

颅内静脉窦血栓形成血管内治疗的研究

孙成梅,胡美云,刘艳菲,李明超,居克举

(淮安市第一人民医院神经内科,江苏 淮安 223300)

[摘要] 目的:比较脑静脉窦血管内治疗与静脉肝素抗凝治疗脑静脉窦血栓形成(cerebral venous sinus thrombosis, CVST)的有效性和安全性。方法:36例 CVST 患者按治疗方法分成两组:脑静脉窦血管内治疗组(介入组,18例)和静脉肝素抗凝组(抗凝组,18例)。抗凝组给予肝素静脉血管内泵入,根据部分活化凝血酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)调整剂量,维持 APTT 为正常值的 2.0~2.5 倍。介入组用改良的 Seldinger 技术穿刺右侧股动脉,在微导丝引导下将微导管头端插入血栓部位,行机械碎栓、取栓,同时局部注入尿激酶。采用神经功能缺损评分(NIHSS)及 Glasgow 昏迷量表(GCS 评分)评估两组患者入院前后的病情;用头颅磁共振静脉成像(MRV)评估脑静脉血管再通情况;采用改良 Rankin 量表评估两组患者的转归。应用多变量 Logistic 回归分析预测 CVST 患者危险因素。结果:入院前两组年龄、性别、发病原因、临床表现、NIHSS 评分、GCS 评分均无明显统计学差异($P > 0.05$)。6 个月后用改良 Rankin 量表评分结果两组差异有统计学意义($P < 0.05$),介入组血管再通率高于肝素组(94.44% vs. 66.67%, $\chi^2=3.850$, $P=0.041$),6 个月后介入组转归好于肝素组(88.89% vs. 50.00%, $\chi^2=3.827$, $P=0.046$)。多变量 Logistic 回归分析显示介入治疗为 CVST 患者转归良好的独立保护因素(优势比 1.085, 95%可信区间 1.024~1.361; $P=0.023$),而高凝状态为其独立危险因素(优势比 0.185, 95%可信区间 0.049~0.611; $P=0.004$)。安全性研究结果显示两组都不同程度出现继发脑出血、肺部感染、消化道出血等并发症,但两组差异无明显统计学意义。结论:血管内治疗可改善 CVST 患者的转归,疗效优于静脉肝素治疗。对于合并皮层静脉、深静脉的 CVST 患者可采用局部动静脉联合溶栓。

[关键词] 颅内静脉窦血栓形成;静脉血栓形成;尿激酶型纤维蛋白酶原激活剂;肝素

[中图分类号] R743

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2016)07-858-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20160720

脑静脉窦血栓形成(cerebral venous and sinus thrombosis, CVST)是由于脑静脉窦血管内血栓形成,导致管腔狭窄或堵塞,从而出现脑静脉血液回流受阻引起颅内高压,是一种特殊类型的脑血管疾病,常常伴有脑脊液吸收障碍导致的颅内压恶性增高。CVST 临床上较为少见,占有脑血栓形成疾病的 0.5%~1.0%^[1]。该病多见于青壮年,疾病进展快,症状复杂多样,往往在颅高压基础上出现静脉性脑梗死合并脑出血,致残率和致死率极高^[2]。

1 对象和办法

1.1 对象

本研究属回顾性病例系列研究,病例来源于淮安市第一人民医院。连续选择 2006 年 6 月—2015 年 6 月期间在淮安市第一人民医院住院治疗确诊的所有 CVST 患者,安排专人收集人口统计学数据、发病原因、临床表现、相关影像检查结果、实验室检查结果、治疗方法,以及发病开始至治疗开始的时间、平均住院日。由高年资的神经内科专科医生调阅头颅 CT 平扫、MRI、磁共振静脉成像(MRV)、数

字减影血管造影(DSA)检查原始资料。

纳入标准:①符合中国颅内静脉系统血栓形成诊断和治疗指南,并经头颅 MRV 或 DSA 确诊;②入院时发病时间在 15 d 内;③具有完整的病历资料。排除标准:①年龄>80 岁或<15 岁;②合并慢性支气管炎、心脏病、脑血管病偏瘫后遗症等疾病;③伴有与 CVST 无关的其他严重脑部病变;④起病方式为慢性。符合血液系统凝血功能亢进的诊断标准:多种凝血因子水平增高,包括 D-二聚体>0.5 mg/L、国际标准化比值(INR)<0.8、活化部分凝血酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)<24 s、血纤维蛋白原浓度>4.0 g/L。规范化治疗指征:符合中国颅内静脉系统血栓形成诊断和治疗指南要求,诊断明确,无抗凝、溶栓的禁忌证, CVST 的颅内高压继发脑出血不是抗凝、溶栓禁忌证。停止溶栓的指征:栓塞的血管部分或完全再通,因抗凝、溶栓治疗继发出血。本研究为回顾性分析,无伦理争议。

研究期间共收治 40 例 CVST 患者,根据纳入排除标准最终有 36 例患者纳入分析,按治疗方法分为脑静脉窦血管内治疗组(介入组,18例)和静脉肝

素抗凝组(抗凝组,18例),介入组和抗凝组患者临床资料比较见表1。

1.2 方法

1.2.1 影像学检查

在入院时急查头颅CT,入院当天或第2天病情允许的情况下,查头颅MRI+MRV+MRA。评估脑血管及血栓形成情况。经患方同意查DSA造影,整个过程观察动脉相及静脉相显影情况,确定血栓及血栓位置,同时据具体情况予血管内碎栓、取栓、由微导管注入尿激酶局部溶栓。

1.2.2 实验室检查

研究组除6例昏迷未作腰穿检查外,余30例都做了腰穿、测脑压及脑积液常规检查。两组都抽静脉血,查D-二聚体,采用康宇血凝分析仪检测纤维蛋白原凝血酶原及凝血酶时间。

1.2.3 脑静脉窦血管内治疗

以股动脉搏动最明显处为穿刺点,以改良的Seldinger技术穿刺右侧股动脉,穿刺成功后沿着导丝置入6F动脉鞘,肝素(1 mg/kg)全身肝素化,先进行诊断性脑血管造影检查,并根据造影结果确定导引管经责任颈内静脉进入静脉窦。经导引管将微导管插至同侧乙状窦或矢状窦血栓近端,在微导丝引导下将微导管头端插入血栓部位,行机械碎栓、取栓,同时泵入尿激酶,随时手推造影以观察血栓溶解情况,术中尿激酶总量不超过100万U。36例患者中9例静脉窦合并深部静脉血栓、皮层静脉血栓,其中8例采用动静脉联合溶栓,在局麻下将6F导引管经股动脉插至皮层静脉显影差、动静脉循环时间显著延长侧的颈内动脉内,将微导管置于颈内动脉的后交通部,以1万U/min速度泵入尿激酶,总量视再通情况定,一般与静脉用量总和不超过100U。造影显示栓塞血管全部或部分再通后撤除微导丝及导引管。48h后复查头颅MRI+MRV。

1.2.4 静脉肝素抗凝

开始给予静脉推注普通肝素5000U负荷量,然后25U/(kg·h)泵入,根据APTT调整剂量,维持APTT为正常值的2.0~2.5倍。症状稳定后,复查头颅MRV示血管全部或部分再通后改用口服华法林抗凝预防复发。两组均有对症治疗,如抗癫痫、脱水降颅压、脑保护、预防并发症等治疗,两组无明显差异。

1.2.5 预防复发

17例属妊娠、口服避孕药、脱水等可迅速控制危险因素的患者服用华法林3个月停用。17例有糖尿病、冠心病、解剖畸形、静脉窦显影纤细等病因,

有血栓再形成倾向口服华法林6~12个月。有2例发作2次以上且因有免疫源性低蛋白血症导致血液浓缩、血小板亢进症等需终生抗凝。定期监测凝血结果,据INR结果调整华法林用量,维持INR 2.0~2.5^[6]。疗程6~12个月。

1.2.6 病情及疗效评价

采用格拉斯哥昏迷量表(Glasgow Coma Scale, GCS)和美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评价病情严重程度。评价血管再通情况采用复查头颅MRV。在出院6个月后以电话或门诊形式随访,利用改良Rankin量表(modified Rankin Scale, mRS)评价转归情况,将所有病例分成两组,mRS<2分为转归良好组和mRS评分>2分为转归不良组。

1.3 统计学方法

应用SPSS 13.0软件包进行统计学处理。正态分布的定量数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本t检验;偏态分布的定量数据以中位数(范围)表示,组间比较采用Wilcoxon检验;计数资料以频数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。应用多变量Logistic回归分析预测CVST患者的危险因素。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 介入组与抗凝组临床资料及疗效比较

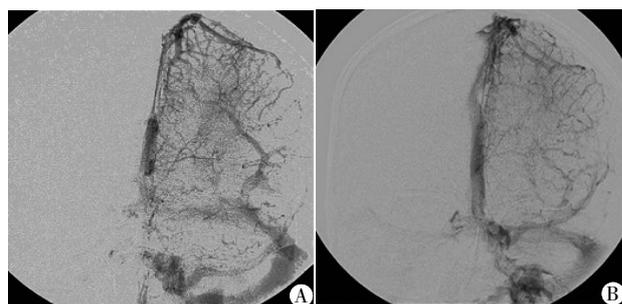
介入组年龄、性别、基线NIHSS评分和GCS评分与抗凝组无显著差异(表1)。但介入组治疗后血管再通率(94.44% vs. 66.67%, $\chi^2=3.850, P=0.041$)和6个月时转归良好率(88.89% vs. 50.00%, $\chi^2=3.827, P=0.046$),显著高于抗凝组(表2)。图1为1例接受窦内尿激酶溶栓的CVST患者治疗前后的DSA图片。

2.2 安全性研究结果

治疗前两组有颅内高压继发脑出血患者4例。介入组的2例继发脑出血患者出血量分别为5、10 mL,介入术后24h查头颅CT,1例血肿明显吸收,1例血肿量由10 mL增加至15 mL,但临床症状无明显加重,术后皮下注射低分子肝素抗凝,血肿渐吸收。抗凝组的2例脑出血患者出血量分别为9、16 mL,抗凝治疗后24h查头颅CT血肿无明显吸收,但出血量未增加;出血16 mL的患者因病情危重发生脑疝,外科去骨瓣手术减压,术后第2天经患者家属签字同意后继续静脉肝素抗凝,1周后查头颅CT血肿部分吸收,2周复查头颅CT,2例患者的血肿都基本吸收,无继发再出血,但出血16 mL的患者因严重颅

表 1 介入组及抗凝组 CVST 患者的临床资料比较

变量	介入组(n=18)	抗凝组(n=18)	t 值或卡方值	P 值
年龄(岁)	37.40 ± 10.72	35.20 ± 10.31	0.925	0.593
男[n(%)]	8(44.44)	7(38.89)	0.114	0.735
临床表现[n(%)]				
头痛	16(88.90)	14(77.78)	0.080	0.371
视力障碍	7(38.90)	5(27.78)	0.500	0.480
失语	5(27.78)	5(27.78)	2.23	0.065
癫痫	6(33.33)	4(22.22)	0.538	0.457
感觉障碍	5(27.78)	2(11.11)	1.596	0.206
偏瘫	9(50.00)	4(22.22)	3.010	0.083
昏迷	7(38.89)	7(38.89)	0.000	1.000
合并卒中[n(%)]				
脑梗死	8(44.44)	7(38.89)	0.114	0.735
脑出血	2(11.11)	2(11.11)	0.000	1.000
病因学[n(%)]				
产褥期	8(44.44)	9(50.00)	0.111	0.738
口服避孕药	2(11.11)	2(11.11)	0.000	1.000
高凝状态	10(55.56)	8(44.44)	0.444	0.505
受累静脉窦[n(%)]				
单纯上矢状窦血栓	5(27.78)	4(22.22)	0.148	0.700
上矢状窦并横窦血栓	6(33.33)	3(16.67)	1.029	0.310
上矢状窦并深部静脉血栓	3(16.67)	0(0.00)	3.273	0.070
上矢状窦并皮层静脉血栓	5(27.78)	1(5.56)	3.200	0.074
D-二聚体(ng/mL)	899 ± 235	935 ± 255	0.440	0.662
GCS 评分(分)	10.19 ± 2.67	11.24 ± 3.02	1.105	0.277
治疗前 NIHSS 评分(分)	3.00 ± 1.02	3.12 ± 1.12	0.336	0.739
治疗前继发脑出血[n(%)]	2(11.11)	2(11.11)	0.000	1.000
治疗前继发脑梗死[n(%)]	9(50.00)	6(33.33)	1.029	0.310
治疗前脑脊液压力(mmH ₂ O)	339.45 ± 110.42	317.26 ± 80.42	0.689	0.495
发病至开始治疗时间(d)	7.75 ± 2.34	8.32 ± 3.29	0.599	0.553

1 mmH₂O=9.87 Pa。

女, 32 岁, 因“头痛 6 d 伴意识不清 9 d”入院, 格拉斯哥昏迷量表评分(GCS)8 分, 美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)7 分, CVST 病因为高凝状态, 发病后 9 d 窦内尿激酶溶栓, 治疗后 6 个月随访时的 mRS 评分 1 分。

图 1 数字减影(DSA)显示上矢状窦闭塞(A)和窦内尿激酶溶栓后完全再通(B)

脑损害及并发肺部感染、消化道出血等多系统损害而死亡。并发消化道出血的患者介入组 2 例、抗凝组 3 例, 主要表现为黑便。对于产褥期 CVST 患者, 在抗凝或尿激酶溶栓过程中, 都无恶露增多。并发肺

表 2 介入组及抗凝组 CVST 患者的治疗效果比较

观察指标	介入组(n=18)	抗凝组(n=18)
平均住院日(d)	11.61 ± 1.23*	12.86 ± 2.03
治疗后血管再通[n(%)]	17(94.44)*	12(66.67)
出院时 mRS 评分	1.20 ± 0.06*	1.37 ± 0.33
6 个月时 mRS 评分<2 分[n(%)]	16(88.89)*	9(50.00)

与抗凝组比较, *P < 0.05。

部感染的患者介入组有 3 例、抗凝组 4 例, 主要表现为咳嗽、咳痰。两组都无因抗凝或局部溶栓导致新发症状性脑出血。安全性比较无明显差异(P > 0.05)。

2.3 转归良好与转归不良患者临床资料比较

36 例 CVST 患者中, 转归良好 25 例, 11 例转归不良(表 3)。

将表 3 中 P < 0.1 的变量作为自变量, 转归良好者作为应变量, 进行多变量 Logistic 回归分析显示, 窦内尿激酶溶栓治疗为 CVST 患者转归良好的独立保护因素(优势比 1.085, 95% 可信区间 1.024~

表 3 转归良好与转归不良的 CVST 患者临床资料比较

变量	转归良好(n=25)	转归不良(n=11)	t 值或 χ^2 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	37.2 \pm 10.6	42.5 \pm 10.3	1.123	0.195
男性[n(%)]	9(36.00)	6(54.54)	1.081	0.298
临床表现[n(%)]				
头痛	22(88.00)	8(72.72)	1.283	0.257
视力障碍	7(28.00)	5(45.45)	1.047	0.306
失语	6(24.00)	4(36.36)	0.582	0.446
癫痫	5(20.00)	5(45.45)	2.467	0.116
感觉障碍	4(16.00)	3(27.27)	0.620	0.431
偏瘫	7(28.00)	6(54.54)	2.333	0.127
昏迷	8(32.00)	6(54.54)	1.634	0.201
合并卒中[n(%)]				
脑梗死	9(36.00)	6(54.54)	1.081	0.298
脑出血	2(8.00)	2(18.18)	0.802	0.371
病因学[n(%)]				
产褥期	9(36.00)	8(72.72)	4.134	0.042
口服避孕药	2(8.00)	2(27.27)	2.372	0.123
高凝状态	10(40.00)	8(72.72)	3.273	0.070
受累静脉窦[n(%)]				
单纯上矢状窦血栓	6(24.00)	3(27.27)	0.044	0.835
上矢状窦并横窦血栓	7(28.00)	2(18.18)	0.393	0.531
上矢状窦并深部静脉血栓	2(8.00)	1(9.09)	0.012	0.913
上矢状窦并皮层静脉血栓	3(12.00)	2(18.18)	0.244	0.621
GCS 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	10.22 \pm 2.07	10.61 \pm 2.79	0.339	0.612
发病至治疗开始时间(h, $\bar{x} \pm s$)	7.09 \pm 3.35	8.53 \pm 4.23	2.346	0.063
D-二聚体(ng/mL)	899 \pm 235	1 035 \pm 255	3.123	0.072
治疗方法[n(%)]				
窦内溶栓+抗凝	15(60.00)	2(18.18)	5.360	0.021
单纯肝素治疗	10(40.00)	9(81.81)	6.415	0.011

1.361, $P=0.023$), 而高凝状态为其独立危险因素(优势比 0.185, 95% 可信区间 0.049~0.611, $P=0.004$)。

3 讨论

目前 CVST 的治疗方法主要有两种即静脉肝素抗凝和血管内治疗。目前静脉肝素抗凝治疗仍为 CVST 首选的治疗方法, 相关研究证实, 对于 CVST 患者静脉肝素抗凝治疗安全有效^[4-5]。近年来, 越来越多的非对照病例研究也肯定了静脉窦血管介入治疗对 CVST 患者神经系统功能的恢复和疾病的转归有促进作用^[6-8]。本研究利用分组对照研究比较血管内介入治疗与单纯静脉肝素抗凝治疗 CVST 的效果及安全性。

两组治疗前的基础资料无明显差异。从治疗结果看, 查头颅 MRV 血管内介入治疗组 15 例完全再通, 3 例部分再通。而肝素抗凝治疗组仅为 9 例完全再通, 部分再通 7 例, 因重度残障 1 例未查、1 例死亡。平均住院日介入组 (11.61 \pm 1.23)d, 抗凝组

(12.86 \pm 2.03)d, $P < 0.05$ 。转归良好的介入组 25 例, 抗凝组 11 例, 介入组的治疗效果明显好于抗凝组。多变量 Logistic 回归分析显示, 早期行脑静脉窦内尿激酶局部溶栓治疗是评估 CVST 患者转归良好的独立因素(优势比 1.085, 95% 可信区间 1.024~1.361, $P=0.023$)。本研究还提示, 血液中 D-二聚体含量升高是评估血液处于高凝状态的有效指标, 临床上评估凝血状态可通过检测血 D-二聚体水平客观反映^[9]。从多变量 Logistic 回归分析显示, 高凝状态为其独立危险因素(优势比 0.185, 95% 可信区间 0.049~0.611, $P=0.004$)。相关研究表明, 抗凝治疗能显著延缓 CVST 患者血栓进一步形成, 促进侧支循环重建, 防止病情的进一步恶化, 但只能为纤维蛋白原自行溶解争取时间, 对已形成的血栓不能溶解^[10-11]。而全身静脉溶栓治疗尽管能溶解已形成的血栓, 但静脉窦内局部药物浓度低, 治疗效果差, 且容易继发颅内出血。近年来, 血管内介入这种微创手术已成为治疗 CVST 的有效手段^[12-13]。特别是血管内接触碎

栓、取栓、溶栓已有很多成功报道。但是对于合并大脑皮质或深静脉血栓形成的8例患者,在血管内静脉溶栓治疗的基础上再由动脉相注入尿激酶溶栓效果好。术毕复查脑血管DSA 8例全部再通。由此可见,对于合并大脑皮质或深静脉血栓形成的患者,在静脉端溶栓情况下,经动脉途径行顺行溶栓,能使尿激酶通过小动脉达到皮层或深静脉远端,促进栓塞的远端血管再通。本研究揭示对于合并大脑皮质或深静脉血栓形成的患者,早期动静脉联合窦内局部尿激酶溶栓治疗效果更好,这种局部治疗方法,不但扩大了血栓与尿激酶的接触面积,而且增加了局部溶栓药物浓度,减少了尿激酶的用量,从而减少尿激酶继发出血的风险,同时提高堵塞血管的再通率。对患者的转归有良好的促进作用,有利于降低患者的致残率、病死率。目前大多数专家认为,在明确诊断CVST后,应尽早行局部血管内治疗;随着介入技术的不断进步和相关材料的逐步优化,血管内局部治疗CVST必将成为人们最佳的选择。尽管局部血管内治疗能有效改善患者的预后和转归,但操作难度大、技术要求高,很难在二级以下医院推广。对于溶栓药的剂量和治疗时间窗的界定还未形成共识,仍需进一步研究。

从治疗的安全性观察,治疗前4例因颅高压继发脑出血患者,介入组原有2例继发脑出血,经血管内治疗,其中1例脑出血量增加,但神经功能缺损无明显加重,另1例出血基本吸收。抗凝组的2例脑出血患者经抗凝治疗出血量明显减少,32例不伴脑出血的患者,经抗凝和局部血管内治疗无新增脑出血。由此可见即使伴有因颅高压导致的颅内出血,也不是局部血管内治疗和抗凝治疗CVST患者的禁忌证^[7-8]。两组患者在治疗过程中有5例并发消化道出血,主要表现为黑便。7例并发肺部感染,两组无统计学差异。对于产褥期CVST患者,在抗凝或尿激酶溶栓过程中,都无恶露增多,并发症两组无明显差异。该研究提示两种治疗方法只要严格把握适应证及治疗规范,都是安全的。

本研究存在一些不足之处,例如样本量较小,为回顾性研究,研究时间跨度较大。因此,窦内局部尿激酶溶栓治疗CVST的有效性和安全性还有待大

样本随机对照试验进一步验证。

[参考文献]

- [1] Saposnik G, Barinagarmentera 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
- [2] Hinnell C, Nadeau J, Lam V, et al. Sex difference in adult cerebral venous sinus thrombosis: a 10-year experience[J]. *Can J Neurol Sci*, 2012, 39(1): 74-77
- [3] Scott JA, Pascuzzi RM, Hall PV, et al. Treatment of dural sinus thrombosis with local urokinase infusion[J]. *J Neurosurg*, 1988, 68(2): 284-287
- [4] Stam J. Sinus thrombosis should be treated with anticoagulation[J]. *Arch Neurol*, 2008, 65(7): 984-985
- [5] Coutinho J, de Bruijn SF, Deveber G, et al. Anticoagulation for cerebral venous sinus thrombosis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 8: C13002005
- [6] Frey JL, Muro GJ, McDougall CG, et al. Cerebral venous thrombosis: combined intrathrombus rtPA and intravenous heparin[J]. *Stroke*, 1999, 30(3): 489-494
- [7] 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
- [8] 张青燕, 殷立新, 吐尔洪·吐尔逊, 等. 脑静脉窦血栓形成患者短期转归不良的预测因素: 回顾性病例系列研究[J]. *国际脑血管病杂志*, 2014, 22(1): 44-48
- [9] Greenberg CS, Devie DV, McCrae KM. Measurement of plasma fibrin D-dimer levels with the use of a monoclonal antibody coupled to latex beads[J]. *Am J Clin Pathol*, 1987, 87(1): 94-100
- [10] Saposnik G, Raptis S, Kapral MK, et al. The iScore predicts poor functional outcomes early after hospitalization for an acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2011, 42(12): 3421-3428
- [11] 陈良义, 古训明. 颅内静脉窦血栓形成的血管内介入治疗进展[J]. *中华放射学杂志*, 2012, 46(10): 956-960
- [12] Guo XB, Guan S, Fan Y, et al. Local thrombolysis for severe cerebral venous sinus thrombosis[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2012, 33(6): 1187-1190
- [13] Sasidharan PK. Cerebral vein thrombosis misdiagnosed and mismanaged[J]. *Thrombosis*, 2012, 2012: 201676

[收稿日期] 2015-06-17