

- [31] Angelika Z, Stefanie M Z, Peter H, et al. Treatment outcome after inac-based radiosurgery in cerebral arteriovenous malformations; Retrospective analysis of factors affecting obliteration. *Radio-therapy and Oncology*, 2005, 105.
- [32] Raaphorst GP, Malone S, Alsbeih G, et al. Skin fibroblasts in vitro radiosurgery can predict for late complications following

AVM radiosurgery. *Radiother Oncol*, 2002, 64(2):153-156.

- [33] Hara M, Nakamura M, Shiokawa Y, et al. Delayed cyst formation after radiosurgery for cerebral arteriovenous malformation: two case reports. *Minim Invasive Neurosurg*, 1998, 41(1):40-45.

面肌痉挛的病因及发病机制研究进展

焦伟 综述 仲骏 审校

上海交通大学医学院附属新华医院神经外科;上海交通大学颅神经疾病诊治中心 上海 200092

摘要:面肌痉挛是同侧面神经所支配肌肉的无痛性、间歇性、不自主的强直或阵挛发作,严重降低了患者的生活质量。近几十年来,“短路假说”和“点燃假说”的提出虽然能解释部分临床现象,但仍不能以单一的理论来全面、圆满地解释HFS发病机制。随着微血管减压术(MVD)的应用及推广,人们对面肌痉挛有了更深的认识,从而进一步思索面肌痉挛的发病机理。本文就面肌痉挛的病因和发病机制研究进展展开综述。

关键词:面肌痉挛;病因;发病机制

面肌痉挛(hemifacial spasm, HFS)是一种无痛性、间歇性、不自主、无规律的同侧面神经所支配范围内的肌肉强直或阵挛发作,发病早期多为眼轮匝肌间歇性抽搐,后逐渐扩散至一侧面部其他肌肉,紧张、激动时抽搐加剧,平静、入睡后停止,两侧面肌均有抽搐者少见^[1]。目前其发病机制仍存在争议,但是微血管减压术(microvascular decompression, MVD)治疗却取得了很好的效果,并逐渐成为治疗HFS的首选方式^[1-3]。随着显微神经外科的发展和推广,人们对面肌痉挛的病因及发病机制有了进一步的认识,现将其研究进展介绍如下。

1 发病原因

1.1 血管压迫

面神经出脑桥区(Root Exit Zone, REZ)受血管压迫被认为是HFS的常见原因^[1,3,4]。然而不同的作者对REZ的定义不尽相同,传统认为REZ是面神经中枢段和周围段交界处,又称Obersteiner-Redlich区。其实临床上多指颅神经的中枢段,其对血管压迫十分敏感,而被雪旺细胞包裹的周围段对血管压迫则较为耐受,所以责任血管多数被发现

在中枢段^[5]。由于个体差异,中枢段的长短不一,有的责任血管在桥岩沟甚至更内侧,有的则偏外侧。而Zhong等^[3,4]认为REZ区未见明显压迫血管时不应马上得出结论为探查阴性,而应进行全程探查。Campos-Benitez^[4]等将颅内面神经根分为4段:面神经出脑干段(I区)、面神经在桥脑表面移行段(II区)、面神经渐行狭窄段(III区)以及面神经伸展至内耳道段(IV区),并且认为责任血管都数位于I至III区,但是IV区在行MVD时也不能忽略,因为有少数病例最终是在IV区发现责任血管的。

临床常见压迫面神经的责任血管主要为小脑前下动脉(AICA)、小脑后下动脉(PICA)以及椎动脉(VA),或者同时存在上述两三种血管。文献报道^[3,6,7]:单纯AICA可占51.7%~53.9%,单纯PICA 21.3%~30.9%,单纯VA 0.7%~1.7%,AICA合并PICA 4.8%~12.8%。这主要是由于PICA及AICA相对变异较大,容易形成血管袢或异位压迫面神经。过去一般认为HFS是由动脉的搏动性压迫所致,但是也有文献报道静脉压迫^[1,3,8]。Guan和Zhong等通过回顾性分析指出椎动脉的解

收稿日期:2011-10-11;修回日期:2012-2-13

作者简介:焦伟(1986-),男,硕士研究生,主要从事颅神经疾病基础与临床应用的研究。

通讯作者:仲骏(1967-),男,主任医师,博士,主要从事颅神经疾病及脑血管病的研究。

剖偏离是HFS发病的危险因素^[8]。Park等^[9]将责任血管的类型分为:①环型,血管袢本身是神经血管压迫的唯一原因;②蛛网膜型,在血管与脑干之间蛛网膜小梁增厚导致血管紧紧地栓在神经上;③穿孔型,类似于蛛网膜型,从压迫血管分出的穿动脉将血管栓在脑干上从而导致压迫;④分支型,责任血管分支夹住面神经;⑤夹入型,神经是夹在两个不同的血管之间;⑥串联型,一个血管压迫在另一血管上,共同压迫面神经。同时他还发现,AICA和PICA易形成穿孔型和环型,而VA多形成串联型。

1.2 占位病变

占位性病变也是HFS形成的一个原因,也称“继发性面肌痉挛”。文献报道^[10]桥脑小脑角(CPA)肿瘤引起面肌痉挛约占0.8%,这些肿瘤可以是脑膜瘤、表皮样瘤、神经鞘瘤,可以是肿瘤单独压迫引起HFS,也可以是肿瘤和血管同时压迫引起HFS。但笔者认为最终还是由血管压迫所致。所谓的“没有血管压迫”,可能是术中由于没有好的解剖角度而没有发现血管或者在处理肿瘤的时候已经将血管推移了。此外,也有在面神经周围发现动静脉畸形^[11]、动脉瘤以及蛛网膜囊肿的报道^[11,12]。

1.3 其他因素

据文献报道,约12%的贝尔面瘫病人随后都发生了HFS^[7,13]。尽管贝尔面瘫的确切病因仍不清楚,目前人们普遍认为由炎症引起,炎症导致面神经受血管压迫以及局部缺血和脱髓鞘,从而导致了HFS的发生^[14,15]。此外,Hideto等^[16]报导了5例家庭性HFS,发现家族性与分散性在临床表现上并无明显的区别,并且也没有确切的遗传模式,有可能是低外显率的常染色体所致。

2 发病机制

经过Gardner、Dandy和Jannetta及以后的一批学者的研究,目前主要存在两种假说:①.“短路假说”或称“周围学说”:REZ段无髓鞘,由少突胶质细胞缠绕,该部位长期受血管压迫而受损,暴露的轴突相互接触,神经纤维之间发生跨突触传递的异位冲动^[17,18];②.“点燃假说”或称“中枢学说”:REZ区受血管压迫,血管的搏动性刺激类似点燃,产生逆行冲动,诱使面神经核兴奋性增高并使得静止突触激活,从而产生HFS^[19-21]。

2.1 动物实验研究

异常肌反应(abnormal muscle response, AMR),即刺激面神经一个分支,在另一个分支所支配的肌肉上记录到的延迟反应。值得注意的是,对于大部分HFS患者,MVD术前和术中都能记录到AMR,同时,术中一旦责任血管被移除AMR立即消失,因此AMR被认为是HFS的“标记”并被用于HFS诊断及MVD术中监测^[22,23]。在HFS动物模型的制作中多采用大鼠,由于动物的面部表情肌不像人类那么发达,迄今为止,在动物模型中还没人观察到面部抽搐,因此动物实验中也采用AMR作为检验模型建立成功与否的重要指标。

2.1.1 “周围学说”以Kuroki等^[19-20]为代表通过动物模型来验证“短路”学说,该动物模型的建立方法目前得到了广泛的认可和采用。具体方法为:采用耳下、耳后弧形切口,铬制肠线压迫出茎乳孔处面神经主干3周,造成脱髓鞘,尔后沿原手术切口再次手术,分离面神经下的颞浅动脉,长度约1.0 cm,使动脉与面神经紧密接触。过1周后作电生理检查,即在面神经颞支处给予电刺激,在眼/口轮匝肌处记录AMR波,结果发现仅人工脱髓鞘+血管压迫组记录到AMR波,从而证实了血管压迫和面神经脱髓鞘是HFS发生的必备的两个因素。该实验方案的优点很明确,选用铬制肠线作为异种抗原刺激,人为造成周围面神经的脱髓鞘变,不至于影响神经传导速度,周围面神经脱髓鞘变后对机械性压迫更敏感,类似于面神经REZ,使异位神经兴奋性增高。随后采用颞浅动脉压迫面神经,使动物模型更接近于生理状态。该实验成功的创建了HFS动物模型,与临床病理拟合程度高,但是存在着样本量不大的问题,同时未能对压迫处血管予以直接的观察,不能不说是一个遗憾。

2.1.2 “中枢学说”Yamakami等^[24]创建动物模型来验证“点燃”假说,在面神经近中枢段每天给予1~10分钟的慢性电刺激,4周后在面神经颞支给予电刺激,在颊肌处收到了AMR波,但是所有的大鼠均未见到类似于HFS患者的不自主抽动。根据这些结果,推测是责任血管压迫处的面神经的刺激导致了面神经核团的高兴奋状态。该实验存在一个最大的问题就是采用物理电刺激,物理电能否有效的模拟生物电进而刺激面神经核团值得商榷,另外在面神经近中央段甚至面神经核团处直接施加刺激,这和临床拟合程度较差,毕竟,临床上面肌痉挛的责任血管好发于面神经出脑干处,属于面

神经外周段。另外, Sen 等^[25]在大鼠近面神经出脑干处连续 4 周给予每天 1 分钟的电刺激,也记录到类似于存在于 HFS 患者的 AMR 波图,通过测量神经传导速度指出跨突触传递的位置靠近于面神经出脑干处,极有可能是面神经核团,从而说明对面神经纤维进行电刺激能够引起核团的高兴奋状态,进而诱发 HFS。Moller 等^[26,27]也通过实验证实了“中枢学说”。

2.2 假说存在的问题

尽管上述实验都在一定程度上证实了假说机制,但是这两种假说都存在着各自的问题,不能完全解释 HFS 的临床症状,譬如:为什么发病多由眼轮匝肌开始?为什么在激动、紧张时加重,而平静、入睡时缓解?这显然不能用面神经周围段跨突触产生异常冲动之“短路假说”来够解释的!“点燃假说”能够解释一些“短路”假说无法解释的现象,如三叉神经可以通过面神经运动核而影响面肌运动,眼周围皮肤感受器多为兴奋性,故 HFS 常从眼轮匝肌开始。但是,如果“点燃”假说成立,那么 MVD 手术解除血管压迫后,面神经核团的高兴奋状态以及静止突触的激活不会立即改变,相应的 HFS 患者的症状不应该即刻消失;然而,多数颅神经治疗中心报道, MVD 术后 95% 以上的患者在麻醉苏醒后症状即刻完全消失^[3]。Park 等人也对此提出疑问^[9,10]:①为什么有些邻近神经的血管能够压迫神经,而有些不能;②为什么不是每个患者在成功行 MVD 后症状都能立刻解除;③为什么亚洲人比白种人的患病率高。

3 总结及展望

除上述两派主要学说外, Moller^[28]提出:神经系统可适应环境变化而作出功能和组织的改变,称做“神经可塑性”。当这种可塑性改变发生错误时即产生神经性疾病。虽然这种观点还非常抽象,但提示我们,可能还会有某些因素被我们忽视了,激励我们进一步解放思想去不断探索。笔者认为,既然神经-血管冲突之病因学说已被广泛认可,那么为什么我们不把视线转向血管呢?既然神经-血管接触能导致面神经的外膜损伤,那我们也可以合理的推导:血管外膜也可能存在破损。由解剖可知,血管壁外膜中有植物神经系统分布。这层植物神经纤维像张网一样罩在血管壁上,由植物神经末梢释放递质(主要有 NE, ATP 和 Ach)经突触(神经肌接头)作用于血管平滑肌,控制血管的收缩和舒张

(调节血管直径变化)。当血管外膜破损时,这些植物神经的递质就会溢出,弥散性扩散(volume transmission)至受损的面神经纤维外膜。临床上,当病人情绪激动的时候容易触发 HFS,而在睡眠中则不见抽搐发作。这完全能用交感兴奋,递质迅速释放来解释。同时,由于血管的扩张,也会加重对神经的压迫,使本来处于不稳定状态的面神经纤维膜发生电活动的变化。临床上绝大多数患者在 MVD(当责任血管被移开面神经)后其症状即刻消失,这一现象也说明其发病机制与神经-血管冲突点直接有关,而且来自血管方面的因素不容忽视。当然,这种假设还需通过实验证实。

参 考 文 献

- [1] Kim HR, Rhee DJ, Kong DS et al. Prognostic factors of hemifacial spasm after microvascular decompression. *J Korean Neurosurg Soc*, 2009, 45(6): 336-340.
- [2] Zhong J, Zhu J, Li ST et al. Microvascular decompressions in patients with coexistent hemifacial spasm and trigeminal neuralgia. *Neurosurgery*, 2011, 68(4): 916-920.
- [3] Zhong J, Li ST, Zhu J et al. Is entire nerve root decompression necessary for hemifacial spasm? *Int J Surg*, 2011, 9(3): 254-257.
- [4] Campos-Benitez M, Kaufmann AM. Neurovascular compression findings in hemifacial spasm. *J Neurosurg*, 2008, 109(3): 416-420.
- [5] Ridder DD, Moller A, Verlooy J et al. Is the root entry/exit zone important in Microvascular compression syndromes? *Neurosurgery*, 2002, 51(2): 427-434.
- [6] Hyun SJ, Kong DS, Park K. Microvascular decompression for treating hemifacial spasm: lessons learned from a prospective study of 1,174 operations. *Neurosurg Rev*, 2010, 33(3): 325-334.
- [7] Yaltho TC, Jankovic J. The many faces of hemifacial spasm: Differential diagnosis of unilateral facial spasms. *Mov Disord*, 2011, 26(9): 1582-1592.
- [8] Guan HX, Zhu J, Zhong J. Correlation between idiopathic hemifacial spasm and the MRI characteristics of the vertebral artery. *J Clin Neurosci*, 2011, 18(4): 528-530.
- [9] Park JS, Kong DS, Lee JA et al. Hemifacial spasm: neurovascular compressive patterns and surgical significance. *Acta Neurochir (Wien)*, 2008, 150(3): 235-241.
- [10] Han HY, Chen GQ, Zuo CH. Microsurgical treatment for 55 patients with hemifacial spasm due to cerebellopontine angle tumors. *Neurosurg Rev*, 2010, 33: 335-340.
- [11] Han IB, Chang JH, Chang JW et al. Unusual causes and presentations of hemifacial spasm. *Neurosurgery*, 2009, 65

(1): 130-137.

[12] Choi SK, Rhee BA, Park BJ et al. Hemifacial Spasm Caused by Fusiform Aneurysm at Vertebral Artery-Posterior Inferior Cerebellar Artery Junction. *J Korean Neurosurg Soc*, 2008, 44: 399-400.

[13] Valenca MM, Valenca LP, Lima MC. [Idiopathic facial paralysis (Bell's palsy): a study of 180 patients]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2001, 59(3-B): 733-739.

[14] Dawidowsky K, Branica S, Batelja L et al. Anatomical study of the facial nerve canal in comparison to the site of the lesion in Bell's palsy. *Coll Antropol*, 2011, 35(1): 61-65.

[15] Tiemstra JD, Khatkhate N. Bell's palsy: diagnosis and management. *Am Fam Physician*, 2007, 76(7): 997-1002.

[16] Miwa H, Mizuno Y, Kondo T. Familial hemifacial spasm: report of cases and review of literature. *J Neurol Sci*, 2002, 193(2): 97-102.

[17] Gardner WJ. Concerning the mechanism of trigeminal neuralgia and hemifacial spasm. *J Neurosurg*, 1962, 19: 947-958.

[18] Nielsen VK. Electrophysiology of the facial nerve in hemifacial spasm: ectopic/ephaptic excitation. *Muscle Nerve*, 1985, 8(7): 545-555.

[19] Kuroki A, Moller AR. Chronic vascular irritation of the facial nerve causes facial spasm in rats. *Neurol Res*, 1994, 16(4): 284-288.

[20] Kuroki A, Moller AR. Facial nerve demyelination and vascular compression are both needed to induce facial hyperactivity: a study in rats. *Acta Neurochir (Wien)*, 1994, 126: 149-157.

[21] Moller AR, Jannetta PJ. On the origin of synkinesis in hemifacial spasm: results of intracranial recordings. *J Neurosurg*, 1984, 61(3): 569-576.

[22] Ying TT, Li ST, Zhong J et al. The value of abnormal muscle response monitoring during microvascular decompression surgery for hemifacial spasm. *Int J Surg*, 2011, 9(4): 347-351.

[23] Valls-Sole J. Electrodiagnostic studies of the facial nerve in peripheral facial palsy and hemifacial spasm. *Muscle Nerve*, 2007, 36(1): 14-20.

[24] Yamakami I, Oka N, Higuchi Y. Hyperactivity of the facial nucleus produced by chronic electrical stimulation in rats. *J Clin Neurosci*, 2007, 14(5): 459-463.

[25] Sen CN, Møller AR. Signs of hemifacial spasm created by chronic periodic stimulation of the facial nerve in the rat. *Exp Neurol*, 1987, 98(2): 336-349.

[26] Moller AR, Sen CN. Recordings from the facial nucleus in the rat: signs of abnormal facial muscle response. *Exp Brain Res*, 1990, 81(1): 18-24.

[27] Saito S, Moller AR. Chronic electrical stimulation of the facial nerve causes signs of facial nucleus hyperactivity. *Neurol Res*, 1993, 15(4): 225-231.

[28] Moller AR. Neural Plasticity: For Good and Bad. *Progress of Theoretical Physics Supplement*, 2008, 173: 48-65.

甲基苯丙胺成瘾机制的研究进展

翁传波 综述 钱若兵,傅先明 审校

安徽医科大学附属省立医院神经外科,安徽 合肥 230001

摘要:随着新型毒品的泛滥,甲基苯丙胺滥用及成瘾已成为严重的公共卫生问题和社会问题。既往对于药物成瘾神经机制的研究主要集中于鸦片、吗啡、海洛因等传统毒品,而甲基苯丙胺等新型毒品的研究则相对缺乏。本文回顾近年来甲基苯丙胺成瘾的研究进展,从神经生物学和功能性神经影像学角度对甲基苯丙胺成瘾的神经机制进行了综述。

关键词:甲基苯丙胺;冰毒;药物成瘾;奖赏系统;功能性神经影像学;神经生物学

基金项目:国家自然科学基金(30670683, 30973084),安徽省自然科学基金(11040606M167,070413264X),安徽省卫生厅医学研究课题(09B137)。

收稿日期:2011-09-20; **修回日期:**2011-12-21

作者简介:翁传波(1988-),男,硕士研究生在读,主要从事功能性神经外科和脑功能成像的研究。

通讯作者:钱若兵(1972-),男,硕士,副教授,副主任医师,硕士研究生导师,主要从事功能性神经外科和脑功能成像的研究。