗留踝关节皮肤粗糙, 随访 3 年未复发。杨利荣^[13]分别运用补气养血、健脾补肾和温阳化气、健脾利水的方法治疗 2 例甲亢合并黏液性水肿患者, 随访 3 年均未复发, 取得了满意疗效。

综上, 虽然中医药治疗 PM 的临床报道较少, 但大都认为本病病位在肝脾肾, 关键病机为脾肾气虚兼有血瘀, 治疗当以益气健脾补肾为要, 佐以活血化瘀, 均取得满意疗效。



图 1 治疗前



图 2 治疗后

3 小结

本例患者病程已有 2 年余, 虽一直坚持服用小剂量甲巯咪唑片抗甲亢, 但入院时甲状腺功能未达标, 提示甲亢控制不理想。导师认为甲状腺功能的不稳定会直接影响病情的演变, 不仅表现为甲亢突眼, 也体现在黏液性水肿的进行性发展, 因此在西医治疗上首先应加大抗甲状腺药物剂量并换成副作用较小的复方甲亢片以快速控制其甲亢状态。同时应积极监测肝功能, 及时发现肝功能异常, 并予护肝降酶治疗使其恢复正常。其次, PM 属于自身免疫性疾病, 宜运用糖皮质激素短期静脉滴注、局部皮损结节内多点注射、甲氨蝶呤口服等减轻局部及全身的免疫反应。此外, 本病例治疗的另一特点为辨病与辨证相结合, 灵活运用中药内服及外用、穴位注射等方法治疗 PM。就诊时, 患者病程较长, 病情未控制, 久病及肾, 耗气伤阴, 久病入络, 夹痰夹瘀, 双下肢足背及足踝可见对称性红褐色大片结节状叠起, 质地硬, 皮肤粗厚。舌暗红, 少苔, 有裂纹, 脉弦, 四诊合参, 辨证当属气阴两虚夹痰瘀互结证, 治以益气养阴、化痰活血、利水消肿为法, 方中生地滋养肝肾之阴; 黄芪补脾益气, 利水消肿; 川牛膝补益肝肾、强筋健骨, 兼能载药下行直达病所; 赤芍、益母草、泽兰活血利水, 苦寒兼可清降虚火; 密蒙花清肝明目; 莪术活血化瘀; 鬼箭羽破血通经; 《素问·阴阳应象大论》云“血实者宜决之”, 故以虫类药水蛭活血通络, 蜈蚣散结止痛, 搜风剔络, 二药并用以增活血祛瘀之力; 久病痰瘀互结, 猫爪草解毒消肿, 伍法夏、浙贝以化痰散结; 诸药合用, 攻补兼施, 标本兼顾, 共奏益气养阴、化痰活血、利水消肿之功。熏洗方中丝瓜络祛风通络、活血; 鸡血藤活血补血、舒筋活络; 细辛虽辛温截阴, 但局部运用可取其温通经络之功; 薄荷疏肝行气, 气行则津行; 红豆杉利尿消肿; 桃仁、红花活血祛瘀通经; 皂角刺性温, 善消肿, 其形锐利能直达皮损之处; 石见穿既能活血消瘀, 又能散结消肿; 三棱、莪术破血行气; 诸药共同煎煮后, 熏洗患处, 可使皮损结节变软, 增强其化痰活血, 利水消肿之功。

总之, 胫前黏液性水肿常与甲亢突眼同时发生, 二者免疫学发病机制有共同之处, 都是 Graves 病的治疗难点。国内外常用的皮损内局部注射糖皮质激素及外用糖皮质激素软膏的方法虽具有一定疗效, 但存在毒副作用。回顾本例患者的治疗过程, 我们体会到中医辨证准确, 处方精当, 中西医结合治疗增效减毒, 疗效满意。

综上所述,中西医结合治疗方案在治疗 PM 中具有重要作用,值得尝试并推广。

参 考 文 献

- [1] DAUMERIE C, LUDGATE M, COSTAGLIOLA S, et al. Evidence for thyrotropin receptor immunoreactivity in pretibial connective tissue from patients with thyroid-associated dermatopathy[J]. *Eur J Endocrinol*, 2002, 146(1): 35-38.
- [2] CIANFARANI F, BALDINI E, CAVALLI A, et al. TSH receptor and thyroid-specific gene expression in human skin[J]. *J Invest Dermatol*, 2010, 130(1): 93-101.
- [3] FATOURECHI V. Thyroid dermatopathy and acropachy[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2012, 26(4): 553-565.
- [4] RICE SA, PEDEN NR, MCGLYNN S, et al. Atypical presentation of infiltrative thyroid dermatopathy[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2010, 35(1): 56-58.
- [5] RAPOPORT B, ALSABEH R, AFTERGOOD D, et al. Elephantiasic pretibial myxedema: insight into and a hypothesis regarding the pathogenesis of the extrathyroidal manifestations of Graves' disease[J]. *Thyroid*, 2000, 10(8): 685-692.
- [6] DENG A, SONG D. Multipoint subcutaneous injection of long-acting glucocorticoid as a cure for pretibial myxedema[J]. *Thyroid*, 2011, 21(1): 83-85.
- [7] SENEL E, GÜLEÇ AT. Euthyroid pretibial myxedema and EMO syndrome[J]. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*, 2009, 18(1): 21-23.
- [8] HEYES C, NOLAN R, LEAHY M, et al. Treatment-resistant elephantiasic thyroid dermatopathy responding to rituximab and plasmapheresis[J]. *Australas J Dermatology*, 2012, 53(1): e1-e4.
- [9] 蔡厚明. 应用换血浆法成功地治疗甲亢突眼和胫前粘液性水肿[J]. *国外医学(内科学分册)*, 1980(1): 48-49.
- [10] DERRICK EK, TANNER B, PRICE ML. Successful surgical treatment of severe pretibial myxoedema[J]. *Br J Dermatol*, 1995, 133(2): 317-318.
- [11] 赵勇, 陈如泉. 陈如泉辨治甲亢合并胫前黏液水肿经验[J]. *湖北中医杂志*, 2012, 34(9): 25-26.
- [12] 董遵昂, 谢美玲. 甲亢伴粘液性水肿验案 1 则[J]. *新中医*, 1994(s1): 27.
- [13] 杨利荣. 粘液性水肿治验 2 则[J]. *新中医*, 1995(s1): 16-17.

(收稿日期: 2018-04-29)

欢迎订阅 欢迎投稿