

. 综 述 .

原发性三叉神经痛的治疗现状

张书光 刘梦龙 综述 位振清 审校

【关键词】原发性三叉神经痛;诊断;治疗

【文章编号】1009-153X(2022)11-0940-03

【文献标志码】A

【中国图书资料分类号】R 745.1⁺1; R 651.1⁺1

原发性三叉神经痛(primary trigeminal neuralgia, PTN)是一种以发作性疼痛为特征的常见的颅神经疾病。PTN以老年人多见,女性多于男性,且以右侧多见^[1]。PTN以三叉神经支配区突发突止、反复短暂的单侧电击样剧烈疼痛为特点,通常存在扳机点,长时间反复疼痛可导致部分病人出现面瘫、抑郁、焦虑等症状,严重降低病人的工作及日常生活质量。本文总结PTN的治疗现状。

1 PTN的诊断

目前,PTN的发病机制尚不明确。一般认为是血管压迫导致脱髓鞘和随后的再髓鞘化,其本质为神经疾病,与神经损伤或病变有关。PTN的诊断在影像学和三叉神经电生理反射试验的基础上,以临床诊断为标准^[2]。Cruccu等^[3]认为病人的疼痛只需满足3个简单的诊断特征:单侧;阵发性;三叉神经支配区,以便对病人进行快速、正确的诊断。

2 PTN的治疗

目前,PTN主要的治疗方法包括药物治疗、射频热凝、半月节球囊压迫、立体定向放射外科和微血管减压术(microvascular decompression, MVD)。卡马西平或奥卡西平作为首选药物。拉莫三嗪、加巴喷丁、普瑞巴林、巴氯芬和苯妥英钠可单独使用或作为附加治疗^[4]。若药物治疗不能使疼痛得到充分缓解,可考虑手术治疗。总之,PTN病人应采取综合长程管理,除药物及手术治疗外,对病人提供适当的心理和护理支持也必不可少。

2.1 内科治疗 PTN初起阶段首选药物治疗,其中抗癫痫药和三环抗抑郁药是一线治疗药物。目前,临床最常用、疗效最确切的是卡马西平;其初始量一般为100~200 mg,可逐渐增加,每日增加200 mg;总剂量维持在每日600~800 mg,以片剂或缓释胶囊的形式分两次口服,或以混悬剂的形式分四次口服;建议每日最大总剂量为1 200 mg。卡马西平的毒副作用包括:嗜睡、头晕、疲劳、胃肠道反应、共济失调、肝脏损害、白细胞降低、严重过敏反应(如剥脱性皮炎)、红斑狼疮样综合征等。相当一部分病人由于无法耐受这些毒副作用而不得不寻求其他治疗方法^[2]。据统计,卡马西平10年内治疗失败率约为50%。对卡马西平无效或无法耐受的病人,推荐使用奥卡西平,其疗效和卡马西平相似,但副作用较少,可以作为替代的一线治疗药物^[4]。对卡马西平和奥卡西平均不敏感或不耐受的病人,建议改用或加用二线治疗药物巴氯芬或拉莫三嗪。巴氯芬通过抑制兴奋性神经传递起作用,可单独使用或与卡马西平联合使用。拉莫三嗪是一种抗惊厥药,也用于治疗双相情感障碍。在治疗PTN时,为了避免副作用皮疹,拉莫三嗪的剂量必须缓慢增加,因此不适合PTN的急性治疗^[3]。左乙拉西坦、托吡酯、加巴喷丁和普瑞巴林被作为第三线药物。研究表明,加巴喷丁对PTN的疗效及安全性均优于卡马西平,急性加重期可静脉注射利多卡因(5 mg/kg, 60 min以上)减轻疼痛,阿片类药物被证明相对无效^[2,5]。中医药在治疗PTN方面起效缓慢,但具备一定临床效果,且毒副作用较小,病人也较常使用此方法。

2.2 外科治疗

2.2.1 手术治疗 若病人出现至少三种药物治疗失败、严重的药物副作用或症状复发,可采取手术治疗。MVD是临床首选的外科治疗方法,优于伽玛刀或射频等其他治疗手段。血管压迫是PTN目前最公认的发病机制,MVD是针对病因的非破坏性手术,

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2022.11.019

作者单位:116027 辽宁大连,大连医科大学第一临床学院(张书光);

116011 辽宁大连,大连医科大学附属第一医院神经外科(刘梦龙、位振清)

通讯作者:位振清,E-mail:weizhqdl@126.com

能使 70% 的病人疼痛达到长期缓解。与其他外科治疗相比, MVD 有最低疼痛复发率及慢性病人的最高满意度^[6,7]。动脉压迫性 PTN 的 MVD 疼痛缓解率要远高于静脉压迫性 PTN, 但 Toda 等^[8]发现, 动脉压迫性 PTN 病人 MVD 短期疗效及远期复发率均明显高于静脉压迫性 PTN。目前, 动脉压迫性 PTN 的 MVD 方案已十分成熟, 即在充分松解蛛网膜粘连的基础上, 解剖探查三叉神经, 辨认责任动脉后, 予以分离垫片。Feng 等^[9]认为三叉神经纤维束中穿插的小静脉可以直接电凝切断, 其他压迫静脉类型则予以分离减压。目前, 临床静脉隔离的手段主要包括垫片隔离、悬吊隔离等。未发现责任血管的病人或 MVD 治疗无效或复发的情况, 可在桥小脑角处切断三叉神经感觉根后下 2/3~3/4。因该术式为破坏性手术, 术后并发症较多, 且术中对神经束离断也较难抉择, 术后副作用大, 目前较少使用。Urculo 等^[10]对术中发现无血管压迫病人仅行神经梳理, 5 年疼痛复发率仅为 40%; 提示对于无血管压迫病人, 神经梳理可作为治疗选择。据文献报道, 与 MVD 相关的重大风险发生率低于 2%, 包括脑脊液漏、同侧听力丧失、脑卒中、脑膜炎及死亡等。术中神经电生理监测可使风险最小化, 新的评分系统可预测 PTN 行 MVD 的术后效果。内镜技术可以单独用于血管减压或作为 MVD 的辅助手段, 能更好地暴露视野, 评估减压的有效性和完整性, 并且可以识别显微镜可能遗漏的血管压迫^[11]。因 MVD 保留了三叉神经功能、有最高疼痛缓解率及最低复发率, 且大多数 PTN 对 MVD 耐受性好, 可达到治愈水平, 故应尽早进行 MVD^[6]。

2.2.2 经皮三叉神经根切断术 目前, 文献报道有三种不同的方式: 射频热凝、球囊压迫或甘油注射。目的是通过靶向损伤三叉神经疼痛纤维来减轻疼痛。但一般认为甘油注射液对疼痛缓解的持久性及初始有效率较低, 目前临床应用较少^[2]。球囊压迫和射频热凝适合不能耐受、不愿开颅、无血管神经压迫或复发病人。球囊压迫尤其适合于疼痛累及三叉神经多支或第一支, 射频热凝适合累及三叉神经二支或第三支^[12]。

球囊压迫治疗 PTN 是一种有用的微创方法, 可使 80%~90% 的 PTN 病人疼痛立即缓解, 2~3 年内不用药物治疗, 但需要全身麻醉, 并且可能会损伤三叉神经第三支造成暂时性咀嚼障碍。重复球囊压迫, 与并发症的增加有关, 但也相当安全^[13]。症状持续时间长的病人是复发的危险因素, 理想的气囊形态为梨形, 一旦获得所需的气囊形状, 进行 90 s 的压迫

^[12]。

射频治疗是一种安全、有效、微创的治疗方法。根据三叉神经的分支选择合适的温度, 若涉及第一支, 控制温度应 $\leq 65^{\circ}\text{C}$, 可降低角膜反射减弱或消失的风险。若涉及第二支和/或第三支, $65\sim 70^{\circ}\text{C}$ 的温度能更有效控制疼痛和降低不良反应发生率^[14]。射频热凝最常见的不良反应包括面部麻木、咬肌无力、角膜反射减弱或消失等。据统计, 治疗后轻度面部麻木的短期发生率在 85%~100%, 1 个月内可逐渐减少或完全消失^[15]。长期中度面部麻木主要发生在 $\geq 65^{\circ}\text{C}$ 的温度下, 随着射频热凝温度的升高, 不良反应发生率逐渐增加。提高温度和调节针尖与靶神经的距离对提高射频热凝治疗效果至关重要, 靶神经的定位应与三叉神经节的定位相一致, 可有效提高术后疗效^[16]。此外, 三维计算机断层扫描或神经导航系统可以通过实时监测穿刺针的方向和角度来提高穿刺的准确性, 从而预防严重的并发症。射频热凝联合脉冲射频是一种较新的治疗方法, 尤其对第一支, 可提高长期疗效, 减少不良反应。

2.2.3 立体定向放射外科技术 伽玛刀作为一种侵入性最小的外科治疗方案, 是不能耐受、不愿开颅或复发病人的另一治疗方案。可行门诊手术, 利用高剂量的亚毫米辐射束聚焦在三叉神经根入口区域, 随着时间的推移会导致神经根坏死, 从而减少疼痛。疼痛改善的潜伏期为 3 个月, 初始反应率为 70%, 3 年后降至 50%^[17], 术后多需合并药物治疗^[5], 肥胖病人效果差^[18]。伽玛刀治疗 PTN 的新策略包括分次放射剂量和靶向三叉神经根入口区以外的部分。与经皮根切断术类似, 放射外科是一种破坏性手术, 会导致面部麻木。虽然重复伽玛刀治疗使 MVD 病人新发三叉神经功能障碍的风险增加^[19], 但是高龄病人(年龄超过 70 岁)或以前接受过经皮手术的病人更有可能受益于伽玛刀治疗^[20]。

总之, PTN 病人不仅遭受严重的神经疼痛, 还受到其他因素的影响, 如面瘫、抑郁和焦虑等。应提倡对 PTN 病人施行综合长程管理, 包括全过程药物和外科治疗、心理和护理支持。目前, 卡马西平或奥卡西平作为 PTN 的首选药物。若疼痛没有得到充分缓解或药物耐受, 可考虑为手术治疗。MVD 为 PTN 的一线手术方式, 可重复手术, 效果良好。对不愿或不能耐受开颅手术或手术复发病人, 射频热凝、球囊压迫、立体定向放射外科可作为替代选择方法。目前 PTN 具体发病机制不明, 病理生理学和治疗学等方面仍是今后研究的重点。

【参考文献】

- [1] Montano N, Conforti G, Di Bonaventura R, *et al.* Advances in diagnosis and treatment of trigeminal neuralgia [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2015, 11: 289-99.
- [2] Bendtsen L, Zakrzewska JM, Abbott J, *et al.* European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia [J]. *Eur J Neurol*, 2019, 26(6): 831-849.
- [3] Cruccu G, Finnerup NB, Jensen TS, *et al.* Trigeminal neuralgia: new classification and diagnostic grading for practice and research [J]. *Neurology*, 2016, 87(2): 220-228.
- [4] Al-Quliti KW. Update on neuropathic pain treatment for trigeminal neuralgia: the pharmacological and surgical options [J]. *Neurosciences (Riyadh)*, 2015, 20(2): 107-114.
- [5] Srivastava R, Sengupta A, Mukherjee S, *et al.* In vivo effect of arsenic trioxide on keap1-p62-Nrf2 signaling pathway in mouse liver: expression of antioxidant responsive element-driven genes related to glutathione metabolism [J]. *ISRN Hepatol*, 2013, 2013: 817693.
- [6] Tai AX, Nayar VV. Update on trigeminal neuralgia [J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2019, 21(9): 42.
- [7] Heinskou TB, RoCHAT P, Maarbjerg S, *et al.* Prognostic factors for outcome of microvascular decompression in trigeminal neuralgia: a prospective systematic study using independent assessors [J]. *Cephalalgia*, 2019, 39(2): 197-208.
- [8] Toda H, Iwasaki K, Yoshimoto N, *et al.* Bridging veins and veins of the brainstem in microvascular decompression surgery for trigeminal neuralgia and hemifacial spasm [J]. *Neurosurg Focus*, 2018, 45(1): E2.
- [9] Feng B, Zheng X, Wang X, *et al.* Management of different kinds of veins during microvascular decompression for trigeminal neuralgia: technique notes [J]. *Neurol Res*, 2015, 37(12): 1090-1095.
- [10] Urculo E, Elua A, Arrazola M, *et al.* Trigeminal root massage in microsurgical treatment of trigeminal neuralgia patients without arterial compression: when, how and why [J]. *Neurocirugia (Astur)*, 2020, 31(2): 53-63.
- [11] Yadav YR, Nishtha Y, Sonjjay P, *et al.* Trigeminal neuralgia [J]. *Asian J Neurosurg*, 2017, 12(4): 585-597.
- [12] Jain A. Comparative analysis of balloon compression and radiofrequency ablation in idiopathic trigeminal neuralgia: a retrospective study with a 24-month follow-up [J]. *Turk J Anaesthesiol Reanim*, 2019, 47(2): 146-150.
- [13] Sterman-Neto H, Fukuda CY, Duarte KP, *et al.* Balloon compression vs radiofrequency for primary trigeminal neuralgia: a randomized, controlled trial [J]. *Pain*, 2020. Publish Ahead of Print.
- [14] Hong T, Ding Y, Yao P. Long-term efficacy and complications of radiofrequency thermocoagulation at different temperatures for the treatment of trigeminal neuralgia [J]. *Biochem Res Int*, 2020, 2020: 3854284.
- [15] Yao P, Hong T, Zhu YQ, *et al.* Efficacy and safety of continuous radiofrequency thermocoagulation plus pulsed radiofrequency for treatment of V1 trigeminal neuralgia: a prospective cohort study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(44): e5247.
- [16] Tavakol S, Jackanich A, Strickland BA, *et al.* Effectiveness of gamma knife radiosurgery in the treatment of refractory trigeminal neuralgia: a case series [J]. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*, 2020, 18(6): 571-576.
- [17] Karam SD, Tai A, Snider JW, *et al.* Refractory trigeminal neuralgia treatment outcomes following Cyber knife radiosurgery [J]. *Radiat Oncol*, 2014, 9: 257.
- [18] Khattab MH, Sherry AD, Kim E, *et al.* Body mass index and response to stereotactic radiosurgery in the treatment of refractory trigeminal neuralgia: a retrospective cohort study [J]. *J Radiosurg SBRT*, 2020, 6(4): 253-261.
- [19] Omar NB, Amburgy JW, Self DM, *et al.* Repeat gamma knife stereotactic radiosurgery in the treatment of trigeminal neuralgia: a single-center experience and focused review of the literature [J]. *J Clin Neurosci*, 2019, 70: 102-107.
- [20] Taich ZJ, Goetsch SJ, Monaco E, *et al.* Stereotactic radiosurgery treatment of trigeminal neuralgia: clinical outcomes and prognostic factors [J]. *World Neurosurg*, 2016, 90: 604-612.

(2020-11-19 收稿, 2021-02-07 修回)