

# 颅内静脉窦血栓形成的临床分析

程虹<sup>1</sup>,刘圣<sup>2</sup>,万琪<sup>1</sup>,葛颂<sup>1</sup>,张廉<sup>1</sup>,顾萍<sup>1</sup>,张磊<sup>1</sup>,龚洁<sup>1</sup>,王兴霞<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>南京医科大学第一附属医院神经内科,<sup>2</sup>放射科,江苏 南京 210029)

**[摘要]** 目的:探讨抗凝和静脉窦溶栓治疗颅内静脉窦血栓形成(CVST)的有效性和安全性。方法:回顾性分析24例CVST患者的临床资料,出院后随访1~3年。结果:本组患者中,16例只接受低分子肝素抗凝治疗,8例为抗凝结合静脉窦局部溶栓治疗。入院时临床表现为单纯颅高压者8例,合并局灶症状体征者11例,合并脑病2例,昏迷3例。2种治疗方法均取得较好疗效。随访期末,17例(71%)患者完全恢复,3例(13%)遗留后遗症,4例(17%)患者死亡。本研究显示,合并颅内出血并不是CVST预后不良的独立危险因素。精神障碍、昏迷及多部位的静脉窦血栓仍是预后差的主要危险因素,而单发部位的CVST及溶栓合并抗凝治疗是短期预后良好的独立预测因素。结论:2种方法均有较好的疗效和安全性。与单纯抗凝治疗相比,静脉窦内溶栓治疗是积极、安全有效的治疗方法,可改善出现颅内出血和昏迷患者的临床预后。

**[关键词]** 颅内静脉窦血栓形成;溶栓治疗;抗凝

**[中图分类号]** R743.32

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2013)08-1126-05

**doi:**10.7655/NYDXBNS20130819

## Clinical analysis of cerebral venous sinus thrombosis

Cheng Hong<sup>1</sup>, Liu Sheng<sup>2</sup>, Wan Qi<sup>1</sup>, Ge Song<sup>1</sup>, Zhang Lian<sup>1</sup>, Gu Ping<sup>1</sup>, Zhang Lei<sup>1</sup>, Gong Jie<sup>1</sup>, Wang Xingxia<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Neurology, <sup>2</sup>Interventional Radiology, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the efficacy and safety of anticoagulant therapy and local thrombolytics in patients with cerebral venous and sinus thrombosis (CVST). **Methods:** The clinical data of 24 patients with CVST were retrospectively analyzed. These patients were observed after discharge and followed up for 1~3 years. **Results:** In all the patients included, 16 patients only anticoagulated with heparin, 8 patients received anticoagulation with heparin and local thrombolytic treatment. At admission, 8 cases showed isolated intracranial hypertension, 11 cases with focal deficit, 2 cases with encephalopathy and 3 cases with coma. Both the anticoagulation and local thrombolytics were effective. At the end of the follow-up, 17 cases (71%) were independent, 3 cases (13%) were dependent and 4 cases (17%) died. Concomitant haemorrhagic infarcts related to CVST before treatment were not associated with a poor outcome. Independent predictors of poor outcome were mental disturbance, coma, multiple CVST while predictors of good outcome were thrombosis of single sinus and thrombolytic treatment followed by anticoagulant treatment. **Conclusion:** In our study, both the heparin therapy and local thrombolysis showed the safety and efficacy in patients with CVST. Local thrombolysis may be a therapeutic option for patients at high risk for a poor outcome despite heparin therapy, possibly in those with intracranial haemorrhages and coma.

**[Key words]** cerebral venous and sinus thrombosis; thrombolytics; anticoagulation

[Acta Univ Med Nanjing, 2013, 33(8): 1126-1130]

颅内静脉窦血栓形成(cerebral venous sinus thrombosis, CVST)是脑血管疾病的一种特殊类型,占脑卒中的0.5%~1.0%<sup>[1]</sup>,因其临床表现复杂多变极易被误诊和漏诊,病死率较高,近年来由于抗凝药物的广泛使用其致死率已有明显下降。作者回顾了本院诊治的24例CVST患者,并对其疗效和安全性

进行了分析,现报告如下。

### 1 对象与方法

#### 1.1 对象

2007年1月~2011年12月本院收治的24例临床确诊为CVST患者,其中男12例,女12例,年

龄(10~83)岁,平均年龄 38.6 岁。表现为单纯颅高压(仅表现为头痛、呕吐、视乳头水肿)者 8 例,出现颅高压外局灶症状体征改变 [单病灶功能异常和(或)癫痫发作]者 11 例,脑病(多灶性缺损或癫痫发作、谵妄、嗜睡等)者 2 例,昏迷 3 例。24 例患者中,妊娠与产褥期发病 5 例、合并肾病综合征 1 例、抗磷脂抗体综合征 2 例、感染相关 2 例、伴发肿瘤 2 例、血液系统疾病 2 例、药物使用相关 1 例,基本临床资料见表 1。

表 1 24 例 CVST 患者的基本临床资料  
Table 1 Baseline of 24 patients with CVST

临床资料	[n(%)]		P 值
	结合溶栓组 (n=8)	单纯抗凝组 (n=16)	
临床综合征			
单纯颅高压	1(13)	7(44)	0.189
局灶症状体征改变	5(42)	6(38)	0.390
脑病	1(13)	1(6)	1.000
昏迷	1(13)	2(13)	1.000
CT 或 MR 显示颅内出血累及静脉窦数量	7(88)	3(18)	0.002
1~2 个	2(25)	13(81)	
>2 个	6(75)	3(19)	0.020

### 1.2 方法

所有患者均行诊断性数字减影血管造影检查(DSA)确定血栓形成或静脉窦狭窄的范围和程度。根据病变程度轻重和受累静脉窦多少分为 2 组:静脉窦仅部分狭窄或仅为单个静脉窦受累的患者予低分子肝素治疗,病情稳定后改华法林口服(抗凝组);单个或多个静脉窦完全闭塞的患者除常规抗凝治疗外,需结合介入治疗方法(结合溶栓组),采取:①接触性静脉窦溶栓治疗:将导引导管插至血栓形成或狭窄的一侧颈内静脉,并将微导管头插入血栓近端,注入尿激酶 10 万 U 并手推造影剂造影观察血栓溶解情况,必要时再次局部注射尿激酶 10 万 U;如闭塞局部静脉血流改善不明显,可在病变静脉窦处保留微导管,小剂量持续泵入尿激酶 20 万 U,每日 2 次,24~48 h 后复查 DSA,病变静脉窦出现有效血流再通后拔管,以达到尽可能彻底溶栓的目的;②机械性破栓:静脉窦内注入 2 万 U 尿激酶后造影,如发现局部充盈缺损无变化,可用导引导管将导丝插入血栓,来回拉动并切割血栓,血栓松动后再行静脉窦内接触性溶栓。以上 2 种方法可根据具体情况单独或联合使用。术后常规使用低分子肝素抗凝,保留静脉窦鞘管经微导管局部给予尿激酶溶栓治疗,经

DSA 复查证实局部血流再通后拔管,抗凝直至病情稳定改华法林口服治疗,监测凝血功能调整华法林用量。所有患者均签署知情同意书,3 例因费用等原因拒绝结合溶栓只给予单纯抗凝治疗。

分以下 4 个方面进行评定:①出院和随访时的情况(分为死亡、功能缺损、完全恢复);②治疗期间有无新增颅内出血;③治疗中是否合并颅外出血;④其他合并症。功能恢复情况采用 MRS 分级量表评分,Rankin0~1 级为完全恢复,Rankin2 级为部分恢复,Rankin3~5 级为严重功能缺损。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 统计分析软件,数据采用例数、百分率表示,组间分析运用 Fisher 确切概率法, $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基本临床资料分析

本组 24 例,均经 DSA 证实。单纯抗凝治疗(抗凝组)16 例,抗凝结合局部溶栓治疗(结合溶栓组)8 例。抗凝组中脑病 1 例,昏迷 2 例,合并颅内出血 3 例,结合溶栓组中合并脑病和昏迷各 1 例,合并颅内出血 7 例,结合溶栓组合并颅内出血及多静脉窦(>2 个静脉窦)受累的比例(75%)均高于抗凝组(19%)(表 1)。

### 2.2 治疗结局分析

#### 2.2.1 病死率和致残率

大多数患者预后良好,基本不遗留后遗症,其中以单纯颅高压表现者预后最好;脑病及昏迷表现者预后最差。1 例住院期间死亡。所有患者均得到随访,随访时间为出院后 1~3 年,共 3 例在随访期间死亡。死亡原因分析:2 例为脑疝引起的呼吸心跳停止(均为抗凝组患者),1 例为急性肺栓塞(结合溶栓组患者),1 例死于合并脑胶质瘤。5 例遗留癫痫发作等后遗症(抗凝组 3 例,结合溶栓组 2 例)。

#### 2.2.2 颅内出血的转归

两组分别有 7 例(结合溶栓组)和 3 例(抗凝组)患者合并治疗前颅内出血,从经治疗后均好转出院。

#### 2.2.3 治疗中是否合并颅外出血及其他合并症

24 例治疗过程中均未出现颅外出血及其他部位的出血倾向,结合溶栓组 1 例治疗中出现肺栓塞而死亡。

#### 2.2.4 治疗开始时间

病程 7 d 内接受治疗的,其症状完全缓解率、遗留后遗症比例及病死率等指标均优于 7 d 后

治疗的患者,治疗越早,遗留后遗症的可能越小,临床转归越好。但由于样本量较小,以上差异未达到统计学意义( $P = 0.089$ )。4例死亡的患者中,2例病程已超过1个月。

### 2.2.5 治疗效果

两组治疗方法均取得较为满意的疗效,鉴于结合溶栓组患者的病情更重,抗凝结合静脉窦溶栓治疗效果更佳。

表2 颅内静脉窦血栓治疗后不同亚组的临床转归

Table 2 Outcomes in subgroups of CVST treated with anticoagulant and thrombolytic drugs [n (%)]

	n	完全恢复	遗留后遗症	死亡
临床综合征				
单纯颅高压	8	7(88)	1(13)	0
局灶症状体征改变	11	5(45)	4(36)	2(18)
脑病	2	1(50)	0	1(50)
昏迷	3	2(67)	0	1(33)
症状出现到治疗时间				
<7天	12	10(83)	1(8)	1(8)
>7天	12	5(42)	4(33)	3(25)
治疗前合并颅内出血				
是	10	8(80)	2(20)	0
否	14	7(50)	3(21)	4(29)
治疗				
单纯抗凝组	16	10(63)	3(19)	3(19)
结合溶栓组	8	5(63)	2(25)	1(13)
总计	24	15(63)	5(21)	4(17)

## 3 讨论

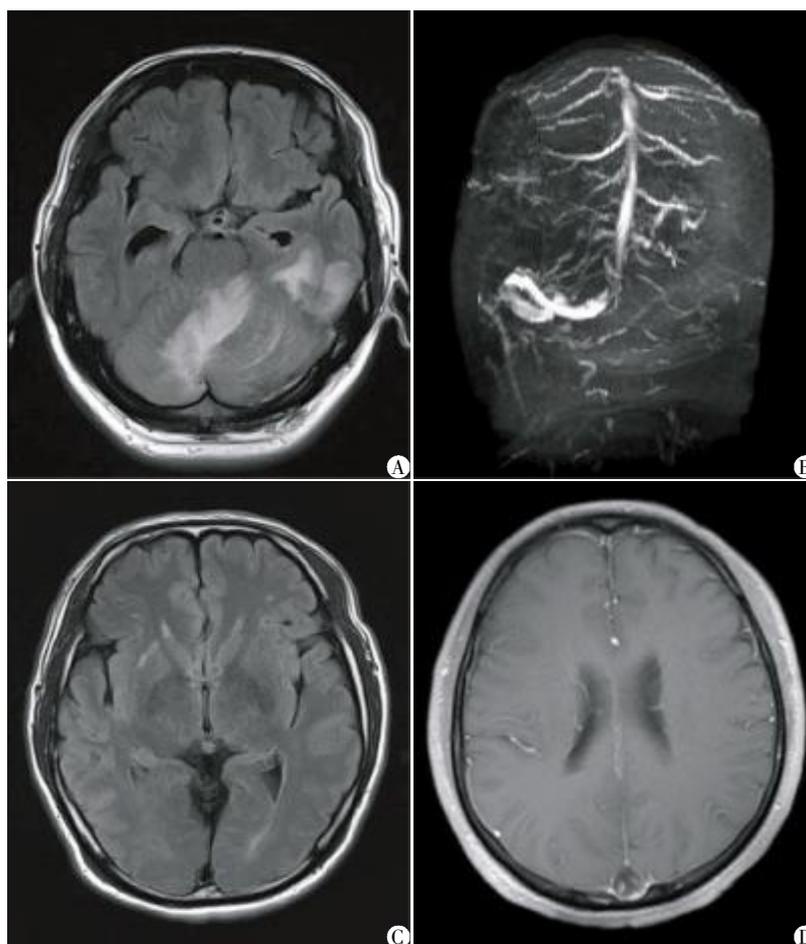
CVST是一组少见的脑血管疾病,其危险因素较为复杂,包括遗传性及获得性因素,特发性病因不明。这些因素可引起血液高凝状态、静脉血流异常和静脉壁炎性反应<sup>[2]</sup>。

本病临床表现复杂多变,早期诊断困难(图1)。最常见的表现为头痛,伴恶心、呕吐、视乳头水肿等颅高压表现,病情严重者常伴有癫痫发作、谵妄、嗜睡甚至昏迷等局灶或全身症状和体征,重症患者常常死亡。头痛是最常见的症状,国外文献报道90%的患者出现头痛<sup>[3]</sup>,但以症状性癫痫和颅内出血为伴随表现的并不罕见。有学者报道有近1/3的CVST患者合并脑实质内出血,且出血部位与静脉窦血栓的部位有对应关系,如横窦血栓形成常常伴发颞叶或枕叶的出血<sup>[4]</sup>。本项研究中伴有颅内出血的比例达到42%,与上述的报道接近。CVST伴颅内出血可能与以下机制有关:局部坏死脑组织的持续血流灌注(类似于动脉系统缺血性卒中后的再灌注)导致颅内出血;静脉窦发生血栓时局部静脉管壁承载了过多的静脉灌注压而破裂出血。基于与动脉系统血管病变不同的发病机制,继发于静脉窦血栓的脑实质损害常常是可逆的,因而本组的大多数患者

经治疗能取得满意疗效。

欧洲神经科学联盟2010年修订的脑静脉和静脉窦血栓形成治疗指南指出<sup>[5]</sup>,伴有颅内出血的CVST仍可以接受肝素抗凝治疗。本项研究中单纯抗凝组有3例合并颅内出血,均经治疗好转,没有因使用肝素出现颅内出血加重的情况。

对于伴有颅内出血的CVST能否进行溶栓治疗仍然有争议<sup>[5]</sup>,虽然溶栓可促进局部血流再通和改善病情,但也有学者担心溶栓会使原有的脑出血和水肿体积增大,从而加重病情增加病死率。鉴于CVST较低的发病率和较高的误诊率,目前还没有大规模的临床观察研究,溶栓治疗也缺乏足够的循证医学证据。欧洲神经科学联盟2010年修订的治疗指南<sup>[5]</sup>建议,仅对于常规抗凝治疗无明显疗效的患者,局部静脉窦内的溶栓治疗可作为更加积极有效的尝试,但对于如何溶栓(全身或静脉窦局部给药)、溶栓的时间窗以及最佳溶栓药物的选择等问题均没有给出定论。国外大样本的文献报道很少,2项分别在韩国<sup>[6]</sup>和美国<sup>[7]</sup>的开放性研究也仅入组21例患者。两组均采用重组组织型纤溶酶原激活剂(rtPA)静脉窦内局部溶栓结合肝素抗凝治疗的方法。韩国研究组共9例患者,平均rtPA剂量为135 mg<sup>[6]</sup>,美国研究组12例患者平均rtPA剂量为46 mg<sup>[7]</sup>。两研



左侧横窦、乙状窦血栓形成,头颅 MR 表现 A:左侧颞叶、左侧小脑半球出血,脑组织肿胀明显;B:经 DSA 证实为 CVST; C:上矢状窦血栓形成,头颅 MR 表现为左侧额叶、右侧基底节区高信号;D:MR 增强见空三角征。

图 1 颅内静脉窦血栓形成的影像学表现

Figure 1 Radiological findings of CVST

究组方案相同,均将微导管直接置入病变静脉窦处,先行 rtPA 局部注射再保留微导管持续泵入给药。21 例患者中 15 例实现静脉血流再通,其中 14 例临床症状完全消失(韩国组平均再通时间为 20 h,美国组为 29 h)。韩国研究组 2 例患者出现颅内出血,美国组 2 例患者因颅内出血加重接受外科治疗。因此,静脉窦内局部溶栓虽然可促进血流再通,但与抗凝治疗相比仍有较高的出血风险,特别是对于原先伴有颅内出血的 CVST 患者而言<sup>[8]</sup>。

本组治疗结果优于上述国外报道<sup>[7-8]</sup>,结合溶栓组采取了溶栓、抗凝和脱水等联合治疗。8 例患者中 7 例治疗前即合并颅内出血,出院时完全治愈 7 例(87.5%),仅 1 例病死,急性期病死率为 12.5%,治疗过程中没有出现原有颅内出血加重和颅外其他脏器出血,该结果也优于大多数国内外小样本研究<sup>[9-11]</sup>。

已有不少小样本无对照的研究表明,恰当地运用局部溶栓结合抗凝治疗是安全有效的,可明显改

善临床预后,其机制可能与迅速改善阻塞部位的静脉血流、降低局部的静脉灌注压、减缓颅内出血和水肿进一步的形成有关<sup>[4,12]</sup>。本组中病情改善者随访期间的影像学检查也提示,静脉窦血栓恢复期局部再通血流充盈,侧枝循环开通明显。以上结果可能与局部使用尿激酶的药效较弱、剂量较小有关,本组患者局部血流再通时间(24 h 至 1 周左右)也明显长于国外研究组。提示适量而安全的药物溶栓意味着在实现血流再通的同时,又必须保证将再灌注损伤引发的再出血风险降至最低。本研究提示静脉窦内局部溶栓联合抗凝治疗是预后良好的因素之一。但由于样本量小,用药开始的时间、剂量、途径和持续时间存在差异,在分析中无法加以控制,影响了本研究的统计学效能。目前需要有大规模的前瞻性随机对照研究就目前的治疗方法予以客观的评价,药物的选择和方案的确定还有待于进一步探索。对于具体病例而言,个体化用药可能是一个发展方向。

[参考文献]

- [1] 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
- [2] 周建, 张小军. 脑静脉及静脉窦血栓形成的危险因素 [J]. 中国临床神经外科杂志, 2010, 15(2): 123-127
- [3] Panda S, Prashantha DK, Shankar SR, et al. Localized convexity subarachnoid haemorrhage- a sign of early cerebral venous sinus thrombosis [J]. Eur J Neurol, 2010, 17(10): 1249-1258
- [4] Leach JL, Fortuna RB, Jones BV, et al. Imaging of cerebral venous thrombosis; current techniques, spectrum of findings, and diagnostic pitfalls [J]. Radiographics, 2006, 26(Suppl 1): S19-S41
- [5] Einhupl 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] Kim SY, Suh JH. Direct endovascular thrombolytic therapy for dural sinus thrombosis; infusion of alteplase [J]. A-JNR Am J Neuroradiol, 1997, 18(4): 639-645
- [7] Frey IL, Muro GJ, McDougall CG, et al. Cerebral venous thrombosis: Combined intrathrombus rTPA and intravenous heparin [J]. Stroke, 1999, 30(3): 489-494
- [8] Boussier MG. Cerebral venous thrombosis. Nothing, heparin, or local thrombolysis? [J]. Stroke, 1999, 30(3): 481-483
- [9] De Bruijn SF, de Haan RJ, Stam J. Clinical features and prognostic factors of cerebral venous sinus thrombosis in a prospective series of 59 patients. For The Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001, 70(1): 105-108
- [10] 须瑞, 蒲传强, 田成林, 等. 脑静脉血栓形成的短期预后分析 [J]. 西部医学, 2010, 22(5): 826-830
- [11] Siddiqui FM, Pride GL, Lee JD. Use of the Penumbra system 054 plus low dose thrombolytic infusion for multifocal venous sinus thrombosis. A report of two cases [J]. Interv Neuroradiol, 2012, 18(3): 314-319
- [12] Skeik N, Stark MM, Tubman DE. Complicated cerebral venous sinus thrombosis with intracranial hemorrhage and mastoiditis [J]. Vasc Endovascular Surg, 2012, 46(7): 585-590

[收稿日期] 2012-11-19

热烈祝贺《南京医科大学(自然科学版)》编辑部  
 荣获第四届江苏省科技期刊“金马奖”优秀团队奖！