

三叉神经痛动物模型的研究现状

何科泰 徐名颀 周昶含 米金龙 李忆博 刘磊

口腔疾病防治全国重点实验室 国家口腔医学中心 国家口腔疾病临床医学研究中心
四川大学华西口腔医院创伤整形外科 成都 610041

[摘要] 三叉神经痛是口腔医学的临床常见病，表现为电击样剧烈疼痛，严重影响患者的生活和工作。三叉神经痛可分为3种，其发病原因及特点各有不同，其中，经典型三叉神经痛的主要发病机制是机械压迫，炎症因子对该过程也有重要影响。建立合适的三叉神经痛动物模型对于理解该病的病因和发病机制具有重要作用，也是研究三叉神经痛治疗措施的实验方法学基础。目前学者们已经建立了多种三叉神经痛动物模型，适用于不同的实验目的和场景。本文对三叉神经痛动物实验模型的研究现状作一综述。

[关键词] 三叉神经痛；动物模型；发病机制

[中图分类号] R783.4 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2024014



开放科学（资源服务）
标识码（OSID）

Current status of animal model on trigeminal neuralgia

He Ketai, Xu Mingjie, Zhou Changhan, Mi Jinlong, Li Yibo, Liu Lei

State Key Laboratory of Oral Diseases & National Center for Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Dept. of Trauma and Reconstruction Surgery, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Supported by: Applied Basic Research Programs of Science and Technology Department of Sichuan Province (2020YJ0278)

Correspondence: Liu Lei, Email: drliulei@163.com

[Abstract] Trigeminal neuralgia is a common clinical disease in stomatology. It is characterized by severe pain like electric shock, thereby seriously affecting the life and work of patients. Trigeminal neuralgia can be divided into three types with different causes and characteristics. Among them, classical trigeminal neuralgia has the main pathogenesis of mechanical compression, and inflammatory factors also significantly affect this process. Establishing an appropriate animal model of trigeminal neuralgia plays an important role in understanding the etiology and pathogenesis of the disease. Such a model can also serve as the experimental methodological basis for studying the treatment of trigeminal neuralgia. Scholars have established various trigeminal neuralgia animal models for different experimental purposes and scenarios. This article reviews the research status of animal experimental models of trigeminal neuralgia.

[Key words] trigeminal neuralgia; animal model; pathogenesis

根据《国际头痛障碍分类》，三叉神经痛（trigeminal neuralgia, TN）是指局限于三叉神经区域的复发性严重阵发性疼痛，由无害刺激触发，疼痛为电击样或刺痛^[1]。

根据发病原因及特点，可分为经典型三叉神经痛（classic trigeminal neuralgia, CTN）、继发性三叉神经痛（secondary trigeminal neuralgia, STN）和特发性三叉神经痛（idiopathic trigeminal neuralgia, ITN）。CTN和STN的病因和发病机制目前已有初步认识，ITN的病因和发生机制尚不明确^[2]。根据不同的病理生理特点，研究人员建立了各具特点的多种三叉神经痛动物模型，以满足研究需要。

[收稿日期] 2023-04-05；[修回日期] 2023-10-29

[基金项目] 四川省科学技术厅应用基础研究项目（2020YJ0278）

[作者简介] 何科泰，学士，Email: 1441226538@qq.com

[通信作者] 刘磊，教授，博士，Email: drliulei@163.com

1 发病机制

3种TN中, CTN多由小脑上动脉等血管对三叉神经根的机械性压迫和搏动所引起^[1]。在此过程中, 部分炎症因子可增加神经元对疼痛的敏感性^[3-4], 进而在CTN的发病过程中发挥协同作用, 不同于CTN、STN继发于其他神经系统疾病^[5]。其中, 多发性硬化症和桥小脑角肿瘤最为常见。多发性硬化症引起了中枢系统广泛的脱髓鞘改变, 三叉神经根若牵涉其内, 则可能诱发三叉神经痛^[2]; 桥小脑角肿瘤则常压迫三叉神经根进入脑桥的部分, 从而引起STN^[6]。ITN是指未发现明显病因的三叉神经痛, 占病例的10%^[2], 其发病机制尚不清楚。

无论是CTN或STN, 机械性压迫等因素导致三叉神经轴突发生脱髓鞘变化是三叉神经痛的主要特征性病理变化^[7-8]。其基本机制为, 机械性压迫使神经根受压部位的神经元彼此接近, 并引起神经元的脱髓鞘改变, 二者共同作用, 使神经纤维之间联系加强, 从而产生交叉兴奋^[9], 导致电信号传导通过神经元之间的接触而放大, 最终造成三叉神经痛^[10]。

众所周知, 电活动依赖于钠离子和钾离子等各种离子的转运。电压门控通道是指受到膜内电压控制的、负责转运这些离子的跨膜通道。而神经的结构损伤也会改变一些电压门控通道的表达和功能^[4,11], 进而对神经信号传导产生影响。电压门控钠通道在膜电位发生去极化后被激活, 其中电压门控钠通道Nav1.3的特点是快速激活、缓慢失活^[12], 能够在较短时间内重复放电; 而Nav1.7的特点则是快速激活、快速失活、恢复缓慢^[13], 所以一定程度上防止了神经元过度兴奋。在三叉神经痛中, 三叉神经节内出现Nav1.3表达的上调和Nav1.7表达的下调^[14]。二者的改变共同造成神经电传导的缓慢失活, 进而导致神经元的敏感性增强和异位放电^[11]。此外, 电压门控钾通道Kv7.2的异常也与神经敏感性增加具有相关性^[15]。Tatullian等^[16]的研究表明, 该通道在稳定膜电位和控制神经元兴奋性方面发挥调控作用, 参与了三叉神经痛的发病过程。Liu等^[17]和Bendtsen等^[18]对此开展研究, 在三叉神经痛动物模型中观察到三叉神经节中产生的异位放电, 提示其可能通过接触和交叉兴奋, 在脱髓鞘的神经纤维之间进一步

放大^[4]。

近年来多项研究^[3]显示, 三叉神经痛往往伴随着非神经细胞释放的炎症因子增加, 这些因子被称为“炎症汤”, 包括细胞因子、神经递质、肽类和神经营养素等。它们能够介导炎症反应, 增加神经元对疼痛的敏感性, 在三叉神经痛发病机制中发挥作用^[4]。Xu等^[19]的研究证实, 三叉神经痛发病时, 局部的星形胶质细胞和小胶质细胞激活, 释放炎症因子, 如白细胞介素 (interleukin, IL)-1 β ^[20-21]和转化生长因子- α (transforming growth factor alpha, TGF- α)^[21], 介导炎症反应并产生神经病理性疼痛。其中, IL-1 β 可直接敏化初级感觉神经元上的伤害性感受器, 如瞬时受体电位香草醛亚家族1 (transient receptor potential vanilloid subfamily member 1, TRPV1), 最终导致非伤害性刺激就可产生神经病理性疼痛的状态, 即痛觉超敏^[22-23]。TNF- α 则可促进嘌呤能离子通道型受体表达增加^[24-25], 从而增加钙离子内流^[26], 进而导致兴奋性神经递质谷氨酸释放增加, 而后者与痛觉传递和痛觉超敏密切相关^[27]。

2 动物模型

目前建立三叉神经痛动物模型的方法主要是对三叉神经进行物理或化学损伤, 对特定指标进行观察和验证^[28-29]。

2.1 CTN的动物模型

CTN是最常见的三叉神经痛, 约占75%^[2]。由于CTN的病因较为明确, CTN动物模型是最早建立也是最常用的TN动物模型。

2.1.1 压迫三叉神经根/神经节 CTN常因小脑上动脉压迫三叉神经根而引起, 因此, 压迫三叉神经根就成为一种常用的CTN动物模型建立方法。由于三叉神经节距离三叉神经根较近, 因此也有学者通过压迫三叉神经节来建立CTN动物模型。Jeon等^[30]将大鼠固定在立体定向架上, 注射琼脂溶液以压迫三叉神经根, 通过伤害行为学检查认为其成功建立了CTN的动物模型。Ahn等^[31]则将琼脂溶液直接注入大鼠的三叉神经节内, 并对其触须垫和三叉神经区域分别进行针刺测试和吹气测试, 并观察其自由行为, 结果证实建立了CTN的动物模型。Burchiel^[32]则在猫和猕猴的三叉神经进入脑干的位置植入铬肠线, 植入3周后进行组织学分析, 发现植入的铬肠线相邻轴突有明显的脱髓鞘

现象。除上述方法外,也有研究采用塑料丝^[33-34]、玻璃棒^[24]、中空塑料管^[35]等对三叉神经根进行压迫,从而建立动物模型。

该模型的局限性在于只模仿了三叉神经根的机械压迫,没有模仿三叉神经痛患者微血管的复杂生理和生化特征,尤其是血管的搏动性^[36]。此外,该模型建模操作相对复杂。在研究工作中,该模型常被用于探索胶质细胞等在三叉神经痛发病机制中的作用。Luo等^[34]通过该模型发现了三叉神经根处包括小胶质细胞和星形胶质细胞在内的各种胶质细胞的增殖加快,且雪旺细胞中p75表达上调。林仁等^[35]通过该模型发现了神经连接蛋白2表达增加,并认为其与星形胶质细胞的增加有关。上述研究为深入了解三叉神经痛发病的分子机制提供了实验依据。该模型也被应用于卡马西平^[30]、A型肉毒杆菌神经毒素^[37]和CNV1014802(一种钠通道阻滞剂)^[37]等治疗三叉神经痛的实验研究,为探索新的三叉神经痛治疗策略提供参考依据。

2.1.2 损伤三叉神经分支 临床上患者最常在三叉神经的第二或第三分支分布区域感到疼痛^[18,37],因此,除了压迫三叉神经根,也可以通过损伤三叉神经分支来建立CTN动物模型。根据模型的建立方法,可将此类动物模型主要分为机械损伤和药物损伤两类。

1) 机械损伤。采用机械损伤建立三叉神经痛模型的常用方法为种植体损伤和结扎损伤。

Han等^[38]成功通过牙种植体错位建立了下牙槽神经的神经性疼痛模型。他们拔除大鼠左侧下颌第二磨牙后植入4 mm长的牙种植体,从而模拟种植体对下牙槽神经的长时间压迫,发现实验动物表现出类似于三叉神经痛的行为改变。随后,其他学者^[39-42]也采用该方法建立三叉神经痛模型,并增加了机械性痛觉超敏测试来检测模型建立是否成功,证实了采用该方法建立CTN动物模型的可行性和可重复性。该模型尤其适合于种植体错位引起三叉神经痛的临床研究和药物研究, Li等^[43]采用该模型发现地塞米松能够抑制胶质细胞的增殖,从而发挥其对三叉神经痛的治疗作用。

结扎是另一种常用的通过机械损伤建立三叉神经痛动物模型的方法。在结扎方法中,慢性缩窄环术(chronic constriction injury, CCI)是最常用的方法^[21],该方法由Vos等^[44]建立,他们将铬肠线松散地结扎于眶下神经周围并诱发慢性收缩性损伤,通过对大鼠自由行为改变和机械面部刺激

反应的分析来验证其效果。除对眶下神经外,用该方法也被用来对小鼠的颞神经结扎^[45-46],进行行为学测试,并使用Von Frey丝评估机械性痛觉异常。

由于此种结扎方式的建立过程仍较复杂,后来的学者们对此进行了改进,衍生出了多种动物模型,包括:单侧眶下神经结扎^[47-48]、双侧眶下神经结扎^[49-50]、部分眶下神经结扎^[51-52]、远端眶下神经结扎^[53-54],或者是直接切断眶下神经^[55],相对而言操作更为简便和快捷。

在此类模型中,结扎的松紧程度对动物的行为表现影响较大^[56],损伤程度往往依赖于操作者的准确操作^[57]。其优势是操作相对简单,模拟疼痛的程度较好^[29]。学者们通过该模型对CTN发生发展过程中胶质细胞间相互作用^[19]、促炎细胞因子作用机制^[20,23]、三叉神经节神经元变化^[58]、Nav通道^[11,17,59]等开展了大量的研究,并获得了丰硕的成果。

2) 药物损伤。除了机械性损伤外,研究人员也开发出了通过药物损伤三叉神经从而建立动物模型的方法。

眼镜蛇毒是最常用的制造三叉神经痛动物模型的药物,该药物对轴突传导有抑制作用,且能使三叉神经脱髓鞘^[60]。An等^[57]将眼镜蛇毒注射到眶下神经的神经鞘中,使用Von Frey丝评估机械性痛觉异常,通过行为学观察发现,术后大鼠的面部表情和摇头行为发生了显著变化。后续多项研究也证明了此方法的有效性和可重复性^[8,61-63]。该模型的局限性在于:由于是直接引起眶下神经的脱髓鞘,因此不能完全模拟临床上人的三叉神经痛的发病状态^[36]。目前该模型已被学者们用于研究姜黄素^[62-63]、电针^[61]、普瑞巴林^[61]等用于治疗三叉神经痛的效果和机制。

赤藓红B是另一个常用药物。该药物对正常组织细胞无害,但在激光照射下则会导致照射部位的局部血管损伤,并形成血栓,从而导致组织坏死、微循环受阻、神经发生脱髓鞘变化^[64]。崔悦等^[65]通过静脉导管注入赤藓红B,用氩离子激光器照射暴露的眶下神经,采用光化学诱导的方法成功建立大鼠的三叉神经痛外周损伤模型,术后使用Von Frey丝对大鼠进行刺激,发现大鼠出现退缩等三叉神经痛相关症状。该模型较好地模拟了神经的脱髓鞘变化过程,但价格昂贵,操作要求高,目前主要用于新型药物的研究^[66]。如王晔等^[66]采用

该模型研究川芎嗪和青藤碱的治疗效果,发现其可降低兴奋性神经递质谷氨酸的水平,从而减少了三叉神经痛的发生率。

研究发现内皮素-1 (endothelin, ET-1) 参与了三叉神经损伤相关的痛觉信号改变,如热、冷和机械性面部痛觉过敏(即对疼痛刺激反应增高);ET-1还可能通过下调电压门控钠通道Nav1.7的水平^[67],影响电压门控钙离子通道等^[68],使神经元过度兴奋。有鉴于此,曹启旺等^[69]向眶下神经干的鞘膜注入ET-1溶液,使大鼠产生机械痛敏感、抓脸频率变化等相关表现,能较好对应三叉神经痛相关痛觉过敏、异位放电增强等特点。但该模型持续时间较短,主要被用于模拟炎症引起的三叉神经痛。

2.2 STN的动物模型

2.2.1 模拟多发性硬化的动物模型 实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)小鼠是多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)的经典动物模型^[70]。Jelodar等^[70]在研究中发现,该小鼠表现出特异性的机械性疼痛,和对热刺激的痛觉过敏,可用作STN的动物模型以协助MS相关三叉神经痛的研究。随后,Thorburn等^[72]采用该模型开展研究,将特制的免疫乳剂注射到小鼠脊髓背侧皮下,进行行为学评价和三叉神经组织免疫组化分析,发现三叉神经发生脱髓鞘变化,证实成功建立了STN动物模型。该动物模型目前多用于探索MS引起三叉神经痛的发病机制。Dalenogare等^[73]采用该模型开展研究,发现EAE小鼠中三叉神经中的瞬时受体电位(transient receptor potential, TRP) A1被激活,从而引发眶周机械性异常疼痛。Duffy等^[74]用该模型发现,小胶质细胞的活化与痛觉超敏反应密切相关。上述研究对探索MS引发STN的分子机制提供了参考依据。

2.2.2 侵犯脊束核的动物模型 根据中枢病因学说,在TN发病机制中,三叉神经脊束核受影响是其重要环节之一^[75]。临床上,延髓空洞症可引发STN^[76]。其原因在于延髓空洞症容易侵犯三叉神经的脊束核,而三叉神经的脊束核受到侵犯,在临床上则表现为三叉神经痛^[76]。有鉴于此,王惠岚等^[77]将青霉素G钾注入蛛网膜下腔脊束核处,发现大鼠出现尖叫、面部抓挠等反应。Lee等^[78]采用了类似的方法,将土的宁溶液等注入同样的位置,并使用聚乙烯管刺激,发现小鼠出现受刺激后退

缩、抓挠等行为。提示采用该方法可建立侵犯脊束核的动物模型,但该模型仍有明显缺点,只能模拟急性疼痛,不能模拟慢性痛和自发性痛。

总之,目前建立的动物模型以CTN模型为主,STN模型较少,且研究对象主要是大鼠或小鼠^[29]。由于ITN的发病机制尚不清楚,目前尚无法建立ITN模型^[1]。考虑到模型建立方式和实验动物种类差异等对疼痛机制的影响,实验对象及建立模型的具体方法还需要进一步探讨^[79]。

3 建模成功的检测方法

为了明确动物模型的建立是否成功,对动物的痛觉进行检测必不可少。动物实验中常通过动物的痛觉行为改变以验证建模是否成功,并通过组织学和分子生物学检测来协同验证建模是否成功。

3.1 行为学方法

行为学观察是最通常使用的方法,该方法操作简单,能够直观反映动物的痛觉。较为经典的测试方法包括痛觉超敏测试、痛觉过敏测试和自由行为测试。

3.1.1 痛觉超敏的评估 痛觉超敏的评估主要采用的是吹气测试^[80]。Yeomans等^[81]将动物放在一个适当大小安静环境中,待其适应环境后,开始进行一定压强的连续喷气,并不断增大压强水平,直至动物表现出咬物或转头等攻击性行为。大鼠在超过50%的实验中做出反应的喷气压强即为喷气阈值^[82]。喷气阈值较术前显著降低被定义为机械性痛觉异常^[30]。除了吹气测试外, Lee等^[78]建立了用聚乙烯管抚触毛皮,诱发动态机械超敏反应,对每只小鼠的退缩、抓挠或激动反应进行评分,确定其痛觉异常评分。该测定方法也是痛觉超敏反应评估的一种常用方法,且对大鼠没有实质性的伤害,对于接下来的其他实验结果也几乎没有干扰。

3.1.2 痛觉过敏的评估 Von Frey纤维丝测定是目前使用最广泛的机械痛敏阈值的测定方法,由Von Frey于1896年提出,最开始是利用不同硬度的头发来检查人的触觉,后来被广泛应用于疼痛研究^[83]。测试者使用Von Frey丝刺激三叉神经痛模型大鼠的手术侧胡须,增加刺激强度直至大鼠出现退缩、攻击、不对称抓脸行为,视为阳性反应。每种刺激强度每侧测试3次,当3次刺激阳性数为2

时,对应的纤维丝强度即为大鼠的机械性痛阈^[84]。Yang等^[85]选取不同克数的Von Frey纤维丝后,采用改良的上下法(up-down method)测定眶下神经感受区的机械灵敏度。该方法因其易于操作被广泛使用。然而,在某些实验中,Von Frey丝可能产生急性伤害性刺激,从而对神经记录过程产生影响^[80]。此外,针刺实验也被应用于评估痛觉过敏。Ahn等^[86]将钝针灸针施加到触须垫上,直到针稍微弯曲,随后对大鼠的行为反应进行疼痛评分。但这种较强烈的机械刺激也可能会影响三叉神经痛的评估。

3.1.3 自由行为测试 除了痛觉超敏和痛觉过敏的评估,对疼痛模型的动物进行自由行为测试也必不可少。三叉神经痛模型建立后,Chen等^[61]用摄像机记录大鼠手术后的自由行为,并对其进行分析。Zhao等^[8]进行了改良,使用计算机监控以免干扰它们的活动,观察它们探索、休息、摇头、舔爪和面部修饰等身体行为,记录每个行为的次数和持续时间,以评估自发活动的变化。该方法能较好地评价三叉神经痛模型是否建立成功,而且对大鼠没有伤害性刺激。

行为学检测的方法适用于多种口面部疼痛,并非TN模型的特异性检测方法^[87]。且有可能由于动物受到惊吓、麻醉等因素而受到干扰,使用时需尽量减少干扰因素。

3.2 组织学方法

目前已有大量的神经生理学、神经影像学和组织学研究,三叉神经的局灶性脱髓鞘是TN的特征性病理改变^[88]。因此,观察三叉神经是否发生脱髓鞘变化就成为验证三叉神经痛动物模型的建立是否成功的客观方法。

多位学者对该方法能否用于验证三叉神经痛动物模型进行了研究,Jeon等^[30]对大鼠三叉神经痛模型的动物进行取材,再用甲苯胺蓝染色后观察,证实其三叉神经根出现了局灶性脱髓鞘。Xia等^[89]使用升降法测定大鼠疼痛阈值,并对三叉神经进行显微结构检查,进一步提出成功的TN模型动物应有均匀的局灶性脱髓鞘。但应注意的是,临床的影像学检查中也有部分TN病人并没有出现脱髓鞘的相关征象^[90],因此该方法最好用于辅助行为学测试,以提高其可靠性。

3.3 分子生物学方法

一些研究认为,炎症因子增加了神经疼痛强度,在TN的发病中扮演着重要角色^[3]。因此,对

这些炎症因子进行检测,就能间接反映动物是否存在三叉神经痛,从而验证三叉神经痛模型建立是否成功。

3.3.1 促炎细胞因子检测 Yin等^[90]采集大鼠新鲜血液,使用酶联免疫吸附试剂盒测定血清标本中IL-1 β 和TNF- α 的浓度,定量的结果表明实验组TNF- α 和IL-1 β 浓度均高于空白对照组。王双义等^[91]切取眶下神经和眶下孔周围组织制作石蜡切片,使用免疫组织化学染色方法观察到眶下组织区TNF- α 和IL-1 β 的表达增加,并结合其行为学检测,认为其成功建立了TN模型。但上述方法也只能模拟口面部炎症的情况,且炎症因子在TN中具体的作用还有待进一步研究和确认。

3.3.2 兴奋性神经递质检测 Islam等^[92]在三叉神经痛大鼠模型建立后,采用微透析与液相色谱法检测细胞外各种神经递质浓度水平的改变,发现谷氨酸等兴奋性神经递质的浓度增加,提示其可用于间接反映大鼠的痛觉情况。Demartini等^[23]使用免疫组织化学方法,发现建立三叉神经痛模型后,大鼠脊髓三叉神经核处降钙素基因相关肽和P物质的含量均升高。然而,神经的其他损伤同样会影响谷氨酸等神经递质的分泌情况^[58]。因此此项检测痛觉的方法存在不确定性,行为评估的实验依旧不可缺少。

总之,目前动物实验中反映三叉神经痛痛觉的方法还是着重于行为学方面,组织学、分子生物学方法等主要作为辅助的检测方法。上述方法各有其优点和局限性,所以在评估动物模型建立是否成功时,通常联合多种方法进行检测和综合判断。

4 展望

TN的发病机制较为复杂,目前仍有诸多谜题。总的来说,现有的TN模型具有以下优点:1)操作简单、成本较低、可行性强;2)具有高度的可重复性;3)检测模型建立方法和验证方法可靠,已建立较为完善的技术体系。这些TN动物模型既有利于研究TN的复杂病理机制和疾病的发生发展过程,也在新药的研发以及联合治疗方式的探索方面发挥着重要作用。

尽管各位学者通过临床研究和动物模型研究对TN有了更深入的了解,但由于TN本身机制的复杂性,目前建立的TN动物模型还有以下问题亟待

解决：1) 现有的动物模型以CTN的动物模型为主，STN的模型较少，ITN的模型仍缺如；2) 总体来看，研究对象主要是啮齿动物类，缺乏大动物模型，尤其是灵长类动物模型；3) 造模方式较为单一，目前模型的建立多采用的是单纯的机械压迫或药物诱导，而TN的发病往往是多种因素共同作用的结果。

有鉴于此，未来的研究可以着眼于以下方向：1) 新的动物模型的建立，尤其是大动物模型的建立；2) 复合多种因素联合造模，以最大程度地模仿临床；3) STN和ITN动物模型的研发；4) 继续探索TN发生发展过程中的分子调控机制，为探索新的治疗靶点提供参考依据；5) 探索新的TN治疗方法，并深入研究现有治疗方法的具体机制。相信随着学者们的不断努力，将来能够建立更准确、全面的TN模型，以进一步了解TN的相关病理生理机制，并提高该疾病的治疗效果。

利益冲突声明：作者声明本文无利益冲突。

5 参考文献

- [1] Headache classification committee of the international headache society (IHS) the international classification of headache disorders, 3rd edition[J]. *Cephalalgia*, 2018, 38(1): 1-211.
- [2] Cruccu G, Di Stefano G, Truini A. Trigeminal neuralgia[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(8): 754-762.
- [3] Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, et al. Cellular and molecular mechanisms of pain[J]. *Cell*, 2009, 139(2): 267-284.
- [4] Chen QL, Yi DI, Perez JNJ, et al. The molecular basis and pathophysiology of trigeminal neuralgia[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7): 3604.
- [5] Xu RS, Xie ME, Jackson CM. Trigeminal neuralgia: current approaches and emerging interventions[J]. *J Pain Res*, 2021, 14: 3437-3463.
- [6] Maarbjerg S, Benoliel R. The changing face of trigeminal neuralgia—a narrative review[J]. *Headache*, 2021, 61(6): 817-837.
- [7] Park HT, Kim YH, Lee KE, et al. Behind the pathology of macrophage-associated demyelination in inflammatory neuropathies: demyelinating Schwann cells[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(13): 2497-2506.
- [8] Zhao QQ, Qian XY, An JX, et al. Rat model of trigeminal neuralgia using cobra venom mimics the electron microscopy, behavioral, and anticonvulsant drug responses seen in patients[J]. *Pain Physician*, 2015, 18(6): E1083-E1090.
- [9] Devor M, Amir R, Rappaport ZH. Pathophysiology of trigeminal neuralgia: the ignition hypothesis[J]. *Clin J Pain*, 2002, 18(1): 4-13.
- [10] Araya EI, Claudino RF, Piovesan EJ, et al. Trigeminal neuralgia: basic and clinical aspects[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2020, 18(2): 109-119.
- [11] Yoon JH, Son JY, Kim MJ, et al. Preemptive application of QX-314 attenuates trigeminal neuropathic mechanical allodynia in rats[J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2018, 22(3): 331-341.
- [12] Lampert A, Hains BC, Waxman SG. Upregulation of persistent and ramp sodium current in dorsal horn neurons after spinal cord injury[J]. *Exp Brain Res*, 2006, 174(4): 660-666.
- [13] Ahn HS, Dib-Hajj SD, Cox JJ, et al. A new Nav1.7 sodium channel mutation I234T in a child with severe pain[J]. *Eur J Pain*, 2010, 14(9): 944-950.
- [14] Siqueira SR, Alves B, Malpartida HM, et al. Abnormal expression of voltage-gated sodium channels Nav1.7, Nav1.3 and Nav1.8 in trigeminal neuralgia[J]. *Neuroscience*, 2009, 164(2): 573-577.
- [15] Ling J, Erol F, Gu JG. Role of KCNQ2 channels in orofacial cold sensitivity: KCNQ2 upregulation in trigeminal ganglion neurons after infraorbital nerve chronic constrictive injury[J]. *Neurosci Lett*, 2018, 664: 84-90.
- [16] Tatulian L, Delmas P, Abogadie FC, et al. Activation of expressed KCNQ potassium currents and native neuronal M-type potassium currents by the anticonvulsant drug retigabine[J]. *J Neurosci*, 2001, 21(15): 5535-5545.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Xu M, Aita M, Chavkin C. Partial infraorbital nerve

- ligation as a model of trigeminal nerve injury in the mouse: behavioral, neural, and glial reactions[J]. *J Pain*, 2008, 9(11): 1036-1048.
- [20] Khan J, Noboru N, Imamura Y, et al. Effect of Pregabalin and Diclofenac on tactile allodynia, mechanical hyperalgesia and pro inflammatory cytokine levels (IL-6, IL-1 β) induced by chronic constriction injury of the infraorbital nerve in rats[J]. *Cytokine*, 2018, 104: 124-129.
- [21] Nagakura Y, Nagaoka S, Kurose T. Potential molecular targets for treating neuropathic orofacial pain based on current findings in animal models[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6406.
- [22] 李秋月, 许海玉, 杨洪军. 促炎因子 TNF- α , IL-1 β , IL-6 在神经病理性疼痛中的研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(19): 3709-3712.
- Li QY, Xu HY, Yang HJ. Effect of proinflammatory factors TNF- α , IL-1 β , IL-6 on neuropathic pain[J]. *China J Chin Mater Med*, 2017, 42(19): 3709-3712.
- [23] Demartini C, Greco R, Zanaboni AM, et al. Antagonism of transient receptor potential ankyrin type-1 channels as a potential target for the treatment of trigeminal neuropathic pain: study in an animal model[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 3320.
- [24] Koizumi M, Asano S, Furukawa A, et al. P2X₃ receptor upregulation in trigeminal ganglion neurons through TNF α production in macrophages contributes to trigeminal neuropathic pain in rats[J]. *J Headache Pain*, 2021, 22(1): 31.
- [25] Xiong W, Tan MX, He LK, et al. Inhibitory effects of tetramethylpyrazine on pain transmission of trigeminal neuralgia in CCI-ION rats[J]. *Brain Res Bull*, 2017, 134: 72-78.
- [26] Jung J, Jo HW, Kwon H, et al. ATP release through lysosomal exocytosis from peripheral nerves: the effect of lysosomal exocytosis on peripheral nerve degeneration and regeneration after nerve injury[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 936891.
- [27] Liao JY, Zhou TH, Chen BK, et al. Schwann cells and trigeminal neuralgia[J]. *Mol Pain*, 2020, 16: 1744806920963809.
- [28] Martínez-García MÁ, Migueláñez-Medrán BC, Goicoechea C. Animal models in the study and treatment of orofacial pain[J]. *J Clin Exp Dent*, 2019, 11(4): e382-e390.
- [29] Gupta S, Bansal RN, Singh Sodhi SP, et al. Animal models-mimicking the pain of trigeminal neuralgia[J]. *Indian J Pharmacol*, 2022, 54(2): 138-145.
- [30] Jeon HJ, Han SR, Park MK, et al. A novel trigeminal neuropathic pain model: compression of the trigeminal nerve root produces prolonged nociception in rats[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2012, 38(2): 149-158.
- [31] Ahn DK, Lim EJ, Kim BC, et al. Compression of the trigeminal ganglion produces prolonged nociceptive behavior in rats[J]. *Eur J Pain*, 2009, 13(6): 568-575.
- [32] Burchiel KJ. Abnormal impulse generation in focally demyelinated trigeminal roots[J]. *J Neurosurg*, 1980, 53(5): 674-683.
- [33] Tao R, Huang F, Lin K, et al. Using RNA-seq to explore the hub genes in the trigeminal root entry zone of rats by compression injury[J]. *Pain Physician*, 2021, 24(5): E573-E581.
- [34] Luo DS, Lin R, Luo LL, et al. Glial plasticity in the trigeminal root entry zone of a rat trigeminal neuralgia animal model[J]. *Neurochem Res*, 2019, 44(8): 1893-1902.
- [35] 林仁, 李秋华, 邱荣晖, 等. 大鼠三叉神经根区慢性压迫损伤对 neuroligin-2 表达的影响[J]. *神经解剖学杂志*, 2020, 36(5): 477-483.
- Lin R, Li QH, Qiu RH, et al. Effects of trigeminal root chronic compression injury on the expression of neuroligin-2 in the trigeminal root entry zone in the rat[J]. *Chin J Neuroanat*, 2020, 36(5): 477-483.
- [36] Fried K, Hansson PT. Animal models of trigeminal neuralgia: a commentary[J]. *Mol Pain*, 2020, 16: 1744806920980538.
- [37] Obermann M. Recent advances in understanding/managing trigeminal neuralgia[J]. *F1000Res*, 2019, 8: F1000 Faculty Rev-F1000 Faculty 505.
- [38] Han SR, Yeo SP, Lee MK, et al. Early dexamethasone relieves trigeminal neuropathic pain[J]. *J Dent Res*, 2010, 89(9): 915-920.
- [39] Lee GW, Son JY, Lee AR, et al. Central VEGF-A pathway plays a key role in the development of trigeminal neuropathic pain in rats[J]. *Mol Pain*, 2019, 15: 1744806919872602.

- [40] Son JY, Ju JS, Kim YM, et al. TNF- α -mediated RIPK1 pathway participates in the development of trigeminal neuropathic pain in rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(1): 506.
- [41] Sun X, Cao L, Ge JL, et al. The NLRP3-related inflammasome modulates pain behavior in a rat model of trigeminal neuropathic pain[J]. *Life Sci*, 2021, 277: 119489.
- [42] Yang KY, Kim MJ, Ju JS, et al. Antinociceptive effects of botulinum toxin type A on trigeminal neuropathic pain[J]. *J Dent Res*, 2016, 95(10): 1183-1190.
- [43] Li LN, Yao LL, Wang FJ, et al. Knock-down of JAK2 and PTEN on pain behavior in rat model of trigeminal neuropathic pain[J]. *Gene*, 2019, 719: 144080.
- [44] Vos BP, Strassman AM, Maciewicz RJ. Behavioral evidence of trigeminal neuropathic pain following chronic constriction injury to the rat's infraorbital nerve[J]. *J Neurosci*, 1994, 14(5 Pt 1): 2708-2723.
- [45] Magnussen C, Hung SP, Ribeiro-da-Silva A. Novel expression pattern of neuropeptide Y immunoreactivity in the peripheral nervous system in a rat model of neuropathic pain[J]. *Mol Pain*, 2015, 11: 31.
- [46] Montes Angeles CD, Andrade Gonzalez RD, Hernandez EP, et al. Sensory, affective, and cognitive effects of trigeminal injury in mice[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2020, 78(12): 2169-2181.
- [47] Korczeniewska OA, Khan J, Tao YX, et al. Effects of sex and stress on trigeminal neuropathic pain-like behavior in rats[J]. *J Oral Facial Pain Headache*, 2017, 31(4): 381-397.
- [48] 苏鸿年, 司马靓杰, 杨木强. 鼠神经生长因子对三叉神经痛大鼠三叉神经节氧化应激和炎性因子的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020(17): 2664-2667. Su HN, Sima LJ, Yang MQ. Effects of rat nerve growth factor on oxidative stress and inflammatory factors of trigeminal ganglia in rats with trigeminal neuralgia[J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2020(17): 2664-2667.
- [49] Cai J, Yan Y, Zhang DY, et al. Silencing of lncRNA Gm14461 alleviates pain in trigeminal neuralgia through inhibiting astrocyte activation[J]. *IUBMB Life*, 2020, 72(12): 2663-2671.
- [50] Wang XH, Wang H, Zhang T, et al. Inhibition of microRNA-195 alleviates neuropathic pain by targeting Patched1 and inhibiting SHH signaling pathway activation[J]. *Neurochem Res*, 2019, 44(7): 1690-1702.
- [51] Noma D, Fujita S, Zama M, et al. Application of oxytocin with low-level laser irradiation suppresses the facilitation of cortical excitability by partial ligation of the infraorbital nerve in rats: an optical imaging study[J]. *Brain Res*, 2020, 1728: 146588.
- [52] Urano H, Ara T, Fujinami Y, et al. Aberrant TRPV1 expression in heat hyperalgesia associated with trigeminal neuropathic pain[J]. *Int J Med Sci*, 2012, 9(8): 690-697.
- [53] Chen WJ, Niu JQ, Chen YT, et al. Unilateral facial injection of Botulinum neurotoxin A attenuates bilateral trigeminal neuropathic pain and anxiety-like behaviors through inhibition of TLR2-mediated neuroinflammation in mice[J]. *J Headache Pain*, 2021, 22(1): 38.
- [54] Hardt S, Fischer C, Vogel A, et al. Distal infraorbital nerve injury: a model for persistent facial pain in mice[J]. *Pain*, 2019, 160(6): 1431-1447.
- [55] Melo LT, Panchalingam V, Cherkas P, et al. (-)- α -Bisabolol reduces nociception and trigeminal central sensitisation in acute orofacial neuropathic pain induced by infraorbital nerve injury[J]. *Life Sci*, 2019, 227: 122-128.
- [56] Deseure K, Hans G. Behavioral study of non-evoked orofacial pain following different types of infraorbital nerve injury in rats[J]. *Physiol Behav*, 2015, 138: 292-296.
- [57] An JX, He Y, Qian XY, et al. A new animal model of trigeminal neuralgia produced by administration of cobra venom to the infraorbital nerve in the rat [J]. *Anesth Analg*, 2011, 113(3): 652-656.
- [58] Chuinsiri N, Edwards D, Telezhkin V, et al. Exploring the roles of neuropeptides in trigeminal neuropathic pain: a systematic review and narrative synthesis of animal studies[J]. *Arch Oral Biol*, 2021, 130: 105247.
- [59] Xu WH, Zhang J, Wang YY, et al. Changes in the expression of voltage-gated sodium channels Nav1.3, Nav1.7, Nav1.8, and Nav1.9 in rat trigeminal ganglia following chronic constriction injury[J]. *Neuro-*

- report, 2016, 27(12): 929-934.
- [60] Zhu B, Xu WD, Rong PJ, et al. A C-fiber reflex inhibition induced by electroacupuncture with different intensities applied at homotopic and heterotopic acupoints in rats selectively destructive effects on myelinated and unmyelinated afferent fibers[J]. *Brain Res*, 2004, 1011(2): 228-237.
- [61] Chen RW, Liu H, An JX, et al. Cognitive effects of electro-acupuncture and pregabalin in a trigeminal neuralgia rat model induced by cobra venom[J]. *J Pain Res*, 2017, 10: 1887-1897.
- [62] Zhang L, Ma ZJ, Wu Z, et al. Curcumin improves chronic pain induced depression through regulating serum metabolomics in a rat model of trigeminal neuralgia[J]. *J Pain Res*, 2020, 13: 3479-3492.
- [63] Zhang L, Ding XL, Wu Z, et al. Curcumin alleviates pain and improves cognitive impairment in a rat model of cobra venom-induced trigeminal neuralgia [J]. *J Pain Res*, 2018, 11: 1095-1104.
- [64] Yu W, Kauppila T, Hultenby K, et al. Photochemically-induced ischemic injury of the rat sciatic nerve: a light- and electron microscopic study[J]. *J Peripher Nerv Syst*, 2000, 5(4): 209-217.
- [65] 崔悦, 赵佳, 王晔, 等. 一种光化学损伤诱导的三叉神经痛大鼠模型的建立[J]. *中国药理学通报*, 2014, 30(7): 1026-1030.
- Cui Y, Zhao J, Wang Y, et al. Establishment of a rat model of trigeminal neuralgia induced by photochemical nerve injury[J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2014, 30(7): 1026-1030.
- [66] 王晔, 王丹巧, 崔悦, 等. CQM对三叉神经痛模型大鼠的镇痛效应及其对脑内兴奋性氨基酸递质的影响[J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(20): 3554-3559.
- Wang Y, Wang DQ, Cui Y, et al. Analgesic effect of CQM on prosopalgia model rats and its impact on exciting amino acid neurotransmitters[J]. *China J Chin Mater Med*, 2013, 38(20): 3554-3559.
- [67] Nemoto T, Yanagita T, Maruta T, et al. Endothelin-1-induced down-regulation of NaV1.7 expression in adrenal chromaffin cells: attenuation of catecholamine secretion and tau dephosphorylation[J]. *FEBS Lett*, 2013, 587(7): 898-905.
- [68] Tykocki NR, Watts SW. The interdependence of endothelin-1 and calcium: a review[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2010, 119(9): 361-372.
- [69] 曹启旺, 徐慧巧. 经眶下神经注射ET-1复制三叉神经痛大鼠模型[J]. *中国现代医学杂志*, 2019, 29(4): 14-17.
- Cao QW, Xu HQ. Study of trigeminal neuralgia in an animal model produced by administration of endothelin-1 to the infraorbital nerve[J]. *China J Mod Med*, 2019, 29(4): 14-17.
- [70] Jelodar S, Zare Mirakabadi A, Oryan S, et al. Effect of honey bee venom on experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) as a model for multiple sclerosis (MS)[J]. *Arch Razi Inst*, 2021, 76(6): 1727-1733.
- [71] Démosthènes A, Sion B, Giraudet F, et al. In-depth characterization of somatic and orofacial sensitive dysfunctions and interfering-symptoms in a relapsing-remitting experimental autoimmune encephalomyelitis mouse model[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 789432.
- [72] Thorburn KC, Paylor JW, Webber CA, et al. Facial hypersensitivity and trigeminal pathology in mice with experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *Pain*, 2016, 157(3): 627-642.
- [73] Dalenogare DP, Ritter C, Bellinaso FRA, et al. Periorbital nociception in a progressive multiple sclerosis mouse model is dependent on TRPA1 channel activation[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(8): 831.
- [74] Duffy SS, Perera CJ, Makker PG, et al. Peripheral and central neuroinflammatory changes and pain behaviors in an animal model of multiple sclerosis[J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 369.
- [75] 韩杰, 刘亦青, 任妍妍, 等. 三叉神经痛大鼠脑内P物质及 β -内啡肽的变化[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2013(8): 45-48.
- Han J, Liu YQ, Ren YY, et al. Changes of substance P and beta-endorphin in the brain of rats with trigeminal neuralgia[J]. *J Shandong Univ Health Sci*, 2013(8): 45-48.
- [76] 邬英全, 邬巍, 侯奕楠, 等. 颅面痛的诊断治疗[J]. *中国实用内科杂志*, 2010, 30(6): 583-584.
- Wu YQ, Wu W, Hou YN, et al. Diagnosis and treatment of craniofacial pain[J]. *Chin J Pract Intern Med*, 2010, 30(6): 583-584.

- [77] 王惠岚, 罗道枢, 陈江. 大鼠三叉神经痛模型的建立[J]. 福建医科大学学报, 2006, 40(5): 520-522.
Wang HL, Luo DS, Chen J. Rat model for trigeminal neuralgia[J]. *J Fujian Med Univ*, 2006, 40(5): 520-522.
- [78] Lee IO, Whitehead RA, Ries CR, et al. Evaluation of a novel mouse model of intracisternal strychnine-induced trigeminal allodynia[J]. *Can J Anaesth*, 2013, 60(8): 780-786.
- [79] Juárez I, Morales-Medina JC, Flores-Tochihuitl J, et al. Tooth pulp injury induces sex-dependent neuronal reshaping in the ventral posterolateral nucleus of the rat thalamus[J]. *J Chem Neuroanat*, 2019, 96: 16-21.
- [80] Islam J, Kc E, Oh BH, et al. Optogenetic stimulation of the motor cortex alleviates neuropathic pain in rats of infraorbital nerve injury with/without CGRP knock-down[J]. *J Headache Pain*, 2020, 21(1): 106.
- [81] Yeomans DC, Klukinov M. A rodent model of trigeminal neuralgia[J]. *Methods Mol Biol*, 2012, 851: 121-131.
- [82] Moon HC, Heo WI, Kim YJ, et al. Optical inactivation of the anterior cingulate cortex modulate descending pain pathway in a rat model of trigeminal neuropathic pain created via chronic constriction injury of the infraorbital nerve[J]. *J Pain Res*, 2017, 10: 2355-2364.
- [83] Fruhstorfer H, Gross W, Selbmann O. von Frey hairs: new materials for a new design[J]. *Eur J Pain*, 2001, 5(3): 341-342.
- [84] Wang L, Long MH, Wang MH, et al. Trigeminal neuralgia causes neurodegeneration in rats associated with upregulation of the CD95/CD95L pathway[J]. *Mol Pain*, 2020, 16: 1744806920908092.
- [85] Yang YJ, Hu L, Xia YP, et al. Resveratrol suppresses glial activation and alleviates trigeminal neuralgia via activation of AMPK[J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1): 84.
- [86] Ahn DK, Lee SY, Han SR, et al. Intratrigeminal ganglionic injection of LPA causes neuropathic pain-like behavior and demyelination in rats[J]. *Pain*, 2009, 146(1/2): 114-120.
- [87] Vuralli D, Wattiez AS, Russo AF, et al. Behavioral and cognitive animal models in headache research[J]. *J Headache Pain*, 2019, 20(1): 11.
- [88] Obermann M, Yoon MS, Ese D, et al. Impaired trigeminal nociceptive processing in patients with trigeminal neuralgia[J]. *Neurology*, 2007, 69(9): 835-841.
- [89] Xia L, Liu MX, Zhong J, et al. Pain threshold monitoring during chronic constriction injury of the infraorbital nerve in rats[J]. *Br J Neurosurg*, 2019, 33(4): 409-412.
- [90] Yin CC, Shen WH, Zhang MM, et al. Inhibitory effects of palmitate on P2X7 receptor expression in trigeminal ganglion and facial pain in trigeminal neuralgia rats[J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 672022.
- [91] 王双义, 王永亮, 刘风芝, 等. 眶下孔周围注射滑石粉制作新型大鼠三叉神经痛动物模型的实验研究[J]. *上海口腔医学*, 2018, 27(5): 472-476.
Wang SY, Wang YL, Liu FZ, et al. Experimental study of a new animal model with trigeminal neuralgia produced by administration of talc to peripheral infraorbital nerve in rats[J]. *Shanghai J Stomatol*, 2018, 27(5): 472-476.
- [92] Islam J, Kc E, Kim S, et al. Stimulating GABAergic neurons in the nucleus accumbens core alters the trigeminal neuropathic pain responses in a rat model of infraorbital nerve injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8421.

(本文编辑 王姝)