

# 脑静脉系统疾病与脑血流自动调节研究进展

陈松伟 陈虹秀 邢英琦

**【摘要】** 脑血流自动调节系指当动脉血压在较大范围内波动时大脑维持相对恒定的脑血流量的能力,是大脑的固有属性,也是评价脑功能的指标。脑静脉(窦)血栓形成、脑静脉窦狭窄、脑动静脉畸形等脑静脉系统疾病可导致脑血流自动调节能力损害,相关机制尚未阐明,针对二者关系的研究是目前颇受关注的课题。本文拟重点概述脑静脉系统疾病与脑血流自动调节之间的研究进展,以为临床诊断与治疗提供参考依据。

**【关键词】** 脑静脉; 脑血管障碍; 脑血流自动调节(非 *MeSH* 词); 综述

## Research progress on the relationship between cerebral venous system diseases and cerebral autoregulation

CHEN Song-wei, CHEN Hong-xiu, XING Ying-qi

Department of Vascular Ultrasound, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: XING Ying-qi (Email: xingyq2009@sina.com)

**【Abstract】** Cerebral autoregulation (CA) refers to the ability of the brain to maintain a relatively constant cerebral blood flow (CBF) when arterial blood pressure fluctuates within a wide range. It is an inherent attribute of the brain and an indicator for evaluating brain function. The relationship between cerebral venous system diseases and CA is a new field, and there is less attention at present. This paper intends to focus on the research progress between cerebral venous system disease and CA, so as to provide guidance for clinical treatment.

**【Key words】** Cerebral veins; Cerebrovascular disorders; Cerebral autoregulation (not in *MeSH*); Review

**Conflicts of interest:** none declared

脑静脉系统疾病可引起脑功能损害,对其机制尚不明确。脑血流自动调节(CA)是大脑本身的自带属性,指当动脉血压波动时,大脑维持相对恒定脑血流量(CBF)的能力<sup>[1-3]</sup>,可用于脑功能的评估。有研究认为,疾病过程中血压升高引起的脑过度灌注、脑出血<sup>[4]</sup>、血压降低引起的脑低灌注<sup>[1]</sup>或脑缺血等均与脑血流自动调节能力损害有关。目前与此相关的研究较少,脑静脉系统疾病与脑血流自动调节“课题”是一个相对崭新的研究领域,笔者拟就二者之间关系的相关研究进展进行概述,从而更好地理解脑静脉系统疾病致脑功能损害的机制,以为临

床制定治疗策略提供参考依据。

### 一、脑血流自动调节分析方法和机制

1. 分析方法 脑血流自动调节的分析方法分为时域分析和频域分析<sup>[1]</sup>。时域分析主要包括自动调节指数和相关系数,由于敏感性和特异性较低,导致临床应用受限。基于血压自发波动的传递函数分析是评估频域的方法,临床较为常用<sup>[1,5]</sup>,主要用于分析脑血流量与逐波血压之间的关系,即以手指动脉压为输入信号、以大脑中动脉(MCA)血流速度为输出信号,通过分析输入与输出信号之间的即时变化而量化脑血流自动调节能力<sup>[1]</sup>。频域分析参数包括增益、相位差、一致性等,可提供动态脑血流自动调节(DCA)状态的信息<sup>[6]</sup>,低增益或动脉压与脑血流之间存在正性相位差时,反映脑血流自动调节能力正常,而高增益或相位差趋于消失时则表明脑血流自动调节能力损害<sup>[7]</sup>;当一致性系数超过 0.50

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2022.06.003

作者单位: 100053 北京,首都医科大学宣武医院血管超声诊断科

通讯作者: 邢英琦, Email: xingyq2009@sina.com

时,提示血压与脑血流速度呈正向线性关系,一致性趋于零则无线性关系<sup>[1]</sup>。频域分析方法简单、无创,可多次重复测量,亦可对治疗前后脑血流自动调节进行对比分析<sup>[8]</sup>;若在上述分析参数的基础上进行降噪、除伪影等设置,可使测量结果更加稳定、可靠,方便不同团队研究成果之间的比较<sup>[1,5]</sup>。传递函数分析方法在颅脑创伤、缺血性卒中、脑出血等疾病中应用较多<sup>[9]</sup>,但较少在脑静脉系统疾病中应用,尚需进一步积累经验。

2. 机制 脑血流自动调节机制主要包括肌源性、神经源性、内皮性和代谢反应性学说<sup>[1,10]</sup>。其中以 Folkow 于 1949 年提出的肌源性调节学说最为经典<sup>[11]</sup>,其理论基础是基于机体可通过调节小动脉和微动脉收缩与舒张而达到维持脑血流量稳定<sup>[12]</sup>,当动脉血压升高时,可激活电压门控性钙离子通道(VGCC),使细胞外钙离子大量内流,促进肌动蛋白与肌球蛋白之间相互作用引起平滑肌细胞收缩,导致血管阻力增加、脑血流量减少;反之,脑血流量增加<sup>[1,12-13]</sup>。一项旨在观察血压-流速异常变化对脑血流自动调节能力影响的研究,通过顺序振荡施压诱使健康志愿者发生大范围血压波动,结果显示,摄入钙通道阻滞药尼莫地平后,相位差降低、增益升高、脑血流自动调节能力损害,为肌源性学说参与脑血流自动调节过程提供依据<sup>[14]</sup>。但上述学说主要基于动脉系统疾病的研究,鲜有对脑静脉系统疾病的相关论述。有学者认为,脑静脉系统疾病对脑血流自动调节能力的影响是通过改变脑动脉调节能力实现的,动脉血压升高引起的脑过度灌注,可使颅内压升高、脑血流自动调节能力损害;反之,动脉血压降低诱发的脑低灌注和脑组织缺血也会损害脑血流自动调节能力<sup>[15-16]</sup>。但是否有其他机制参与其中,仍需进一步的基础与临床研究加以验证。

## 二、脑静脉系统疾病与脑血流自动调节

脑静脉系统负责脑静脉血和脑脊液的回流,主要包括脑深静脉、脑浅静脉、脑静脉窦和颈内静脉等,血液经脑深静脉和脑浅静脉回流至脑静脉窦,然后汇入颈内静脉<sup>[17]</sup>。临床常见的脑静脉系统疾病包括脑静脉(窦)血栓形成、脑静脉窦狭窄(VSS)、脑动静脉畸形(CAVM)等。

1. 脑静脉系统血栓形成 系因一条或多条脑静脉部分或完全堵塞,使静脉回流受阻,导致颅内出血或缺血性卒中等严重的中枢神经系统疾病<sup>[18]</sup>。一项采用传递函数分析脑血流自动调节的对比研

究结果显示,脑静脉系统血栓形成(CVT)患者相位差( $37.37^\circ \pm 36.53^\circ$ )明显低于健康对照者( $54.00^\circ \pm 26.78^\circ$ ),且差异具有统计学意义( $P = 0.030$ )<sup>[16]</sup>,提示 CVT 患者存在脑血流自动调节能力损害。CVT 患者静脉回流受阻、脑脊液吸收减少导致静脉性梗死和出血可损伤大脑小动脉和毛细血管,而二者恰为脑血流自动调节的效应器,故有学者推测大脑小动脉和毛细血管损伤可能是 CVT 患者脑血流自动调节能力损害的原因<sup>[16]</sup>。Nakase 等<sup>[19]</sup>采用光化学栓塞法观察雄性 Wistar 大鼠皮质静脉栓塞引起的病理变化,其结果表明,尽管静脉栓塞并未造成脑组织损伤,但静脉栓塞相邻区域脑血流自动调节能力损害。Schaller 等<sup>[20]</sup>的 Wistar 大鼠实验亦发现,与静脉注射甲氧胺的对照组相比,皮质静脉栓塞组大鼠脑血流自动调节能力损害,血压自动调节上限消失,尤其当平均动脉压  $< 150 \text{ mm Hg}$  ( $1 \text{ mm Hg} = 0.133 \text{ kPa}$ )时,脑组织即出现过度灌注倾向,其结论与 Nakase 等<sup>[19]</sup>相近,即脑静脉血栓形成可导致脑血流自动调节能力损害。上述研究表明,CVT 会导致脑血流自动调节能力损害且伴或不伴异常灌注。

2. 脑静脉窦狭窄 是一种少见的脑静脉系统疾病,其病因与特发性高颅压(IIH,又称假瘤综合征)、蛛网膜颗粒增生或感染等有关<sup>[21-22]</sup>,尤以特发性高颅压多见,脑静脉窦可因受压而窦壁塌陷,进而形成脑静脉窦狭窄<sup>[23-25]</sup>。研究认为,表现为特发性高颅压的脑静脉窦狭窄患者可出现脑血流自动调节能力损害<sup>[8,15]</sup>。Jia 等<sup>[15]</sup>曾对 1 例右侧脑静脉窦狭窄患者行支架植入术前后的颅内压和低频( $0.06 \sim 0.12 \text{ Hz}$ )脑血流自动调节参数进行评估,结果显示,术前颅内压超过  $400 \text{ mm H}_2\text{O}$  ( $1 \text{ mm H}_2\text{O} = 9.81 \times 10^{-3} \text{ kPa}$ ,  $80 \sim 180 \text{ mm H}_2\text{O}$ ),左、右两侧相位差分别为  $40.74^\circ$  和  $30.62^\circ$ ;术后颅内压降至  $240 \text{ mm H}_2\text{O}$  时,左、右两侧相位差升至  $51.62^\circ$  和  $43.77^\circ$ ,且短暂性失明和头痛症状减轻;术后 3 个月随访时,左、右两侧相位差进一步改善,分别提高至  $71.20^\circ$  和  $82.73^\circ$ ,症状明显改善。该研究提示,脑静脉窦狭窄患者颅内压水平升高可导致脑血流自动调节能力损害。推测可能与以下因素有关:脑静脉堵塞引起脑血流量减少;毛细血管和静脉压力升高使血-脑屏障渗透性增加、红细胞渗出;患者自身储备毛细血管调节能力较弱,对脑血流量影响较小;加之特发性高颅压相关脑静脉窦狭窄所诱发的静脉压升高、脑脊液吸收减少,可使颅内压进一步升高<sup>[23-25]</sup>。根据 Jia 等<sup>[15]</sup>

报告,该患者经血管内治疗后随着颅内压水平的降低,脑血流自动调节能力逐步恢复,症状缓解,预后良好。一项针对15例特发性高颅压所致脑静脉窦狭窄的病例对照临床试验提示,与健康对照组相比,脑静脉窦狭窄组患者脑血流自动调节参数相位差( $57.94^{\circ} \pm 23.22^{\circ}$ 对 $34.59^{\circ} \pm 24.15^{\circ}$ ,  $P < 0.001$ )和恢复率[( $39.87 \pm 21.95$ )%/s对( $20.56 \pm 46.66$ )%/s,  $P = 0.045$ ]均显著降低;对其中6例双侧横窦或乙状窦狭窄患者支架植入术前( $22.79^{\circ} \pm 19.96^{\circ}$ )及术后( $39.62^{\circ} \pm 20.26^{\circ}$ )的相位差进行比较,术后脑血流自动调节能力明显改善( $P = 0.040$ )<sup>[26]</sup>。基于Meta分析结果提示,颅内压升高与脑血流自动调节能力损害之间存在关联性,而颅内压力超过20 mm Hg是脑血流自动调节能力损害的重要危险因素( $OR = 2.270$ , 95%CI: 1.200 ~ 4.310;  $P = 0.010$ )<sup>[27]</sup>。对1980-2020年发表的与特发性高颅压脑脊液动力学相关文献的回顾分析发现,对于特发性高颅压,腰椎穿刺脑脊液检测显示压力和压力波明显升高者,脑脊髓顺应性下降,提示脑血流自动调节能力可能受损<sup>[28]</sup>。上述研究证实,颅内压与脑血流自动调节之间存在关联性,及时有效的治疗可降低颅内压,恢复脑血流自动调节能力。

3. 脑动静脉畸形 系脑动静脉之间通过异常的血管网而非中间毛细血管床相连接的一种血管畸形<sup>[29-32]</sup>。疾病发生时,动脉血直接进入静脉,血流阻力减小,导致动脉压降低、静脉压升高、脑缺血、高颅压等一系列病理生理改变<sup>[17]</sup>。当脑血流自动调节血压范围下限从60 mm Hg降至50或40 mm Hg时,畸形血管闭塞后脑血流量从67 ml/(100 g·min)增至77或92 ml/(100 g·min),说明脑血流自动调节血压范围降低可导致脑过度灌注,故缓慢诱导血压降低,可使血流动力学改变幅度下降,从而降低脑过度灌注风险<sup>[33]</sup>。此外,脑动静脉畸形切除术后可发生正常灌注压突破现象(NPPB),术后血液重新进入病灶周围的正常脑组织以恢复灌注,但长期动脉低血压业已造成小动脉血管缓慢扩张和“血管运动性瘫痪”,此时距病灶较近或较远的正常脑组织的脑血流自动调节能力均已受损,故术后急剧升高的灌注压可诱发小动脉收缩功能障碍,而且动脉低血压的改善与小动脉床血管阻力的增加不相匹配,造成血管阻力较小、灌注压急剧升高而诱发小动脉充血甚至脑组织肿胀或出血;若术后低血压区发生“适应性自动调节移位”则可避免这种病理改变<sup>[34]</sup>。

上述研究提示,脑动静脉畸形在疾病进展和治疗过程中均可发生脑血流自动调节能力损害;但是也有一些研究不支持这一结论,其结果显示,脑动静脉畸形范围或者脑过度灌注、灌注压变化,以及手术治疗等因素对脑血流自动调节能力并无影响<sup>[35-37]</sup>。造成上述研究结论不一致的相关原因尚不十分清楚,仍在探索中。

综上所述,脑静脉系统疾病可以导致脑血流自动调节能力损害,治疗后血压和颅内压下降,脑血流自动调节能力可恢复,对改善症状、良好预后大有裨益。未来可以通过分析脑血流自动调节变化确定个体化最佳血压值,以指导脑静脉系统疾病的治疗。

利益冲突 无

## 参 考 文 献

- [1] Han K, Hu HH. Cerebral autoregulation: from theory to clinical translation and operation procedure standardization [J]. Zhongguo Zu Zhong Za Zhi, 2019, 14:195-206.[韩珂, 胡汉华. 脑血流自动调节:从理论到临床转化及检查流程的标准化[J]. 中国卒中杂志, 2019, 14:195-206.]
- [2] Appavu B, Foldes S, Burrows BT, Jacobson A, Abruzzo T, Boerwinkle V, Willyerd A, Mangum T, Gunnala V, Marku I, Adelson PD. Multimodal assessment of cerebral autoregulation and autonomic function after pediatric cerebral arteriovenous malformation rupture[J]. Neurocrit Care, 2021, 34:537-546.
- [3] Liu YM, Hua Y, Liu BB, Li JZ, Zhang N, Hou WH. Analysis of dynamic cerebral autoregulation in residents with high risk factors of stroke [J]. Zhongguo Nao Xue Guan Bing Za Zhi, 2020, 17:431-435.[刘玉梅, 华扬, 刘贝贝, 李景植, 张楠, 侯伟红. 卒中高危人群脑血流自动调节功能分析[J]. 中国脑血管病杂志, 2020, 17:431-435.]
- [4] Yu LY, Sun LZ, Wang F, Zhao XY, Han WY. Cerebral autoregulation in patients with unilateral carotid artery stenosis [J]. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao, 2020, 42:327-330.[于丽云, 孙立智, 王飞, 赵晓燕, 韩文勇. 单侧颈动脉狭窄患者的脑血流自动调节功能[J]. 中国医学科学院学报, 2020, 42:327-330.]
- [5] Claassen JA, Meel-van Den Abeelen AS, Simpson DM, Panerai RB. Transfer function analysis of dynamic cerebral autoregulation: a white paper from the International Cerebral Autoregulation Research Network [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2016, 36:665-680.
- [6] Liu J, Guo ZN, Simpson D, Zhang PD, Liu C, Song JN, Leng XY, Yang Y. A data - driven approach to transfer function analysis for superior discriminative power: optimized assessment of dynamic cerebral autoregulation [J]. IEEE J Biomed Health Inform, 2021, 25:909-921.
- [7] Wolf ME. Functional TCD: regulation of cerebral hemodynamics: cerebral autoregulation, vasomotor reactivity, and neurovascular coupling [J]. Front Neurol Neurosci, 2015, 36:40-56.
- [8] Chen J, Liu J, Dong P, Dong KH, Mo DP, Wang YL, Zhao XQ, Gong XP. Cerebral blood flow autoregulation assessment in patients with idiopathic intracranial hypertension [J]. Zhongguo Zu Zhong Za Zhi, 2020, 15:1218-1222.[陈洁, 刘嘉, 董培, 董可

- 辉, 莫大鹏, 王伊龙, 赵性泉, 龚浠平. 特发性高血压患者脑血流自动调节研究[J]. 中国卒中杂志, 2020, 15:1218-1222.]
- [9] Huang L, Zhang LN. Management of acute brain injury: importance of cerebral blood flow regulation [J]. Zhonghua Zhong Zheng Yi Xue Dian Zi Za Zhi, 2020, 6:248-251.[黄立, 张丽娜. 急性颅脑损伤救治:不能忽视的脑血流调节功能[J]. 中华重症医学电子杂志, 2020, 6:248-251.]
- [10] Shen YX, Zhou YX, Xiao K, Lu P, Wu XH, Ren LJ. Association between dynamic cerebral autoregulation and short-term outcome in patients with anterior circulation stroke [J]. Shenzhen Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi, 2021, 31:15-18.[沈艳霞, 周艳霞, 肖坤, 路平, 吴小红, 任力杰. 急性前循环脑梗死患者脑血流自动调节与预后的相关性分析[J]. 深圳中西医结合杂志, 2021, 31:15-18.]
- [11] Folkow B. Intravascular pressure as a factor regulating the tone of the small vessels[J]. Acta Physiol Scand, 1949, 17:289-310.
- [12] Neurology Branch, Jilin Medical Association; Stroke Association of Jilin Province. Expert consensus on the clinical application of dynamic cerebral autoregulation assessment in neurological diseases (2021) [J]. Zhonghua Nao Xue Guan Bing Za Zhi (Dian Zi Ban), 2021, 15:140-152.[吉林省医学会神经病学分会, 吉林省卒中学会. 动态脑血流自动调节功能评估在神经系统疾病中的临床应用专家共识(2021)[J]. 中华脑血管病杂志(电子版), 2021, 15:140-152.]
- [13] Shen YX, Zhou YX, Hu SY, Chi F, Jiang SR, Yang QL, Ren LJ. Research progress of cerebral autoregulation in cerebrovascular diseases [J]. Zhongguo Yi Yao Dao Bao, 2019, 16:65-68.[沈艳霞, 周艳霞, 胡诗雨, 池枫, 江诗睿, 杨巧玲, 任力杰. 脑血流自动调节在脑血管疾病中的研究进展[J]. 中国医药导报, 2019, 16:65-68.]
- [14] Wang ZX. A study on characteristics and influencing factors of cerebral autoregulation in patients with ischemic stroke after intravenous thrombolysis [D]. Changchun: Jilin University, 2021. [王钟秀. 缺血性卒中患者静脉溶栓后脑血流自动调节功能变化及影响因素研究[D]. 长春: 吉林大学, 2021.]
- [15] Jia M, Guo ZN, Jin H, Yan X, Shi M, Sun X, Ma H, Lv S, Yang Y. Venous sinus stenting improves cerebral autoregulation in a patient with venous sinus stenosis: a case report [J]. BMC Neurol, 2020, 20:9.
- [16] Chen J, Liu J, Dong K, Wang Y, Zhao X, Wang Y, Gong X. Impaired dynamic cerebral autoregulation in cerebral venous thrombosis [J]. Front Neurol, 2020, 11:570306.
- [17] Liu XY, Zhu WS. Advances in diagnosis and treatment of cerebral venous system diseases [J]. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2016, 16:751-756.[刘晓昀, 朱武生. 脑静脉系统疾病诊断与治疗进展[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2016, 16:751-756.]
- [18] Sun J, Chen D, Mao J. Research advances in neonatal cerebral sinovenous thrombosis [J]. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi, 2021, 23:860-866.[孙婧, 陈丹, 毛健. 新生儿脑静脉(窦)血栓性疾病研究进展[J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23:860-866.]
- [19] Nakase H, Nagata K, Otsuka H, Sakaki T, Kempski O. Local cerebral blood flow autoregulation following "asymptomatic" cerebral venous occlusion in the rat [J]. J Neurosurg, 1998, 89: 118-124.
- [20] Schaller C, Nakase H, Kotani A, Nishioka T, Meyer B, Sakaki T. Impairment of autoregulation following cortical venous occlusion in the rat [J]. Neurol Res, 2002, 24:210-214.
- [21] Intervention Neurointervention Society, Chinese Stroke Association; Neurovascular Intervention Group, Neurology Branch, Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on the interventional management of venous sinus stenosis [J]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi, 2021, 60:696-708.[中国卒中学会神经介入分会, 中华医学会神经病学分会神经血管介入协作组. 脑静脉窦狭窄介入诊疗专家共识[J]. 中华内科杂志, 2021, 60:696-708.]
- [22] Li K, Wang F. The update of idiopathic intracranial hypertension and related oculopathy [J]. Zhonghua Jie Ru Fang She Xue Dian Zi Za Zhi, 2020, 8:221-226.[李克, 王峰. 特发性颅内高压及相关眼病的诊疗进展[J]. 中华介入放射学电子杂志, 2020, 8:221-226.]
- [23] Wang SJ, Tong X, Mo DP. Advance in endovascular therapy for venous sinus stenosis in patients with idiopathic intracranial hypertension [J]. Zhongguo Zu Zhong Za Zhi, 2019, 14:1019-1025.[王素洁, 佟旭, 莫大鹏. 特发性颅内高压伴静脉窦狭窄的血管内治疗研究进展[J]. 中国卒中杂志, 2019, 14:1019-1025.]
- [24] Wen JX, Wei JJ. Research advances in idiopathic intracranial hypertension [J]. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao, 2021, 43:288-292.[文俊贤, 魏俊吉. 特发性颅内压增高的研究进展[J]. 中国医学科学院学报, 2021, 43:288-292.]
- [25] Gao CS, Tang J, Zhang HT, Fu JD. Intravascular interventional therapy for idiopathic intracranial hypertension complicated with intracranial venous sinus stenosis: current status and prospects [J]. Lin Chuang Yi Xue Jin Zhan, 2021, 11:4653-4660.[高昌松, 汤静, 张洪涛, 傅继弟. 血管内介入治疗特发性颅内压增高并颅内静脉窦狭窄的现状及进展[J]. 临床医学进展, 2021, 11:4653-4660.]
- [26] Chen J, Dong P, Dong K, Mo D, Wang Y, Zhao X, Wang Y, Gong X. Improvement of exhausted cerebral autoregulation in patients with idiopathic intracranial hypertension benefit of venous sinus stenting [J]. Physiol Meas, 2021, 42:1-19.
- [27] de-Lima-Oliveira M, Salinet ASM, Nogueira RC, de Azevedo DS, Paiva WS, Teixeira MJ, Bor-Seng-Shu E. Intracranial hypertension and cerebral autoregulation: a systematic review and Meta-analysis [J]. World Neurosurg, 2018, 113:110-124.
- [28] Kaipainen AL, Martoma E, Puustinen T, Tervonen J, Jyrkkänen HK, Paterno JJ, Kotkansalo A, Rantala S, Vanhanen U, Leinonen V, Lehto SM, Iso-Mustajärvi M, Elomaa AP, Qvarlander S, Huuskonen TJ. Cerebrospinal fluid dynamics in idiopathic intracranial hypertension: a literature review and validation of contemporary findings [J]. Acta Neurochir (Wien), 2021, 163:3353-3368.
- [29] Zhang YF, Zou XH, Fang YQ, Wen QN, Wang W, Ye W, Zhan LX. Risk factors analysis of epilepsy in cerebral arteriovenous malformation in Hakka area [J]. Xi Bu Yi Xue, 2022, 34:123-127.[张彦峰, 邹新辉, 方宇泉, 温俏楠, 王威, 叶旺, 詹丽璇. 客家人脑动静脉畸形合并癫痫的相关危险因素[J]. 西部医学, 2022, 34:123-127.]
- [30] Park ES, Kim S, Huang S, Yoo JY, Körbelin J, Lee TJ, Kaur B, Dash PK, Chen PR, Kim E. Selective endothelial hyperactivation of oncogenic KRAS induces brain arteriovenous malformations in mice [J]. Ann Neurol, 2021, 89:926-941.
- [31] Shang CH, Tang HS, Li JN, Zhang GH, Li Z, Xu Y, Huang QH, Liu JM, Li Q. Research progress of interventional embolization therapy for pediatric brain arteriovenous malformation [J]. Zhongguo Nao Xue Guan Bing Za Zhi, 2021, 18:804-809.[尚成浩, 唐海双, 李嘉楠, 张广浩, 李喆, 许奕, 黄清海, 刘建民, 李强. 儿童型脑动静脉畸形的结构特征及介入栓塞治疗的研究进展[J]. 中国脑血管病杂志, 2021, 18:804-809.]
- [32] He QH, Zeng CF, Wang MZ, Jiao YM, Cao Y, Zhao JZ. Interpretation for practice guideline for management of brain arteriovenous malformations in eloquent areas [J]. Zhongguo Zu Zhong Za Zhi, 2021, 16:839-842.[何薪恒, 曾超凡, 王明泽, 焦玉明, 曹勇, 赵继宗. 《功能区脑动静脉畸形临床实践指南》解读[J]. 中国卒中杂志, 2021, 16:839-842.]

- [33] Nagasawa S, Kawanishi M, Kondoh S, Kajimoto S, Yamaguchi K, Ohta T. Hemodynamic simulation study of cerebral arteriovenous malformations. Part 2: effects of impaired autoregulation and induced hypotension[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 1996, 16:162-169.
- [34] Kader A, Young WL. The effects of intracranial arteriovenous malformations on cerebral hemodynamics[J]. Neurosurg Clin N Am, 1996, 7:767-781.
- [35] Young WL, Kader A, Prohovnik I, Ornstein E, Fleischer LH, Ostapkovich N, Jackson LD, Stein BM. Pressure autoregulation is intact after arteriovenous malformation resection [J]. Neurosurgery, 1993, 32:491-496.
- [36] Stürer C, Ikeda T, Stoffel M, Schaller C, Meyer B. Dynamic autoregulation testing does not indicate changes of cerebral blood flow before and after resection of small- and medium-sized cerebral AVM[J]. Transl Stroke Res, 2011, 2:60-66.
- [37] Zhang R, Zuckerman JH, Giller CA, Levine BD. Transfer function analysis of dynamic cerebral autoregulation in humans [J]. Am J Physiol, 1998, 274(1 Pt 2):H233-241.

(收稿日期:2022-06-22)

(本文编辑:袁云)

## 脑静脉系统血栓形成血管内治疗现状

1825年,法国医生Ribes报告1例以头痛和癫痫发作发病的45岁男性,经尸检证实其症状由上矢状窦和横窦血栓引起,这是全球首篇对脑静脉系统血栓形成(CVT)做出详细描述的案例报道。数年后,英国国王乔治四世的御医John Abercrombie报告1位24岁女性在顺利分娩2周后出现头痛和多次癫痫发作,并死于癫痫持续状态,随后尸检结果证实其死因为上矢状窦和皮质静脉血栓。由此,人们开始将CVT与产褥期联系起来,并将其视为产褥期的致死性并发症。19世纪30年代末,英国妇产科医生Stansfield首次采用肝素钠成功救治1例产后继发CVT的女性,此后,人们开始探索将肝素抗凝治疗应用于CVT,并经多项随机对照试验证实其疗效,最终确定为CVT的一线治疗方案。虽然肝素抗凝治疗大大降低CVT病死率,但仍有部分抗凝治疗效果差、存在禁忌证、血栓负荷重、神经功能缺损严重的患者,亟待探寻新的治疗策略。

对CVT血管内治疗的探索始于20世纪80年代。1988年,Scott教授团队首次采用局部溶栓成功治疗1例昏迷的CVT患者,通过额部钻孔、上矢状窦切开置管的方式持续溶栓11小时后即刻DSA显示脑静脉窦再通,术后4周仅遗留轻度失语及记忆障碍。随着急性缺血性卒中血管内治疗的成功开展,大批学者探索将该治疗方案应用于CVT。

目前,CVT的血管内治疗分为接触性溶栓和机械取栓。接触性溶栓指经股静脉将微导管置于脑静脉窦血栓内,使微导管直接与血栓接触,经微导管持续泵入尿激酶、rt-PA等溶栓药物。该方法定位精准,可使溶栓药物与血栓充分接触,使血栓周围药物浓度显著提高的同时又大大降低全身用药剂量;但该方法起效较慢,血栓负荷过重患者难以在短时间内缓解症状。机械取栓根据选用的器械不同,有多种方式。最早使用的是流变血栓清除技术,该项技术采用伯努利原理(Bernoulli equation),即高速流动的液体或气体产生低压形成真空效应,从而起到碎栓、抽栓作用。流变血栓清除技术应用最广的装置为AngioJet流变溶栓导管,此装置最初用于外周静脉内血栓的清除,后应用于CVT的治疗,其通过导管将尿激酶注入血栓内,促进血栓溶解,然后在局部利用高速流动的液体产生负压吸入血栓,并利用高速喷射水击碎血栓后经导管抽吸出。但由于该装置体积较大、顺应性差、操作不当可引发出血等并发症限制其广泛应用。颅内动脉血管内治疗装置和技术的不断完善也开始应用于CVT的治疗,主要包括以下几方面的探索:(1)抽取取栓。在导引导管支撑下,将中间导管及微导管置于脑静脉窦内,将预塑型的微导丝插入血栓内,反复抽送导丝,利用导丝的机械切割作用将血栓捣碎,再经中间导管抽吸被冲刷下来的血栓碎块。(2)支架取栓。应用动脉取栓支架对脑静脉窦内血栓进行取栓操作,最大限度减轻脑静脉窦内血栓负荷,最后将微导管置入血栓远端进行接触性溶栓。该方式虽能在短时间内降低血栓负荷,但手术相关并发症较多,患者获益有限。(3)脑静脉窦球囊扩张术或支架植入术。对于脑静脉窦血栓由静脉窦局限性狭窄所致患者,可以通过球囊扩张狭窄段以改善脑静脉窦血流,若球囊扩张效果欠佳,可植入支架以维持窦腔形态。但脑静脉窦狭窄和脑静脉窦血栓形成的因果关系判断困难,且支架植入后需长期抗血小板治疗,可能发生支架内再狭窄等,目前此方法应用不多。(4)动脉溶栓治疗。将微导管置于皮质静脉显影差或动静脉循环时间显著延长侧的颈内动脉远端,并持续泵入尿激酶,直至皮质静脉显影,动静脉循环时间恢复正常;但由于脑静脉窦血栓形成后,血栓附近的皮质导静脉、板障静脉、头皮静脉代偿扩张,经动脉途径顺行溶栓药物多经侧支回流,导致血栓局部溶栓药物浓度低于治疗浓度。因此,动脉溶栓前应先行静脉溶栓,使栓塞的脑静脉窦内形成有效的循环通路,溶栓药物方可经微循环到达脑深浅静脉的血栓内,实现有效溶栓。因此,静脉溶栓是动脉溶栓的前提,而动脉溶栓是静脉溶栓的补充。

由于CVT发病率较低,目前尚无专门应用于脑静脉系统的血管内治疗装置,手术医师在手术器械选择、手术方案制定等方面存在极大主观性。同时,CVT的治疗理念与脑动脉血栓存在很大差异,故不能简单套用脑动脉血栓的治疗经验。CVT血管内治疗并不追求脑静脉窦的完全再通,静脉性梗死甚至颅内出血均非溶栓治疗的禁忌证。临床医师在CVT治疗理念、术式选择等方面存在较大分歧,限制其治疗的规范化。对CVT治疗的深入研究仍有赖于大样本随机对照试验的开展以及针对性血管内治疗装置的研发。