

# 颅内静脉窦血栓形成治疗现状

范一木

【关键词】 窦血栓形成, 颅内; 综述

【Key words】 Sinus thrombosis, intracranial; Review

## The therapy of intracranial venous sinus thrombosis

FAN Yi-mu

Department of Neurosurgery, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300060, China (Email: fanyimu@sina.com)

This study was supported by National Key Disciplines Research Foundation of China.

颅内静脉窦血栓形成(CVST)是一种特殊类型的脑血管病,临床少见,以中青年好发,占所有脑卒中病例的0.50%~1%<sup>[1]</sup>。因其发病形式复杂多样,故临床表现各异,易误诊或漏诊,因而具有较高的病残率及病死率<sup>[2]</sup>。颅内静脉窦血栓形成目前仍是神经病学和神经介入领域的难治性疾病,由于其发病原因尚不十分明确,故对各种临床治疗方法缺乏统一评价标准。笔者仅对其中临床常用的治疗方法进行简要概述。

### 一、历史回顾

颅内静脉窦血栓形成最初由Riles在1825年描述,此后相当一段时间的文献报道多见于尸检研究,治疗方法也仅局限于降低颅内压、抗癫痫等对症治疗,对轻症患者有效,而重症患者则病死率极高。1942年,Lyons报告通过系统性抗凝药物治疗颅内静脉窦血栓形成可阻止病情恶化或改善病情,但不能溶解已经形成的血栓;1971年,Vines等采用尿激酶对已经形成的血栓进行溶栓治疗,其结果显示被阻塞的静脉窦开放,并取得了意想不到的临床疗效和预后<sup>[3,4]</sup>。此后溶栓治疗方法进一步改进,1988年Scott尝试经颅钻孔进行接触性溶栓,1991年Barnwell利用血管内治疗技术经颈静脉和股静脉进行静脉窦接触性溶栓,均获得较为满意的临床治疗效果<sup>[3,4]</sup>。至20世纪90年代,机械性血栓清除术应

用于临床<sup>[5-6]</sup>。随着神经外科手术技术和神经介入材料的不断改进与发展,越来越多的临床医师采用综合性方法治疗颅内静脉窦血栓形成<sup>[3]</sup>。

颅内静脉窦血栓形成的病因可以分为感染性和非感染性两大类。对于感染性患者的治疗方法以抗炎治疗为主,同时辅以降低颅内压、抗惊厥、对症支持疗法;颅内感染性静脉窦血栓形成具有复发倾向,应积极进行治疗,抗生素应用时间一般不应少于1个月。对于非感染性颅内静脉窦血栓形成患者的治疗,主要包括抗凝、溶栓及机械性取栓等措施,可预防血栓的发展,开通已闭塞的静脉窦,同时建立有效的侧支循环。

### 二、抗凝治疗

1942年,Lyons首先提出利用肝素治疗颅内静脉窦血栓形成。目前的研究表明,肝素可以预防颅内静脉窦血栓的发生并阻止其继续进展,可以降低肺栓塞发生率;与此同时,肝素抗凝还可建立静脉系统侧支循环,减轻静脉性淤血造成的颅内高压,从而缓解病情进展,改善临床症状并减少脑出血等并发症<sup>[7-8]</sup>。目前公布的循证医学证据表明,肝素可使绝对风险下降14%,病死率或完全病残率下降15%,相对危险下降56%<sup>[2]</sup>。迄今为止,在全球最大规模的多中心前瞻性队列研究——国际脑静脉和静脉窦血栓形成研究(ISCVT)登记的624例患者中,520例(83.33%)接受静脉肝素或低分子肝素抗凝治疗,其中245例(39.26%)在抗凝治疗之前已发生出血性卒中,抗凝治疗后30天病死率仅为3.40%;6个月随访结束时,疾病早期接受抗凝治疗患者的病死率或生活依赖发生率约为13%,显著低于之前报道

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2013.03.002

基金项目:国家重点学科研究基金资助项目

作者单位:300060 天津市环湖医院神经外科,

Email:fanyimu@sina.com

的最高发生率<sup>[9]</sup>。该项试验无疑证实了抗凝治疗可显著改善颅内静脉窦血栓形成患者的生存转归和功能转归,即使已发生出血性卒中的患者也不例外。因此,欧洲静脉窦血栓防治指南已将肝素作为治疗颅内静脉窦血栓形成的一线药物;无抗凝禁忌证的患者均应积极进行抗凝治疗,包括皮下注射低分子肝素(LMWH) 180 U/(kg·24 h)或静脉滴注肝素,使活化部分凝血活酶时间(APTT)延长 2 倍。颅内静脉窦血栓形成伴颅内出血不是肝素治疗的禁忌证,采用皮下注射低分子肝素更有效、更安全<sup>[2]</sup>。目前认为,肝素抗凝时可同期予以华法林使国际标准化比值(INR)维持在 2~3[凝血酶原时间(PT)延长至正常值的 2 倍]。对于病因明确且临床症状明显改善的患者,华法林可连续应用 3 个月;对于病因不明确的高凝状态患者可服用华法林 12 个月。但 Wasay 等<sup>[10]</sup>指出,虽然肝素抗凝治疗可以防止血栓进一步进展,但不能溶解已经形成的血栓。如果患者颅内静脉侧支循环不够丰富,则已经形成的血栓可引起临床症状,此时采用肝素抗凝治疗是无效的。因此,虽然肝素是治疗颅内静脉窦血栓形成的有效药物,但仅适用于临床症状和并发症较轻微,且静脉窦阻塞不完全的轻症患者。

### 三、药物溶栓治疗

1. 系统性静脉溶栓治疗 即通过静脉泵入尿激酶(UK)和重组组织型纤溶酶原激活物(rt-PA),经血液循环至颅内静脉窦内溶解血栓,使阻塞的静脉窦再通。此项治疗方法操作快速、简便,而且溶栓药物效果确切。但其应用前提是:必须有足够剂量的溶栓药物进入静脉窦内与血栓直接接触才能发挥溶栓作用;如果血栓已经完全闭塞静脉窦,则窦内血流缓慢甚至不流动,溶栓药物不能进入窦内与血栓接触,造成疗效甚微<sup>[11]</sup>。

2. 动脉溶栓治疗 通过颈内动脉或椎动脉内置管予以纤维蛋白溶解类药物如尿激酶,顺行经由脑实质毛细血管床进入脑静脉区域,不仅能溶解新鲜血栓,而且可降解血液中的纤维蛋白,使流经病变区域的血液保持较为稀释的状态,有利于改善局部血液循环、促进静脉回流,发挥溶解血栓和降低高凝状态的作用,并且能够加快侧支循环的建立。此外,局部高浓度的溶栓药物还可以防止外周脏器不必要的继发性出血<sup>[12]</sup>。但当静脉窦闭塞较完全时,血液多经静脉侧支循环回流,溶栓药物无法直接接

触血栓,则不能起到有效的溶栓作用。Wasay 等<sup>[10]</sup>指出,唯有在血栓形成的静脉窦内出现有效的循环通路,经颈动脉灌注的溶栓药物才有可能通过微循环到达静脉端血栓内,实现有效溶栓;静脉窦接触性溶栓是动脉溶栓的前提,而动脉溶栓则是静脉溶栓的补充。

3. 静脉窦接触性溶栓 静脉窦内溶栓治疗的方法是将微导管通过股静脉入路插入静脉窦血栓内,一方面可显著提高血栓内溶栓药物的浓度,达到接触性溶栓;另一方面,经微导管内持续缓慢泵入溶栓药物,可使药物反复循环溶解栓子,增加静脉窦再通率<sup>[11]</sup>。在输送微导管之前,可采用 0.035 inch 导丝在颈静脉球及乙状窦、横窦内轻柔地试探性反复抽送,旨在在血栓内形成隧道,以利于微导管顺利沿隧道到达预定溶栓位置,如果微导管不能通过颈静脉球或窦汇到达远端溶栓部位,可将导引导管导至另一侧颈静脉,以同样的方法将微导管送至溶栓部位。静脉窦内溶栓治疗切忌暴力操作,必须在透视下按照规范化操作程序推送导管、导丝,并反复调整工作角度以确定导丝及导管准确位于静脉窦内,避免进入皮质静脉造成静脉窦壁穿孔、撕裂或引流静脉破裂,引起颅内出血。对于伴有颅内静脉淤滞性出血的患者,虽然血管内尿激酶溶栓治疗在理论上增加出血的风险,但是对于颅内静脉窦血栓形成的血流动力学研究显示,患者发生脑出血的原因在于静脉窦闭塞引起的颅内静脉血液循环受阻,使颅内静脉压升高,造成脑组织水肿和缺氧坏死,当窦内压过高时即可引起脑出血,多为静脉系统渗血;溶栓治疗可使闭塞的静脉窦再通,使静脉性淤血程度降低,从而减弱出血的危险,对患者总体预后是有益的<sup>[13-14]</sup>。

### 四、机械性血栓清除术

机械性血栓清除术于 20 世纪 90 年代开始应用于临床,并取得了一定疗效。尤其是针对血栓形成时间较长或伴有颅内出血的重症患者,单纯化学性溶栓不仅不能使闭塞的静脉窦再通,而且理论上还有增加再出血风险的可能。机械性血栓清除术是采用物理方法对血栓进行切割和破碎,同时利用取栓装置或球囊和血管内支架成形术快速重建静脉窦通道,恢复窦内血流,降低静脉窦压力及静脉淤滞,从而缓解临床症状。治疗方法主要包括取栓及血管内球囊或支架成形术。目前常用的取栓装置

包括 Angiojet 和 Penumbra 等,近年也有文献报道可以通过 Solitaire FR 方法进行取栓<sup>[15-17]</sup>。Borhani Haghghi 等<sup>[5]</sup>认为,从理论上讲,机械性取栓更适用于颅内静脉窦血栓形成的治疗:一方面静脉窦较粗,其内的血栓直径也较大,窦内溶栓时间较动脉长、溶栓药物剂量大,通过机械装置可以迅速重建静脉窦通道,从而缓解临床症状;与此同时,由于静脉窦壁的特殊结构,在取栓过程中出现血管夹层等并发症的概率较低,而且手术取栓还可以减少或避免应用溶栓药物,从而降低了溶栓后出血的风险。对于颅内静脉窦血栓形成合并静脉窦狭窄的患者,尤其是局限性狭窄静脉窦两侧压力差  $> 15 \text{ cm H}_2\text{O}$  ( $1 \text{ cm H}_2\text{O} = 9.81 \times 10^{-3} \text{ kPa}$ )者,提示静脉窦栓塞已导致明显的静脉高压,此时可考虑血管内球囊或支架成形术联合溶栓药物,消除狭窄,降低静脉窦压力,防止血栓复发,改善形成血栓的病理解剖学因素;同时球囊或支架可将血栓压碎,亦增加了溶栓药物与血栓的接触面积,使较大的血栓容易溶解。

#### 五、神经外科手术治疗

血栓切除术的临床研究主要见于血管内治疗尚未开展之前。由于其操作范围广泛、创伤大、疗效有限,目前已极少应用。然而,对于静脉梗死后出血形成的巨大血肿,且已出现进行性或严重的神经功能障碍患者,应考虑施行外科手术清除血栓。如果大面积静脉梗死导致颅内高压时,去骨瓣减压术可以作为挽救患者生命的治疗手段<sup>[1]</sup>。ISCVT 对 69 例颅内静脉窦血栓形成患者的神经外科手术疗效进行回顾分析显示,经去骨瓣减压术和(或)血肿清除术治疗后,39 例(56.52%)预后良好[改良 Rankin 量表(mRS)评分  $\leq 2$ 分],其中约有 1/3 的患者术前双侧瞳孔固定,术后亦恢复良好<sup>[18]</sup>。Macdonald<sup>[19]</sup>指出,采用去骨瓣减压术治疗颅内静脉窦血栓形成的疗效明显优于动脉性梗死。这是因为静脉性梗死主要是由于静脉回流不畅造成脑水肿和脑组织肿胀,继发脑血流量减少、颅内高压,但其神经元并未完全坏死,去骨瓣减压术可缓解颅内压,并降低静脉压迫、增加脑血流量、促进神经元恢复,因此患者预后会明显改善。

综上所述,对于颅内静脉窦血栓形成采用单一治疗方法很难在短时间内完全开通闭塞的静脉窦,溶解皮质和深静脉血栓应视患者具体情况选择不同的治疗方法或联合应用,方可提高治疗效果、缩短治疗时间、减少药物剂量、降低并发症。越来越

多的临床证据提示,不同方法联合治疗是一种安全、有效的治疗方法<sup>[20]</sup>。

#### 参 考 文 献

- [1] Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M, deVeber G, Ferro JM, Tsai FY, American Heart Association Stroke Council and the Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2011, 42:1158-1192.
- [2] Einhäupl K, Stam J, Bousser MG, De Bruijn SF, Ferro JM, Martinelli I, Masuhr F, European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. *Eur J Neurol*, 2010, 17: 1229-1235.
- [3] Medel R, Monteith SJ, Crowley RW, Dumont AS. A review of therapeutic strategies for the management of cerebral venous sinus thrombosis. *Neurosurg Focus*, 2009, 27:E6.
- [4] Coutinho JM, Seelig R, Bousser MG, Canhão P, Ferro JM, Stam J. Treatment variations in cerebral venous thrombosis: an international survey. *Cerebrovasc Dis*, 2011, 32:298-300.
- [5] Borhani Haghghi A, Mahmoodi M, Edgell RC, Cruz-Flores S, Ghanaati H, Jamshidi M, Zaidat OO. Mechanical thrombectomy for cerebral venous sinus thrombosis: a comprehensive literature review. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2013.[Epub ahead of print]
- [6] Dowd CF, Malek AM, Phatouros CC, Hemphill JC 3rd. Application of a rheolytic thrombectomy device in the treatment of dural sinus thrombosis: a new technique. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1999, 20:568-570.
- [7] Coutinho J, de Bruijn SF, Deveber G, Stam J. Anticoagulation for cerebral venous sinus thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 10:CD002005.
- [8] Stam J. Sinus thrombosis should be treated with anticoagulation. *Arch Neurol*, 2008, 65:984-985.
- [9] Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F, ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke*, 2004, 35:664-670.
- [10] Wasay M, Bakshi R, Kojan S, Bobustuc G, Dubey N, Unwin DH. Nonrandomized comparison of local urokinase thrombolysis versus systemic heparin anticoagulation for superior sagittal sinus thrombosis. *Stroke*, 2001, 32:2310-2317.
- [11] Huang J, Li XD, Wang SB, Yan SX, Han QS, Zhang QJ, Shang YG, Fan YM. Strategies in treatment of cerebral venous sinus thrombosis. *Dang Dai Yi Xue*, 2009, 15:516-519. [黄捷, 李旭东, 王世波, 闫世鑫, 韩青松, 张前进, 尚彦国, 范一木. 颅内静脉窦血栓形成的治疗策略. *当代医学*, 2009, 15:516-519.]
- [12] Li BM, Wang J, Li S, Cao XY, Liu XF, Ma YD. Individualized endovascular treatment of cerebral venous thrombosis: analysis of 168 patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2009, 89:164-166. [李宝民, 王君, 李生, 曹向宇, 刘新峰, 马玉栋. 脑静脉窦血栓个性化治疗的临床研究. *中华医学杂志*, 2009, 89:164-166.]
- [13] Guo XB, Guan S, Fan Y, Song LJ. Local thrombolysis for severe cerebral venous sinus thrombosis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2012, 33:1187-1190.
- [14] Dentali F, Squizzato A, Gianni M, De Lodovici ML, Venco A, Paciaroni M, Crowther M, Ageno W. Safety of thrombolysis in cerebral venous thrombosis: a systematic review of the literature. *Thromb Haemost*, 2010, 104:1055-1062.
- [15] Dashti SR, Hu YC, Yao T, Fiorella D, Mitha AP, Albuquerque

- FC, McDougall CG. Mechanical thrombectomy as first - line treatment for venous sinus thrombosis: technical considerations and preliminary results using the Angiojet device. *J Neurointerv Surg*, 2013, 5:49-53.
- [16] Fujimoto M, Tateshima S, Ali L, Raychev R, Vinuela F. Direct thrombus aspiration using the Penumbra system for the treatment of pediatric intracranial dissection. *J Neurointerv Surg*, 2012. [Epub ahead of print]
- [17] Pukenas BA, Kumar M, Stiefel M, Smith M, Hurst R. Solitaire FR device for treatment of dural sinus thrombosis. *J Neurointerv Surg*, 2013. [Epub ahead of print]
- [18] Ferro JM, Crassard I, Coutinho JM, Canhão P, Barinagarrementeria F, Cucchiara B, Derex L, Lichy C, Masjuan J, Massaro A, Matamala G, Poli S, Saadatian M, Stol E, Viana-Baptista M, Stam J, Bousser MG, Second International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT 2) Investigators. Decompressive surgery in cerebrovenous thrombosis: a multicenter registry and a systematic review of individual patient data. *Stroke*, 2011, 42:2825-2831.
- [19] Macdonald RL. Editorial: venous thrombosis. *J Neurosurg*, 2012, 117:735-737.
- [20] Li BM, Cao XY, Li S, Wang J, Ma YD, Liu XF. Clinical analysis of endovascular treatment in cerebral venous sinus thrombosis. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2008, 8:539-543. [李宝民, 曹向宇, 李生, 王君, 马玉栋, 刘新峰. 脑静脉窦血栓血管内治疗的临床分析. *中国现代神经疾病杂志*, 2008, 8:539-543.]

(收稿日期:2013-02-07)

## · 小词典 ·

### 中英文对照名词词汇(二)

- 汇总受试者工作特征曲线  
summary receiver operating characteristic(SROC)
- Glasgow 昏迷量表 Glasgow Coma Scale(GCS)
- 活化部分凝血活酶时间  
activated partial thromboplastin time(APTT)
- 活化凝血时间 activated clotting time(ACT)
- 脊髓小脑共济失调 spinocerebellar ataxia(SCA)
- 简易智能状态检查量表  
Mini-Mental State Examination(MMSE)
- 经颅多普勒超声 transcranial Doppler ultrasound(TCD)
- 经皮血管内支架成形术  
percutaneous angioplasty and stenting(PTAS)
- 颈动脉和椎动脉血管成形术研究  
Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study(CAVATAS)
- 颈动脉内膜切除术 carotid endarterectomy(CEA)
- 颈动脉内膜切除术与支架植入术治疗颈动脉再通试验  
Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial(CREST)
- 颈动脉支架成形术 carotid artery stenting(CAS)
- 颈内动脉 internal carotid artery(ICA)
- 立体定向放射外科 stereotactic radiosurgery(SRS)
- 颅内动脉粥样硬化性狭窄  
intracranial atherosclerotic stenosis(ICAS)
- 颅内静脉窦血栓形成  
cerebral venous sinus thrombosis(CVST)
- 美国放射学会 American College of Radiology(ACR)
- 美国国立神经病学与卒中研究所  
National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)
- 美国卒中协会 American Stroke Association(ASA)
- 脑干听觉诱发电位  
brainstem auditory evoked potential(BAEP)
- 脑缺血机械取栓试验  
Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERICI) trial
- 脑血流量 cerebral blood flow(CBF)
- 脑血容量 cerebral blood volume(CBV)
- 脑卒中血管内治疗Ⅲ期临床试验  
Interventional Management of Stroke(IMS) Ⅲ trial
- 内膜切除术或支架系统重建颈动脉血运研究  
Carotid Revascularization using Endarterectomy or Stenting Systems(CaRESS)
- 尿激酶 urokinase(UK)
- 凝血酶原时间 prothrombin time(PT)
- 平均动脉压 mean arterial pressure(MAP)
- 平均红细胞体积  
mean corpuscular volume(MCV)
- 平均红细胞血红蛋白含量  
mean corpuscular hemoglobin(MCH)
- α-氰基丙烯酸正丁酯 N-butyl-2-cyanoacrylate(NBCA)
- 球囊闭塞试验 Balloon Occlusion Test(BOT)
- 曲线下面积 area under the curve(AUC)
- 缺血半暗带 ischemic penumbra(IP)
- 三维CT血管造影  
three-dimensional computed tomography angiography (3D-CTA)
- 收缩期峰值流速 peak systolic velocity(PSV)
- 数据安全监督委员会  
Data and Safety Monitoring Board(DSMB)
- 数字减影血管造影术  
digital subtraction angiography(DSA)
- 髓鞘碱性蛋白 myelin basic protein(MBP)
- 锁骨下动脉盗血综合征 subclavian steal syndrome(SSS)