

《中国颅内静脉系统血栓形成诊断和治疗指南 2015》 解读

曹益瑞 吴波

【摘要】 颅内静脉系统血栓形成是特殊类型的脑血管病,由于其临床表现无特异性,临床易误诊和漏诊。近年此类疾病的诊断与治疗均取得较大进展,为此中华医学会神经病学分会脑血管病学组修订《中国颅内静脉系统血栓形成诊断和治疗指南 2015》。为了指导临床医师更好地理解和使用指南,本文对指南进行解读。

【关键词】 脑静脉; 静脉血栓形成; 中国; 指南; 综述

Interpretation of "Guideline for diagnosis and treatment of cerebral venous sinus thrombosis in China 2015"

CAO Yi-rui, WU Bo

Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China

Corresponding author: WU Bo (Email: dr.bowu@hotmail.com)

【Abstract】 Cerebral venous sinus thrombosis (CVST) is a special subtype of cerebrovascular diseases. The lack of specific clinical symptoms and signs causes the diagnosis difficult. In recent years, much progress has been made in the diagnosis and treatment of the disease. Cerebrovascular Disease Study Group, Chinese Society of Neurology, Chinese Medical Association has revised "Guideline for diagnosis and treatment of cerebral venous sinus thrombosis in China 2015". The aim of this article is to help the clinicians have better understanding on this guideline.

【Key words】 Cerebral veins; Venous thrombosis; China; Guidelines; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81371283, 81671146).

颅内静脉系统血栓形成(CVST)是指硬脑膜静脉窦、皮质静脉和颈内静脉近端等颅内静脉结构出现血栓和闭塞,除急性发病外,也可为亚急性或慢性进程,因其临床表现和体征复杂多样,常使诊断较为困难。近年来,在非侵入性多模态影像学诊断技术的帮助下,该病的诊断率得到较大提高,明确诊断的病例数越来越多,由于部分轻症患者的阳性检出率提高,该病的总体预后较好。然而临床仍易

低估颅内静脉系统血栓形成的危害,为此中华医学会神经病学分会脑血管病学组发表《中国颅内静脉系统血栓形成诊断和治疗指南 2015》(以下简称指南)^[1],本文对指南进行解读,旨在进一步提高临床医师对该病的认识,减少误诊和漏诊。

一、发病率

关于颅内静脉系统血栓形成发病率的研究并不充分,早期文献报道的发病率较低、临床症状较重、预后较差、病死率较高,最可能的原因是并未诊断出轻症患者^[2]。随着临床医师对该病认识的提高和非侵入性多模态影像学诊断技术的应用,使文献报道的颅内静脉系统血栓形成发病率逐年升高^[2]。例如,来自沙特阿拉伯的一项基于医院的回顾性研究显示,1985-1994年的发病率低于1/10万^[3];来自伊朗的一项基于医院的前瞻性研究显示,2001-2004年的发病率为1.23/10万^[4];来自荷兰的

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2016.11.004

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81371283);
国家自然科学基金资助项目(项目编号:81671146)

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院神经内科[曹益瑞
(现在四川省成都市温江区人民医院重症医学科,邮政编码:
611130)]

通讯作者:吴波(Email: dr.bowu@hotmail.com)

一项多中心回顾性研究显示,2008-2010 年的发病率为 1.32/10 万^[5];晚近来自伊朗的研究显示,2009-2015 年的发病率已达 1.38/10 万^[6];最新来自澳大利亚的研究显示,2005-2011 年的成人年发病率为 1.57/10 万^[7]。有学者认为,该项研究结果的得出并非由于澳大利亚的发病率更高,而是表明所进行的检查越充分、颅内静脉系统血栓形成的发病率越高,该项研究正是充分运用多模态影像学诊断技术,从而提高诊断率^[2]。

二、病因和危险因素

颅内静脉系统血栓形成可发生于各年龄阶段,一项最新的系统评价显示,既往 10 年内成年女性颅内静脉系统血栓形成患者比例明显增加,约占所有患者的 70%,主要是受到激素水平的影响,西方国家有 1/3 的育龄期女性服用避孕药,约占所有颅内静脉系统血栓形成患者的 1/2;而在儿童患者中并未观察到明显的性别差异^[8]。

颅内静脉系统血栓形成的病因和危险因素可以分为感染性和非感染性,感染性因素常继发于头面部和耳道细菌感染;非感染性因素包括遗传性促凝血状态、获得性促凝血状态[抗磷脂抗体综合征(APS)、高同型半胱氨酸血症等]、炎症[系统性红斑狼疮(SLE)、白塞病(BD)等]、恶性肿瘤、血液系统疾病、妊娠期和产褥期、机械性促进因素[颅脑创伤(TBI)、腰椎穿刺脑脊液检查、神经外科手术等]、药物因素[服用避孕药、激素替代治疗、静脉注射免疫球蛋白(IVIg)等]及其他因素(气温升高导致脱水、季节更替出现感染、气温变化或其他一些尚未明确的影响因素)^[1]。因此,指南建议,由于颅内静脉系统血栓形成病因和危险因素复杂多样,应积极寻找各种导致血液高凝状态和血液淤滞的因素,排除感染的可能性(I 级推荐)^[1]。

三、临床表现

颅内静脉系统血栓形成可呈急性、亚急性或慢性进程,临床症状与体征复杂多样、缺乏特异性,主要取决于血栓部位、性质、范围和脑组织损害程度。头痛是最主要的临床表现(79.0%~85.4%),其中,仅有头痛或孤立性颅内高压者约占 31%,其次为局灶性神经功能缺损(34.5%~62.0%)、癫痫发作(21.2%~58.0%)、硬脑膜动-静脉瘘(39%)、视乳头水肿(25.2%~35.8%)、颅内出血(34.2%)、视物模糊(27.2%)、精神改变(25.2%)、复视(11.9%)、意识障碍或昏迷(6.0%~12.4%)等,此外,还可表现出眩

晕、失语、构音障碍、畏光、颈部疼痛、耳鸣等少见症状^[1,6-9]。因此,指南建议,对于头痛、视物模糊、局灶性神经功能缺损、癫痫发作、颅内高压、精神改变和不明原因的硬脑膜动-静脉瘘患者,应考虑颅内静脉系统血栓形成的可能,并进行相关检查(II 级推荐,C 级证据)。

四、影像学检查

神经影像学对诊断颅内静脉系统血栓形成具有重要作用,目前该病的诊断主要依靠多模态影像学技术的联合应用,如 CT 结合 CTV、MRI 结合 MRV 或数字减影血管造影术(DSA)。DSA 仍是明确诊断的“金标准”,逆行脑静脉造影发现静脉窦内狭窄远近端压力梯度 $> 12 \text{ mm Hg}$ ($1 \text{ mm Hg} = 0.133 \text{ kPa}$) 有支持诊断价值^[1]。DSA 在诊断单纯皮质静脉血栓形成时不具优势,同时由于其具有有创性和操作不当易导致颅内高压的风险,故不作为常规和首选检查方法(II 级推荐,C 级证据),而 CTV 和 MRV 广泛应用于颅内静脉系统血栓形成的诊断,这些影像学技术主要是观察血栓导致的静脉血流变化。由于颅内静脉系统的解剖学变异,如静脉窦闭锁和(或)发育不良、非对称性静脉窦引流、正常的静脉窦充盈缺损均可表现为静脉窦血栓形成征象。CTV 具有较高的敏感性和特异性,可同时显示静脉窦闭塞和窦内血栓。CT 结合 CTV 可明确诊断静脉窦血栓形成,故可以作为疑似颅内静脉系统血栓形成的首选检查方法。MRI 结合 MRV 可以直接显示颅内静脉和静脉窦血栓,以及继发于血栓的各种脑实质损害,较 CT 更加敏感和准确。磁敏感加权成像(SWI)或 T_2^* 梯度回波序列(T_2^* GRE)可以更敏感地显示颅内出血。由于皮质静脉受累数目、部位和范围不同,单纯皮质静脉血栓形成的临床和影像学表现多样,传统 CT 结合 CTV、MRI 结合 MRV 甚至 DSA 均不能较好地显示病灶,诊断较为困难,若同时结合 SWI 或 T_2^* GRE 则有助于提高诊断率。对于部分疑似颅内静脉系统血栓形成患者,即使 MRI 检查呈阴性,仍需行 DSA 检查以明确诊断^[10]。因此,指南建议,对于疑似颅内静脉系统血栓形成的患者,CT 结合 CTV、MRI 结合 MRV 均可作为首选检查方法,MRI 结合 MRV 可以明确诊断绝大多数患者,也可以作为随访的最佳无创性检查方法;增强 MRV 较时间飞跃(TOF)MRV 诊断颅内静脉系统血栓形成更加可靠(II 级推荐,C 级证据)。若同时结合 SWI、 T_2^* GRE 或扩散加权成像(DWI)则有助于提高诊断的准确

性,特别是单纯皮质静脉血栓形成患者(Ⅱ级推荐,C级证据)。

五、其他检查方法

D-二聚体水平升高诊断颅内静脉系统血栓形成的敏感度和特异度分别为 94.1% 和 97.5%^[1]。因此,D-二聚体可以作为辅助诊断的重要指标之一,对于鉴别血栓性与非血栓性局部静脉窦狭窄具有一定意义,但 D-二聚体水平正常不能排除颅内静脉系统血栓形成(Ⅱ级推荐,B级证据)。

颅内静脉系统血栓形成患者颅内压升高,可伴不同程度白细胞计数和蛋白定量升高,亦可用于区分感染性和非感染性因素,但颅内压正常不能排除诊断(Ⅱ级推荐,C级证据),孤立性皮质静脉血栓形成患者颅内压升高较静脉窦血栓形成患者少见。2012 年《中国颅内静脉系统血栓形成诊断和治疗指南》^[11]中未强调腰椎穿刺的诊断价值。

筛查血栓形成倾向危险因素的实验室指标包括血常规、凝血功能试验、蛋白 S 和蛋白 C、抗凝血酶Ⅲ等,有助于明确颅内静脉系统血栓形成的病因(Ⅱ级推荐,C级证据)。

六、治疗原则

1. 病因治疗 首先是积极病因治疗,感染性颅内静脉系统血栓形成应予及时、足量、足疗程的抗生素治疗,原发性且未化脓性病灶必要时可行外科手术彻底清除感染来源(Ⅰ级推荐)。

2. 抗凝治疗 (1)传统抗凝药:自抗凝治疗应用于临床以来,早先报道的肺栓塞等致死性并发症已近消失。传统抗凝药仍以肝素、低分子量肝素和华法林为主。对于无禁忌证的患者应尽早予抗凝治疗,急性期予低分子量肝素,成人常规剂量 0.40 ml (2次/d)皮下注射;若予普通肝素,初始治疗应使活化部分凝血活酶时间(APTT)至少延长 1 倍,可持续治疗 1~4 周。伴少量颅内出血和颅内压升高并非抗凝治疗的绝对禁忌证,低分子量肝素的安全性和有效性略优于普通肝素(Ⅱ级推荐,B级证据)。急性期后常予华法林治疗,目标是将国际标准化比值(INR)控制在 2~3,治疗时间由血栓形成倾向和复发风险决定(Ⅱ级推荐,C级证据)。而闭塞静脉再通可作为停止抗凝治疗的依据尚未明确(Ⅲ级推荐,C级证据)。(2)新型抗凝药:达比加群、利伐沙班、阿哌沙班和依度沙班等新型抗凝药在颅内静脉系统血栓形成治疗中的临床经验和证据有限,因此上述抗凝药的疗效尚待进一步观察(Ⅲ级推荐,C级

证据),下一步可以开展上述药物治疗颅内静脉系统血栓形成的临床研究。

3. 溶栓治疗 目前尚缺乏溶栓治疗颅内静脉系统血栓形成的随机对照试验,尽管非对照病例研究显示,经股静脉将微导管置入血栓部位进行局部溶栓有肯定疗效,但缺乏局部溶栓治疗与抗凝治疗效果比较的对照研究。局部溶栓治疗虽然能够迅速实现血管再通,但颅内出血并发症的风险较高,尤其是对于治疗前即已存在颅内出血的患者。因此,指南不建议颅内静脉系统血栓形成患者进行全身或局部溶栓治疗。然而有研究显示,溶栓治疗对重症颅内静脉系统血栓形成可能有益^[1],有必要行多中心随机对照试验以进一步评价。因此,指南推荐,经足量抗凝治疗无效且无严重颅内出血的患者,可在密切监测下慎重实施局部溶栓治疗(Ⅱ级推荐,C级证据),但尚无支持全身溶栓治疗的证据(Ⅲ级推荐,C级证据)。

4. 抗血小板和降纤治疗 目前尚缺乏关于抗血小板和降纤治疗的随机对照试验或非对照病例研究,但对伴血液成分异常的患者,如血小板增多症或高纤维蛋白原血症可能有益。因此,指南推荐,除外基础疾病治疗的需要,尚无常规予抗血小板或降纤治疗的支持证据(Ⅲ级推荐,C级证据)。

5. 机械取栓术 对于抗凝治疗开始后临床症状持续加重、溶栓治疗出现新发症状性颅内出血、入院时有意识障碍或严重颅内出血的颅内静脉系统血栓形成患者,在有神经介入条件的医院行机械性取栓术,可以作为一种可供选择的治疗方法(Ⅱ级推荐,C级证据)。

6. 静脉窦内支架植入术 对于伴单侧或双侧横窦狭窄的“良性颅内高压”患者,静脉窦内支架植入术已显示出良好的疗效,尤其是当逆行脑静脉造影发现狭窄静脉窦远近端压力梯度 > 12 mm Hg 时应考虑静脉窦狭窄或闭塞的诊断,可行静脉窦内支架植入术,但其长期疗效和安全性尚待进一步评价(Ⅲ级推荐,C级证据)。

7. 继发性硬脑膜动-静脉瘘 其治疗参照硬脑膜动-静脉瘘的一般原则,应注意脑静脉回流的建立和保护(Ⅱ级推荐,C级证据)。

8. 糖皮质激素 目前尚缺乏急性期应用糖皮质激素的随机对照试验,但对于炎症导致的颅内静脉系统血栓形成患者,治疗基础疾病需应用糖皮质激素;对于其他病因导致的颅内静脉系统血栓形成、

CT 结合 MRI 未发现脑实质病变的患者,应避免应用糖皮质激素(Ⅲ级推荐,B级证据)。

9. 降低颅内压和保护视神经 严重颅内高压可予头高脚低位、过度换气、甘露醇或呋塞米等降低颅内压治疗,但应注意在静脉回流未改善的情况下大量应用渗透性药物可能加重局部脑组织损害,故改善静脉回流是治疗核心。长期颅内高压可以出现进展性视力丧失,需紧急处理以挽救视力,尽早行微创视神经鞘减压术,有脑疝形成早期表现的患者可予手术减压(Ⅱ级推荐,C级证据)。对于孤立性颅内高压患者可以考虑静脉应用甘露醇或呋塞米等脱水药降低颅内压、服用碳酸酐酶抑制剂或行脑脊液分流术。

10. 抗癫痫治疗 癫痫发作伴脑实质损害应尽早予抗癫痫药物治疗(Ⅰ级推荐,B级证据);不伴脑实质损害的首次癫痫发作,早期予抗癫痫药物可能有益(Ⅱ级推荐,C级证据),但未出现癫痫发作的患者,抗癫痫药物并无益处(Ⅲ级推荐,C级证据)。

半个世纪前,颅内静脉系统血栓形成的病死率高达 50%^[12]。晚近研究显示,其病死率降至 5%~10%^[12]。尽管绝大部分颅内静脉系统血栓形成患者生存,但对其长期预后尚不十分清楚。为数不多的文献报道,80%~90%的患者改良 Rankin 量表(mRS)评分达 0~1 分,生存者中包括颅内静脉系统血栓形成在内的复发性静脉事件发生率约 2%^[8]。约半数生存患者遗留慢性头痛、精力不足和易疲劳,1/4 生存患者不能恢复职业生涯^[8]。目前,对于全球范围内颅内静脉系统血栓形成的发病率在地域、种族或社会经济地位等方面是否存有差异,以及这些差异是源于遗传因素还是环境因素,何种类型颅内静脉系统血栓形成可以预防尚不清楚,迫切需要开展更多关于颅内静脉系统血栓形成的临床研究,以为将来指南的修订提供更新的证据^[2,13]。

参 考 文 献

[1] 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.]

- [2] Tatlisumak T, Jood K, Putaala J. Cerebral venous thrombosis: epidemiology in change. *Stroke*, 2016, 47:2169-2170.
- [3] Daif A, Awada A, al-Rajeh S, Abduljabbar M, al Tahan AR, Obeid T, Malibary T. Cerebral venous thrombosis in adults: a study of 40 cases from Saudi Arabia. *Stroke*, 1995, 26:1193-1195.
- [4] Janghorbani M, Zare M, Saadatnia M, Mousavi SA, Mojarad M, Asgari E. Cerebral vein and dural sinus thrombosis in adults in Isfahan, Iran: frequency and seasonal variation. *Acta Neurol Scand*, 2008, 117:117-121.
- [5] Coutinho JM, Zuurbier SM, Aramideh M, Stam J. The incidence of cerebral venous thrombosis: a cross-sectional study. *Stroke*, 2012, 43:3375-3377.
- [6] Ghiasian M, Mansour M, Mazaheeri S, Pirdehghan A. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses in Hamadan, West of Iran. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25:1313-1319.
- [7] Devasagayam S, Wyatt B, Leyden J, Kleinig T. Cerebral venous sinus thrombosis incidence is higher than previously thought: a retrospective population-based study. *Stroke*, 2016, 47:2180-2182.
- [8] Zuurbier SM, Middeldorp S, Stam J, Coutinho JM. Sex differences in cerebral venous thrombosis: a systematic analysis of a shift over time. *Int J Stroke*, 2016, 11:164-170.
- [9] Hiltunen S, Putaala J, Haapaniemi E, Tatlisumak T. Long-term outcome after cerebral venous thrombosis: analysis of functional and vocational outcome, residual symptoms, and adverse events in 161 patients. *J Neurol*, 2016, 263:477-484.
- [10] Coutinho JM, Gerritsma JJ, Zuurbier SM, Stam J. Isolated cortical vein thrombosis: systematic review of case reports and case series. *Stroke*, 2014, 45:1836-1838.
- [11] Writing Group of Guideline for Diagnosis and Treatment of Stroke, Cerebrovascular Disease Study Group, Chinese Society of Neurology, Chinese Medical Association. Guideline for diagnosis and treatment of cerebral venous sinus thrombosis in China. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2012, 45:818-822. [中华医学会神经病学分会脑血管病学组卒中诊治指南编写组. 中国颅内静脉系统血栓形成诊断和治疗指南. *中华神经科杂志*, 2012, 45:818-822.]
- [12] Coutinho JM, Zuurbier SM, Stam J. Declining mortality in cerebral venous thrombosis: a systematic review. *Stroke*, 2014, 45:1338-1341.
- [13] Yu J, Zeng JS. Pay attention to the diagnosis and treatment of cerebral venous sinus thrombosis. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2015, 48:817-818. [余剑, 曾进胜. 重视颅内静脉系统血栓形成的诊断和治疗. *中华神经科杂志*, 2015, 48:817-818.]

(收稿日期:2016-10-17)