

28 例重症颅内静脉窦血栓患者抗凝治疗与联合血管内治疗预后分析

吴泽宇^{1,2} 岑键昌², 凡艺月³, 常谦², 李俊彦², 钱晓敏², 苏平²

摘要: **目的** 分析重症颅内静脉窦血栓(Cerebral Venous Sinus Thrombosis, CVST)患者二种治疗方法的短期预后,探讨重症 CVST 患者的最佳治疗方法。**方法** 回顾分析 2013 年 1 月至 2019 年 1 月昆明市第一人民医院神经外科 28 例确诊为 CVST 重症患者,分为单纯抗凝治疗组与抗凝联合血管内治疗组,分析比较二组的短期预后。**结果** 抗凝联合血管内治疗组的短期预后良好率优于单纯内科抗凝组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 对于重症 CVST 抗凝治疗效果差患者,可尝试介入治疗,能有效改善患者短期预后。

关键词: 颅内静脉窦血栓形成; 抗凝; 血管内治疗; 短期预后

中图分类号:R743 文献标识码:A

Prognosis analysis of anticoagulant therapy combined with endovascular therapy in 28 patients with severe Cerebral venous sinus thrombosis WU Zeyu, CHEN Jianchang, FAN Yiyue, et al. (Department of Pain, Nanchong Central Hospital, Nanchong 637000, China)

Abstract: **Objective** To analyze the short-term prognosis of two treatment methods for severe Cerebral venous sinus thrombosis (Cerebral Venous Sinus Thrombosis, CVST) and to explore the best treatment for severe CVST patients. **Methods** From January 2013 to January 2019, 28 patients with severe cvst were diagnosed by neurosurgery in the first people's hospital of Kunming. They were divided into two groups: simple internal anticoagulant therapy, anticoagulation and combined endovascular treatment. **Results** Anticoagulant combined with intravascular treatment group has a better short-term prognosis than that of medical anticoagulant group alone, the difference is statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusions**

For patients with severe CVST, interventional therapy can be tried to improve the short-term prognosis.

Key words: CVST form; Anticoagulation; Endovascular treatment; Short-term prognosis

CVST 是缺血性脑血管的一种,成人 CVST 发病率占 5/100 万,占全部脑血管病的 0.5% ~ 1%,与脑动脉血栓不同, CVST 起病隐匿,早期缺乏特异性体征,容易误诊及漏诊使病情加重。特别是重症 CVST 患者致死率及致残率更高,对重症 CVST 患者寻找更好的治疗方法更有必要,为此将我院自 2013 年来确诊为重症 CVST 患者,进行不同治疗方法及预后进行回顾性分析,探讨重症 CVST 患者的最佳治疗方法,具体如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾分析 2013 年 1 月至 2019 年 1 月昆明市第一人民医院神经外科 28 例确诊为重症 CVST 患者(昏迷指数(Glasgow coma scale, GCS) < 12 分或(national institute of health stroke scale, NIHSS)评分 > 20 分)。入组标准:(1)符合静脉窦血栓形成诊断标准,且入院 GCS < 12 分或 NIH-

SS 评分 > 20 分;(2)年龄大于或等于 16 岁成人患者;3、初次明确诊断为 CVST 的患者。排除标准:(1)临床资料不够完整缺乏完整的治疗周期;(2)本次发病前因其他原因已存在脑实质损伤;(3)不符合入组标准。自制回顾性调查表,对患者临床资料进行归纳汇总,包括(一般资料、临床表现、起病方式、影像检查结果、住院治疗方式、改良 Rankin 量表(modified Rankin Scale, mRS)评分)分析重症 CVST 患者二种不同治疗方式与短期预后的关系。

1.2 预后评价指标 如果二个级别对患者似乎同样适用,并且选择进一步提问也不太可能做出

收稿日期:2020-07-22;修订日期:2020-11-08

基金项目:云南省颅脑损伤研究中心资助项目(2017NS086)

作者单位:(1.南充市中心医院疼痛科,四川南充 637000;2.昆明医科大学附属甘美医院神经外科,云南昆明 650011;3.成都中医药大学,四川成都 610000)

通讯作者:苏平, E-mail: docsuping@126.com

绝对正确选择,因选择较为严重的一级。出院时对患者进行 mRS 评分,以 mRS ≤2 分为结局良好, ≥3 分为结局不良。

1.3 统计学处理 将调查表数据录入计算机,用数据软件 spss25.0 进行分析,定性资料用计数形式及百分比描述,计数资料采用 χ^2 检验中似然比值,检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 其中 28 例 CVST 患者中男性 13 例,女性 15 例,男女比例 1: 1.15,年龄 17 ~ 70 岁之间。

2.2 临床表现 CVST 患者中以头痛为首发症状的最为常见,其次可表现为多种不同的神经功能损伤表现,本研究首发症状为头痛 24 例,有不同程度偏瘫者 8 例,有恶心呕吐 6 例,癫痫发作者 9 例,意识障碍者 4 例,视力下降者 2 例,言语不清者 3 例,心悸者 2 例、耳鸣者 2 例,睑下垂 1 例(见表 1)。

表 1 28 例重症 CVST 患者临床症状表现

临床症状表现	例数(百分比)	临床症状表现	例数(百分比)
头痛	24(86%)	言语不清	3(11%)
偏瘫	8(29%)	视力下降	2(7%)
恶心呕吐	6(21%)	耳鸣	2(7%)
癫痫发作	9(32%)	心悸	2(7%)
意识障碍	4(14%)	睑下垂	1(3%)

2.3 起病方式 CVST 患者多以急性起病为主,本研究中 28 例患者中急性起病(1 ~ 7 d)23 例,亚急性起病(8 ~ 30 d)4 例,慢性起病(>30 d)1 例,其中急性、亚急性、慢性比为 23: 4: 1。

2.4 影像检查 28 例患者中 22 例早期行 CT 检查,3 例未发现颅内异常,余发现静脉窦区典型或非典型的高密度影。21 例行 MRI 或 MRV 检查,发现静脉窦区不同程度的留空信号消失及相应静脉窦区完全及不完全闭塞。17 例后期行 DSA 检查,进一步明确 CVST 存在。血栓累及部位中最常累及上矢状窦、横窦,其次是乙状窦,其中上矢状窦 23 例,横窦 19 例,乙状窦 17 例,直窦 4 例,窦汇 3 例,岩下窦

1 例,颈内静脉 3 例,其中累及 2 个及以上静脉窦者 26 例(见图 1)。

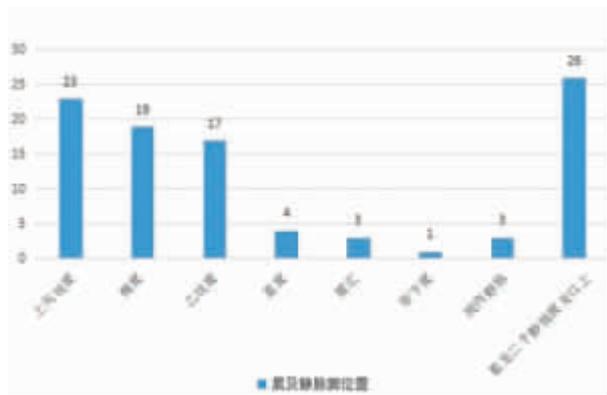


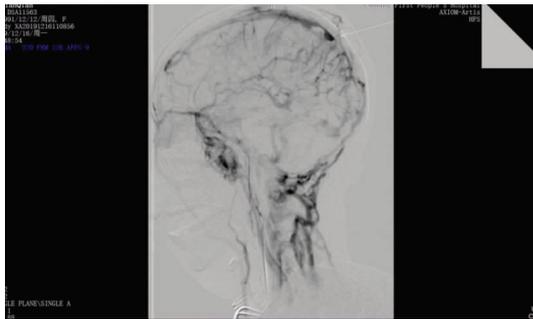
图 1 血栓累及静脉窦位置

2.5 入院处理 对入院 28 例重症 CVST 患者均给予脱水降颅压处理及对症治疗,确诊后皮下注射低分子肝素钠 5000 IU 或那曲肝素钙 4100 IU,每日 1-2 次,后期均口服华法林钠片,一日 1 ~ 2 次,一次 1.5 mg ~ 4.5 mg(监测凝血功能 INR 变化保持在 2.0 ~ 3.0,调整华法林量),二种药物重叠期 4 ~ 6 d。对于单纯内科抗凝治疗效果差的患者及病情持续进展的 11 例患者采用血管内手术治疗,首先在 5F 动脉鞘下造影管行全脑血管检查明确闭塞的静脉窦位置,Seldinger 法穿刺右侧股静脉,置入 90 cm 长鞘至颈内静脉,260 cm 血管导丝引导血管抽吸导管(ACE60 5MAXACE132)超选至合适高度,微导丝(FATHOM-14)引导微导管(Echelon145-5091-150)至闭塞静脉窦内,微导管(Echelon145-5091-150)引导血管抽吸导管(ACE60 5MAXACE132)至闭塞静脉窦内,微导管内注入尿激酶,引入支架(Solitaire-AB6 * 30)顺利释放支架覆盖栓塞部分,血管抽吸导管(ACE60 5MAXACE132)外接血栓抽吸导管系统(抽吸延迟管 PST2),静止 5 ~ 10 min,持续抽吸,回拖支架取出血栓,反复进行直至满意,将微导管(Echelon145-5091-150)留置静脉窦内,术后于静脉内泵入 50 万-100 万单位尿激酶/d,持续 5 ~ 7 d,术后规范抗凝治疗,每日监测凝血功能调整泵入静脉窦内尿激酶量(见图 2 ~ 图 4)。



术前 DSA 显示上矢状窦、直窦、皮质静脉未显影或显影不清

图2 术前 DSA



术中 DSA 示上矢状窦较前通畅,中后段仍未显影

图3 术中 DSA



术后 DSA 示各个静脉窦明显通畅,仍有局部充盈缺损影

图4 术后 DSA

2.6 出院情况 其中 16 例患者 mRS ≤ 2 分, 12 例 > 2 分, 出院 2 ~ 3 m 复查显示单纯抗凝组 10 例完全再通, 抗凝联合血管内治疗组 8 例完全再通, 抗凝联合血管内治疗组并发一例出血。

2.7 结果及分析 对出院患者进行 mRS 评分, 评价其短期预后。抗凝联合血管内治疗短期预后优于单纯抗凝治疗, 差异具有统计学意义 $P < 0.05$ (见表 2)。

表 2 单纯抗凝与联合血管内治疗血管再通及短期预后比较

组别	单纯抗凝治疗 (n = 17)	抗凝联合血管内治疗 (n = 11)
并发出血(n)	0	1
血管完全再通(n)	10	8
短期预后良好(n)	7	9*

n < 40, * 似然比值: 4.77 P = 0.03

3 讨论

CVST 是一种少见的脑血管病, 颅内静脉压力低、血流速度缓慢, 血栓形成后易引起扩散; 血液经静脉流出受阻, 导致颅内压力进行性升高, 脑静脉淤血和脑组织受压缺血、缺氧, 继发脑缺血坏死和出血损害, 如不及时解除静脉梗阻, 可导致患者病情进一步加重。目前已知的 CVST 危险因素多达 100 多种, 大部分 CVST 患者可找到相关危险因素。CVST 好发于青年, 女性患者妊娠期、产褥期尤为多发。临床表现无特异性, 70% ~ 90% 以头痛起病, 本组患者有 24/28 (86%), 与文献相符, 少数患者以局灶性神经功能障碍 (偏瘫、视物模糊、言语不清) 及癫痫发作、不同程度的意识障碍起病。CVST 患者辅助检查中 D-二聚体升高在早期检查中具有重大的诊断价^[1], CVST 易累及上矢状窦、横窦及乙状窦, 且重症 CVST 患者易累及 2 个静脉窦及以上。CVST 诊断有赖于影像学检查, CT 检查可作为该类患者筛查, 可排除出血性疾病, 直接征象可表现为细绳征、三角征等特异性表现, 间接征象可表现为静脉性梗死、出血性梗死、大脑镰致密影及小脑幕增强影^[2]。CVST 患者 MRI 可表现为正常的脑静脉窦留空信号消失, 取而代之的是血栓的信号。MRV 主要变现为受累静脉出现完全及不完全的闭塞、正常发育的脑静脉窦血流信号消失、闭塞的静脉窦周围侧支循环的形成, 相关引流静脉的异常扩张^[3], DSA 是诊断 CVST 的确诊方法, 可通过动脉造影直接观察有无血液回流障碍, 从而确诊该病, 但 DSA 检查不能发现 CVST 患者伴发的脑实质变化且 DSA 为有创检查, 技术要求较高, 不如 MRI + MRV 检查快捷, 故目前 MRI + MRV 检查成为目前临床上的最佳诊断方法。

CVST 患者的治疗原则为积极处理病因及脱水、降颅压;补液、稳定内环境;抗凝;溶栓等综合治疗。对于抗凝后效果不佳或病情仍加重的患者可溶栓治疗,目前多用静脉接触溶栓、机械取栓、支架取栓、球囊扩张+支架辅助取栓、血管抽吸系统取栓等一种或多种结合的方法。最新文献指出一旦证实 CVST 形成、无论是否并发出血,均应接受抗凝治疗,对于单纯抗凝效果差的患者,可以考虑联合血管内治疗[4]。在治疗急性 CVST 患者中,单纯抗凝中低分子肝素联合华法林效果优于单纯华法林治疗,能有效提高患者生存质量^[5]。且低分子肝素联合华法林长期(>3 m)用于急性 CVST 患者抗凝治疗,可改善 CVST 患者相关凝血功能,提高血栓再通率,明显改善患者长期预后^[6]。不同文献中也报道了 CVST 不同治疗方法的预后效果,但各个样本量仍较少,尚无得出统一结论。关于 CVST 短期预后分析中,张帅美等^[7]进行的一项对比患者短期预后研究认为对于合并有颅内出血的 CVST 患者,机械取栓联合局部溶栓治疗能有效促进静脉血流的恢复,能有效缓解患者临床症状和改善患者短期预后。陈忠军等^[8]近期在文献中报道对重症 CVST 患者单纯抗凝效果差的患者进行血管内治疗(局部溶栓+球囊扩张、支架联合血管抽吸系统取栓)取得良好预后。在赵振林等^[9]进行的 92 例 CVST 患者随机对照试验中,CVST 患者行抗凝联合介入溶栓治疗能够获得较好的临床效果,并显著改善患者的相关凝血指标,降低 D-二聚体水平,并且具有一定的安全性。其研究在蒋云等^[10]的研究中示对于脑实质受损的 CVST 患者单纯抗凝治疗效果差患者,联合血管内治疗能取得较好的预后。多个研究均表明抗凝联合血管内治疗是有效的,但血管内治疗的安全性仍需要进一步验证,在周鸿雁等^[11]在各个数据库中收集的 552 例 CVST 患者系统性评价机械取栓去除治疗 CVST 患者的有效性和安全性中,结果示有限的证据示机械取栓对多数 CVST 患者安全有效,2.5% 患者在血管内治疗后术后新发出血或原有出血增大。本研究 11 例血管内治疗组术后均联合了系统性抗凝治疗,8 例患者在术后 2~3 m 复查中

血管基本再通,9 例患者症状及神经功能较前明显改善,仅 1 例出现出血并发症,总有效率为 81.8%,总再通率达 72.7%。总体上相对于单纯抗凝组,其再通率及短期预后均更好,与上述文献研究一致,提示了血管内治疗联合系统性抗凝治疗重症 CVST 的有效性,本研究有 1 例术后并发出血,考虑术中及术后注入尿激酶有一定影响。但本研究仍是小样本回顾性研究,今后还需多中心、大样本临床研究进一步探讨该方法用于治疗重症 CVST 患者的有效性和安全性。若能将大样本重症 CVST 患者进一步进行对照研究,则更有助于指导临床。

[参考文献]

- [1]Dentali F,Squizzato A,Marchesi C,et al. D-dimer testing in the diagnosis of cerebral vein thrombosis:a systematic review and a meta-analysis of the literature [J]. J Thromb Haemost,2012,10(4):582-589.
- [2]杨晓旭,杨旗. 脑静脉及静脉窦血栓形成影像学诊断现状与进展[J]. 中国医学影像技术,2018,34(5):779-782.
- [3]郝绍江. 磁共振检查对脑静脉窦血栓行诊断试验相关性的评价[J]. 延安大学学报(医学科学版),2019,17(1):72-74.
- [4]曹益瑞,吴波.《中国颅内静脉系统血栓形成诊断和治疗指南 2015》解读[J]. 中国现代神经疾病杂志,2016,16(11):741-744.
- [5]蔡立泓,黄铿伟,陈小小. 低分子肝素联合华法令早期抗凝治疗急性颅内静脉窦血栓的临床观察[J]. 内科急危重症杂志,2016,22(6):446-448.
- [6]郑雅琼. 低分子肝素联合华法林早期抗凝治疗颅内静脉窦血栓的临床疗效研究[J]. 世界最新医学信息文摘,2018,18(60):99-103.
- [7]张帅美,刘煜敏,黄婧,等. 脑静脉窦血栓形成伴颅内出血的治疗分析[J]. 卒中与神经疾病,2019,26(5):553-556.
- [8]陈忠军. 介入技术治疗重症静脉窦血栓 2 例报告及文献复习[J]. 中馈与神经疾病杂志,2019,36(6):555-556.
- [9]赵振林,赵思蓉,刘康峰,等. 颅内静脉窦血栓患者行介入溶栓、抗凝联合治疗的临床效果[J]. 中国医药科学,2019,9(14):197-200.
- [10]蒋云,褚新宇,陈鲲鹏,等. 颅内静脉窦血栓形成临床特征及抗凝治疗联合血管内溶栓治疗[J]. 中国现代神经疾病杂志,2017,17(12):891-897.
- [11]周鸿雁,张德元,孙逊沙,等. 机械血栓去除术治疗颅内静脉窦血栓有效性和安全性的文献分析[J]. 中国循证医学杂志,2019,19(7):836-843.