❖综述

Progresses of ultrasound in diagnosis and treatment of peripheral nerve injuries

CHANG Jingjian, NI Xuejun*

(Department of Ultrasound, Affiliated Hospital to Nantong University, Nantong 226001, China)

[**Abstract**] Diagnosis of peripheral nerve injuries in the past relied on motor and sensory function examination, electrophysiology and MRI. High-frequency ultrasound as a real-time, dynamic, intuitive, non-invasive and repeatable method in diagnosis of peripheral nerve injuries has its own characteristics, which are helpful to finding nerve injury and judging the type of damage to provide important information of the nerve injuries for preoperative evaluation and postoperative follow-up. Low intensity ultrasound (LIUS) can promote the proliferation of Schwann cell and the regeneration of injured peripheral nerve in rats. LIUS in treatment of nerve injury is still in the experimental stage, and there are many problems to be settled. Nevertheless, clinical application of low-intensity ultrasound is worthy of expectation in future.

[**Key words**] Peripheral nerve injury; Ultrasonography; Regeneration and repair; Diagnosis; Treatment

DOI: 10.13929/j.1003-3289.201704042

超声在周围神经损伤诊断和治疗中的应用进展

常景建　综述，倪雪君*　审校

（南通大学附属医院超声科，江苏 南通　226001）

[**摘　要**] 既往诊断外周神经损伤主要依赖运动感觉功能检查、电生理及 MR 检查。高频超声诊断外周神经损伤具有实时、动态、直观、无创、可重复性强等优点，有利于发现损伤部位及判断损伤类型，为术前评估和术后随访等提供重要信息。低强度超声（LIUS）能促进施万细胞增殖及大鼠损伤神经再生。虽然 LIUS 治疗外周神经损伤仍然处于实验阶段并存在许多问题有待解决，但其未来广阔的临床应用空间仍值得期待。

[**关键词**] 外周神经损伤；超声检查；再生和修复；诊断；治疗

[**中图分类号**] R745；R445.1　[**文献标识码**] A　[**文章编号**] 1003-3289(2017)11-1720-04

近年来，交通事故及外伤等原因造成周围神经损伤的发生率明显上升[1]。既往外周神经损伤的诊断长期依赖于对患者运动感觉功能、电生理及 MR 检查。超声具有实时动态影像、无创、可一次对多个关节检查等优点，且探头频率不断提高，高频超声在周围神经损伤诊断中的应用逐渐被临床认可。外周神经损伤后的修复逐渐成为社会关注点，目前的治疗方法主要有自体神经再植、物理疗法、组织工程学等，而低强度超声（low intensity ultrasound，LIUS）作为一种无创便捷的治疗方法逐渐被应用。本文对超声在周围神经损伤诊断及治疗中的应用进展做一综述。

1　超声在外周神经损伤诊断中的应用

外周神经损伤在手术中分分为离断性神经损害和连续性尚保持的损害[2]。伴有广泛的挫伤/牵扯或污染的离断性神经损害需 3～4 周明确神经受损范围后再做二期处理；而连续性尚保持的外周神经损伤的严重程度常难以明确，需观察 3 个月后无明显改善再做二期手术，但此时可能错过最佳手术时机。电生理检查虽然能够鉴别神经损伤的部位、程度，从而间接判断神经损伤或神经吻合术后恢复情况，但不能进行病因学诊断，且对早期神经振荡、轴索断裂等损伤无法做出鉴别诊断[3]。MRI 可了解周围神经损害的部位、性

[**第一作者**] 常景建（1988—），男，江苏沛县人，在读硕士，医师。研究方向：神经肌骨疾病的超声诊断。E-mail：c-jian2008@hotmail.com

[**通信作者**] 倪雪君，南通大学附属医院超声科，226001。E-mail：lily0138@163.com

[**收稿日期**] 2017-04-10　[**修回日期**] 2017-07-30

质,但由于周围神经细小,行程复杂,且神经与周围组织的对比度差,故 MR 显示外周神经仍有一定困难[4]。超声可实时观察神经的结构及全长,且有无创、禁忌证少、可重复性强等优点。

1.1 正常外周神经的超声表现 短轴观:神经显示为巢状结构,点状低回声镶嵌于高回声背景之上,其中低回声结构与神经束相关,高回声结构与神经束膜和神经外膜相关。长轴观:神经显示为细长、多层平行低回声,周围及镶嵌其中的高回声为神经外膜及束膜[5]。锁骨上臂丛超声表现:横切面为圆形低回声、纵切面为条状低回声,外周的神经外膜显示为高回声[6]。CDFI:正常情况下,神经干无血流或点状血流信号,出现明显的血流信号即为异常。

1.2 外周神经损伤的超声诊断

1.2.1 外周神经损伤的超声表现 外周神经损伤病因主要是挫伤、牵拉和刺伤[5]及医源性损伤。神经挫伤最常发生在相对骨面、活动度小的部位,这些损伤导致受伤区域神经逐渐出现纺锤样粗大,超声上神经呈肿胀、低回声结构,且神经外膜增厚。典型的神经牵拉损伤是由于反复扭伤或张力性损伤及用力过度所致,牵拉严重者回缩神经束可呈波浪状,完全性神经断裂时,超声显示神经束中断回缩。神经刺伤常由玻璃碎片等造成神经束部分或完全中断,当神经部分中断时,低回声神经瘤可以包绕裂开和残留的神经束而产生均匀、梭形的神经肿胀;完全性神经断裂表现为断端神经纤维瘤呈小的低回声团块[5]。医源性外周神经损伤主要是内固定及术后瘢痕粘连对神经的卡压[7]:内固定压迫神经主要表现为内固定强回声近端神经水肿增粗呈低回声,受压神经变细;瘢痕粘连压迫神经表现为低回声瘢痕组织压迫甚至包绕神经,神经干受压变细,回声减低。

1.2.2 外周神经损伤手术后改变 部分、完全神经束断裂缝合术后,超声容易探查到吻合口的结构,缝线显示为神经组织内明亮的高点状回声,超声还可鉴别神经周围、形态不规则的低回声瘢痕组织以及神经周围的积液[5]。

目前临床上对外周神神经损伤分类主要依据 Seddon 及 Sunderland 的分类方法[8-9]。Seddon[8]将外周神经损伤分为 3 大类:神经断伤、轴突断伤、神经失用症;Sunderland[9]扩展了 Seddon 分类,将外周神经损伤又细分为 5 级:1 级,在损伤部位有可逆性、局灶性的传导阻滞而无瓦华勒变性;2 级,轴索断裂、轴索和髓鞘断裂,但尚保留 3 层被膜和周围的结缔组织完整;3 级,除轴索和髓鞘断裂外,神经束内在结构也受到损害;4 级,除神经外膜外,所有神经及其支持组织均断裂;5 级,神经连续性完全丧失,损伤远侧神经功能完全消失。超声可直观观察周围神经的损伤情况,因此可在术前评估神经损伤情况。但目前超声对神经损伤的分型无统一标准。陈为民等[10]根据术中探查将神经损伤的超声图像分为 3 类:神经轴索断裂、神经部分断裂、神经完全断裂。Koenig 等[11]将损伤外周神经的术中超声表现与术中电生理、术中所见以及组织病理学进行比较,并将神经损伤的超声表现分为 5 类,即正常神经、神经外膜纤维化、神经内膜纤维化、神经瘤的形成以及神经的完全离断。而 Zhu 等[12]根据损伤神经的连续性及内部回声、瘢痕涉及范围分为 7 个类型:声像图表现基本正常;神经肿胀增粗,但神经外膜及束膜连续;神经外膜完整,部分神经束瘢痕化;神经外膜完整,神经内部完全瘢痕化;神经外膜间断,部分神经束瘢痕化;神经外膜间断,神经内部完全瘢痕化;神经完全离断。该超声分型与手术结果对照,诊断周围神经损伤的准确率可达 93.2%。

总之,与电生理、MRI 等检查方法比较,高频超声可发现神经损伤部位,并判断损伤类型,对患者的术前评估和术后随访等可提供重要临床信息,是评价周围神经损伤的优良技术[13]。

2 超声在周围神经损伤治疗中的应用

LIUS 一般是指重复频率为 1.0～2.5 MHz,强度为 0.1～1.5 W/cm^2 的超声[14]。目前研究证实,LIUS 对许多组织的损伤有促修复作用,Duate[15]研究表明 LIUS 可用来修复假关节和治疗骨折;Jia 等[16]发现 LIUS 可加速骨关节修复;Crisci 等[17]研究表明 LIUS 可促进糖尿病大鼠皮肤、慢性静脉曲张溃疡的愈合等。目前认为 LIUS 的生物学作用主要是机械作用而不是热效应,机械效应可能能够增加酶的代谢活力并促进细胞膜的通透性和选择性增加的细胞代谢[18]。

神经损伤后修复一直是临床治疗和研究的难点。自体神经移植被认为是不能进行一期手术时神经修复的首选治疗方法[19],但效果不尽人意[20],并且还会造成供体神经功能的缺失。组织工程学技术的发展虽然为周围神经的缺损修复提供一种新的方案,并且神经内置管技术增加了轴突再生的数量和距离,但神经修复和再生中必须面临的障碍是再生神经与远端错误的连接,这也限制了功能恢复。近年,很多证据表明 LIUS 能够促进施万细胞增殖及受损外周神经的再生[14],故 LIUS 作为一种新思路逐渐进入临床。

2.1 LIUS 在外周神经损伤后修复中的研究现状 目

前 LIUS 作用于外周神经神经损伤仍然在试验阶段，而 LIUS 促进外周神经损伤后修复的研究方法主要有两个方向：体外细胞培养和体内动物实验。

2.1.1 体外细胞培养 体外细胞培养的研究方法主要是使 LIUS 作用于体外培养的施万细胞，从施万细胞数量、表型及基因表达的变化等方面评估 LIUS 的刺激效果。Yue 等[21]用 LIUS(1 MHz，20 mW/cm^2，每日 10 min)刺激与脂肪干细胞共同培养的施万细胞，结果显示施万细胞髓鞘形成相关基因 ErbB3、NRG1、Krox20、MBP 的 mRNA 的表达上升，并且还促进了 ErbB3、NRG1、Krox20 蛋白的表达，因此认为 LIUS 刺激施万细胞能够促进转录并增加髓鞘形成因子蛋白表达的量。Zhang 等[22]利用 LIUS(1 MHz，100 mW/cm^2，每日 5 min)刺激施万细胞，结果显示 LIUS 能使施万细胞增殖，还可促进 NT-3 mRNA 的表达并抑制 BDNF mRNA 表达，由此认为 LIUS 通过增加 SCsNT-3 的表达为外周神经损伤后轴突的发芽和施万细胞移行创造了良好的微环境。Tsuang 等[20]采用 0、5%、10%共 3 种不同浓度的牛血清模仿外周神经受损后不同的微环境来培养施万细胞，并用 LIUS(1 MHz，300 mW/cm^2，2 分钟/天)刺激施万细胞以观察其对代谢的影响，结果发现 LIUS 刺激后施万细胞能在浓度为 0 的牛血清微环境下减少乳酸脱氢酶的释放；并且施万细胞在 24 h 时 IL-6 表达上调、48 h 时表达下调，IL-1 和 TNF-α 在 8 h 内表达受抑制，但 IL-1 在第 48 h 内表达上调；因此笔者推测 LIUS 在神经损伤后通过调节促炎症因子 IL-1、TNF-α 及促神经再生因子 IL-6 的表达来抑制结缔组织的形成，为轴突再生创造良好的微环境。

以上表明 LIUS 刺激可促使施万细胞增殖，并促进施万细胞分泌许多神经再生相关因子并调节某些炎症因子的分泌来促进神经再生。

2.1.2 体内动物实验 体内动物实验主要为建立外周神经损伤的动物模型后，采用 LIUS 照射。Raso 等[23]以 LIUS(1 MHz，400 mW/cm^2，每日 10 min)刺激夹伤后的坐骨神经，发现实验组的坐骨神经功能指数(sciatic functional index，SFI)恢复情况、近端轴突出芽、远端神经纤维密度以及损伤神经内血管数量、内径均明显优于对照组，因此认为，LIUS 通过促进新生血管形成、促进神经出芽、活化施万细胞重塑神经管以及促进趋化因子释放以刺激轴突的生成等途径促进外周神经的再生。Ni 等[24]以 LIUS(1 MHz，200 mW/cm^2，每日 1 min)刺激挤压伤后的坐骨神经，发现治疗组 SFI、坐骨神经复合肌肉动作电位(compound muscle action potential，CMAP)、髓鞘的厚度、腓肠肌的湿重比与对照组比较均有明显改善；笔者还发现 LIUS 刺激后，损伤的坐骨神经中脑源性神经营养因子(brain-derived neurotropic factor，BDNF) mRNA 表达上升，同时手术侧的背根神经节 BDNF mRNA 表达也同样增加，因此推测 LIUS 通过促进 BDNF 的 mRNA 表达上调来实现外周神经损伤后的修复。Jiang 等[14]以 250、500、700 mW/cm^2 共 3 种不同强度的 LIUS 作用于自体移植的大鼠坐骨神经，结果发现 250 mW/cm^2 强度的超声相较于其他 2 组能明显促进大鼠 SFI、坐骨神经 CMAP 的恢复，并且促进有髓神经直径及髓鞘的生长、腓肠肌湿重比的恢复，并且在 4 周后明显抑制 NF-κB p65 蛋白的表达，而 500、700 mW/cm^2 强度的超声只能诱导以上部分效果，因此认为强度为250 mW/cm^{2}的 LIUS 在自体神经移植模型中能更有效地促进神经再生；此外作者还发现在超声刺激前后，作用部位的温度无变化，从而推测 LIUS 的生物学效应主要是机械效应而不是热效应。值得一提的是，笔者发现 CMAP 曲线峰值强度(peak intensity，PI)及时间-密度曲线的曲线下面积(area under the time-intensity curve，AUC)以及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor，VEGF)相关的核转录因子 NF-κB 的表达与肌肉湿重比及腓肠肌 CEUS 图像相一致，因此认为 CEUS 或许可成为无创评价去神经及神经再支配肌肉恢复情况的方法之一。

3 不足与展望

LIUS 能促进施万细胞增殖、促进外周神经损伤后修复已经成为共识，但目前仍存在许多问题：①不论体外细胞或体内动物实验，LIUS 的最佳频率、强度、作用时间等仍未统一；②LIUS 作用施万细胞和体内损伤神经的机制及生物学效应仍不清楚；③作用于实验动物的超声强度对人体是否合适等。

总之，随着临床的认可和超声新技术的不断发展，高频超声在外周神经疾病诊断中将发挥更重要的作用；虽然 LIUS 作用于神经损伤后修复仍处于实验阶段，有许多问题待解决，但其未来广阔的临床应用空间值得肯定和期待。

[参考文献]

[1] 姜加权，高志明，王毅，等. 周围神经损伤的影像学研究进展. 现代生物医学进展，2009，9(17)：3348-3350.

[2] 王忠诚.王忠诚神经外科学.武汉:湖北科学技术出版社,2004:1904-1905.
[3] 张凯莉,徐建光.临床实用神经肌电图诊疗技术.上海:复旦大学出版社,2004:159.
[4] 朱家恺,罗永湘,陈统一.现代周围神经外科学.上海:上海科学技术出版社,2007:479.
[5] Bianchi S,Martinoli C.肌肉骨骼系统超声医学//房勤茂,译.北京:人民军医出版社,2014:109-113.
[6] 高良,冯桦,陈定章,等.成年人臂丛神经根的声像图特征及正常测量值.中华医学超声杂志(电子版),2013,10(9):731-734.
[7] 王战业,曹洪弘,夏炳兰.高频超声检查在外周神经医源性损伤诊断中的应用.现代医学,2016,44(6):823-825.
[8] Seddon HJ. A classification of nerve injuries. Br Med J, 1942, 2(4260):237-139.
[9] Sunderland S. A classification of peripheral nerve injuries producing loss of function. Brain, 1951,74(4):491-516.
[10] 陈为民,姚静,王怡,等.外周神经病变的高频超声检查.中国医学计算机成像杂志,2007,13(1):50-53.
[11] Koenig RW, Schmidt TE, Heinen CP, et al. Intraoperative high-resolution ultrasound: A new technique in the management of peripheral nerve disorders. J Neurosurg, 2011, 114(2):514-521.
[12] Zhu JA, Liu F, Li DC, et al. Preliminary study of the types of traumatic peripheral nerve injuries by ultrasound. Eur Radiol, 2011,21(5):1097-1101.
[13] Koenig RW, Pedro MT, Heinen CP, et al. High-resolution ultrasonography in evaluating peripheral nerve entrapment and trauma. Neurosurg Focus, 2009,26(2):E13.
[14] Jiang W, Wang Y, Tang J, et al. Low-intensity pulsed ultrasound treatment improved the rate of autograft peripheral nerve regeneration in rat. Sci Rep, 2016,6:22773.
[15] Duarte LR. The stimulation of bone-growth by ultrasound. Arch Orthop Trauma Surg, 1983,101(3):153-159.
[16] Jia XL, Chen WZ. Effects of low-intensity pulsed ultrasound in repairing injured articular cartilage. Chin J Traumatol, 2005,8(3):175-178.
[17] Crisci AR, Ferreira AL. Low-intensity pulsed ultrasound accelerates the regeneration of the sciatic nerve after neurotomy in rats. Ultrasound Med Biol, 2002,28(10):1335-1341.
[18] Romano CL, Romano D, Logoluso N. Low-intensity pulsed ultrasound for the treatment of bone delayed union or nonunion: A review. Ultrasound Med Biol, 2009,35(4):529-536.
[19] Terzis JK, Sun DD, Thanos PK. Historical and basic science review: Past present, and future of nerve repair. J Reconstr Microsurg, 1997,13(3):215-225.
[20] Tsuang YH, Liao LW, Chao YH, et al. Effects of low intensity pulsed ultrasound on rat schwann cells metabolism. Artif Organs, 2011,35(4):373-383.
[21] Yue Y, Yang X, Zhang L, et al. Low-intensity pulsed ultrasound upregulates pro-myelination indicators of Schwann cells enhanced by co-culture with adipose-derived stem cells. Cell Prolif, 2016,49(6):720-728.
[22] Zhang H, Lin X, Wan H, et al. Effect of low-intensity pulsed ultrasound on the expression of neurotrophin-3 and brain-derived neurotrophic factor in cultured Schwann cells. Microsurgery, 2009,29(6):479-485.
[23] Raso VV, Barbieri CH, Mazzer N, et al. Can therapeutic ultrasound influence the regeneration of peripheral nerves? J Neurosci Methods, 2005,142(2):185-192.
[24] Ni XJ, Wang XD, Zhao YH, et al. The effect of low-intensity ultrasound on brain-derived neurotropic factor expression in a rat sciatic nerve crushed injury model. Ultrasound Med Biol, 2017,43(2):461-468.

《中国医学影像技术》投稿须知(三)

7 赠刊及稿酬 论文见刊后,本刊将向第一作者邮寄两本赠刊。本刊按国家规定向作者支付稿酬,为一次性稿酬,纸质载体、光盘载体及网络版形式形式刊载文章的稿酬合并计算。如第一作者变更通信地址,请及时更改注册信息同时邮件通知编辑部。

8 本刊邮箱 cjmit@mail.ioa.ac.cn

9 本刊网址 www.cjmit.com

10 地址 北京市海淀区北四环西路 21 号(中科院声学所)大猷楼 502 室,《中国医学影像技术》期刊社,邮政编码 100190。电话:010-82547901/2,传真:010-82547903