

# 不应忽视的脑静脉系统疾病

朱武生

【关键词】 脑静脉； 静脉血栓形成； 颈动脉海绵窦瘘； 颅内动静脉畸形； 综述

【Key words】 Cerebral veins; Venous thrombosis; Carotid-cavernous sinus fistula; Intracranial arteriovenous malformations; Review

## Cerebral venous system diseases should not be ignored

ZHU Wu-sheng

Department of Neurology, Jinling Hospital, Medical School of Nanjing University; Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command of Chinese PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China (Email: zwsemail@sina.com)

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81671170) and Social Development-Clinical Cutting-edge Technology Project of Jiangsu Province, China (No. BE2016748).

颅内动脉系统主要负责脑组织的血供和氧供，其病变可以发生相应供血区域的缺血性损伤；颅内静脉系统则承担脑静脉血和脑脊液回流，主要由脑静脉和硬脑膜窦构成，包括脑浅静脉、脑深静脉、静脉窦和颈内静脉等。常见的脑静脉系统疾病包括脑静脉系统血栓形成(CVT)、脑静脉窦狭窄、颈内动脉海绵窦瘘(CCF)和颅内动-静脉畸形(AVM)等。本文拟就脑静脉系统疾病的诊断与治疗现状及展望进行简要评述。

### 一、脑静脉系统血栓形成

1. 病因和危险因素 脑静脉系统血栓形成是脑血管病的少见类型，其发病率占所有脑血管病的0.5%~1.0%<sup>[1]</sup>。脑静脉系统血栓形成病因复杂，可以分为感染性和非感染性因素、遗传性和非遗传性因素，其中，感染性因素包括特异性和非特异性感染，如中耳炎、鼻窦炎、脑膜炎、系统性感染等<sup>[2]</sup>。近年来，抗生素广泛应用于临床使感染性因素比例下降；非感染性因素为主要病因，系各种原因引起的血液高凝状态所致，如围产期、服用避孕药、自身免疫性疾病、血液系统疾病等。妊娠期和产褥期女性若出现持续性头痛，应考虑脑静脉系统血栓形成的

可能。此外，15%~20%的脑静脉系统血栓形成病因尚不明确<sup>[3]</sup>。

2. 临床表现 脑静脉系统血栓形成多呈亚急性或慢性发病，临床表现无特异性，最常见的临床症状是头痛、视乳头水肿等颅内高压表现，颅内压升高至一定程度可出现不同程度意识障碍，病变累及大脑皮质可诱发癫痫发作。有1/3的脑静脉系统血栓形成患者可出现认知功能障碍，特别是深静脉血栓形成和持续性脑实质损害患者<sup>[4]</sup>。

3. 辅助检查 (1) 实验室检查：绝大多数患者血浆D-二聚体水平升高(>500 ng/ml)，但D-二聚体水平正常并不能排除诊断，尤其是伴孤立性头痛的患者<sup>[5]</sup>。腰椎穿刺脑脊液压力测定可以明确是否存在颅内高压，结合压颈试验有助于判断是否存在单侧横窦和乙状窦病变<sup>[6]</sup>。(2) 影像学检查：CTV、MRV和数字减影血管造影术(DSA)均在脑静脉系统血栓形成的诊断中占据重要地位，但各有利弊。目前认为，MRI结合MRV是诊断和随访脑静脉系统血栓形成的最佳方法<sup>[7]</sup>。值得注意的是，静脉窦解剖学变异有可能造成误诊。约20%的正常人群可存在单侧横窦部分或完全缺失<sup>[7]</sup>，因此，对于MRV显示单侧横窦和乙状窦缺失或显影不清的患者，不能立即诊断是血栓形成还是先天性闭塞，应结合基础疾病、临床表现和MRI检查以综合判断。对于疑似局部单纯皮质静脉血栓形成的患者，应行磁敏感加权成像(SWI)或T<sub>2</sub>\*梯度回波序列(T<sub>2</sub>\*GRE)以辅助诊断<sup>[8-9]</sup>。DSA是明确诊断脑静脉系统血栓形成的“金

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2016.11.001

基金项目：国家自然科学基金资助项目(项目编号:81671170)；江苏省社会发展-临床前沿技术项目(项目编号:BE2016748)

作者单位：210002 南京大学医学院附属金陵医院 南京军区南京总医院神经内科, Email: zwsemail@sina.com

标准”<sup>[10]</sup>,但并非常规和首选检查方法,这是由于 DSA 具有一定的创伤性,仅在其他检查方法不能明确诊断或同时需行血管内治疗时方采用。近年逐渐认识的磁共振黑血血栓成像(MRBTI)技术通过有效抑制血液信号、选择性可视化血栓和间接检测血流,可以直接对血栓成像,有望成为诊断脑静脉系统血栓形成的一线影像学检查方法<sup>[11]</sup>。

4. 治疗 (1)抗凝治疗:首先应针对脑静脉系统血栓形成的病因行对因治疗。抗凝治疗是首选方法<sup>[6]</sup>,对于无抗凝禁忌证的患者应尽早行抗凝治疗,脑静脉系统血栓形成伴少量颅内出血并非抗凝治疗的禁忌证,在临床实践中对伴少量颅内出血的脑静脉系统血栓形成患者行抗凝治疗,可获得良好效果和预后<sup>[7]</sup>。抗凝治疗方法包括皮下注射低分子量肝素或静脉注射普通肝素。关于新型抗凝药治疗脑静脉系统血栓形成,目前尚处于小样本临床试验阶段,缺乏与华法林对比的随机对照试验<sup>[2]</sup>。(2)血管内介入治疗和去骨瓣减压术:对于抗凝治疗无效或已有颅内出血不宜行抗凝治疗的患者,应尽快评估并行血管内介入治疗,包括接触性溶栓术和机械性取栓术<sup>[12-13]</sup>;对于中度颅内高压患者,可予脱水降低颅内压治疗;对于伴严重脑水肿、中线移位患者,应行去骨瓣减压术<sup>[14-15]</sup>。多发性脑实质病变和脑疝形成是导致脑静脉系统血栓形成急性期死亡的主要原因。

脑静脉系统血栓形成早期抗凝治疗效果良好,延迟诊断与预后不良密切相关<sup>[16]</sup>,可以导致头痛、局灶性神经功能缺损、昏迷甚至死亡。除患者就诊延迟外,诊断延迟的原因还可能与临床医师对该病认识不足有关。因此,临床医师应提高警惕,特别是对血液高凝状态、头痛且伴颅内高压的患者,应尽早明确诊断并规范治疗。

## 二、脑静脉窦狭窄

1. 脑静脉窦狭窄与特发性颅内高压 研究显示,30%~93%的特发性颅内高压(IIH)患者存在硬脑膜静脉窦狭窄,病因不明,先天性发育异常可能是其重要原因<sup>[17-19]</sup>。脑静脉窦狭窄若发生于优势侧静脉窦,可出现短暂性头痛,严重时 can 导致静脉回流受阻,进而出现进行性颅内高压,表现为头痛、视力下降等。此外,脑静脉窦狭窄因血液湍流还可出现搏动性耳鸣<sup>[20]</sup>。因此,对于进行性头痛或耳鸣患者,可行头部 CTV 或 MRV 检查以排除局部脑静脉窦狭窄。

2. 血管内介入治疗 伴横窦和乙状窦狭窄的特发性颅内高压患者可行血管内介入治疗。对于脑静脉窦狭窄引起的颅内高压,在有医疗条件的医院可行逆行脑静脉造影术,如果狭窄远近端压力梯度 > 12 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa),可考虑行静脉窦内支架植入术。血管内介入治疗可以降低颅内压、缓解头痛和视力下降等症状<sup>[21]</sup>,但其长期疗效和安全性尚待进一步验证<sup>[22]</sup>。李宝民等<sup>[20]</sup>采用支架植入术治疗 12 例脑静脉窦狭窄致耳鸣患者,均取得较为满意的疗效。

脑静脉窦狭窄临床表现依据静脉窦狭窄程度和侧支静脉开放与否而呈现较大差异,故常易忽视和漏诊。对于良性颅内高压或搏动性耳鸣患者,应排除合并脑静脉窦狭窄的可能。

## 三、颈内动脉海绵窦瘘

1. 诊断 颈内动脉海绵窦瘘系指颈内动脉海绵窦段动脉壁或其分支破裂,使颈动脉和海绵窦直接相通,导致海绵窦内压力升高引起的神经眼科综合征。患者常就诊于神经内科和眼科。按照病因可以分为外伤性(75%)和自发性(25%)颈内动脉海绵窦瘘<sup>[23]</sup>。临床主要表现为眼球突出、结膜充血、眼外肌麻痹、进行性视力下降和头痛等,于眼眶、乳突、颞部可闻及吹风样血管杂音。因此,对于有颅脑创伤史、出现神经系统和眼部症状、闻及颅内血管杂音的患者,应考虑颈内动脉海绵窦瘘的可能。影像学检查至关重要,DSA 仍是明确诊断的“金标准”,选择性 DSA 检查可以显示动脉期海绵窦及眼上静脉和眼下静脉的早期显影,确定瘘口位置和大小,为治疗提供依据。

2. 治疗 目前,血管内介入治疗是颈内动脉海绵窦瘘的主要方法,包括可脱式球囊栓塞、微弹簧圈、Onyx 胶栓塞、覆膜支架等介入材料,并根据个体情况单独或联合应用<sup>[24-26]</sup>。可脱式球囊栓塞术是最早也是首选治疗颈内动脉海绵窦瘘的方法<sup>[27]</sup>,适用于瘘口流量较大、球囊易飘入的患者。但是对于瘘口较小、瘘口两端血管过于迂曲的患者,球囊辅助微弹簧圈联合 Onyx 胶栓塞术是合理选择。近年关于覆膜支架应用于颈内动脉海绵窦瘘的文献报道逐渐增多,也成为治疗复杂性颈内动脉海绵窦瘘的有效方法<sup>[28]</sup>。神经介入科医师应根据瘘口位置、大小、血管迂曲程度和周围组织情况,选择适宜的介入材料和治疗方案。

颈内动脉海绵窦瘘误诊和漏诊 can 导致突眼、

视力下降,甚至脑出血,其主要原因是临床医师对该病认识不足、过分依赖无创性影像学检查。DSA 仍是最可靠的检查方法。因此,对于有颅脑创伤史、无创性影像学检查异常,以及临床怀疑颈内动脉海绵窦瘘但无创性影像学检查正常的患者,应行 DSA 检查以明确诊断。

#### 四、颅内动-静脉畸形

1. 诊断 颅内动-静脉畸形是先天性局灶性脑血管发育异常,动脉与静脉直接相通而无毛细血管相连,引起脑血流动力学改变和“盗血”现象,从而出现相应的临床表现,如脑出血、头痛、癫痫发作等。儿童患者较成年患者更易发生脑出血,因此,对于儿童或青年自发性蛛网膜下隙出血(SAH)或脑出血患者,应考虑颅内动-静脉畸形的可能。影像学通常表现为 CT 或 MRI 异常,DSA 仍是明确诊断的“金标准”,主要表现为动脉期出现不规则扭曲的畸形血管团,并可见供血动脉和引流静脉。

2. 治疗 颅内动-静脉畸形破裂出血是其最严重的并发症,病残率和病死率均较高。是否对未破裂的颅内动-静脉畸形实施干预尚存争议。2014 年发表于 *Lancet* 的药物组治疗未破裂脑动-静脉畸形优于手术(ARUBA)试验共纳入 223 例年龄 > 18 岁的未破裂颅内动-静脉畸形患者,随机分为药物治疗组和手术治疗组,经过为期 6 年随访,其结果显示,药物治疗组患者预后优于、并发症风险低于手术治疗组<sup>[29]</sup>。对于破裂出血的颅内动-静脉畸形主张采取积极治疗,包括手术切除、立体定向放射外科治疗和血管内介入治疗等<sup>[30]</sup>,其中,手术切除是最主要的方法,但是对于大型或多发性、脑功能区和深静脉引流的颅内动-静脉畸形,难以手术全切除,Spetzler-Martin 分级有助于评价手术风险。对于手术风险大的患者,可以选择立体定向放射外科治疗,将高能量的光子束或质子束聚焦于病灶及其周围界定区域内,使畸形团内纤维增生、管腔闭塞。其主要并发症有放射性坏死,与病灶治疗体积和放射剂量有关,可以导致新的神经功能缺损或癫痫发作。血管内介入治疗是手术切除和立体定向放射外科治疗的有效辅助方法。对于大型颅内动-静脉畸形,手术切除前应先行血管内介入治疗以缩小病灶体积、减少术中出血。最佳方案是多学科联合治疗,根据颅内动-静脉畸形位置、大小、血管特征等,制定个体化治疗方案。

无症状性颅内动-静脉畸形明确诊断困难,偶见

于体格检查。对于不明原因的头痛、癫痫发作、脑出血,尤其是有自发性蛛网膜下隙出血史和脑出血史的青年患者,临床医师应考虑颅内动-静脉畸形的可能,并行相关影像学检查以明确诊断。

综上所述,脑静脉系统疾病是临床少见疾病,在实际工作中有时因临床医师经验的欠缺而忽视,造成诊断与治疗延误。随着脑静脉系统疾病临床研究的不断深入,其诊断与治疗水平也不断提高。临床遇到不典型脑血管病时,应考虑脑静脉系统疾病的可能,结合患者病史、临床症状与体征、辅助检查等,做出准确的诊断和合理的治疗。

#### 参 考 文 献

- [1] Bousser MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol*, 2007, 6:162-170.
- [2] Cerebrovascular Disease Study Group, Chinese Society of Neurology, Chinese Medical Association. Guideline for diagnosis and treatment of cerebral venous sinus thrombosis in China 2015. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2015, 48:819-829. [中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国颅内静脉系统血栓形成诊断和治疗指南 2015. *中华神经科杂志*, 2015, 48:819-829.]
- [3] Martinelli I, Passamonti SM, Rossi E, De Stefano V. Cerebral sinus-venous thrombosis. *Intern Emerg Med*, 2012, 7 Suppl 3: 221-225.
- [4] Bugnicourt JM, Guegan-Massardier E, Roussel M, Martinaud O, Canaple S, Triquenot-Bagan A, Wallon D, Lamy C, Leclercq C, Hannequin D, Godefroy O. Cognitive impairment after cerebral venous thrombosis: a two-center study. *J Neurol*, 2013, 260:1324-1331.
- [5] Meng R, Wang X, Hussain M, Dornbos D 3rd, Meng L, Liu Y, Wu Y, Ning M, Ferdinando SB, Lo EH, Ding Y, Ji X. Evaluation of plasma D-dimer plus fibrinogen in predicting acute CVST. *Int J Stroke*, 2014, 9:166-173.
- [6] 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.
- [7] Stare J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med*, 2005, 352:1791-1798.
- [8] Battal B, Sari S, Hamcan S, Akgun V. Susceptibility-weighted imaging in the diagnosis of isolated cortical vein thrombosis. *Eur Neurol*, 2014, 71(1/2):57-58.
- [9] Yu YX, Qi XK. Clinical research progress of cerebral cortical venous thrombosis. *Zhongguo Nao Xue Guan Bing Za Zhi*, 2014, 11:216-220. [俞英欣, 戚晓昆. 单纯大脑皮质静脉血栓形成的临床研究进展. *中国脑血管病杂志*, 2014, 11:216-220.]
- [10] Chen SH, Zhou GX. Analysis on the clinical characteristics and treatment of intracranial venous and sinus thrombosis. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2011, 11:198-203. [陈书红, 周广喜. 颅内静脉系统血栓形成的临床特征与疗效分析. *中国现代神经疾病杂志*, 2011, 11:198-203.]
- [11] Yang Q, Duan J, Fan Z, Qu X, Xie Y, Nguyen C, Du X, Bi X, Li K, Ji X, Li D. Early detection and quantification of cerebral



- venous thrombosis by magnetic resonance black-blood thrombus imaging. *Stroke*, 2016, 47:404-409.
- [12] 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.
- [13] Coutinho JM, van den Berg R, Zuurbier SM, Majoie CB, Stam J. Mechanical thrombectomy cannot be considered as first-line treatment for cerebral venous thrombosis. *J Neurointerv Surg*, 2013, 5:621-622.
- [14] Cundiff DK. Response to letter regarding article, "Anticoagulants for cerebral venous thrombosis: harmful to patients?". *Stroke*, 2014, 45:E64.
- [15] Gulati D, Strbian D, Sundararajan S. Cerebral venous thrombosis: diagnosis and management. *Stroke*, 2014, 45:E16-18.
- [16] Ferro JM, Canhão P, Stam J, Boussier MG, Barinagarrementeria F, Massaro A, Ducrocq X, Kasner SE; ISCVT Investigators. Delay in the diagnosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: influence on outcome. *Stroke*, 2009, 40:3133-3138.
- [17] Julayanont P, Karukote A, Ruthirago D, Panikkath D, Panikkath R. Idiopathic intracranial hypertension: ongoing clinical challenges and future prospects. *J Pain Res*, 2016, 19: 87-99.
- [18] Puffer RC, Wessafa M, Lanzino G. Venous sinus stenting for idiopathic intracranial hypertension: a review of the literature. *J Neurointerv Surg*, 2013, 5:483-486.
- [19] Zheng H, Zhou M, Zhao B, Zhou D, He L. Pseudotumor cerebri syndrome and giant arachnoid granulation: treatment with venous sinus stenting. *J Vasc Interv Radiol*, 2010, 21:927-929.
- [20] Li BM, Cao XY, Wang QJ, Wang J, Ge AL, Liu XF, Li Q, Li S. Stenting treatment of venous sinus stenosis for intractable pulsatile tinnitus. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2012, 92:1179-1182. [李宝民, 曹向宇, 王秋菊, 王君, 葛爱莉, 刘新峰, 李倩, 李生. 应用支架成形治疗源于静脉窦狭窄的顽固搏动性耳鸣. *中华医学杂志*, 2012, 92:1179-1182.]
- [21] Hoffmann J, Huppertz HJ, Schmidt C, Kunte H, Harms L, Klingebiel R, Wiener E. Morphometric and volumetric MRI changes in idiopathic intracranial hypertension. *Cephalalgia*, 2013, 33:1075-1084.
- [22] Brazis PW. Clinical review: the surgical treatment of idiopathic pseudotumor cerebri (idiopathic intracranial hypertension). *Cephalalgia*, 2008, 28:1361-1373.
- [23] de Aguiar GB, Jory M, Silva JM, Conti ML, Veiga JC. Advances in the endovascular treatment of direct carotid-cavernous fistulas. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 2016, 62:78-84.
- [24] Wang W, Li YD, Li MH, Tan HQ, Gu BX, Wang J, Zhang PL. Endovascular treatment of post-traumatic direct carotid-cavernous fistulas: a single-center experience. *J Clin Neurosci*, 2011, 18:24-28.
- [25] Gemmete JJ, Chaudhary N, Pandey A, Ansari S. Treatment of carotid cavernous fistulas. *Curr Treat Options Neurol*, 2010, 12: 43-53.
- [26] Hassan T, Rashad S, Aziz W, Sultan A, Ibrahim T. Endovascular modalities for the treatment of cavernous sinus arteriovenous fistulas: a single-center experience. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24:2824-2838.
- [27] Xu XQ, Liu S, Zu QQ, Zhao LB, Xia JG, Zhou CG, Zhou WZ, Shi HB. Follow-up of 58 traumatic carotid-cavernous fistulas after endovascular detachable-balloon embolization at a single center. *J Clin Neurol*, 2013, 9:83-90.
- [28] Yin B, Sheng HS, Wei RL, Lin J, Zhou H, Zhang N. Comparison of covered stents with detachable balloons for treatment of posttraumatic carotid-cavernous fistulas. *J Clin Neurosci*, 2013, 20:367-372.
- [29] Mohr JP, Parides MK, Stapf C, Moquete E, Moy CS, Overbey JR, Al-Shahi Salman R, Vicaut E, Young WL, Houdart E, Cordonnier C, Stefani MA, Hartmann A, von Kummer R, Biondi A, Berkefeld J, Klijn CJ, Harkness K, Libman R, Barreau X, Moskowitz AJ; International ARUBA Investigators. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. *Lancet*, 2014, 383: 614-621.
- [30] van Beijnum J, van der Worp HB, Buis DR, Al-Shahi Salman R, Kappelle LJ, Rinkel GJ, van der Sprenkel JW, Vandertop WP, Algra A, Klijn CJ. Treatment of brain arteriovenous malformations: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2011, 306:2011-2019.

(收稿日期:2016-10-26)

## · 小词典 ·

## 中英文对照名词词汇(一)

阿尔茨海默病 Alzheimer's disease(AD)

白塞病 Behcet's disease(BD)

白细胞介素-1 interleukin-1(IL-1)

 $\alpha$ -半乳糖苷酶A galactosidase alpha(GLA)

臂踝脉搏波传导速度

brachia-ankle pulse wave velocity(baPWV)

表观扩散系数 apparent diffusion coefficient(ADC)

丙二醛 malondialdehyde(MDA)

Binswanger病 Binswanger's disease(BD)

Fabry病 Fabry's disease(FD)

常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮质下脑梗死和白质脑病 cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical

infarcts and leukoencephalopathy(CADASIL)

常染色体隐性遗传性脑动脉病伴皮质下脑梗死和白质脑病 cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy(CARASIL)

超敏C-反应蛋白

high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP)

超氧化物歧化酶 superoxide dismutase(SOD)

重复时间 repetition time(TR)

重组组织型纤溶酶原激活物

recombinant tissue-type plasminogen activator(rt-PA)

出血性转化 hemorrhagic transformation(HT)

纯感觉性卒中 pure sensory stroke(PSS)