

·临床研究 Clinical research·

抗凝与局部溶栓治疗颅内静脉窦血栓形成对比分析

钟景阳, 杜晓光, 孙建彬

【摘要】 目的 对比评价单纯抗凝与血管内局部溶栓结合抗凝治疗颅内静脉窦血栓形成(CVST)的效果。**方法** 收集采用单纯抗凝治疗和局部溶栓结合抗凝治疗的 CVST 患者各 30 例,单纯抗凝组患者接受皮下注射低分子肝素,后改为口服华法林治疗 12 个月;局部溶栓结合抗凝组患者分别接受静脉窦内接触性溶栓(18 例)、颈内动脉溶栓(6 例)、静脉窦内接触性溶栓结合颈内动脉溶栓(6 例)治疗,术后常规口服华法林 12 个月。**结果** 局部溶栓结合抗凝组 30 例患者静脉窦主干实现再通,有 2 例窦内接触性溶栓患者出现颅内出血增多并发症;单纯抗凝组 27 例患者静脉窦主干实现再通,3 例患者影像学显示再通不明显,但临床症状改善,无出血并发症。出院前单纯抗凝组患者和局部溶栓结合抗凝组患者 Glasgow 昏迷量表评分、改良 Rankin 量表评分分别为 13.4 ± 1.6 、 1.8 ± 0.7 和 14.2 ± 1.3 、 1.4 ± 0.7 ,与治疗前相比差异均有统计学意义($P < 0.05$)。出院后 6、12 个月随访时局部溶栓结合抗凝组患者恢复好于单纯抗凝组,单纯抗凝组有 2 例患者自觉偶发头痛,其中 1 例为 CVST 复发。**结论** 局部溶栓结合抗凝治疗 CVST 是安全有效的,可根据患者具体情况选择不同溶栓治疗手段。

【关键词】 静脉窦血栓; 抗凝; 溶栓; 疗效

中图分类号:R743.3 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2016)-03-0257-04

Anticoagulant therapy and local thrombolytic therapy for intracranial venous sinus thrombosis: a comparative analysis of curative effect ZHONG Jing-yang, DU Xiao-guang, SUN Jian-bin. Department of Neurosurgery, Weifang Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Weifang, Shandong Province 261041, China

Corresponding author: ZHONG Jing-yang, E-mail: luke-guo@163.com

【Abstract】 Objective To compare the curative effect of simple anticoagulant therapy with combination use of anticoagulant plus local thrombolytic therapy in treating intracranial venous sinus thrombosis (ICVST). **Methods** Thirty ICVST patients receiving simple anticoagulant therapy (control group) and other 30 ICVST patients receiving anticoagulant plus local thrombolytic therapy (study group) were collected. Subcutaneous injection of low molecular weight heparin was employed for the patients of the control group, then, warfarin was orally administered for 12 months. For the patients of the study group, contact thrombolysis in venous sinus ($n=18$), or thrombolysis via internal carotid artery ($n=6$), or combination use of contact thrombolysis in venous sinus and thrombolysis via internal carotid artery ($n=6$) was carried out, which was followed by oral taking of warfarin for 12 months. **Results** In the study group, recanalization of venous sinus trunk was achieved in all 30 patients. Complication of intracranial hemorrhage occurred in 2 patients who received contact thrombolysis in venous sinus. In the control group, recanalization of venous sinus trunk was obtained in 27 patients, but in 3 patients no obvious recanalization of venous sinus trunk was observed although their clinical symptoms were improved and no complication of intracranial hemorrhage was seen. At the time of discharge, Glasgow coma scale score and modified Rankin scale score of the control group were 13.4 ± 1.6 and 1.8 ± 0.7 respectively, while those of the study group were 14.2 ± 1.3 and 1.4 ± 0.7 respectively, the differences between the two groups were statistically significant ($P < 0.05$). Follow-up examination at 6 and 12 months after discharge showed that the recovery degree of the study group was

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2016.03.018

作者单位: 261041 山东潍坊市中医医院神经外科(钟景阳、孙建彬);潍坊市人民医院脑科医院神经内科(杜晓光)

通信作者: 钟景阳 E-mail: luke-guo@163.com

better than that of the control group. In the control group two patients complained of occasional headache, among them one patient had recurrence of ICVST. Conclusion For the treatment of ICVST, combination use of anticoagulant therapy and local thrombolytic therapy is safe and effective. Different thrombolytic means can be employed according to the specific circumstances of the patient. (J Intervent Radiol, 2016, 25: 257-260)

【Key words】 venous sinus thrombosis; anticoagulation; thrombolysis; efficacy

颅内静脉窦血栓形成(CVST)是一种特殊类型的脑卒中,占全部卒中患者 0.5%~1%^[1-2],好发于年轻女性,男女比例约为 1:3^[3];临床表现缺乏特异性,易漏诊或误诊,导致高病残率和病死率^[4]。随着神经影像学检查技术不断进步,近年对该病诊断水平逐步提高,其病残率和病死率相对降低^[5]。然而目前对 CVST 的治疗尚未达成共识,最佳治疗方式有待探讨。为此,我们对诊断明确的 CVST 患者进行单纯抗凝或局部溶栓结合抗凝治疗,并对比分析两种治疗方法的效果,为临床提供参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选择 2009 年 1 月至 2014 年 6 月在潍坊市中医院住院治疗的 60 例 CVST 患者为研究对象,均符合第四届全国脑血管病学术会议制定的诊断标准,经头部 CT、MRI、MRV 或脑血管 DSA 造影检查明确诊断并确定血栓形成部位,临床主要表现为头痛、

恶心、呕吐和视物模糊,部分患者表现为偏瘫和癫痫发作。排除昏睡或昏迷、有严重出血倾向、有严重内科疾病不适合溶栓或抗凝治疗及拒绝接受本治疗方法的患者。术前向所有患者及家属告知治疗方法并签署知情同意书。

根据不同治疗方法分为单纯抗凝治疗组(单纯抗凝组)和局部溶栓结合抗凝治疗组(局部溶栓组)。单纯抗凝组 30 例患者,男 12 例,女 18 例;年龄 21~53 岁,平均(33.8±6.3)岁;发病至接受治疗时间为 3 d~2.5 个月,平均(29.8±18.5) d。局部溶栓组 30 例患者,男 14 例,女 16 例;年龄 17~55 岁,平均(35.8±9.3)岁;发病至接受治疗时间为 3 d~3 个月,平均(31.8±14.9) d。治疗前 Glasgow 昏迷量表(GCS)评分、改良 Rankin 量表(mRS)评分,在单纯抗凝组患者分别为 11.3±2.2、2.3±0.8,局部溶栓组患者分别为 10.9±2.8、2.9±1.2;两组患者临床资料比较(表1),差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性。

表 1 两组 CVST 患者基本资料比较

组别	例数	性别/例		年龄/岁	血栓形成累及部位/例(%)			GCS 评分	mRS 评分
		男	女		上矢状窦和(或)横窦乙状窦	单纯横窦和(或)乙状窦	下矢状窦或直窦		
单纯抗凝组	30	12	18	33.8±6.3	14(46.7)	12(40.0)	4(13.3)	11.3±2.2	2.3±0.8
局部溶栓组	30	14	16	35.8±9.3	16(53.3)	12(40.0)	1(3.3)	10.9±2.8	2.9±1.2
tχ ² 值		0.271		1.778	0.154	0.000	0.802	1.862	1.611
P 值		0.602		0.698	0.694	1.000	0.371	0.653	0.112

1.2 治疗方法

单纯抗凝治疗适应证为病情稳定或进展缓慢,伴有颅外深静脉血栓形成或不能耐受手术患者,入院时各项凝血指标处于正常值范围。予以低分子肝素 0.40 ml 皮下注射(2 次/d),持续治疗 3~22 d(平均 12 d);同时检测凝血时间,使其延长并控制在正常值 1 倍左右,然后改为口服华法林,并调整其剂量,使国际标准化比值(INR)控制在 2~3;密切监测凝血酶原时间(PT)及其活动度,使上述指标控制在正常值 1 倍左右,连续口服华法林 12 个月,注意每周复查 INR。治疗中对癫痫、高血压等症作对症治疗。

局部溶栓组 30 例患者,根据血栓部位分别接

受静脉窦内接触性溶栓(18 例)、颈内动脉溶栓(6 例)、静脉窦内接触性溶栓结合颈内动脉溶栓(6 例)治疗。静脉窦内接触性溶栓适应证为急性 CVST 或血栓形成时间较短患者。取仰卧位,全身麻醉后采用 Seldinger 技术穿刺右侧股动脉,留置 5 F 血管鞘作全脑血管 DSA 证实 CVST 部位,路径图引导下经颈内静脉穿刺将 8 F 导管(Boston MP-XF)置入血流相对通畅侧颈内静脉;将微导管置于血栓堵塞的静脉窦远端,先团注 10 万 U 尿激酶,然后通过微量泵以 1 万 U/min 速度泵入剩余剂量尿激酶,平均剂量为 50 万 U(30 万~100 万 U),泵入过程中作 DSA 检查观察静脉窦主干是否再通、血流通畅与否、动静脉循环时间较治疗前是否缩短,若显影不良则继续

泵入尿激酶,直至静脉窦主干再通、动静脉循环时间明显缩短;术后常规口服华法林规范抗凝治疗 12 个月,使 INR 保持在 2~3。颈内动脉溶栓治疗适应证为血管造影显示皮层静脉改善不明显患者。全身麻醉后经股动脉穿刺置管,5 F 单弯导管置入皮质静脉显影较差一侧的颈内动脉远端,采用同轴导管技术将 Prowler 14 微导管置入颈内动脉后交通动脉起始部以远,以 5 000 U/min 速度泵入尿激酶 50 万~100 万 U,直至闭塞的皮质静脉再通、动静脉循环时间恢复正常,或纤维蛋白原水平 <1 g/L;对造影显示皮质静脉改善不明显患者,保留动脉鞘,24 h 后继续给予尿激酶,直至皮质静脉再通、动静脉循环时间恢复正常;治疗结束后继续口服华法林(同静脉溶栓)。静脉窦内接触性溶栓结合颈内动脉溶栓治疗适应证为血管造影显示皮层静脉改善不明显或深静脉血栓形成患者,先作静脉窦内接触性溶栓,改善静脉窦内循环情况,若皮层静脉改善不明显,保留动脉鞘,24 h 后继续给予尿激酶,直至皮质静脉再通、动静脉循环时间恢复正常。治疗中对癫痫、高血压等症状作对症治疗。

治疗后每天记录患者头痛、视力改善情况,患者出院前评价 GCS 评分和 mRS 评分;出院后 6 个月和 12 个月随访,复查患者头痛、视力改善、mRS 评分情况,作颅内压检测、眼底检查、MRV 或 DSA 检查。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行计算与分析。计量资料用两独立样本均数 t 检验,以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料用 χ^2 检验,以相对数构成比(%)或率(%)表示; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组患者治疗后症状与体征均有所改善,单纯抗凝组患者和局部溶栓组患者 GCS 评分、mRS 评分分别为 13.4 ± 1.6 、 1.8 ± 0.7 和 14.2 ± 1.3 、 1.4 ± 0.7 ,与治疗前相比差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者神经功能恢复良好,局部溶栓组较优于单纯抗凝组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

局部溶栓组 30 例患者治疗后静脉窦主干均再通,影像学表现明显好转,仅有 1 例(静脉窦内接触性溶栓结合颈内动脉溶栓)发生颅内少量出血,经停止抗凝 3 d 后症状好转;所有患者出院前颅内压均基本恢复至正常值范围,眼底视神经乳头水肿消失。单纯抗凝组患者静脉窦主干再通 27 例,余 3 例再通不明显,但临床症状改善,无一例出现颅内或

全身出血并发症;颅内压恢复正常,但仍有 4 例患者视神经乳头水肿,边缘不清。

6 个月随访时局部溶栓组患者恢复良好,临床症状完全改善,mRS 评分为 0.8 ± 0.6 ,腰椎穿刺脑脊液压力均于正常值范围,视神经乳头无水肿;单纯抗凝组患者 mRS 评分为 1.1 ± 1.0 ,仍有 2 例患者偶发头痛,腰椎穿刺脑脊液压力稍高,但视神经乳头水肿消失,继续口服抗凝药物,其余患者正常。12 个月随访时局部溶栓组患者恢复良好,临床症状完全改善,无 CVST 复发;单纯抗凝组仍有 2 例自觉偶发头痛,其中 1 例为 CVST 复发,继续规范华法林抗凝治疗(严格控制 INR 值在 2~3),其余患者恢复好。局部溶栓治疗典型病例见图 1。

3 讨论

CVST 病因有些为先天性,如抗凝血酶 III 缺乏、蛋白 C 和蛋白 S 缺乏、同型半胱氨酸血症等,有些为后天获得,如肾病综合征、抗磷脂抗体综合征、妊娠与产褥感染等,但仍有约 20% 患者无明确发病原因^[6-7]。CVST 治疗主要包括单纯抗凝治疗和血管内溶栓结合抗凝治疗,溶栓结合抗凝治疗与单纯抗凝治疗相比,具有快速溶解血栓、血管再通、缓解临床症状、促进预后的优点。从本组患者预后看,治疗前两组患者病情相似,治疗后发现局部溶栓结合抗凝能快速缓解临床症状,实现静脉窦血管再通,神经功能评分也优于单纯抗凝,且 6 个月和 12 个月随访时局部溶栓组患者恢复也较好。

CVST 治疗尚缺乏统一标准。抗凝治疗是目前一线治疗方法,也是血管内治疗的基础治疗^[8]。由于静脉窦内形成的血栓主要以红色血栓为主,抗凝能防止血栓继续扩大并改善侧支循环,降低血管内压力。目前有 2 项临床随机对照试验研究证明抗凝治疗的安全性和有效性,即使是颅内出血患者,抗凝也不是禁忌^[9-10]。本研究中单纯抗凝组患者未见新出血或出血增加,同样验证了抗凝治疗是安全有效的。然而由于颅内静脉系统解剖结构特殊,血栓形成一般病程较长,单纯抗凝治疗很难在短时间内改变全身高凝状态,实现静脉血管再通^[11-12]。

CVST 治疗关键在于快速清除血栓,实现血管再通。局部溶栓可快速溶解已形成的血栓,恢复血管动静脉回流。静脉窦内接触性溶栓主要适用于急性 CVST,直接将微导管置于血栓内,有助于提高静脉窦内尿激酶局部浓度,增加尿激酶与血栓接触面积,增加静脉窦主干再通率^[13-14];与全身应用尿激酶相比,可大为降低尿激酶剂量,减少全身并发症。经

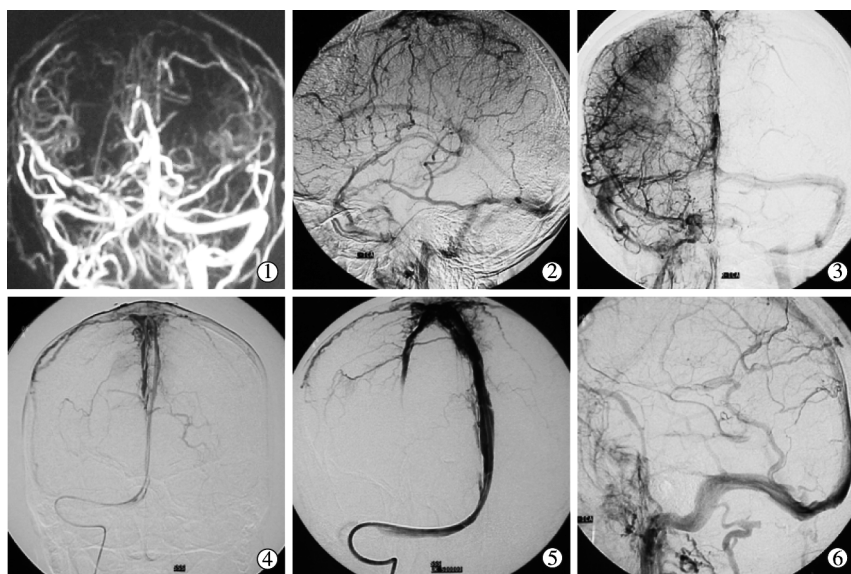


图 1 局部溶栓治疗 CVST 典型病例影像学图像

患者男, 26 岁, 头痛、头晕伴呕吐 10 d 入院, 体检见双侧视神经乳头水肿明显, 腰穿刺见颅内压 $>300 \text{ cmH}_2\text{O}$ ①术前 MRV 检查示上矢状窦、右侧横窦不显影, 皮质静脉开放, 提示上矢状窦、右侧横窦内血栓形成; ②③术前 DSA 检查示上矢状窦和右侧横窦内血栓形成, 动静脉循环时间明显延长 ($>20 \text{ s}$), 皮质静脉、导静脉开放; ④⑤上矢状窦和右侧横窦内接触性置管尿激酶溶栓治疗后 DSA 检查示上矢状窦和右侧横窦再通, 动静脉循环时间明显缩短 ($<10 \text{ s}$); ⑥术后 6 个月复查 DSA 示上矢状窦和右侧横窦显影良好, 腰椎穿刺脑脊液压力正常, 视神经乳头无水肿

颈内动脉溶栓主要适用于血栓累及皮层静脉及深静脉, 可使溶栓药物随血液循环到达皮层静脉和深静脉, 促进血栓溶解, 实现静脉血管再通^[15]。有学者认为, 静脉窦内接触性溶栓与经颈内动脉溶栓联合应用效果会更好, 窦内溶栓使栓塞的静脉窦再通, 建立有效的动静脉循环通路, 颈内动脉溶栓可使尿激酶顺行经微循环到达静脉窦, 达到更好的临床效果^[15]。本研究中有 6 例患者接受此联合疗法, 静脉窦主干实现再通, 患者未出现颅内及全身出血并发症等。CVST 患者静脉窦内血流动力学发生改变, 促使血栓进一步扩大, 因此治疗重点在于让栓塞的血管快速再通, 实现动静脉顺行循环通路, 减少出血并发症。

静脉窦内局部溶栓和经颈动脉局部溶栓治疗 CVST 也有局限性^[16]。首先, 局部溶栓虽然在迅速恢复血管再通方面有很大优势, 但是有增加颅内出血风险。本研究中局部溶栓组有 2 例患者出现颅内出血或血肿增大并发症, 因此对治疗前有出血患者, 溶栓治疗选择应慎重。其次, 迄今尚缺乏有力证据证明局部溶栓的安全性和有效性, 且多数患者病程较长, 错过最佳溶栓时机, 达不到理想疗效。今后将进一步增强 CVST 基础和临床研究, 加深对此病的认识, 指导临床治疗。

[参考文献]

- [1] Masuhr F, Einhaupl K. Treatment of cerebral venous and sinus thrombosis[J]. Front Neurol Neurosci, 2008, 23: 132-143.
- [2] Bousser MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update [J]. Lancet Neurol, 2007, 6: 162-170.
- [3] Bousser MG, Crassard I. Cerebral venous thrombosis, pregnancy

- and oral contraceptives[J]. Thromb Res, 2012, 130: S19-S22.
- [4] Coutinho JM, Zuurbier SM, Stam J. Declining mortality in cerebral venous thrombosis: a systematic review [J]. Stroke, 2014, 45: 1338-1341.
- [5] Dash D, Prasad K, Joseph L. Cerebral venous thrombosis: an Indian perspective[J]. Neurol India, 2015, 63: 318-328.
- [6] Park DS, Moon CT, Chun YI, et al. Clinical characteristics of cerebral venous thrombosis in a single center in Korea [J]. J Korean Neurosurg Soc, 2014, 56: 289-294.
- [7] Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis [J]. Lancet, 2010, 376: 2032-2039.
- [8] Feher G, Illes Z, Hargroves D, et al. Do we have to anticoagulate patients with cerebral venous thrombosis? [J]. Int Angiol, 2015 [Epub ahead of print].
- [9] De Bruijn SF, Stam J. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis [J]. Stroke, 1999, 30: 484-488.
- [10] Einhaupl KM, Villringer A, Meister W, et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis [J]. Lancet, 1991, 338: 597-600.
- [11] Ferro JM, Canhao P. Cerebral venous sinus thrombosis: update on diagnosis and management [J]. Curr Cardiol Rep, 2014, 16: 523.
- [12] 王子博, 郭新宾, 管生, 等. 介入治疗重型颅内静脉窦血栓 [J]. 介入放射学杂志, 2013, 22: 361-364.
- [13] Garge SS, Shah VD, Surya N, et al. Role of local thrombolysis in cerebral hemorrhagic venous infarct [J]. Neurol India, 2014, 62: 521-524.
- [14] Xu GJ, Chen TZ, Jiang GS, et al. Local thrombolytic therapy in severe cerebral venous sinus thrombosis during puerperium [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8: 2621-2627.
- [15] 张强, 李慎茂, 吉训明, 等. 血管内介入治疗颅内静脉窦血栓形成 [J]. 介入放射学杂志, 2007, 16: 303-306.
- [16] Li G, Zeng X, Hussain M, et al. Safety and validity of mechanical thrombectomy and thrombolysis on severe cerebral venous sinus thrombosis [J]. Neurosurgery, 2013, 72: 730-738.

(收稿日期: 2015-06-30)

(本文编辑: 边 佳)