

三叉神经痛的发病机制及定位方式

周伟娜¹, 聂永祯^{2*}

(1. 内蒙古医科大学附属医院 核医学科, 内蒙古 呼和浩特 010050;

2. 内蒙古医科大学附属医院 麻醉科, 内蒙古 呼和浩特 010017)

【摘要】三叉神经痛是临床常见病,其病因及定位对于患者的治疗有着重要的影响。笔者就其发病机制、模型建立和治疗定位等方面进行了简要综述。

【关键词】三叉神经痛;PET/CT

中图分类号:R471.6

文献标识码:A

文章编号:2095-512X(2022)03-0330-04

PATHOGENESIS AND LOCALIZATION OF TRIGEMINAL NEURALGIA

ZHOU Weina¹, NIE Yongzhen^{2*}

(1. Department of Nuclear Medicine, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China;

2. Department of Anesthesiology, Affiliated People's Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010017, China)

【Abstract】 Location of trigeminal neuralgia have an important influence on the treatment of patients. In this paper, the establishment of the pathogenesis model and the orientation of treatment were briefly reviewed.

【Keywords】 Trigeminal neuralgia; PET/CT

三叉神经痛(trigeminal neuralgia, TN)是临床上常见的以头部和面部严重阵发性疼痛为特征的中枢神经系统慢性疼痛性疾病。其被认为是人类痛苦的疾病之一^[1]。原发性三叉神经痛(primary trigeminal neuralgia, PTN)是指患者有疼痛症状,而无阳性的神经系统体征,而且用各种检查方法均无法检测出阳性的器质性或功能性的一类病变。

目前,临床上对于TN的病因及发病机制不明,定位方式也是五花八门。本文主要针对三叉神经痛可能的发病机制、动物模型制作及定位方式等方面进行综述,以期为TN的研究提供参考。

1 三叉神经痛的发病机制与模型建立

近些年来,医学工作者在三叉神经痛的发病机制及模型建立方面做了大量的工作研究,目前,有

多种可能的发病机制及相关模型的制作。

1.1 外周学说及模型建立

以三叉神经脱髓鞘为病理基础的外周学说主要是压迫及“点火”假说。

1.1.1 压迫假说 压迫假说又包括三叉神经骨性压迫及血管压迫。有学者^[2]研究发现,上颌神经和下颌神经分别在通过圆孔及卵圆孔时因受通道的卡压从而导致TN。亦有通过研究比较TN与对照组的圆孔与卵圆孔,两组之间无明显差异存在,不支持相关假说。有学者^[3]研究发现,PTN患者三叉神经的入口点已进入脑干,这是由血管压迫所造成。Maarbjerg^[4]同样认为三叉神经感觉根在入脑桥区处受到了血管的压迫,从而导致了脱髓鞘。Sun等^[5]的研究结果认为邻近脑桥的三叉神经根同样受到了周围微血管(以动脉为主)的搏动性压迫,引起神经脱髓鞘,诱发了TN。

收稿日期:2022-03-10;修回日期:2022-05-11

基金项目:内蒙古自然科学基金项目(2018LH08036)

第一作者:周伟娜(1981-),女,硕士,副主任医师。研究方向:主要从事核医学诊断与治疗。E-mail:zhouweina2001@163.com

*通信作者:聂永祯,男,硕士,副主任医师,硕士研究生导师。研究方向:主要从事麻醉与疼痛治疗。E-mail:nzy1@163.com

慢性压迫损伤的模型有很多种。眶下神经慢性缩窄环术(chronic constriction injury of the infraorbital nerve, ION-CCI)模型是最为常见的类型。它是由上世纪80年代的Stefano等^[6]开发。由于该模型中的外科手术过程较难操作,不易成型,因此有较多学者在此基础上对其进行了改良。Araya^[7]充分暴露眼眶腔内的三叉神经,并进行结扎,形成了IoN模型。Ding等^[8]通过面部小切口获得了IoN模型,可诱导大鼠的三叉神经疼痛。目前在临床上较常见的眶下神经结扎模型由于其三叉神经结扎的紧密性难于掌控,导致了不同的术者不同的标准,最终导致纤维损失不统一。除常用模型外还有其它种类模型,例如颊神经慢性缩窄环术模型,Patil等^[9]在原有基础上改良了ION-CCI模型。虽然有进步,但因其制作过程较传统的ION-CCI模型更为复杂,所以实际应用相对较少。舌神经慢性缩窄环模型,Liu等^[10]发明了舌神经慢性缩窄环术,在制作模型时,要注意避免损害鼓索神经,制作过程中仍有许多不可预测的干扰因素,此类模型正在进一步完善。

以血管压迫为基础,也有诸多模型。Wu等^[11]采用立体定向三叉神经压迫技术制备了TN动物模型。该模型表现的是明显的双面疼痛,而一般三叉神经痛都是单面疼痛,这也成为了此模型的缺陷。

1.1.2 “点火”假说 Çankal等^[12]首次提出的“点火”假说认为原发性三叉神经痛的发生是因为三叉神经根或三叉神经节感觉神经元上发生了异常。又有学者^[13]认为三叉神经传入神经自发或激发的放电行为使得外周传入神经及其周围的神经纤维处于兴奋状态,轴突因损伤而变得异常兴奋,诱发阵发性放电引起三叉神经的阵发性疼痛。

1.2 中枢学说及模型建立

其核心理论为,三叉神经痛是由三叉神经脊髓束病变,脑干或大脑皮层损伤引起的。Li等^[14]的研究发现,利用电流对PTN患者的中央沟运动皮质进行刺激,可减轻PTN患者的疼痛感,在整个电刺激的过程中无癫痫发作。遗憾的是因其研究实验样本量的不足,导致了论据不够充分。Doshi^[15]曾认为PN与黑质纹状体多巴胺神经元的损害有相关性。三叉神经痛的发作与癫痫发作类似,抗癫痫药物使用可延长疼痛的不应期,减轻疼痛,对其具有抑制作用。

Stefano等^[16]对成年猫和其他动物进行研究,采用切除部分颅骨术和利用铬缝合线在三叉神经根

的远端脑干处缝合从而诱导三叉神经根部的炎症性损伤。该模型模拟了三叉神经根炎症损伤引起的局部传入冲动的高反应性,其弱点是模型制作的创面较大。

1.3 降钙素基因相关肽学说及模型建立

近期一些研究^[17,18]发现,在三叉神经痛发作时,降钙素基因相关肽以及P物质的含量会增高,而单胺类递质的活性降低,嘌呤、内源性阿片肽系统功能紊乱。同样,Bründl等^[19]的研究发现,降钙素基因相关肽与PTN的发生有着千丝万缕的联系。Christian等^[20]建立了小鼠面部的炎症模型。他们的研究表明,降钙素基因相关肽在不同性别的小鼠中表达不同,在雌性小鼠中的表达明显高于雄性小鼠,推测其发病机制与降钙素基因相关肽相关。

1.4 离子通道学说

近年来,离子通道学说已成为了新的TN研究热点。已知的哺乳动物门控钠离子通道有10种亚型,其中部分亚型在神经中表达。唐利学等^[21]研究发现Nav1.8在TN患者的患支神经中表达增加。Farajzadeh等^[22]研究发现钙离子的跨膜转运与神经细胞去极化息息相关,从而影响疼痛反应的发生及发展。

除此之外还有一些其他的学说,如免疫学说,TN患者的血浆蛋白质及一些生化参数均有改变。研究TN的模型还有糖尿病神经性疼痛的模型、药物引起的TN模型(包括化疗类药物、青霉素、福尔马林等)、直接诱导的TN模型等等。

2 三叉神经痛的定位方式

2.1 C形臂或CT靶点定位

为达到解剖学靶点的定位准确,利用C形臂X线或CT。此种定位可以显示进入患侧卵圆孔的射频电极。李志军等^[23]自制了金属栅栏定位仪完成了卵圆孔的三维定位。此类定位方法效果很好,但会存在辐射安全防护的问题。

2.2 MRI定位

三叉神经在脑内的走形较为复杂,在桥小脑角区比邻的有血管、脑脊液、神经等。MRI利用了核磁共振的原理,反映了物质对发射频率磁场的吸收情况。选择一些对于血管神经敏感的MRI序列可以较好的定位三叉神经。其中较为常用的是三维时间飞跃序列(3D-TOF)。

2.2.1 三维时间飞跃序列(3D-TOF) 3D-TOF序

列即MRI日常工作中应用的3D-FISP序列,在此种序列图像中,不同的组织表现不同,脑脊液为低信号为脑组织为中信号,流速较快的小动脉和小静脉(小血管)为高信号。高、中、低信号形成强烈的对比反差,更利于三叉神经的定位。

2.2.2 三维稳态构成干扰序列(3D-CISS) CISS的序列是镜相的FISP。所成图像的分辨率、对比度相对较高,还可以消除可能对图像造成干扰的一些伪影,并且可以显示相对较细小的动脉与静脉,除此之外,还可以通过图像判定PTN患者血管与神经之间的距离。有学者研究发现3D-CISS序列可很好地分辨出压迫三叉神经的主要动脉,但对于主要静脉的认识会有些许的偏差,因此结合3D-TOF序列,则可以明确血管的性质。3D-CISS序列具有独特的影像对比,对显示三叉神经痛血管神经压迫较敏感。

2.2.3 磁共振波谱分析(MRS) 可早期检测三叉神经区的代谢变化,有利于鉴别其偏头痛与PTN,与此同时可以同步评估脑功能的代谢。

PTN病因假说很多,常规MRI有其独特的优势,可显示一些继发于肿瘤、胆脂瘤等局部病变的三叉神经痛。3D-TOF与3D-CISS则可以更好地显示PTN的血管神经压迫或接触情况。

2.3 PET/CT定位

^{18}F -2-氟-2脱氧-D-葡萄糖(^{18}F -FDG) PET/CT是分子核医学成像的典型代表。 ^{18}F -FDG是与葡萄糖结构类似的放射性核素显像剂,经静脉注射至体内后它可以像天然葡萄糖一样被神经元吸收,在神经元内进一步代谢为6-磷酸-FDG,而6-磷酸-FDG滞留在神经元内。神经元内本无糖原储备,所以监测6-磷酸-FDG的含量就可以实时反映神经元的代谢状态。梁维邦等^[24]利用PET/CT对TN患者进行了一系列的显像。他们在显像中发现中枢神经中的脊束核表现为显像剂的异常浓聚。但在其研究中难以区分具体是哪一级的神经元功能紊乱。目前,针对相关方面的报道较少,未来,基于此分子水平的探究可能会有不同的发现。

3 小结

作为临床常见病,三叉神经痛常常给患者造成心理及生理上的双重折磨。本文阐述了三叉神经痛可能的病因假说、模型制作及定位方式。随着科技的进步,相信未来三叉神经痛的研究会更加倾向于分子水平的探究。

参考文献

- [1]Ridsdale LL. The journal of headache and pain[J]. Springer Milan, 2015,16(S1): A42
- [2]Bitao Z, Huan W, Min L, et al. Morphologic study of foramen oval region on surgery approach for trigeminal neuralgia[J]. Journal of Craniofacial Surgery, 2015,26(2):541-543
- [3]Jones MR, Jones MR, Ürits I, et al. A comprehensive review of trigeminal neuralgia[J]. Curr Pain Headache Rep, 2019,23(10):74-75
- [4]Maarbjerger S, Stefano G, Bendtsen L, et al. Trigeminal neuralgia- diagnosis and treatment[J]. Cephalalgia, 2017, 37(7):648-657
- [5]Sun J, Li R, Li X, et al. Electroacupuncture therapy for change of pain in classical trigeminal neuralgia[J]. Medicine (Baltimore), 2020,99(16):e19710
- [6]Stefano G, Maarbjerg S, Truini A. Trigeminal neuralgia secondary to multiple sclerosis: from the clinical picture to the treatment options[J]. Headache Pain, 2019,20(1):20-23
- [7]Araya EI, Claudino RF, Piovesan EJ, et al. Trigeminal neuralgia: basic and clinical aspects [J]. Neuropharmacol, 2020,18(2):109-119
- [8]Ding W, You Z, Shen S, et al. An improved rodent model of trigeminal neuropathic pain by unilateral chronic constriction injury of distal infraorbital nerve[J]. J Pain, 2017, 18(8): 899-907
- [9]Patil S, Testarelli L. Assessment of growth factors, cytokines, and cellular markers in saliva of patients with trigeminal neuralgia [J]. Molecules, 2021,26(10):29-64
- [10]Liu MX, Zhong J, Xia L, et al. A correlative analysis between inflammatory cytokines and trigeminal neuralgia or hemifacial spasm[J]. Neurol Res, 2019,41(4):335-340
- [11]Wu CB, Guo YF, Zhou Q. Preparation of trigeminal neuralgia animal model through stereotactic trigeminal nerve compression technology[J]. International Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2017,10(2):3204-3210
- [12]Çankal D, Akkol EK, Kılınc Y, et al. An effective phyto-constituent aconitine: a realistic approach for the treatment of trigeminal neuralgia[J]. Mediators Inflamm, 2021, 29(6): 57-62
- [13]Gintautas S, Gintaras J, Wang HL. Aetiology and pathogenesis of trigeminal neuralgia: a comprehensive review[J]. Journal of Oral and Maxillofacial Research, 2013,3(4):e2
- [14]Li Y, Chen C, Ma Y, et al. Multi- system reproductive metabolic disorder: significance for the pathogenesis and therapy of polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. Life Sci, 2019, 37(228):167-175
- [15]Doshi TL, Nixdorf DR, Campbell CM, et al. Biomarkers in temporomandibular disorder and trigeminal neuralgia: a conceptual framework for understanding chronic pain[J]. Can J Pain, 2020,4(1):1-18

(下转第336页)

践研究、古籍《医经八支精华》的整理与数字化研究、《医经八支》中瘟疫病内容整理与数字化研究、国医大师著作整理与数字化研究、《蒙医药文献学》课程思政建设项目等。以上课题均利用“蒙医药古文献知识库教学应用平台”对相关蒙医药古籍进行数字化加工,完成了项目研究内容。

5.4 在社会行业领域产生的成效

该成果在蒙医药高等院校本科教育、研究生教育及青年教师培养工作中进行推广应用以来,教学效果良好,应用价值高,受到了社会行业领域的高度评价。2020年与内蒙古自治区卫生健康委员会签订了该项目相关成果分享协议,使全区100多家蒙医院都能通过网络受益。同时新疆、青海、甘肃、吉林、辽宁、黑龙江等8省自治区蒙医院从事蒙医工作人员也能利用,实现蒙医药古文献信息的网络化共享。本项目的技术实现,对促进民族医药古籍数字化研究,具有引领和示范作用,在全国少数民族医药古籍数字化研究方面蒙医药走在了前面。

6 结语

《蒙医药文献学》课程教学改革是蒙医药课程教学改革的一种试验,“蒙医药古文献知识库教学应用平台”不仅为蒙医药文献教学与研究者提供了新方法和新手段,同时极大提高了学生阅读和利用蒙医药古籍文献的能力。越来越多的学生利用“蒙

医药古文献知识库教学应用平台”,对自己感兴趣的古籍内容在线上解析、标引等数字化加工,教师在后台对学生标引的数据进行审核、校验、批改、指导、点评、发布等工作,间接加大了老师们的工作量。下一步要充分运用人工智能技术,对“蒙医药古文献知识库教学应用平台”进一步升级完善,以便能够自动识别学生蒙医药古籍数字化加工的结果,实现智能分析及校验,提高加工效率,更便捷地开展实践教学,更深度挖掘蒙医药古籍资源。

总之,《蒙医药文献学》课程紧跟时代步伐,深化教学改革,利用当前最先进的“互联网+”和大数据,拓展传统教学模式,构建智慧教学模式,培养学生对蒙医经典古籍内容的兴趣,增强学生学习的主动性和积极性,进而提升蒙医和蒙药专业学生综合实力 and 竞争力,致力于培养一批又一批基础知识扎实、临床能力过硬的蒙医核心人才。

参考文献

- [1]柳长华. 基于知识元的中医古籍计算机知识表示方法[C]. 第三届国际传统医药大会文集-基础研究论坛, 2004, 11: 47
- [2]Smits PB, Buissonj CD, Verbeek JH, et al. Problem-based learning versus lecture-based learning in postgraduate medical education[J]. Scand J Work Environ Health, 2003, 29(4): 280-288
- [3]周熙惠, 刘小红, 史瑞明. 在八年制医学教育中推行PBL教学法的思考[J]. 西北医学教育, 2010, 18(6): 1075-1076
- [4]王秀珍, 王粉梅, 裴斌. 基于雨课堂的智慧教学模式构建[J]. 计算机教育, 2018, 10(14): 139-142
- [5]黄舒拉. 基于世界大学城云平台的智慧课堂构建[J]. 教书育人, 2015, 17(15): 56-57
- [16]Stefano G, Yuan JH, Cruccu G, et al. Familial trigeminal neuralgia - a systematic clinical study with a genomic screen of the neuronal electrogenisome[J]. Cephalalgia, 2020, 40(8): 767-777
- [17]Sugawara S, Okada S, Katagiri A, et al. Interaction between calcitonin gene-related peptide-immunoreactive neurons and satellite cells via P2Y12R in the trigeminal ganglion is involved in neuropathic tongue pain in rats[J]. European Journal of Oral Sciences, 2017, 125(6): 25-27
- [18]Doshi TL, Nixdorf DR, Campbell CM, et al. Biomarkers in temporomandibular disorder and trigeminal neuralgia: a conceptual framework for understanding chronic pain[J]. Can J Pain, 2020, 4(1): 1-18
- [19]Bründl E, Proescholdt M, Störr EM, et al. Endogenous calcitonin gene-related peptide in cerebrospinal fluid and early quality of life and mental health after good-grade spontaneous subarachnoid hemorrhage- a feasibility series[J]. Neurosurg Rev, 2021, 44(3): 1479-1492
- [20]Christian CA, Reddy DS, Maguire J, et al. Sex differences in the epilepsies and associated comorbidities: implications for use and development of pharmacotherapies[J]. Pharmacol Rev, 2020, 72(4): 767-800
- [21]唐利学. 钠通道阻断剂在三叉神经痛药物治疗中的应用价值[J]. 临床医药文献杂志: 电子版, 2016, 3(25): 4985-4986
- [22]Farajzadeh A, Bathaie SZ, Arabkheradmand J, et al. Different pain states of trigeminal neuralgia make significant changes in the plasma proteome and some biochemical parameters: a preliminary cohort study[J]. Journal of Molecular Neuroence, 2018, 12(12): 66-72
- [23]李志军, 蔡现良. 应用自制定位器及CT扫描定位射频温控热凝治疗三叉神经痛[J]. 现代口腔医学杂志, 2015, 29(1): 34-37
- [24]梁维邦, 徐武, 倪红斌, 等. 应用PET/CT探讨三叉神经痛的发病机制[J]. 江苏医药, 2010, 36(17): 2036-2037

(上接第332页)