

神经病学与精神病学临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002305

三叉神经形态学定量评价对原发性三叉神经痛的诊断价值

李 丹¹, 卜 岗², 张 明³, 王 渊³

(西安交通大学第一附属医院 1. 呼吸与危重症医学科; 2. 疼痛科; 3. 医学影像科, 西安 710061)

【摘要】目的:比较原发性三叉神经痛患者与健康人群双侧桥前池段三叉神经形态学参数(体积和横截面积)的差异,分析上述形态学指标与患者疼痛程度及病程的相关性。**方法:**本研究共纳入 43 例三叉神经痛患者和年龄、性别匹配的健康受试者,采用三维稳态采集快速成像和三维时间飞跃血管成像扫描序列获取桥前池段颅神经和血管图像,并使用医学影像处理、分析与可视化软件(medical image processing, analysis, and visualization, MIPAV)测定三叉神经的体积和横截面积,将上述形态学参数与视觉模拟评分(visual analog scale, VAS)和病程进行相关分析。**结果:**三叉神经痛患者组疼痛侧三叉神经体积[(62.15 ± 8.92) mm³]和横截面积[(3.90 ± 0.57) mm²]明显小于非疼痛侧[体积:(80.93 ± 10.01) mm³, 横截面积:(5.05 ± 0.63) mm²]和健康对照组[体积:(78.10 ± 6.47) mm³, 横截面积:(4.91 ± 0.39) mm²]; $F_{\text{体积}}=53.920, P=0.001$; $F_{\text{横截面积}}=52.519, P=0.001$],而非疼痛侧神经形态学参数与对照组没有统计学差异。同时,疼痛侧三叉神经横截面积($r=-0.643, P=0.001$)和体积($r=-0.608, P=0.001$)与 VAS 呈线性负相关,与病程仅有相关趋势。**结论:**三叉神经痛患者组疼痛侧三叉神经的萎缩程度可能成为评价患者临床症状的一项影像学指标。

【关键词】三叉神经痛; 磁共振成像; 形态学; 视觉模拟评分**【中图分类号】**R445.2**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2019-05-07

Diagnostic value of quantitative evaluation of trigeminal nerve morphology in primary trigeminal neuralgia

Li Dan¹, Bu Gang², Zhang Ming³, Wang Yuan³

(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine; 2. Department of Pain; 3. Department of Medical Imaging, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University)

【Abstract】Objective: To compare the volume (V) and cross-sectional area (CSA) of the trigeminal nerves (TGNs) of the symptomatic side and the asymptomatic side in patients with and without primary trigeminal neuralgia (PTN), and to analyze the correlation between the above morphological parameters and the degree of facial pain and disease duration in PTN patients. **Methods:** 43 PTN patients and 43 age- and gender-matched healthy volunteers were recruited in the study, all of the participants underwent three-dimensional fast imaging employing steady state acquisition (3D-FIESTA) and time-of-flight magnetic resonance angiography (TOF-MRA). CSA and V of the TGNs were calculated using medical image processing, analysis, and visualization (MIPAV) software. Correlation of the above morphological parameters and visual analog scale (VAS) with disease duration in PTN group was analyzed. **Results:** V [(62.15 ± 8.92) mm³] and CSA [(3.90 ± 0.57) mm²] of the symptomatic TGN were significantly smaller than in the asymptomatic TGN in patients [V: 80.93 ± 10.01 mm³, CSA: (5.05 ± 0.63) mm²] and bilateral sides in controls [V: (78.10 ± 6.47) mm³, (4.91 ± 0.39) mm²; $F_V=53.920, P=0.001$; $F_{\text{CSA}}=52.519, P=0.001$]. No statistical differences were detected between morphological data of the asymptomatic TGN and control TGNs. CSA ($r=-0.643, P=0.001$) and V ($r=-0.608, P=0.001$) of the symptomatic TGN had negative correlation with VAS scores and showed a tendency (although not statistically significant) to have correlation with disease duration in PTN patients. **Conclusion:** Degree of atrophy in the symptomatic TGN may become one of the imaging indicators for evaluating facial pain in PTN.

【Key words】trigeminal neuralgia; magnetic resonance imaging; morphology; visual analog scale

作者介绍: 李 丹, Email: youyouyu1010@163.com,

研究方向: 胸部与神经系统疾病影像诊断。

通信作者: 王 渊, Email: wangyuan8003@126.com。

基金项目: 陕西省自然科学基金面上资助项目(编号: 2018JM7026); 西安市科技计划资助项目[编号: 201805102 YX10SF36(3)]; 西安交通大学基本科研业务费专项科研资助项目(编号: xjj2018272)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20190917.1645.074.html>
(2019-09-18)

三叉神经痛(trigeminal neuralgia, TN)是头面部最常见的神经病理性痛,表现为一侧三叉神经支配区的阵发性烧灼样、电击样剧痛^[1]。临床上 85%~90%的三叉神经痛归于原发性(primary trigeminal neuralgia, PTN),这类患者三叉神经入脑干区(root entry zone, REZ)常受到变异血管的压迫或推移^[2]。然而,约有 30%的健康人群和 PTN 患者非疼痛侧三叉神经也存在神经-血管接触(neurovascular contact, NVC),另有 15%的 PTN 患者疼痛侧三叉神经缺乏 NVC 表现^[3]。因此,桥前池内血管-神经关系的定性描述对诊断 PTN 不具有特异性^[4]。目前,检测 NVC 的序列组合已经成熟,可以全方位观察变异血管与三叉神经的解剖关系^[5],其中三维稳态进动快速成像(three-dimensional fast imaging employing steady state acquisition, 3D-FIESTA)及时间飞跃 MRI 三维血管成像(time-of-flight magnetic resonance angiography, 3D TOF-MRA)最为重要。3D-FIESTA 序列的脑脊液与颅神经及血管之间的对比最好,但对神经与血管的区分度较差。3D TOF-MRA 恰好可以弥补这一缺陷^[6]。本研究以 3D-FIESTA 和 3D TOF-MRA 为基础,定量测定 PTN 患者桥前池段三叉神经的形态学参数(体积和横截面积),并与患者的病情相结合,为提高 PTN 影像诊断符合率提供客观依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取西安交通大学第一附属医院确诊的 PTN 患者 43 例(男 19 例,女 24 例;年龄 40~65 岁,中位年龄 53.2 岁),采用国际头痛协会(IHS)推荐的 PTN 诊断标准:阵发性面部疼痛,持续数秒至数分。疼痛至少包含以下 4 项特征:①疼痛

只限于三叉神经的一支或多支分布区;②疼痛为突发、剧烈、尖锐的刺痛、烧灼痛、电击痛;③刺激扳机点可诱发疼痛;④具有发作间歇期。无神经系统器质性损害。排除其他引起面部疼痛的疾患。全身存在严重器质性病变,以及各种精神障碍或药物、酒精依赖的被试,由于会对痛觉强度的评估产生较大偏差而被排除。同时,研究组招募了 43 例年龄、性别及受教育程度匹配的健康志愿者(男 19 例,女 24 例;年龄 41~67 岁,中位年龄 53.8 岁),患者组和对照组的基本人口学资料和临床特征见表 1。此项研究经过西安交通大学一附院医学伦理委员会论证并同意,所有受试者均被告知检查目的及注意事项,并签署知情同意书。

1.2 数据采集

MRI 扫描采用 GE Signa HDxt 3.0T 超导型 MRI 系统,8 通道正交头线圈。扫描时受试者头部用橡胶垫固定,佩戴专用耳塞以降低噪声。先以前联合-后联合连线(AC-PC 线)为基准,行常规全脑 MRI 扫描,包括横切位 T1-Flair,横切位和冠状位 T2-Propeller,扫描参数:T1-Flair:TR 2780 ms,TE 24 ms,矩阵 320×224,层厚 5 mm;T2-Propeller:TR 8500 ms,TE 165 ms,矩阵 288×224,层厚 5 mm,对于脑内存在明显器质性病变者终止进一步检查。对入组的 PTN 患者行 3D-FIESTA 及 3D TOF-MRA 扫描,以判断桥前池段三叉神经周围是否存在变异血管及神经根受压情况。以脑桥中部为中心进行定位,扫描范围从延髓下部至鞍上池,扫描参数如下:3D-FIESTA TE 2.3 ms,FA 60°,FOV 180 mm,矩阵 448×320,层厚 0.8 mm,间距 0 mm(图 1A);3D TOF-MRA TR 19 ms,TE 2.8 ms,FA 15°,FOV 180 mm,矩阵 256×256,层厚 0.8 mm,间距 0 mm(图 1B)。扫描结束后,行平行于及垂直于三叉神经的轴位和斜冠状位重建,以便进行后续的颅神经体积和横截面积测定。在扫描过程中,2 例患者因突发三叉神经痛,1 例患者示意无法坚持,另 1 例患者勉强完成检查,但因图像运动伪影过大而被剔除出组,最终 41 例 PTN 患者纳入进一步分析。

1.3 MRI 形态学参数测定

应用美国 NIH 研发的医学影像处理、分析与可视化软件

表 1 三叉神经痛患者组和健康对照组的人口学资料及临床特征($\bar{x} \pm s$)

	PTN 患者	健康对照	χ^2/t 值	P 值
性别(n, %)				
女性	23 (56.1)	24 (55.8)	0.001	0.979
男性	18 (43.9)	19 (44.2)		
^b 年龄(岁)	53.24 ± 8.12	53.78 ± 8.19	-0.014	0.989
^b 受教育程度(年)	12.72 ± 3.71	13.48 ± 4.22	-0.017	0.956
临床特征				
疼痛侧性(左/右)	17/24			
病程(年)	7.11 ± 5.27			
VAS 评分	5.87 ± 1.75			
发作频率(次/d)	5.95 ± 5.74			
持续时间(min)	1.38 ± 0.76			

注:a,卡方检验,b:两独立样本 t 检验

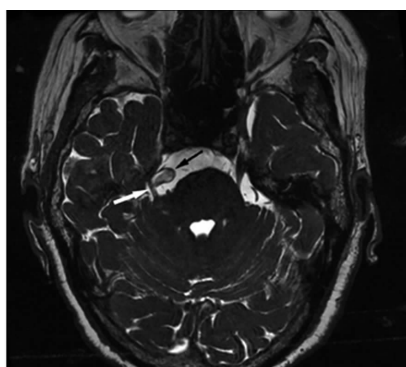
(medical image processing, analysis, and visualization, MIPAV; 可从 <http://mipav.cit.nih.gov/> 免费下载), 测定桥前池段三叉神经的体积和横截面积^[7]。测量方法如下: 从三叉神经入脑干处至神经进入 Meckel 室入口处逐层手动勾勒, 软件对每层三叉神经的体积进行自动求和, 计算出桥前池段三叉神经总体积(图 2)。取垂直于三叉神经走行路径、血管-神经接触区(无 NVC 征象者取距神经入脑干点 5 mm 处)为测量点(图 3A), 冠状位测定该处三叉神经的横截面积(图 3B、C)。每一例受试者的总测定时间 8~10 min。所有图像均由 2 名具有 5 年以上工作经验的高年资影像学医师独立阅片, 取测量平均值^[8]。

1.4 PTN 患者痛觉测定

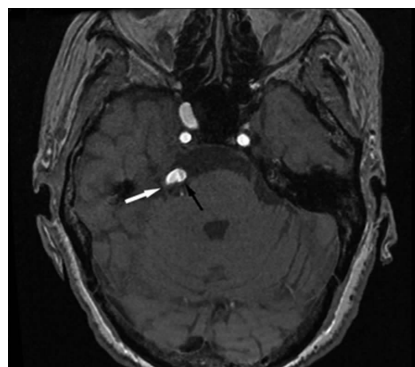
由 1 名高年资疼痛科医师对所有 PTN 患者进行痛觉强度测定, 采用临床上最常用的视觉模拟评分(visual analog scale, VAS), 测定值从 0~10。按照以往报道, VAS 在 MRI 检查前连续测定 1 周, 取平均值。此外, 患者组的疼痛侧别、病程、发作频率和每次疼痛持续时间见表 1。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析, 首先应用 Kolmogorov-Smirnov 检验 PTN 患者疼痛侧、非疼痛侧和健康对照组的三叉神经形态学指标是否符合正态性分布, 并用 Levene

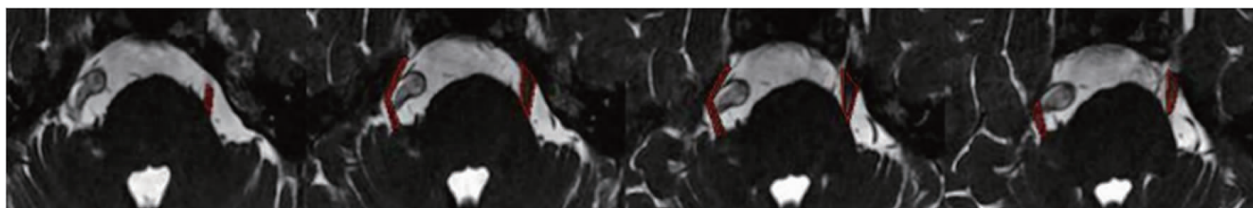


A. 3D-FIESTA 序列显示基底动脉增粗迂曲(黑箭头), 右侧三叉神经受压移位、萎缩(白箭头)



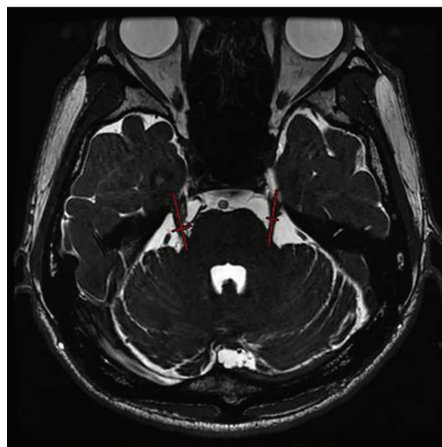
B. TOF-MRA 序列中三叉神经呈等信号(白箭头), 基底动脉呈明显高信号(黑箭头)

图 1 右侧三叉神经痛患者, 显示颅神经与责任血管的关系

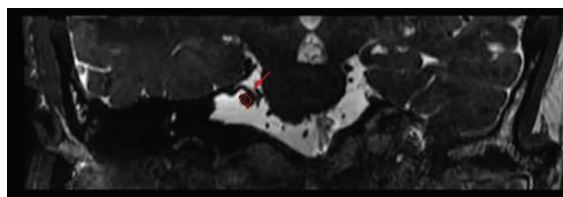


注: 轴位 3D-FIESTA 序列显示从三叉神经入脑干处至进入 Meckel 室入口处逐层勾勒神经轮廓, MIPAV 软件自动计算三叉神经的总体积

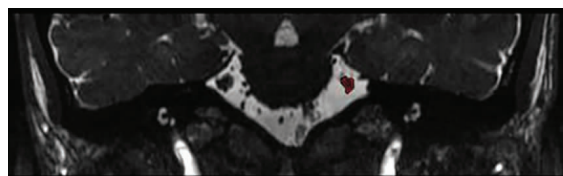
图 2 三叉神经痛患者的桥前池段三叉神经体积测定



A. 取垂直于三叉神经走行路径、血管-神经接触区为测量点(红色交叉点)



B. 右侧三叉神经横截面积测定(红色轮廓表示)



C. 左侧三叉神经横截面积测定(红色轮廓表示)

图 3 三叉神经痛患者的桥前池段三叉神经横截面积测定

检验计算上述指标方差是否齐性。若三叉神经形态学指标符合正态性分布和方差齐性,则应用单因素方差分析对三组间的三叉神经体积和横截面积进行对比,并使用 LSD-*t* 检验进行两两比较。应用 Kappa 检验分析三叉神经形态学指标的观测者间一致性。PTN 患者组疼痛侧三叉神经体积和横截面积与病程和 VAS 之间的关系采用 Spearman 相关分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 NVC 检测和三叉神经形态学定量测定

在 41 例 PTN 患者中,有 37 例疼痛侧显示出 NVC 征象,其中 20 例患者存在神经明显受压移位、萎缩征象;非疼痛侧仅有 15 例有 NVC 征象,全部表现为血管与神经接触而无推移。在 43 例健康志愿者中,左右两侧三叉神经分别有 12 例和 16 例有 NVC 征象,也都表现为单纯性血管-神经接触,未见神经移位征象。组间分析提示 PTN 患者疼痛侧 NVC 现象明显高于非疼痛侧和健康人群($P<0.05$),而且神经受压移位、萎缩具有特异性。为确保 2 名影像学医师对 NVC 观察的准确性,Kappa 检验示观察者间一致性高($k=0.82$)。

PTN 患者组疼痛侧三叉神经体积[(62.15 ± 8.92) mm³]明显小于非疼痛侧[(80.93 ± 10.01) mm³]和健康对照组双侧三叉神经平均体积[(78.10 ± 6.47) mm³]($F=53.920, P=0.001$)。患者组非疼痛侧神经体积与健康对照组双侧神经平均体积、左侧[(78.89 ± 6.69) mm³]及右侧[(77.31 ± 5.73) mm³]神经体积之间均没有统计学差异(图 4)。与患者组非疼痛侧三叉神经体积相比,疼痛侧神经体积大约萎缩 23.2%,而健康对照组双侧三叉神经横截面积间差别仅有 2.1%。

PTN 患者组疼痛侧三叉神经横截面积[(3.90 ± 0.57) mm²]明显小于非疼痛侧[(5.05 ± 0.63) mm²]和健康对照组双侧三叉神经平均横截面积[(4.91 ± 0.39) mm²]($F=52.519, P=0.001$)。患者组非疼痛侧神经横截面积与健康对照组双侧神经平均横截面积、左侧[(4.98 ± 0.43) mm²]及右侧[(4.88 ±

0.47) mm²]横截面积之间均没有统计学差异(图 4)。与患者组非疼痛侧三叉神经横截面积相比,疼痛侧神经横截面积大约萎缩 22.4%,而健康对照组双侧三叉神经横截面积间差别仅有 2.5%。

2.2 PTN 患者疼痛侧三叉神经形态学指标与临床特征的相关性

PTN 患者组疼痛侧三叉神经体积与 VAS 呈线性负相关($r=-0.608, P=0.001$),疼痛侧三叉神经横截面积与 VAS 也呈负相关关系($r=-0.643, P=0.001$)。PTN 患者组疼痛侧三叉神经体积($r=-0.364, P=0.063$)和横截面积($r=-0.382, P=0.054$)与病程有一定的相关趋势,但均未达统计学检验标准。

3 讨论

高质量的神经显像是评估变异血管与颅神经关系的前提。3D-FIESTA 属于梯度回波重 T2 序列,其脑脊液与颅神经及桥前池内血管之间的对比最佳,但对神经与动静脉血管的区分度较差,而 3D TOF-MRA 恰好能够清晰分辨桥前池内主要血管分支。这两个序列的组合可以取长补短,发挥各自的优势^[9]。同时,此项研究遵循严格的患者纳入标准,筛选的 PTN 患者具有较高的同质性:患者疼痛时间均超过 1 年,疼痛侧大多能够检出血管-神经接触征象。所有数据均在 3T MRI 扫描机采集(对桥前池内颅神经和小血管的辨识率较高),随后由 2 名高年资影像科医师独立盲法阅片。

先前已有学者报道原发性三叉神经痛患者颅神经存在形态学异常。然而,这些研究通常将血管-神经关系异常分为如下几种类型:血管与神经之间有脑脊液间隙,血管与神经单纯性接触(无脑脊液

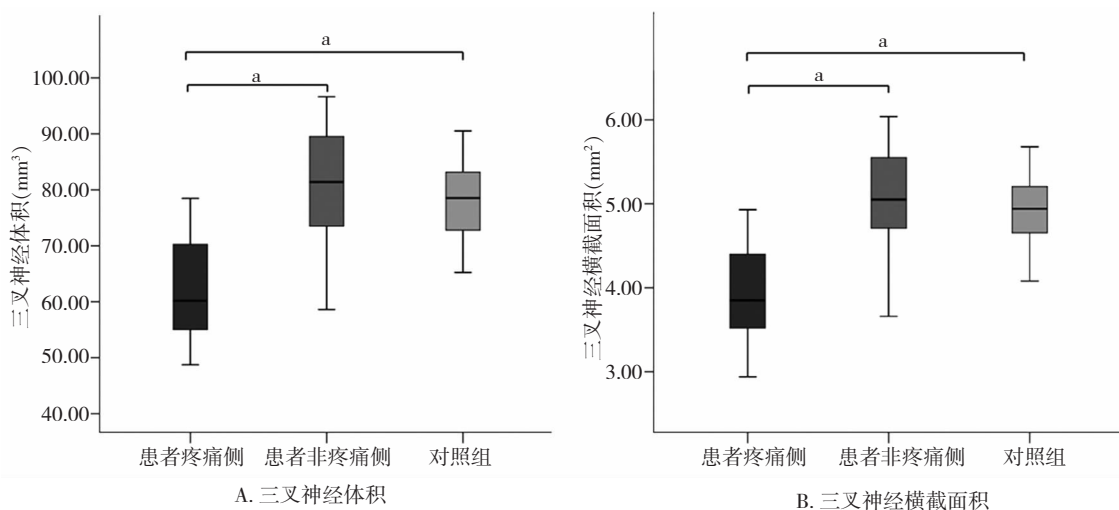


图 4 三叉神经痛患者组疼痛侧、非疼痛侧与对照组三叉神经形态学对比

间隙),血管压迫神经移位(神经无萎缩),血管压迫神经移位并萎缩^[6,10]。如前所述,血管-神经接触并非是三叉神经痛的特异性征象,通过计算桥前池段三叉神经的体积和横截面积,能够将影像学对三叉神经的形态学评估价值发挥到最大程度。国外有大样本研究提示,血管-神经接触点出现三叉神经萎缩是原发性三叉神经痛患者较为特征的影像学表现,在患者非疼痛侧和健康对照组中均未发现这一征象^[4]。迄今只有少数文献介绍了桥前池段三叉神经的定量测定方法。应用重 T2 序列,2 名研究者手动测定三叉神经痛患者距神经入脑干区 5 mm 处的平均直径及横截面积,发现疼痛侧神经的直径和横截面积明显小于非疼痛侧,而研究者间的测量差异很小,表明三叉神经定量测定对协助病情评估和指导治疗有一定的临床价值^[11],但此项研究未能测定桥前池段三叉神经的体积。另外,由于该研究对所有患者采取固定测量点,而神经-血管接触并非都发生在同一位置,所以无法测定萎缩最明显处的三叉神经形态学指标。本课题组检测到疼痛侧三叉神经的体积和横截面积均明显小于非疼痛侧和对照组,这与以往的手术^[12]和尸检结果^[13]基本一致。然而,上述研究显示疼痛侧和非疼痛侧的三叉神经横截面积相差接近 40%^[11],远高于本次测定结果,推测这可能是由于该研究组纳入的患者平均年龄较大(68 岁),这类患者可能存在年龄相关性疾病,从而影响最终测量结果。

此外,本研究发现患者组疼痛侧三叉神经形态学参数与疼痛程度具有一定的相关性。一般来说,长期严重的血管-神经压迫会导致神经根脱髓鞘、受损髓鞘形成障碍、胶原沉积,甚至出现轴索损伤^[14]。这些三叉神经的微结构异常会引起神经纤维交叉对话和同步放电效应,使传入神经处在高度兴奋状态,易于诱发疼痛^[1]。由于解剖学和影像学研究均发现健康人群常存在神经-血管接触现象,因此单纯性血管与三叉神经的接触并非都是病理性的^[4,15]。由于神经受压发生移位乃至萎缩与三叉神经的病理学改变紧密相关^[16],而本次研究发现三叉神经形态学改变与三叉神经痛患者的临床症状有一定关联,提示神经微结构改变可能是诱发疼痛的始动因素。

综上所述,结合 3D-FIESTA 和 3D TOF-MRA 序列,应用 MIPAV 软件能够定量显示 PTN 患者的疼痛侧三叉神经形态学异常,相应神经的萎缩程度可以协助临床较为客观地评估患者的疼痛水平。

参 考 文 献

- [1] Maarbjerg S, Di Stefano G, Bendtsen L, et al. Trigeminal neuralgia—diagnosis and treatment[J]. *Cephalalgia*, 2017, 37(7): 648–657.
- [2] Donahue JH, Ornan DA, Mukherjee S. Imaging of vascular compression syndromes[J]. *Radiol Clin North Am*, 2017, 55(1): 123–138.
- [3] Antonini G, Di Pasquale A, Cruccu G, et al. Magnetic resonance imaging contribution for diagnosing symptomatic neurovascular contact in classical trigeminal neuralgia: a blinded case-control study and meta-analysis[J]. *Pain*, 2014, 155(8): 1464–1471.
- [4] Maarbjerg S, Wolfram F, Gozalov A, et al. Significance of neurovascular contact in classical trigeminal neuralgia[J]. *Brain*, 2015, 138(2): 311–319.
- [5] Haller S, Etienne L, Kovari E, et al. Imaging of neurovascular compression syndromes: trigeminal neuralgia, hemifacial spasm, vestibular paroxysmia, and glossopharyngeal neuralgia[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2016, 37(8): 1384–1392.
- [6] 周 宙, 杨智云, 刘金龙, 等. 三叉神经痛 MRI 序列研究及诊断价值[J]. *中华放射学杂志*, 2012, 46(1): 37–39.
- [7] Leal PR, Barbier C, Hermier M, et al. Atrophic changes in the trigeminal nerves of patients with trigeminal neuralgia due to neurovascular compression and their association with the severity of compression and clinical outcomes[J]. *J Neurosurg*, 2014, 120(6): 1484–1495.
- [8] Wang Y, Cao DY, Remeniuk B, et al. Altered brain structure and function associated with sensory and affective components of classic trigeminal neuralgia[J]. *Pain*, 2017, 158(8): 1561–1570.
- [9] 金 军, 汤小俐, 香 辉, 等. 3.0T MRI 3D-TOF 序列联合 3D-FIESTA 序列结合多平面重建在三叉神经微血管减压术前评估中的应用价值[J]. *磁共振成像*, 2015, 6(4): 277–282.
- [10] 张礼荣, 王德杭, 王冬青, 等. 血管压迫性三叉神经痛责任血管的 3.0T MRI 研究[J]. *中华放射学杂志*, 2012, 46(6): 494–499.
- [11] Erbay SH, Bhadelia RA, O'Callaghan M, et al. Nerve atrophy in severe trigeminal neuralgia: noninvasive confirmation at MR imaging—initial experience[J]. *Radiology*, 2006, 238(2): 689–692.
- [12] Devor M, Govrin-Lippmann R, Rappaport ZH. Mechanism of trigeminal neuralgia: an ultrastructural analysis of trigeminal root specimens obtained during microvascular decompression surgery[J]. *J Neurosurg*, 2002, 96(3): 532–543.
- [13] Ramesh VG, Premkumar G. An anatomical study of the neurovascular relationships at the trigeminal root entry zone[J]. *J Clin Neurosci*, 2009, 16(7): 934–936.
- [14] Sindou M, Howeydy T, Acevedo G. Anatomical observations during microvascular decompression for idiopathic trigeminal neuralgia (with correlations between topography of pain and site of the neurovascular conflict). Prospective study in a series of 579 patients[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2002, 144(1): 1–12.
- [15] Mistry AM, Niesner KJ, Lake WB, et al. Neurovascular compression at the root entry zone correlates with trigeminal neuralgia and early microvascular decompression outcome[J]. *World Neurosurg*, 2016, 95: 208–213.
- [16] Devor M, Amir R, Rappaport ZH. Pathophysiology of trigeminal neuralgia: the ignition hypothesis[J]. *Clin J Pain*, 2002, 18(1): 4–13.

(责任编辑:冉明会)