维普资讯 http://www.cqvip.com

三叉神经痛发病机制的研究进展

Advancement on pathogenesis of trigeminal neuralgia

罗道枢，王 玮 （福建医科大学人体解剖学与组织胚胎学系，福建 福州 350004）

[关键词] 三叉神经；疼痛；研究进展
[中图分类号] R745.11 [文献标识码] B [文章编号] 1672-5042(2007)03-0205-02

三叉神经痛（trigeminal neuralgia，TGN）是累及面部三叉神经一支或几支感觉分布区的反复发作的阵发性剧烈疼痛。目前原发性TGN的发病机制不明，近年来文献报道对TGN发病机制提出了多种学说或假设，主要归结为周围病因学说和中枢病因学说两大类。本文对TGN发病机制的研究进展作一综述。

1 周围病因学说

1.1 三叉神经根压迫

Jannetta首先认识到血管压迫三叉神经根是TGN的一个原因。据报道TGN患者可见到在靠近三叉神经进入脑桥部位的神经根局部被紊乱的动脉或静脉血管袢压迫[1]。因为MRI检查和对TGN病人经由颅后窝手术时都观察到血管接触到三叉神经根[2-3]，除去血管压迫可使大部分病人得到长期的疼痛缓解[4]。血管减压术后感觉功能恢复[5]。

1994年，有人根据大量临床研究，并在微血管压迫理论的基础上，结合对TGN病人进行微血管减压术后的三叉神经根活检标本的病理学观察，以及损伤的三叉神经根或三叉神经节感觉神经元异常放电行为的研究，提出一种假说[6]。认为由于三叉神经节或三叉神经根的损害（如血管压迫或炎症等造成的损害），触发刺激就可导致一小簇三叉神经节内的神经元电活动爆发成为一种高度的兴奋状态。电活动从这个“三叉神经节点火焦点”（trigeminal ganglion ignition focus）点燃并向整个神经节传递扩散。经过一个短暂的自主放电后，由于快速点火所产生的内在抑制过程（超极化作用）使活化作用减弱并进入不应期。对一支或多支这种纤维所支配的面部或口内扳机点的短暂刺激可引发整群纤维兴奋，导致疼痛发作。由于原发的异常电活动位于三叉神经节和三叉神经根而不是皮肤或中枢神经系统，因此，在三叉神经节异位阵发性的后发放间期机体感觉功能是正常的。“点火假说”解释了TGN主要的阳性和阴性症状体征、发病机理和治疗模式的有效性。但是，这种学说只是一种推断，其科学性最终必须经实验结果来验证。

Barker等通过统计发现TGN引起的面部疼痛更经常发生在右侧，大约是左侧的两倍多[6]。解剖学和影像学研究发现，人类颅窝中右侧的圆孔和卵圆孔的孔径明显比左侧的孔径狭窄。Neto等[7]根据TGN病人统计学和流行病学数据，结合解剖学发现，提出一种新的假说，即TGN是由于上颌神经和下颌神经分别穿过圆孔和卵圆孔时受狭窄的通道卡压所致。三叉神经根受压后，由于炎症反应产生的髓鞘退行性改变，很可能导致了上颌神经和下颌神经膨大，使神经穿过圆孔和卵圆孔时对压迫的易感性增加，引起了TGN。临床上发现一些TGN病人的三叉神经根并未受到血管的压迫；既然三叉神经受血管压迫，为何患者都有时间不等的自然缓解期？这些都还无法用血管压迫理论来解释。

1.2 原发性脱髓鞘病变

许多研究发现TGN患者最具特征性和代表性的改变发生于髓鞘和轴突。有作者报道三叉神经纤维脱髓鞘病变是TGN的主要病理改变和病因。他们观察TGN患者三叉神经节和神经根的切除标本，发现有严重脱髓鞘、髓鞘增殖和轴突扭曲等改变。Love等[8]对伴随多发性硬化症的TGN病人及顽固性TGN病人（没有血管性压迫损伤的病例）行神经切断术治疗后的标本观察发现，脱髓鞘病变沿着三叉神经根的近心端延伸，甚至到达脑桥连接处。这种现象与血管性压迫有些不同的是，在伴有多发性硬化症病人的脱髓鞘区域星型胶质细胞的突起数量多、分布范围广。

2 中枢病因学说

2.1 三叉神经脊束核

早在1853年Trousseau就根据TGN患者疼痛发作时可在中脑记录到癫痫样放电，用抗癫痫药物（卡马西平、苯妥英等）治疗有效等特征，从而提出三叉神经痛可能是三叉神经脊束核内癫痫样活动引起的假说。目前许多学者认为三叉神经脊束核尾侧亚核被认为是面部伤害性传导通路的二级神经元所在。由于三叉神经脊束核尾侧亚核在生理学上和解剖学上与颈髓背角是相似的，Rexed's板层结构同样适用于三叉神经脊束核[9-10]。故有学者用闸门控制学说解释TGN的发病机制。该学说认为初级传入纤维（Aβ纤维）的冲动能抑制细胞初级传入纤维（Aδ和C纤维）的痛信息继续上传。Aδ和C纤维是痛觉传入纤维，Aβ纤维是非痛觉传入纤维。在正常生理条件下，传导伤害性信息的Aδ纤维和C纤维终止于脊髓后角板层I和II的小细胞，而快速大量传导非伤害性信息的Aβ纤维终止于脊髓后角的板层III和IV的大细胞。粗细纤维均有侧支止于胶状质（substantia gelatinosa，SG，相当于板层II）内中间神经元即闸门细胞。闸门细胞对初级传入纤维终末起突触前抑制作用；另一方面，后角I、V板层的感觉传递二级细胞（T细胞）的树突

[收稿日期] 2006-10-10 [修回日期] 2007-01-02

维普资讯 http://www.cqvip.com

局解手术学杂志 2007年第16卷第3期
J Regional Anat & Operative Surg, 2007, Vol. 16, No. 3

也伸向闸门细胞，与胶状质内的细胞形成突触联系。在胶状质内，这些闸门细胞还接受脑下行纤维的抑制性控制。但是，粗纤维侧支兴奋闸门细胞，使闸门细胞对初级传入纤维终末产生突触前抑制效应。因此阻止初级信息向二级感受神经元(T细胞)的传递，起到减少痛信息向脑传递的量。反过来，细纤维侧支抑制闸门细胞，去除了其突触前抑制作用。因此，痛信息得以从初级纤维传给二级感受神经元(T细胞)。由于三叉神经脊束核的损伤破坏了闸门细胞，使其对T细胞的控制作用减弱，T细胞的活动加强，即破坏了对传入的疼痛刺激的调节作用，失去了对传入冲动的闸门作用，使传入冲动很快达到总和而引起疼痛发作。Fromm等根据实验研究，提出了三叉神经脊束核抑制机制的缺失在TGN发病机制中起关键的作用。

周围神经损伤后脊髓中的神经纤维可发生一定程度的再构筑。Lekan等[11]通过研究动物结扎周围神经后引起疼痛的模型中发现，在术后2～4周Aβ纤维向板层II长出粗壮的芽支。假如Aβ纤维向浅层的板层II芽生并与该板层次级神经元建立起功能性的突触联系，使原本由Aβ纤维传入的外周低阈值非伤害性信息，被芽生的侧枝传到板层II，结果被误认为是伤害性信息而继续向中枢上行传递。Kohama等从大鼠横断的脊髓薄切片电生理学记录也支持这种假设。这种机制也能较好地解释为何TGN病人在口面部扳机区轻微的刺激就能引起剧烈疼痛发作。

2.2 大脑皮质参与TGN疼痛信息的处理

Nguyen等采用慢性电刺激治疗去传入疼痛(deafferentation pain，20例病人包括7例TGN病人)的研究中发现7例TGN病人大脑中央沟运动皮质慢性电刺激治疗后，病人的疼痛缓解40%～100%，且没有1例产生癫痫样发作。这提示大脑皮质可能在TGN发病中也起着重要的作用。

中枢病因学说是在TGN发病机制中起了不可忽视的作用，认为三叉神经痛是三叉神经中枢通路中类似癫痫样活动所致，它解释了三叉神经痛的持续发作性和扩布性，然而许多临床现象难以解释：TGN的发作性疼痛与其他类型的癫痫也有显著不同，应用某些抗癫痫有效的药像鲁米那对TGN治疗无效等；绝大多数患者的疼痛并不是在整个三叉神经范围内，疼痛多数发生在单侧的某一分支或某一细小分支，疼痛可因面部的扳机点刺激所激发等，都难以用中枢病因学说来解释，所以该学说有待于进一步完善。

3 其它影响因素

近年来随着分子生物学和免疫组织化学研究的进展，对神经肽、神经递质研究也更加深入，许多学者发现多种神经介质类和神经肽类物质，如P物质、5-HT、β内啡呔和血管活性肠多肽等[12-15]与TGN发作有密切关系。

此外，还有罕见的家族性三叉神经痛。Fleetwood[16]及Smyth[17]等学者相继发表了家族性TGN的个案报道，提出家族性TGN发作可能是常染色体显性遗传。因此，推断基因因素可能跟环境因素或饮食因素一样，也许是TGN未知的次要的病因之一。

[参考文献]

[1] Nurmikkol TJ, Eldridge PR. Trigeminal neuralgia-pathophysiology, diagnosis and current treatment[J]. Br J Anaesth, 2001, 87 (1): 117 - 132.

[2] 胡兴越，朱先理，章士正，等. 三叉神经痛病因诊断的影像学研究[J]. 中华神经科杂志，2000，33(6)：346 - 348.

[3] 李世亭，潘庆刚，王成元，等. 三叉神经痛发病机理研究[J]. 中华神经外科疾病研究杂志，2003，2(3)：248 - 251.

[3] Ashkan K, Marsh H. Microvascular decompression for trigeminal neuralgia in the elderly: a review of the safety and efficacy[J]. Neurosurg, 2004, 55(4): 840 - 850.

[4] Miles JB. Eldridge PR, Haggett CE, et al. Sensory effects of microvascular decompression in trigeminal neuralgia[J]. J Neurosurg, 1997, 86 (2): 193 - 196.

[5] Devor M, Amir R, Rappaport ZH, et al. Pathophysiology of trigeminal neuralgia: the ignition hypothesis[J]. Clin J Pain, 2002, 18(1): 4 - 13.

[6] Barker J, Jannetta J. The long-term outcome of microvascular decompression for trigeminal neuralgia[J]. New Eng J Med, 1996, 334(17): 1076 - 1083.

[7] Neto B, Camilli A. Trigeminal neuralgia is caused by maxillary and mandibular nerve entrapment: Greater incidence of right-sided facial symptoms is due to the foramen rotundum and foramen ovale being narrower on the right side of the cranium[J]. Med Hypoth, 2005, (65): 1179 - 1182.

[8] Love S, Gradidge T, Coakham HB. Trigeminal neuralgia due to multiple sclerosis: ultrastructural findings in trigeminal rhizotomy specimens[J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 2001, 27 (3): 238 - 244.

[9] Hayashi H. Differential terminal distribution of single large cutaneous afferent fibers in the spinal trigeminal nucleus and in the cervical spinal dorsal horn[J]. Brain Res, 1982, 244(1): 173 - 177.

[10] Rusu MC. The spinal trigeminal nucleus-considerations on the structure of the nucleus caudalis[J]. Folia Morphol (Warsz), 2004, 63(3): 325 - 328.

[11] Lekan HA, Carlton SM, Coggeshall RE. Sprouting of A beta fibers into lamina II of the rat dorsal horn in peripheral neuropathy[J]. Neurosci Lett, 1996, 208(3): 147 - 150.

[12] 樊英显，艾永华，孙宏晨. 鼠三叉神经痛脑干组织中P物质的测定[J]. 口腔医学杂志，2002，18(1)：18 - 19.

[13] 王文宇，刘红娟，张立新. 大鼠原发性三叉神经痛脑神经递质的实验研究[J]. 中国老年学杂志，2005，25(3)：320 - 321.

[14] Liu HJ, Wang WY, Wu QL, et al. Determination of beta-endorphin in hypothalamus of rat with primary trigeminal neuralgia[J]. Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi, 2005, 40(2): 154 - 155.

[15] 赵云富，姜晓钟，刘 渊，等. 三叉神经痛患者血浆血管活性肠肽的观察[J]. 华西口腔医学杂志，2002，20(1)：746 - 748.

[16] Fleetwood IG. Familial trigeminal neuralgia. Case report and review of the literature[J]. J Neurosurg, 2001, 95(3): 513 - 517.

[17] Smyth P, Greenough G, Stommel E. Familial trigeminal neuralgia: case reports and review of the literature[J]. Headache, 2003, 43(8): 910 - 915.

(编辑：蒋登金)