

《颅内静脉和静脉窦血栓形成诊治的中国专家共识》 解读

范一木

【摘要】 颅内静脉和静脉窦血栓形成是由多种原因导致的一种临床少见脑静脉系统疾病,尤以中青年多见。由于其临床症状复杂,可以表现为头痛、呕吐、癫痫发作和局灶性神经功能障碍等,极易误诊或漏诊,病残率和病死率均较高。为推动颅内静脉和静脉窦血栓形成的规范化诊断与治疗、更好地指导神经科医师临床实践,2013 年我国静脉和静脉窦血栓形成诊治的多中心专家共识组制定《颅内静脉和静脉窦血栓形成诊治的中国专家共识》,本文拟对共识的主要内容进行解读。

【关键词】 静脉血栓形成; 脑静脉; 窦血栓形成,颅内; 中国; 综述

The interpretation of "Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of cerebral venous and sinus thrombosis"

FAN Yi-mu

Department of Neurosurgery, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300350, China (Email: fanyimu@sina.com)

【Abstract】 Cerebral venous and sinus thrombosis (CVST) is an infrequent cerebral venous system disease caused by a lot of reasons, which usually affects young and middle-aged adults. Due to variable clinical presentations, such as headache, vomiting, epilepsy and local neurological impairment, CVST is easy to be misdiagnosed or missed in diagnosis, with a high morbidity and mortality. To improve the standard diagnosis and treatment of CVST and guide the clinical practice of neurologists and neurosurgeons, Multicenter Expert Consensus Group on Diagnosis and Treatment of Cerebral Venous and Sinus Thrombosis in China wrote the "Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of cerebral venous and sinus thrombosis" in the year 2013. This paper aims to interpret the main contents of this consensus.

【Key words】 Venous thrombosis; Cerebral veins; Sinus thrombosis, intracranial; China; Review

This study was supported by Scientific and Technical Key Project of Tianjin, China (No. 13ZCZDSY01600).

颅内静脉和静脉窦血栓形成(CVST)是临床少见的好发于中青年的脑血管病,占全部脑卒中的 0.5%~1.0%^[1]。由于其发病形式多样、临床表现各异,极易误诊或漏诊^[2],病残率和病死率均较高。目前其发病机制尚未完全阐明,现有的治疗和评价方法尚缺乏统一标准^[3-6]。鉴于此,我国静脉和静脉窦血栓形成诊治的多中心专家共识组于 2013 年制定

《颅内静脉和静脉窦血栓形成诊治的中国专家共识》(以下简称共识)^[7],旨在提高临床医师对颅内静脉和静脉窦血栓形成的认识、规范治疗和评价方法,本文主要对共识中的颅内静脉和静脉窦血栓形成诊断流程和治疗原则进行解读。

一、共识明确了诊断流程及标准

共识指出,通常根据临床表现、实验室检查和影像学表现即可明确诊断。

1. 临床表现 头痛是最常见的临床症状,可发生于约 90% 的患者;约 40% 的患者可以出现部分性或全面性癫痫发作^[8];颅内高压可以造成视盘水肿、视力进行性下降;局灶性神经功能缺损症状,如运动和感觉障碍、脑神经麻痹、失语和小脑功能障碍。

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2016.12.003

基金项目:天津市科技支撑计划项目(项目编号:13ZCZDSY01600)

作者单位:300350 天津市环湖医院神经外科,

Email: fanyimu@sina.com

2. 实验室检查 主要包括血常规、凝血功能试验、D-二聚体及相关抗体、炎症反应指标等^[2]。腰椎穿刺脑脊液检查压力 $> 300 \text{ mm H}_2\text{O}$ ($1 \text{ mm H}_2\text{O} = 9.81 \times 10^{-3} \text{ kPa}$) 的患者临床症状更加严重。

3. 影像学检查 (1) CT: 直接征象为“绳索征”、“三角征”和脑静脉窦高密度影; 间接征象为静脉性缺血性卒中、缺血性卒中出血性转化(HT)、大脑镰致密影和小脑幕增强效应^[9-12]。(2) MRI: 急性期静脉窦内血流正常流空信号消失, $T_1\text{WI}$ 呈等信号、 $T_2\text{WI}$ 呈低信号; 亚急性期 $T_1\text{WI}$ 和 $T_2\text{WI}$ 均呈高信号; 慢性期由于血管部分再通, 流空效应再次出现, 典型表现为 $T_1\text{WI}$ 等信号、 $T_2\text{WI}$ 高或等信号^[13-14]。(3) MRV: 直接征象为受累脑静脉窦闭塞、不规则狭窄和边缘不光滑的低信号影, 或正常脑静脉窦高血流信号消失, 或血管再通后形成边缘模糊且不规则的较低信号影; 间接征象为闭塞部位侧支循环形成、引流静脉异常扩张。(4) CTV: 系快速、可靠的诊断颅内静脉和静脉窦血栓形成的方法, 主要表现为脑静脉充盈缺损、脑静脉窦壁强化、侧支循环形成和引流增加等。由于形成血栓的脑静脉窦密度不尽一致, CTV 尤其有助于诊断亚急性期或慢性期颅内静脉和静脉窦血栓形成。(5) 数字减影血管造影术(DSA): 主要表现为脑静脉窦闭塞, 呈“空窦现象”; 其他征象包括皮质静脉或深静脉显影不佳、头皮静脉和导静脉明显扩张、动-静脉循环时间延长(主要是静脉期时间延长超过 10 秒)、扩张迂曲的侧支循环形成和静脉逆流现象等。尤其值得注意的是, 对于病情迁延不愈、反复发作、需行抗凝治疗或需排除其他出血性疾病的颅内静脉和静脉窦血栓形成患者, 应建议行 DSA 检查^[15]。

基于上述临床表现、实验室检查和影像学表现, 共识建议: (1) 尽管 CT 或 MRI 平扫有助于对疑似颅内静脉和静脉窦血栓形成患者进行初步评估, 但阴性结果并不能排除诊断。因此, 对于疑似颅内静脉和静脉窦血栓形成的患者, 如果 CT 或 MRI 平扫结果呈阴性, 或者 CT 或 MRI 平扫提示颅内静脉和静脉窦血栓形成, 为明确病变范围, 应行 CTV 或 MRV 检查(I 类证据, C 级推荐)。(2) 对于内科保守治疗后仍有持续性或进展性症状, 或者有血栓扩大迹象的颅内静脉和静脉窦血栓形成患者, 应早期随访并行 CTV 或 MRV 检查(I 类证据, C 级推荐)。(3) 对于临床表现为复发病状且既往有明确颅内静脉和静脉窦血栓形成病史的患者, 应复查 CTV 或 MRV(I 类

证据, C 级推荐)。(4) 联合 T_2^* 梯度回波序列($T_2^*\text{GRE}$) 有助于提高颅内静脉和静脉窦血栓形成的诊断准确性(II a 类证据, B 级推荐)。(5) 对于临床高度怀疑颅内静脉和静脉窦血栓形成而 CTV 或 MRV 检查不确定患者, DSA 检查有助于诊断(II a 类证据, C 级推荐)。(6) 对于病情稳定患者, 为评估闭塞的皮质静脉或脑静脉窦的再通情况, 于明确诊断后 3~6 个月行 CTV 或 MRV 检查是合理的(II a 类证据, C 级推荐)。

二、共识统一了治疗原则

1. 抗凝治疗 抗凝治疗可以有效预防颅内静脉和静脉窦血栓形成的发生、阻止血栓进展、促进侧支循环形成, 进而预防深静脉血栓形成和肺栓塞, 但并不能溶解已经形成的血栓^[16-21]。早期可予以普通肝素(根据体重调整剂量)或低分子量肝素(根据体重调整剂量: 体重 $< 50 \text{ kg}$ 者 $4 \times 10^3 \text{ U}/0.40 \text{ ml}$; 体重 $50 \sim 70 \text{ kg}$ 者 $6.25 \times 10^3 \text{ U}/0.60 \text{ ml}$; 体重 $> 70 \text{ kg}$ 者 $10 \times 10^3 \text{ U}/0.80 \text{ ml}$) 皮下注射(2 次/d), 常规治疗 2 周, 使活化部分凝血活酶时间(APTT)和活化凝血时间(ACT)延长至正常参考值的 2 倍; 同时予华法林口服, 控制国际标准化比值(INR)于 $2 \sim 3$ [凝血酶原时间(PT)延长至正常参考值的 2 倍]。对于病因明确且临床症状改善的患者, 可服用华法林 3 个月; 对于病因不明的血液高凝状态患者, 可服用华法林 6~12 个月; 对于复发性颅内静脉和静脉窦血栓形成患者, 可考虑终身抗凝治疗。共识建议: (1) 无抗凝治疗禁忌证的患者应予以皮下注射低分子量肝素(根据体重调整剂量)或静脉滴注普通肝素(根据体重调整剂量)治疗, 目标值为活化部分凝血活酶时间延长至正常参考值的 2 倍, 再改为华法林口服治疗。(2) 监测国际标准化比值以调整华法林剂量, 目标值为维持国际标准化比值于 $2 \sim 3$ 。(3) 监测血小板计数和凝血功能试验, 必要时应用华法林拮抗剂维生素 K 以及肝素拮抗剂硫酸鱼精蛋白。(4) 颅内出血并非抗凝治疗的禁忌证, 通过评估出血量以调整抗凝药剂量, 严重者可停用抗凝药。(5) 抗凝治疗持续时间: 对于病因明确且临床症状改善的患者, 可以服用华法林 3 个月; 对于病因不明的血液高凝状态患者, 可以服用华法林 6~12 个月; 对于复发性颅内静脉和静脉窦血栓形成患者, 可以考虑终身抗凝治疗。

2. 静脉溶栓治疗 (1) 系统性静脉溶栓: 静脉滴注溶栓药[尿激酶($500 \sim 1500$) $\times 10^3 \text{ U}/\text{d}$, 连续治疗

5~7 天(同时检测纤维蛋白原 ≥ 1 g/L);重组组织型纤溶酶原激活物(rt-PA) 0.60~0.90 mg/kg, 总剂量 ≤ 50 mg],经血液循环至脑静脉窦内溶解血栓,此方法操作快速、简便,治疗费用相对较低,而且尿激酶或 rt-PA 的溶栓效果已经证实。然而该项治疗方法的前提是足量的溶栓药进入脑静脉窦与血栓接触才能发挥溶栓作用。如果血栓已经完全闭塞脑静脉窦,窦内血流缓慢甚至无血流,静脉滴注的溶栓药可经多条侧支循环途径回流,窦内溶栓药浓度较低,导致溶栓效果降低甚至无效^[22-25]。(2) 静脉窦内接触性溶栓:将微导管经股静脉置于脑静脉窦血栓内,一方面,可以显著提高血栓内溶栓药浓度;另一方面,对于血栓形成时间较长、溶栓速度较慢的患者,可将微导管置于血栓远端,缓慢持续泵入尿激酶,使尿激酶反复循环溶栓,从而增加脑静脉窦再通率、缩短脑静脉窦再通时间。尿激酶剂量为 $(500 \sim 1500) \times 10^3$ U/d 静脉滴注(2~4 次/d),一般连续治疗 3~7 天,具体治疗时间可以根据患者临床症状改善程度和影像学证实脑静脉窦通畅情况来确定。基于上述两种静脉溶栓方法,共识建议:(1) 目前尚无充分证据支持颅内静脉和静脉窦血栓形成患者可以采用系统性静脉溶栓,仅小样本病例系列研究支持颅内静脉和静脉窦血栓形成患者可以采用静脉窦内接触性溶栓治疗。(2) 对于部分充分抗凝治疗后仍病情进展的患者,排除其他引起病情恶化的情况后可考虑静脉窦内接触性溶栓治疗,而系统性静脉溶栓则需更严格的病例选择,尤其对于那些无颅内出血或有大面积缺血性卒中出血性转化导致脑疝形成风险的患者。

3. 动脉溶栓治疗 深静脉或小静脉血栓、溶栓药无法接触到的脑静脉窦血栓可以采用动脉溶栓治疗,经动脉途径将溶栓药顺行送至静脉端,有效溶解皮质静脉和深静脉血栓,在主引流静脉不通畅的情况下可以促进侧支循环形成、开放侧支静脉回流途径。尿激酶剂量为:经颈动脉者 100×10^3 U/d,连续治疗 5~7 天,初始 10~25 分钟缓慢注射,双侧交替穿刺颈动脉;经股动脉者总剂量以 500×10^3 U 为宜。共识建议:目前尚无充分证据支持颅内静脉和静脉窦血栓形成患者可以采用动脉溶栓治疗。

4. 机械性取栓术 主要包括血栓切割、球囊扩张、保护伞和 Solitaire 支架拉栓等方法^[26-28],可以根据患者具体情况、术者经验和医疗条件谨慎选择。

5. 静脉窦内支架植入术 对于规范治疗 > 6 个

月、慢性血栓、局部脑静脉窦狭窄、症状无改善、脑静脉窦远近端压力梯度 > 10 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa)的患者,可考虑静脉窦内支架植入术。

基于机械性取栓术和静脉窦内支架植入术,共识建议:二者仅有病例报告和小样本病例系列研究证据的支持。如果患者抗凝治疗后仍病情进行性恶化、静脉血栓占位效应或颅内出血导致颅内高压,常规内科保守治疗效果不佳,则应考虑机械性取栓术或静脉窦内支架植入术^[29]。

综上所述,颅内静脉和静脉窦血栓形成临床表现复杂多样,因此,对于不明原因的头痛、颅内压升高,应考虑颅内静脉和静脉窦血栓形成的可能。神经科医师应提高对颅内静脉和静脉窦血栓形成临床表现和影像学特点的认识,做到早期诊断、早期治疗,以改善患者预后^[30]。

参 考 文 献

- [1] Gayathri K, Ramalingam PK, Santhakumar R, Manjunath BV, Karuppuswamy N, Vetriveeran B, Selvamani S, Vishnuram P, Natarajan K. Cerebral sinus venous thrombosis as a rare complication of primary varicella zoster virus infection. *J Assoc Physicians India*, 2016, 64:74-76.
- [2] Fan YM. The therapy of intracranial venous sinus thrombosis. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2013, 13:166-169. [范一木. 颅内静脉窦血栓形成治疗现状. *中国现代神经疾病杂志*, 2013, 13:166-169.]
- [3] Chiewvit P, Piyapittayanan S, Pongvarin N. Cerebral venous thrombosis: diagnosis dilemma. *Neurol Int*, 2011, 3:E13.
- [4] Guenther G, Arauz A. Cerebral venous thrombosis: a diagnostic and treatment update. *Neurologia*, 2011, 26:488-498.
- [5] Khan M, Kamal AK, Wasay M. Controversies of treatment modalities for cerebral venous thrombosis. *Stroke Res Treat*, 2010:ID956302.
- [6] Coutinho JM, Stam J. How to treat cerebral venous and sinus thrombosis. *J Thromb Haemost*, 2010, 8:877-883.
- [7] Multicenter Expert Consensus Group on Diagnosis and Treatment of Cerebral Venous and Sinus Thrombosis. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of cerebral venous and sinus thrombosis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2013, 52:1088-1091. [静脉和静脉窦血栓形成诊治的多中心专家共识组. 颅内静脉和静脉窦血栓形成诊治的中国专家共识. *中华内科杂志*, 2013, 52:1088-1091.]
- [8] Narayan D, Kaul S, Ravishankar K, Suryaprabha T, Bandaru VC, Mridula KR, Jabeen SA, Alladi S, Meena AK, Borgohain R. Risk factors, clinical profile, and long-term outcome of 428 patients of cerebral sinus venous thrombosis: insights from Nizam's Institute Venous Stroke Registry, Hyderabad (India). *Neurol India*, 2012, 60:154-159.
- [9] Lee SK, terBrugge KG. Cerebral venous thrombosis in adults: the role of imaging evaluation and management. *Neuroimaging Clin N Am*, 2003, 13:139-152.
- [10] Poon CS, Chang JK, Swarnkar A, Johnson MH, Wasenko J. Radiologic diagnosis of cerebral venous thrombosis: pictorial review. *AJR Am J Roentgenol*, 2007, 189(6 Suppl):64-75.
- [11] Kamal MK. Computed tomographic imaging of cerebral venous

- thrombosis. J Pak Med Assoc, 2006, 56:519-522.
- [12] Rizzo L, Crasto SC, Rudà R, Gallo G, Tola E, Garabello D, De Lucchi R. Cerebral venous thrombosis: role of CT, MRI and MRA in the emergency setting. Radiol Med, 2010, 115:313-325.
- [13] Connor SE, Jarosz JM. Magnetic resonance imaging of cerebral venous sinus thrombosis. Clin Radiol, 2002, 57:449-461.
- [14] Ihn YK, Jung WS, Hwang SS. The value of T2* - weighted gradient - echo MRI for the diagnosis of cerebral venous sinus thrombosis. Clin Imaging, 2013, 37:446-450.
- [15] Janjua N. Cerebral angiography and venography for evaluation of cerebral venous thrombosis. J Pak Med Assoc, 2006, 56:527-530.
- [16] de Bruijn SF, Stam J. Randomized, placebo controlled trial of anticoagulant treatment with low molecular weight heparin for cerebral sinus thrombosis. Stroke, 1999, 30:484-488.
- [17] Stam J. Sinus thrombosis should be treated with anticoagulation. Arch Neurol, 2008, 6:984-985.
- [18] Coutinho J, de Bruijn SF, Deveber G, Stam J. Anticoagulation for cerebral venous sinus thrombosis. Cochrane Database Syst Rev, 2011, 10(8):CD002005.
- [19] Mehraein S, Schmidtke K, Villringer A, Valdueza JM, Masuhr F. Heparin treatment in cerebral sinus and venous thrombosis: patients at risk of fatal outcome. Cerebrovasc Dis, 2003, 15:17-21.
- [20] 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.
- [21] Einhäupl K, Stam J, Boussier 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.
- [22] Guo XB, Guan S, Fan Y, Song LJ. Local thrombolysis for severe cerebral venous sinus thrombosis. AJNR Am J Neuroradiol, 2012, 33:1187-1190.
- [23] Gala NB, Agarwal N, Barrese J, Gandhi CD, Prestigiacomo CJ. Current endovascular treatment options of dural venous sinus thrombosis: a review of the literature. J Neurointerv Surg, 2012, 1:28-34.
- [24] Nimjee SM, Powers CJ, Kolls BJ, Smith T, Britz GW, Zomorodi AR. Endovascular treatment of venous sinus thrombosis: a case report and review of the literature. J Neurointerv Surg, 2011, 3: 30-33.
- [25] Rahman M, Velat GJ, Hoh BL, Mocco J. Direct thrombolysis for cerebral venous sinus thrombosis. Neurosurg Focus, 2009, 27: E7.
- [26] 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.
- [27] Borhani Haghighi 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, 2014, 20:507-515.
- [28] Choulakian A, Alexander MJ. Mechanical thrombectomy with the penumbra system for treatment of venous sinus thrombosis. J Neurointerv Surg, 2010, 2:153-156.
- [29] Cao XY, Li BM, Li S, Wang J, Ma YD, Liu XF, Liang YP, Ge AL, Zhang AL. Angiography and clinical analysis of intracranial venous sinus in jugular foramen. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2013, 13:222-225. [曹向宇, 李宝民, 李生, 王君, 王玉栋, 刘新峰, 梁永平, 葛爱莉, 张阿兰. 颈静脉孔区颅内静脉窦血管造影及临床意义分析. 中国现代神经疾病杂志, 2013, 13:222-225.]
- [30] Chen SL, Chen YP, Zhang LN, Zhou J, Deng R, Li L, Chen KN. Research progress of cerebral venous sinus thrombosis. Zhongguo Nao Xue Guan Bing Za Zhi, 2014, 11:211-215. [陈胜利, 陈永平, 张丽娜, 周杰, 邓榕, 李莉, 陈康宁. 颅内静脉窦血栓形成治疗的研究进展. 中国脑血管病杂志, 2014, 11:211-215.]

(收稿日期:2016-11-06)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(二)

- 抗磷脂抗体 anti-phospholipid antibody(APL)
- 抗磷脂抗体综合征 anti-phospholipid antibody syndrome(APS)
- 抗心磷脂抗体 anti-cardiolipin antibody(ACA)
- 抗中性粒细胞胞质抗体 anti-neutrophil cytoplasmic antibody(ANCA)
- 可逆性后部白质脑病综合征 posterior reversible leukoencephalopathy syndrome(PRES)
- 可逆性脑血管收缩综合征 reversible cerebral vasoconstriction syndrome(RCVS)
- 快速血浆反应素试验 rapid plasma reagin(RPR)
- 扩散加权成像 diffusion-weighted imaging(DWI)
- 扩散张量成像 diffusion tensor imaging(DTI)
- 颅内静脉窦血栓形成 cerebral venous sinus thrombosis(CVST)
- 脉搏血氧饱和度 pulse oxygen saturation(SpO₂)
- 梅毒螺旋体明胶凝集试验 Treponema pallidum particle agglutination assay(TPPA)
- 美国心脏协会 American Heart Association(AHA)
- 美国卒中协会 American Stroke Association(ASA)
- 脑静脉系统血栓形成 cerebral venous thrombosis(CVT)
- 脑深部电刺激术 deep brain stimulation(DBS)
- 脑微出血 cerebral microbleeds(CMBs)
- 凝血酶原时间 prothrombin time(PT)
- 欧洲神经科学协会联盟 European Federation of Neurological Societies(EFNS)
- 胚胎发育不良性神经上皮肿瘤 dysembryoplastic neuroepithelial tumor(DNT)