

• 临床病例报告 •

普瑞巴林缓解遗传性大疱性表皮松解症尿道痛 1 例*

刘茂桐¹ 桑 灵¹ 衣增玮¹ 蒋 庆¹ 朱晨雨¹ 罗 俊² 郑碧鑫¹ 宋 莉^{1△}(¹ 四川大学华西医院疼痛科, 成都 610041; ² 三亚市人民医院/四川大学华西三亚医院麻醉科, 三亚 572000)

遗传性大疱性表皮松解症 (epidermolysis bullosa, EB) 是一组罕见的遗传性皮肤病, 其主要的特征是受累组织的皮肤脆性增加, 临床表现为轻微摩擦或碰撞后皮肤黏膜出现水疱、糜烂和溃疡^[1], 严重影响病人的生活质量。EB 发病机制复杂, 目前针对该病尚无特异且有效的治疗方法, 临床上主要以皮肤护理、缓解症状等对症治疗为主^[2]。在既往的病例报道中, EB 多在年幼时发病, 临床表现复杂多样, 除了表现为广泛的皮肤黏膜病变, 还可累及全身各个系统, 如手足、眼睛、牙齿、食道、消化道、肌肉骨骼系统等, 累及泌尿系统十分罕见, 易出现漏诊和误诊。国内仅报道过 1 例 EB 累及泌尿系统的病例^[3], 且尚未见关于 EB 病人尿道痛治疗的相关报道及研究。普瑞巴林在神经病理性疼痛的治疗中具有显著疗效^[4], 可有效控制疼痛症状、提高病人生活质量。本研究报道 1 例四川大学华西医院疼痛科应用普瑞巴林缓解 EB 病人尿道痛的病例, 以期为该病的临床治疗提供参考。现报告如下。

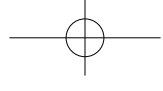
1. 一般资料

病例: 女性, 26 岁, 未婚未育, 因“全身皮肤渐进性水疱并糜烂 26 年, 尿道痛 8 年”于我科就诊。病人出生时发现右手背部呈现钱币大小糜烂面, 后全身易摩擦部位皮肤 (腋窝、背部、臀部、外阴等) 反复出现黄豆至鸽蛋大小水疱, 疱壁薄, 疱破后形成糜烂面, 且皮损逐渐增多累及全身, 散在分布, 夏季加重, 局部予以外用药物 (具体不详) 治疗后糜烂面可愈合。8 年前全身皮损加重并出现尿频、尿急、尿痛, 尿中可见絮状物偶呈胶冻状, 诊断为“尿路感染、慢性膀胱炎”予以抗生素等治疗症状无好转, 后尿道痛逐渐加重, 可放射至会阴部, 夜间加重, 疼痛发作时数字分级评分法 (numerical rating scale, NRS) 评分 9 分, 严重影响日常生活和睡眠, 匹兹

堡睡眠质量指数量表 (Pittsburgh sleep quality index, PSQI) 评分 20 分。曾先后 2 次行膀胱镜检查 and 膀胱电切活检手术, 术后尿道痛无改善, 并出现排尿困难。取病损处皮肤活检, HE 染色提示表皮下水疱形成, 电镜提示皮肤组织基底膜带透明板处裂隙形成, 膀胱病损组织病检提示腺性膀胱炎伴明显肠上皮化生。单基因遗传病基因检测结果提示 ITGB4 基因突变, 诊断为“遗传性大疱性表皮松解症 (交界型)”。予以皮肤护理、抗感染、营养支持等治疗后皮损逐渐愈合、新发水疱逐渐减少, 但尿道痛持续存在。口服非甾体消炎镇痛药以及糖皮质激素等治疗, 镇痛效果不佳。遂就诊疼痛科, 行广泛性焦虑障碍量表 (generalized anxiety disorder, GAD-7) 评估为 21 分, 抑郁评分量表 (patient health questionnaire, PHQ-9) 评估为 27 分。给予口服普瑞巴林每次 75 mg, 每日 2 次, 约 2 周左右镇痛起效, NRS 评分降至 5~6 分。因病人仍感尿道痛影响生活, 遂将普瑞巴林加量至每次 150 mg、每日 2 次, 服用约 2 个月镇痛效果佳, NRS 评分降至 2~3 分, 但因病人伴有头晕症状, 又将普瑞巴林剂量减为每次 75 mg, 每日 2 次, 长期规律服用已有 2 年, 其间普瑞巴林未增加剂量, 尿道痛明显缓解, NRS 评分 2~3 分, 夜间睡眠明显改善 (PSQI 评分降至 10 分), 且病人自诉服用普瑞巴林后其焦虑 (GAD-7 评分降至 13 分) 和抑郁 (PHQ-9 评分降至 20 分) 状态明显改善。现病人仍规律服用普瑞巴林 (每次 75 mg, 每日 2 次), 辅以艾司唑仑 (每次 1 mg, 每晚 1 次) 改善睡眠, 平素穿衣柔软、尽量避免摩擦和受压预防新发水疱及皮损出现, 偶发水疱则予以艾利克湿敷皮肤护理对症治疗, 无头晕、嗜睡、口干、水肿、视力模糊、注意力不集中、便秘等症状, 定期监测血常规、肝肾功能、泌尿系统彩超等, 肌酐清除率 80~100 ml/min, 无不良反应发生。

* 基金项目: 四川省自然科学基金资助项目 (2022NSFSC1407); 中国老年保健医学研究会资助项目 (A-WS-2022-KY-0010); 四川大学华西医院学科卓越发展 1·3·5 工程临床研究资金资助项目 (2023HXFH035)

△ 通信作者 宋莉 song_li76@163.com



2. 讨论

EB 是一种罕见的常染色体显性或隐性遗传性皮肤病，发病与性别、种族无关，其发病率为 19.57/100 万，患病率为 11.07/100 万^[5]。EB 的发病机制尚不清楚，主要是基因突变导致皮肤结构蛋白的破坏，从而影响皮肤组织内的完整性和黏附性。EB 诊断主要依据皮肤病理活检、免疫荧光、电子显微镜、致病基因检测等方法^[6]。根据最新的 EB 及其他伴有皮肤脆性疾病分类的共识^[7]，基于皮肤超微结构脆性和水疱形成的水平（表皮内、致密斑下方、透明板、基底膜带或其下方）将 EB 分为 4 种类型：单纯型 EB (EB simplex, EBS)、交界型 EB (junctional EB, JEB)、营养不良型 EB (dystrophic EB, DEB) 和 Kindler 综合征 (KEB)，临床最常见的类型是 EBS。EB 累及泌尿系统病例罕见，而累及泌尿系统的为交界型 EB 以及营养不良型 EB。EB 累及泌尿系统的主要并发症包括肾积水、输尿管积水、尿道口狭窄、尿潴留、膀胱炎、肾盂肾炎、慢性肾病等，临床表现为排尿困难、尿潴留、尿失禁、尿道痛、血尿等^[8]。对于手术治疗 EB 泌尿系统并发症目前尚存在争议，多数累及泌尿系统的 EB 病人都进行过手术诊断和治疗，但 Eklöf 等^[9]认为反复导尿、电切和探查尿道后，尿道腔可能发生完全和永久性闭塞，加重病人症状。EB 累及泌尿系统引起尿道痛的原因包括：①病变累及泌尿系统，刺激尿路上皮组织造成上皮组织反复剥脱损伤，且尿液机械性冲刷破坏的尿路上皮，均可引起疼痛，最终可引起膀胱、输尿管等部位的纤维化和瘢痕化，导致膀胱顺应性下降、尿路狭窄，造成肾盂积水和尿液反流等，易引发尿路感染，炎症刺激又进一步加重疼痛^[3]；②长期反复的尿路损伤，伤害性刺激传入，导致脊髓释放的兴奋性神经递质增加，并通过信号传导在脊髓和大脑中促使神经元过度兴奋，产生中枢敏化^[10]；③长期疼痛折磨及羞于启齿的隐私部位易导致病人焦虑抑郁，而焦虑抑郁的情绪又会加重疼痛，形成恶性循环。目前关于 EB 病人尿道痛的镇痛管理尚未见到相关报道。

普瑞巴林是神经递质 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 的类似物，广泛应用于各种神经病理性疼痛，如带状疱疹相关性神经痛^[11]、糖尿病周围神经病变^[12]、脊髓损伤相关神经痛^[13]等，以及其他慢性疼痛如纤维肌痛症^[14]等。普瑞巴林镇痛的可能机制包括：①抑制中枢神经系统电压依赖性钙通道蛋白，减少钙离子内流，减少兴奋性神经递质的释放并影响 GABA 能神经传递^[15]；②作用

于脑部神经元及脊髓突触前膜，抑制神经元异常兴奋^[16]；③作用于 $\alpha 2\delta$ 亚基，降低扣带回兴奋性神经递质含量，抑制扣带回皮质活跃状态，改善病人焦虑和睡眠障碍^[17,18]。

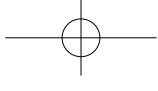
EB 病人由于全身皮肤损害，常常伴有皮肤重度疼痛或瘙痒，如果合并尿道痛则会加重对病人生活质量的影响，并导致焦虑和抑郁发生。且该类病人对于常用的镇痛药物如非甾体消炎镇痛药、曲马多等效果不佳^[19]。而本例病人给予普瑞巴林治疗后，尿道痛明显缓解的同时其睡眠质量和焦虑抑郁状态也明显改善。考虑其可能的原因为普瑞巴林除了镇痛作用外，还可通过调节下行抑制系统，改善病人的睡眠和情绪状态，从而提高其生活质量。这也与既往报道普瑞巴林缓解阴部神经痛，改善病人睡眠质量的同时还能缓解病人的抑郁状态相一致^[20]。普瑞巴林为 EB 病人疼痛症状的管理提供了新的治疗选择，但值得注意的是，普瑞巴林主要经肾脏代谢，肾功能减退的病人应酌情调整剂量，特别是 EB 累及泌尿系统的病人，更应定期监测肾功能、泌尿系统彩超等，以观察不良反应的发生。

综上所述，EB 的治疗是复杂的，需要多学科合作诊疗以到达缓解症状、提高病人生活质量，目前多数的治疗方案旨在管理水疱和糜烂，控制感染，缓解症状（尤其是疼痛和瘙痒），预防并发症，根据需要优化营养支持和手术干预。本例 EB 病人在长达 2 年的时间里服用普瑞巴林不仅有效缓解了其尿道痛的症状，同时改善了其睡眠和焦虑、抑郁的状态，提高了其生活质量，且未出现不良反应，在临床上有一定的参考价值。在今后的随诊过程中或遇到类似病例，我们将进一步完善普瑞巴林血药浓度的观察，以期获得更有意义的临床指导。

利益冲突声明：作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Bardhan A, Bruckner-Tuderman L, Chapple ILC, *et al.* Epidermolysis bullosa[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1):78.
- [2] Uitto J. Epidermolysis bullosa: prospects for cell-based therapies[J]. J Invest Dermatol, 2008, 128(9):2140-2142.
- [3] 徐培元, 林师帅, 张君, 等. 遗传性大疱性表皮松解症累及泌尿系统 1 例报道及文献复习 [J]. 现代泌尿外科杂志, 2014, 19(10):655-657.
- [4] 周围神经病理性疼痛诊疗中国专家共识 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(5):321-328.
- [5] Fine JD. Epidemiology of inherited epidermolysis



- bullosa based on incidence and prevalence estimates from the national epidermolysis bullosa registry[J]. *JA-MA Dermatol*, 2016, 152(11):1231-1238.
- [6] Intong LR, Murrell DF. Inherited epidermolysis bullosa: new diagnostic criteria and classification[J]. *Clin Dermatol*, 2012, 30(1):70-77.
- [7] Has C, Bauer JW, Bodemer C, *et al.* Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility[J]. *Br J Dermatol*, 2020, 183(4):614-627.
- [8] Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I. Epithelial associated tissues[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2009, 61(3):367-384.
- [9] Eklöf O, Parkkulainen K. Epidermolysis bullosa dystrophica with urinary tract involvement[J]. *J Pediatr Surg*, 1984, 19(2):215-217.
- [10] Leem JW, Gwak YS, Lee EH, *et al.* Effects of iontophoretically applied substance P, calcitonin gene-related peptide on excitability of dorsal horn neurones in rats[J]. *Yonsei Med J*, 2001, 42(1):74-83.
- [11] 朱谦, 赵晶, 覃旺军, 等. 基于血药浓度监测普瑞巴林治疗带状疱疹后神经痛的临床观察 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2022, 28(5):340-346.
- [12] 韩俊萍, 田如新, 樊碧发, 等. 度洛西汀和普瑞巴林治疗糖尿病性周围神经病理理性疼痛疗效与安全性比较的 Meta 分析 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(5):357-361.
- [13] Wang G, Thompson SM. Maladaptive homeostatic plasticity in a rodent model of central pain syndrome: thalamic hyperexcitability after spinothalamic tract lesions[J]. *J Neurosci*, 2008, 28(46):11959-11969.
- [14] 梁东风, 杨春花, 张洁, 等. 度洛西汀和普瑞巴林治疗纤维肌痛的疗效和安全性对照研究 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2023, 29(3):194-200.
- [15] 向睿宇, 李锁, 冯素英. 普瑞巴林在皮肤科的应用进展 [J]. 中华皮肤科杂志, 2020, 53(3):233-235.
- [16] Solak Y, Biyik Z, Atalay H, *et al.* Pregabalin versus gabapentin in the treatment of neuropathic pruritus in maintenance haemodialysis patients: a prospective, crossover study[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2012, 17(8):710-717.
- [17] Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for insomnia beyond benzodiazepines: pharmacology, clinical applications, and discovery[J]. *Pharmacol Rev*, 2018, 70(2):197-245.
- [18] Plante DT, Jensen JE, Schoerning L, *et al.* Reduced γ -aminobutyric acid in occipital and anterior cingulate cortices in primary insomnia: a link to major depressive disorder?[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2012, 37(6):1548-1557.
- [19] Brun J, Chiaverini C, Devos C, *et al.* Pain and quality of life evaluation in patients with localized epidermolysis bullosa simplex[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2017, 12(1):119.
- [20] 袁利刚, 万成福. 度洛西汀联合普瑞巴林治疗阴部神经痛的临床观察 [J]. 实用药物与临床, 2021, 24(2):153-156.

• 消 息 •

中华医学会疼痛学分会第十九届学术年会通知（2023 年）

为进一步贯彻中华医学会的学术交流方针政策，由中华医学会、中华医学会疼痛学分会主办，湖北省医学会、湖北省医学会疼痛学分会承办，华中科技大学同济医学院附属同济医院协办的中华医学会疼痛学分会第十九届学术年会定于 2023 年 11 月 24~26 日在湖北省武汉市召开，本次会议属于中华医学会一类学术会议，所有参会代表将获得国家级 I 类继续教育学分。

本次年会将围绕“大力弘扬学术交流，全面推进学科建设”的宗旨，继续为广大同仁打造一个思想荟萃、智慧交融的学术交流平台。年会将邀请众多国内外疼痛学界的专家和学者进行大会主题报告、专题讲座、手术演示等，全方位展示疼痛医学领域创新研究成果和临床诊疗新进展，深入剖析疼痛学科的热点与难点话题。欢迎全国疼痛学科同道及相关同仁积极参会。

会议注册网址：<http://casp2023.tiemeeting.com>