

脑静脉及静脉窦血栓形成后再通的研究现状

范雅操 综述 王守森 审校

【关键词】脑静脉窦血栓形成;血管再通;抗凝治疗  
【文章编号】1009-153X(2021)08-0641-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 743

脑静脉及静脉窦血栓形成(cerebral vein and dual sinus thrombosis, CVST)以局灶性脑水肿、静脉性脑梗死、癫痫发作和颅内压增高为主要表现<sup>[1]</sup>。既往文献报道发病率在(0.2~0.5)/10万人年<sup>[2]</sup>,但近期文献报道高达(1.32~1.57)/10万人年<sup>[3]</sup>。这种差异可能是诊断技术进步的结果。研究表明,50%的CVST预后不良<sup>[4]</sup>。早诊断、早治疗,多数CVST预后良好<sup>[5-6]</sup>。目前认为,血栓再通程度是一种预后指标<sup>[7]</sup>。本文就CVST后再通的研究现状进行综述。

1 CVST后再通状态的确定

根据 Qureshi<sup>[8]</sup>提出的分级标准,血管再通的程度分为:I级,一个或多个闭塞的静脉窦发生部分再通,侧支血流得到改善;II级,一个静脉窦完全再通,而其他静脉窦仍闭塞;III级,所有闭塞的静脉窦完全再通。Strupp等<sup>[9]</sup>根据MRI/MRA将再通状态分为:完全再通,脑静脉系统内出现不间断的血流,且不考虑静脉窦壁是否还粘附有一些小的残余血栓;部分再通,发现血栓较为广泛,伴连续血流的小型中断或管腔的狭窄;无再通,血流彻底中断。Erwin等<sup>[7]</sup>根据影像学标准分为:无再通,血流信号持续中断;部分再通,管腔狭窄>50%;完全再通,先前受累的静脉窦出现不间断的血流信号,管腔狭窄<50%。

2 抗凝治疗与CVST后再通的关系

闭塞血管的早期再通与缺血性脑动脉性卒中中长期预后相关,是溶栓治疗的基础。大多数CVST发病最初几小时内不太可能自发再通。另外,MRI研究

显示脑静脉性梗死与动脉性梗死不同,晚期血管再通影响临床结果<sup>[10]</sup>。抗凝治疗是CVST治疗的主要手段,明显改善临床预后,可能与预防血栓进展、恢复静脉顺行引流、使脑组织免受永久性损伤或减少其他静脉血栓形成事件的风险等有关<sup>[11]</sup>。目前的标准疗法是使用普通肝素或低分子量肝素进行抗凝治疗。抗凝治疗维持的最佳时间尚不明确,相关指南建议:如果CVST发病与其短暂性危险因素有关,则抗凝治疗时间应在3~6个月;如果是特发性CVST,则治疗需持续6~12个月;如果伴有严重的血栓形成倾向或是血栓复发的病人,则应长期抗凝治疗。目前,相关指南通常根据复发风险来规划CVST的抗凝治疗,而不是根据其再通状态<sup>[12]</sup>。

3 CVST后再通与时间的关系

多数CVST可出现部分再通。Sousa等<sup>[13]</sup>纳入818例CVST的荟萃分析显示,总体再通率为85%,完全再通率为49%,部分再通率为35%;在最初的9个月,再通率随时间的推移而上升,从33%增加到>80%;约3/4的病人在最初3个月内实现再通。Herweh等<sup>[14]</sup>在89例CVST随访中,发现57.6%的病人完全再通,29.3%部分再通,13.1%无再通;部分再通的中位时间为4个月,完全再通的中位时间为6个月;再通常发生在前6个月,也可以延续到第12个月,甚至在12个月后偶尔出现。Gazioglu等<sup>[15]</sup>观察到48.5%的病人发生完全再通,45.2%的部分再通,而6个月随访期间仅6.5%未再通。Arauz等<sup>[10]</sup>首次提出累积再通率的概念,在CVST发病后3~12个月,完全再通率明显增加(32.4%增加至72.9%),再通在发病后1年内是一个相对动态的过程。

4 静脉窦的再通率

多数CVST同时累及多个静脉窦,最常发生血栓的是上矢状窦、横窦和乙状窦。Sassi等<sup>[5]</sup>对160例

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2021.08.022  
基金项目:福建省科技创新联合资金重大项目(2019Y9045)  
作者单位:350025 福州,中国人民解放军联勤保障部队第900医院神经外科(范雅操、王守森)  
通讯作者:王守森,E-mail:wshsen@126.com

CVST 进行回顾性研究,发现最常见的血栓形成部位是上矢状窦(65%)和横窦(60.5%),71.2%的病人存在多个静脉窦血栓。Baumgartner 等<sup>[16]</sup>报道,横窦、乙状窦和上矢状窦最常发生血栓(分别为 85%,73%和 48%),63.3%的病人存在 1 个以上的静脉窦受累;血栓形成后 4 个月,94%的上矢状窦、80%的直窦、58%的横窦和 41%的乙状窦发生再通。不同静脉窦的再通率存在显著差异,上矢状窦和直窦血栓再通率明显高于横窦和乙状窦血栓再通率<sup>[7]</sup>。影响静脉窦再通率结论可靠性的因素:首先,接受检查的病人数较少;第二,没有通过其他危险因素进行修正,因为多数病人不止一条脑静脉窦发生血栓;第三,尚不清楚多种脑静脉血栓同时存在时,是如何影响再通的,例如孤立性横窦血栓,与合并同侧乙状窦和直窦血栓形成的横窦血栓,其再通率是否一致?

## 5 CVST 后再通的影响因素

Putala 等<sup>[17]</sup>对 CVST 的易栓性危险因素与再通相关性的分析显示,与再通不良相关因素有男性、年龄 $\geq 37$ 岁、缺乏明确的 CVST 危险因素;而女性、 $< 37$ 岁和至少有一种明确 CVST 危险因素的病人,更常发生完全再通。如果能确定一个 CVST 危险因素(特别是性别特异性危险因素),则可更好地消除潜在诱因,从而促使血管再通,以获得更好的预后。Coutinho 等<sup>[18]</sup>分析性别差异与再通的关系,发现具有性别特异性的危险因素的女性,比其他病人预后要好,可能是因为这类病人的再通率更高,而不再通的病人可能是因为存在未知的危险因素(如遗传因素),导致血栓形成,具有更强的耐药性而不易再通。Herweh 等<sup>[14]</sup>发现,上矢状窦血栓形成与再通率显著相关;绝经后接受激素替代治疗或因行体外受精而接受激素疗法的女性,再通率较低。Gazioglu 等<sup>[15]</sup>发现,女性完全再通率较高。而同时发生多个静脉窦血栓形成的病人,其完全再通率较低,这可能与血栓负荷增加,导致完全再通延迟有关。Sousa 等<sup>[13]</sup>对静脉窦血栓再通相关的荟萃分析显示,上矢状窦血栓和女性,更容易发生 CVST 再通,而多发静脉窦血栓形成、激素治疗、年龄较大和缺乏明确的 CVST 危险因素的病人,血管再通发生率较低。

## 6 CVST 后再通与预后的关系

血管再通与 CVST 预后的关系不太明显。有研究认为,再通程度与预后之间没有关系<sup>[9,15,17]</sup>。另有研究认为,成功再通与良好临床预后存在显著相关

性<sup>[7,10,13]</sup>。Erwin 等<sup>[7]</sup>报道,没有再通的病人更常发生持续性神经功能障碍,更易出现残留症状,主要表现为头痛。Arauz 等<sup>[10]</sup>报道,与没有再通的病人相比,完全再通的病人具有更好的功能预后,再通状态与长期头痛、长期癫痫发作或长期局灶性缺陷无显著相关性。造成这种差异的原因可能是相对较小的样本量、较短的随访时间以及总体良好的预后,限制了再通对临床病程影响的评估。大多数 CVST 研究的中位随访时间通常小于 1 年。Sousa 等<sup>[13]</sup>分析 375 例 CVST 的 5 项研究,发现无再通的本与已经再通的病人相比,总体复发率更高(3.4% *vs.* 0.9%)。Kenet 等<sup>[19]</sup>发现,儿童 CVST 再通影响复发的概率。

## 7 CVST 再通的动物实验

目前,CVST 再通的动物模型甚少。Röttger 等<sup>[20]</sup>在大鼠上矢状窦局部应用 40%氯化铁溶液浸泡的滤纸条,成功诱导可逆性上矢状窦血栓形成动物模型;结果发现,大鼠上矢状窦平均闭塞率为 95.12%,术后 1 d 再通率为 33.33%,术后 2 d 再通率为 50.0%,术后 7 d 再通率为 58.54%。这种再通是自发生成的,无法通过实验操作控制速率,术后短时间内较高的血栓再通率限制了对慢性静脉窦血栓及损伤脑实质病理生理学过程的研究。汤恒心等<sup>[21]</sup>利用上矢状窦夹闭及可吸收缝线结扎的方法诱导静脉窦血栓形成,继而用注射器向窦腔内注射尿激酶及置入微导丝反复通过上矢状窦栓塞部分,创建静脉窦血栓再通模型,该模型可阻断上矢状窦血流 3~4 周,允许进行溶栓、抗凝治疗,较好地模拟了临床静脉窦血栓形成的病程变化。Mu 等<sup>[22]</sup>用 40%氯化铁溶液诱导大鼠脑静脉窦血栓形成模型,在血栓形成后 6 h 将神经介入微丝插入上矢状窦,行机械血栓切除术,发现快速再通可导致脑损伤,加重 HMGB1 和 RAGE 等炎症因子导致的炎症反应。Wang 等<sup>[23]</sup>通过在大鼠上矢状窦插入自制的线栓诱导急性上矢状窦闭塞,建立模拟上矢状窦栓塞的大鼠模型,闭塞持续时间可由线栓精确调节,该模型为进一步阐明 CVST 的病理生理提供了一个稳定、可靠的平台。静脉窦血栓再通的动物实验研究相对匮乏,设计一个能够较为准确反映人类疾病演变过程且操作简便、重复性高、用途广泛的静脉窦血栓再通模型,仍是未来研究方向。

综上所述,CVST 再通程度是一种预后评估指标,再通常发生在最初几个月内;上矢状窦和直窦的血栓比横窦和乙状窦的血栓可能更容易再通。上矢状窦血栓和女性病人再通率较高。目前,CVST 再通

相关研究仍然较少,仍需要多中心、大样本量的前瞻性研究进一步分析。

### 【参考文献】

- [1] Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, *et al.* ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE commission for classification and terminology [J]. *Epilepsia*, 2017, 58: 512–521.
- [2] Bousser MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update [J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6: 162–170.
- [3] Devasagayam S, Wyatt B, Leyden J, *et al.* Cerebral venous sinus thrombosis incidence is higher than previously thought: a retrospective population-based study [J]. *Stroke*, 2016, 47: 2180–2182.
- [4] Khealani BA, Wasay M, Saadah M, *et al.* Cerebral venous thrombosis: a descriptive multicenter study of patients in Pakistan and Middle East [J]. *Stroke*, 2008, 39: 2707–2711.
- [5] Sassi SB, Touati N, Baccouche H, *et al.* Cerebral venous thrombosis: a tunisian monocenter study on 160 patients [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2016, 23: 1005–1009.
- [6] Lee DJ, Ahmadpour A, Binyamin T, *et al.* Management and outcome of spontaneous cerebral venous sinus thrombosis in a 5-year consecutive single-institution cohort [J]. *Neurointerv Surg*, 2016, 9: 34–38.
- [7] Erwin S, Susan T, Anousha R, *et al.* Influence of recanalization on outcome in dural sinus thrombosis: a prospective study [J]. *Stroke*, 2004, 35: 544–547.
- [8] Qureshi AI. A classification scheme for assessing recanalization and collateral formation following cerebral venous thrombosis [J]. *J Vasc Interv Neurol*, 2010, 3: 1–2.
- [9] Strupp M, Covi K, Seelos M, *et al.* Cerebral venous thrombosis correlation between recanalization and clinical outcome: a long-term follow-up of 40 patients [J]. *J Neurol*, 2002, 249: 1123–1124.
- [10] Arauz A, Vargas-Gonzalez JC, Arguelles-Morales N, *et al.* Time to recanalisation in patients with cerebral venous thrombosis under anticoagulation therapy [J]. *J Neurol Neurosurg Ps*, 2016, 87: 247–251.
- [11] Ferro JM, Bousser MG, Canhão P, *et al.* European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis—endorsed by the European Academy of Neurology [J]. *Eur J Neurol*, 2017, 24: 1203–1213.
- [12] Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown Jr RD, *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: 1158–1192.
- [13] Sousa DA, Neto LL, Canhão P, *et al.* Recanalization in cerebral venous thrombosis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Stroke*, 2018, 49: 1828–1835.
- [14] Herweh C, Griebel M, Geisbüsch C, *et al.* Frequency and temporal profile of recanalization after cerebral vein and sinus thrombosis [J]. *Eur J Neurol*, 2016, 23(4): 681–687.
- [15] Gazioglu S, Eyuboglu I, Yildirim A, *et al.* Cerebral venous sinus thrombosis clinical features, long-term outcome and recanalization [J]. *J Clin Neurosci*, 2017, 45: 248–251.
- [16] Baumgartner R, Studer A, Arnold M, *et al.* Recanalisation of cerebral venous thrombosis [J]. *J Neurol Neurosurg Ps*, 2003, 74(4): 459–461.
- [17] Putaala J, Hiltunen S, Salonen O, *et al.* Recanalization and its correlation to outcome after cerebral venous thrombosis [J]. *J Neurol Sci*, 2010, 292(1/2): 11–15.
- [18] Coutinho JM, Ferro JM, Canhão P, *et al.* Cerebral venous and sinus thrombosis in women [J]. *Stroke*, 2009, 40: 2356–2361.
- [19] Kenet G, Kirkham F, Niederstadt T, *et al.* Risk factors for recurrent venous thromboembolism in the European collaborative paediatric database on cerebral venous thrombosis: a multicentre cohort study [J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(7): 595–603.
- [20] Röttger C, Bachmann G, Gerriets T, *et al.* A new model of reversible sinus sagittalis superior thrombosis in the rat: magnetic resonance imaging changes [J]. *Neurosurgery*, 2005, 57: 573–580.
- [21] 汤恒心, 曹志恺, 吕建平. 颅内静脉窦血栓形成动物模型建立及治疗实验研究[J]. *中国医学创新*, 2014, 12: 16–19.
- [22] Mu SW, Dang Y, Fan YC, *et al.* Effect of HMGB1 and RAGE on brain injury and the protective mechanism of glycyrrhizin in intracranial sinus occlusion followed by mechanical thrombectomy recanalization [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 44: 813–822.
- [23] Wang W, Mu SW, Xu WM, *et al.* Establishment of a rat model of superior sagittal-sinus occlusion and recanalization via a thread-embolism method [J]. *Neuroscience*, 2019, 416: 41–49.

(2019-09-18 收稿, 2020-01-01 修回)