·综 述·

# 原发性三叉神经痛的治疗研究进展

王佳林，葛忆秦*
（上海市嘉定区江桥医院神经外科，上海 201812）

**摘要：**原发性三叉神经痛（primary trigeminal neuralgia，PTN）是临床上导致头面部疼痛的常见原因之一，其病因及发病机制尚无明确定论，治疗方式虽较多，但缺乏持久、有效的治疗手段。药物治疗为PTN首选治疗方法，但长期疗效欠佳。对于药物治疗无效或难以耐受药物不良反应者，可选择手术治疗，包括微血管减压术、三叉神经感觉根部分切断术、经皮三叉神经半月节手术、三叉神经周围支手术及神经电刺激等。对于药物治疗无效且无法耐受手术或手术治疗无效者，也可选择立体定向放射治疗，如伽马刀和射波刀等。现就PTN治疗进展作简要综述，以期为临床提供参考。

**关键词：**原发性三叉神经痛；药物治疗；手术治疗；立体定向放射治疗
**中图分类号：**R971 ＋ .9；R747.2 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2023)06-0542-05
DOI：10.13683/j.wph.2023.06.005



# Research progress in the treatment of primary trigeminal neuralgia

WANG Jialin, GE Yiqin*
(*Department of Neurosurgery, Shanghai Jiading District Jiangqiao Hospital, Shanghai 201812, China*)

**Abstract:** Primary trigeminal neuralgia(PTN) is one of the common causes of head and facial pain in clinical practice. The etiology and pathogenesis of PTN have not been clearly defined. Although there are many treatment methods for PTN, but there is a lack of durable and effective treatment. Drug therapy is the first option of PTN, but the long-term efficacy is poor. For the patients who fail to respond to drug therapy or can not tolerate the side effects of drugs, surgery is another option, including microvascular decompression, partial trigeminal rhizotomy, percutaneous rhizotomy on the Gasserian ganglion, peripheral branch surgery of the trigeminal nerve, and electrical nerve stimulation. For patients who fail to respond to medical treatment and can not tolerate surgery, stereotactic radiosurgery can also be selected, for example, gamma knife and cyberknife. This article reviewed the treatment progress on PTN, in order to provide clinical reference for clinical practice.

**Key words:** primary trigeminal neuralgia; drug therapy; surgery; stereotactic radiotherapy

原发性三叉神经痛（primary trigeminal neuralgia，PTN）是临床上导致头面部疼痛的常见原因之一，其典型症状为一侧头面部三叉神经分布区域短暂、阵发性剧烈疼痛，不典型者表现为疼痛持续时间长，可伴有面部麻木，其发病率为180/10万人左右，男性稍多于女性，Ⅱ、Ⅲ支较Ⅰ支疼痛更多见[1]。PTN的病因及发病机制目前尚未完全明确，颅后凹桥小脑角区三叉神经根受责任血管压迫而发生脱髓鞘病变，传入与传出神经纤维之间冲动发生短路可能是导致PTN的根本病因，造成压迫的责任血管多为扩张、延长、迂曲、硬化的椎-基底动脉系血管，血管袢对三叉神经根进脑干区造成的搏动性、冲击性压迫是导致PTN发作的关键[2]。本文主要对PTN的治疗研究进展作一综述。

**收稿日期：**2023-01-03
**作者简介：**王佳林，住院医师，研究方向：颅脑损伤的内源性神经保护机制及颅神经疾病。
**通信作者：**葛忆秦，主任医师，执行副主任，研究方向：脑损伤的功能保护及癫痫发病机制。

## 1 药物治疗

### 1.1 卡马西平（carbamazepine）

卡马西平是目前治疗 PTN 的首选一线用药，其作用于电压依赖性钠离子通道，可降低神经细胞膜的钠离子通透性，抑制三叉神经脊束核及丘脑中央内侧核突触传导[3]。其适用对象主要为初发 PTN 患者，也可用于年迈、因合并其他严重疾病不宜手术或手术不耐受者，并能作为其他疗法的辅助治疗。卡马西平初始治疗有效率可达 90% 以上，但长期疗效欠佳，往往需增加剂量或联用其他药物。此外，长期用药会导致嗜睡、眩晕、共济失调、乏力及肝肾功能损伤等不良反应[4]。卡马西平推荐初始剂量为一日 2 次，每次 100 ～ 200 mg，可逐步增加剂量，直至缓解疼痛且耐受其不良反应，维持剂量多为一日 300 ～ 800 mg，分 2 ～ 3 次给药，单日最大剂量不超过 1 200 mg[5]。

### 1.2 奥卡西平（oxcarbazepine）

奥卡西平是卡马西平的酮类似物，可迅速转化为具有药理活性的 10- 单羟基代谢物。与卡马西平相比，奥卡西平不通过肝细胞色素系统，药物相互作用更少，且疗效与卡马西平相当，具有较好的安全性及耐受性，因而可作为卡马西平的替代药物，也是 PTN 的一线治疗用药[6]。奥卡西平初始剂量为一日 2 次，每次 150 mg，剂量可逐步增加至疼痛缓解，维持剂量为一日 2 次，每次 300 ～ 600 mg，单日最大剂量不超过 1 800 mg[7]。

### 1.3 其他抗癫痫药物

拉莫三嗪（lamotrigine）是 PTN 的二线治疗用药，其主要成分是一种苯基三嗪类化合物，可抑制钠离子通道及神经递质释放，拮抗三叉神经反复异常放电。一项随机双盲对照试验结果表明，与安慰剂相比，拉莫三嗪联合卡马西平可有效治疗难治性 PTN[8]。

加巴喷丁（gabapentin）是一种 γ- 氨基丁酸（γ-aminobutyric acid，GABA）受体激动剂，主要作用于神经元的突触前钙离子通道，以抑制兴奋性神经递质的释放。Yuan 等[9] 一项基于 16 项随机对照试验的 meta 分析结果表明，加巴喷丁可有效、安全地治疗 PTN，是治疗 PTN 的二线用药。普瑞巴林（pregabalin）是 GABA 类似物，在结构上与加巴喷丁相似，也可用于 PTN 的治疗[10]。

艾司利卡西平（eslicarbazepine）化学结构与卡马西平相似，是卡马西平衍生物，但非活性成分更少，故疗效更高。研究证明，艾司利卡西平治疗 PTN 有效率可达 88.9%，且安全性、耐受性较卡马西平更佳[11—12]。目前，PTN 临床诊疗指南未将艾司利卡西平作为推荐治疗药物，其能否作为卡马西平的替代药物仍需更多研究提供参考依据。此外，托吡酯（topamax）、左乙拉西坦（levetiracetam）作为一线用药的补充药物也能有效治疗 PTN[13—14]。

### 1.4 非抗癫痫药物

巴氯芬（baclofen）是一种骨骼肌松弛剂，为 GABA 类似物，可激活 GABAB 受体，从而抑制兴奋性神经传递，巴氯芬单独使用或与卡马西平联合使用均可有效控制 PTN[15]。

A 型肉毒毒素已被应用于偏头痛（migraine）、紧张性头痛（tension headache）、枕神经痛（occipital neuralgia）及带状疱疹（herpes zoster）后遗神经痛等疾病的治疗。A 型肉毒毒素皮下注射联合药物口服也被证明可有效治疗 PTN[16]，然而仍需更多研究证明其安全性、有效性。

匹莫齐特（pimozide）是一种多巴胺受体拮抗剂，主要用于治疗精神分裂症（schizophrenia）。研究显示，对难治性 PTN 而言，匹莫齐特的疗效优于卡马西平，但严重不良反应使其临床应用受限[17]。

## 2 手术治疗

### 2.1 微血管减压术（microvescular decompression，MVD）及神经内镜的应用

MVD 主要建立在三叉神经血管压迫病因学的理论基础上，是针对病因治疗 PTN 的首选方法，其适用于诊断明确、药物治疗无效或对药物不良反应无法耐受者，年龄不是手术治疗的禁忌证。国内外各中心报道的 MVD 治疗 PTN 的有效率差别较大，美

国神经病学学会（American Academy of Neurology，AAN）/ 欧洲神经科学协会联盟（European Federation of Neurological Societies，EFNS）的一项系统综述结果表明，90% 的患者最初疼痛缓解，超过 80% 的患者 1 年后仍然无痛，75% 的患者 3 年后无痛，73% 的患者 5 年后无痛[18]。术者的经验及患者的症状均是影响 MVD 疗效的重要因素，症状典型的 PTN 患者 MVD 疗效明显优于症状不典型者。典型 PTN 特点：①疼痛为发作性。②存在明确扳机点。③服用卡马西平有效。MVD 术后主要并发症为面听神经损伤，但发生风险明显低于其他外科手术（伽马刀、射频消融）[19]。MVD 严重并发症为脑水肿（cerebral edema），严重甚至会导致患者死亡，但发生率很低，一般由于静脉损伤导致回流障碍引起，故术中要尽量保留血管，特别是脑干腹侧口径较粗的静脉[20]。随着技术的发展，神经内镜被越来越多地应用到 MVD 术中，其优势包括能提供更好的手术视野，有利于发现责任血管，减少颅内感染和对脑组织及神经的牵拉，从而降低并发症的发生风险及严重程度，并提高手术的成功率[21]。

**2.2** 三叉神经感觉根部分切断术

三叉神经感觉根部分切断术多适用于术中探查未发现责任血管的患者。三叉神经感觉根切断的比例不宜超过 3/4，术后患者面部疼痛虽可缓解，但 100% 会遗有面部麻木，是该手术的一大不足[2]。

**2.3** 经皮三叉神经半月节手术

经皮三叉神经半月节手术主要有 3 种，即射频消融、甘油封闭及球囊压迫，其目标均为选择性破坏疼痛纤维，同时保留三叉神经中的触觉纤维，具有易操作、风险小及可重复等特点，主要适用于无法耐受手术的老年人群或者症状不典型者。基于 AAN/EFNS 发布的系统综述，90% 的患者可实现疼痛初步缓解，但无痛率呈连续逐渐下降，5 年后仅 50% 的患者无痛，常见并发症是三叉神经分布区感觉丧失及面部麻木等[18]。三叉神经半月节的手术治疗关键在于穿刺部位是否准确，可通过 X 线或 CT 进行定位。近年来，随着立体定向技术的发展及神经电生理技术运用，穿刺成功率得到进一步提高，且并发症发生风险进一步降低。

**2.4** 三叉神经周围支手术

周围神经切断术通过切断三叉神经周围支以缓解疼痛，此方法操作简单、风险低，但复发率高。研究表明，三叉神经周围支切断术后，50% 的患者在 1 个月内即复发，且会导致面部感觉减退[22]。冷冻治疗是将冷冻探针置入三叉神经周围支，通过降低探针温度治疗三叉神经痛。该手术操作简单，复发后可重复治疗，快速冷冻、缓慢解冻能够提高疗效，并减少周围组织损伤[23]。三叉神经周围支手术主要适用于药物治疗无效、年老体弱不能耐受开颅手术者，但其疗效不确切，常在数月内复发，需反复治疗，故无法明显改善患者生活质量，临床上基本已被其他手术方式取代。

**2.5** 神经电刺激

神经电刺激治疗包括脑深部神经电刺激（deep brain stimulation，DBS）及运动皮层神经电刺激（motor cortex stimulation，MCS）。DBS 是将电极立体定向植入相关靶点，通过脉冲发生器刺激下丘脑后部。研究表明，将 DBS 用于合并多发硬化难治性 PTN 的治疗，可有效缓解三叉神经第一支分布区的疼痛[24]。MCS 是将刺激电极埋植在硬膜外，通过诱发电位等技术，保证刺激电极与运动皮层的最近距离，通过脉冲发生器进行电刺激。研究表明，MCS 能有效减轻三叉神经痛患者的痛感[25]，但其治疗有效性和安全性仍需更多研究进一步明确。

**3 立体定向放射治疗**

**3.1** 伽马刀

伽马刀是一种非侵入性手术，依赖于精确的立体定向系统，将辐射传递到三叉神经根进脑干区，导致神经轴索变性、坏死，从而中断疼痛信号。研究表明，69% 的患者在治疗后 1 年无痛，52% 的患者在 3 年后仍无痛，其不良反应主要为面部麻木（9% ～ 37%）、感觉丧失或感觉异常（6% ～ 13%）

等[26—27]。伽马刀主要适用于不耐受 MVD 术、MVD 术无效、正在接受抗凝治疗或药物治疗失败及不耐受者。

**3.2** 射波刀

射波刀是新型的立体定向放疗设备，被广泛用于各类肿瘤的治疗，近年来逐步被应用于三叉神经痛的治疗。研究表明，在安全剂量下，射波刀可有效缓解难治性三叉神经痛患者的疼痛，而高剂量不能改善缓解率及复发率，其最佳治疗剂量平均为 78 Gy[28—29]。

## 4 结语

原发性三叉神经痛初诊患者首选药物治疗，卡马西平为一线药物。典型的三叉神经痛，结合术前磁共振断层成像及血管成像明确责任血管者，微血管减压术效果较好，且疼痛缓解持续时间较长。立体定向放射治疗具有定位准确，有效避免神经损伤等优势，有待临床上进一步探讨研究。原发性三叉神经痛病因及发病机制尚不明确，导致其治疗方式虽然多种多样，但缺乏绝对有效的治疗手段，因此在临床治疗中，应根据患者情况，综合分析，制定个体化治疗方案，提供最优选择。

## 参考文献：


[1] 冯保会, 李世亭. 原发性三叉神经痛治疗研究进展[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2009, 8(3): 280-282.

[2] 王忠诚, 张玉琪. 王忠诚神经外科学[M]. 武汉: 湖北科学技术出版社, 2015: 843-847.

[3] Granger P, Biton B, Faure C, *et al*. Modulation of the γ-aminobutyric acid type A receptor by the antiepileptic drugs carbamazepine and phenytoin[J]. Mol Pharmacol, 1995, 47(6): 1189-1196.

[4] Bennetto L, Patel NK, Fuller G. Trigeminal neuralgia and its management[J]. Br Med J, 2007, 334(7586): 201-205.

[5] Joffroy A, Levivier M, Massager N. Trigeminal neuralgia. Pathophysiology and treatment[J]. Acta Neurol Belg, 2001, 101(1): 20-25.

[6] Stefano GD, Cesa SL, Truini A, *et al*. Natural history and outcome of 200 outpatients with classical trigeminal neuralgia treated with carbamazepine or oxcarbazepine in a tertiary centre for neuropathic pain[J]. J Headache Pain, 2014, 15(1): 34.

[7] Obermann M. Treatment options in trigeminal neuralgia[J]. Ther Adv Neurol Disord, 2010, 3(2): 107-115.

[8] Zakrzewska JM, Chaudhry Z, Nurmikko TJ, *et al*. Lamotrigine(lamictal) in refractory trigeminal neuralgia: results from a double-blind placebo controlled crossover trial[J]. Pain, 1997, 73(2): 223-230.

[9] Yuan M, Min HY, Zhou ZL, *et al*. Efficacy and safety of gabapentin *vs* carbamazepine in the treatment of trigeminal neuralgia: a meta-analysis[J]. Pain Pract, 2016, 16(8): 1083-1091.

[10] Obermann M, Yoon MS, Sensen K, *et al*. Efficacy of pregabalin in the treatment of trigeminal neuralgia[J]. Cephalalgia, 2008, 28(2): 174-181.

[11] Tanaka T, Shiiba S, Yoshino N, *et al*. Predicting the therapeutic effect of carbamazepine in trigeminal neuralgia by analysis of neurovascular compression utilizing magnetic resonance cisternography[J]. Int J Oral a Maxillofac Surg, 2018, 48(4): 480-487.

[12] Montero AA, Carnerero CIS. Eslicarbazepine acetate for neuropathic pain, headache, and cranial neuralgia: evidence and experience[J]. Neurología(Engl Ed), 2019, 34(6): 386-395.

[13] Wang QP, Bai M. Topiramate versus carbamazepine for the treatment of classical trigeminal neuralgia: a meta-analysis[J]. CNS Drugs, 2011, 25(10): 847-857.

[14] Mitsikostas DD, Pantes GV, H Avramidis TG, *et al*. An observational trial to investigate the efficacy and tolerability of levetiracetam in trigeminal neuralgia[J]. Headache, 2010, 50(8): 1371-1377.

[15] Fromm GH, Terrence CF, Chattha AS, *et al*. Baclofen in trigeminal neuralgia its effect on the spinal trigeminal nucleus: a pilot study[J]. Arch Neurol, 1980, 37(12): 768-771.

[16] Morra ME, Elgebaly A, Elmaraezy A, *et al*. Therapeutic efficacy and safety of botulinum toxin a therapy in trigeminal neuralgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Headache Pain, 2016, 17(1): 63.

[17] Dosenovic S, Kadic AJ, Miljanovic M, *et al*. Interventions for neuropathic pain: an overview of systematic reviews[J]. Anesth Analg, 2017, 125(2): 643-652.

[18] Cruccu G, Gronseth G, Alksne J, *et al*. AAN-EFNS guidelines

on trigeminal neuralgia management[J]. Eur J Neurol, 2008, 15(10): 1013-1028.

[19] 关锋, 赵卫国, 濮春华, 等. 面肌痉挛微血管减压术后听力障碍的影响因素[J]. 中国临床神经外科杂志, 2019, 24(6): 330-332.

[20] Zhong J, Li ST, Xu SQ, *et al*. Management of petrosal veins during microvascular decompression for trigeminal neuralgia[J]. Neurol Res, 2008, 30(7): 697-700.

[21] 宁铁英, 张晓鹏, 高强. 神经内镜微血管减压术治疗原发性三叉神经痛的疗效观察[J]. 广西医学, 2017, 39(10): 1585-1587.

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

[23] Pradel W, Hlawitschka M, Eckelt U, *et al*. Cryosurgical treatment of genuine trigeminal neuralgia[J]. Br J Oral Maxillofac Surg, 2002, 40(3): 244-247.

[24] Franzini A, Messina G, Cordella R, *et al*. Deep brain stimulation of the posteromedial hypothalamus: indications, long-term results, and neurophysiological considerations[J]. Neurosurg Focus, 2010, 29(2): E13.

[25] Fontaine D, Hamani C, Lozano A. Efficacy and safety of motor cortex stimulation for chronic neuropathic pain: critical review of the literature[J]. J Neurosurg, 2009, 110(2): 251-256.

[26] Petit JH, Herman JM, Nagda S, *et al*. Radiosurgical treatment of trigeminal neuralgia: evaluating quality of life and treatment outcomes[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 56(4): 1147-1153.

[27] Régis J, Metellus P, Hayashi M, *et al*. Prospective controlled trial of gamma knife surgery for essential trigeminal neuralgia[J]. J Neurosurg, 2006, 104(6): 913-924.

[28] Fariselli L, Marras C, de Santis M, *et al*. CyberKnife radiosurgery as a first treatment for idiopathic trigeminal neuralgia[J]. Neurosurgery, 2009, 64(Suppl 2): A96-A101.

[29] Villavicencio AT, Lim M, Burneikiene S, *et al*. Cyberknife radiosurgery for trigeminal neuralgia treatment: a preliminary multicenter experience[J]. Neurosurgery, 2008, 62(3): 647-655.

(编辑：王 佳)