

三叉神经痛的病因和发病机制学研究的进展

王 福¹, 张奎启¹, 裘 罡²

(1. 大连医科大学 口腔医学院 基础教研室, 辽宁 大连 116027; 2. 大连市口腔医院 颌面外科, 辽宁 大连 116021)

摘要:三叉神经痛是指三叉神经的一支或几支分布区的反复性、阵发性剧痛,被认为是目前人类最痛苦的疾病之一,临床一般分为原发性和继发性三叉神经痛。关于它的病因和发病机制尚不十分明确,一般分为中枢病变学说和周围病变学说,但都未完美解释临床发现。根据近年来的文献报道,又发现免疫和生化因素也与三叉神经痛密切相关。

关键词:三叉神经痛;病因;发病机制;免疫;神经肽

中图分类号:R745.1

文献标识码:A

文章编号:1671-7295(2004)04-0307-04

1 中枢病变学说

1.1 三叉神经脊束核内病变

多年来,研究人员发现三叉神经痛与局灶性癫痫有明显的相似之处,从其发作特征,用抗癫痫药控制疼痛有效,以及在疼痛发作时可在中脑处记录到癫痫样放电等特点,均支持三叉神经痛是一种感觉性癫痫的观点,从而提出三叉神经痛可能是由三叉神经脊束核内癫痫样活动引起的。对此有学者用闸门控制学说解释三叉神经痛的发病机制,所有来自皮肤的传入冲动,一方面抵达脊髓背角的第一级中枢传递细胞(简称 T 细胞),另一方面又与胶质细胞(TG)建立突触联系。胶质细胞作为一种闸门控制机制,在初级传入影响细胞之前,起着控制 T 细胞传入的作用。三叉神经脊束核的损伤,破坏了胶质细胞,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。通常粗纤维传入冲动后,由于其快适应特征,很快转入抑制状态,使闸门倾向于关闭,而细纤维的慢适应特点使 T 细胞一旦进入激活状态,兴奋即越来越强,所以由细纤维传入的持续冲动可促使闸门开放。

1.2 病变位于脑干内

已有证明三叉神经痛与脑干中三叉神经感觉核的兴奋性改变有直接关系,其兴奋性增高是由于病理性刺激所引起。这些病理性刺激通常是由三叉神经周围支到达脑干的三叉神经感觉核和网状结构,对三叉神经痛的“扳机点”作轻微刺激,可在脑干内迅速“总和”起来,而引起一次疼痛发作。由于这些刺激在脑干中也能使三叉神经运动核和面神经运动核受到影响,故可解释何以在三叉神经痛发作时,常伴有面肌抽搐和咀嚼肌的运动。还有人认为丘脑和皮质的损害是引起三叉神经痛的中枢性原因。也有人以三叉神经中枢的病毒性感染引起它的反应过敏来解释“扳机点”现象,但在电子显微镜下未得以证实。

1.3 神经变性学说

中枢性脱髓鞘疾病如多发性硬化症可引起三叉神经痛。Jensen 报道 2%~4% 伴有多发性硬化症的三叉神经痛病人中有神经脱髓鞘。2000 年 Broggi 报道 250 例三叉神经痛患者中有 10 例伴发于多发性硬化症。Reder 报告多发性硬化症病人伴发三叉神经痛的发病率是正常人的 400 倍。上述发现均支持三叉神经痛的中枢学说,但中枢病因学说难以解释许多临床现象,如为何多数病例只发生于单侧,且只局限于某一二支而长期不发展,为何很多脑干病变并无三叉神经痛,为何患者长期不表现神经系

* 收稿日期:2004-03-18;修回日期:2004-06-10。

** 作者简介:王 福(1970-),男,抚顺人,讲师,硕士。

统体征等^[1~3]。

2 周围病变学说

周围病变学说现在发展较快,得到越来越多的认可。该学说认为病变在周围部,其病理基础是三叉神经脱髓鞘。这种脱髓鞘可能由于某种致伤因素使半月神经节、感觉根或其周围支及末梢受压或遭到损害所致。对三叉神经痛患者的三叉神经的超微结构的观察也支持周围病变学说,并提出短路理论,认为脱髓鞘的轴突与临近的无髓鞘纤维发生“短路”,轻微的触觉刺激即可通过“短路”传入中枢,而中枢的传出冲动亦可再通过“短路”而成为传入冲动,如此很快达到一定的“总和”而引起一阵疼痛发作^[4~13]。

2.1 血管压迫学说

从1934年Dandy首次提出血管压迫学说,到60年代Jannetta最先开展了微血管减压术以来,其后有许多学者陆续作了大量研究。研究发现:椎基底动脉、三叉小脑动脉、小脑上动脉、小脑下前动脉、小脑下后动脉的扭曲和不规则的走行导致了三叉神经的压迫,这些责任血管在神经根上形成明显的压痕。根据临床实践、颅脑手术、病理解剖及动物实践结果的研究实践也证实了这些责任血管。近年来,核磁共振血管成像技术促进了三叉神经痛的血管压迫病因学说的发展。国内外通过正常人和三叉神经痛患者的三叉神经根周围血管观察发现存在明显差异。

但也有学者对血管压迫学说提出了异议,三叉神经痛患者都有时间不等的自然缓解期;另外,临床上发现有一些三叉神经痛患者并无责任血管。这些还无法用血管压迫理论来解释。

2.2 解剖结构的异常造成的压迫

如在某些三叉神经痛病例中发现在三叉神经压迫处有尖锐的小骨刺、颞骨岩部肥厚、岩嵴过高、局部硬脑膜增厚、蛛网膜粘连形成束带等,均可能导致对神经根和半月神经节产生局部压迫。

2.3 颈内动脉管前端的骨质缺陷

颈内动脉管前端的骨质缺陷使该动脉与半月神经节十分接近,它的搏动长期影响着半月节和感觉根,使之发生脱髓鞘变而引起疼痛。

2.4 机械压迫

神经分支所经过的骨孔因骨膜炎而发生狭窄,压迫神经可引起疼痛。

2.5 骨腔病灶学说

由于牙齿脱落和慢性感染等病灶感染等都可引起颌骨出现腔隙而产生继发性三叉神经痛。特别是牙源性病灶感染更有其特殊意义。认为牙源性感染扩散可在骨内形成感染灶和上颌窦炎症导致三叉神经的周围支和神经节发生脱髓鞘改变而致病。

2.6 颅内占位性病变和蛛网膜炎

为颅中窝和颅后窝的颅内病变,鼻源性和耳源性的颅底蛛网膜炎、脑血管动脉瘤等。在颅内肿瘤中,特别是位于脑桥小脑角部,三叉神经根部及半月节的肿瘤,均可引起三叉神经分布区的疼痛。常见的脑桥小脑角的肿瘤有胆脂瘤、听神经瘤、脑膜瘤、血管瘤等。三叉神经半月节肿瘤如神经节细胞瘤、脊索瘤等。此外,鼻咽癌、上颌窦癌及各种转移癌等也可导致神经痛。

2.7 缺血学说

高血压病,供应神经血运的动脉硬化,血管张力的破坏等导致三叉神经节的神经细胞反复缺血也可能导致本病的发生。

2.8 牙殆紊乱

由于不良修复体、偏侧咀嚼、外伤、正畸等造成的上下颌牙齿咬合关系异常也是诱发三叉神经痛的原因之一。

2.9 寒冷刺激

机体特别是面部遭受过于寒冷的刺激也是三叉神经痛的重要起因之一。

3 免疫因素与三叉神经痛的关系

许多中枢神经系统的脱髓鞘病变已公认与免疫因素有关,而关于免疫因素与三叉神经痛的关系报道不多。中枢神经的脱髓鞘病变,如多发性硬化症和实验性变态反应性脑脊髓炎等发病机制被认为是由于神经系统的病理性免疫应答所致。近年来的研究认为三叉神经痛脱髓鞘病变均是一种细胞免疫介导的疾病,参与细胞免疫的T细胞分两大群,即CD4⁺和CD8⁺,它们可直接介导发生损害,并且诱导B细胞产生病变源性自身抗体而破坏和吞噬“自己”的“轴索”,加速和加重脱髓鞘的发生和发展。神经内巨噬细胞、肥大细胞、T细胞和血管内皮细胞对三叉神经脱髓鞘改变有作用。巨噬细胞能激活神经免疫炎性反应,促进T、B淋巴细胞释放炎性介质,扩大炎症的程度和活动范围,使得局部淋巴细胞增多;巨噬细胞具有免疫介导的作用,可引导淋巴细胞无性繁殖直接攻击神经组织,引起脱髓鞘病变的发

生。肥大细胞在神经组织中使血管通透性增加,加重组织水肿,它具有潜在作用,可长期吸附于神经组织,以吸引炎症细胞进入病变部位,对神经组织造成慢性损害;肥大细胞还可参与免疫应答反应,加重神经的损害。血管内皮细胞在脱髓鞘病变过程中既可起激活淋巴细胞的作用,又能起传递作用,它激活淋巴细胞参与免疫反应,是病变发生发展过程中的重要因素^[14~16]。

4 神经肽与三叉神经痛

近年来,随着对神经肽、神经递质研究的深入,人们发现它们与神经痛关系密切。三叉神经系统内含有多种神经肽,与疼痛有关的包括P物质(SP)、谷氨酸(Glu)、降钙素基因相关肽(CGRP)、生长抑素(SS)、 β -内啡肽(β -EP)、血管活性肠多肽(VIP)等。Glu通过NMDA和NNMDA谷氨酸受体参与三叉神经系统内的痛觉信息的传递。SP是一种速激肽,是主要的伤害性信息的传递信使。三叉神经节内有丰富的SP阳性神经元,三叉神经脊束核有丰富的SP阳性纤维,这些纤维主要来自三叉神经节。椎管内注射SP受体兴奋剂可使痛阈下降,注射SP受体拮抗剂可使痛阈提高。CGRP介导的机械性伤害刺激传递是借助促进脊髓背角释放SP以促进痛觉的传递实现的,CGRP阳性神经元主要位于脊髓背根节和三叉神经节内,具有强烈的扩血管作用,并能加强速激肽增加毛细血管通透性血浆蛋白渗出的作用。CGRP可与多种神经递质共存,甚至共存与一个分泌颗粒内。脊髓蛛网膜下腔注射CGRP可使痛域降低,注射CGRP抗体可提高痛域。CGRP和SP共存,提示CGRP可促使SP的释放而利于痛信号的传递。而SOM则通过抑制SP神经元的活动来抑制痛觉的传递。学者通过实验证实三叉神经痛发作时颈外静脉的SP、CGRP含量确实高于术后缓解期,认为三叉神经痛发作时痛支神经过度合成和释放CGRP,促进SP的大量产生,导致阵发性剧痛,随着SP的耗竭疼痛消失。在外周由于SP引起血管扩张,血浆渗出,导致致痛致炎物质的聚集,形成神经源性炎症,进一步刺激传导伤害性信息的传入纤维,待神经元内SP合成到一定的程度时再次爆发新一轮的疼痛。三叉神经痛患者血浆内 β -内啡肽的基础含量显著低于正常人,疼痛发作时 β -内啡肽的含量并不增加,提示脑内 β -内啡肽能神经元合成或释放 β -内啡肽的功能可能有障碍,

中枢系统 β -内啡肽含量的降低使得中枢内源性痛觉调制系统对疼痛的抑制作用减弱;在外周由于血浆 β -内啡肽的含量不足,使得局部神经源性炎症不能得到及时充分的缓解。 β -内啡肽除了镇痛作用外,还具有对免疫功能的调节作用,其含量的降低也可能与免疫机制的紊乱有关。VIP是一种肠多肽,广泛存在于中枢和外周神经系统中,在局部起着生理性血管扩张剂和血流促进剂的作用。三叉神经痛发作时三叉神经血管系统被激活,VIP可通过扩张血管,血浆渗出,刺激各种炎症介质的释放和聚集。Bouckoms等提出了三叉神经痛的生化模式,当三叉神经痛发作时SP和CGRP升高,而SOM降低,单胺递质系统的活力降低,嘌呤系统、内源性阿片肽系统功能失调。因此治疗三叉神经痛时,应注意降低SP的浓度,增强单胺系统与嘌呤能系统的功能,并考虑耗竭SP和Glu,或阻断其与受体的结合。尽管已明确表明神经肽参与三叉神经痛,但有关神经肽与三叉神经痛内在联系以及神经肽之间的相互关系和调节还有待于进一步研究^[17~20]。

三叉神经痛是一个非常复杂的病理过程,对原发性三叉神经痛迄今还没有一个令人满意的病因解释,没有满意的动物模型制约了三叉神经痛病因的研究。就目前而言,作者认为三叉神经痛是有多因素引起的,借用Fromm的见解:“周围性原因(神经脱髓鞘改变)是三叉神经痛的重要病理基础,中枢因素(三叉神经脊束核的抑制作用受损)是构成其典型临床症状的不可缺少的重要条件。”同时免疫和神经肽是三叉神经痛发作的重要环节。人类距离最终明确其发病机制还有很长的路要走,但是随着科学的进步,基于分子水平和基因方面的研究,相信人类最终能够揭开三叉神经痛的奥秘。

参考文献:

- [1] 喻书彻译.三叉神经痛和非典型面部痛.见:赵宝昌主译.疼痛学[M].第3版.沈阳:辽宁教育出版社,2000.574-582.
- [2] 姚兴发,王连元,卢明,等.原发性三叉神经痛的病因与治疗[J].中华神经外科疾病研究杂志,2003,2(3):274-274.
- [3] Broggi G, Ferroli P, Franzini A, et al. Microvascular decompression for trigeminal neuralgia: comments on a series of 250 cases, including 10 patients with multiple sclerosis [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2000.68:59-64.
- [4] Devor M, Amir R, Rappaport Z, et al. Pathophysiology of

- trigeminal neuralgia: The ignition hypothesis [J]. *Linical Journal of pain*, 2002, 18(1):4 - 13.
- [5] Rozen, Todd D . Trigeminal neuralgia and glossopharyngeal neuralgia [J]. *Neurologic clinics*, 2004, 22 (1):185 - 206.
- [6] Love, Seth, Coakham, HB. Trigeminal neuralgia: pathology and pathogenesis [J]. *Brain*, 2001, 124 (12): 2347 - 2360.
- [7] Devor M, Amir R, Rappaport ZH. Pathophysiology of trigeminal neuralgia: the ignition hypothesis [J]. *Clinical Journal of Pain*, 2002, 18(1):4 - 13.
- [8] 储嘉琪, 周青, 黄晓峰, 等. 三叉神经痛末梢支脱髓鞘的超微结构研究 [J]. *临床口腔医学杂志*, 1999, 15(3):131 - 133.
- [9] Patel, NK, Clarke YR, Renowden SM, et al. A Prospective Study to Assess the Use of MRA in the Diagnosis of Neurovascular Compression in Patients with Trigeminal Neuralgia and Hemifacial Spasm: Comparison with Surgical Findings [J]. *Neurosurgery*, 2000, 47(2):542 - 543.
- [10] Kobata H, Kondo A, Iwasaki K. Cerebellopontine angle epidermoids presenting with cranial nerve hyperactive dysfunction: pathogenesis and long - term surgical results in 30 patients [J]. *Neurosurgery*, 2002, 50(2):276 - 85.
- [11] 朱成, 郭之通, 王廷友, 等. 磁共振血管成像在原发性三叉神经痛病因诊断中的应用 [J]. *立体定向和功能性神经外科杂志*, 2003, 16(3):137 - 154.
- [12] 李宁毅, 袁荣涛, 慕兰福. 颌骨病变性骨腔与三叉神经痛 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2001, 7(1):8 - 10.
- [13] Bouquot JE, Chriatian J. Long - term effects of jaw bone curettage on the pain of facial neuralgia [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 1995, 53:387 - 397.
- [14] 叶廷军, 刘会敏, 陈泳莲, 等. 巨噬细胞、肥大细胞免疫炎性反应与三叉神经痛脱髓鞘关系探讨 [J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 1999, 6:281 - 282.
- [15] 叶廷军, 刘会敏, 陈泳莲, 等. 三叉神经脱髓鞘病变中 T 细胞检测的意义 [J]. *第二军医大学学报*, 2000, 21(6):18 - 20.
- [16] Ford AL, Goodsall AL, Hickey WF, et al. Normal adult ramified microglia separated from other central nervous system macrophages by flow cytometric sorting. Phenotypic differences defined and direct ex vivo antigen presentation to myelin basic protein reactive CD4⁺ T cells compared [J]. *J Immunol*, 1995, 154(9):4309 - 4321.
- [17] Gritchfield JM, Racke MK, Zuniga - Pflucker JC, et al. T cell deletion in high antigen dose therapy of autoimmune encephalomyelitis [J]. *J Science*, 1994, 263 (5150):1139 - 1143.
- [18] Racke MK, Critchfield JM, Quigley L, et al. Intravenous antigen administration as a therapy for autoimmune demyelinating disease [J]. *J Ann Neurol*, 1996, 39 (1): 46 - 56.
- [19] 赵云富, 姜晓忠, 刘渊, 等. 神经肽与三叉神经痛发病关系的临床研究 [J]. *实用口腔医学杂志*, 2002, 18(1):71 - 74.
- [20] Strittmatter M, Grauer M, Isenberg E, et al. Cerebrospinal fluid neuropeptides and monoaminergic transmitters in patients with trigeminal neuralgia [J]. *J Headache*, 1997, 37(4):211 - 216.

Progress about pathogenesis of trigeminal neuralgia

WANG Fu¹, ZHANG Kui - qi¹, QIU Gang²

(1. *Stomatological College, Dalian Medical University, Dalian 116027, China;*

2. *Oral and Maxillofacial Surgery, Dalian Oral Hospital, Dalian 116021, China*)

Abstract: Trigeminal neuralgia is a severe chronic pain syndrome characterized by brief stabbing or electric shocklike pain paroxysms felt in one or more divisions of the trigeminal distribution which is considered as one of the most poignant disease of human. It is classified with original and secondary trigeminal neuralgia. Now, it's not clear about the pathogenesis of trigeminal neuralgia which is mainly explained with neuropathy theory of central or peripheral nervous system and can not perfectly explain the clinical phenomenon. Recently it's found that the immunity and biochemistry is related to the trigeminal neuralgia. The study summarized the progress of researches about the pathogenesis of trigeminal neuralgia.

Key words: trigeminal neuralgia; pathogenesis; immunity; nerve peptide