

常见3种神经痛的机制与治疗进展

许鸿嘉,张 烨,张庆硕,韩晓旭,许顺良

(山东大学第二医院神经内科,济南 250000)

【摘要】神经痛指由神经系统疾病或损伤而导致的剧烈疼痛。神经痛的特点为具有强烈的痛苦感和慢性发作,给患者造成极大的身心折磨,降低患者生活质量。因此,探究神经痛的机制及规范诊疗方案十分重要。目前神经痛的治疗方案包括药物治疗、介入治疗等多种方式。本文对目前神经痛新机制及新治疗方案进行综述,以加深临床医师对神经痛新进展的认识。

【关键词】神经痛;发病机制;治疗;进展

【中图分类号】R745

【文献标志码】A

【收稿日期】2024-01-31

Advances in the mechanisms and treatment of three common types of neuralgia

Xu Hongjia, Zhang Ye, Zhang Qingshuo, Han Xiaoxu, Xu Shunliang

(Department of Neurology, The Second Hospital of Shandong University)

【Abstract】Neuralgia refers to severe pain caused by nervous system diseases or injuries and is characterized by a strong sense of pain and chronic attacks, thereby causing great physical and mental torture to patients and reducing their quality of life. Therefore, it is of great importance to explore the mechanism of neuralgia and standardized diagnosis and treatment regimens. Currently, the treatment options for neuralgia include medication and interventional therapy. This article summarizes the new mechanisms of neuralgia and the new treatment options at present, so as to deepen the understanding of the new advances in neuralgia among clinicians.

【Key words】neuralgia; pathogenesis; treatment; advances

国际疼痛协会(International Association for the Study of Pain, IASP)对神经痛定义为由神经系统疾病或损伤而导致的剧烈疼痛。神经痛对患者的生活质量和经济负担产生了巨大的影响,其种类包括三叉神经痛(trigeminal neuralgia, TN)、带状疱疹后神经痛(postherpetic neuralgia, PHN)、糖尿病相关神经痛等^[1]。治疗神经痛的挑战在于寻找病因,根据发病机制来确定最有效的治疗方法^[2]。在过去几年,关于神经痛的发病机制取得了许多进展,并且出现了新的治疗方法和临床试验。为了加深临床医生对神经痛的认识,了解目前的研究进展,探索更多可能的临床治疗方法,本文对神经痛的发病机制和治疗方法的研究进展进行了总结。

1 TN的研究进展

1.1 TN发病机制的研究进展

目前关于TN的发病机制在组织结构和分子方面有新进

作者介绍:许鸿嘉,Email:1098469929@qq.com,

研究方向:神经退行性疾病。

通信作者:许顺良,Email:slxu@live.com。

基金项目:山东省重点研发计划资助项目(编号:2019GSF108066);

山东省自然科学基金资助项目(编号:ZR2015HM024)。

优先出版:https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20240516.1046.022

(2024-05-18)

展。对经过微血管减压术后的TN患者进行邻位延伸分布技术(proximity extension assay, PEA)分析脑脊液中96种与TN相关的蛋白,并将其与健康人进行对比发现,TN患者中肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor β , TNF- β)升高,并且还发现术后TN患者脑脊液中TRAIL明显下降,证明炎症活动可能为TN的重要机制之一^[3],但仍需后续实验明确炎症活动为危险因素还是后果。也有其他研究团队对TN患者的脑脊液进行分析发现,S100钙结合蛋白B处于较高水平,提示其可能参与血管神经压迫的发病过程^[4]。在形态学方面,通过研究神经影像学分析30例TN患者和正常人的皮质差异、脑回厚度及脑沟深度与患者疼痛之间的关系,发现相较于正常人而言,TN患者左侧额下及眶额内侧的皮质厚度、左上额叶皮质的回旋度及双侧额皮质的脑沟深度明显降低,主要参与疼痛的处理和感知的部位发生了形态学的变化,且患者的左侧眶额内侧的厚度越厚,左上额叶皮质的回旋度越大,患者的疼痛程度越低^[5],这些结果可能为TN相关的神经生理机制提供重要信息。也有临床研究发现,与正常人相比TN患者的卵圆孔较小,被血管压迫而水肿的三叉神经下颌支又再次受到了狭窄的卵圆孔的挤压,进而解释了一部分下颌支TN及其易复发的机制^[6]。

有研究提出,持续性疼痛的TN发病机制可能与其他压迫有关的阵发性神经性疼痛的机制不同,电压门控钠离子通

道的活性失调可能与 TN 的发生有关,通过对 19 只 TN 大鼠的眶下神经上的钠通道进行蛋白质印迹法(Western blot)分析和 20 只进行免疫荧光分析发现,在 Western blot 分析中 Nav1.3 表达量明显高于对照组 1.5 倍以上。在免疫荧光分析中 Nav1.3 的表达量也明显上调,并且发现其只在参与伤害性信息传递的 C 型神经元上过表达,而在 a 型或卫星胶质细胞(satellite glial cells, SGCS)中则没有检测到。Nav1.3 的过表达导致放电阈值降低及相对高频放电可能是 TN 发生的重要结构基础^[7-8]。并且,通过对家族性 TN 患者进行研究发现,三叉神经节上的瞬时受体电位的 M7 通道突变导致跨膜结构域之间的疏水裂缝不稳定,进而导致异常的 NA⁺内流,产生了三叉神经节的去极化和高兴奋性,导致患者出现了表现为家族遗传性、持续性的 TN^[9]。

1.2 TN 治疗的研究进展

最近,Muñoz-Vendrell A 等^[10]通过对 144 例急性发作的 TN 患者静脉注射拉考沙胺和苯妥英钠的回顾分析发现,63 例患者注射拉考沙胺,49 例(77.8%)得到了缓解;81 例患者注射苯妥英钠,59 例(72.8%)得到了缓解。两组间的疼痛缓解并无明显差距,但苯妥英钠组(12.3%)不良反应比拉考沙胺组(1.6%)明显更高,故拉考沙胺应为急性发作的首选。近期有研究称,对于急性期加重的 TN 患者,使用利多卡因直接喷入口腔或者鼻黏膜,能够降低患者的疼痛强度,挽救疾病的进一步恶化,达到与服用药物相似的疗效,且没有严重不良反应^[11]。

此外,2019 年欧洲神经病学学会指南当中提到,局部注射 A 型肉毒素可作为 1 种新的二线治疗方式,但其具体的疗效和使用方法还需要高质量的随机对照试验证明^[12-13]。并且,与经典的 TN 不同,伴有持续疼痛的非典型 TN 经药物及介入治疗效果不佳。但注射肉毒素对经典和非经典 TN 都有较好的疗效,两者之间疗效并无明显差异^[14]。同时,1 种名为 BIIB074 的 Nav1.7 的选择性、状态依赖性钠通道阻滞剂进行了双盲随机对照 II a 期试验,该药物能够优先抑制痛觉神经元的异常放电。该研究选择了 29 例患者进入了双盲阶段, BIIB074 组 15 例患者中 5 例(33%)治疗失败,安慰剂组 14 例患者中 9 例(64%)治疗失败,组间比较差异无统计学意义。但 BIIB074 组中 15 例患者中 12 例(80%)表示疼痛有所改善,平均每日疼痛评分下降比安慰剂组明显,证明其确实存在改善神经痛的效果。虽然这项研究未能达到预期的结果,但为今后临床试验中继续研究 BIIB074 和患者较好的耐受性药物提供了基础^[15]。Basimglurant 是 1 种有效的、选择性的、安全的代谢型谷氨酸亚型 5(metabotropic glutamate 5, mGlu5) 阴性变构调节剂,具有良好的口服生物利用度和较长的半衰期,支持每天一次给药。mGlu5 受体在中枢和外周神经系统的神经递质释放和神经递质突触后反应中十分重要,突触和突触外位置的 mGlu5 可以随着 N- 甲基-D- 天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic, NMDA) 电流的增加而增强 NMDA 受体的活性,抑制 mGlu5 受体的下游作用可能会降低 NMDA 的功能进而达到止痛的作用^[16]。

微血管减压术可以减轻责任血管对神经的压迫,一直是 TN 患者进行手术治疗的首选^[12-13]。并且在最近, Gonzalez-Quarante LH 等^[17]使用了 1 种血管减压术的新方法,用有窗夹

和小脑幕皮瓣治疗了 1 例因小脑上动脉受压而导致左 TN 的 83 岁女性患者并对其进行了长期随访,该操作无须填充血管,术后患者预后良好且未发生并发症。但如果经过常规的影像学检查并未发现任何血管压迫神经,则应当首选射频消融的方法,定位责任三叉神经节段进行定向的热频处理,对于难治性的 TN 具有较高的疗效及安全性^[18],三叉神经的脉冲射频消融作为一种微创手术,它提供了有前途的替代侵入性手术的方法^[19]。此外,内神经松解术和术中甘油根切断术也是可供选择的手术治疗方法,两者在术后 1~2 个月有较高的疗效,但经过长期随访发现内神经松解术能更有效地降低疼痛强度及更小的不良反应^[19]。虽然手术治疗后的患者具有较高的满意度^[20],但并非所有的患者都应该在发病初期就选择手术治疗。

同时,中医的针灸及电针治疗也因其起效快、不良反应少、低成本被广泛应用^[21],Ichida MC 等^[22]通过将 TN 患者随机分为针刺组(15 例)、假针刺组(15 例)和卡马西平组(30 例)发现,仅有针刺组的平均疼痛强度和机械阈值下降,针刺组和假针刺组的继发性肌筋膜疼痛和下颌受限有所减轻,但仅有针刺组的 TN 患者在 6 个月后仍保持了该变化,进而证明了针灸疗法不仅可以作用于 TN,还可以用于其继发的肌筋膜疼痛。Zhi HW 等^[23]通过对海马 CA1 区突触和棘突受损的认知障碍的小鼠模型进行姜黄素治疗后发现,实验组小鼠部分恢复了模型海马 CA1 区突触密度和比例的紊乱以及突触密度和结构的异常。表明姜黄素可以修复长期 TN 下认知功能障碍,可成为以后用药的一种新策略。

2 PHN 的研究进展

2.1 PHN 发病机制的研究进展

目前 PHN 的进展主要体现在解剖结构和分子结构。Kennedy PG 等^[24]在 11 例带状疱疹病毒感染后的小鼠细胞与 9 例非带状疱疹感染的小鼠细胞对比后发现,72 h 后实验组小鼠细胞中钠电流幅度明显增加,且钠电流的增加不受阿昔洛韦影响,但可被河豚毒素而阻断,最终发现实验组 Nav1.6 和 Nav1.7 基因编码的钠离子通道的水平明显升高,而 Nav1.7 和 Nav1.6 均与神经性疼痛有关,可能是由于这些钠离子通道的改变导致了患者出现了相关的神经痛。在颅脑解剖结构方面,Chen FX 等^[25]通过对 PNH 患者的 DTI 等颅脑影像学结果与正常人的颅脑影像对比发现,PNH 患者的岛叶、枕叶、小脑、中央前回等许多脑区的微观结构发生了改变,且患者疼痛时间持续越长,变化越明显,这可能是 PNH 发病机制的一种新的见解。由于 PHN 具有中枢致敏的作用,故有研究团队通过将 4 例 PNH 患者的脑脊液蛋白与健康人进行酶联免疫吸附实验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 和 Western blot 后发现,在其确定的凝血酶原(prothrombin, F2)、纤溶酶原(plasminogen, PLG)、载脂蛋白 A1(apolipoprotein A1, APOA1)、载脂蛋白 A2(apolipoprotein A2, APOA2) 和载脂蛋白 E(apolipoprotein E, APOE)5 个中心蛋白中,PHN 患者的 PLG、APOA1 明显上调,而 APOE 则明显下调,F2 和 APOA2 则差异无统计学意义,由于 PLG 和 APOA1 由外周产生且与炎症和神经保护有关而 APOE 由中枢产生且与神经

性疼痛有关,其变化代表着PHN患者的血脑屏障受损,推測其3种蛋白及其造成的炎症等反应可能与PNH的发病机制有相关,这些蛋白和丰富的生物通路可能成为一种新的治疗途径^[26]。

2.2 PHN治疗的研究进展

Amenamevir(一种解旋酶引物酶抑制剂)作为一种能有效抑制带状疱疹急性期疼痛的发展和PHN的发生的药物目前仅在日本使用。通过对使用Amenamevir治疗PHN后785例患者随访1年后发现从急性期持续性疼痛到好转的平均时间为90 d,而在1年后仅有4%的患者存在轻微疼痛感。在随访期间,仅有4例患者报道不良事件(如腹泻等),且经治疗后均好转^[27]。

Mirogabalin是一种继加巴喷丁和普瑞巴林后的新药物,由于对背根神经节(dorsal root ganglia, DRG)中的 α -2- δ -1亚基具有高亲和力并与其缓慢解离,因此显示出更大的持续镇痛作用。在1项针对亚洲患者的Ⅲ期临床研究中将765例患者随机分为安慰剂组和3个Mirogabalin组(3组差距仅在每日剂量,最高为30 mg/d)。经过14周的研究发现,在有效性方面,自第1周起所有Mirogabalin组患者的平均每日疼痛评分(average daily pain score, ADPS)均下降且与安慰剂组有统计学意义,在研究结束时所有Mirogabalin组近一半患者的ADPS下降30%。在安全性方面,Mirogabalin组患者常见的不良反应为头晕、头痛等,不良反应与不良事件的发生率随着每日剂量的增加而增加,但大多数患者无需特殊治疗就可自行恢复^[28]。在局部用药方面,除利多卡因贴片和辣椒素贴片外,目前发明了一种新型的外用喷剂,能够使布比卡因在皮肤上形成一种透明膜,使药物能够缓慢地释放进入血液循环,达到延长药效的作用等。经皮羟考酮贴片在Ⅱa期用于治疗PHN,口服羟考酮治疗PHN的疗效已得到证实,但它对广泛的PHN适应证没有镇痛作用(仅对高水平感觉异常的亚群有效)^[29]。此外,还有血管紧张素Ⅱ型2受体拮抗剂如CFTX-1554、局部选择性Nav1.7和Nav1.8 VGSC阻滞剂Funapide、环氧酶-1(cyclooxygenase 1, COX-1)抑制TRK-700及适配器相关激酶1(adaptor-associated protein kinase 1, AAK1)抑制剂LX9211等正在试验中^[30]。此外,有长期的大规模的临床研究发现,注射胰岛素的2型糖尿病患者更易患PHN,但二甲双胍的使用和体内较高的二甲双胍累积剂量能够降低患PHN的风险,其可能包括降低炎症因子、抑制信号因子及增强抗病毒基因等多种作用机制^[31]。

星状神经节是1种交感神经节,其能够使伤害性传入神经敏感化,行星状神经节阻滞术后够减轻神经损伤和炎症,达到抑制兴奋性、缓解疼痛的效果。背根神经节与疱疹后神经痛的传导有关,其在神经痛的传入通路当中起到节点的作用^[32]。对于具有以肋间神经痛为代表的长期难治性疱疹后神经痛的患者,对特定疼痛区域的射频消融也是一种可以选择的介入方式,能够有效地长期缓解疼痛,且具有比药物治疗更小的不良反应。此外,有临床研究发现对背根神经节进行长时间的高压射频治疗,急性期及亚急性期的PHN患者能够获得较为理想的疼痛缓解,还能够降低对止痛药物的使用,且经过长期治疗后的患者的体内的炎症因子如白细胞介素6等也呈下降趋势,但研究仍需要对患者进行长期随访以

获得更为有力的支持^[33-34]。

也有meta分析表示,以火针和拔罐的联合治疗、口服中草药的中医治疗也可作为潜在的治疗方式,逐渐成为一种临床上的新选择^[35-36]。整骨手法治疗通过纠正躯体功能障碍、血液供应正常化、肌肉张力和淋巴引流来确保恢复正常解剖结构和相关功能,从而缓解疼痛^[37]。

3 糖尿病神经痛(diabetic neuropathic pain, DNP)的研究进展

3.1 DNP发病机制的研究进展

DNP的确切病因尚未明确,目前可能的机制有周围感觉神经元损伤、微血管病变、高血糖引起的代谢失衡等^[38]。该疼痛治疗方法一直集中在神经元上,但随着研究的进展,神经胶质细胞可能成为疼痛治疗的新目标。卫星胶质细胞(satellite glial cells, SGCs)中的嘌呤能2X7受体(purinergic 2X7 receptor, P2X7)参与疼痛信息的传递和炎症反应,而背根神经节(dorsal root ganglia, DRG)上的瞬时受体电位香草素1(tansient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)参与DNP的过程。为研究导致DNP的机制,有团队将DNP小鼠鞘内注射P2X7的拮抗剂(A438079)后与DNP小鼠和正常小鼠对比发现,该组小鼠机械性和热性痛觉过敏减退,用qPCR技术和Western blot分析发现小鼠DRG中TRPV1的mRNA和蛋白水平降低,小鼠细胞内炎性因子也相应下降,其介导的DNP小鼠的疼痛有所改善,而在其他2组小鼠中并未发现该变化。在DNP小鼠组发现DRG神经元中TRPV1和NeuN(1种神经元标志物)共表达量增加,SGCs中P2X7受体和GFAP(SGCs标志物)共表达量也明显增加。而经过注射A438079后连着共表达量下降,因此DRG神经元和SGCs以及相应的TRPV1和P2X7受体被激活,进而导致DNP的发生。而A438079可以抑制P2X7受体的激活,从而减少炎性因子等的释放,从而减轻对神经元的损伤和TRPV1的激活^[39]。除此之外,另一项动物研究发现,高浓度的葡萄糖和长时间处于高糖环境下,实验小鼠的小胶质细胞被激活促进神经元上释放基质细胞衍生因子-1(一种趋化因子)并与其受体相结合,导致神经元的过度活跃,进而导致DNP的发生^[40]。

3.2 糖尿病相关神经痛新治疗

最新研究报道,患者的生活方式的改变也有助于缓解DNP^[41],所以除药物治疗外还可应用非药物治疗,如:运动疗法(太极拳、八段锦)和认知行为疗法等。2019年,Mirogabalin在日本也被批准用于治疗DNP。在亚洲患者中的Mirogabalin随机双盲对照的Ⅲ期研究总共纳入了834例患者,分为安慰剂组、15 mg/d组、20 mg/d组、30 mg/d组,用ADPS来评估药物的有效性,同时根据不良反应和不良事件的发生评估其安全性。经过14周的研究后发现,在有效性方面,30 mg/d组的患者ADPS下降速度最快,且在第1周时与安慰剂组相比就存在统计学差异。而在安全性方面,大多数不良事件为轻中度,其中最常见的不良反应为嗜睡、头晕等,无须额外治疗即可自行康复。虽然在研究中有2例20 mg/d组的患者死亡,但其与药物应用无关^[42]。

通过阻断离子通道进而抑制 DNP 的药物也正在开发中,如:研究发现由于 SCN9A 突变导致 Nav1.7 功能丧失,导致缺失者先天性的疼痛不敏感,故目前正在研发 Nav1.7 这个位点的阻断药物,来达到缓解 DNP 的疗效^[43-44]。而 NYX-2925 是一种新型 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)调节剂。阻断 NMDAR 可影响中枢疼痛处理,从而减轻慢性疼痛及其他伴随症状。Ghoreishi-Haack N 等^[45]经过动物实验发现,服用 NYX-2925 后的神经性疼痛的小鼠表现了稳定而持久的镇痛效果,进而证明了其用于治疗 DNP 的可能性。目前在研发的新药有缓激肽受体 B1(bradykinin receptor B1, BDKRB1)阻断剂 BAY2395840、组蛋白去乙酰化酶 6(histone deacetylase 6, HDAC6)抑制剂 ricolinostat(ACY-1215)及新型小分子 NYX-2925^[46]。还有一些新型药物治疗方案尚处于实验阶段中,具有临床应用前景,包括钠离子通道拮抗剂、IRR 配体、P2X3 受体配体、曲唑酮-加巴喷丁联合用药和右美沙芬-奎尼丁联合用药等^[47]。

在交感神经支配疼痛的难治性病例中,当一般药物无效时,可以考虑交感神经腰链松解术(sympathetic lumbar chain release surgery, SLCN)和/或射频消融术(sympathetic lumbar chain radiofrequency ablation, SLCRFA)^[48]。局部肌肉振动(focal muscle vibration, FMV),具有无创性干预的优点,可促进神经可塑性和持久地运动恢复^[46]。

4 总结与展望

目前,新机制的发现和新疗法的出现可能提供一系列有用的治疗选择,建立了新的治疗格局。许多潜在的机制才刚刚被发现,并产生了关键的新思路,有助于今后对神经痛的深入理解和新疗法的开发。新疗法的出现引起了个体化治疗方案选择方面的挑战,需要更多研究证明在不同年龄、不同疾病活动度、不同疾病严重程度、不同疾病类型的患者新疗法的选择,以及既往使用传统疗法的患者是否需要转换新疗法。这些新疗法目前还有一些重要的注意事项,由于大多数研究对患者的随访时间过短,因此还需要进一步获得更为长期的数据。在选择治疗方案时,首先考虑的是有效性和安全性,而疾病的严重程度、患者的意愿与耐受、是否存在其他共病则为重要考虑因素。

迄今为止,临床医生对于神经痛的认识已经从单纯的症状管理转向了病因治疗,发现神经痛的特殊致病位点,明确了几种以前未曾发现的可能的致病机制,进而确定针对性的治疗方法,同时也有不少药物正在从理论应用于动物实验进而应用于临床,神经痛的患者治疗有了更多选择方案。但神经痛依旧难以治疗,对患者的生活和经济造成了很大的困扰和负担,并代表着巨大的医疗需求,关于神经痛的发病机制和治疗仍有待于更深入的研究^[1]。未来,临床医生们需要针对性地解决以下问题:深入理解神经痛的发病机制,寻找新的治疗靶点;研究出更少不良反应、更高效能的新型药物;改善和优化现有的药物治疗手段,提高其可行性和有效性;开展个体化治疗方案,尽可能地减轻患者的疼痛,并提高其生活质量。应当不断将最新的研究进展应用在临床工作上,探究最佳的诊疗方法和治疗方

式,实现对神经痛的规范诊疗。

参 考 文 献

- [1] Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic pain: from mechanisms to treatment[J]. *Physiol Rev*, 2021, 101(1): 259-301.
- [2] Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(2): 162-173.
- [3] Ericson H, Abu Hamdeh S, Freyhult E, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers of inflammation in trigeminal neuralgia patients operated with microvascular decompression[J]. *Pain*, 2019, 160(11): 2603-2611.
- [4] Ito E, Seki Y, Saito K, et al. Increased cerebrospinal fluid S100B protein levels in patients with trigeminal neuralgia and hemifacial spasm[J]. *Acta Neurochir*, 2023, 165(4): 959-965.
- [5] Li M, Yan JH, Wen H, et al. Cortical thickness, gyration and sulcal depth in trigeminal neuralgia[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 16322.
- [6] Li S, Liao CL, Qian MQ, et al. Narrow ovale foramina may be involved in the development of primary trigeminal neuralgia[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 1013216.
- [7] Gambetta E, Chichorro JG, Zamponi GW. Trigeminal neuralgia: an overview from pathophysiology to pharmacological treatments[J]. *Mol Pain*, 2020, 16: 1744806920901890.
- [8] Liu MX, Zhong J, Xia L, et al. The expression of voltage-gated sodium channels in trigeminal nerve following chronic constriction injury in rats[J]. *Int J Neurosci*, 2019, 129(10): 955-962.
- [9] Gualdani R, Gailly P, Yuan JH, et al. A TRPM7 mutation linked to familial trigeminal neuralgia: Omega current and hyperexcitability of trigeminal ganglion neurons[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119(38): e2119630119.
- [10] Muñoz-Vendrell A, Teixidor S, Sala-Padró J, et al. Intravenous lacosamide and phenytoin for the treatment of acute exacerbations of trigeminal neuralgia: a retrospective analysis of 144 cases[J]. *Cephalgia*, 2022, 42(10): 1031-1038.
- [11] Zhou XJ, Shen Y, Zhao CM, et al. Lidocaine aerosol sprayed on oral and/or nasal mucosa for the rescue of acute trigeminal neuralgia exacerbations: a retrospective study[J]. *Cephalgia*, 2023, 43(5): 3331024-231168086.
- [12] 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.
- [13] Bendtsen L, Zakrzewska JM, Heinskou TB, et al. Advances in diagnosis, classification, pathophysiology, and management of trigeminal neuralgia[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(9): 784-796.
- [14] Tereshko Y, Valente M, Belgrado E, et al. The therapeutic effect of botulinum toxin type A on trigeminal neuralgia: are there any differences between type 1 versus type 2 trigeminal neuralgia? [J]. *Toxins*, 2023, 15(11): 654.
- [15] Zakrzewska JM, Palmer J, Morisset V, et al. Safety and efficacy of a Nav1.7 selective sodium channel blocker in patients with trigeminal neuralgia: a double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 2a trial[J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(4): 291-300.
- [16] Rana MH, Khan AAG, Khalid I, et al. Therapeutic approach for trigeminal neuralgia: a systematic review[J]. *Biomedicines*, 2023, 11

- (10):2606.
- [17] Gonzalez-Quarante LH, Ruiz-Juretschke F, Agarwal V, et al. Microvascular decompression for trigeminal neuralgia using a novel fenestrated clip and tentorial flap technique[J]. World Neurosurg, 2017, 106: 775–784.
- [18] Yan CY, Zhang QX, Liu C, et al. Efficacy and safety of radiofrequency in the treatment of trigeminal neuralgia: a systematic review and meta-analysis[J]. Acta Neurol Belg, 2022, 122(4):1019–1030.
- [19] Xu RS, Materi J, Raj D, et al. Internal neurolysis versus intraoperative glycerin rhizotomy for trigeminal neuralgia[J]. J Neurosurg, 2023, 138(1):270–275.
- [20] Spatz AL, Zakrzewska JM, Kay EJ. Decision analysis of medical and surgical treatments for trigeminal neuralgia: how patient evaluations of benefits and risks affect the utility of treatment decisions[J]. Pain, 2007, 131(3):302–310.
- [21] Zhao QY, He G, Zhang ZY, et al. Efficacy and safety of acupuncture for trigeminal neuralgia: a protocol for systematic review and meta-analysis[J]. Medicine, 2020, 99(40):e22589.
- [22] Ichida MC, Zemun M, Hosomi J, et al. Acupuncture treatment for idiopathic trigeminal neuralgia: a longitudinal case-control double blinded study[J]. Chin J Integr Med, 2017, 23(11):829–836.
- [23] Zhi HW, Jia YZ, Bo HQ, et al. Curcumin alleviates orofacial allodynia and improves cognitive impairment via regulating hippocampal synaptic plasticity in a mouse model of trigeminal neuralgia[J]. Aging, 2023, 15(16):8458–8470.
- [24] Kennedy PG, Montague P, Scott F, et al. Varicella-zoster viruses associated with post-herpetic neuralgia induce sodium current density increases in the ND7-23 Nav-1.8 neuroblastoma cell line[J]. PLoS One, 2013, 8(1):e51570.
- [25] Chen FX, Chen FY, Shang ZF, et al. White matter microstructure degenerates in patients with postherpetic neuralgia[J]. Neurosci Lett, 2017, 656:152–157.
- [26] Chen K, Wang M, Long DJ, et al. Cerebrospinal fluid proteomic profiles in patients with postherpetic neuralgia[J]. J Proteome Res, 2023, 22(12):3879–3892.
- [27] Kawashima M, Miyachi Y. A 1-year survey of zoster-associated pain after amenamevir treatment[J]. Dermatol Ther, 2022, 12(5):1239–1252.
- [28] Kato J, Matsui N, Kakehi Y, et al. Mirogabalin for the management of postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study in Asian patients[J]. Pain, 2019, 160(5):1175–1185.
- [29] Gavin PD, Tremper L, Smith A, et al. Transdermal oxycodone patch for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, controlled trial[J]. Pain Manag, 2017, 7(4):255–267.
- [30] Huerta MÁ, García MM, García-Parra B, et al. Investigational drugs for the treatment of postherpetic neuralgia: systematic review of randomized controlled trials[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(16):12987.
- [31] Yen FS, Wei JC, Yip HT, et al. Metformin use and the risks of herpes zoster and postherpetic neuralgia in patients with type 2 diabetes [J]. J Med Virol, 2023, 95(1):e28278.
- [32] Lin CS, Lin YC, Lao HC, et al. Interventional treatments for postherpetic neuralgia: a systematic review[J]. Pain Physician, 2019, 22(3):209–228.
- [33] Zhang EM, Fei Y, Xu LS, et al. Effect of repeated high-voltage long-duration pulsed radiofrequency on herpetic neuralgia[J]. Pain Physician, 2022, 25(7):E1047–E1055.
- [34] Sun CL, Li XL, Li CW, et al. High-voltage, long-duration pulsed radiofrequency to the dorsal root ganglion provides improved pain relief for *Herpes zoster* neuralgia in the subacute stage[J]. Pain Physician, 2023, 26(3):E155–E162.
- [35] Huang SJ, Xu YP, Pan ZQ, et al. Efficacy and safety of fire needle combined with cupping for acute herpes zoster and postherpetic neuralgia: a protocol for systematic review and meta-analysis[J]. Medicine, 2022, 101(50):e32251.
- [36] Jeon H, Lee SJ, Kim SA, et al. Oral herbal medicine for treatment of postherpetic neuralgia: a protocol for systematic review and meta-analysis[J]. Medicine, 2022, 101(52):e32484.
- [37] Volokitin M, Izadi N, Myers R, et al. Osteopathic manipulative treatment of *Herpes zoster Ophthalmicus*/postherpetic neuralgia[J]. Cu-reus, 2021, 13(5):e14906.
- [38] Rosenberger DC, Blechschmidt V, Timmerman H, et al. Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy[J]. J Neural Transm, 2020, 127(4):589–624.
- [39] Wang AH, Shi XC, Yu RY, et al. The P2X7 receptor is involved in diabetic neuropathic pain hypersensitivity mediated by TRPV1 in the rat dorsal root ganglion[J]. Front Mol Neurosci, 2021, 14:663649.
- [40] Song ZH, Song XJ, Yang CL, et al. Up-regulation of microglial chemokine CXCL12 in anterior cingulate cortex mediates neuropathic pain in diabetic mice[J]. Acta Pharmacol Sin, 2023, 44(7):1337–1349.
- [41] Tatikola SP, Natarajan V, Desai VK, et al. Effect of various exercise protocols on neuropathic pain in individuals with type 2 diabetes with peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis[J]. Diabetes Metab Syndr, 2022, 16(9):102603.
- [42] Baba M, Matsui N, Kuroha M, et al. Mirogabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study in Asian patients[J]. J Diabetes Investig, 2019, 10(5):1299–1306.
- [43] Price R, Smith D, Franklin G, et al. Oral and topical treatment of painful diabetic polyneuropathy: practice guideline update summary: report of the AAN guideline subcommittee[J]. Neurology, 2022, 98(1):31–43.
- [44] Alsalam M, Higerd GP, Effraim PR, et al. Status of peripheral sodium channel blockers for non-addictive pain treatment[J]. Nat Rev Neurol, 2020, 16(12):689–705.
- [45] Ghoreishi-Haack N, Priebe JM, Aguado JD, et al. NYX-2925 is a novel N-methyl-D-aspartate receptor modulator that induces rapid and long-lasting analgesia in rat models of neuropathic pain[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2018, 366(3):485–497.
- [46] Du ZL, Zhang J, Han X, et al. Potential novel therapeutic strategies for neuropathic pain[J]. Front Mol Neurosci, 2023, 16:1138798.
- [47] James CF. Pharmacotherapy of painful diabetic neuropathy: a clinical update[J]. Sisli Etfal, 2022, 56(1):1–20.
- [48] Zuidema X, de Galan B, Brouwer B, et al. 4. Painful diabetic polyneuropathy[J]. Pain Pract, 2024, 24(2):308–320.