DOI:10.16016/j.2097-0927.202404078

成年大鼠脑桥三叉神经束局部脱髓鞘诱发三叉神经痛样行为

文菊梅,齐建国 610041 成都,四川大学华西基础医学与法医学院组织胚胎学与神经生物学教研室

[摘要] **目的** 探究成年大鼠脑桥三叉神经束(pontine trigeminal tract,PTT)局部脱髓鞘能否诱发三叉神经痛样行为。**方法** 利用脑立体定位微量注射技术向250~270 g雄性SD大鼠PTT区域注射1%溶血磷脂酰胆碱(lysophosphatidylcholine, LPC)或1×PBS,分别建立PTT脱髓鞘模型组(LPC组)和对照组。通过髓鞘荧光染色评估PTT区域脱髓鞘改变情况。采用行为学实验检测大鼠缩头反应机械刺激阈值、单侧眼睑缩窄时间和快速抚面次数。通过腹腔注射给予大鼠卡马西平(50 mg/kg)药物处理,评估其行为学改变。**结果** 以Bregma为坐标原点,于前后径(axterior-posterior,AP)-9.86 mm、内外径(medial-lateral,ML)0 mm和背腹径(dorsal-ventral,DV)0 mm处左侧18°倾斜脑立体定位仪的操作臂,使玻璃微电极下行9.22 mm后,以250 nL/min的速度注射250 nL的1%LPC,能够稳定可靠地建立成年大鼠PTT局部脱髓鞘模型。髓鞘荧光染色结果显示成年大鼠PTT局部脱髓鞘模型中脱髓鞘峰点为造模后第7天。行为学实验发现,与对照组相比,引发LPC组大鼠缩头反应的Air-puff气体刺激阈值和von Frey纤维丝刺激阈值显著降低($P<0.01$);微量注射后第7天,LPC组大鼠的左侧单侧眼睑缩窄时间和快速抚面次数在不同强度的机械刺激下均显著增加($P<0.01$)。卡马西平可显著减少机械刺激触发的左侧单侧快速抚面次数($P<0.01$)。**结论** 成年大鼠PTT局部脱髓鞘可以诱发三叉神经痛样行为。

[关键词] 三叉神经痛;脑桥;三叉神经束;脱髓鞘;溶血磷脂酰胆碱
[中图法分类号] R-332; R322.85; R745.11 [文献标志码] A

Focal demyelination in the pontine trigeminal tracts induces trigeminal neuralgia-like behaviors in adult rats

WEN Jumei, QI Jianguo Department of Histology, Embryology and Neurobiology, West China School of Basic Medical Sciences and Forensic Medicine, Sichuan University, Chengdu, Sichuan Province, 610041, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate whether focal demyelination in the pontine trigeminal tracts (PTTs) can induce trigeminal neuralgia-like behaviors in adult rats. **Methods** Brain stereotaxic microinjection technology was used to inject 1% lysophosphatidylcholine (LPC) or 1× PBS into the PTT region of male SD rats (weighing 250~270 g) to establish the PTT demyelination model group (LPC group) and control group, respectively. Myelin fluorescent staining was employed to evaluate the demyelination changes in the PTT region. Behavioral experiments were performed to measure the mechanical stimulation threshold of head withdraw response, unilateral eyelid contraction duration and numbers of fast face stroking in rats. Intraperitoneal injection of 50 mg/kg carbamazepine was given to the rats to evaluate their behavioral changes. **Results** A stable local demyelination model of PTT in adult rats was successfully established by, with the coordinate origin at Bregma, descending glass microelectrode for 9.22 mm with a left-side 18° tilt path from axterior-posterior (AP) -9.86 mm, medial-lateral (ML) 0 mm and dorsal-ventral (DV) 0 mm, and then 250 nL 1%LPC was injected at a rate of 250 nL/min. Myelin fluorescent staining demonstrated that the peak of demyelination was observed at the 7th day after modeling. Behavioral experiments showed that compared with the control group, the air-puff gas stimulation threshold and von Frey filament stimulation

[基金项目] 发育与再生四川省重点实验室开放基金项目(SYS22-01)
[通信作者] 齐建国,E-mail:jgqi@scu.edu.cn

2097-0927/Copyright © 2024, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循CC BY许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

threshold that triggered the head withdraw response were significantly reduced in the LPC group ($P<0.01$). At the 7th day after modeling, there were significant increases in the unilateral eyelid contraction duration and the numbers of unilateral fast face stroking only in the adult rats from the LPC groups ($P<0.01$). Carbamazepine significantly decreased the numbers of unilateral fast face stroking evoked by mechanical stimulation ($P<0.01$). **Conclusion** Focal demyelination in the PTTs can induce trigeminal neuralgia-like behaviors in adult rats.

[**Key words**] trigeminal neuralgia; pons; trigeminal tract; demyelination; lysophosphatidylcholine

Supported by the Open Fund of Development and Regeneration Key Laboratory of Sichuan Province (SYS22-01). Corresponding author: QI Jianguo, E-mail: jgqi@scu.edu.cn

三叉神经痛是最严重的神经病理性疼痛形式,其主要表现为单侧口面部三叉神经支配区域内反复发作的、短暂剧烈的电击或刀割样剧烈疼痛,常由轻触、说话、洗脸等日常无害行为触发[1]。目前,血管压迫尚未进入脑桥的三叉神经根并导致压迫位置局部脱髓鞘被认为是临床上最常见的经典型三叉神经痛的关键病理环节[2-4]。相应地,三叉神经根微血管减压术对经典型三叉神经痛具有一定程度的治疗效果[5-6]。然而,有些具有典型症状的三叉神经痛患者要么微血管减压术疗效不佳[6],要么在其三叉神经根区域并不存在确切的脱髓鞘病变[1]。因此,很有可能是其他区域的神经病变导致此类三叉神经痛。

既往临床研究观察到,继发于多发硬化或者脑桥缺血梗死的三叉神经痛患者很可能是由脑桥三叉神经束(pontine trigeminal tract,PTT)区域的脱髓鞘病变引起的[7-8]。最近研究进一步发现,很大一部分微血管减压术疗效不佳的三叉神经痛患者全脑范围内仅仅在脑桥三叉神经束区域出现脱髓鞘病变[9]。与此同时,脑桥三叉神经束脱髓鞘病变被发现可以预测微血管减压术治疗三叉神经痛是否有效[10]。这些临床证据提示,除了常见的三叉神经根脱髓鞘,脑桥三叉神经束脱髓鞘同样可能导致具有典型病症的三叉神经痛。然而,目前尚未有临床队列或动物模型研究进一步明确这种临床推测。

溶血磷脂酰胆碱(lysophosphatidylcholine,LPC)常被用于建立中枢神经系统局部脱髓鞘模型[11]。因此,本研究拟利用成年大鼠脑桥三叉神经束 LPC 的脑立体定位微量注射,建立成年大鼠脑桥三叉神经束局部脱髓鞘模型,通过行为学和药理学检测脑桥三叉神经束局部脱髓鞘能否在成年大鼠上诱发三叉神经痛样行为,从而明确脑桥三叉神经束脱髓鞘可以诱发三叉神经痛。本研究结果将为三叉神经痛的基础研究和临床诊疗奠定一定的基础。

1 材料与方法

1.1 实验动物

6~7 周龄健康清洁级雄性 SD 大鼠,体质量 200~220 g,购自成都达硕实验动物有限公司。大鼠饲养于 12/12 h(光照/黑暗)环境中,环境温度控制在(22±1)℃,食水充足且可自由获得。待外购动物适应本实验环境且体质量达到 250~270 g 时开始实验。以下有关动物的操作流程严格遵守四川大学实验动物福利和伦理相关规定,并尽可能减少实验动物的痛苦,降低大鼠使用量。

1.2 主要试剂

LPC 购自美国 Sigma 公司;FluoroMyelin Red 髓鞘荧光染料购自美国 Invitrogen 公司;抗荧光衰减封片剂、卡马西平购自北京索莱宝生物科技有限公司;异氟烷购自深圳瑞沃德生命科技有限公司;羟丙基-β-环糊精购自上海爱必信生物科技有限公司。

1.3 实验器材

小动物麻醉系统购自南京卡尔文生物科技有限公司;左臂单臂数显型脑立体定位仪、玻璃微电极注射泵购自深圳瑞沃德生命科技有限公司;玻璃微电极购自武汉微科精密仪器有限公司;von Frey 纤维丝套件购自美国 Danmic Global 公司;Air-puff 控制系统购自日本 MUSASHI 公司;IX-83 型倒置荧光显微镜购自日本 Olympus 公司;CM3050 型冷冻切片机购自德国 Leica 公司。

1.4 脑桥三叉神经束脑立体定位微量注射

1.4.1 脑桥三叉神经束垂直型脑立体定位微量注射

用异氟烷麻醉大鼠后,将大鼠固定于脑立体定位仪。头部剃毛,从大鼠头部中缝处剪开皮肤,暴露术野。参照 Wistar 大鼠脑立体定位 MRI 图谱[12],以 Bregma 为坐标原点,在其前后径(anterior-posterior,AP):-9.86 mm;内外径(medial-lateral,ML):2.75、2.85、2.95、3.05、3.25 mm 处的颅骨表面钻 1 个小孔,使玻璃微电极垂直进针 8.50 mm,停留 1 min 后以 250 nL/min 的速度注射 20 nL 蓝墨水,注射完成后留针 5 min,缓慢升起电极。缝合头皮创口并消毒,取下动物待其恢复清醒后放回饲养笼。

1.4.2 脑桥三叉神经束倾斜型脑立体定位微量注射

大鼠脑桥三叉神经束 ML 范围较窄(约 0.5 mm),背腹径(dorsal-ventral,DV)范围相对宽厚(约 1.8 mm),

且在冠状面上呈倾斜弧形(图 1),使得垂直型脑立体定位精准微量注射难度较大,故本研究拟进行倾斜型脑立体定位微量注射,以增加微量注射容错率和成功率。动物准备如前所述,在 AP −9.86 mm 和 ML 0 mm 处的颅骨表面钻 1 个小孔,使玻璃微电极左倾斜 18°进针 9.22 mm,停留 1 min 后以 250 nL/min 的速度注射 20 nL 蓝墨水或者相应剂量的 LPC 或 Vehicle,注射完成后留针 5 min,缓慢升起电极。缝合头皮创口并消毒,取下动物待其恢复清醒后放回饲养笼。

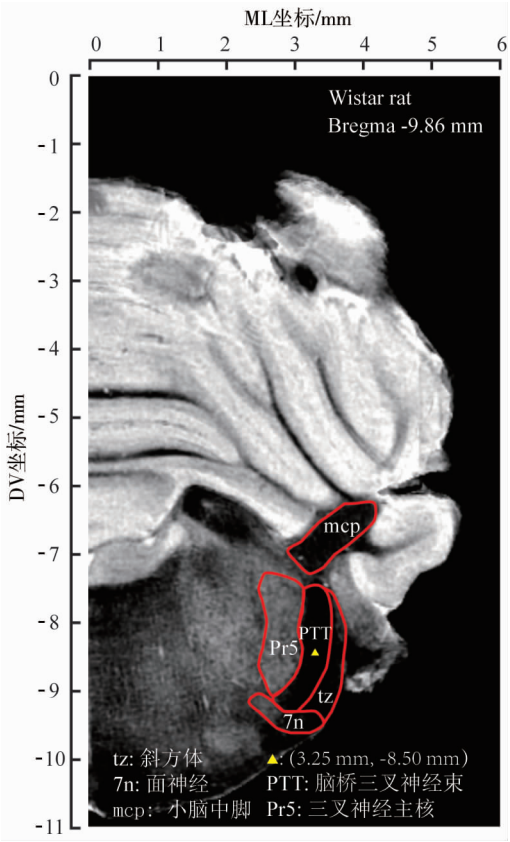


图 1 Wistar 大鼠脑桥三叉神经束 MRI 示意图

1.5 脑桥组织取材、冰冻切片和髓鞘荧光染色

动物麻醉后以 4%多聚甲醛进行心脏灌注固定,取出小脑及脑干。脑组织置于 4%多聚甲醛中后固定 12 h,依次转移至 20%、30%蔗糖溶液中脱水。脱水完毕后取出脑组织,修剪组织以保留脑桥,用恒冷箱冷冻切片机进行切片。本研究拟利用 FluoroMyelin 髓鞘荧光染色简便快捷地评价脱髓鞘改变[13]。操作简述如下,将贴附于载玻片的脑桥冰冻切片浸入 PBS 水化 20 min 后用 FluoroMyelin Red 浸染 20 min,然后用 PBS 漂洗 3 次(每次 10 min),漂洗完成后用抗荧光淬灭封片剂进行封片,随后进行荧光显微成像。

为了筛查和确定脑桥三叉神经束微量注射脑立体定位坐标和路径,注射 20 nL 蓝墨水后立即进行取材和冰冻切片(50 μm)。为了确定 LPC 诱导脑桥三叉神经束局部脱髓鞘的最佳剂量,分别使用 0、250、500、1 000 nL 1%LPC 进行倾斜微量注射,于注射后第 7 天取材。为了确定 LPC 诱导脑桥三叉神经束局部脱髓鞘的时程动态,将 SD 大鼠按简单随机化方法分为对照组(Vehicle 组,n = 3)和 PTT 脱髓鞘模型组(LPC 组,n=3),LPC 组大鼠注射最佳剂量的 1%LPC,Vehicle 组大鼠注射等量的 1×PBS,于微量注射后第 3、7、14、21 天取材,随后进行冰冻切片(12 μm)和髓鞘荧光染色与成像。

1.6 大鼠三叉神经痛样行为学测定

传统的面部疼痛评估基于缩头行为这种不依赖于大脑皮质的伤害性防御反射,远远无法真实反映依赖于大脑皮质的复杂疼痛感知体验。本研究以眼睑缩窄反应检测面部表情改变进而表征面部疼痛的情绪反应[14],以抚面行为检测面部疼痛应对行为进而表征面部疼痛的认知反应[15],以期更加准确地评价本实验模型出现的面部疼痛。研究采用 Air-puff 气体刺激以及 von Frey 纤维丝刺激测定大鼠的缩头反应机械刺激阈值、单侧眼睑缩窄时间以及快速抚面次数。将 SD 大鼠按简单随机化方法分为对照组(Vehicle 组,n=6)和 PTT 脱髓鞘模型组(LPC 组,n=6),LPC 组大鼠注射最佳剂量的 1%LPC,Vehicle 组大鼠注射等量的 1×PBS。行为测试前,将动物从鼠笼转移至实验室定制的大鼠活动限制器,使其身体位置固定而头部及前爪可自由活动,适应 20 min 后开始测试。阈值测定于术前 1 d 和术后第 3、7、10、14 天进行。眼睑缩窄和抚面行为测定于术后第 7 天进行。经组织学验证成功建模的动物行为学数据方才纳入进一步分析。

1.7 卡马西平对大鼠三叉神经痛样行为的影响

抗癫痫类药物卡马西平(carbamazepine,CBZ)是临床上治疗三叉神经痛的一线用药。本研究进一步检测卡马西平能否缓解大鼠脑桥三叉神经束局部脱髓鞘诱发的三叉神经痛样行为。12 只 SD 大鼠通过 LPC 微量注射构建 PTT 脱髓鞘模型,于微量注射后第 7 天,将 PTT 脱髓鞘模型大鼠按简单随机化方法分为对照组(Vehicle 组,n=6)和卡马西平组(CBZ 组,n=6)。将卡马西平溶于 45%羟丙基-β-环糊精。通过腹腔注射给予 CBZ 组大鼠卡马西平(50 mg/kg)处理,给予 Vehicle 组大鼠 45%羟丙基-β-环糊精处理。所有大鼠于给药前先进行快速抚面行为测试,给药 1 h 后再次进行相同的行为学测试。

1.8 统计学分析

采用 GraphPad Prism 9 软件进行统计分析和作图。数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示。2 组间比较采用非配对或配对 t 检验,不满足正态分布则使用非参数检验。比较术后阈值差异采用重复测量双因素方差分析。当P<0.05 时,认为差异具有统计学意义。

2　结果

2.1　成年大鼠脑桥三叉神经束局部脱髓鞘模型的建立

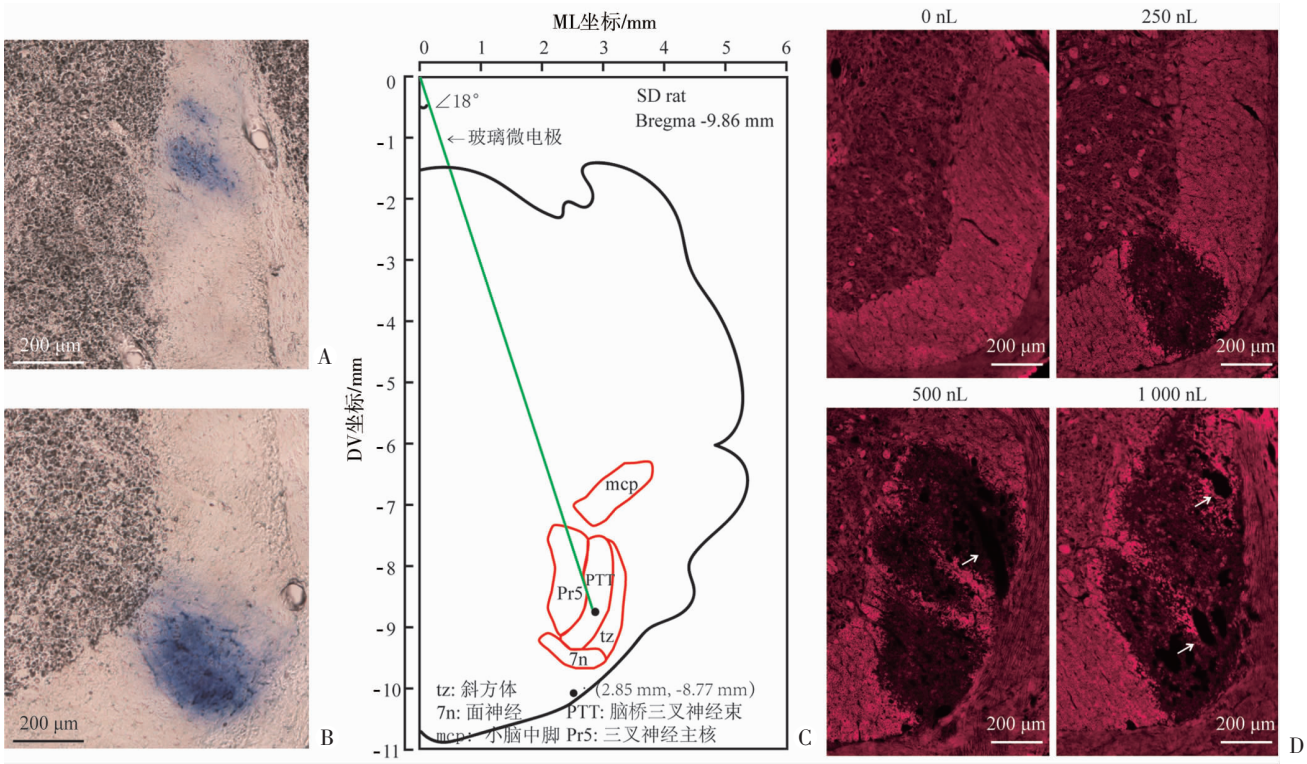
垂直型脑立体定位微量注射实验结果表明,AP −9.86 mm、ML 2.85 mm、DV −8.50 mm 是 250~270 g 体质量的成年雄性 SD 大鼠脑桥三叉神经束微量注射较为理想的脑立体定位坐标(图 2A)。倾斜型脑立体定位微量注射实验结果显示,于 AP −9.86 mm、ML 0 mm 和 DV 0 mm 处,将玻璃微电极左侧倾斜 18°下行 9.22 mm,可使其稳定可靠地定位于脑桥三叉神经束内部(AP −9.86 mm、ML 2.85 mm、DV −8.77 mm;图 2B、C)。髓鞘荧光染色结果显示,250 nL 的 1%LPC 即可引起局限于脑桥三叉神经束内的明显脱髓鞘;而更高剂量(500 和 1 000 nL)的 LPC 则引发脑桥三叉神经束区域大范围以及脑桥三叉神经束区域外的严重脱髓鞘,且造成脑桥三叉神经束区域内溶胀性空洞等严重组织结构破坏(图 2D)。结果表明,1%LPC 导致成年大鼠脑桥三叉神经束局部脱髓鞘的最佳剂量为 250 nL。

2.2　LPC 导致成年大鼠脑桥三叉神经束局部脱髓鞘的时程变化

髓鞘荧光染色结果显示,Vehicle 组大鼠微量注射后不同时间脑桥三叉神经束均没有表现出结构性损伤或异常;而 LPC 组大鼠微量注射后第 3 天脑桥三叉神经束出现脱髓鞘病变,病变范围和程度于第 7 天达到最大,于第 14、21 天逐渐减小(图 3)。结果表明,成年大鼠脑桥三叉神经束局部脱髓鞘模型中脱髓鞘峰点为造模后第 7 天。

2.3　大鼠脑桥三叉神经束局部脱髓鞘可诱发三叉神经痛样行为

行为学测试结果显示,与 Vehicle 组相比,LPC 组大鼠缩头反应的 Air-puff 气体刺激阈值和 von Frey 纤维丝刺激阈值在检测的各个时间点均显著降低($P<0.01$,图 4A、B)。相较于 Vehicle 组,LPC 组大鼠 LPC 微量注射后第 7 天对 Air-puff 气体(5 psi)左侧面部触须垫刺激表现出明显的左侧单侧眼睑缩窄反应和快速抚面行为(图 4C、F)。微量注射后第 7 天,LPC 组大鼠的左侧单侧眼睑缩窄时间和快速抚面次数在不同强度的 Air-puff 气体刺激下均显著增加($P<0.01$,图 4D、G)。与此类似,微量注射后第 7 天,LPC 组大鼠的左侧单侧眼睑缩窄时间和快速抚面次数在不同强度的 von Frey 纤维丝刺激下均显著增加($P<0.01$,图 4E、H)。以上结果表明,脑桥三叉神经束局部脱髓鞘可以在成年大鼠中诱发三叉神经痛样行为。



A:脑桥三叉神经束立体定位垂直注射蓝墨水(ML 2.85 mm)分布区域($n=3$);B:脑桥三叉神经束立体定位倾斜注射蓝墨水分布区域($n=3$);C:SD 大鼠脑桥三叉神经束立体定位倾斜注射路径示意图;D:不同剂量 1%LPC 倾斜注射脑桥三叉神经束后第 7 天脱髓鞘情况　白色箭头:示空洞

图 2　成年大鼠脑桥三叉神经束局部脱髓鞘模型的建立

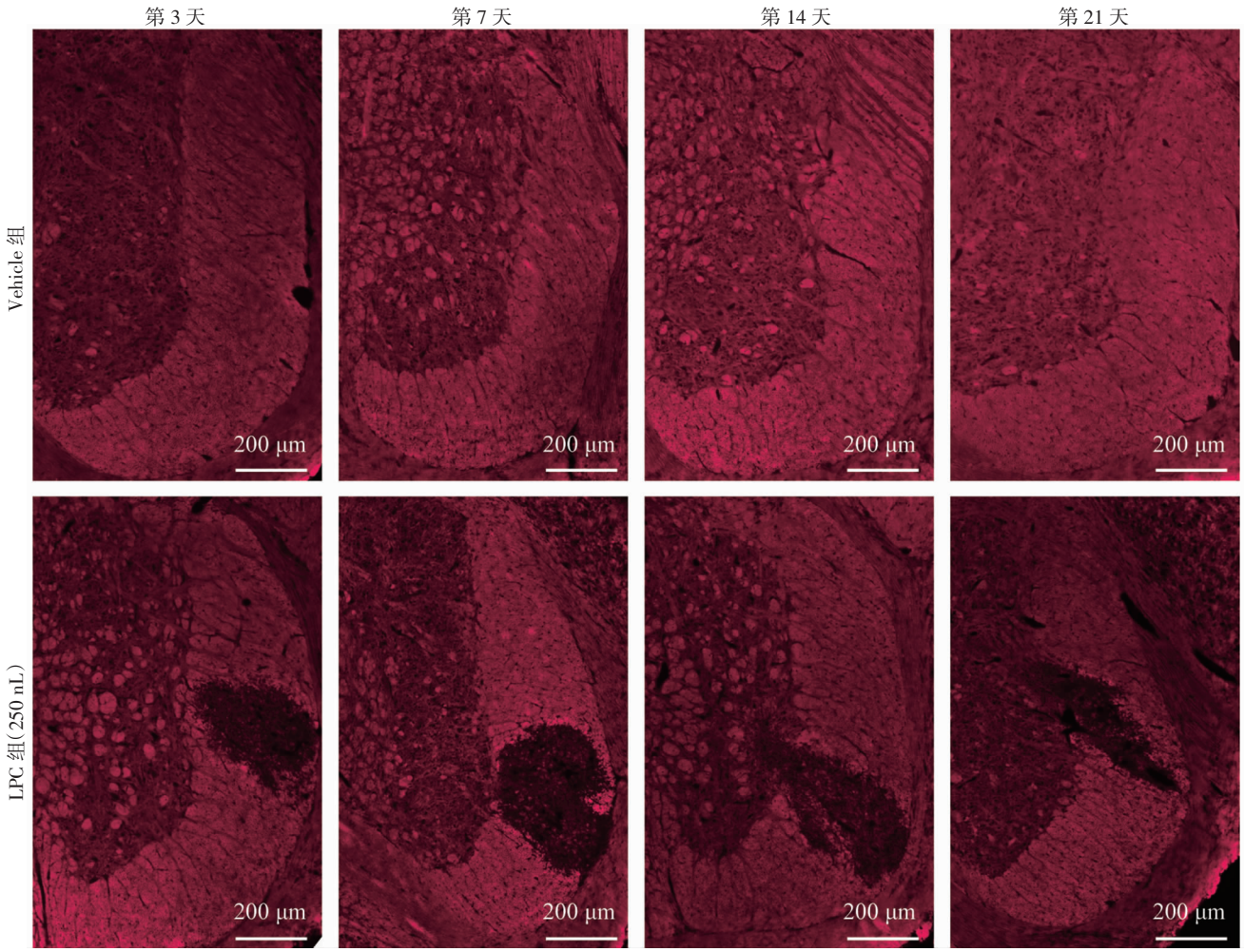
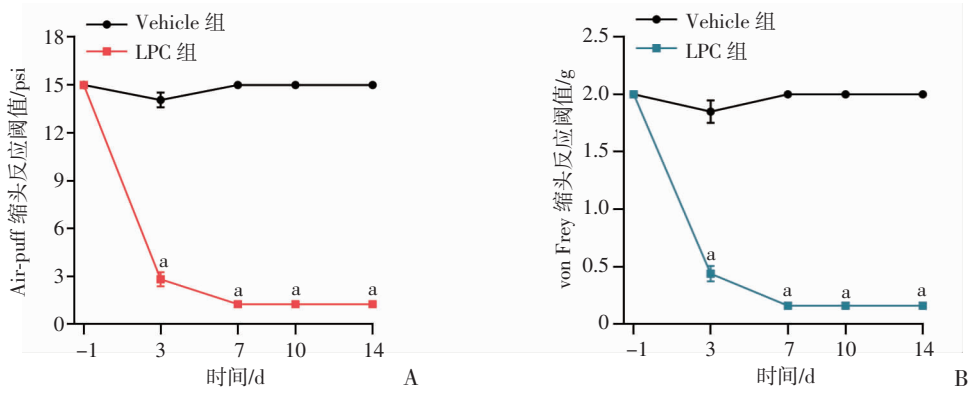


图 3　LPC 导致成年大鼠脑桥三叉神经束局部脱髓鞘的时程变化

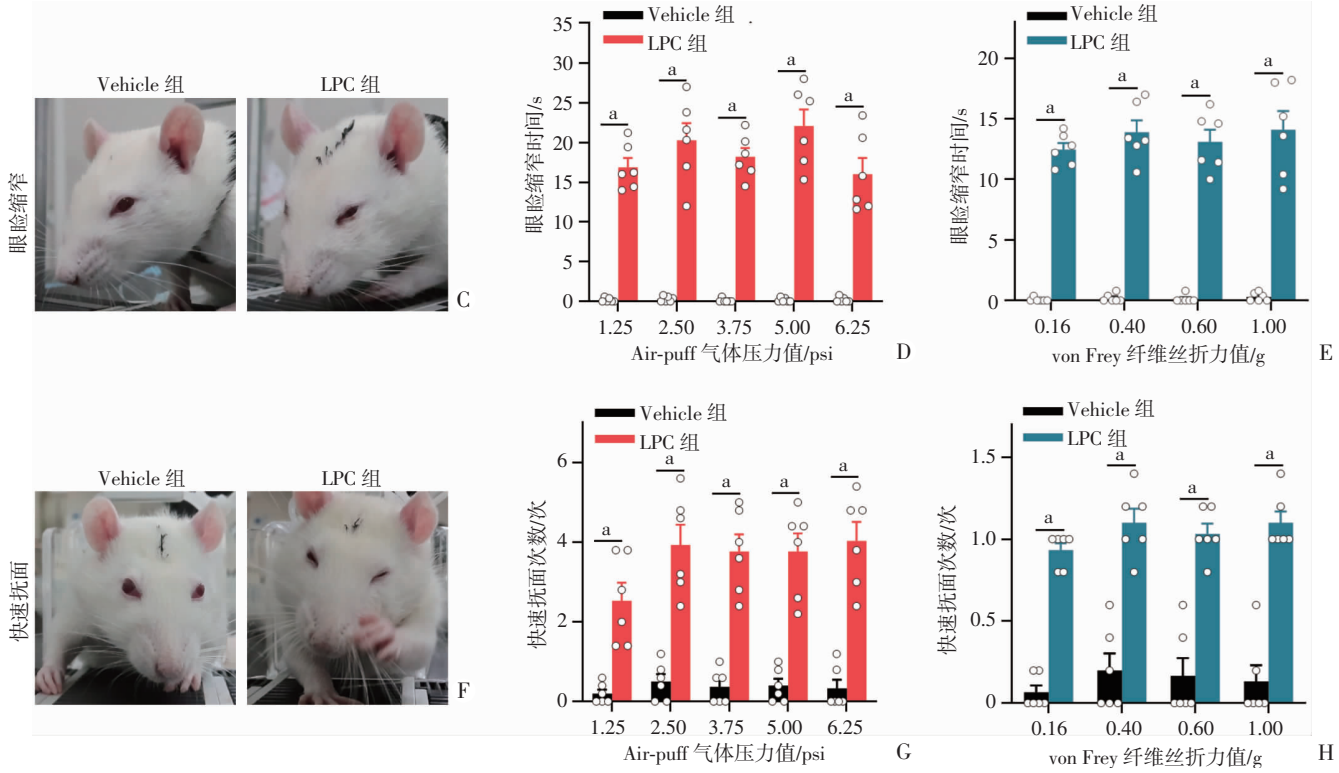


a:$P<0.01$,与 Vehicle 组比较

A:Air-puff 气体刺激法测定 2 组大鼠缩头反应阈值;B:von Frey 纤维丝刺激法测定 2 组大鼠缩头反应阈值

图 4　大鼠脑桥三叉神经束局部脱髓鞘诱发三叉神经痛样行为($n=6$,$\bar{x}\pm s$)

(图 4C~H 续下页)



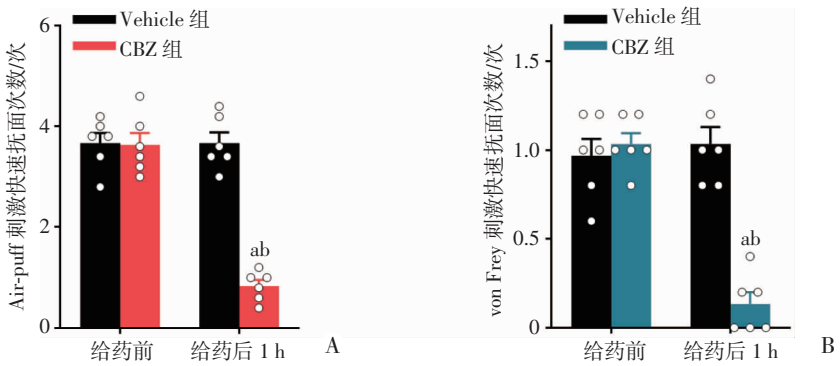
a:$P<0.01$,与 Vehicle 组比较

C:LPC 注射后第 7 天 Air-puff 气体刺激(5 psi)诱发眼睑缩窄反应;D:Air-puff 气体刺激法测定 2 组大鼠眼睑缩窄时间;E:von Frey 纤维丝刺激法测定 2 组大鼠眼睑缩窄时间;F:LPC 注射后第 7 天 Air-puff 气体刺激(5 psi)诱发快速抚面行为;G:Air-puff 气体刺激法测定 2 组大鼠快速抚面次数;H:von Frey 纤维丝刺激法测定 2 组大鼠快速抚面次数

续图 4 大鼠脑桥三叉神经束局部脱髓鞘诱发三叉神经痛样行为($n=6,\bar{x}\pm s$)

2.4 卡马西平缓解大鼠脑桥三叉神经束局部脱髓鞘诱发的三叉神经痛样行为

药物干预后的行为学测试结果显示,在成年大鼠脑桥三叉神经束局部脱髓鞘模型(LPC 注射后第 7 天)中,卡马西平(50 mg/kg)腹腔注射 1 h 后,Air-puff 气体刺激(5 psi)和 von Frey 纤维丝刺激(1 g)触发的脱髓鞘侧单侧快速抚面行为被显著抑制($P<0.01$,图 5)。结果表明,卡马西平可缓解大鼠脑桥三叉神经束脱髓鞘诱发的三叉神经痛样行为。



a:$P<0.01$,与 Vehicle 组比较;b:$P<0.01$,与给药前比较

A:Air-puff 气体刺激(5 psi)测定 2 组大鼠快速抚面次数;B:von Frey 纤维丝刺激(1 g)测定 2 组大鼠快速抚面次数

图 5 腹腔注射卡马西平(50 mg/kg)抑制大鼠脑桥三叉神经束局部脱髓鞘诱发的三叉神经痛样行为($n=6,\bar{x}\pm s$)

3 讨论

最新的临床研究提示,除了常见的三叉神经根脱髓鞘,脑桥三叉神经束脱髓鞘同样有可能导致三叉神经痛[9]。而且,2 类三叉神经痛在临床症状上基本相同,却在微血管减压术的疗效方面差异显著[9]。然而,目前尚鲜见临床队列或动物模型研究进一步明确脑桥三叉神经束脱髓鞘是否可以诱发三叉神经痛。本研究首先优化靶向成年大鼠脑桥三叉神经束的脑立体定位 LPC 微量注射路径,成功建立稳定可靠的成年大鼠脑桥三叉神经束局部脱髓鞘模型;接着通过检测面部疼痛的面部表情和应对行为,结合药物干预,发现成年大鼠脑桥三叉神经束局部脱髓鞘能够诱发与三叉神经痛临床症状和药物反应类似的面部疼痛表现。因此,本研究首次发现脑桥三叉神经束脱髓鞘可以诱发三叉神经痛。本研究尚未在其他种属动物如小鼠和不同性别动物如雌性中进一步验证当前的结果,也未进一步研究促进髓鞘再生能否减轻脑桥三叉神经束脱髓鞘导致的三叉神经痛。

尚未进入脑桥的三叉神经根脱髓鞘是血管压迫导致的经典型三叉神经痛的关键病理特征[2-4]。DEVOR 等[16]提出的“点火假说”认为,脱髓鞘的 Aβ 触觉传入纤维兴奋性显著提高,表现为自发的异位放电和高频后放电。与此同时,脱髓鞘导致 Aβ 触觉纤维和 Aδ/C 痛觉纤维直接靠近,进而在二者之间形成旁触联系[17-19]。这种旁触联系可将脱髓鞘的 Aβ 触觉纤维来源的自发或触发的高频后放电传入痛觉神经通路,导致三叉神经痛的标志性症状(即自发或触发的爆发式剧痛)[16]。三叉神经解剖学研究表明,大量的触觉神经纤维和并行走形的痛觉神经纤维在三叉神经主核旁边分离,并投射至三叉神经主核内部;然而,部分触觉神经纤维继续和痛觉神经纤维并行走形于脑桥三叉神经束内,并投射至三叉神经脊束核内部[20]。因此,脑桥三叉神经束脱髓鞘可能通过类似的机制导致与经典型三叉神经痛临床症状相同的三叉神经痛。

结合既往基础和临床研究,本研究结果进一步提示,广泛分布于三叉神经传入纤维通路的脱髓鞘病变是三叉神经痛发病的核心通用机制。此推断有以下 2 方面的意义。一方面,三叉神经痛目前的治疗要么通过以卡马西平为代表的电压门控钠通道抑制剂减弱脱髓鞘神经元的异常兴奋,要么采用侵入性或损毁性的手术治疗解除血管神经压迫或者破坏三叉神经感觉传入;然而三叉神经痛目前的治疗效果皆差强人意[1, 6, 10]。临床队列研究发现,微血管减压术是通过促进髓鞘再生实现对三叉神经痛的治疗[5]。因此,可以开发靶向促进髓鞘再生的治疗手段,单独或者联合现有治疗手段,以期提高三叉神经痛的治疗效果和质量。另一方面,不同位置和不同性质的脱髓鞘病变导致的三叉神经痛虽然临床症状差别不大,但是接受同一治疗方案的效果却存在很大差异[10]。因此,三叉神经痛临床实践中需要扩大影像检查范围从三叉神经根至整个三叉神经传入纤维通路,以便精确判断脱髓鞘病变位置,进而选择合理的治疗方式,实现三叉神经痛的精准治疗,提高该疾病的诊疗质量。

综上所述,本研究表明,除了三叉神经根脱髓鞘,脑桥三叉神经束脱髓鞘同样可以诱发三叉神经痛。该研究结果将为三叉神经痛的机制/治疗研究和临床精准治疗奠定一定的基础。

参考文献:

[1] CRUCCU G, DI STEFANO G, TRUINI A. Trigeminal neuralgia[J]. N Engl J Med, 2020, 383(8): 754-762. DOI: 10.1056/NEJMra1914484.

[2] LEAL P R L, ROCH J A, HERMIER M, *et al*. Structural abnormalities of the trigeminal root revealed by diffusion tensor imaging in patients with trigeminal neuralgia caused by neurovascular compression: a prospective, double-blind, controlled study[J]. Pain, 2011, 152(10): 2357-2364. DOI: 10.1016/j.pain.2011.06.029.

[3] BENDTSEN L, ZAKRZEWSKA J M, HEINSKOU T B, *et al*. Advances in diagnosis, classification, pathophysiology, and management of trigeminal neuralgia[J]. Lancet Neurol, 2020, 19(9): 784-796. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30233-7.

[4] RAPPAPORT Z H, GOVRIN-LIPPMANN R, DEVOR M. An electron-microscopic analysis of biopsy samples of the trigeminal root taken during microvascular decompressive surgery[J]. Stereotact Funct Neurosurg, 1997, 68(1-4 Pt 1): 182-186. DOI: 10.1159/000099920.

[5] DESOUZA D D, DAVIS K D, HODAIE M. Reversal of insular and microstructural nerve abnormalities following effective surgical treatment for trigeminal neuralgia[J]. Pain, 2015, 156(6): 1112-1123. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000156.

[6] BENDTSEN L, ZAKRZEWSKA J M, ABBOTT J, *et al*. European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia[J]. Eur J Neurol, 2019, 26(6): 831-849. DOI: 10.1111/ene.13950.

[7] CRUCCU G, BIASIOTTA A, REZZE S D, *et al*. Trigeminal neuralgia and pain related to multiple sclerosis[J]. Pain, 2009, 143(3): 186-191. DOI: 10.1016/j.pain.2008.12.

026.

[8] SHANKER R M, KIM M, VERDUCCI C, *et al*. Surgical management of trigeminal neuralgia induced by brainstem infarct: a systematic review of the literature[J]. World Neurosurg, 2021, 151: 209-217. DOI: 10.1016/j.wneu.2021.04.099.

[9] TOHYAMA S, HUNG P S, CHENG J C, *et al*. Trigeminal neuralgia associated with a solitary pontine lesion: clinical and neuroimaging definition of a new syndrome[J]. Pain, 2020, 161(5): 916-925. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001777.

[10] TOHYAMA S, WALKER M R, ZHANG J Y, *et al*. Brainstem trigeminal fiber microstructural abnormalities are associated with treatment response across subtypes of trigeminal neuralgia[J]. Pain, 2021, 162(6): 1790-1799. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002164.

[11] BAYDYUK M, CHA D S, HU J W, *et al*. Tracking the evolution of CNS remyelinating lesion in mice with neutral red dye[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(28): 14290-14299. DOI: 10.1073/pnas.1819343116.

[12] PAXINOS G, WATSON C, CALABRESE E, *et al*. MRI/DTI atlas of the rat brain[M]. Elsevier, Academic Press, 2015.

[13] AOYAMA K, SUH S W, HAMBY A M, *et al*. Neuronal glutathione deficiency and age-dependent neurodegeneration in the EAAC1 deficient mouse[J]. Nat Neurosci, 2006, 9(1): 119-126. DOI: 10.1038/nn1609.

[14] SOTOCINAL S G, SORGE R E, ZALOUM A, *et al*. The Rat Grimace Scale: a partially automated method for quantifying pain in the laboratory rat via facial expressions[J]. Mol Pain, 2011, 7: 55. DOI: 10.1186/1744-8069-7-55.

[15] LU J H, CHEN B, LEVY M, *et al*. Somatosensory cortical signature of facial nociception and vibrotactile touch-induced analgesia[J]. Sci Adv, 2022, 8(46): eabn6530. DOI: 10.1126/sciadv.abn6530.

[16] DEVOR M, AMIR R, RAPPAPORT Z H. Pathophysiology of trigeminal neuralgia: the ignition hypothesis[J]. Clin J Pain, 2002, 18(1): 4-13. DOI: 10.1097/00002508-200201000-00002.

[17] LOVE S, COAKHAM H B. Trigeminal neuralgia: pathology and pathogenesis[J]. Brain, 2001, 124(Pt 12): 2347-2360. DOI: 10.1093/brain/124.12.2347.

[18] MAGERL W, TREEDE R D. Secondary tactile hypoesthesia: a novel type of pain-induced somatosensory plasticity in human subjects[J]. Neurosci Lett, 2004, 361(1/2/3): 136-139. DOI: 10.1016/j.neulet.2003.12.001.

[19] RASMINSKY M. Ectopic generation of impulses and cross-talk in spinal nerve roots of "dystrophic" mice[J]. Ann Neurol, 1978, 3(4): 351-357. DOI: 10.1002/ana.410030413.

[20] DASILVA A F, DOSSANTOS M F. The role of sensory fiber demography in trigeminal and postherpetic neuralgias[J]. J Dent Res, 2012, 91(1): 17-24. DOI: 10.1177/0022034511411300.

(收稿:2024-04-17;修回:2024-05-14)

(编辑 吴培红)