

羟基脲致足部溃疡误诊为糖尿病足一例

张金涛^{1,2}, 邵小娟¹, 霍媛媛¹, 李 亚^{1*}

¹西安医学院第一附属医院内分泌科, 陕西 西安

²西安医学院研工部, 陕西 西安

收稿日期: 2025年8月2日; 录用日期: 2025年8月26日; 发布日期: 2025年9月4日

摘 要

羟基脲致足部溃疡是骨髓增殖性疾病治疗中罕见却易被误诊的药物不良反应, 其与糖尿病足的临床特征重叠常导致诊治延误。本文通过回顾性分析1例特发性血小板增多症患者长期服用羟基脲后出现足部溃疡并被误诊为糖尿病足的临床资料, 结合相关文献探讨其发病机制、误诊原因及鉴别策略。该患者为68岁女性, 2型糖尿病史5年, 特发性血小板增多症病史1年, 规律口服羟基脲(0.5 g 3次/日)联合皮下注射干扰素 $\alpha 2b$ (300万单位2次/周)治疗; 因双足足跟溃疡入院后, 初期基于糖尿病史诊断为糖尿病足, 经多学科会诊及停药后溃疡逐步愈合的动态观察, 最终修正诊断为羟基脲致足部溃疡。本研究提示, 羟基脲相关足部溃疡与糖尿病足在发病机制、临床特征上存在本质差异, 临床需通过全面病史采集、多学科协作评估及治疗反应监测进行精准鉴别, 以减少误诊并优化患者预后。

关键词

羟基脲, 足部溃疡, 糖尿病足, 误诊, 药物不良反应

A Case Report of Hydroxyurea-Induced Foot Ulcer Misdiagnosed as Diabetic Foot

Jintao Zhang^{1,2}, Xiaojuan Shao¹, Yuanyuan Huo¹, Ya Li^{1*}

¹Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Xi'an Medical University Graduate Work Department, Xi'an Shaanxi

Received: Aug. 2nd, 2025; accepted: Aug. 26th, 2025; published: Sep. 4th, 2025

Abstract

Hydroxyurea-induced foot ulceration is a rare but frequently misdiagnosed drug reaction during the treatment of myeloproliferative neoplasms. Its overlapping clinical features with diabetic foot

*通讯作者。

文章引用: 张金涛, 邵小娟, 霍媛媛, 李亚. 羟基脲致足部溃疡误诊为糖尿病足一例[J]. 临床医学进展, 2025, 15(9): 152-158. DOI: 10.12677/acm.2025.1592469

often led to diagnostic and therapeutic delays. This report presents a retrospectively analyzes a case of essential thrombocythemia (ET) in which long-term hydroxyurea therapy resulted in foot ulcers misdiagnosed as diabetic foot. We discuss the pathogenesis, causes of misdiagnosis, and strategies for differentiation based on this case and relevant literature. The patient, a 68-year-old woman with a 5-year history of type 2 diabetes and a 1-year history of ET, was on regular oral hydroxyurea (0.5 g three times daily) combined with subcutaneous interferon- α 2b (3 million units twice weekly). She was admitted with bilateral heel ulcers that led to an initial diagnosis of diabetic foot based on her diabetes history. Subsequent multidisciplinary consultation and the observation of progressive ulcer healing following hydroxyurea discontinuation led to the correct diagnosis of hydroxyurea-induced foot ulceration. This case highlights the intrinsic differences in pathogenesis and clinical presentation between hydroxyurea-associated foot ulcers and diabetic foot. Comprehensive medical history-taking, multidisciplinary assessment, and therapeutic response monitoring are essential for accurate differentiation, reducing misdiagnosis, and optimizing patient outcomes.

Keywords

Hydroxyurea, Foot Ulcers, Diabetic Foot, Misdiagnosis, Adverse Drug Reaction

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病(Diabetes Mellitus, DM)是一种严重的、常见的慢性疾病,其中 2 型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)是最为常见,约占 90%以上[1]。糖尿病足溃疡(Diabetic Foot Ulcer, DFU)是糖尿病的一种严重并发症[2]。其主要病因涉及神经病变、血管功能不全及感染等因素[3]。然而,当患者同时服用其他药物时,药物不良反应导致的足部溃烂易与糖尿病足混淆,增加诊断难度。羟基脲作为一种常用药物,在临床应用中偶有引发皮肤黏膜不良反应的报道,其中包括足部溃烂情况。现报道本院收治 1 例因服用羟基脲治疗血小板增多症导致足部溃疡误诊为糖尿病足的患者,分析其诊疗过程。

2. 病例资料

2.1. 现病史

患者女性,68 岁,主因“发现血糖升高 5 年,右足足跟溃烂 6 月,左足足跟溃烂 3 天”入院。5 年前患者自测血糖升高,无典型“三多一少”症状,未诊治;1 年前因餐后血糖波动于 10~12 mmol/L 就诊外院,确诊“2 型糖尿病”,予二甲双胍、西格列汀降糖治疗,规律饮食运动后血糖控制可。1 年前于外院诊断“特发性血小板增多症”,规律口服羟基脲(0.5 g 3 次/日)联合皮下注射干扰素 α 2b (300 万单位 2 次/周)治疗。6 月前患者右足第四趾骨骨折,外院保守治疗后右足足跟出现皮肤溃烂,未重视,自行换药后愈合;3 月前左足足跟皮肤溃烂,就诊外院调整降糖方案为“盐酸二甲双胍片 0.5 g 口服 2 次/日”,创面换药后愈合,但此后反复破溃。本次因溃疡加重入院,门诊以“2 型糖尿病、糖尿病足”收入内分泌代谢科。自发病以来,患者精神、食欲可,睡眠正常,大便干燥,小便有尿不尽感,近半年体重减轻 10 kg。

2.2. 既往史

1 年前患者于外院诊断“特发性血小板增多症”,规律服用羟基脲(0.5 g 3 次/日)及注射干扰素 α 2b

(300 万单位 2 次/周)治疗；否认高血压、冠心病、脑血管病等病史；无药物、食物过敏史。

2.3. 个人史

患者 13 岁初潮，无痛经，无不规则流血，于 52 岁时停经。无吸烟、饮酒史；20 岁结婚，育有 2 女，子女及配偶健康状况良好。

2.4. 体格检查

体温 36.5℃，脉搏 80 次/min，呼吸 20 次/min，血压 121/67 mmHg，身高 160 cm，体重 61 kg，BMI 23.8 kg/m²。发育良好，营养中等，神志清醒，查体合作。足部专科检查示双下肢无水肿，双侧足背动脉搏动可触及。左足足跟可见 4 cm × 3 cm 创面，污染严重，创面干燥，基底可见黄色纤维样坏死组织，周围皮肤呈黑褐色，无脓性分泌物及臭味；右足足跟可见 2 cm × 1 cm 创面，污染较轻，表现同左足(见图 1)。神经系统检查示右侧足部感觉阈值轻度减退(10 g 单丝试验阳性)，余无异常。

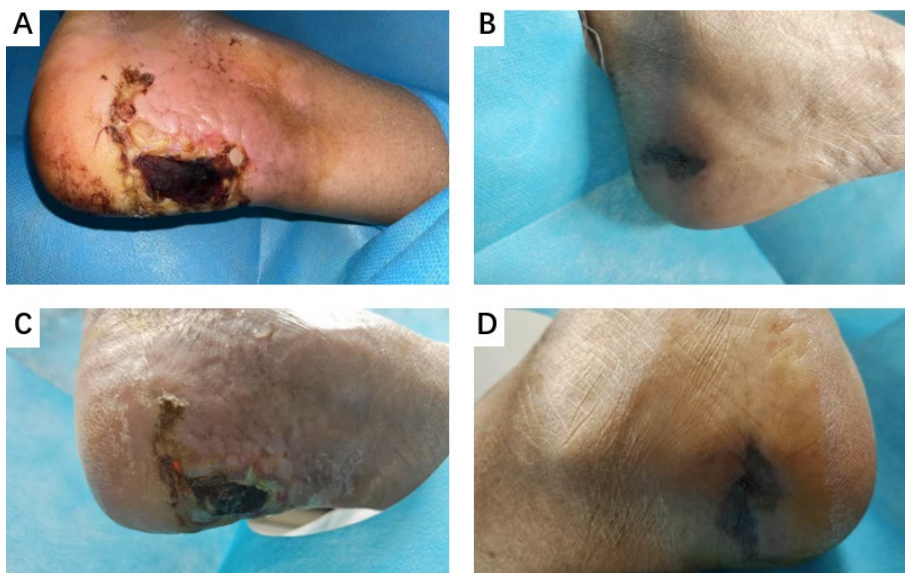


Figure 1. Presentation of the patient's foot ulcers. Baseline appearance of ulcers on the left foot (A) and right foot (B) upon hospital admission. Healing status of left foot (C) and right foot ulcers (D) after 1 week of conventional therapy

图 1. 患者足部溃疡外观。入院时左足(A)、右足(B)溃疡表现；常规治疗 1 周后左足(C)、右足(D)溃疡转归表现

2.5. 辅助检查

随机血糖 6.3 mmol/L，糖化血红蛋白(HbA1c)5.69%。血常规示：白细胞 $4.87 \times 10^9/L$ ，血红蛋白 106 g/L，血小板 $447 \times 10^9/L$ ；C 反应蛋白 < 10.00 mg/L。双足 X 线示双足骨质疏松征象，骨质未见明显异常，周围软组织轻度肿胀。下肢血管超声示双侧髂外、股总、股深等动脉粥样硬化伴斑块形成，未见管腔狭窄/闭塞。踝肱指数(ABI)左侧 0.99、右侧 1.13 (正常范围 0.9~1.3)。1 年前于外院行骨髓穿刺 + 活检示增生性骨髓象，巨核细胞明显增生，基因检测 CALR/MPL/SH2B3 突变阳性，确诊特发性血小板增多症。

2.6. 诊疗经过

入院后初步诊断“2 型糖尿病、2 型糖尿病足(Wagner 2 级 Texas 1A)”，予低盐低脂糖尿病饮食、降糖、改善循环、营养神经及创面清创换药等治疗。治疗 1 周后，溃疡无明显愈合，疼痛持续存在(见图 1)，

且患者血糖控制良好(HbA1c 5.69%), 溃疡无感染征象, 下肢血管无严重缺血表现, 与糖尿病足典型特点不符。

遂请皮肤科、血液科会诊, 结合多学科会诊意见后, 考虑足部溃疡可能与羟基脲不良反应相关; 及时停用羟基脲, 调整血小板增多症治疗方案(换用芦可替尼 10 mg 2 次/日, 监测血常规), 并予卤米松乳膏(2 次/日)、夫西地酸乳膏(1 次/日)外用, 同时继续降糖、护肾、改善循环等治疗。治疗 1 周后, 足部溃疡创面清洁度改善, 渗出减少; 2 周后创面开始缩小, 疼痛减轻; 出院时(治疗 23 天)创面面积明显缩小, 生命体征平稳(见图 2)。出院后定期随访, 3 个月后得知其创面完全愈合(见图 3)。

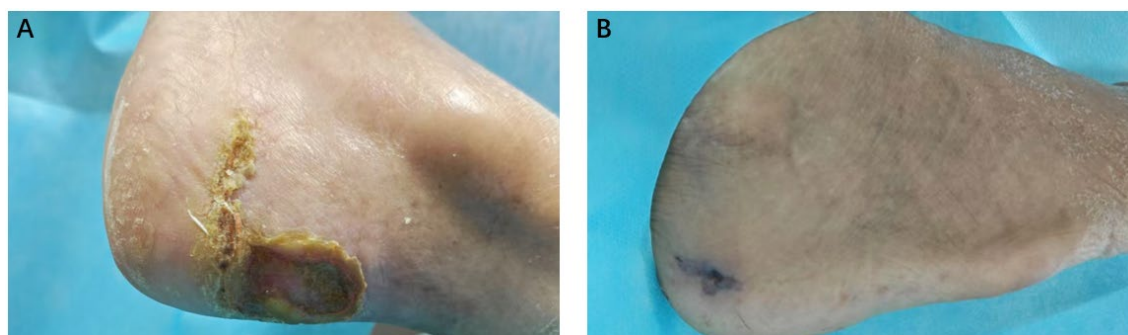


Figure 2. Presentation of foot ulcers upon Hospital discharge following hydroxyurea cessation. (A) Left foot ulcer appearance. (B) Right foot ulcer appearance

图 2. 患者停用羟基脲后出院时足部溃疡表现。(A) 左足溃疡外观; (B) 右足溃疡外观



Figure 3. Healed status of foot ulcers at 3-month follow-up. (A) Left foot appearance post-healing. (B) Right foot appearance post-healing

图 3. 患者 3 个月随访时足部溃疡愈合表现。(A) 左足溃疡愈合后外观; (B) 右足溃疡愈合后外观

3. 讨论

羟基脲作为骨髓增殖性疾病的一线治疗药物, 其皮肤不良反应虽少见, 但足部溃疡作为潜在严重并发症, 因与糖尿病足临床特征存在重叠而极易误诊。本例患者因双足足跟溃疡入院, 初期基于 2 型糖尿病病史被诊断为糖尿病足, 最终经多学科会诊及停药后转归修正为羟基脲致足部溃疡, 此诊断修正过程突显了对此类医源性溃疡保持高度警惕性的重要价值。

羟基脲相关足部溃疡具有显著的特征性表现: 从部位看, 多累及足跟、踝部等易摩擦区域, 与本例双足足跟溃疡的部位特点一致; 从形态学特征看, 溃疡边界清晰, 基底多为黄色纤维样坏死组织, 创面干燥无脓性分泌物, 周围皮肤可呈黑褐色, 与糖尿病足常见的感染性或缺血性创面差异显著[4][5]。剧烈且顽固的疼痛是核心特征, 本例患者溃疡伴剧烈疼痛且常规非甾体类药物难以缓解, 与文献报道的“需

阿片类药物镇痛”特征相符[6]。

其发病机制可能涉及多环节损伤：一是细胞毒性作用，羟基脲通过抑制核糖核苷酸还原酶阻碍 DNA 合成，直接抑制角质形成细胞和成纤维细胞增殖，破坏皮肤修复能力[5]；二是血管损伤，诱导血管内皮细胞凋亡及小血管闭塞，导致局部组织缺血，有研究发现溃疡愈合区域毛细血管显著增生，印证了血管修复在创面愈合中的关键作用[7]；三是血液流变学异常，该药可导致红细胞巨幼变，减慢微循环流速，加重皮肤缺氧[8]。上述机制共同作用，使得易摩擦部位微小损伤难以愈合，最终形成慢性溃疡。

而糖尿病足的诊断核心是“长期高血糖致神经-血管病变基础上的足部溃疡”[9]，与羟基脲致溃疡存在本质区别。糖尿病足患者多有长期血糖控制不佳史($HbA1c > 7.0\%$)，而本例患者血糖控制良好($HbA1c 5.69\%$)，无长期高血糖致血管神经损害的有力证据。糖尿病足好发于足底、趾端等压力负荷较高区域，神经性溃疡多无痛，神经-缺血性溃疡伴静息痛；而羟基脲致溃疡集中于足跟、踝部等易摩擦部位，疼痛剧烈且与缺血无关[4][5]。糖尿病足常伴严重下肢血管狭窄/闭塞(ABI 异常)或重度神经病变，本例患者 ABI 正常，仅右侧足部感觉阈值轻度减退，与溃疡严重程度不匹配。糖尿病足治疗依赖血糖控制、改善循环及抗感染，而羟基脲致溃疡在停用该药后创面可逐步愈合，本例患者停药 23 天后创面明显缩小，随访 3 个月完全愈合，与文献报道的“停药后平均 150 天愈合”规律一致[4]。

除糖尿病足外，本例还需与压疮进行鉴别。患者 6 月前有右足第四趾骨折史，理论上可能因制动或步态异常导致足跟压力负荷增加，诱发压疮。但压疮的核心诱因是“持续性压力或剪切力”，好发于长期卧床、活动受限患者，创面多位于骨突处(如足跟、骶尾部)，初期表现为皮肤红斑，随缺血加重可出现坏死、溃疡，常伴感染及脓性分泌物[10]。而本例患者无长期卧床史，骨折后未出现活动受限，溃疡基底为干燥的黄色纤维样坏死组织，无感染征象，且停用羟基脲后愈合速度远超压疮(压疮愈合平均需 8~12 周，且依赖减压措施[11])，故可排除压疮。此外，还需排除血管炎、血栓闭塞性脉管炎等疾病，但患者无发热、雷诺现象等全身症状，下肢血管超声未见管腔闭塞，炎症指标正常，均不支持上述诊断。通过多维度鉴别，可进一步锁定羟基脲不良反应为核心病因。

本例误诊的核心原因包括：1) 诊断思维局限：糖尿病足在糖尿病患者中发生率较高(4%~10%) [9]，临床易优先考虑常见病，忽略药物不良反应这一罕见病因；2) 药物不良反应认知不足：羟基脲致足部溃疡国内报道较少，医师对其“非典型部位发病、剧烈疼痛、与缺血无关”等特征认识欠缺[12]；3) 病史采集不全面：初期未重点询问特发性血小板增多症病史及羟基脲用药史，遗漏关键诊断线索；4) 多学科协作滞后：糖尿病足与药物性溃疡的鉴别需内分泌科、血液科、皮肤科等多学科参与，本例初期单学科诊疗延误了诊断时机。

为减少误诊，临床需关注：对糖尿病患者足部溃疡，若血糖控制良好、溃疡位于非典型部位(足跟、踝部)且伴剧烈疼痛，需警惕非糖尿病足病因；详细采集用药史，尤其是长期服用羟基脲等可能致皮肤损伤的药物；尽早启动多学科会诊，结合“药物暴露-溃疡发生-停药愈合”的时间关联明确诊断。

羟基脲致足部溃疡的治疗核心是立即停用羟基脲，替代药物可选择阿那格雷、干扰素 α 或芦可替尼等[4][12]。本例患者换用芦可替尼后，联合局部激素(卤米松)及抗生素软膏(夫西地酸)外用，创面逐步愈合，验证了该方案的有效性。此外，疼痛管理需重视，必要时联用阿片类药物；顽固创面可尝试高压氧治疗，通过促进成纤维细胞增殖及血管生成加速愈合[8]。需注意，羟基脲致溃疡愈合后若再次用药，复发率极高[13][14]，故应避免再次使用。本例随访 3 个月未复发，提示严格规避诱因对预后的重要性。

对于此类患者的长期管理，需建立个体化随访机制：1) 复发监测：停药后前 6 个月每 2 周进行皮肤专科检查，重点评估足跟、踝部等易受累部位，此后每 1~3 个月随访 1 次，持续 1 年以上，因文献报道部分患者复发可延迟至停药后 1 年[4][13]；2) 药物毒性预警：定期监测血常规(警惕骨髓抑制)、皮肤黏膜(如口腔溃疡、皮疹)及肢端感觉功能，羟基脲长期使用还可能增加皮肤鳞癌风险，需告知患者避免过度

日晒并定期筛查[15] [16]; 3) 替代药物管理: 使用芦可替尼等替代药物时, 需监测血小板计数及药物不良反应(如贫血、感染), 确保骨髓增殖性疾病控制与皮肤安全的平衡。通过多维度随访, 可早期发现潜在风险, 优化长期预后。

综上, 羟基脲致足部溃疡与糖尿病足在发病机制、临床特征及治疗上存在显著差异。临床医师需突破惯性思维, 通过全面评估病史、用药史及溃疡特征, 结合多学科协作, 实现精准诊断与治疗, 改善患者预后。

声 明

该病例报道已获得病人的知情同意。

基金项目

2025 年陕西省自然科学基金面上项目, 糖尿病足溃疡的遗传学和代谢组学: 寻找新型生物标志物及药物靶点, 2025JC-YBMS-1044。

参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版) [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2021, 41(5): 482-548.
- [2] Sumpio, B.J., Mezghani, I., Wang, E., Li, Z., Valsami, E., Theocharidis, G., *et al.* (2023) Experimental Treatments in Clinical Trials for Diabetic Foot Ulcers: Wound Healers in the Pipeline. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **32**, 95-99. <https://doi.org/10.1080/13543784.2023.2178418>
- [3] Nanda, R., Patel, S., Ghosh, A., KS, A. and Mohapatra, E. (2022) A Study of Apolipoprotein A1(ApoA1) and Interleukin-10(il-10) in Diabetes with Foot Ulcers. *BioMedicine*, **12**, 30-38. <https://doi.org/10.37796/2211-8039.1279>
- [4] Quattrone, F., Dini, V., Barbanera, S., Zerbinati, N. and Romanelli, M. (2013) Cutaneous Ulcers Associated with Hydroxyurea Therapy. *Journal of Tissue Viability*, **22**, 112-121. <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2013.08.002>
- [5] Dissemond, J., Hoefl, D., Knab, J., Franckson, T., Kroger, K. and Goos, M. (2004) Leg Ulcer in a Patient Associated with Hydroxyurea Therapy. *International Journal of Dermatology*, **45**, 158-160. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2004.02450.x>
- [6] Dissemond, J. (2011) Medikamenten. A Rare Cause for Leg Ulcers. *Der Hautarzt*, **62**, 516-523. <https://doi.org/10.1007/s00105-010-2113-6>
- [7] Tsuchiya, S., Ichioka, S. and Sekiya, N. (2010) Hydroxyurea-induced Foot Ulcer in a Case of Essential Thrombocythemia. *Journal of Wound Care*, **19**, 361-364. <https://doi.org/10.12968/jowc.2010.19.8.77715>
- [8] Akinci, B., Yesil, S., Atabey, A. and Ilgezdi, S. (2007) Hydroxyurea Associated Leg Ulcer Successfully Treated with Hyperbaric Oxygen in a Diabetic Patient. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, **115**, 143-145. <https://doi.org/10.1055/s-2007-956164>
- [9] 谷涌泉, 冉兴无, 郭连瑞, 等. 中国糖尿病足诊治指南[J]. 中国临床医生志, 2024, 52(11): 1287-1296.
- [10] Haesler, E. and European Pressure Ulcer Advisory Panel, National Pressure Injury Advisory Panel and Pan Pacific Pressure Injury Alliance (2019) Prevention and Treatment of Pressure Ulcers/Injuries. Clinical Practice Guideline. European, Pan Pacific, and USA: The International Guideline. EPUAP/NPIAP/PPPIA, 2019. <http://www.internationalguideline.com/>
- [11] 陈丹, 陈美红. 清创联合负压封闭引流术在深度压疮中的治疗与护理[J]. 护理与康复, 2014, 13(10): 970-972.
- [12] 冯晨, 朱圣炜, 相怡静, 等. 羟基脲致踝部溃疡误诊为糖尿病足一例并文献复习[J]. 中华糖尿病杂志, 2016, 8(7): 428-429.
- [13] Weinlich, G., Schuler, G., Greil, R., Kofler, H. and Fritsch, P. (1998) Leg Ulcers Associated with Long-Term Hydroxyurea Therapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **39**, 372-374. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(98\)70394-9](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(98)70394-9)
- [14] Fioramonti, P., Fino, P., *et al.* (2012) A Case of Hydroxyurea-Induced Ulcer after Definitive Treatment Affected by Thrombocythemia: Effectiveness of a New Collagenase. *In Vivo*, **26**, 1053-1056.
- [15] Xu, Y. and Liu, J. (2019) Hydroxyurea-Induced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Case Report. *World Journal of Clinical Cases*, **7**, 4091-4097. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v7.i23.4091>

- [16] Kerdoud, O., Aloua, R., Kaouani, A., Belem, O. and Slimani, F. (2021) Squamous Cell Carcinoma during Long Term Hydroxyurea Treatment: A Case Report. *International Journal of Surgery Case Reports*, **85**, Article 106160. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2021.106160>