

颅内静脉窦血栓形成的诊治分析

路 遥 祝 斐 金卫星 陈 进 汪勇军 刘 鹏

【摘要】目的 探讨颅内静脉窦血栓形成(CVST)诊断及治疗方法。**方法** 回顾性分析18例CVST的临床资料,根据临床表现、闭塞程度及侧支循环情况,10例接受单纯全身抗凝药物治疗,6例行单纯静脉溶栓,2例行全身抗凝+血管内溶栓治疗。**结果** 出院后随访6~23个月,平均12个月。单纯全身抗凝药物治疗的10例中,改良Rankin量表(mRS)评分0分6例,1分2例,3分2例。单纯静脉溶栓的6例中,mRS评分0分4例,1分1例,2分1例。全身抗凝+血管内溶栓治疗的2例中,mRS评分0分1例,3分1例。**结论** CVST应根据临床表现、闭塞程度及侧支循环开放程度进行评估,从而选择个性化治疗方案。

【关键词】 颅内静脉窦血栓形成;药物溶栓;血管内溶栓;疗效

【文章编号】 1009-153X(2016)11-0679-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 743.9; R 815.2

Clinical analysis of strategies of the diagnosis and treatment of cerebral venous sinus thrombosis

LU Yao¹, ZHU Fei¹, JIN Wei-xing¹, CHEN Jin¹, WANG Yong-jun¹, LIU Peng¹. 1. Department of Neurosurgery, The 171st Hospital, PLA, Jiujiang 332000, China; 2. Department of Neurosurgery, Wuhan General Hospital, PLA, Wuhan 430070, China

【Abstract】 Objective To discuss the clinical characteristics and the selection of diagnosis and treatment of cerebral venous sinus thrombosis (CVST). **Methods** The clinical data of 18 patients with CVST were analyzed retrospectively. Of 18 patients, 10 received systemic anticoagulant therapy, 6 intravenous thrombolytic therapy, and 2 systemic anticoagulant therapy and endovascular thrombolysis. **Results** Of 10 patients receiving systemic anticoagulant therapy, 6 were cured and 4 improved. Of 6 patients receiving intravenous thrombolytic therapy, 4 were cured and 2 improved. Of 2 patients receiving systemic anticoagulant therapy and endovascular thrombolysis, 1 was cured and 1 improved in the symptoms. The cerebral vein sinuses occluded by thrombosis were recanalized completely or in great part in all the patients after the treatment. There was no thrombosis again during the following up from 6 to 23 months in all the patients. **Conclusion** The individualized treatment should be selected according to the clinical manifestations and extents of occlusion of cerebral vein sinus and collateral circulation in the patients with CVST.

【Key words】 Cerebral venous sinus thrombosis; Anticoagulants; Thrombolytic therapy

颅内静脉窦血栓形成(cerebral venous sinus thrombosis, CVST)临床少见,年发病率为(4~5)/100万^[1,2]。多种原因及诱因均可导致CVST,如感染、妊娠、围产期、口服避孕药、脱水、创伤和肿瘤等。头痛是常见表现,其他表现有神经功能缺损、意识障碍、癫痫发作等,严重时合并出血。如诊断、治疗不及时,致残率和病死率很高。本文回顾性地分析18例CVST的临床资料,探讨个性化治疗方法的选择。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2010年1月至2015年12月收治CVST 18例,其中男7例,女11例;年龄19~82岁,平

均(33.5±11.6)岁。发病后3 h~15 d入院。发病诱因:围产期5例,口服避孕药4例,病毒性脑炎1例,外伤2例,颅内病变1例;诱因不详5例。

1.2 临床表现 16例以头痛为首发症状,伴恶心、呕吐13例,视乳头水肿8例,发热1例,视力减退2例,言语不清2例;2例以发作性四肢抽搐为首发症状。8例有不同程度的意识障碍;3例有肢体偏瘫;7例伴有不同程度的颈抵抗;2例有眼肌麻痹及复视。

1.3 实验室检查 8例行腰椎穿刺术测颅内压,初压为180~300 mmH₂O 3例,300~400 mmH₂O 2例。脑脊液检查:蛋白含量正常4例,轻度升高4例(50 mg/L);白细胞正常6例,明显升高2例(18.3×10⁹/L);细胞学检查4例异常,其中2例以激活型单核样细胞为主(18~26个),1例以红细胞巨噬细胞为主(10个),1例以嗜中性粒细胞为主(69个)。外周血血常规正常3例,白细胞计数不同程度升高15例。6例行血清D-二聚体检测,其中4例增高,2例正常。

1.4 影像学表现 17例先行头颅CT检查,主要表现

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2016.11.009
作者单位:332000 江西九江,中国人民解放军第171医院神经外科(路遥、祝斐、金卫星、陈进、汪勇军);430070 武汉,中国人民解放军武汉总医院神经外科(刘鹏)
通讯作者:刘鹏, E-mail:5564793@qq.com

静脉窦区高密度10例,顶叶蛛网膜下腔出血3例,脑内低密度灶2例,未见明显异常3例。7例行头部MRI检查,静脉窦流空不良,其中发现脑梗死4例。7例行MRV检查,示静脉窦不显影,静脉窦充盈缺损,引流静脉增粗、紊乱,其中8例可见明显的侧支循环。11例行DSA检查,可见病灶部位静脉窦显影不良或不显影,不同程度的深或/和浅静脉扩张,病灶涉及部位为上矢状窦6例,横窦2例,乙状窦1例,双侧横窦、乙状窦2例(有Trolard及Labbe静脉不同程度的扩张迂曲;1例岩下窦至颅底斜坡静脉丛显影,1例有眼静脉扩张;乙状窦闭塞1例见岩下窦至颅底静脉丛显影);11例均可见颅内深或/和浅静脉扩张、静脉期循环时间延长均 >8 s(正常6~7s)。

1.5 治疗方法 10例接受单纯全身抗凝药物治疗;6例接受单纯静脉溶栓;2例接受全身抗凝+血管内溶栓治疗。全身抗凝+血管内溶栓治疗的2例中,1例接受动脉溶栓治疗,1例行支架取栓+静脉窦内接触性溶栓治疗。病因明确的患者给予相应的抗感染、补液、停用避孕药等治疗,颅内压增高患者给予脱水等对症治疗。所有患者急性期治疗结束后开始口服华法林,并根据国际标准化比值(international standard ratio, INR)调整华法林剂量,使INR控制于2~3,连续口服6~12个月。

1.5.1 单纯全身抗凝治疗 皮下注射低分子肝素0.4 ml, 1次/12 h;或静脉滴注肝素钠注射液,1.25万U维持24 h;10 d后改为口服华法林2.5~5.0 mg/d。

1.5.2 静脉溶栓治疗 将(5.0~7.5)万U尿激酶溶于50 ml生理盐水,30 min内静脉泵入,1次/d,5~7 d为一个疗程。严密监测纤维蛋白原(维持在 ≥ 1 g)。

1.5.3 血管内治疗 动脉溶栓:首先行双颈动脉及双椎动脉颅内血管造影,将5F或6F导引导管(美国Cordis公司)放置于颈内动脉颅内段或椎动脉内, Prowler14微导管(美国Cordis公司)经导引导管放置于颈内动脉、大脑中动脉或大脑前动脉内,经微导管缓慢注射尿激酶50~75万U,1万U/min,每10万U造影一次,达到溶栓效果后拔出导引导管及微导管、保留导管鞘,包扎穿刺点。静脉窦接触性溶栓:首先行双颈动脉及双椎动脉颅内血管造影,明确静脉窦血栓情况,再穿刺股静脉,将6F导引导管(美国Cordis公司)选择性置入颈静脉球部,将微导管选择性置入血栓远心端,并通过微导管内缓慢注射尿激酶50~75万U,1万U/min,每10万U造影一次,达到溶栓效果后拔出导引导管及微导管,保留导管鞘,包扎穿刺点。治疗期间严格监测活化部分凝血活酶时间及纤

维蛋白原。

2 结果

出院后随访6~23个月,平均12个月。5例入院时腰椎穿刺术初压 ≥ 180 mmH₂O的患者中,4例压力恢复至100~180 mmH₂O。4例D-二聚体增高的患者中,3例恢复正常。单纯全身抗凝药物治疗的10例中,改良Rankin量表(modified Rankin scale, mRS)评分0分6例,1分2例,3分2例。单纯静脉溶栓的6例中,mRS评分0分4例,1分1例,2分1例。全身抗凝+血管内溶栓治疗的2例中,mRS评分0分1例,3分1例。

3 讨论

3.1 治疗方法的选择 本文结果显示,临床症状轻微、病情进展缓慢、MRV检查所示静脉窦没有完全闭塞及侧支静脉较多的患者,单纯低分子肝素抗凝治疗反应较好,临床症状随着抗凝时间的延长逐渐好转,腰椎穿刺术测得的压力逐渐降低;临床症状体征较轻、MRV检查所示静脉窦没有完全闭塞,而且有少量侧支循环建立的患者,急性期给予静脉溶栓治疗反应较好,但若给予充分抗凝治疗后,仍出现临床恶化时,可考虑介入治疗。急性CVST患者,静脉淤血反映侧支循环代偿的不足,易发生颅内出血、脑水肿。我们认为,合理的治疗方法应根据患者的临床症状、腰椎穿刺术测得的压力、静脉窦闭塞程度及侧支循环开放程度,进行个体化选择。

3.2 治疗方法

3.2.1 全身抗凝治疗 研究表明,即使已经存在颅内出血,采用低分子肝素钠治疗亦安全有效^[3],可以使CVST患者获益^[4-6]。目前大多数学者认为,在无禁忌证时,肝素是CVST的一线用药,包括皮下注射低分子肝素,目标是使活化部分凝血活酶时间延长2倍。但低分子肝素不能溶解已形成的血栓,对严重颅内压增高的重症患者疗效不理想,甚至可延误时机,导致死亡。如果颅内静脉没有足够的侧支循环,则静脉窦由于血栓形成导致回流障碍,仍可致患者严重的不良预后^[7,8]。我们认为,肝素和低分子肝素抗凝治疗仅适用于病情轻微、侧支循环已开放、静脉窦没有完全闭塞的CVST轻症患者。

3.2.2 静脉溶栓治疗 尿激酶对溶解新鲜血栓起效快,实施简便,效果确切。但是尿激酶进入全身循环,导致血栓局部纤溶酶浓度较低,且经血流到达血栓局部区域若静脉窦已无血流或血流量低,纤溶酶

则不能与血栓充分接触,则不能达到预期的溶栓效果^[9]。而且尿激酶降低血循环中未结合型纤溶酶原和与纤维蛋白结合的纤溶酶原,出血风险较大。我们根据 DSA 或 MRV 结果,在静脉窦没有完全闭塞、临床症状相对较轻、无颅内出血的 6 例选用静脉注射尿激酶溶栓治疗,症状迅速改善。

3.2.3 静脉窦内接触性溶栓治疗 经额骨钻孔将尿激酶注入上矢状窦直接溶栓^[10],或经静脉穿刺置入导管溶栓^[11]的方法在临床上应用最为广泛。溶栓可使因血栓堵塞的静脉窦再通,降低静脉淤血程度,减少颅内出血的风险,对患者预后有益^[12,13]。另外,接触溶栓的方法,保证溶栓剂在血栓部位的高浓度,可快速溶解血栓、恢复静脉窦血流,但溶栓相关的出血并发症不容忽视,可能抵消溶栓剂带来的好处,甚至使患者病情恶化^[5]。出血往往与大剂量的溶栓剂有关,溶栓后颅内出血的病死率高达 40.1%^[14]。所以在选择介入溶栓治疗前,应充分评估风险,围术期需严密监测出凝血功能,避免出血并发症。

3.2.4 动脉途径溶栓治疗 由于解剖因素及技术上的局限性,导丝导管系统无法到达脑深静脉及皮层静脉^[15],此时可以通过动脉途径予以尿激酶或重组组织型纤溶酶原激活物,经过脑内毛细血管沿血流方向进皮层静脉回流到静脉窦内,从而发挥溶解血栓的作用。同时可以降解局部血液纤维蛋白,稀释局部区域血液,减轻局部高凝状态,从而改善病变区域循环状态、促进静脉回流,并且能够促进侧支代偿的开放^[16]。需要注意的是,只有在正常血液循环通路没有完全闭塞的情况下,经动脉途径给予的溶栓药物才能达静脉血栓局部,发挥溶解血栓的作用,使溶栓溶解^[8]。

【参考文献】

[1] Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses [J]. N Engl J Med, 2005, 352(17): 1791-1798.
[2] Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, *et al.* Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. Stroke, 2011, 42(4): 1158-1192.
[3] Stam J. Sinus thrombosis should be treated with anticoagulation [J]. Arch Neurol, 2008, 65(7): 984-985.
[4] Coutinho J, de Bruijn SF, Deveber G, *et al.* Anticoagulation

for cerebral venous sinus thrombosis [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011, (8): CD002005.
[5] Einhaupl K, Stam J, Boussier MG, *et al.* EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients [J]. Eur J Neurol, 2010, 17(10): 1229-1235.
[6] Einhaupl K, Boussier MG, de Bruijn SF, *et al.* EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis [J]. Eur J Neurol, 2006, 13(6): 553-559.
[7] Ferro JM, Canhao P, Stam J, *et al.* Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT) [J]. Stroke, 2004, 35(3): 664-670.
[8] Wasay M, Bakshi R, Kojan S, *et al.* Nonrandomized comparison of local urokinase thrombolysis versus systemic heparin anticoagulation for superior sagittal sinus thrombosis [J]. Stroke, 2001, 32(10): 2310-2317.
[9] Misra UK, Kalita J, Chandra S, *et al.* Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in cerebral venous sinus thrombosis: a randomized controlled trial [J]. Eur J Neurol, 2012, 19(7): 1030-1036.
[10] Scott JA, Pascuzzi RM, Hall PV, *et al.* Treatment of dural sinus thrombosis with local urokinase infusion: case report [J]. J Neurosurg, 1988, 68(2): 284-287.
[11] Barnwell SL, Higashida RT, Halbach VV, *et al.* Direct endovascular thrombolytic therapy for dural sinus thrombosis [J]. Neurosurgery, 1991, 28(1): 135-142.
[12] Guo XB, Guan S, Fan Y, *et al.* Local thrombolysis for severe cerebral venous sinus thrombosis [J]. Am J Neuroradiol, 2012, 33(6): 1187-1190.
[13] Dentali F, Squizzato A, Gianni M, *et al.* Safety of thrombolysis in cerebral venous thrombosis: a systematic review of the literature [J]. Thromb Haemost, 2010, 104: 1055-1062.
[14] Stam J, Majoie CB, van Delden OM, *et al.* Endovascular thrombectomy and thrombolysis for severe cerebral sinus thrombosis: a prospective study [J]. Stroke, 2008, 39(5): 1487-1490.
[15] Renowden S. Cerebral venous thrombosis: local thrombolysis [J]. J R Soc Med, 2000, 93(5): 241-243.
[16] Liebetrau M, Mayer TE, Bruning R, *et al.* Intra-arterial thrombolysis of complete deep cerebral venous thrombosis [J]. Neurology, 2004, 63(12): 2444-2445.

(2016-04-22 收稿, 2016-09-12 修回)