

## • 综 述 •

## 喉返神经损伤修复的研究进展

刘心悦 综述, 王 松, 敖亚洲<sup>△</sup> 审校

(承德医学院附属医院甲状腺外科, 河北 承德 067000)

**[摘要]** 检索 PubMed、Web of Science、中国知网等数据库中有关喉返神经损伤(RLNI)在甲状腺手术中的研究。关键词包括喉返神经修复、注射喉成形术、I型甲状腺成形术、杓状软骨内收术、神经组织工程技术等。总结和比较目前RLNI的常见治疗方法。结果显示,喉返神经直接缝合是目前修复的首选术式,颈袢-喉返神经吻合术最常用于临床,其他修复方式各有其优、缺点。大多数治疗方法可在一定程度上获得不同的效果,但仍存在需进一步克服的缺点。此外神经组织工程技术及中医康复治疗值得进一步探索关注。

**[关键词]** 喉返神经修复; 注射喉成形术; I型甲状腺成形术; 杓状软骨内收术; 神经组织工程技术; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.09.026

中图法分类号:R746

文章编号:1009-5519(2024)09-1558-05

文献标识码:A

## Research progress of recurrent laryngeal nerve injury repair

LIU Xinyue, WANG Song, AO Yazhou<sup>△</sup>

(Department of Thyroid Surgery, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei 067000, China)

**[Abstract]** The research on recurrent laryngeal nerve injury(RLNI) in thyroid surgery was searched in PubMed, Web of Science, China National Knowledge Infrastructure(CNKI) and other databases. The key words included recurrent laryngeal nerve repair, injection laryngoplasty, type I thyroplasty, arytenoid cartilage adduction, neural tissue engineering technology, etc. The common treatment methods of RLNI were summarized and compared. The results showed that direct suture of recurrent laryngeal nerve was the first choice for repair, cervical loop-recurrent laryngeal nerve anastomosis was the most commonly used in clinic, and other repair methods had their advantages and disadvantages. Most treatment methods can achieve different results to some extent, but there are still shortcomings that need to be further overcome. In addition, neural tissue engineering technology and traditional Chinese medicine rehabilitation therapy are worthy of further exploration and attention.

**[Key words]** Recurrent laryngeal nerve repair; Injection laryngoplasty; Type I thyroplasty; Arytenoid cartilage adduction; Neural tissue engineering technology; Review

喉返神经损伤(RLNI)是甲状腺和甲状旁腺手术中最常见且最严重的并发症之一,尤其是被恶性肿瘤浸润或再手术的患者。据已知文献报道,在甲状腺手术后RLNI导致的暂时性瘫痪发生率为5%~8%,永久性瘫痪发生率为1%~3%,30%的单侧声带麻痹和80%的双侧声带麻痹的病因均由甲状腺手术后RLNI所致<sup>[1]</sup>。RLNI患者的症状包括发音困难、吞咽困难、呼吸困难,甚至呼吸暂停。由单侧声带麻痹引起的发音困难会严重扰乱个人生活、工作和活动质量。双侧声带麻痹后患者需紧急行气管切开术或手术治疗。现将RLNI解剖、病理生理,以及损伤后修复治疗方

面的文献综述如下。

### 1 解剖学

喉肌是括约肌,在人体吞咽和发声时通过闭合以保护气道,喉返神经和喉上神经支配喉肌的运动和感觉。喉上神经起源于迷走神经节,其沿着咽部向下分为喉内、外神经。喉黏膜的感觉一直到声带水平都是由喉上神经内支的支配。而喉上神经外支则支配着对高频发声具有重要作用的环甲肌。

喉返神经共有两支,左侧喉返神经起源于主动脉弓水平,右侧喉返神经起源于右侧锁骨下动脉水平,并沿气管食管沟上升入喉。喉返神经既有运动神经

纤维,也有感觉神经纤维,其支配除环甲肌外所有的喉部固有肌肉(喉内收肌、喉外展肌、杓状肌等),从而支配喉肌的运动和感觉<sup>[2]</sup>。

## 2 病理生理学

喉返神经被三层结缔组织包裹,即神经内膜、神经束膜和神经外膜,且其直径仅为 1.58~2.28 mm<sup>[3]</sup>。所以,喉返神经非常脆弱,神经损伤后可导致严重的运动和感觉功能障碍。神经损伤可分为神经传导功能障碍、神经轴索断裂和神经断裂。神经传导功能障碍是神经功能的暂时消失,可在几天至几周内完全恢复;神经轴索断裂是神经髓鞘的损伤,可实现功能代偿但不能自行恢复至正常状态;神经断裂则是神经内、神经周围和神经外鞘的完全损伤,神经功能完全丧失,不能自行恢复。神经损伤和再生修复是极其复杂的过程。神经损伤后远端轴突发生瓦勒变性。数小时后轴突和髓鞘碎片被雪旺细胞和巨噬细胞所清除,为神经的再生提供了基本的生存环境。在神经再生过程中所产生的反应性星形胶质细胞也具有双重作用,一方面反应性星形胶质细胞有利于血脑屏障修复和伤口愈合;另一方面形成疤痕的星形胶质细胞可抑制轴突再生<sup>[4]</sup>。神经营养因子、细胞黏附分子、细胞外基质和适当的生存环境对神经再生尤为重要。

## 3 损伤后的修复治疗

由于喉返神经支配喉内肌为喉部提供主要的运动功能,所以,RLNI 后会严重影响患者发声、呼吸和吞咽功能。RLNI 可分为甲状腺手术中的非横断面损伤(包括牵拉、热损伤、压迫、钳夹、结扎、卡压、吸附)和横断面损伤<sup>[5]</sup>。为避免神经损伤,外科医生必须在术中常规暴露和隔离神经,随着现在医疗技术的进步,如术中喉返神经监测仪的应用不仅可帮助外科医生准确识别喉返神经位置,在单侧信号消失时及时调整术中操作<sup>[6-7]</sup>,还能通过信号强弱判断 RLNI 程度,以便于后续的诊治<sup>[5,8]</sup>。这在很大程度上降低了术中医源性损伤。但在部分甲状腺癌及甲状旁腺癌中喉返神经可能被原发性肿瘤或需清扫的邻近转移性淋巴结侵袭<sup>[9]</sup>,在这种情况下可能就需要主动离断喉返神经以保证彻底切除肿瘤。此类 RLNI 导致的单侧声带麻痹对患者术后生活质量可产生不可预估的负面影响,因此,RLNI 后的修复至关重要。

到目前为止,对 RLNI 后的修复研究并不广泛。如在手术过程中发现 RLNI 可采取术中直接缝合喉返神经断端或选择其他神经与喉返神经吻合。若在术后发现 RLNI 可选择在短时间内观察,并给予药物或进行语音疗法等非手术治疗,喉部功能可能会在一段时间后逐渐恢复,如不适症状仍未改善应采取其他

步骤,如再次手术行神经吻合术或神经组织工程技术等。此外对术后 RLNI 出现的声带麻痹等症状从解剖结构来说可采取注射喉成形术、I 型甲状腺成形术和杓状软骨内收术。现将目前 RLNI 后常见的修复方法总结并比较如下。

### 3.1 喉返神经修复术

**3.1.1 直接吻合方式** 当 RLNI 后的 2 个断端距离 <5 mm 时术中可采取无张力端对端缝合术。有研究表明,患者术后声音效果恢复良好<sup>[10]</sup>。一般情况下直接端端缝合是 RLNI 修复的首选方法,因其更加简单、快速、有效,这种方法离断的神经末梢不仅大小匹配,而且两端所携带的神经纤维也最合适。然而这种方法可能会导致神经错误定向再生,这是因为直接吻合神经后内收肌纤维、外展肌纤维与运动/感觉纤维三者以一种偶然的方式再生<sup>[11]</sup>。由于内收肌纤维多于外展肌纤维,使声带固定在中间位置,此种方法减少了术后患者误吸和声音嘶哑,恢复了声带张力,但无法恢复声带的正常运动,甚至可能会令喉部肌肉发生矛盾运动,导致喉部痉挛。

**3.1.2 颈袢-喉返神经吻合及其他神经吻合方式** 当 RLNI 后的 2 个断端距离 >5 mm 时应考虑其他神经与喉返神经吻合和神经再支配恢复喉的生理性功能。常见的神经吻合术有颈袢-喉返神经吻合术、迷走-喉返神经吻合术、游离神经桥接喉返神经断端等。在实际临床中最常用的修复方法为颈袢-喉返神经吻合术。在肿瘤完全浸润喉返神经时必须离断喉返神经从而完全切除肿瘤,可能会导致 RLNI 间隙远远大于 5 mm。据文献报道,在术中立即行颈袢-喉返神经吻合术不仅使患者术后语音功能恢复正常,而且还保证了肿瘤切除的彻底性<sup>[12]</sup>。其次,肌电图显示,颈袢神经所支配的带状肌的放电与甲杓肌同步,同时,伴随着发音音量的增大而增大。此外在解剖位置上看颈袢神经相比于其他神经解剖位置来说,颈袢神经与喉返神经解剖位置更加靠近,且颈袢神经与喉返神经的直径范围差更小。但如果颈袢神经已损伤难以作为供体神经时可选取其他神经进行吻合。有研究表明,选择甲状腺舌骨肌的神经与喉返神经吻合进而形成神经再支配,术后也具有良好的效果<sup>[13]</sup>。此外在喉返神经断端与颈袢神经断端之间移植游离神经也可使患者术后语音功能恢复,术后疗效令人满意。虽然选择其他神经吻合和神经再支配是目前较为常用的修复方式,但其也存在一些缺点。有研究表明,此类术式术后疗效至少需要 3~5 个月才能显现,而且可能需进行二次手术<sup>[14]</sup>。其次离断供体神经进行吻合还可能导致供体神经所支配的功能丧失。

**3.2 声带注射成形术** RLNI 后导致的声带麻痹、声带活动受限、两侧声带间距较小时均可采用声带注射成形术进行治疗。声带注射成形术又称为声带注射填充术,是指根据声带的不同性质、不同部位的缺陷通过注射植入物增加声带的体积和质量,使声带边缘内移,从而改善声门闭合和声带振动,以及发音和吞咽功能。植入材料包括自体移植、同种材料、异种材料和合成材料。在这些材料中自体脂肪是目前应用最广泛的注射材料,因其容易获得且无排异反应,具有与正常声带黏膜相似的黏弹性,并且可达到持久的效果。有研究表明,患者在声带注射自体脂肪后经一段时间的随访,术后语音功能均较前有所改善<sup>[15]</sup>。据文献报道,采用透明质酸注射可达到长期效果<sup>[14]</sup>。与其他神经修复术比较,声带注射成形术操作简单、易行,创伤小,术后效果立竿见影。但经长时间随访观察发现,声带注射成形术后患者声音质量可能不如神经修复术更令人满意,其术后效果在很大程度上受注射时间和材料的影响。有研究表明,声带注射成形术和神经再支配均能使患者声音有所改善,但在长期随访后神经再支配逐渐增强,术后疗效远超过声带注射成形术的暂时效果<sup>[16]</sup>。此外将注射材料注入组织内均会引起不同程度的排异反应,可能引起声带内出血、炎症反应及喉头水肿。

**3.3 I 型甲状腺成形术和杓状软骨内收术** 当患者术后出现声门严重闭合不全、两侧声带间距较大,特别是声门后部(声带软骨间部)的缝隙较大时可考虑采用 I 型甲状腺成形术。I 型甲状软骨成形术是通过在甲状软骨板上的开窗口将填充材料植入甲状软骨的声带平面,使声带向中线移位。常用的植入材料有有机硅弹性体、聚四氟乙烯浆料、预成型硅橡胶、羟基磷灰石钙和钛<sup>[17]</sup>。在目前的研究中钛作为植入材料是一种很好的选择<sup>[18]</sup>。而杓状软骨内收术是利用环杓侧肌和甲杓侧肌的力量牵动杓状软骨肌突,使杓状软骨在生理位置上内收,从而使两侧声带恢复到在同一平面上闭合。杓状软骨内收术通过直接拉伸杓状软骨在单侧声带麻痹治疗中发挥作用,其通常是辅助内切手术<sup>[19]</sup>。杓状软骨内收术通常与 I 型甲状腺成形术联合使用,从而使患者的后声带闭合更完全。I 型甲状腺成形术解决的是位置和体积的问题,而杓状软骨内收术解决的是张力和长度的问题。I 型甲状软骨成形术和杓状软骨内收术的缺点与声带注射成形术类似,会引起机体的排异反应及开窗口部位出血的血肿压迫气管、开窗口部位感染等,而 2 种手术联合的缺点是需解剖暴露更多组织、手术时间更长、术后患者吸气时声门气道缩小不正常等风险。

**3.4 神经组织工程技术** 在目前的临床研究中运用神经组织工程技术治疗神经损伤备受关注。神经组织工程技术是指使用带有细胞、因子和细胞基质的导管或支架介导喉返神经再生,为神经的再生创造更好的生存环境。有动物实验研究采用人脐间充质干细胞和神经生长因子负载肝素化胶原支架修复兔 RLNI 模型,结果显示,在第 8 周时实验组兔肌电图已趋于正常,且与对照组比较,神经相关蛋白水平更高<sup>[20]</sup>。据文献报道,采用自体外周血来源的自体外周血单核细胞诱导的多能干细胞神经生长因子/经肝素活化的胶原支架复合支架相结合修复兔喉返神经损伤带来的手术效果明显好于喉返神经单纯端端吻合组、神经端端吻合-Coll-H 支架治疗组、端端吻合-Coll-H-NGF 治疗组<sup>[21]</sup>。2020 年 YOSHIMATSU 等<sup>[22]</sup>运用一根 8 mm 的硅胶管桥接了 6 mm 的神经间隙,结果显示,与其他对照组(无自组装肽,仅神经切除术)比较,试验组髓鞘神经数量更多,甲状腺样肌的面积较大。此外有研究表明,采用层粘连蛋白-壳聚糖-聚乳酸-羟基乙酸共聚物神经导管中的施旺细胞和神经干细胞修复 SD 大鼠损伤喉返神经也取得了不错的效果<sup>[23]</sup>。但在目前的实际工作中神经组织工程技术较少用于临床,其用于人体上的安全性、预后,以及术后并发症仍需进一步研究。

### 3.5 非手术治疗

**3.5.1 药物治疗** 在某些情况下神经的非横断损伤无法通过肉眼识别时可术中采用神经检测仪的信号强弱来进行判断。如术中出现神经牵拉伤或结扎伤导致神经检测仪信号减弱可在术中或术后立即给予神经营养药物治疗。皮质醇类激素和维生素等神经营养药物常被用于 RLNI 后的治疗。有研究表明,尼莫地平可通过改善声带运动从而缓解患者术后声带麻痹症状<sup>[24]</sup>。此外原肌球蛋白受体激酶 A 抑制剂可通过抑制感觉神经纤维再生从而减少错误定向再生,加速声带运动功能的恢复<sup>[11]</sup>。

**3.5.2 言语及康复治疗** 言语治疗可作为患者 RLNI 后引起语音功能障碍的辅助治疗方法,有患者可能担心过多的言语治疗会导致声带疲劳从而症状进一步恶化,但目前并没有证据证实这一观点。在一项对 74 例单侧声带麻痹患者进行的为期 7 年的研究中 68.9% 的患者接受了特定的发声练习,恢复了声带运动<sup>[25]</sup>。其他研究结果也显示了言语治疗可通过支持声带张力改善患者术后发音困难等问题<sup>[26]</sup>。但由于这些研究均未使用对照组,所以,不能完全说明这种效果均归因于言语治疗,甚至并不能排除这种疗法是否对声音的恢复具有损害。据文献报道,言语治疗

可改善患者语音质量并减少患者的焦虑<sup>[27]</sup>,虽然言语治疗不需额外的外科手术,但需保持良好的健康习惯,按摩喉部和接受发声训练,且需多科室医生的合作。栾兰<sup>[28]</sup>提出对暂时性 RLNI 患者进行分阶段康复治疗能改善声带运动能力及声音的音质。此外采用药物治疗联合针刺天突、廉泉穴治疗甲状腺术后 RLNI 致患者术后失声明显优于单纯药物治疗,更具有临床应用价值<sup>[29]</sup>。

#### 4 小 结

在目前的临床工作中由于术中喉返神经检测仪的应用,以及术者术中常规暴露喉返神经,所以,RLNI 发生率较前有所下降,但喉返神经一旦损伤所引起的并发症非常严重,需引起临床医生的重视。因此,RLNI 后的修复至关重要,患者有多种 RLNI 后修复方法的选择,包括手术和非手术的治疗方式,但目前临床所应用的常见修复方法是直接吻合神经和颈袢-喉返神经吻合及其他神经吻合方式,这 2 种方法可使声带位置更靠经中线,远期疗效更令人满意,且避免了通过声带成形术、I 型甲状腺成形术和杓状软骨内收术植入异物。神经组织工程技术利用带有细胞、因子和基质的导管或支架,为神经再生创造了更适宜的生存环境,因此,其非常值得关注和研究,但由于现有证据的局限性,神经组织工程技术用于人体 RLNI 后的修复仍有待于进一步验证。

#### 参考文献

- [1] JEANNON J P, ORABI A A, BRUCH G A, et al. Diagnosis of recurrent laryngeal nerve palsy after thyroidectomy: A systematic review [J]. *Int J Clin Pract*, 2009, 63(4): 624-629.
- [2] LYNCH J, PARAMESWARAN R. Management of unilateral recurrent laryngeal nerve injury after thyroid surgery: A review [J]. *Head Neck*, 2017, 39(7): 1470-1478.
- [3] WU R, ZHANG C, WANG H, et al. Clinical observation of end-to-end neuroanastomosis in the treatment of complete injury of the unilateral recurrent laryngeal nerve [J]. *Gland Surg*, 2020, 9(6): 2017-2025.
- [4] WANG M L, RIVLIN M, GRAHAM J G, et al. Peripheral nerve injury, scarring, and recovery [J]. *Connect Tissue Res*, 2019, 60(1): 3-9.
- [5] DIONIGI G, WU C W, KIM H Y, et al. Severity of recurrent laryngeal nerve injuries in thyroid surgery [J]. *World J Surg*, 2016, 40(6): 1373-1381.
- [6] 朱莹, 高东, 林军, 等. 甲状腺和甲状旁腺外科手术中神经监测 [J]. *腹腔内镜高级外科技术*, 2021, 31: 18-23.
- [7] COSSA A, CASTAGNOLA G, ROMEO G, et al. Utility of intraoperative neuromonitoring in detecting recurrent nerve's anatomical anomalies during thyroidectomy [J]. *Endocrine*, 2020, 70(1): 194-197.
- [8] HUANG T Y, YU W V, CHIANG F Y, et al. How the severity and mechanism of recurrent laryngeal nerve dysfunction during monitored thyroidectomy impact on postoperative voice [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(21): 5379.
- [9] WU C W, DIONIGI G, BARCZYNSKI M, et al. International neuromonitoring study group guidelines 2018: Part II: Optimal recurrent laryngeal nerve management for invasive thyroid cancer-incorporation of surgical, laryngeal, and neural electrophysiologic data [J]. *Laryngoscope*, 2018, 128(Suppl 3): S18-27.
- [10] SIMO R, NIXON I J, ROVIRA A, et al. Immediate intraoperative repair of the recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery [J]. *Laryngoscope*, 2021, 131(6): 1429-1435.
- [11] SUZUKI H, ARAKI K, MATSUI T, et al. TrkA inhibitor promotes motor functional regeneration of recurrent laryngeal nerve by suppression of sensory nerve regeneration [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 16892.
- [12] WANG W, LIU F, ZHANG C, et al. Immediate Ansa Cervicalis-to-Recurrent laryngeal nerve anastomosis for the management of recurrent laryngeal nerve infiltration by a differentiated thyroid carcinoma [J]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2020, 82(2): 93-105.
- [13] GRAHAM M E, SMITH M E. The nerve to thyrohyoid muscle as a novel donor nerve for laryngeal reinnervation [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2020, 129(4): 355-360.
- [14] WANG C C, WU S H, TU Y K, et al. Hyaluronic acid injection laryngoplasty for unilateral vocal fold Paralysis-A systematic review and Meta-Analysis [J]. *Cells*, 2020, 9(11): 2417.
- [15] LAHAV Y, MALKA-YOSEF L, SHAPIRA-

- GALITZ Y, et al. Vocal fold fat augmentation for atrophy, scarring, and unilateral paralysis: Long-term functional outcomes[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2021, 164(3):631-638.
- [16] TIAN H D, PAN J, CHEN L, et al. A narrative review of current therapies in unilateral recurrent laryngeal nerve injury caused by thyroid surgery[J]. *Gland Surg*, 2022, 11(1):270-278.
- [17] HO G Y, LEONHARD M, DENK-LINNERT D M, et al. Pre-and intraoperative acoustic and functional assessment of the novel APrevent<sup>®</sup> VOIS implant during routine medialization thyroplasty[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2020, 277(3):809-817.
- [18] SANO D S E, MATSUSHIMA K, ISONO Y, et al. Long-term treatment outcome of type 1 thyroplasty using novel Titanium medialization laryngoplasty implant combined with arytenoid adduction for unilateral vocal cord paralysis: Single-arm interventional study at a single institution[J]. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*, 2020, 5(5):895-902.
- [19] CHOI N, KIM Y, SONG B H, et al. Effects of sequentially combined arytenoid adduction and injection laryngoplasty in patients with unilateral vocal fold paralysis[J]. *J Voice*, 2022, 36(6):868-873.
- [20] PAN Y, JIAO G, YANG J, et al. Insights into the therapeutic potential of heparinized collagen scaffolds loading human umbilical cord mesenchymal stem cells and nerve growth factor for the repair of recurrent laryngeal nerve injury[J]. *Tissue Eng Regen Med*, 2017, 14(3):317-326.
- [21] 潘永勤, 马征来, 李进义. 自体外周血来源的 PB-MC 诱导分化为 iPSCs 结合 NGF/Coll-H 复合支架修复兔喉返神经损伤[J]. *解剖学研究*, 2021, 43(4):302-306.
- [22] YOSHIMATSU M, NAKAMURA R, KISHIMOTO Y, et al. Recurrent laryngeal nerve regeneration using a self-assembling peptide hydrogel[J]. *Laryngoscope*, 2020, 130(10):2420-2427.
- [23] LI Y, MEN Y, WANG B, et al. Co-transplantation of schwann cells and neural stem cells in the laminin-chitosan-PLGA nerve conduit to repair the injured recurrent laryngeal nerve in SD rats[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2020, 31(11):99.
- [24] MATTSSON P, FROSTELL A, BJORCK G, et al. Recovery of voice after Reconstruction of the recurrent laryngeal nerve and adjuvant nimodipine[J]. *World J Surg*, 2018, 42(3):632-638.
- [25] MATTIOLI F, BERGAMINI G, ALICANDRI-CIUFELLI M, et al. The role of early voice therapy in the incidence of motility recovery in unilateral vocal fold paralysis[J]. *Logoped Phoniatr Vocol*, 2011, 36(1):40-47.
- [26] KANEKO M, SUGIYAMA Y, MUKUDAI S, et al. Effects of voice therapy for dysphonia due to tension imbalance in unilateral vocal fold paralysis and paresis[J]. *J Voice*, 2022, 36(4):584.
- [27] BONETTI A, SIMIC I, ZIVKOVIC-IVANOVIC T. Voice outcomes as a results of voice therapy after lobectomy and thyroidectomy[J]. *Acta Clin Croat*, 2020, 59(Suppl 1):18-24.
- [28] 栾兰. 甲状腺术后暂时性喉返神经损伤的分阶段康复治疗效果分析[J]. *中国现代药物应用*, 2023, 17(4):169-171.
- [29] 田树峰, 张俊. 针刺天突、廉泉穴治疗甲状腺术后喉返神经损伤致失声的临床研究[J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2019, 53(2):206-208.

(收稿日期:2023-09-21 修回日期:2023-12-13)