

口颌面疼痛的研究进展

易颖煜 朱亚琴

上海交通大学医学院附属第九人民医院口腔综合科,上海交通大学口腔医学院,国家口腔医学中心,国家口腔疾病临床医学研究中心,上海市口腔医学重点实验室,上海市口腔医学研究所,上海 200011

通信作者:朱亚琴,Email:zyq1590@163.com



朱亚琴

【摘要】 口颌面疼痛是口腔医生面临的最常见的症状,不仅有急性疼痛,如急性牙髓炎、急性牙周炎和口颌面术后疼痛等;还有慢性疼痛,如慢性牙周炎、慢性肌筋膜疼痛、颞下颌关节紊乱病(TMD)、灼口综合征(BMS)和口腔扁平苔藓(OLP)等。口颌面疼痛治疗的关键,既包括准确地诊断并对原发疾病

的控制和治疗,又包括对疼痛症状的对症治疗,长期慢性疼痛的患者还有心理治疗的需求。本文旨在通过概述口颌面疼痛的分类和定义,介绍不同疼痛类型的机制研究进展,总结不同类型口颌面疼痛的诊断和治疗方式,为临床医生诊断和治疗口颌面疼痛提供参考。

【关键词】 口颌面疼痛; 非牙源性疼痛; 牙源性疼痛

引用著录格式: 易颖煜,朱亚琴. 口颌面疼痛的研究进展[J/OL]. 中华口腔医学研究杂志(电子版), 2024,18(5):300-306.

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2024.05.003

Advance in orofacial pain research

Yi Yingyu, Zhu Yaqin

Department of General Dentistry, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine; College of Stomatology, Shanghai Jiao Tong University; National Center for Stomatology; National Clinical Research Center for Oral Diseases; Shanghai Key Laboratory of Stomatology; Shanghai Research Institute of Stomatology, Shanghai 200011, China

Corresponding author: Zhu Yaqin, Email: zyq1590@163.com

【Abstract】 Orofacial pain is the most common symptom that dentists are confronted with, including acute pain (pulpitis, acute periodontitis, post-surgery, etc.) and chronic diseases, such as periodontitis, muscle pain, temporomandibular joint disorders (TMD), burning mouth syndrome (BMS), oral lichen planus (OLP) and others. The success of therapy

depends on accurate diagnosis and treatment of the primary disease, symptomatic control of pain, and psychological treatment for those who suffer from long-term chronic pain. The aim of this article was to provide an overview of the classification and definition of orofacial pain, comprehensively introduce the mechanism research progress of different types of orofacial pain, summarize the diagnosis and interventional modality, and propose a reference for clinical process.

【Key words】 Orofacial pain; Nonodontogenic pain; Dental pain

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2024.05.003

口颌面疼痛是最严重的疼痛问题之一,许多患者找不到有效的治疗方法。既往研究报道,口腔及颌面部疼痛的患病率约为25%^[1],其病因可以是牙源性的,也可以是非牙源性的,其中非牙源性口颌面疼痛的诊断和治疗颇具挑战性。口颌面疼痛与口颌面重要的结构和功能相关,包括美学、言语、饮食和心理。国际口腔颌面部疼痛分类(International Classification on Orofacial Pain, ICOP)是第一个专门针对口颌面疼痛进行全面分类的系统,其根据国际头痛疾病分类(第三版)(ICHD-3)的标准,将口颌面疼痛分为:涵盖牙槽及相关解剖组织的疼痛、肌筋膜疼痛、颞下颌关节疼痛、由三叉神经损伤或疾病引起的口颌面疼痛、与原发性头痛相关的口颌面疼痛、特发性口颌面疼痛,以及精神疾病引起的口颌面疼痛(表1)^[2]。

一、国际口腔颌面部疼痛分类

1. 牙槽及相关解剖组织的疼痛:包括牙齿来源及口腔黏膜、唾液腺和颌骨来源的疼痛。牙源性疼痛包括牙髓来源、牙周组织来源和牙龈来源的疼痛。

2. 肌筋膜疼痛:仅为咬肌来源的疼痛称原发性疼痛,根据是否为急慢性、是否存在疼痛转移、发作频率进一步细分;而由包括炎症、感染、肌肉痉挛

表1 国际口腔颌面部疼痛分类(ICOP)^[2]

类型	定义
牙槽及相关解剖组织的疼痛	包括牙齿来源,以及口腔黏膜、唾液腺和颌骨来源的疼痛。
肌肉筋膜疼痛	仅为咬肌来源的疼痛称原发性疼痛;由包括炎症、感染、肌肉痉挛的功能紊乱引起的疼痛称继发性疼痛。
颞下颌关节疼痛	原发疼痛,不明原因的颞下颌关节疼痛,可以在安静时、关节活动时或触诊时引发;继发疼痛,由炎症、结构改变或损伤引起的疼痛。
颅脑神经损伤或疾病引起的口颌面疼痛	仅包括三叉神经与舌咽神经相关的口颌面疼痛。三叉神经痛根据其神经病理学情况分为经典性三叉神经痛、继发性三叉神经痛和特发性三叉神经痛;其他的三叉神经性疼痛,根据病因可进一步分类为带状疱疹性、带状疱疹后神经痛、创伤后三叉神经性痛、其他疾病和特发性神经痛。
与原发性头痛类似的口颌面疼痛	根据类似原发性头痛的表现可分为口颌面偏头痛、紧张型口颌面疼痛、自主性三叉神经性口颌面疼痛和神经血管性口颌面疼痛。
特发性口颌面疼痛	在单侧或双侧的,累积三叉神经1条或多条分支分布区域的,尚不能解释病因的疼痛。根据临床表现可以进一步分类为灼口综合征、持续性原发性口颌面疼痛和持续性原发性牙-牙槽骨痛。
与心理疾病相关的口颌面疼痛	以心理疾病为主,口颌面疼痛为伴发症状。

的功能紊乱引起的疼痛称继发性疼痛,可由病因细分为肌腱炎导致的疼痛、肌炎导致的疼痛和肌肉痉挛导致的疼痛。

3. 颞下颌关节疼痛:原发疼痛,是指不明原因的颞下颌关节疼痛,可以在安静时、关节活动时或触诊时引发;继发疼痛,是指由炎症、结构改变或损伤引起的疼痛。

4. 颅脑神经损伤或疾病引起的口颌面疼痛:仅包括三叉神经与舌咽神经相关的口颌面疼痛。三叉神经痛根据其神经病理学情况分为经典性三叉神经痛、继发性三叉神经痛和特发性三叉神经痛;其他的三叉神经性疼痛,根据病因可进一步分类为带状疱疹性、带状疱疹后神经痛、创伤后三叉神经性痛、其他疾病引起三叉神经痛和特发性神经痛。

5. 与原发性头痛类似的口颌面疼痛:有时候仅表现为牙疼,易于误诊。根据类似原发性头痛的表现可分为口颌面偏头痛、紧张型口颌面疼痛、自主性三叉神经性口颌面疼痛和神经血管性口颌面疼痛(neurovascular orofacial pain, NVOP)。NVOP与牙髓炎导致的疼痛十分类似,其主要区别在于神经血管性口颌面疼痛常伴有其他系统性表现。而NOVP与创伤后三叉神经痛的区别在于NVOP可以被抗偏头痛药物所缓解。对于这一类疼痛的成因,目前的假说是牙髓周围牙本质的神经源性炎症。

6. 特发性口颌面疼痛:在单侧或双侧的,累及三叉神经1条或多条分支分布区域,尚不能解释病因的疼痛。根据临床表现可以进一步分为灼口综合征、持续性原发性口颌面疼痛,以及持续性原发性牙-牙槽骨痛。灼口综合征、持续性原发性口颌面

疼痛和持续性的单侧口颌面疼痛不难鉴别,但持续性原发性牙-牙槽骨痛与炎症性的牙痛、创伤后三叉神经痛的临床表现类似,其差异在于前者常伴发精神症状和其他部位共病的慢性持续性疼痛。特发性口颌面疼痛的发生机制和病因尚不清楚。有研究认为神经病变参与了疾病过程,但未能有效证明。

7. 与心理疾病相关的口颌面疼痛:这类患者通常以心理疾病为主,伴有口颌面疼痛症状。该类患者要与口颌面疼痛引起的精神类疾病相区别,发病机制尚不明确。

二、口颌面疼痛的机制研究

1. 动物模型:动物模型的研究是用来模拟临床不同疼痛类型,建立基础科学和临床工作之间的关系,从而阐明不同疼痛类型的潜在机制。在探索疼痛的分子机制时,由于很难从人体获取样本,因此需建立相应的动物疼痛模型。常用到的动物包括大鼠、小鼠、犬和兔等,其中啮齿类动物模型应用广泛。动物模型的优势在于容易获得、不昂贵和易于操作,有利于获得大量可重复性和统计上有意义的结果。口颌面动物疼痛模型,以疼痛周期分为急性疼痛模型和慢性疼痛模型;以疼痛的发病机制分为炎症性疼痛模型、神经病理性疼痛模型、癌性疼痛模型和术后放射痛模型;以疼痛发病部位分为牙源性疼痛模型、关节炎(关节)痛模型和肌肉痛模型等。以下介绍常用的疼痛动物模型。

(1)急性疼痛模型:急性牙源性疼痛是口颌面急性疼痛的最常见原因,病因涉及微生物因素、化学因素和物理因素。它由三叉神经的上颌支和下颌支传递,以深部、局限性和可检测到的躯体疼痛

为特征,有多种疾病可引起牙源性口颌面疼痛。

经典牙源性疼痛模型以啮齿类动物的急性牙髓炎疼痛模型为主,建立的方法分为两种^[3]:一种方式是通过物理手段暴露动物牙髓腔,如利用低速球钻在小鼠的上颌第一磨牙制备 I 类龋洞,而后用牙科扩大针加压穿刺,直接暴露牙髓与口腔环境,该模型可以模拟临床上牙冠折并暴露牙髓的情况。He 等^[4]发现,牙髓炎症和坏死伴随着促炎因子的表达显著升高。也有在无牙髓暴露的小鼠磨牙中,通过在牙本质腔中加入脂多糖,然后封闭牙髓,建立牙髓炎模型。该模型的优点是侵入性小,不对牙髓造成直接的机械损伤,防止牙髓受到口腔细菌的污染。另外一种方式是构建基因缺陷动物模型,在这种模型中,促炎因子过表达,以复制牙髓炎特征。因此, Hall 等^[5]构造了牙髓中肿瘤坏死因子 α (TNF- α)过表达的小鼠模型,以研究牙髓的急性炎性疼痛,小鼠牙髓表现为血管增大、细胞浸润和三叉神经节内炎性细胞因子表达增加。对咬合持续时间的评估结果表明, TNF- α 的过表达与牙源性炎症疼痛密切相关。

在动物体内建立的急性牙髓炎模型,不仅可以研究血管化和神经支配的牙髓组织中的炎症反应,还可以分析牙齿外触发疼痛的机制,体内免疫反应的激活,如炎症标志物 Toll 样受体 4(toll-like receptor 4, TLR4)、核转录因子 κ B(nuclear transcription factor-kappa B, NF- κ B)、白细胞介素(IL)-1 β 和 IL-8 的表达改变。

(2)炎症性疼痛模型:对于不局限于牙齿的炎性疼痛模型,除牙髓炎疼痛模型外,还能够通过在口腔颌面部的皮下、关节内注射刺激物如辣椒素、0.4% 甲醛溶液和完全弗氏佐剂(complete freund's adjuvant, CFA)的方式引发炎症反应。这些刺激物可以引起中性粒细胞参与的急性炎性反应或巨噬细胞参与的慢性炎性反应。皮下注射、肌肉注射和关节注射辣椒素通过激活含瞬时受体电位香草素受体 1(transient receptor potential vanilloid, TRPV1)的痛觉感受器引起局部神经源性炎症,并引起疼痛^[6]。爪、肌肉、关节注射 0.4% 甲醛溶液首先引起急性炎症反应,并在约 2 周时间内转化为慢性炎症反应。0.4% 甲醛溶液的注射会引起注射局部的原发性痛觉过敏及周边区域的继发性痛觉过敏^[7]。此种炎性疼痛在模拟如肌筋膜炎、肌炎的组织损伤方面较为有效。爪、肌肉、关节和尾部注射 CFA 能够引起更为慢性的炎症反应,常被用于模拟风湿性疾病、慢

性肌筋膜炎和关节炎等慢性炎性疼痛建模^[8]。炎性疼痛模型的行为学指标包括疼痛阈值改变、自发疼痛行为改变,以及摄食、饮水和活动行为减少等。

(3)神经病理性疼痛模型:神经病理性疼痛由外周或中枢躯体感觉系统的损伤或疾病引起,一般继发于神经系统的损伤如血管压迫、局部缺血、代谢紊乱和毒素影响等。口颌面疼痛的神经病理性模型,主要是三叉神经神经病理性疼痛模型,属于外周神经痛造模,包括直接神经损伤模型和间接损伤模型。直接神经损伤模型包括:结扎或切断部分三叉神经,如慢性缩窄性损伤(chronic constrictive injury, CCI)^[9]或结扎三叉神经远端分支;三叉神经卵圆孔压迫模型(foramen lacerum impingement of trigeminal nerve root, FLIT)^[10]。间接损伤模型是指在三叉神经节或分叉周围注射炎性刺激物如酵母多糖和 CFA,同时引起三叉神经炎性和病理性疼痛^[11]。对于模型的评估同样可以应用行为学指标评估,但外周神经模型的问题在于可能引起非痛觉的其他身体感觉改变(如麻木、感觉丧失),并引起类似阳性症状的自发行为变化。这在人体实验中可以通过实施定量感觉测试(quantitative sensory testing, QST)得到解决,但在动物模型中无法得到应用。

神经病理性疼痛模型还包括糖尿病神经痛模型和中枢神经疼痛模型。其中糖尿病疼痛模型可直接使用糖尿病小鼠模型,如胰岛素缺乏的 BioBreeding (BB)鼠模型和 Non-Obese Diabetic(NOD)鼠模型^[12]。最常应用于糖尿病疼痛研究的模型是链脲佐菌素诱导的糖尿病神经疾病模型。链脲佐菌素通过破坏胰岛 B 细胞引起高血糖,进而导致慢性的温觉、化学感觉过敏。值得注意的是,有研究认为链脲佐菌素也可引起神经系统病理性改变^[13],但也有研究证明链脲佐菌素只有在高血糖状态下才能引起神经性病理性疼痛^[12]。中枢神经病理性疼痛有皮层或丘脑疼痛模型:如通过向丘脑的体感皮层或核内微量注射兴奋性毒性药物如苦豆毒素或红藻氨^[14];也有将 IV 型胶原酶直接微量注射到丘脑以模拟出血性中风^[15];脊髓损伤疼痛模型有挫伤、手术损伤、激光照射模拟局部缺血,以及神经递质诱导的兴奋性毒性可以直接损伤脊髓^[16]。

(4)癌性疼痛模型:口颌面癌性疼痛模型以口腔癌为主,包括肿瘤直接导致的疼痛(压迫性疼痛等)和放化疗相关的疼痛。第一类模型采用移植肿瘤动物模型,是将肿瘤细胞直接移植到实验动物的

口颌面目标区域以模拟肿瘤引起的疼痛^[17];第二类模型多采用化学致癌剂诱导,如利用长春新碱、紫杉醇等化疗药物模拟化疗导致的疼痛。随着转基因技术发展,遗传工程癌性病模型应用也越来越多。

常用的口腔癌模型为化学诱导舌癌模型:重复涂擦或饮水4-硝基喹啉-1-氧化物(4-nitroquinoline-1-oxide, 4NQO)诱发大鼠舌鳞状细胞癌。该模型特点在于能够可控地实现癌前病变的研究,广泛应用于舌癌分子学的研究和化学预防药物的研究。

(5) 关节痛模型:口颌面关节痛模型以颞下颌关节为主,分为关节炎模型和关节手术疼痛模型。关节炎疼痛模型的建立与口颌面炎性疼痛模型类似,通过关节腔内注射或全身注射刺激物如辣椒素、0.4%甲醛溶液、CFA,从而引起关节内的痛觉过敏、炎症介质高表达和炎症细胞浸润。关节手术造模则是通过人工制造关节损伤,特别是软骨损伤,如颞下颌关节关节盘切除^[18],引起关节炎与疼痛,这与骨关节炎的软骨损伤较为类似。此外,也有通过注射Ⅱ胶原抗体(collagen type Ⅱ antibody)^[19]或K/BxN转基因小鼠血清^[20],建立类风湿关节炎模型。

(6) 肌肉痛:在口颌面肌肉中注射外源性刺激性物质如辣椒素、CFA等来模拟炎性疼痛,也有通过长期注射0.9%氯化钠溶液、偶尔电击和冷水刺激等模拟非炎性疼痛。

2. 分子机制的研究:众所周知,痛觉是一个复杂的过程,涉及中枢和外周神经系统之间的双向交流。神经冲动起源于口腔颌面部,并沿着不同颅脑神经的痛觉传入通路传导:如三叉神经的3个分支(眼支、上颌支和下颌支)、面神经、舌咽神经和迷走神经。其中三叉神经是口颌面最重要的神经,由于其解剖位置和高敏感性,三叉神经相关的疼痛机制研究最广泛。

(1) 急性牙髓炎:在急性牙髓炎模型中,Byers等^[21]发现,含有降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)的感觉神经纤维数量增加,表明小直径感觉神经元在急性牙髓炎中发挥着作用。在另一项研究中,Li等^[22]发现大鼠磨牙牙髓暴露在口腔环境后,会导致牙髓的急性炎症和坏死,并在样本中发现了,TLR4、NF- κ B和TNF的表达升高。这些因子已被证明可赋予牙髓免疫活性,参与牙髓炎的异常基因表达主要集中在7种信号通路:NOD样受体(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors, NLR)、TLR、NF- κ B、TNF、细胞黏附分子、趋化因子及细胞因子-细胞因子受体相互作用通

路。目前,在急性牙髓炎疼痛的研究中,这些炎性分子参与神经免疫通路传导的研究受到了越来越多的重视。

(2) 炎症性疼痛:虽然引起疼痛的方式不尽相同,炎症性疼痛模型的机制是相互关联的。目前的研究主要认为炎症性疼痛是TRPA1、TRPV1通道开放引起的神经膜电位改变,以及与二者相关的上下游信号传导分子。

在0.4%甲醛溶液引起的炎症模型中疼痛反应分为两个阶段。一阶段主要是初级传入感觉神经元直接激活;二阶段中则有传入神经信号增加与脊髓背角敏感性提高共同发挥作用。0.4%甲醛溶液直接作用于TRPA1通道,TRPA1作为阳离子通道,可引起大量钙离子内流入细胞。辣椒素主要作用于TRPV1。TRPV1首先于1997年在小鼠背角神经节细胞(ganglion cell)克隆得到,属于瞬时受体电位家族(transient receptor potential, TRP)。目前,TRPV1被发现存在于三叉神经细胞与背根神经(dorsal root ganglion, DRG)细胞中。在炎性疼痛模型中TRPV1被辣椒素、树脂毒素(resiniferatoxin, RTX)激活后,产生内流阳离子流,引起膜去极化。有报道称这种钙离子内流是TRPV1与一种钙激活氯离子通道(ionic channel)相互作用相关。另外,辣椒素还参与一些TRPV1无关的受体相互作用。在中、低浓度范围内,辣椒素可直接调节电压门控钠离子、钾离子通道。这主要通过辣椒素与通道的直接结合、生物膜生物物理性质改变达到。有趣的是,高浓度的辣椒素作用会导致由表达TRPV1的传入末梢消融介导的细胞长期极化,导致持续数月的持久镇痛^[23]。

(3) 神经病理性疼痛:在周围神经疼痛中,伤害性感受由三叉神经的感觉神经元传递至次级感觉神经元。许多分子和通路已被指为神经性疼痛的潜在生物标志物或调节因子,包括嘌呤能受体(purinergic recepto, P2X)家族、TRP通道、电压门控钠离子通道(voltage-gated sodium channel, VGSC;也称NaV)和电压门控钙离子通道(voltage-gated calcium channel, CaV)^[24]。首先接受刺激源刺激的是外周神经上的离子通道是TRP家族、酸敏感离子通道(acid-sensing ion channel, ASIC)、P2X通道。NaV通道在神经性疼痛中的作用一般体现在辅助CaV通道开放引起的去极化,提高伤害感受器的敏感性。有研究观察到CCI模型中NaV1.6的过量表达,类似地也有观察到NaV1.8在神经瘤中的过表达^[25]。

这种钠离子通道的膜上过表达显著降低了感受器阈值,在相应疼痛中起到了重要作用。超极化激活的环核苷酸门控(cyclic nucleotide-gated, CNG)通道也参与到了神经病理性疼痛中,在相关模型中可以观察到已知的4种HCN在外周神经组织的过表达,也能看到HCN在一些中枢神经病变中的新的研究进展。

在炎性疼痛中提到的TRP家族也参与到了神经病理性疼痛中。有研究表明,TRPV1、TRPA1敲除的小鼠表现出了更高的神经病理疼痛敏感性^[26],但并没有直接的证据表明TRP家族的成员与神经病理性疼痛有直接相关。

(4)癌性疼痛:在口腔鳞状细胞癌中,患者在癌症微环境中表现出高水平的内皮素1(endothelin-1, ET-1),这已被证明与机械刺激响应的疼痛相关^[27]。在口腔癌患者和口腔鳞状细胞癌细胞培养中,神经生长因子(nerve growth factor, NGF)表达水平均显著升高。其他研究已将蛋白激酶受体2(protein kinase receptor 2, PAR2)与癌性疼痛联系起来^[28]。人口腔鳞状细胞癌的细胞上清液含有蛋白酶,可激活和敏化表达PAR2的感觉神经元,引起持久强烈的疼痛。虽然,PAR2敲除小鼠暴露在口腔鳞状细胞癌细胞上清液后并不会表现出疼痛行为,但是口腔癌患者出现机械性异常疼痛,可能是由于肿瘤微环境中恶性和非恶性细胞不断产生丝氨酸蛋白酶的原因。此外,激活PAR2使表达TRPV1和(或)TRPV4受体的痛觉传入神经敏感度增加,分别引起机械性异常疼痛和热痛觉过敏^[29]。另外,化疗引起的癌性疼痛主要是化疗药物造成的神经损伤^[30]。

(5)颞下颌关节痛:关节内发生的变化是由于炎症和炎症反应引起的。如果将骨和软骨分解产物引入滑液会加重炎症,这些产物会被滑膜中的细胞吞噬,导致慢性低度炎症,使滑膜变厚。在骨关节炎的早期阶段可能不存在滑膜炎;然而,随着关节疾病的进展,通常存在一定程度的滑膜炎。一旦形成轻度滑膜炎,滑膜就会释放软骨降解酶如基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)和细胞因子(包括IL-1、IL-6和TNF- α),这些物质通过滑液扩散,导致关节软骨进一步降解。IL-1和TNF- α 刺激软骨细胞产生更多的降解酶,该过程继续恶性循环。在骨关节炎中,一氧化氮(nitric oxide, NO)在软骨中的含量高于正常软骨,疾病过程中软骨细胞被细胞因子激活后表达NO,通过降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM)促进IL-1诱导软骨降

解^[31]。但是,关节软骨的破坏和疼痛之间的关系研究较少,需要进一步地解释关节破坏与神经间的关系。

在类风湿性关节炎和其他自身免疫性疾病中,关节被免疫系统破坏。TNF- α 和IL-1 β 通过介导引起炎症和关节破坏的细胞因子在类风湿性关节炎中发挥重要作用。类风湿性关节炎患者关节液中的TNF- α 、IL-1 β 和P物质升高。这些炎症介质在骨关节炎患者的关节液中也会升高,尽管程度要小得多。除了机械因素外,生长因子和细胞因子(如TGF- β 1、IL-1 α 、IL-1 β 和TNF- α)也可能参与骨赘的形成和生长,因为这些分子可以诱导间充质细胞的生长和分化。IL-1受体的抑制会减少滑膜和软骨中MMP-1和MMP-3的产生,这些酶参与了结缔组织分解。炎症因子的释放和骨的破坏,使感觉神经细胞的兴奋性增强,加重并表现了疼痛^[32]。

(6)口颌面肌肉痛:口颌面肌肉痛与上述炎性疼痛的机制类似。而非炎性肌肉痛通过ATP、氢离子激活痛觉感受器,引起中枢敏化形成,是口颌面肌肉慢性痛的主要原因。其中,ATP主要结合受体P2X3,氢离子主要结合受体TRPV1。这两个蛋白都是神经末梢细胞膜离子通道相关蛋白,可介导冲动形成。

三、诊断

口颌面疼痛的评估、诊断和治疗往往是一个复杂、多因素和多学科的过程,详细的疼痛病史,结合临床检查,对于准确诊断治疗口颌面疼痛是必不可少的。以ICOP标准划分疼痛分类,细分为5级^[33-34]。一般口腔医师只需做出精确到第3级诊断(如三叉神经痛),而疼痛专科医师或研究员可以根据需要细分到第4级或第5级(如伴有持续疼痛的经典三叉神经痛)。

四、治疗

口颌面疼痛的治疗是口腔临床中最重要的一部分,不仅因为口颌面疼痛与患者的生活质量密切相关,而且由于组织损伤或炎症导致的病理性疼痛往往很难处理,甚至长期慢性疼痛影响患者的身心健康,并发焦虑抑郁等心理疾病。根据分类,对于不同的疼痛类型,治疗方法如下。

1. 牙槽及相关解剖组织的疼痛:以牙髓治疗和牙周治疗为主,在治疗原发病的同时可以给予抗疼痛的对症治疗。牙髓疼痛的治疗最有效的方法是根管治疗,同时可给予镇痛的药物,如非甾体类抗炎药、阿片类药物等。目前,对于牙髓治疗的研究方向包括牙髓再生治疗,包括干细胞、生物材料、外

泌体和物理刺激等,和作用于热敏瞬时受体电位阳离子通道的药物开发。牙周治疗主要是牙周洁治、活动性牙周炎组织切除和长期随访,也可分为手术治疗及非手术治疗。

2. 肌肉筋膜疼痛:主要包括康复理疗和药物治疗^[35]。康复理疗包括体外冲击波治疗、热疗、光疗、磁疗、拉伸推拿和运动机能贴布(kinesiology tape)等。药物治疗包括非甾体抗炎药、抗抑郁抗焦虑药物、离子通道调节剂(包括钠通道阻滞药、钙通道阻滞药)和阿片类药物。

3. 颞下颌关节疼痛:包括保守治疗与手术治疗^[36]。保守治疗主要是颞下颌关节使用习惯的改善及疼痛的对症治疗,包括非甾体抗炎药、阿片类药物等镇痛药物的使用和针灸等中医疗法的使用。手术治疗一般针对严重的颞下颌关节畸形和骨质改变患者。

4. 三叉神经损伤或疾病引起的口颌面疼痛:也可分为药物治疗与手术治疗^[37]。卡马西平和奥卡西平是首选药物。拉莫三嗪、加巴喷丁、普瑞巴林、A型肉毒杆菌毒素和巴氯芬可以单独使用或作为附加治疗。如果疼痛控制不佳或药物治疗耐受性较差,则应考虑手术治疗。三叉神经微血管减压是三叉神经血管压迫患者的一线手术,而如果磁共振成像(MRI)没有显示任何神经血管接触,或者患者无法耐受微血管减压或不想冒险,则可以提供神经消融手术治疗。

5. 与原发头痛相关的口颌面疼痛、特发性口颌面疼痛以药物治疗为主:低剂量阿米替林、普萘洛尔和抗惊厥治疗^[38]。

6. 精神疾病引起的口颌面疼痛:以精神治疗为主。

7. 全身疾病导致的牙痛:治疗策略以系统疾病治疗为主。比如心源性牙痛,临床表现为左侧牙齿和颌骨的疼痛,其治疗原则应结合全身的病史和检查,与原发为口颌面的其他类型牙痛鉴别诊断;在明确诊断后,须首先与心内科医师会诊,解决原发性心脏问题。

五、总结

不论临床诊断治疗,还是基础研究中,都需要一个完善的系统分类来定义疾病。口颌面疼痛因其病因的复杂性和表现形式的多样性,往往需要口腔科医师和疼痛科、心理科等其他临床专业医师之间的合作并系统诊断治疗。ICOP正是通过基于ICD系统,来明确规范口颌面的细分分类。希望通过一个细致明确的标准,为以后口颌面疼痛的治疗提供理论基础。

另外,虽然近几年来口颌面疼痛的基础研究越来越多,但是从口颌面疼痛的动物模型到致病机制研究,从表型到细胞分子机制研究,从神经科学到分子生物学,对于口颌面疼痛的全面系统的综述回顾非常少。本文的目的既是为临床研究提供理论基础,也是为了给后续更深入的基础研究提供框架和思路。

利益冲突 所有作者均不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Ananthan S, Benoliel R. Chronic orofacial pain [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2020, 127 (4): 575-588. DOI: 10.1007/s00702-020-02157-3.
- [2] International Headache Society. International classification of orofacial pain, 1st edition (ICOP) [J]. *Cephalalgia*, 2020, 40 (2):129-221. DOI:10.1177/0333102419893823.
- [3] Aubeux D, Renard E, Pérez F, et al. Review of animal models to study pulp inflammation [J]. *Front Dent Med*, 2021, 2:673552. DOI:10.3389/fdmed.2021.673552.
- [4] He Y, Gan Y, Lu J, et al. Pulpal tissue inflammatory reactions after experimental pulpal exposure in mice [J]. *J Endod*, 2017, 43(1):90-95. DOI:10.1016/j.joen.2016.09.003.
- [5] Hall BE, Zhang L, Sun ZJ, et al. Conditional TNF- α overexpression in the tooth and alveolar bone results in painful pulpitis and osteitis [J]. *J Dent Res*, 2016, 95 (2): 188-195. DOI:10.1177/0022034515612022.
- [6] Luo Y, Suttle A, Zhang Q, et al. Transient receptor potential (TRP) ion channels in orofacial pain [J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(6):2836-2850. DOI:10.1007/s12035-021-02284-2.
- [7] Solon IG, Santos WS, Jesus AA, et al. Non-invasive evaluation of vascular permeability in formalin-induced orofacial pain model using infrared thermography [J]. *J Therm Biol*, 2024, 119: 103782. DOI:10.1016/j.jtherbio.2023.103782.
- [8] Zhang G, Wang L, Wang J, et al. RNA sequencing of the thalamus and rostral ventral medulla in rats with chronic orofacial pain [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2024, 131 (7): 739-753. DOI:10.1007/s00702-024-02780-4.
- [9] Donertas-Ayaz B, Brice-Tutt AC, Malphurs WL, et al. Assessment of nerve injury-induced mechanical hypersensitivity in rats using an orofacial operant pain assay [J]. *J Vis Exp*, 2022, 185: e64221. DOI:10.3791/64221.
- [10] Ding W, Fischer L, Chen Q, et al. Highly synchronized cortical circuit dynamics mediate spontaneous pain in mice [J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(5):e166408. DOI:10.1172/JCI166408.
- [11] de Souza KBR, de Almeida Guerra LR, da Silva Guerreiro ML, et al. Nociceptive and histomorphometric evaluation of the effects of ozone therapy on the rat masseter muscle in a carrageenan model of myofascial pain [J]. *Arch Oral Biol*, 2024, 160: 105893. DOI:10.1016/j.archoralbio.2024.105893.
- [12] Sato A, Yasukochi S, Iwanaka N, et al. Dosing time-dependent

- difference in the suppressive effect of empagliflozin on the development of mechanical pain hypersensitivity in diabetic mice [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2024, 390 (2) : 177 - 185. DOI: 10.1124/jpet.123.001856.
- [13] Li S, Zheng Y, Kang Y, et al. Electroacupuncture alleviates streptozotocin-induced diabetic neuropathic pain via suppressing phosphorylated CaMK II α in rats [J]. *Neuroreport*, 2024, 35 (4):258-268. DOI:10.1097/WNR.0000000000002000.
- [14] Romero-Reyes M, Arman S, Teruel A, et al. Pharmacological management of orofacial pain [J]. *Drugs*, 2023, 83 (14) : 1269-1292. DOI:10.1007/s40265-023-01927-z.
- [15] Kaur T, Huang AC, Shyu BC. Modulation of melatonin in pain behaviors associated with oxidative stress and neuroinflammation responses in an animal model of central post-stroke pain [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6):5413. DOI:10.3390/ijms24065413.
- [16] Ahmed AK, Zhuo J, Gullapalli RP, et al. Focused ultrasound central lateral thalamotomy for the treatment of refractory neuropathic pain: Phase I trial [J]. *Neurosurgery*, 2024, 94 (4):690-699. DOI:10.1227/neu.0000000000002752.
- [17] Mardelle U, Bretaud N, Daher C, et al. From pain to tumor immunity: Influence of peripheral sensory neurons in cancer [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1335387. DOI:10.3389/fimmu.2024.1335387.
- [18] Rotpenian N, Tapechum S, Vattarakorn A, et al. Evolution of mirror - image pain in temporomandibular joint osteoarthritis mouse model [J]. *J Appl Oral Sci*, 2021, 29: e20200575. DOI: 10.1590/1678-7757-2020-0575.
- [19] Su J, Krock E, Barde S, et al. Pain-like behavior in the collagen antibody-induced arthritis model is regulated by lysophosphatidic acid and activation of satellite glia cells [J]. *Brain Behav Immun*, 2022, 101:214-230. DOI:10.1016/j.bbi.2022.01.003.
- [20] Weissmann T, Rückert M, Zhou JG, et al. Low-dose radiotherapy leads to a systemic anti-inflammatory shift in the pre-clinical K/BxN serum transfer model and reduces osteoarthritic pain in patients [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 777792. DOI: 10.3389/fimmu.2021.777792.
- [21] Byers MR, Taylor PE. Effect of sensory denervation on the response of rat molar pulp to exposure injury [J]. *J Dent Res*, 1993, 72(3):613-618. DOI:10.1177/00220345930720031001.
- [22] Li JG, Lin JJ, Wang ZL, et al. Melatonin attenuates inflammation of acute pulpitis subjected to dental pulp injury [J]. *Am J Transl Res*, 2015, 7(1):66-78.
- [23] Arora V, Campbell JN, Chung MK. Fight fire with fire: Neurobiology of capsaicin-induced analgesia for chronic pain [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 220: 107743. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107743.
- [24] Yeh TY, Luo IW, Hsieh YL, et al. Peripheral neuropathic pain: From experimental models to potential therapeutic targets in dorsal root ganglion neurons [J]. *Cells*, 2020, 9(12):2725. DOI: 10.3390/cells9122725.
- [25] Chen L, Huang J, Zhao P, et al. Conditional knockout of Nav1.6 in adult mice ameliorates neuropathic pain [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):3845. DOI:10.1038/s41598-018-22216-w.
- [26] Xu S, Wang Y. Transient receptor potential channels: Multiple modulators of peripheral neuropathic pain in several rodent models [J]. *Neurochem Res*, 2024, 49 (4) : 872 - 886. DOI: 10.1007/s11064-023-04087-4.
- [27] Haroun R, Wood JN, Sikandar S. Mechanisms of cancer pain [J]. *Front Pain Res (Lausanne)*, 2022, 3: 1030899. DOI: 10.3389/fpain.2022.1030899.
- [28] Wang H, She X, Xu Q, et al. Linagliptin's impact on lymphatic barrier and lymphangiogenesis in oral cancer with high glucose [J]. *Oral Dis*, 2024. DOI:10.1111/odi.14893.
- [29] Gonzales CB, de La Chapa JJ, Patwardhan AM, et al. Oral cancer pain includes thermal allodynia that may be attenuated by chronic alcohol consumption [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(4):518. DOI:10.3390/ph16040518.
- [30] Li CP, Gau SY, Chen CC, et al. Honey in alleviating severe oral mucositis among head and neck cancer patients undergoing radiation therapy [J]. *In Vivo*, 2024, 38(3) : 1397-1404. DOI: 10.21873/invivo.13581.
- [31] Santonocito S, Donzella M, Venezia P, et al. Orofacial pain management: An overview of the potential benefits of palmitoylethanolamide and other natural agents [J]. *Pharmaceuticals*, 2023, 15(4) : 1193. DOI: 10.3390/pharmaceuticals 15041193.
- [32] Halbig JM, Jönsson B, Gil EG, et al. Oral health-related quality of life, impaired physical health and orofacial pain in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis: A prospective multicenter cohort study [J]. *BMC Oral Health*, 2023, 23(1) : 895. DOI:10.1186/s12903-023-03510-0.
- [33] Pigg M, Nixdorf DR, Law AS, et al. New international classification of orofacial pain: What is in it for endodontists? [J]. *J Endod*, 2021, 47(3) : 345-357. DOI: 10.1016/j.joen.2020.12.002.
- [34] 曹焯, 刘木清, 雷杰, 等. 口颌面疼痛国际分类与诊断标准(第一版)(二)[J]. *中国口腔医学继续教育杂志*, 2022, 25(4):236-246.
- [35] Cao QW, Peng BG, Wang L, et al. Expert consensus on the diagnosis and treatment of myofascial pain syndrome [J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9 (9) : 2077 - 2089. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i9.2077.
- [36] Garstka AA, Kozowska L, Kijak K, et al. Accurate diagnosis and treatment of painful temporomandibular disorders: A literature review supplemented by own clinical experience [J]. *Pain Res Manag*, 2023:1002235. DOI:10.1155/2023/1002235.
- [37] Lambrou G, Zakrzewska J, Matharu M. Trigeminal neuralgia: A practical guide [J]. *Pract Neurol*, 2021, 21 (5) : 392-402. DOI: 10.1136/practneurol-2020-002782.
- [38] Sharav Y, Haviv Y, Benoliel R. Orofacial migraine or neurovascular orofacial pain from pathogenesis to treatment [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3) : 2456. DOI: 10.3390/ijms24032456.

(收稿日期:2024-05-27)

(本文编辑:王嫚)