

·临床研究·

不同疼痛程度三叉神经痛患者血清疼痛因子表达水平变化的差异性分析

喻新祥^a,王悦泮^b,张磊^b

作者单位
长沙市第三医院
a. 疼痛科, b. 康复
医学科
长沙 410000
收稿日期
2022-12-30
通讯作者
张磊
zhanglnx1983@
126.com

摘要 目的:探讨不同疼痛程度三叉神经痛患者之间血清疼痛因子表达水平变化的差异,及其与疼痛感程度之间的关系。**方法**:选取112例三叉神经痛患者为研究组,并以同期112例健康体检者作为对照组,比较2组的血清疼痛因子[神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)、前列腺素E(prostaglandin E, PGE)、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)];根据三叉神经痛疼痛感程度进行分级,比较不同疼痛程度患者的血清NPY、PGE2、NGF表达差异。并采用Spearman秩相关分析血清疼痛因子表达水平与炎性因子表达水平和疼痛程度之间的关系。**结果**:研究组三叉神经痛患者血清疼痛因子(NPY、PGE2、NGF)相比对照组均明显升高,且Ⅳ级疼痛患者上述因子水平显著高于Ⅲ级,Ⅴ级疼痛患者显著高于Ⅲ级、Ⅳ级患者($P<0.05$)。研究组三叉神经痛患者炎性因子(hs-CRP、IL-6)水平相比对照组均明显升高,且Ⅳ级疼痛患者上述因子水平高于Ⅲ级,Ⅴ级疼痛患者高于Ⅲ级、Ⅳ级患者($P<0.05$)。Pearson和Spearman相关性分析结果显示,三叉神经痛患者血清疼痛因子(NPY、PGE2、NGF)水平均与炎性因子(hs-CRP、IL-6)及疼痛程度之间呈正相关($P<0.05$)。**结论**:三叉神经痛患者血清疼痛因子(NPY、PGE2、NGF)水平均显著高于健康人群,不同疼痛程度的三叉神经痛患者之间存在表达差异,且上述疼痛因子指标与微炎性反应及疼痛程度之间均存在正相关。

关键词 三叉神经痛;神经肽;神经生长因子;前列腺素E;疼痛程度;相关性

中图分类号 R741;R745.1+1 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20221143

本文引用格式:喻新祥,王悦泮,张磊.不同疼痛程度三叉神经痛患者血清疼痛因子表达水平变化的差异性分析[J].神经损伤与功能重建,2023,18(11):676-678.

三叉神经痛是一种反复发作的阵发性剧烈疼痛,常对患者生活质量产生严重影响^[1]。目前临床上关于三叉神经痛的发病机制尚未明确,有研究表明脑桥小脑角区的三叉神经附近血管受到压迫,以及三叉神经桥前池与入脑干区的异常血管接触,可继发诱导轴索损伤、髓鞘脱失等病理变化,进而导致三叉神经疼痛产生^[2]。在三叉神经疼痛相关指标研究中,血液指标在诊断和治疗方面具有快速、便捷、经济等优势,已经成为三叉神经疼痛方便研究的热点和重点,因此探讨疼痛因子表达水平与三叉神经疼痛严重程度之间的关系对于临床诊疗具有重要意义。神经生长因子(nerve growth factor, NGF)是一种与痛觉过敏有关的疼痛因子,近期研究表明,病灶局部NGF可以通过相关受体(NGFR)介导,增加神经疼痛递质数量,进而提高神经纤维敏感度,增强机体疼痛敏感性,这也是很多疼痛发生的重要病理机制^[3]。既往有研究证实子宫腺肌病痛经患者的异位子宫内膜腺体及间质细胞中均存在NGF过度表达,但目前关于NGF在三叉神经痛疾病中的研究大都停留在动物模型阶段,推测NGF可能也与三叉神经痛之间存在密切关系,但临床研究报道仍较少,特别是关于NGF表达变化与三叉神经痛严重程度之间的关系鲜有报道。另外,神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)及前列腺素E(prostaglandin E, PGE)也是与神经性疼痛密切相关的疼痛因子,因此对其进行研究具有重要意义^[4]。本研究将通过对不同疼痛程度的三叉神经痛患者的血清疼痛因子表达水平差异进行

研究,同时探讨两者之间的相关性,旨在为三叉神经痛的可能发病机制以及诊断治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年1月至2022年8月我院收治的三叉神经痛患者112例为研究组。纳入标准:均被确诊为三叉神经痛,且均符合《三叉神经痛诊疗中国专家共识》中诊断标准^[5];年龄18~65岁。排除标准:严重全身性炎症、严重肝、肾功能异常或精神疾病;入院治疗前3个月内服用过镇痛类药物;入院前1个月内服用过影响神经类药物或抗精神病类药物。男54例,女58例;年龄25~63岁,平均(49.85±6.74)岁;体质指数(22.53±2.52)kg/m²;Budzynsk标准分级^[6]Ⅲ级40例,Ⅳ级45例,Ⅴ级27例。另纳入同期112例健康体检者作为对照组,男62例,女50例;年龄21~62岁,平均(48.72±7.14)岁;体质指数(22.85±2.37)kg/m²。2组年龄、性别等差异无统计学意义($P>0.05$)。所有受试者均在知情同意书上签字,且本研究得到我院伦理委员会批准。

1.2 方法

分别于患者入院后2 h内抽取静脉血10 mL,立马采用离心机3 500 r/min离心15 min(离心半径为10 cm),取上清液-80℃冰箱保存待测。统一取出血清样本,采用酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(购于北京索莱宝科技有限公司)检测血清NPY、PGE2及NGF表达水平。所有操作根据试剂盒操作

说明进行,使用 Absorbance 96 酶标仪(购于德国 Byonoy 公司)检测血清中炎症因子水平。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析,计数资料以率(%)表示, χ^2 检验;计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间采用方差分析,组间两两比较采用 SNK-*q* 检验; Pearson 相关性分析, Spearman 秩相关分析。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组血清疼痛因子表达水平比较

研究组患者血清疼痛因子(NPY、PGE2、NGF)相比对照组均明显升高,且研究组不同疼痛程度三叉神经痛患者 NPY、PGE2、NGF 之间差异均存在统计学意义(*P*<0.05),Ⅳ级疼痛患者上述因子水平显著高于Ⅲ级,Ⅴ级疼痛患者显著高于Ⅲ级、Ⅳ级患者(*P*<0.05),见表1。

2.2 2组血清炎症反应因子水平比较

研究组血清 hs-CRP、IL-6 水平相比对照组均明显升高,且研究组不同疼痛程度三叉神经痛患者 hs-CRP、IL-6 之间差异均存在统计学意义(*P*<0.05),Ⅳ级疼痛患者上述因子水平显著高于Ⅲ级,Ⅴ级疼痛患者显著高于Ⅲ级、Ⅳ级患者(*P*<0.05),见表1。

2.3 相关性分析

Pearson 和 Spearman 相关性分析结果显示,三叉神经痛患者

血清疼痛因子(NPY、PGE2、NGF)水平均与炎症因子(hs-CRP、IL-6)及疼痛程度之间呈正相关(*P*<0.05),见表2、图1。

3 讨论

三叉神经痛常表现为阵发性剧烈疼痛,严重影响患者日常生活和生活;该病主要临床症状表现为头面部呈突发烧灼感,严重者甚至呈刀割样疼痛,一般疼痛以单侧发病和间歇性发作多见^[7]。目前临床上关于三叉神经痛的具体病理机制还未完全揭示,但多数研究者认为可能与神经脱髓鞘病变有关。三叉神经痛作为疼痛极为突出的疾病,多种疼痛物质如 NPY、P 物质、前列腺素等均是与神经性疼痛密切相关的疼痛因子指标^[8]。

多项神经肽和神经递质的深入研究,均证实多种神经肽均参与原发性三叉神经痛的发生发展过程。NPY 作为一种由 36 个氨基酸残基构成且广泛分布于外周和中枢神经系统的神经递质,参与机体多种生理和病理活动,特别是在炎症疼痛性疾病中发挥关键作用^[9]。已有研究发现 NPY 和其对应的受体在脊髓背角区等疼痛传递关键区中显著表达,且 NPY 可通过其受体参与高位中枢神经系统和脊髓对痛觉的调节^[4]。另外一项研究表明 NPY 可抑制中枢释放脊髓背角区板层降钙素基因相关蛋白的表达,可平衡调节初级感受神经元释放的相关神经递质^[10],说明 NPY 的表达水平与三叉神经痛之间关系紧密。本研究结果显示,三叉神经痛患者血清 NPY 相比对照组均明显升高,且 NPY 表达水平与疼痛程度之间存在正相关(*P*<0.05),Ⅳ级疼痛患者上述因子水平显著高于Ⅲ级,Ⅴ级疼痛患者显著高于Ⅲ级、

表1 2组血清疼痛因子及炎症因子表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	NPY/(pg/mL)	PGE2/(pg/mL)	NGF/(ng/L)	hs-CRP/(mg/L)	IL-6/(pg/mL)
对照组	112	120.17±11.41	91.96±7.46	58.19±2.64	2.15±0.22	3.26±0.32
研究组	整组	179.49±12.47	148.87±12.08	68.70±3.59	6.12±0.62 ^①	6.48±0.58 ^①
	Ⅲ级	135.98±10.25	112.36±10.49	62.79±2.75	3.79±0.45	5.12±0.49
	Ⅳ级	178.41±12.20 ^②	152.74±11.12 ^②	69.63±3.02 ^②	6.78±0.71 ^②	6.47±0.62 ^②
	Ⅴ级	245.76±15.36 ^{②③}	196.52±13.67 ^{②③}	75.89±5.68 ^{②③}	8.47±0.83 ^{②③}	8.53±0.74 ^{②③}

注:与对照组比较,^①*P*<0.05;与Ⅲ级组比较,^②*P*<0.05;与Ⅳ级组比较,^③*P*<0.05

表2 血清疼痛因子水平与炎症因子及疼痛程度相关性分析

疼痛因子	hs-CRP		IL-6		疼痛程度	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r_s</i>	<i>P</i>
NPY	0.785	<0.05	0.875	<0.05	0.914	<0.05
PGE2	0.712	<0.05	0.730	<0.05	0.896	<0.05
NGF	0.726	<0.05	0.799	<0.05	0.789	<0.05

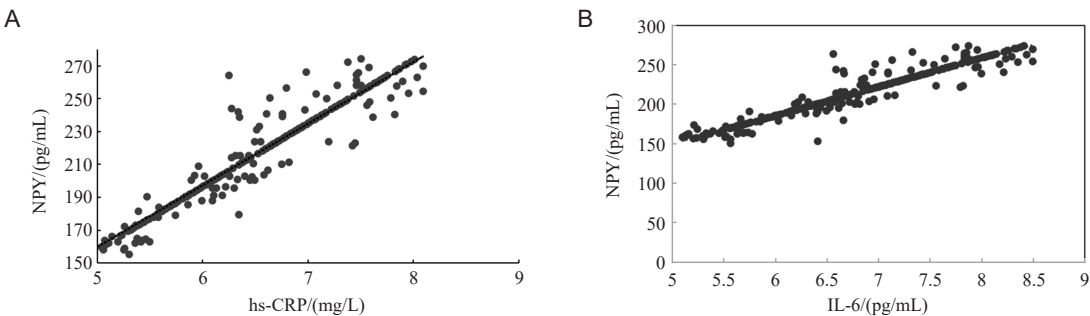


图1 NPY与hs-CRP(A)、IL-6(B)相关性分析

Ⅳ级患者($P<0.05$)。张瑶等^[11]在一项大鼠三叉神经痛模型研究中发现,周围神经损伤会显著提高小鼠NPY在低阈值背根神经元中枢末梢的表达水平,且在大鼠鞘内注射外源性和Y1受体激动剂,会加剧大鼠的痛敏反应,进一步证实NPY表达水平和三叉神经痛之间的相关性。

NGF是在机体疼痛过程中发挥关键调节作用的一类神经因子,主要通过高亲和力的酪氨酸激酶受体A和低亲和力p75神经营养因子受体产生相关生物学作用,进而参与疼痛发生和发展的多个环节^[13]。已有研究表明NGF在伴有痛经的内异症患者的异位内膜中高度表达,证实其与疼痛明显相关,NGF已成为内异症和腺肌病等疼痛研究中的关键因素^[13]。但其在三叉神经痛中的研究尚且不多。本研究结果显示研究组三叉神经痛患者血清NGF相比对照组明显升高,且研究组不同疼痛程度三叉神经痛患者NGF之间差异均存在统计学意义($P<0.05$),Ⅳ级疼痛患者上述因子水平显著高于Ⅲ级,Ⅴ级疼痛患者显著高于Ⅲ级、Ⅳ级患者($P<0.05$),证实NGF也与三叉神经痛产生和发展密切相关。另外,IL-6和hs-CRP是反映机体炎症反应的重要物质,已有研究报道相关炎症因子的表达水平与三叉神经痛发生发展之间密切相关^[14]。可能与三叉神经痛患者的神经脱髓鞘变化引起血管内皮细胞、神经内巨噬细胞及肥大细胞破坏,导致炎症反应发生有关。本研究结果显示,三叉神经痛患者血浆疼痛物质水平与hs-CRP、IL-6等微炎症反应指标显著高于健康对照人群,且疼痛程度越高,其表达水平越高,同时相关性分析结果显示,两者指标之间呈明显正相关,且均与疼痛程度呈正相关($P<0.05$)。分析可能原因,NPY、PGE2、NGF等疼痛物质表达水平越高,患者疼痛感越强,此时机体的炎症应激和疼痛应激反应也越强烈,因此相关微炎症指标水平也表现更突出^[15]。

综上,本文认为不同疼痛程度的三叉神经痛患者的血清疼痛因子(NPY、PGE2、NGF)表达水平存在显著性差异,且该指标与微炎症反应及疼痛程度之间均密切相关,因此上述指标具有较高检测和诊断价值,可能可用于临床评估三叉神经痛严重程度和治疗疗效。但由于本文研究样本量有限,尚且需要在大规模临床研究中进一步验证该研究结论。

参考文献

[1] 米重阳,李宇飞,曲志钊,等.原发性三叉神经痛的治疗进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16: 350-351, 363. DOI: 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20210226.

[2] 顿英俏,纪俊宇,张亚楠,等.三叉神经痛的研究进展[J]. 沈阳药科大学学报, 2020, 37: 949-955. DOI:10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2020.10.014.

[3] Zhang YY, Liu F, Zhong HF, et al. Differential roles of NMDAR subunits 2A and 2B in mediating peripheral and central sensitization contributing to orofacial neuropathic pain [J]. Brain Behav Immun, 2022, 10: 129-146. DOI: 10.1016/j.bbi.2022.08.010.

[4] 沈伟,刘正,冯晓飞,等.电针对慢性炎性疼痛模型大鼠痛阈和脊髓背角神经肽Y表达的影响[J]. 山东中医杂志, 2020, 39: 292-297. DOI: CNKI:SUN:SDZY.0.2020-03-020.

[5] 徐陶,丛强.三叉神经痛患者血浆疼痛物质与微炎症反应及疼痛程度的关系探究[J]. 中国疗养医学, 2021, 30: 882-883. DOI: 10.13517/j.cnki.ccm.2021.08.033.

[6] 中华医学会神经外科学分会功能神经外科学组,中国医师协会神经外科医师,分会功能神经外科专家委员会,等.三叉神经痛诊疗中国专家共识[J]. 中华外科杂志, 2015, 53: 657-664. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2015.09.005.

[7] Chen Q, Yi DI, Perez JNJ, et al. The Molecular Basis and Pathophysiology of Trigeminal Neuralgia [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23: 3604. DOI: 10.3390/ijms23073604.

[8] 侯锐,翟新利,方剑乔,等.原发性三叉神经痛中西医非手术诊疗方法的专家共识[J]. 实用口腔医学杂志, 2022, 38: 149-161. DOI:

[9] 李凡,谢玮鑫,李展春.神经肽Y在椎间盘退变发病机制中的作用[J]. 中国矫形外科杂志, 2021, 29: 237-240. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2021.03.11.

[10] 花蕾,宁姝威,王前,等.心力衰竭大鼠心肌组织中神经肽Y、降钙素基因相关肽和诱导型一氧化氮合酶的表达变化[J]. 解剖学报, 2022, 53: 340-346. DOI: 10.16098/j.issn.0529-1356.2022.03.011.

[11] 张瑶,刘亚军,李芳,等.三叉神经痛模型大鼠的三叉神经节中JAK/STAT3通路的活化[J]. 安徽医科大学学报, 2020, 55: 1487-1490. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.10.002.

[12] Berg MM, Sternberg DW, Parada LF, et al. K-252a inhibits nerve growth factor-induced trk proto-oncogene tyrosine phosphorylation and kinase activity[J]. J Biol Chem, 1992, 267: 13-16.

[13] 许琳娜,张绍芬,胡卫国,等.神经生长因子在子宫腺肌病痛经患者血清和病灶内膜中的表达[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2014, 30: 59-63. DOI: CNKI:SUN:ZGSF.0.2014-01-019.

[14] 庞伟,周琛,陈艳,等.A型肉毒毒素对面部三叉神经痛大鼠疼痛的改善作用及对炎症介质IL-6、TNF-α表达的影响[J]. 新医学, 2021, 52: 752-758. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2021.10.006.

[15] 高晓猛,于涛,党彩艳,等.射频治疗三叉神经痛患者的疗效及对免疫炎症和氧化应激的影响[J]. 河北医药, 2020, 42: 1210-1212, 1216. DOI: CNKI:SUN:HBYZ.0.2020-08-022.

(本文编辑:王晶)