文章编号:1000-5404(2005)08-0737-03

论著

半月节后根甘油阻滞术治疗三叉神经痛的实验研究

徐伦山[1],魏学忠[2],章 翔[1],邹咏文[3] ([1]第四军医大学西京医院神经外科,西安 710032;[2]沈阳军区总医院神经外科,沈阳 110016;[3]第三军医大学大坪医院野战外科研究所神经外科,重庆 400042)

提 要:目的 探讨甘油注射阻滞术治疗三叉神经痛的机制。**方法** 在慢性压迫性损伤大鼠眶下神经致三叉神经痛模型基础上,经颞下窝入路显露三叉神经半月节,实验组行半月节后根甘油注射阻滞术,对照组注射生理盐水,观察其电镜改变和体感诱发电位变化。**结果** 甘油注射组神经纤维轴索变性萎缩,神经传导功能明显下降,10 周后神经轴索再生。**结论** 甘油注射阻滞术治疗三叉神经痛可能是通过破坏粗的有髓神经纤维而发挥阻滞作用,这种破坏作用是可逆的。

关键词:三叉神经痛;半月节后根甘油注射阻滞术;甘油;大鼠

中图法分类号:R452;R745.11;R979.9 **文献标识码**:A

Experimental study of retrogasserian glycerol rhizotomy for trigeminal neuralgia in rats

XU Lun-shan[1], WEI Xue-zhong[2], ZHANG Xiang[1], ZOU Yong-wen[3] ([1]Department of Neurosurgery, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032; [2]Department of Neurosurgery, General Hospital of Shenyang Area Command, Shenyang 110016; [3]Department of Neurosurgery, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To study the mechanism of glycerol in treatment of trigeminal neuralgia. **Methods** After chronic constriction injury was produced to the infraorbital nerve and the model of trigeminal neuralgia in rats was successfully established, the trigeminal ganglion and preganglionic rootlets were exposed through infratemporal fossa approach. In the experimental group, pure glycerol was instilled into the preganglionic rootlets, while in the control group physiologic saline instead. The electrophysiologic response and the results of the electron microscopy were observed at different time points after glycerol injection. **Results** The latency of sensory evoked potential in the experimental group was longer than that in control group. Under the electron microscope, demyelination and degeneration were very similar in two groups, but disruption of neuraxon was only observed in the experimental group. Neuraxon regeneration occurred 10 weeks later. **Conclusion** Retrogasserian glycerol rhizotomy in treatment of trigeminal neuralgia was through disruption of myelinated nerve fiber that is reversible.

Key words: trigeminal neuralga; retrogasserian glycerol rhizotomy; glycerol; rat

三叉神经痛是神经内外科临床上一种常见的慢性疼痛综合征,临床上我们发现半月节后根甘油注射阻滞术治疗三叉神经痛安全有效,术后随访无明显神经并发症。甘油作为一种神经低毒性药物,其治疗机制仍然不清楚,在一种简单易行、稳定可靠的动物模型上进行相关研究非常必要。

1 材料与方法

1.1 慢性压迫性损伤大鼠眶下神经三叉神经痛模型的建立

成年 SD 大鼠 80 只,由第三军医大学大坪医院野战外科研究所实验动物中心提供,雌雄不限,体质量 200~250 g,暴露眶下神经,以铬肠线慢性压迫法对三叉神经进行处理。术后 2 周左右在安静、室温条件下进行三叉神经痛诱发实验,诱发成功后 1 周取 30 只进入下步实验。

1.2 实验动物分组

上述出现三叉神经痛动物 30 只,分为 2 组:生理盐水对照组和甘油注射治疗组,每组 15 只。

1.3 半月节后根甘油注射阻滞术模型的建立

按刘伟等[1]介绍经颞下窝显露颅底骨质的方法,用三溴乙醇经腹腔注射(250 mg/kg)麻醉,仰卧位置于手术台上,固定四肢。先在颈下部行气管切开术,用电凝在气管前壁造孔,将气管软骨环缝于皮肤切口边缘作成气管皮肤瘘。采用腹侧颈旁垂直切口,切开皮肤和皮下组织后,钝性分离出甲状舌骨肌和下颌骨,在两者之间用蚊氏钳向背侧分离直至暴露出翼内肌及其在翼状窝的附着处,牵拉保持该显露状态。将翼内肌附着处的尾侧部分从翼状窝骨面分离。将该区域内的颅底骨质用牙

作者简介:徐伦山(1972-),男,福建省诏安县人,博士研究生,主治医师,主要从事颅底和功能神经外科方面的研究,现在第三军医大学大坪医院神经外科。电话:(023)68757243

收稿日期:2005-01-05;修回日期:2005-03-10

科钻小心地磨除，当接近颅内颅底骨时，用细钩挑除靠近三叉神经节的薄层骨壁。暴露三叉神经节及后根，用微型注射器注入甘油 0.1 ml，关闭切口。用吸引器吸除咽腔和气管内的分泌物后，关闭气管皮肤瘘。将大鼠置于温暖的环境中，直到苏醒。

1.4 电镜观察

在各时相点麻醉动物，采用3%戊二醛灌注固定，取三叉神经后根，在 PHLIPS CM-120 透射电镜观察轴突及髓鞘等超微结构。

1.5 体感诱发电位(SEP)测定

实验动物分别在注射阻滞术后 1、3 d，3、10 周，于全麻下用 W-400 型诱发电位诊断仪硬膜外测定双侧体感诱发电位 SEP，SEP 刺激部位在病变发作区及对侧相应区域，记录部位在前囟后 2 mm，旁开 5～6 mm，刺激电压 3 V。

1.6 统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 t 检验。

2 结果

2.1 诱发电位变化

治疗后当即术侧诱发电位明显受抑制，N-P 峰间期明显延长，见图 1，以至于波形难以分辨，逐渐恢复，至治疗后 3 周 N-P 峰间期仍大于对照组和治疗前，至治疗后 10 周恢复正常，见表 1。

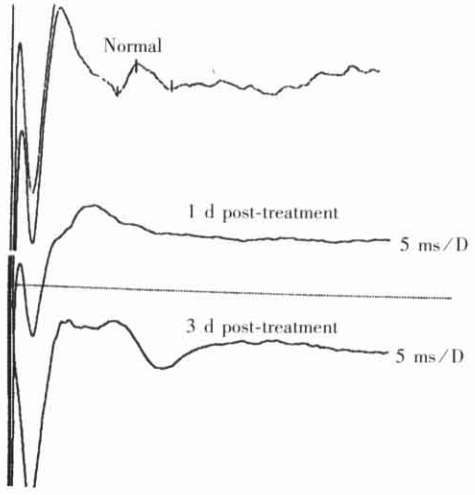


图 1 甘油注射治疗后三叉神经体感诱发电位变化（$n=10$，$\bar{x} \pm s$，ms）

Fig 1 Changes of somatosensory evoked potential of trigeminal nerve in rats undergoing glycerol rhizotomy（$n=10$，$\bar{x} \pm s$，ms）

表 1 三叉神经体感诱发电位 SEP N-P 峰间期变化（$n=10$，$\bar{x} \pm s$，ms）

Tab 1 Changes of the interspike interval of N-P in each group（$n=10$，$\bar{x} \pm s$，ms）

Group	Pre-treatment	3 d post-treatment	1 week post-treatment	3 weeks post-treatent	10 weeks post-treatment
Glycerol	5.71±0.46	5.76±0.39*	5.68±0.36*	5.83±0.44	5.84±0.41
Control	5.69±0.43	9.96±0.41	8.81±0.46	7.45±0.39	5.78±0.45

*：$P<0.05$，*vs* control

2.2 透射电镜观察

对照组有髓神经纤维脱髓鞘，髓鞘之间同心圆板层结构模糊，板层间隙增宽、松散，病变的有髓神经纤维中轴突保留完整，见图 2。注射治疗组脱髓鞘改变程度更甚，髓鞘板层结构扭曲、形状不规则，有的呈虫噬样，有的呈空泡状，可见明显的轴索破坏，萎缩，见图 3。治疗后 10 周有髓神经纤维再生，见图 4。

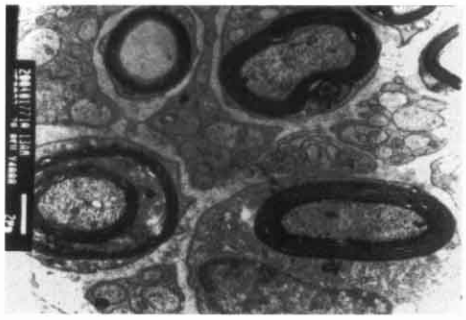


图 2 对照组的电镜观察（TEM×4 000）

Fig 2 The preganglionic rootlets of control group（TEM×4 000）

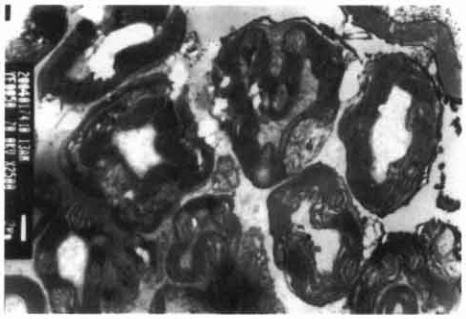


图 3 甘油注射治疗 3 d 后电镜观察（TEM×2 500）

Fig 3 The preganglionic rootlets at day 3 after glycerol rhizotomy, mainly showing rupture of myelinated axon continuity（TEM×2 500）

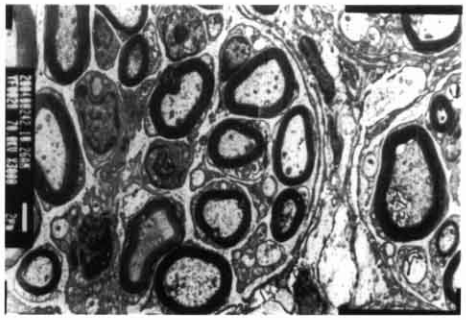


图 4 甘油注射治疗 10 周后电镜观察（TEM×3 000）

Fig 4 The preganglionic rootlets at 10 weeks after glycerol rhizotomy, showing regeneration of the trigeminal sensory roots（TEM×3 000）

3 讨论

三叉神经痛的发病机制和病因到目前为止仍然不

清楚，多数认为是一种多因素综合作用的结果。免疫因素参与的周围神经脱髓鞘病变是其主要的病理基础，三叉神经脊束核抑制作用的损害，以及血液中生化物质的作用是引起三叉神经痛的重要条件。目前研究三叉神经痛的动物模型主要有 3 种[2]，脑闩下蛛网膜下腔注射微量青霉素 G-K 引起大白鼠三叉神经痛样反应模型，猫去牙髓模型和慢性压迫性损伤大鼠眶下神经模型，以及本实验采用的慢性压迫性损伤大鼠眶下神经模型。本实验采用此模型成功诱发三叉神经痛后经半月节后根注射无水甘油，观察三叉神经病理改变和体感诱发电位变化，探讨甘油治疗三叉神经痛的治疗机制。

本模型成功诱发三叉神经痛的动物，电镜检查发现有髓神经纤维脱髓鞘样变化，表现为髓鞘之间同心圆板层结构模糊，板层间隙增宽、松散、扭曲、形状不规则等。三叉神经脱髓鞘改变可能为三叉神经痛的主要病理基础，有髓鞘神经纤维的髓鞘脱失导致非痛觉纤维 Aβ 纤维和痛觉纤维 Aδ 纤维、C 纤维发生短路，使三叉神经脊束核内神经元处于激惹状态，以致于正常仅引起触觉的传入冲动即可导致剧烈疼痛。另外，当髓鞘脱失后传入纤维和传出纤维发生短路，传出的冲动也可转为传入冲动，使脊束神经核或丘脑异常冲动大量集聚，从而引起疼痛的爆发。虽然神经纤维脱髓鞘样变明显，但其轴突往往是完整的，神经节神经元的损害也较轻，电生理诱发电位检测潜伏期仅轻度改变，波幅变化不大，这可能是临床上大多病人神经根脱髓鞘改变常见，而病理体征极少见的主要原因。

在三叉神经痛的治疗上，种类繁多，除内科治疗外，是所有神经外科疾病中治疗方式最多的一种疾病，甘油治疗三叉神经痛源于 1981 年，由瑞典的 Hakanson[4] 偶然中发现并报道，甘油同其它神经破坏药物相比，感觉障碍程度轻，综合国内外报道总体疗效近期疼痛完全缓解率可高达 96.2% ~ 100%，60% 病人可达 10 年不再疼痛，但复发率 15.3%[5,6]。仅无水甘油能起治疗作用，同治疗的量关系不大[7]，其发挥作用的一个主要机制可能为高渗之物理特性和神经毒性之化学特性，研究表明长时间暴露在甘油中的有髓鞘纤维可能特别脆弱，损伤的程度与纤维直径呈正相关[8]。三叉神经体感诱发电位的诱出有赖于三叉神经的完整性，N-P 峰间期反映的是三叉神经外周至中枢的传导时间，我们发现，甘油注射后当即体感诱发电位波形未能引出，N-P 峰间期延长，至治疗后 10 周恢复，我们认为早期的阻滞作用可能与无水纯甘油的高渗性有关，神经组织在高渗环境下传导功能丧失，这种阻滞作用可能是无选择性的，对触觉纤维和痛觉纤维都有损害作用。长时间暴露接触后，受破坏的有髓纤维的损伤较无髓神经纤维严重[9]，这种损伤表现为神经纤维的轴索萎缩断裂。有髓神经纤维轴索的萎缩连续性中断，可能是甘油治疗三叉神经痛的主要机制，正是由于甘油的这种作用，使触觉诱发的疼痛发作触发机制受抑制，使短路效应消失而达到治疗三叉神经痛的。

文献[10,11]报道甘油为一种低毒性之神经阻滞剂，我们体会这种低毒性可能表现为对神经元和痛觉神经纤维的损伤小，而对粗的有髓神经纤维的破坏作用是可逆的。我们在实验中发现受损的有髓神经纤维轴索在 10 周后能够再生恢复，这种再生得益于相对完整的神经元和一些神经生长因子的作用，值得进一步研究。这种再生恢复可解释临床上部分病人复发的原因。临床上大多三叉神经痛为后根或后根进入脑桥前节段的脱髓鞘改变，病变纤维在甘油作用下神经轴索断裂，神经纤维将再生，当致病因素和/或诱发因素消失情况下，病人得以根治不再复发，当致病因素仍然存在，或诱发因素未根除，病人在神经纤维再生后则可能复发。

参考文献：

[1] 刘　伟，郑亿庆，许耀东，等. 经颞下窝入路行三叉神经节和眼上颌神经显微手术及其应用[J]. 解剖学研究，2003，25(1)：42 - 44.

[2] 吴承远，刘玉光. 三叉神经痛[M]. 济南：山东科学技术出版社，2004. 13 - 14.

[3] Burchiel K J, Russell L C. Glycerol neurolysis: Neurophysiological effects of topical glycerol application on rat saphenous nerve[J]. J Neurosurg, 1985, 63(5): 784 - 788.

[4] Hakanson S. Trigeminal neuralgia treated by the injection of glycerol into the trigeminal cistern[J]. Neurosurgery, 1981, 9(6): 638 - 646.

[5] 邹咏文，许民辉，陈广鑫，等. 经皮穿刺麦克氏囊注射甘油治疗三叉神经痛的观察[J]. 中国疼痛医学杂志，1998，4(2)：116 - 119.

[6] Liu J K, Apfelbaum R I. Treatment of trigeminal neuralgia[J]. Neurosurg Clin N Am, 2004, 15(3): 319 - 334.

[7] Bergenheim A T, Hariz M I. Influence of previous treatment on outcome after glycerol rhizotomy for trigeminal neuralgia[J]. Neurosurgery, 1995, 36(2): 303 - 310.

[8] Pal H K, Dinda A K, Roy S, *et al*. Acute effect of anhydrous glycerol on peripheral nerve: an experimental study[J]. Br J Neurosurg, 1989, 3(4): 463 - 469.

[9] Isik N, Pamir M N, Benli K, *et al*. Experimental trigeminal glycerol injection in dogs: histopathological evaluation by light and electron microscopy [J]. Stereotact Funct Neurosurg, 2002, 79(2): 94 - 106.

[10] Young R F. Glycerol rhizolysis for treatment of trigeminal neuralgia[J]. J Neurosurg, 1988, 69(1): 39 - 45.

[11] Lunsford L D. Treatment of tic douloureux by percutaneous retrogasserian glycerol injection[J]. JAMA, 1982, 248(4): 449 - 453.

（编辑　王　红）