

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.07.015

❖ 临床研究 ❖

射频热凝与阿霉素联合治疗顽固性三叉神经第一支痛的疗效

董朝军,柯磊,郭春平,杨晓雅

(沧州市人民医院疼痛科,河北 沧州 061000)

【摘要】目的: 探究 CT 引导下射频热凝联合阿霉素局部注射治疗难治性三叉神经第一支痛的疗效及其对血清炎症因子的影响。**方法:** 根据治疗方式不同,将 98 例行射频热凝术治疗三叉神经痛的患者分为研究组和对照组,每组各 49 例。对照组行 CT 引导下射频热凝手术治疗,研究组在对照组的基础上联用阿霉素局部注射。比较两组术前、术后 3 d、出院前、术后 1 个月血清白细胞介素-6(IL-6)及 C-反应蛋白(CRP)水平,并通过各时间点行 Barrow 神经学研究所(BNI)疼痛评分评价疼痛程度和术后疗效,探讨 IL-6、CRP 与 BNI 疼痛评分的相关性。**结果:** 研究组术后 3 d、出院前、术后 1 个月的治疗有效率均高于对照组($P < 0.05$)。术后各时间点,研究组血清 IL-6 水平均低于对照组($P < 0.05$),且血清 CRP 水平在出院前及术后 1 个月均低于对照组($P < 0.05$)。血清炎症因子 IL-6、CRP 水平与血清 BNI 疼痛程度呈正相关($P < 0.05$)。研究组不良反应发生率低于对照组($P < 0.05$)。**结论:** CT 引导下射频热凝联合阿霉素治疗三叉神经第一支神经痛效果较显著,可有效下调血清炎症因子 IL-6 及 CRP 表达水平,降低不良并发症发生率,临床推广应用价值较高。

【关键词】 三叉神经痛;射频热凝;阿霉素;炎症因子;白细胞介素-6;C-反应蛋白

【中图分类号】 R745.1 **【文献标志码】** A

Radiofrequency thermocoagulation combined with adriamycin in the treatment of refractory first branch pain of the trigeminal nerve

DONG Chao-jun, KE Lei, GUO Chun-ping, YANG Xiao-ya

(Department of Pain, Cangzhou People's Hospital, Cangzhou 061000, Hebei, China)

【Abstract】 Objective: To explore the effect of CT-guided radiofrequency thermocoagulation combined with local injection of adriamycin in the treatment of refractory first branch pain of the trigeminal nerve and the influence of inflammatory factors. **Methods:** 98 patients with trigeminal neuralgia treated by radiofrequency thermocoagulation were divided into study group and control group according to different treatment methods, with 49 cases in each group. The control group received CT-guided radiofrequency thermocoagulation surgery, and the study group received local injection of adriamycin on the basis of the control group. The serum interleukin-6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) levels were compared between the two groups before operation, 3 days after operation, before discharge, and 1 month after operation. The degree of pain and postoperative efficacy were evaluated by barrow institute of neurology (BNI) pain score at each time point, and the correlation between IL-6, CRP and BNI pain score were explored. **Results:** The effective rates in the study group 3 days after operation, before discharge, and 1 month after operation were higher than those of the control group ($P < 0.05$). Serum IL-6 levels in the study group were lower than that in the control group at all time points after surgery ($P < 0.05$), the serum CRP levels in the study group were significantly lower than that in the control group before discharge, and 1 month after operation ($P < 0.05$). The levels of serum inflammatory factors IL-6 and CRP were positively correlated with the level of serum BNI pain ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the study group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** CT-guided radiofrequency thermocoagulation combined with adriamycin has a significant effect on the treatment of the first branch of trigeminal nerve neuralgia. It can effectively reduce the level of serum inflammatory factors IL-6 and CRP, reduce the incidence of adverse complications, and has high clinical application value.

【Key words】 Trigeminal neuralgia; Radiofrequency thermocoagulation; Adriamycin; Inflammatory factor; IL-6; CRP

基金项目: 河北省沧州市重点研发计划指导项目(183302036)

作者简介: 董朝军(1981-),男,主治医师。E-mail:dys13833719333@163.com

通讯作者: 杨晓雅。E-mail:gukexiaoya@126.com

三叉神经痛 (trigeminal neuralgia, TN) 指颌面部通过三叉神经节介导引发的一种神经病理性疼痛, 是神经外科常见的疾病之一。该疾病发作痛感剧烈, 且随着病情迁移呈现周期性持续发作, 很少自愈^[1]。TN 的发病机制尚未能完全阐述, 若保守药物治疗 (如卡马西平) 镇痛效果不佳或患者不耐受, 则需考虑行射频热凝等治疗。尽管射频热凝治疗 TN 效果确切^[2], 但三叉神经第一支神经痛治疗难度较高。传统卵圆孔穿刺射频对第一支神经支配区感觉及运动反馈验证准确性低, 且容易出现角膜溃疡诱发失明等严重并发症。为降低严重并发症发生率, 三叉神经第一支神经痛射频常采用相对低温 (45 ~ 65 °C) 并多次治疗, 但临床效果欠佳, 患者预后较差且复发率较高^[3]。CT 引导下进行射频热凝手术可提高术中对责任神经的准确穿刺; 相对升高射频温度 (75 °C) 可提高神经损毁完全性; 在责任神经上联合阿霉素注射治疗, 利用其对细胞毒性及转降逆流原理, 阻滞神经信号传导, 发挥化学性神经损毁, 可能具有良好的镇痛效果。因此, 本研究拟探讨 CT 引导射频热凝与阿霉素联合治疗三叉神经第一支神经痛的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 10 月至 2019 年 10 月沧州市人民医院收治行射频热凝术治疗三叉神经痛的 98 例患者为研究对象, 根据治疗方式不同分为研究组及对照组, 每组各 49 例。纳入标准: (1) 符合《三叉神经痛诊疗中国专家共识》中关于原发性三叉神经痛的诊断标准^[4], 三叉神经区域内反复短暂剧烈疼痛, 呈电击样、刀割样和撕裂样剧痛, 突发停止; 严重时伴发同侧面肌肉抽搐、面部潮红、流泪流涎。(2) 符合射频治疗的适应症^[5], 局限性疼痛, 疼痛来源明确, 经其他保守治疗效果不佳且没有穿刺治疗禁忌症。(3) 单纯三叉神经第一支疼痛患者。(4) 服用卡马西平等药物无法缓解疼痛或不耐受。(5) 患者及家属均知情并同意。排除标准: (1) 合并呼吸系统及严重肝肾代谢异常疾病者; (2) 合并帕金森、阿尔兹海默症等精神疾病及严重认知障碍者; (3) 合并脑器质性疾病及脑、脊髓、神经根损伤等患者; (4) 合并其他创伤及感染或牙痛、舌咽神经痛等导致面部疼痛者; (5) 合并凝血障碍者; (6) 对本研究使用药物过敏者; (7) 临床资料不全或依从性差者。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

| 指标 | 研究组 (n=49) | 对照组 (n=49) | χ^2 值 | P 值 |
|--------------------------|---------------|---------------|------------|-------|
| 性别 | | | 2.475 | 0.116 |
| 男 | 16 (32.65) | 18 (36.73) | | |
| 女 | 33 (67.35) | 31 (63.27) | | |
| 年龄 (岁) | 66.02 ± 4.59 | 67.96 ± 10.14 | 1.220 | 0.225 |
| 体重 (kg) | 77.44 ± 9.72 | 78.45 ± 10.76 | 0.488 | 0.627 |
| 身高 (cm) | 170.33 ± 2.19 | 169.80 ± 2.77 | 1.051 | 0.296 |
| BMI (kg/m ²) | 25.94 ± 3.41 | 26.25 ± 3.99 | 0.413 | 0.680 |
| 文化程度 | | | 0.445 | 0.931 |
| 中学及以下 | 11 (22.45) | 13 (26.53) | | |
| 高中/中专 | 25 (51.02) | 23 (46.94) | | |
| 本科/大专 | 9 (18.37) | 10 (20.41) | | |
| 硕士及以上 | 4 (8.16) | 3 (6.12) | | |
| 病程 (d) | 10.40 ± 5.50 | 11.61 ± 5.03 | 1.136 | 0.259 |

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 两组患者术前禁食 4 ~ 6 h, 静脉开放输液通道。患者仰卧于 CT 台上, 监测血压、心率、血氧饱和度。在拟行穿刺侧防止定位栅, 做好眼部及颈部含铅遮蔽物防护, 用胶带将患者头部固定。CT 层厚 2 mm 垂直轴扫头颅定位像^[6], 确定穿刺路径, 并测量进针角度及深度, 体表标记。在穿刺点注射 1% 利多卡因 (成都倍特药业有限公司) 1 mL 进行局部麻醉, 0.05 mg 芬太尼 (国药集团) 静脉推注。选用裸露段 2 mm 的 22G 射频穿刺针按已测定穿刺点及进针深度穿刺进针, 过程中根据 CT 扫描结果微调穿刺走向, 直至穿刺针尖触及眶上孔即为穿刺成功。固定穿刺针, 拔出针芯后置入射频治疗仪 (ET-20S, 施乐辉, 美国) 行电生理测试。高频 50 Hz、0.1 ms、0.5 mA 及以下疼痛责任支配区原发性疼痛, 低频 3 Hz、1 ms、0.5 mA 及以下发生责任区域皮肤异常跳动, 则可开始射频热凝治疗。丙泊酚 1.5 mg/kg 静脉推注麻醉后, 开始 75 °C 60 s 周期 3 次射频热凝治疗^[7]。待患者清醒后, 再次测试三叉神经眶上感觉变化, 若仍有痛感, 则重新调整射频热凝针尖位置, 再次进行治疗直至痛觉消失。研究组分次沿神经长轴方向注射阿霉素 (上海复旦张江生物医药股份有限公司) (0.9% 氯化钠注射液稀释至 1 mg/mL), 尽量将注射针头深入骨孔, 每个点位注射剂量不可超过 0.3 mg, 注射点位压迫 2 min 后, 创缝合^[8]。术毕仰卧留观 30 min, 若无不适情况即可返回病房休息。入组患者均由同一高年资医师主刀完成。

1.2.2 观察指标 (1) 两组患者分别于术前 1 d、术后 3 d、出院前及术后 1 个月复查清晨采集空腹静脉血 5 mL, 置于离心机 (赛默飞, SorvallST8) 中, 以 3 500 rpm 转速离心 10 min, 并置于 -80 °C 保存, 采用酶联免疫吸附测定 (ELISA) 检查白细胞介素-6

(IL-6)、C-反应蛋白(CRP)水平(试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司),严格根据试剂盒说明操作,将抗原包被,用5%小牛血清37℃封闭40 min后,反复洗涤3次,将检测样品按照说明书比例稀释加入酶标反应孔中,37℃孵育40~60 min后,反复洗涤3次,每次3 min,然后加入酶标抗体,置于上步条件下,最后依次加入底物液及终止液,计算IL-6、CRP水平。(2)两组患者术前、术后3 d、出院前及术后1个月复查行Barrow神经学研究所(Barrow neurological institute, BNI)疼痛评分以评价疼痛程度及术后疗效^[9](BNI疼痛评分I级为治愈-完全缓解,无需药物;II级为良好-偶发疼痛,无需药物;III级为部分有效-存在可由药物控制的疼痛,IV-V级为无效-存在疼痛,药物无法缓解;疼痛等级≤II级视为有效)。(3)观察记录两组患者术后不良反应发生情况。

1.3 统计学分析

采用SPSS 21.0进行统计分析。计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,符合正态分布采用 t 检验或方差分析;不符合正态分布采用Wilcoxon检验;采用Spearman系数分析血清IL-6及CRP水平与疼痛程度的相关性。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较

研究组术后3 d、出院前、术后1个月的治疗有效率分别为91.84%、95.92%、79.59%,均高于83.67%、87.76%、61.22%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组患者疗效比较 $[n(\%)]$

| 时间点 | BNI疼痛评分(分) | | | | 总有效率(%) |
|---------------|------------|-----------|-----------|-----------|------------|
| | I级 | II级 | III级 | V-VI级 | |
| 术前 | | | | | |
| 研究组($n=49$) | 0 | 0 | 18(36.00) | 32(64.00) | - |
| 对照组($n=49$) | 0 | 0 | 20(40.82) | 29(59.18) | - |
| 术后3 d | | | | | |
| 研究组($n=49$) | 30(61.22) | 15(25.42) | 4(8.16) | 0 | 45(91.84)* |
| 对照组($n=49$) | 28(57.14) | 13(26.53) | 9(18.37) | 0 | 41(83.67) |
| 出院前 | | | | | |
| 研究组($n=49$) | 36(73.47) | 11(22.45) | 2(4.08) | 0 | 47(95.92)* |
| 对照组($n=49$) | 31(63.27) | 12(24.49) | 7(14.29) | 0 | 43(87.76) |
| 术后1个月 | | | | | |
| 研究组($n=49$) | 27(55.10) | 12(24.49) | 7(14.29) | 3(6.12) | 39(79.59)* |
| 对照组($n=49$) | 19(38.78) | 11(22.45) | 13(26.53) | 6(12.24) | 30(61.22) |

* $P < 0.05$,与对照组比较。

2.2 两组血清因子水平比较

术前两组两炎症因子水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);术后血清IL-6水平在各时间点上

研究组均低于对照组及治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$);血清CRP水平在出院前及术后1个月均低于对照组及治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组血清因子水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

| 时间 | IL-6(pg/mL) | CRP(mg/L) |
|---------------|---------------|--------------|
| 术前 | | |
| 研究组($n=49$) | 31.76 ± 4.56 | 4.38 ± 1.61 |
| 对照组($n=49$) | 32.11 ± 4.44 | 4.50 ± 1.32 |
| t 值 | 0.39 | 0.43 |
| P 值 | 0.70 | 0.69 |
| 术后3 d | | |
| 研究组($n=49$) | 20.27 ± 6.16* | 6.27 ± 2.14 |
| 对照组($n=49$) | 26.42 ± 3.63 | 6.54 ± 2.01 |
| t 值 | 6.02 | 0.64 |
| P 值 | <0.001 | 0.52 |
| 出院前 | | |
| 研究组($n=49$) | 12.97 ± 5.54* | 2.02 ± 0.39* |
| 对照组($n=49$) | 22.37 ± 3.69 | 3.10 ± 1.01 |
| t 值 | 9.89 | 6.983 |
| P 值 | <0.001 | <0.001 |
| 术后1个月 | | |
| 研究组($n=49$) | 16.65 ± 4.32* | 1.12 ± 0.57* |
| 对照组($n=49$) | 25.31 ± 4.01 | 3.11 ± 1.30 |
| t 值 | 10.29 | 9.81 |
| P 值 | <0.001 | <0.001 |

* $P < 0.05$,与术前比较。

2.3 血清炎症细胞因子与BNI疼痛程度相关性分析

血清炎症因子IL-6及CRP水平与血清BNI疼痛程度呈正相关($P < 0.05$)。

2.4 两组患者不良反应发生情况比较

研究组不良反应发生率低于对照组(30.06% vs. 51.02%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表4 两组患者不良反应发生情况比较 $[n(\%)]$

| 组别 | 患侧颊麻木 | 咬肌肌力下降 | 角膜麻木 | 头晕 | 恶心呕吐 | 总发生率 |
|---------------|----------|----------|----------|---------|---------|-----------|
| 观察组($n=49$) | 5(10.20) | 3(6.12) | 1(2.04) | 2(4.08) | 4(8.16) | 30.61(15) |
| 对照组($n=49$) | 4(8.16) | 7(14.28) | 7(14.28) | 4(8.16) | 3(6.12) | 51.02(25) |
| χ^2 值 | | | | | | 4.17 |
| P 值 | | | | | | 0.04 |

3 讨论

本研究中,CT引导下射频热凝术中联合阿霉素局部注射,可明显提高治疗效果,降低血清炎症因子IL-6及CRP水平。与此同时,通过对比术前、术后3 d、出院前及术后1个月复查患者的血清样本发现,血清IL-6、CRP水平与患者疼痛关系密切。

TN的发病机制尚未完全明了,医学探讨假说众多,周围病变学说指出,小脑血管压迫使三叉神经根变性,有髓神经纤维脱髓鞘而使神经元突触轴及胞体暴露,兴奋阈值降低,轻微信号使三叉神经脊束核

内神经元异常兴奋,并与临近纤维轴索发生短路,使正常信号传入中枢并将其汇总,继而引发过性疼痛^[10]。射频热凝在 CT 引导下将射频针刺入三叉神经节,通过加热针头选择性破坏半月神经节后无髓鞘 A δ 及 C 纤维,保留有髓鞘 A δ 、A β 粗纤维,阻断外周信号的上传,将短路神经纤维间建立的信号放大器功能空置,进而降低疼痛发生^[11]。本研究结果显示,两组患者术后 BNI 疼痛等级均有不同幅度的降低,血清炎性因子 IL-6 及 CRP 水平也呈下降态势,但研究组总体有效率高于对照组。阿霉素是蒽环类抗生素,细胞毒性较强,可通过阿霉素分子嵌入脱氧核苷酸(DN),干扰核酸合成、线粒体磷酸化过程,从而降低细胞代谢。既往研究^[12]表明,阿霉素可选择性调控神经节,破坏传导痛觉的有髓鞘 A δ 纤维及无髓鞘 C 纤维。因此,利用阿霉素的细胞毒性和转浆逆流原理,使感觉神经功能丧失,阻滞神经信号传导,可达到化学损毁的镇痛效果。本研究中,研究组在 CT 准确引导完成射频热凝后,将阿霉素沿神经长轴方向注入,在阻断外周信号的同时,完成神经化学损毁,彻底改善疼痛责任区域的镇痛作用。另外,与单纯实施 CT 引导的射频热凝的对照组相比,联合阿霉素在保证治疗效果、完成远离半月神经节、靠近感觉神经末梢的操作基础上,降低了术后不良反应的发生率。

炎性细胞因子是炎症反应的主要介导物质,体外注射 IL-6 或肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 可显著增强痛觉敏感性并增多伤害性神经元活动^[13];三叉神经患者血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 均呈现高表达,其可通过核因子- κ B (NF- κ B) 炎症通路,促进炎性因子的相互作用,增加外周及中枢敏化作用,引发痛觉产生^[14]。CRP 是机体受到急慢性炎症感染后短期内迅速应答的炎症标志,可在 6 h 内水平剧增。当机体受到感染时,CRP 通过激活补体细胞裂解,促进淋巴细胞活化,加速体内的各种促炎因子和炎性因子的释放;IL-6 可促进 CRP 在肝脏内的合成和释放,并通过激活凝血酶原,刺激血管平滑肌,降低血管通透性,加速炎性因子的释放^[15];富集的 IL-6、TNF- α 等炎性因子的表达,可正反馈刺激星形胶质细胞对痛觉信号的传导,诱导 IL-1 β 、集落刺激因子等表达,引起瀑布式反应。本研究显示,血清 IL-6、CRP 与疼痛程度呈正相关,与既往研究^[13-15]吻合。此外,本研究还表明,研究组出院前及术后 1 个月复查血清 IL-6、CRP 水平均低于治疗前和对照组 ($P < 0.05$),提示联合阿霉素可有效降低血液炎性因子

及 CRP 水平,进而降低复发概率。

综上所述,CT 引导下射频热凝联合阿霉素治疗三叉神经第一支神经痛效果较显著,可有效下调血清炎性因子 IL-6、CRP 表达,降低不良并发症发生率,临床推广应用价值较高。

参考文献

- [1] Wang Y, Yang Q, Cao D, et al. Correlation between nerve atrophy, brain grey matter volume and pain severity in patients with primary trigeminal neuralgia [J]. *Cephalalgia*, 2019, 39(4): 515-525.
- [2] Spina A, Mortini P, Alemanno F, et al. Trigeminal neuralgia: Toward a multimodal approach [J]. *World Neurosurgery*, 2017, 103: 220-230.
- [3] 叶钢, 谢可越, 黄兵, 等. 眶上孔变异情况对射频治疗原发性三叉神经 V1 支疼痛的影响 [J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(7): 527-532.
- [4] 中华医学会神经外科学分会功能神经外科学组. 三叉神经痛诊疗中国专家共识 [J]. *中华外科杂志*, 2015, 53(9): 657-664.
- [5] 中华医学会疼痛学分会. 射频治疗技术疼痛科专家共识 [J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(45): 3547-3553.
- [6] Xie KY, Liu SL, Huang B, et al. Effects of supraorbital foramen variations on the treatment efficacy of radiofrequency therapy for V1 trigeminal neuralgia: A retrospective study [J]. *Pain Research & Management*, 2020, 16(1): 1-6.
- [7] Chen Y, Zhu Q, Huang B, et al. The value and application of personalized needle modification in percutaneous infrazygomatic radiofrequency of isolated maxillary nerve pain through foramen rotundum [J]. *Pain Physician*, 2019, 22(4): 377-387.
- [8] 高翔, 金冠军, 帕瑞昔布、射频热凝术及阿霉素三联方案在难治性三叉神经第 II 支痛中的应用效果 [J]. *现代实用医学*, 2019, 31(11): 1446-1448.
- [9] 彭伟澄, 关峰, 胡志强, 等. 全程神经内镜下锁孔入路微血管减压术治疗原发性三叉神经痛效果分析 [J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(12): 856-860.
- [10] 郭楠, 汪秀玲. 原发性三叉神经痛的 MRI 研究进展 [J]. *放射学实践*, 2021, 36(7): 942-946.
- [11] 黄冰, 姚明, 占恭豪, 等. CT 引导下颅外非半月节射频治疗三叉神经痛的技术规范 [J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(25): 1929-1932.
- [12] Thabassum AIS, Tirupathi PPB, Raja S, et al. Paeonol reverses adriamycin induced cardiac pathological remodeling through Notch1 signaling reactivation in H9c2 cells and adult zebrafish heart [J]. *Chemical Research in Toxicology*, 2020, 33(2): 312-323.
- [13] 李琴瑶, 杨红军. 偏头痛相关炎性因子的研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2018, 24(6): 456-459.
- [14] Van DRM, Zielman R, Noga M, et al. Migraine biomarkers in cerebrospinal fluid: A systematic review and meta-analysis [J]. *Cephalalgia*, 2017, 37: 49-63.
- [15] 韦霄攀. 美托洛尔联合曲美他嗪治疗对冠心病心绞痛患者血浆 CRP、BNP、TNF- α 水平及疼痛的影响 [J]. *中国医药导刊*, 2017, 19(4): 396-397.

(收稿日期: 2022-02-15

修回日期: 2022-03-19)