

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002216

背根神经节脉冲射频刺激联合普瑞巴林治疗对三叉神经痛的疗效及患者血清 CGRP、5-HT 水平的影响

南忠庆¹, 张明晓², 刘建龙², 刘中砥¹, 徐时好¹, 尤亚丽¹

(1. 温州市中心医院麻醉科, 温州 325000; 2. 温州医科大学附属第一医院麻醉科, 温州 325000)

【摘要】目的:观察不同电压背根神经节脉冲射频术(primary trigeminal neuralgia, PRF)联合普瑞巴林治疗三叉神经痛的临床疗效及对患者血清降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)水平的影响,为探讨其可能机制打下前期基础。**方法:**纳入 90 例原发性三叉神经痛患者,随机分为 3 组。对照组:口服普瑞巴林;标准电压组和高电压组:在口服普瑞巴林的基础上联合标准电压或高电压背根神经节 PRF 治疗。观察疼痛强度(pain intensity, PI)、生活满意度指数 B(life satisfaction index B, LSI-B)评分、匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)及患者血清 CGRP、5-HT 水平变化。**结果:**3 组疼痛强度评分、睡眠质量总分、生活满意度指数、血清 CGRP、5-HT 水平均得到改善,高压 PRF 组改善幅度均明显优于其余 2 组($P < 0.05$)。**结论:**背根神经节 PRF 刺激联合普瑞巴林治疗对改善睡眠质量、提高生活质量、缓解患者疼痛症状和调节三叉神经痛发病相关的因子水平效果更佳。

【关键词】脉冲射频术;背根神经节;普瑞巴林治疗;三叉神经痛

【中图分类号】R651

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-01-16

Effect of pulsed radiofrequency stimulation of the dorsal root ganglion combined with pregabalin on trigeminal neuralgia and levels of patients' serum CGRP and 5-HT

Nan Zhongqing¹, Zhang Mingxiao², Liu Jianlong², Liu Zhongdi¹, Xu Shihao¹, You Yali¹

(1. Department of Anesthesiology, Wenzhou City Central Hospital; 2. Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University)

【Abstract】Objective: To observe the clinical efficacy of pulsed radiofrequency (PRF) of the dorsal root ganglia at different voltage levels combined with pregabalin in the treatment of trigeminal neuralgia and its effects on serum levels of calcitonin gene-related peptide (CGRP) and 5-hydroxytryptamine (5-HT) in patients with trigeminal neuralgia, and to lay a primary foundation for exploring its possible mechanism. **Methods:** Ninety patients with primary trigeminal neuralgia were randomly divided into three groups. Control group: oral pregabalin; standard-voltage and high-voltage PRF group: combined with standard-voltage or high-voltage PRF of the dorsal root ganglia in addition to oral pregabalin. Changes in pain intensity (PI), life satisfaction index B (LSI-B), Pittsburgh sleep quality index (PSQI), and patients' serum levels of CGRP and 5-HT were evaluated. **Results:** PI score, total sleep quality score, LSI, and serum levels of CGRP and 5-HT were improved in all three groups, significantly greater in the high-voltage PRF group than in the other two groups ($P < 0.05$). **Conclusion:** PRF stimulation of the dorsal root ganglia combined with pregabalin is more effective in improving sleep quality and quality of life, relieving patients' pain symptoms, and regulating the levels of factors related to the pathogenesis of trigeminal neuralgia.

【Key words】 pulsed radiofrequency; dorsal root ganglion; pregabalin; trigeminal neuralgia

原发性三叉神经痛(primary trigeminal neuralgia, PTN)是一种具有反复性、突发性、短暂性、剧烈性等特点的严重急性电休克样或神经性疼痛疾病,其特征是面部突然剧烈疼痛,严重影响患者的生活质量^[1]。

作者介绍: 南忠庆, Email: nzqfaith@sina.com,

研究方向:慢性疼痛诊疗。

基金项目: 温州市公益性科技计划资助项目(编号: Y20170661)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20190918.1629.011.html>

(2019-09-19)

其年发病率约为 8/10 万,多见于中老年人,女性略多于男性,单侧发病较多^[2-4]。PTN 的病因机制尚不明确,治疗方法众多,一线药物是抗癫痫药物,最常见的是卡马西平,但由于其耐药性,部分患者不能忍受药物的副作用,如出现严重头晕、视力模糊等^[5-6]。普瑞巴林作为新一代加巴喷丁类药物,一项开放性的临床研究表明其可能有效治疗 TN 患者,与其他抗癫痫药物相比,副作用更少,起效更快^[7]。然而,普瑞巴

林同样存在剂量依赖性的副作用,且没有相关随机对照试验(randomized controlled trial,RCT)研究证据表明普瑞巴林的有效性^[8]。TN 的手术治疗方法包括伽马刀、射频治疗、微血管减压术、射频热凝术等,但目前的治疗效果尚不理想^[9]。

临床研究表明,采用脉冲射频(pulsed radiofrequency,PRF)治疗可以缓解慢性疼痛性疾病,如枕神经痛、三叉神经痛等^[10-11]。另有研究表明背根神经节 PRF 用于神经性疼痛有一定的临床效果^[12-13],然而其镇痛机制并不明确。本研究将普瑞巴林联合不同电压的背根神经节 PRF 用于 PTN 患者,观察其治疗 PTN 的效果及对血清降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide,CGRP)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine,5-HT)水平的影响,以期采用更好的治疗缓解患者疼痛,提高其生活质量,并探讨可能的镇痛作用机制。

1 对象与方法

1.1 临床资料

本研究纳入 90 例原发性三叉神经痛,参照数字表法分为高电压组、标准电压组和对照组,每组各 30 例。其中,高电压组年龄(46.90 ± 6.03)岁,病程(2.89 ± 0.49)年,右侧疼痛 19 例,左侧疼痛 11 例;标准电压组年龄(43.90 ± 5.11)岁,病程(2.68 ± 0.29)年,右侧疼痛 19 例,左侧疼痛 11 例;对照组年龄(44.79 ± 5.02)岁,病程(2.77 ± 0.31)年,右侧疼痛 17 例,左侧疼痛 13 例。3 组患者一般资料比较差异有统计学意义,具有可比性。

1.2 治疗方法

对照组口服普瑞巴林,第 1~2 天 150 mg/d(2 次/d,75 mg/次),第 3 天起 300 mg/d(2 次/d,150 mg/次)。不同电压 PRF 治疗组在对照组基础上做分别做标准电压和高电压的颈 C2、C3 背根神经节 PRF。患者俯卧位,C 型臂 X 线机透视下定位,用 1%利多卡因局麻,22 G 在 X 线监视下沿穿刺路径缓慢进针,射频套针颈段长 10 cm,裸露端为 5 mm,参照文献^[14]的研究采用颈 2、3 背根神经节定位方法。PRF 采取 Cosman 射频治疗仪,其型号为 RFG-1B,射频感觉测试采用 50 Hz,0.4 V 以内能诱发原病变区域异感;运动测试 2 Hz,1 V 以内未诱发局部肌肉抽动。标准电压组治疗电压 26~56 V;高电压组,术中在患者可耐受情况下逐渐升高输出电压至最高电压(56~96 V),除术中输出电压不同外,其他参数相同,给定 42 °C、240 s PRF 治疗 2 个周期,每个周期 120 s,2 个周期间隔 15 s。取出射频针、射频电极及套管针,手术后按压穿刺点,15 min 内未发生异常,生命体征平稳,返回病房。

1.3 观察指标

患者术前、术后 1、2 和 3 个月抽取空腹静脉血,ELISA 检测 2 组患者血清 5-HT、CGRP 水平。采用数字疼痛评分量

表(numerical rating scale,NRS)记录疼痛强度(pain intensity,PI),该表为 11 点量表,分值 0~10 分,0 分表示没有疼痛,10 分表示最难忍受的疼痛。睡眠质量采用匹兹堡睡眠质量指数量表(Pittsburgh sleep quality index,PSQI)测试评定,分值 0~21 分,分值越高,睡眠障碍越大。采用生活满意度指数 B(life satisfaction index B,LSI-B)评价患者生活质量情况,评分越高提示生活质量越高。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 20.0 软件进行统计分析,以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示计量资料,采用重复测量数据方差分析组内不同时间点的差异,组间比较采用单因素方差分析,事后检验采用 Tukey 多重检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

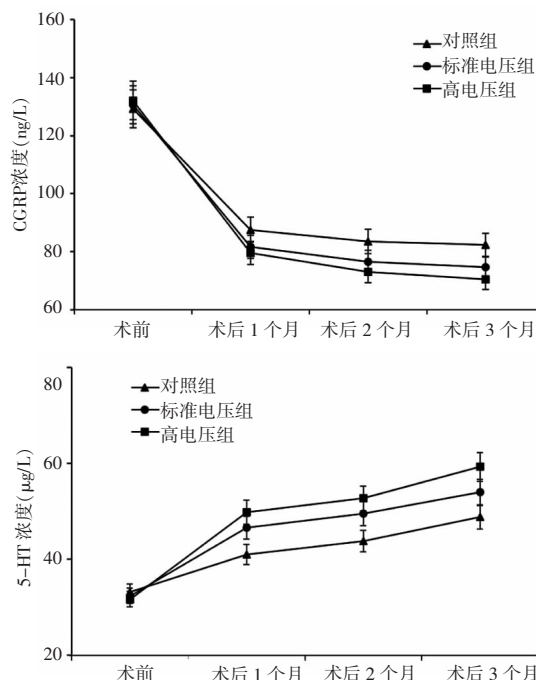
2 结果

2.1 不同电压 PRF 治疗组输出电压比较

高电压组和标准电压组患者 PRF 术中输出电压分别为(71.54 ± 8.00) V 和(37.11 ± 5.62) V,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 患者血清 CGRP、5-HT 水平比较

经重复测量的方差分析,CGRP 和 5-HT 在分组、时间、交互作用上均有统计学意义,说明 CGRP 和 5-HT 有随时间变化的趋势,并且随术后时间的延长,各组变化幅度不同,以高电压组的变化最优,标准电压组次之($P<0.05$)。



注:重复测量的方差分析, $P<0.05$

图 1 3 组治疗前后 CGRP 和 5-HT 水平比较

2.3 患者的 PSQI 总分比较

经单因素方差分析发现,治疗后,高电压 PRF 组患者的 PSQI 总分下降明显优于其他 2 组($P=0.000$),且随着时间的延长逐渐下降,见表 1。

2.4 LSI-B 评分比较

与治疗前相比,3 组患者的 LSI-B 评分在治疗后均明显提高($P<0.05$),且高电压组明显高于标准电压组和对照组($P<0.05$),见表 2。

2.5 患者 NRS 评分比较

随着时间的变化,NRS 评分呈现明显下降的趋势,并且时间因素的作用与分组因素相关,高电压组在术后 3 个月的 NRS 评分显著优于对照组,详见表 3。

2.6 副作用分析比较

不同电压 PRF 组共 60 例,2 组各 4 例患者出现穿刺部位疼痛,差异无统计学意义。在口服普瑞巴林后,对照组、标准电压组和高电压组分别有 3、4 和 3 例患者出现轻中度头痛,4、6 和 5 例出现恶心、呕吐,患者均可耐受,3 组差异无统计学意义,以上不良反应随着治疗明显缓解或消失。所有患者观察期内者均未出现血压、心率等迷走神经损伤的并发症。

3 讨 论

普瑞巴林是新型 γ -氨基丁酸受体激动剂,临床主要用于治疗神经病理性疼痛,其可能通过减少兴奋性神经递质的过度释放、调控并减少突触前膜钙离子内流发挥镇痛作用。临床研究表明,普瑞巴林可以显著缓解 PTN^[7]。本研究结果表明,口服普瑞巴林后显著缓解疼痛症状,改善睡眠质量和生活质量,

但缓解程度仍不理想。普瑞巴林呈剂量依赖性出现不良反应,普瑞巴林的用量增加也会提高不良反应发生的风险。PRF 近年来广泛用于治疗慢性神经病理性疼痛,其可能机制是抑制神经纤维冲动传导或电生理活动过程、调控中枢神经系统的疼痛介质水平等^[13]。因此,本研究选择与背根神经节 PRF 相结合,进一步缓解 PTN 患者的疼痛症状。

三叉神经属于混合性神经,分布十分复杂,涉及头颈部及五官,因此发生病变的机会很高。三叉神经脊束核是脊髓后角背侧结构的延续,其中上颈段脊髓中的三叉神经(三叉神经脊束核尾侧亚核)位于颈椎 C1-2 和 C2-3 背根神经节位置^[15]。三叉神经脊束核尾侧亚核作为口面部痛温觉初级传入的重要中继站和处理感觉信息的部位,在三叉神经痛的发病机制中扮演了重要角色^[16]。目前原发性三叉神经痛病因和发病机制不明,临床上也缺乏有效的治疗方法,PRF 是治疗三叉神经痛的新型临床治疗方法,具有不良反应少、安全、有效、微创等优势^[10]。目前国内外文献报道 PRF 疗效不一致,多数学者认为 PRF 治疗三叉神经痛效果不如射频热凝术^[17]。因此,能否通过对 PRF 术中参数的改良来提高疗效一直是研究的热点问题之一。本研究在口服普瑞巴林的基础上,联合不同电压的背根神经节 PRF 治疗 PTN,

表 1 3 组患者 PSQI 总分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	PSQI 总分				重复测量检验	
	术前	术后 1 个月	术后 2 个月	术后 3 个月	时间因素	交互因素
对照组 ($n=30$)	15.78 $\pm$ 1.64	11.17 $\pm$ 1.09	10.83 $\pm$ 1.59	10.74 $\pm$ 0.57	$F=1\ 124.064$	$F=13.584$
标准电压组 ($n=30$)	16.21 $\pm$ 1.89	9.35 $\pm$ 1.41	8.57 $\pm$ 1.49	8.33 $\pm$ 0.86	$P=0.000$	$P=0.000$
高电压组 ($n=30$)	15.56 $\pm$ 1.37	8.19 $\pm$ 1.19	7.58 $\pm$ 0.88	6.88 $\pm$ 1.61		
F 值	1.255	44.586	45.375	93.231		
P 值	0.290	0.000	0.000	0.000		

表 2 3 组患者治疗前后 LSI-B 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	LSI-B 评分				重复测量检验	
	术前	术后 1 个月	术后 2 个月	术后 3 个月	时间因素	交互因素
对照组 ($n=30$)	11.57 $\pm$ 3.60	13.87 $\pm$ 2.82	14.16 $\pm$ 3.22	14.49 $\pm$ 1.86	$F=193.346$	$F=4.171$
标准电压组 ($n=30$)	10.69 $\pm$ 4.07	14.18 $\pm$ 2.53	14.49 $\pm$ 3.36	14.58 $\pm$ 1.88	$P=0.000$	$P=0.001$
高电压组 ($n=30$)	11.24 $\pm$ 3.99	15.32 $\pm$ 2.64 ^a	15.74 $\pm$ 3.21	15.83 $\pm$ 1.62 ^{ab}		
F 值	0.389	2.491	1.958	5.218		
P 值	0.679	0.089	0.147	0.007		

注:事后多重比较,a:与对照组相比, $P<0.05$;b:与标准电压组相比, $P<0.05$

表 3 3 组患者治疗前后 NRS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	NRS 评分				重复测量检验	
	术前	术后 1 个月	术后 2 个月	术后 3 个月	时间因素	交互因素
对照组 ($n=30$)	8.08 $\pm$ 1.28	5.31 $\pm$ 1.21	3.95 $\pm$ 1.76	3.03 $\pm$ 1.64	$F=581.128$	$F=2.671$
标准电压组 ($n=30$)	8.35 $\pm$ 1.21	4.92 $\pm$ 1.64	3.53 $\pm$ 1.43	2.36 $\pm$ 1.25	$P=0.000$	$P=0.020$
高电压组 ($n=30$)	8.15 $\pm$ 1.29	4.27 $\pm$ 0.96	2.88 $\pm$ 1.17	2.02 $\pm$ 1.11		
F 值	0.356	4.896	4.055	4.402		
P 值	0.701	0.010	0.021	0.015		

结果显示,高电压组较单一口服普瑞巴林和标准电压治疗疼痛症状明显缓解,睡眠质量得到明显改善。本研究采用 LSI-B 评估患者的生活满意度,结果显示对于 3 组患者生活满意度均明显提高,且高电压组高于其他 2 组。提示 PRF 中采用高电压可明显提高镇痛效果和生活满意度。三叉神经脊束间质核不仅接受口部皮肤、支配面和眶下神经等三叉神经躯体性分支和颈神经背根节神经元中枢突的初级传入,还接受舌咽、迷走神经的内脏初级传入^[18]。有学者研究显示,在三叉神经半月节射频热凝术中,心率减慢的发生率为 5.5%,血压下降发生率为 1.6%^[19]。而 PRF 中标准电压和高电压治疗三叉神经痛术后均无明显副作用^[11]。本研究中,PRF 中温度控制在 42℃、只升高输出电压同样无副作用发生,未出现血压、心率波动等迷走神经活动损伤,提示升高输出电压并未增加 PRF 术中神经组织损伤。

目前尚不清楚射频治疗三叉神经痛的机制。研究发现,在神经痛的发生中,CGRP 可能起重要作用^[3]。CGRP 是一种生物活性多肽,降钙素基因的表达主要在三叉神经节和背根神经节等部位的神经胞体内合成^[20]。三叉神经痛模型大鼠的血清 CGRP 浓度明显上升,印证 CGRP 与三叉神经痛有相关^[21]。邵丽琴^[3]也证实 CGRP 参与了三叉神经痛患者疼痛的发作。本文研究结果显示,治疗后 2 组 CGRP 与治疗前比较均明显下降,且高电压组下降幅度高于对照组,表明 PRF 可能抑制 CGRP 的释放,使患者血清 CGRP 浓度水平降低,而高电压 PRF 效果更明显。有研究显示,三叉神经痛的发病与 5-HT 密切相关,5-HT 提高痛阈,减少疼痛发作,延长疼痛潜伏期,缩短疼痛时间^[22]。本文研究结果显示,与治疗前比较,治疗后 3 组 5-HT 均上升,且高电压组上升幅度高于其他 2 组。提示 PRF 可能通过抑制 CGRP 释放和提高 5-HT 水平对三叉神经痛起作用。

总之,不同电压背根神经节 PRF 联合口服普瑞巴林与单一口服普瑞巴林治疗 PTN 均能缓解患者疼痛症状,改善睡眠质量和提高生活质量。高电压背根神经节 PRF 联合口服普瑞巴林的效果更佳,且对于调节三叉神经痛发病相关的因子水平的效果更优,但详细作用机制尚待进一步研究。

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] Ibrahim S. Trigeminal neuralgia;diagnostic criteria,clinical as-

- pects and treatment outcomes. A retrospective study[J]. Gerodontology, 2014,31(2):89-94.
- [3] 邵丽琴. 降钙素基因相关肽和 P 物质在原发性三叉神经痛发病机制中的作用[D]. 石家庄:河北医科大学,2016.
- [4] 程 岩,刘树堂. 三叉神经痛的认知与治疗现状[J]. 河北医科大学学报,2015,46(1):113-116.
- [5] 陈宇轩,陈书军,陈双民. 原发性三叉神经痛的药物治疗进展[C]. 中华口腔医学会第六次全国口腔药理学学术会议论文汇编,2017.
- [6] 董 玲,董庆伟,牛道立. 三叉神经痛的立体定向放射治疗[J]. 中国临床康复,2005,9(17):192-193.
- [7] Obermann M,Yoon MS,Sensen K,et al. Efficacy of pregabalin in the treatment of trigeminal neuralgia[J]. Cephalalgia,2008,28(2):174-181.
- [8] Tentolouris-Piperas V,Lee G,Reading J,et al. Adverse effects of anti-epileptics in trigeminal neuralgiform pain[J]. Acta Neurologica Scandinavica,2018,137(6):566-574.
- [9] 赵荣国,王艳霞. 不同手术方式治疗三叉神经痛的疗效分析[J]. 中国现代医生,2015,53(6):65-67.
- [10] 王 英,杨小林. 脉冲射频联合神经阻滞治疗枕大神经痛 100 例分析[J]. 医学信息,2012,25(11):139-140.
- [11] 申 颖,孟 岚,王 涛,等. 半月神经节高电压脉冲射频治疗原发性三叉神经痛的疗效[J]. 中国疼痛医学杂志,2015,21(1):38-42.
- [12] Karaman H,Tüfek A,Kavak GO,et al. Would pulsed radiofrequency applied to different anatomical regions have effective results for chronic pain treatment?[J]. J Pak Med Assoc,2011,61(9):879-885.
- [13] 袁 燕,申 文,刘功俭,等. 背根神经节脉冲射频联合药物治疗带状疱疹后遗神经痛的临床疗效分析[J]. 中国疼痛医学杂志,2012,18(8):473-475.
- [14] 李 波,储 辉,黄 洪,等. 颈 2 背根神经节脉冲射频联合神经阻滞治疗颈源性头痛的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志,2012,34(11):837-840.
- [15] Lord SM,Barnsley L,Wallis BJ,et al. Third occipital nerve headache: a prevalence study[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry,1994,57(10):1187-1190.
- [16] 董 研,刘洪臣,王新木,等. 咬合创伤对三叉神经脊束核敏化作用的研究[J]. 中华口腔医学杂志,2004,39(5):418-420.
- [17] Luo FM,Shen YM,Wang TM,et al. 3D CT-guided pulsed radiofrequency treatment for trigeminal neuralgia[J]. Pain Pract,2014,14(1):16-21.
- [18] 李建红,张文斌,李继硕. 舌咽、迷走神经初级传入与三叉神经初级传入在三叉神经脊束间质核的汇聚[J]. 神经解剖学杂志,1997,13(4):389-396.
- [19] 贾和平,金瑞林,郭英俊,等. 三叉神经半月节射频热凝术中迷走神经兴奋反应及其危险因素[J]. 中国疼痛医学杂志,2014,20(1):56-57.
- [20] 罗国刚,袁博博,樊文静,等. 舒马普坦通过细胞外信号调节激酶 1/2 和 c-Jun 氨基末端激酶信号通路下调三叉神经节内降钙素基因相关肽的表达[J]. 中华神经科杂志,2012,45(7):511-515.
- [21] 刘小健,王志剑,魏建梅,等. 大鼠三叉神经痛模型射频前后血清中 CGRP 浓度的变化[J]. 江西医药,2017,52(10):979-980.
- [22] 张成林,万 琪. 三叉神经感觉神经元 5-HT_{1D} 受体调节 CGRP 表达和释放的机制[J]. 中国疼痛医学杂志,2015,21(3):213-216.

(责任编辑:唐秋姗)