

单纯抗凝与联合血管内治疗重症颅内静脉窦血栓形成患者的结局比较*

吴泽宇^{1,2} 岑键昌¹ 凡艺月³ 高鸿¹ 李泽奇¹ 谢仁华¹ 欧阳超¹ 苏平¹

(1. 昆明医科大学附属甘美医院神经外科, 云南 昆明 650011; 2. 南充市中心医院疼痛科, 四川 南充 637000;

3. 成都中医药大学, 四川 成都 610000)

【摘要】 目的 比较单纯抗凝与联合血管内治疗重症颅内静脉窦血栓形成(CVST)患者的结局。方法 回顾性分析 2013 年 1 月~2019 年 6 月昆明医科大学附属甘美医院收治的 39 例 CVST 患者的临床资料。根据治疗方式不同分为单纯抗凝治疗组(保守组)19 例与抗凝联合血管内治疗组(手术组)20 例。比较两组患者不良反应发生率、血管再通率、结局良好率、格拉斯哥昏迷指数(GCS)、改良 Rankin 量表(mRS)的差异。结果 两组患者出院 GCS 评分均显著高于入院 GCS 评分($P<0.05$);手术组血管再通率显著高于保守组($P<0.05$);两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$);手术组结局良好率显著高于保守组($P<0.05$);手术组出院时、出院 3 月、出院 6 月 mRS 评分显著低于单纯抗凝组($P<0.05$)。结论 抗凝联合血管内治疗重症颅内静脉窦血栓形成患者出院后预后较好的可能性更大,可作为单纯治疗后效果不佳患者的备用方法。

【关键词】 重症颅内静脉窦血栓形成;抗凝;血管内治疗;结局

【中图分类号】 R743.33 **【文献标志码】** A **DOI:** 10.3969/j.issn.1672-3511.2022.02.024

Comparison of outcomes of simple anticoagulation and combined intravascular therapy for severe cerebral venous sinus thrombosis

WU Zeyu^{1,2}, CENG Jianchang¹, FAN Yiyue³, GAO Hong¹, LI Zeqi¹, XIE Renhua¹, OUYANG Chao¹, SU Ping¹

(1. Department of Neurosurgery, Ganmei Hospital Affiliated to Kunming Medical University, Kunming 650011, China;

2. Department of Pain, Nanchong Central Hospital, Nanchong 637000, Sichuan, China;

3. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610000, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the efficacy of anticoagulation alone and combined endovascular therapy for cerebral venous sinus thrombosis (CVST). **Methods** Patients with CVST who received anticoagulation alone or combined endovascular therapy in The Affiliated Ganmei Hospital of Kunming Medical University between January 2013 and June 2019 were retrospectively collected. A total of 39 patients were eligible for inclusion, including 19 in the simple anticoagulation group (Conservative Group) and 20 in the combined group (Surgical group). The incidence of adverse reactions, the rate of vascular recanalization and the rate of good outcome were compared between the two groups. Differences in Glasgow Coma Scale(GCS), a modified Rankin Scale (mRS). **Results** The discharge GCS score of the combined group and the Conservative Group was higher than that of the admission group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The vascular recanalization rate of the combined group was significantly higher than that of the Conservative Group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$), while the incidence of adverse reactions was not statistically significant ($P>0.05$). The rate of good outcome in the combined group was significantly higher than that in the Conservative Group, with statistical significance ($P<0.05$). The mRS score of the combined group at discharge, 3 months after discharge and 6 months after discharge was significantly lower than that of the Conservative Group, with statistical significance ($P<0.05$). **Conclusion** Anticoagulant combined with endovascular treatment for severe CVST patients may have better prognosis after discharge, which can be used as a standby method for patients with poor efficacy

基金项目: 云南省颅脑损伤研究中心资助项目(2017NS086); 昆明市科技计划项目(2019-1-S-2531800001637)

通信作者: 苏平, 教授, E-mail: docsuping@126.com

引用本文: 吴泽宇, 岑键昌, 凡艺月, 等. 单纯抗凝与联合血管内治疗重症颅内静脉窦血栓形成患者的结局比较[J]. 西部医学, 2022, 34(2): 276-279. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2022.02.024

after treatment alone.

【Key words】 Severe cerebral venous sinus thrombosis; Anticoagulation; Endovascular treatment; Prognosis

最新指南^[1]指出,颅内静脉窦血栓形成(Cerebral venous sinus thrombosis, CVST)并发颅内出血,并不是抗凝的绝对禁忌症。综合文献报道,重型 CVST 病死率高达 10%~35%^[2-3],对于这部分重症患者,多数入院即存在很严重的意识障碍。影像学检查发现这部分患者累及较多的静脉窦或较广泛的位置、并发颅内出血或大面积梗塞等;此时单纯抗凝不能迅速、有效缓解患者症状,需要快速通过其他手段减轻颅内高压症状,挽救患者生命。通常应用血管内治疗(Endovascular Treatment, EVT)迅速打通堵塞的静脉窦,恢复其正常引流,减轻颅高压症状。CVST 合并颅内血肿患者若病情持续进展,充分的大骨瓣减压联合抗凝可使病情持续进展患者获益^[4]。已有学者提出 CVST 患者在血管内治疗基础上联合抗凝药物能提高出院时预后良好率^[5],但对于出院后的病情变化未进行进一步研究,本组研究旨在分析比较重症 CVST 患者在单纯抗凝治疗与抗凝联合血管内治疗出院时及出院后 6 月结局的差异性,寻求更好的治疗方式,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月~2019 年 6 月昆明医科大学附属甘美医院神经外科收治的 39 例 CVST 患者为研究对象。根据治疗方式不同分为单纯抗凝治疗组(保守组)19 例与抗凝联合血管内治疗组(手术组)20 例。纳入标准:①经磁共振静脉造影(Magnetic Resonance Venogram, MRV)或数字减影血管造影技术(Digital Subtraction Angiography, DSA)明确有 CVST。②初次明确诊断为 CVST 的患者。③入院经内科规范抗凝治疗效果无明显好转或住院期间加重患者,住院期间格拉斯哥昏迷指数(Glasgow Coma Scale, GCS)评分<9 分患者。④获得有效的随访。排除标准:①临床资料不够完整。②发病前已存在脑实质损伤。③严重的心肺肝肾功能损伤患者。④内科抗凝治疗症状有所缓解。本研究患者均知情同意,并获得昆明医科大学附属甘美医院伦理委员会审核、批准。

1.2 方法 对入院患者记录 GCS 评分,保守组根据患者症状及影像学血栓累及静脉窦面积给予不同次数脱水降颅压治疗,皮下注射低分子肝素钠 180 IU/Kg/24 h,分两次注射,后期均口服华法林钠片,一日 1~2 次,一次 1.5~4.5 mg(监测 INR 值变化保持在 2.0~3.0,调整华法林量),两种药物重叠期 4~6 天。

对于单纯内科抗凝治疗效果差及病情持续进展的 20 例手术组患者采用一种或多种联合的血管内手术治疗(机械碎栓 16 例,局部溶栓 15 例,支架取栓 14 例,球囊成形术 4 例),反复尝试取出血栓,直至造影显示静脉窦血流通畅。部分效果不佳患者将微导管留置静脉窦内(14 例),术后于静脉窦泵入 50~100 万单位尿激酶/d,持续 5~7 d,术后规范抗凝治疗,每日监测凝血功能及隔日复查 DSA 或 MRV,根据检查结果调整泵入静脉窦内尿激酶量。

1.3 评价指标 出院时、出院 3 月、出院 6 月对患者进行改良 Rankin 量表(modified Rankin Scale, mRS)评分,以 mRS≤2 分为结局良好,≥3 分为结局不良。GCS 评分 15 分为正常,13~14 分为轻度昏迷,9~12 分为中度昏迷,3~8 分为重度昏迷。血管再通标准:通过 DSA 或 MRA 观察静脉窦内通畅程度。

1.4 观察指标 ①住院期间记录两组患者不良反应的发生情况,如死亡、颅内其余部位出血、出血部位出血增加、消化道出血。②出院时记录 GCS 评分、mRS 评分。③出院后三月复查 MRV 或 DSA 的血管再通情况。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 23.0 软件进行分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 保守组 19 例,其中男 7 例,女 12 例,年龄 14~70 岁,平均(32.25±12.50)岁;入院平均 GCS 评分(11.00±2.49)分;临床表现前三位为头痛、意识障碍、癫痫发作;起病方式以急性为主;累及静脉窦位置前三位为上矢状窦、横窦、乙状窦;高危因素前三位为妊娠期或产褥期,感染、不明原因。手术组 20 例,其中男 9 例,女 11 例,年龄 17~75 岁,平均(34.35±14.50)岁;入院平均 GCS 评分(10.30±2.34)分;临床表现前三位为头痛、恶心呕吐、癫痫发作;起病方式以急性为主;累及静脉窦位置前三位为上矢状窦、横窦、乙状窦;高危因素前三位为妊娠期或产褥期,感染、不明原因。两组患者在性别、年龄、入院 GCS 评分,入院临床表现、累及静脉窦位置,发病分期,高危因素等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 两组患者出入院 GCS 评分比较 两组患者出院

时 GCS 评分较入院时显著升高,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者出入院 GCS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of GCS scores between two groups of hospitalized and discharge patient

组别	n	入院时	出院时
保守组	19	11.00 ± 2.49	13.09 ± 3.36 ^①
手术组	20	10.30 ± 2.34	14.05 ± 2.64 ^①

注:与入院时比较,① $P < 0.05$

2.3 两组患者不良反应发生率、血管再通率比较
两组患者治疗后的随访分析中,出院后 3 月复查 MRV 或 DSA,发现手术组血管完全再通率较保守组高,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者不良反应发生率、血管再通率比较 [$n(\times 10^{-2})$]

Table 2 Comparison of adverse reaction rate and vascular recanalization rate

不良事件及再通情况	保守组 (n=19)	手术组 (n=20)
死亡	2(10.5)	1(5.0)
颅内其余部位出血	0(0.0)	1(5.0)
出血部位出血增加	1(5.3)	2(10.0)
消化道出血	0(0.0)	1(5.0)
血管完全再通	8(42.1)	15(75.0) ^①

注:与保守组比较,① $P < 0.05$

2.4 两组患者出院时预后结局比较 手术组较保守组预后率好,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者出院时预后结局比较 [$n(\times 10^{-2})$]

Table 3 Prognostic outcome of discharge

预后	保守 (n=19)	手术组 (n=20)
结局良好	10(52.6)	17(85.0) ^①
结局不良	9(47.4)	3(15.0) ^①

注:与保守组比较,① $P < 0.05$

2.5 两组患者随访结局比较 手术组较保守组出院时、出院 3 月、出院 6 月 mRS 评分更低,预后更好,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者随访结局 mRS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of Follow-up Outcomes

组别	n	出院时	出院 3 月	出院 6 月
保守组	19	2.31 ± 2.03	1.78 ± 1.84	1.26 ± 1.91
手术组	20	1.35 ± 1.79 ^①	0.80 ± 1.64 ^①	0.65 ± 1.50 ^①

注:与保守组比较,① $P < 0.05$

3 讨论

1825 年 CVST 被第一次描述,随后近 120 年再次描述了系统性抗凝治疗该病的方法,1991 年 Barnwell 等人首次使用介入技术进行静脉窦接触性溶栓^[6]。过去的 30 年,抗凝仍是治疗 CVST 患者的首选治疗

方法,欧洲神经科学协会联盟 (EFNS) 关于 CVST 治疗建议急性期患者静脉滴注或皮下注射抗凝药物^[7];抗凝药物以低分子肝素为首选,其安全性有效性得到证实^[8];且利伐沙班、达比加群等新型抗凝药物给 CVST 的治疗提供了更多的选择^[9]。

介入技术飞速发展,血管内治疗 CVST 逐渐被人熟知,已有单一或联合数十种方法治疗 CVST。当颅内广泛静脉窦血栓形成或部分血栓已钙化硬化时,单纯抗凝不能溶解硬化血栓,EVT 治疗可通过接触性溶栓,缩短系统性抗凝时间,降低颅内出血风险,降低病死率^[10]。常见手术方法有静脉窦接触性溶栓,即利用导管将溶栓药物送到指定血栓位置,增加局部药物浓度,提高溶栓率^[11]。机械取栓是适用于血栓形成时间较长,血栓机化,尿激酶静脉接触性溶栓效果不佳者,通过导管将微导丝、小球囊送入血栓内使血栓破坏,使尿激酶与血栓的有效接触面积增大,提高血栓清除率及血管再通率^[12]。支架植入术适用于慢性静脉窦血栓的患者抗凝治疗效果差,于静脉窦内放置支架快速恢复血流,缓解症状^[13]。导管抽栓是利用外接导管的负压引力使静脉窦血栓逐步脱落,能缩短再通时间,结果安全可靠^[14]。尽管各个方法均有一定效果,对于重症 CVST 患者的治疗方式选择仍具有争议性,急性期患者一般情况差,是否能耐受手术麻醉风险,满足行 EVT 条件,ASA 推荐治疗指南中对于该类患者最佳治疗手段尚无定论,建议个体化治疗^[4]。

CVST 短期结局分析中,钱尧轩等^[15]在 8 例患者的小样本研究中得出,规范抗凝治疗的基础上联合应用多种血管内治疗方案,可在短时间内减轻静脉窦内的血栓负荷,是治疗出血型 CVST 安全、有效的方法。张帅美等^[16]进行的患者短期结局研究中认为,对于合并有颅内出血的 CVST 患者,机械取栓联合局部溶栓治疗能有效促进静脉血流的恢复,有效缓解患者临床症状和改善患者短期结局。陈忠军等^[17]对单纯抗凝效果差的重症 CVST 患者进行 EVT(局部溶栓+球囊扩张、支架联合血管抽吸系统取栓)取得良好结局。赵振林等^[18]进行的 92 例 CVST 患者随机对照试验中, CVST 患者行抗凝联合介入溶栓治疗获得较好的临床效果,并显著改善患者相关凝血指标,降低 D-D 水平,且具有一定的安全性。蒋云等^[19]发现对于单纯抗凝治疗效果差的脑实质受损的 CVST 患者,联合 EVT 能取得较好的结局。何健^[20]在硕士学位论文中研究得出,应用 Solitaire AB 支架机械取栓加局部溶栓治疗 CVST 合并颅内出血患者血管再通情况,临床效果、短期结局均优于单纯抗凝治疗。刘烁等^[21]在探讨 EVT 对 CVST 伴脑出血患者的安全性和有效性研

究中发现, EVT 治疗 CVST 伴脑出血安全有效, 有助于降低重残率和死亡率, 改善预后。多个研究均表明抗凝及 EVT 是有效的, 但 EVT 的安全性仍需要进一步验证。周鸿雁等^[22]在各个数据库中收集的 552 例 CVST 患者系统性评价机械取栓去除治疗 CVST 患者的有效性和安全性中, 有限的证据表明机械取栓对多数 CVST 患者安全有效, 2.5% 患者在 EVT 术后新发出血或原有出血增大, 本研究中两组患者不良事件发生率差异无统计学意义。尽管部分重症患者住院期间通过强力脱水、抗凝治疗安全过度到脑水肿平稳期, 获得生存, 但仍具有一定的不足, 不能及时改善循环通路, 特别是对于血栓位于直窦、大脑大静脉时, 这些静脉窦为深部脑组织主要引流静脉, 更容易发生失代偿, 增加致死率及致残率。本研究中手术组患者结局良好率显著高于保守组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 与上述文献研究较一致。本研究不足之处, 本研究为小样本回顾性研究, 对统计学有一定影响, 且入组的重症患者仍具有很强的个体差异性, 今后还需多中心、大样本临床研究进一步探讨不同方法用于治疗重症 CVST 患者的效果, 为不同患者提供更为准确及个体化的治疗方案, 给患者带来更大的收益。

4 结论

对于抗凝效果差的重症 CVST 患者, 及时抗凝联合血管内治疗患者出院时预后较好的可能性更大, 可作为单纯治疗后效果不佳患者的备选方法。

【参考文献】

- [1] 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[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(10): 819-829.
- [2] LUO Y, TIAN X, WANG X. Diagnosis and Treatment of Cerebral Venous Thrombosis: A Review[J]. Front Aging Neurosci, 2018, 10: 2.
- [3] LI G, ZENG X, HUSSAIN M, *et al.* Safety and validity of mechanical thrombectomy and thrombolysis on severe cerebral venous sinus thrombosis[J]. Neurosurgery, 2013, 72(5): 730-738.
- [4] 董安石, 钟伟健, 廖旭兴, 等. 成人急性颅内静脉窦血栓伴颅内血肿的治疗分析(附 9 例报告)[J]. 临床神经外科杂志, 2020, 17(6): 704-707.
- [5] GANESH A. Idiopathic intracranial hypertension: need to rule out cerebral venous sinus thrombosis [J]. CMAJ, 2019, 191(40): E1109.
- [6] 张士忠, 王志刚. 国内脑静脉窦血栓形成的流行病学特点及血管内介入治疗的安全性、有效性研究[D]. 山东: 山东大学, 2018.
- [7] FERRO J M, BOUSSER M G, CANH O P, *et al.* European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis - endorsed by the European Academy of Neurology[J]. Eur J Neurol, 2017, 24(10): 1203-1213.
- [8] AL RAWAHI B, ALMEGREN M, CARRIER M. The efficacy and safety of anticoagulation in cerebral vein thrombosis: A Systematic review and meta-analysis[J]. Thromb Res, 2018, 169: 135-139.
- [9] RUSIN G, WYPASEK E, PAPUGA-SZELA E, *et al.* Direct oral anticoagulants in the treatment of cerebral venous sinus thrombosis: a single institution's experience[J]. Neurol Neurochir Pol, 2019, 53(5): 384-387.
- [10] Lee S K, Terbrugge K G. Cerebral venous thrombosis in adults: the role of imaging evaluation and management[J]. Neuroimaging Clin N Am, 2003, 13(1): 139-152.
- [11] Cabral de Andrade G, Lesczynsky A, Climaco VM, *et al.* Cerebral venous sinuses thrombosis in both transverse sinus and torcula: Multistep endovascular treatment and stenting[J]. Interv Neuroradiol, 2017, 23(1): 84-89.
- [12] ILYAS A, CHEN C J, RAPER D M, *et al.* Endovascular mechanical thrombectomy for cerebral venous sinus thrombosis: a systematic review[J]. J Neurointerv Surg, 2017, 9(11): 1086-1092.
- [13] LI K, REN M, MENG R, *et al.* Efficacy of stenting in patients with cerebral venous sinus thrombosis-related cerebral venous sinus stenosis[J]. J Neurointerv Surg, 2019, 11(3): 307-312.
- [14] DANDAPAT S, SAMANIEGO E A, SZEDER V, *et al.* Safety and efficacy of the use of large bore intermediate suction catheters alone or in combination for the treatment of acute cerebral venous sinus thrombosis: A multicenter experience[J]. Interv Neuroradiol, 2020, 26(1): 26-32.
- [15] 钱尧轩, 王德发, 王零零, 等. 血管内联合治疗出血性颅内静脉窦血栓形成的疗效[J]. 中华神经外科杂志, 2020, 36(11): 1146-1150.
- [16] 张帅美, 刘煜敏, 黄婧, 等. 脑静脉窦血栓形成伴颅内出血的治疗分析[J]. 卒中与神经疾病, 2019, 26(5): 553-556.
- [17] 陈忠军, 赵旭升, 范铁平, 等. 介入技术治疗重症静脉窦血栓 2 例报告及文献复习[J]. 中风与神经疾病杂志, 2019, 36(6): 555-556.
- [18] 赵振林, 赵思蓉, 刘康峰, 等. 颅内静脉窦血栓患者行介入溶栓、抗凝联合治疗的临床效果[J]. 中国医药科学, 2019, 9(14): 197-200.
- [19] 蒋云, 褚新宇, 陈鲲鹏, 等. 颅内静脉窦血栓形成临床特征及抗凝治疗联合血管内溶栓治疗[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2017, 17(12): 891-897.
- [20] 何健. 应用 Solitaire AB 支架机械取栓治疗颅内静脉窦血栓形成的临床研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2018.
- [21] 刘烁, 郭新宾, 邓鑫, 等. 脑静脉窦血栓形成伴颅内出血腔内治疗的安全性和有效性[J]. 介入放射学杂志, 2020, 29(10): 973-977.
- [22] 周鸿雁, 张德元, 孙逊沙, 等. 机械血栓去除术治疗颅内静脉窦血栓有效性和安全性的文献分析[J]. 中国循证医学杂志, 2019, 19(7): 836-843.

(收稿日期: 2020-11-18; 修回日期: 2021-06-21; 编辑: 刘灵敏)