

## •神经介入 Neurointervention•

## 介入治疗重型颅内静脉窦血栓

王子博, 郭新宾, 管生, 刘朝

**【摘要】 目的** 评估对传统抗凝疗法无效的重型颅内静脉窦血栓患者采用窦内溶栓法的安全性和有效性。**方法** 2009 年 1 月至 2012 年 7 期收治 50 例颅内静脉窦血栓患者,均采用窦内溶栓(通过微导管将尿激酶灌注到静脉窦内)治疗。临床随访 6 个月,期间多次复查磁共振静脉造影,评估静脉窦的再通情况。分析患者的流行病学、影像学 and 临床资料。**结果** 50 例中,34 例(68%)痊愈,11 例(22%)在生活自理方面稍受影响,2 例遗留有中度神经功能障碍,3 例死亡。36 例患者(72%)术后证实上矢状窦完全再通。在 6 个月的随访过程中,45 例患者(90%)无明显临床症状。**结论** 窦内溶栓是治疗重型颅内静脉窦血栓的安全、有效的治疗手段。

**【关键词】** 血栓形成; 静脉窦; 上矢状窦; 溶栓治疗

中图分类号:R743.3 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2013)-05-0361-04

**Endovascular treatment for severe cerebral venous sinus thrombosis** WANG Zi-bo, GUO Xin-bin, GUAN Sheng, LIU Chao. Department of Interventional Radiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Corresponding author: GUAN Sheng, E-mail: GSradio@126.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the safety and efficacy of intrasinus thrombolysis in treating cerebral venous sinus thrombosis that fails to respond to conventional anticoagulant therapy. **Methods** During the period from January 2009 to July 2012, a total of 50 patients with cerebral venous sinus thrombosis were admitted to the hospital. Intrasinus thrombolysis was carried out in all patients. Urokinase was infused into the sinus via a micro-catheter. All patients were followed up for six months. MR venography was performed a couple of times during the follow-up period in order to evaluate the re-canalization of the venous sinus. The epidemiology, radiological findings and clinical features of the cerebral venous sinus thrombosis were analyzed. **Results** Of the 50 patients, full recover was obtained in 34 (68%), slight disturbance in taking care of one's own basic needs was seen in 11 (22%), residual dyspnea of moderate degree was seen in 2 (4%), and death occurred in 3 (6%). Complete recanalization of superior sagittal sinus was seen in 36 patients (72%). During the follow-up period 45 patients (90%) were remarkably free of symptoms. **Conclusion** Intrasinus thrombolysis is a safe and effective treatment for severe cerebral venous sinus thrombosis.(J Intervent Radiol, 2013, 22: 361-364)

**【Key words】** thrombosis; venous sinus; superior sagittal sinus; thrombolysis therapy

颅内静脉窦血栓形成(cerebral venous sinus thrombosis, CVST) 占有脑卒中的 0.5% ~ 1%, 并且是青年脑卒中发生的常见原因<sup>[1]</sup>, 因病因复杂, 起病形式各异, 且临床表现多样, 缺乏特异性, 故临床诊断较困难, 误诊率可达 50%<sup>[2]</sup>。因 CVST 病死率极高, 是神经科难治病之一, 文献报道 CVST 的病死率

达 20% ~ 78%<sup>[3]</sup>。当前, 内科采用全身抗凝药物肝素作为治疗 CVST 的一线药物, 经统计分析, 可使患者的病死率降低 14%, 死亡和生活依赖他人的比率降低 15%, 相对危险性降低 70%<sup>[4]</sup>。但通过改变全身的高凝状态, 使血栓逐渐溶解, 起效慢, 需要时间长。对重症 CVST 患者, 全身抗凝治疗效果差, 容易出现并发症, 预后往往不良<sup>[5]</sup>。影响预后的因素有昏迷、颅内出血、快速进展的临床症状、后颅窝病灶、累及颅内深静脉系统等。那些合并有 1 项或多项危

险因素的患者即使接受了肝素抗凝治疗,仍有约 30% 患者预后不佳<sup>[6]</sup>,对于这部分患者,血管内溶栓疗法可能会有较好的预后。有文献报道局部溶栓在快速静脉窦再通和逆转神经功能障碍方面是相对安全和有效的<sup>[6]</sup>。

理论上,窦内溶栓疗法治疗 CVST 的优势是将溶栓药物用在最需要的地方。然而,由于缺乏随机对照试验,窦内溶栓疗法在治疗 CVST 过程中的确切作用尚不清楚,特别是在患者的选择、干预的最佳时机以及治疗禁忌证方面。本文分析采取窦内溶栓疗法治疗 50 例重型 CVST 患者的结果,以探讨该法的安全性和有效性。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

2009 年 1 月至 2012 年 7 月,在我院经 CT、MRI、磁共振静脉造影(MRV)或 DSA 确诊为 CVST 并接受局部窦内溶栓治疗患者 50 例,其中女 33 例,平均年龄 32 岁(17 ~ 46 岁)。格拉斯哥昏迷评分(GCS)平均为 8.1 分(4 ~ 13 分)。从症状出现到该病确诊平均耗时 5 d(1 ~ 11 d)。从确诊到开始溶栓平均需时 25 h(10 ~ 48 h)。患者的主要临床症状为头痛、呕吐、偏瘫、癫痫发作,部分患者有视力障碍、失语、感觉障碍等症状,其中 5 例患者治疗前呈昏迷状态。

### 1.2 方法

所有患者在治疗初期都曾接受肝素和华法林等传统抗凝治疗。抗凝治疗的处理:①持续静脉泵入普通肝素,从 1 000 u/h 开始,使部分凝血活酶时间(APTT)尽快达到 1.5 ~ 2.5 倍对照值的有效抗凝水平,期间密切监测 APTT 以避免发生出血事件。②口服华法林并调整用量,保持凝血酶原时间国际标准化比率(INR)保持在 2.0 ~ 3.0。当出现以下情况时可考虑行窦内溶栓术:①对肝素缺乏足够的临床反应;②快速进展的神经功能障碍;③因出现精神状态变化(包括感觉过敏和异常定位、昏迷等认知障碍)、直窦血栓形成或大面积梗死而预后不良者。溶栓术前需进行 CT 或 MR 扫描判断是否合并中线移位、出血及病变程度,一旦适合溶栓治疗会向患者或其亲属反复解释窦内溶栓术的风险和获益并取得他们的知情同意。

1.2.1 治疗过程 将 6 F 导引导管沿导丝置入颈静脉球或乙状窦,然后经导引导管将微导管沿颈内静脉进入到上矢状窦前部或直窦内,固定后经微导管

持续泵入尿激酶(42 000 u/h,共 100 万 u/d),同时保持全身肝素化(经导引导管持续滴入肝素使 APTT 保持在 50 ~ 60 s)。溶栓期间每天将微导管拔出 2 ~ 3 cm 并复查造影,当造影证实上矢状窦开通良好或临床症状出现恶化时终止尿激酶灌注。术后 2 周复查 MRV 评价治疗效果,出院后继续口服抗凝药物(华法林)治疗 6 个月 ~ 2 年,注意定期调整剂量,凝血酶原时间(PT)维持在 20 ~ 30 s,INR 控制在 2.0 ~ 3.0。出院后定期随访,包括腰椎穿刺、眼底检查及头颅 MRV 检查。

1.2.2 疗效评价指标 对所有出院患者进行 6 个月的临床随访,并对随访结果参照改良 Rankin 量表(mRS)进行统计。mRS:0 级,完全无临床症状;1 级,有临床症状但无明显神经功能障碍,并能完成所有日常工作和生活;2 级,轻度残疾,不能完成患病前所能从事的活动,但不需要他人帮助即可完成日常工作和生活;3 级,中度残疾,日常生活部分需要他人帮助,但能独立行走;4 级,中重度残疾,日常生活需要他人帮助,且不能独立行走;5 级,重度残疾,卧床,大小便失禁,日常生活完全依赖他人;6 级,死亡。根据患者恢复情况,疗效可分为良好改善(mRS 0、1 和 2),部分改善(mRS 3 或 4)及预后较差(mRS 5 和 6)。

## 2 结果

窦内置管溶栓法技术成功率为 100%,其中 45 例治疗效果满意。治疗前均先进行诊断性全脑血管造影检查,发现病变主要累及上矢状窦、横窦及直窦,乙状窦及颈内静脉未受波及。

### 2.1 累及上矢状窦或上矢状窦和横窦

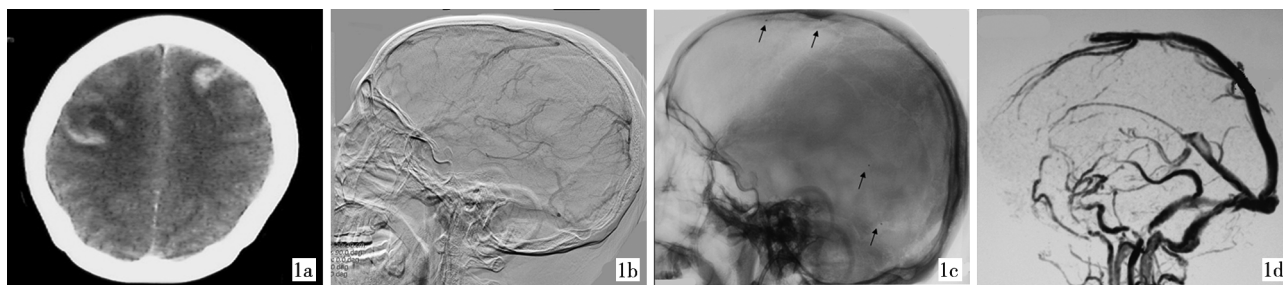
此类患者 45 例,单纯累及上矢状窦者 9 例,累及上矢状窦和双侧横窦者 19 例,累及上矢状窦和一侧横窦者 17 例,均选择在上矢状窦置管溶栓,尿激酶灌注时间平均为 6.3 d(5 ~ 7 d)。术后复查 MRV 证实上矢状窦得到改善者占 93.3%(42/45),其中上矢状窦完全再通者占 80%(36/45),部分再通者占 13.3%(6/45)。双侧横窦均再通者占 53%(19/36),17 例患者一侧横窦未见再通。院外随访中,32 例患者恢复至无明显临床症状(mRS 0 或 1),10 例患者恢复至 mRS 2,2 例患者至 mRS 3,1 例患者因脑实质出血量增多及基底节和丘脑区严重水肿,最终致小脑幕裂孔疝而死亡。

### 2.2 累及上矢状窦并直窦

5 例患者累及上矢状窦及直窦,在治疗前呈昏

迷状态,均采取了在上矢状窦和直窦同时置管的双微导管窦内容栓术,尿激酶灌注时间平均为 5.5 d (5 ~ 6 d)。其中上矢状窦再通 3 例,直窦再通 4 例(图 1)。1 例患者病情快速进展且在溶栓期间未见

好转,MRI 显示其出血性梗死面积扩大并血肿形成,家属放弃治疗自动出院,患者最终死亡。随访得知 2 例患者恢复至无明显临床症状(mRS 1),1 例患者双眼视力下降(mRS 2),2 例死亡。



1a 急诊脑 CT 显示双侧额顶叶少量出血表现 1b 经颈内动脉造影侧位像显示:上矢状窦、直窦未见显影,脑静脉系统显影不佳 1c 在上矢状窦和直窦同时置入溶栓导管后,上矢状窦、直窦未见显影,脑静脉系统显影不佳 1d 术后 2 周复查 MRV 显示上矢状窦、直窦、双侧横窦及脑静脉系统显影良好,临床症状消失

图1 昏迷患者治疗前后图像

50 例患者院外均接受至少 6 个月的口服抗凝药物治疗,最终随访得知,45 例患者(90%)无明显临床症状。

### 3 讨论

#### 3.1 相关报道

Frey 等<sup>[7]</sup>报道利用尿激酶局部溶栓法进行 CVST 治疗,他们通过在颅骨前正中线上钻孔直接将尿激酶灌注入上矢状窦,使处于昏迷并呈去大脑姿势的患者数天后病情迅速恢复。随后,一些作者先后发表了个案报道和小规模病例报道,强调了窦内容栓在 CVST 中的作用,但最大规模的研究仅包括 20 例患者<sup>[8]</sup>。在我们的研究中,有 47 例患者对局部尿激酶灌注的耐受性相对良好,其中有 45 例接受尿激酶灌注后实现了窦血管的完全或部分再通,90% 患者经治疗后痊愈或恢复良好。

#### 3.2 并发症

静脉窦血栓治疗中最常见的并发症是过度溶栓及抗凝治疗引起的颅内出血和穿刺点出血,也有极少数患者会出现内脏出血,其中颅内出血是溶栓治疗的严重并发症。在我们研究的 50 例患者中,29 例术前检查存在出血性脑梗死或颅内出血,3 例溶栓后发生颅内出血加剧致患者死亡。Kumar 等<sup>[9]</sup>报道 19 例患者中有 2 例经溶栓治疗后脑出血加剧。

#### 3.3 安全性和有效性

随着对 CVST 的认识逐步深入,得知该病的主要病理生理改变为脑血液循环的流出道闭塞致使脑组织静脉压升高。需特别强调的是对于伴有出血性脑梗死或颅内静脉淤滞性出血的患者,虽然介入

溶栓治疗理论上会增加出血的风险,但对 CVST 的血流动力学研究明确显示,CVST 患者发生颅内出血的根本原因在于窦内压力过高<sup>[10]</sup>。而窦内容栓治疗能使闭塞的静脉窦短时间内再通,降低静脉性淤滞的严重程度,从而缓解出血原因,对患者的总体预后有益<sup>[11]</sup>。Kim 和 Suh<sup>[12]</sup>报道 9 例行血管内容栓患者中,1 例术前提示颅内出血,术后证实病情稳定。李宝民等<sup>[13]</sup>报道 85 例 CVST 中,11 例以颅内出血就诊,除 2 例就诊时因颅内多发出血不治死亡外,其余 9 例接受溶栓治疗后均未发生颅内出血加剧情况。在我们的 50 例溶栓患者中,仅 3 例发生术后颅内出血加剧死亡。因此,对 CVST 患者治疗的关键在于尽快开通阻塞的静脉窦。

全身静脉溶栓时经外周血管灌注的溶栓药物要数天才能使血管再通,且疗效可能迥异,因为实际到达血栓部位的溶栓药物浓度很低。而通过导管直接窦内接触性溶栓则加速了溶栓过程,同时也降低了出血的风险<sup>[14-15]</sup>。然而,尚无相关的随机对照临床试验对窦内容栓疗法的安全性和有效性进行检验和评估。就目前而言,溶栓治疗能有效地恢复窦内血流,并且越来越多的窦内容栓法治疗 CVST 的相关报道也给此疗法带来了积极影响。

#### 3.4 手术指征

关于 CVST 患者采用溶栓疗法的手术指征在相关文献中并没有明确统一的标准<sup>[16]</sup>。Buccino 等<sup>[17]</sup>建议遵循以下标准:① 存在死亡风险;② 累及深静脉系统;③ 对全身肝素化临床反应不明显。而 Stam 等<sup>[18]</sup>则认为窦内容栓适用于那些有精神状态改变、昏迷、直窦血栓形成或较大占位性病变的患者。根

据我们现有的资料,我们观察到本研究中有 90% 患者术后临床症状得到迅速、持续的恢复。因此,对 CVST 患者,尤其是经静脉肝素抗凝治疗无效时,采用局部窦内溶栓疗法能快速解除神经功能障碍,且尽早治疗更有利于血栓的成功溶解。

CVST 是一种能引起一系列临床症状且日益受到社会关注的神经系统疾病。本研究着重于窦内溶栓疗法的良好疗效和安全性,尤其是在患者经抗凝治疗无效时。但本研究仍存在局限性,主要在于它是一项观察性研究,不具备随机性,无法将接受窦内溶栓疗法的患者和那些接受其他方法治疗的患者进行比较。因此,一项设计完善的随机对照试验就显得非常必要。

#### [参 考 文 献]

- [1] Boussier MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update [J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6: 162-170.
- [2] 冯 璞, 黄旭升, 郎森阳, 等. 影响颅内静脉窦和静脉血栓形成正确诊断的因素与诊断探讨 [J]. *中华神经科杂志*, 2001; 148.
- [3] Gosk-Bierska I, Wysokinski W, Brown RD Jr, et al. Cerebral venous sinus thrombosis: Incidence of venous thrombosis recurrence and survival[J]. *Neurology*, 2006, 67: 814 - 819.
- [4] 苏克江, 宋 扬. 脑静脉窦血栓形成的临床研究现状[J]. *国外医学·脑血管疾病分册*, 2001, 9: 91 - 93.
- [5] de Bruijn SF, de Haan RJ, Stam J. Clinical features and prognostic factors of cerebral venous sinus thrombosis in a prospective series of 59 patients. For The Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001, 70: 105 - 108.
- [6] Rahman M, Velat GJ, Hoh BL, et al. Direct thrombolysis for cerebral venous sinus thrombosis [J]. *Neurosurg Focus*, 2009, 27: E7.
- [7] Frey JL, Muro GJ, McDougall CG, et al. Cerebral venous thrombosis: combined intrathrombus rtPA and intravenous heparin[J]. *Stroke*, 1999, 30: 489 - 494.
- [8] Newman CB, Pakbaz RS, Nguyen AD, et al. Endovascular treatment of extensive cerebral sinus thrombosis[J]. *J Neurosurg*, 2009, 110: 442 - 445.
- [9] Kumar S, Rajshekher G, Reddy CR, et al. Intrasinus thrombolysis in cerebral venous sinus thrombosis: single-center experience in 19 patients[J]. *Neurol India*, 2010, 58: 225 - 229.
- [10] Stolz E, Gerriets T, Bödeker RH, et al. Intracranial venous hemodynamics is a factor related to a favorable outcome in cerebral venous thrombosis[J]. *Stroke*, 2002, 33: 1645 - 1650.
- [11] 李宝民, 张 纪, 黄旭升, 等. 经血管内治疗多发性脑静脉窦血栓[J]. *中华神经外科杂志*, 1997, 13: 12 - 14.
- [12] Kim Y, Suh JH. Direct endovascular thrombolytic therapy for dural sinus thrombosis: infusion of altepase [J]. *Am J Neuroradiol*, 1997, 18: 639 - 645.
- [13] 李宝民, 张 纪, 尹 岭, 等. 多发性脑静脉和静脉窦血栓的诊断和溶栓治疗[J]. *介入放射学杂志*, 2000, 9: 135 - 138.
- [14] Hocker SE, Dafer RM, Haccin-Bey L. Successful delayed thrombolysis for cerebral venous and dural sinus thrombosis: a case report and review of the literature[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2008, 17: 429 - 432.
- [15] Tsai FY, Kostanian V, Rivera M, et al. Cerebral venous congestion as indication for thrombolytic treatment [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2007, 30: 675 - 687.
- [16] Yamini B, Loch Macdonald R, Rosenblum J. Treatment of deep cerebral venous thrombosis by local infusion of tissue plasminogen activator[J]. *Surg Neurol*, 2001, 55: 340 - 346.
- [17] Buccino G, Scoditti U, Pini M, et al. Loco-regional thrombolysis in the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis: report of two cases[J]. *Acta Neurol Scand*, 2001, 103: 59 - 63.
- [18] Stam J, Majoie CB, van Delden OM, et al. Endovascular thrombectomy and thrombolysis for severe cerebral sinus thrombosis: a prospective study[J]. *Stroke*, 2008, 39: 1487 - 1490.

(收稿日期: 2012-10-12)

(本文编辑: 侯虹鲁)