

中国颅内静脉和静脉窦血栓形成诊疗指导规范 (2021年版)

中华人民共和国国家卫生健康委员会

颅内静脉和静脉窦血栓形成(cerebral venous and sinus thrombosis, CVST)约占所有脑卒中的0.5%~1.0%,多见于妊娠妇女、服用口服避孕药的女性以及<45岁的年轻人群。最初于1825年由Ribes基于尸检结果描述,当时及以后相当一段时间的文献报道多为尸检结果。在正常人群中,CVST的年发病率在新生儿和儿童为7/100万,成人约为2/100万~5/100万。对其治疗也仅局限于降颅压、抗癫痫等对症治疗。1942年,Lyons描述系统性抗凝治疗CVST的效果。抗凝可阻止病情恶化或改善病情,但不能溶解已形成的血栓。1971年,Vines等对CVST患者进行系统性溶栓治疗,溶栓剂可溶解已形成的血栓,使被阻塞的静脉窦开放,患者的预后得到了极大改善,随后溶栓方式得到进一步发展。1988年,Scott利用经颅钻孔进行接触性溶栓。1991年,Barnwell利用血管介入技术经颈静脉和股静脉进行静脉窦接触性溶栓,从而丰富了CVST的治疗手段。

目前,抗凝治疗是CVST首选的治疗方法。随机对照研究证实,抗凝治疗对于CVST是安全的。其不仅能减少患者的病死率和残疾率,并且即使对于合并颅内出血的患者,也不会增加再次颅内出血的风险。大量文献报道,接受溶栓治疗患者的血管再通率较高,尤其是患者在接受抗凝治疗后,病情仍继续恶化或尽管采用其他处理措施,但颅内压仍然较高,则应考虑溶栓治疗。但目前的证据仅来自系列病例研究报道,缺乏循证医学研究证明溶栓与抗凝治疗的优劣性以及不同溶栓治疗方法的疗效。

在我国,尽管CVST临床少见,但因其发病形式多样,临床表现各异,常被误诊或漏诊,具有较高的致残率和致死率;同时,由于对其发病原因尚没有

明确的认识,现有临床治疗手段及评价方法缺乏统一的标准。基于此现状,本专家组联合制定CVST治疗的指导规范,旨在提高临床医师对CVST的认识,确定统一的治疗手段及评价方法。

1 病因及诱因

常见的病因为:①遗传性高凝状态:抗凝血酶缺乏、补体蛋白C和S缺乏、激活蛋白V抵抗、V因子突变、凝血酶原突变、亚甲基四氢叶酸还原酶突变致高半胱氨酸血症等。②获得性高凝状态:妊娠、产褥期、高半胱氨酸血症、抗磷脂抗体、肾病综合征等。③感染:脑膜炎、耳炎、乳突炎、鼻窦炎、颈部、面部和嘴部感染、系统性感染、获得性免疫缺陷综合征等。④炎症反应和自身免疫性疾病:系统性红斑狼疮、韦格纳肉芽肿病、结节病、炎性肠炎、血栓闭塞性血管炎、Adamantiades-Bechet病等。⑤肿瘤:神经系统肿瘤、全身恶性肿瘤、神经系统外实体瘤等。⑥血液病:红细胞增多症、血栓性血小板减少性紫癜、血小板增多症、严重贫血和自体免疫溶血性疾病、阵发性夜间血红蛋白尿、肝素诱导血小板减少症等。⑦药物:口服避孕药、锂剂、雄激素、舒马曲坦,静脉输入免疫球蛋白、激素替代疗法、天冬酰胺酶、类固醇、违禁药品等。⑧物理因素:头外伤、神经外科手术、颈静脉插管、脑静脉窦损伤等。⑨其他因素:脱水(尤其儿童)、甲状腺毒症、动静脉畸形、硬脑膜动静脉瘘、先天性心脏病、放射治疗后等。

CVST患者中有54%的患者正在服用口服避孕药,34%处于遗传性或获得性血栓形成前状态,2%为妊娠妇女或产褥期女性,其他诱因包括血液系统疾病(12%)、感染(12%)及癌症(7%)及。

2 病理学改变

首先,脑静脉闭塞引起静脉性梗死及局部脑水

肿,病理学可见增粗的静脉、局部水肿、缺血性神经元损伤和瘀点状出血,后者可形成颅内出血。其次,静脉窦闭塞引起静脉引流障碍,导致静脉高压:一方面造成血脑屏障破坏、有效循环血量减低以及能量依赖性细胞膜泵功能障碍出现脑水肿;另一方面影响脑脊液吸收障碍造成颅内压增高。

3 临床表现

头痛为 CVST 最常见的临床症状,90%的患者会出现。40%的患者出现局灶性或全身性痫性发作;颅内压升高造成的视盘水肿,可使视力进行性下降;局灶性神经功能障碍,包括运动及感觉功能障碍、脑神经麻痹、失语及小脑体征。

4 辅助检查

4.1 实验室和腰椎穿刺检查 实验室检查项目包括:血常规、凝血指标、D-二聚体及抗体、炎症反应指标检查。腰椎穿刺检查压力常增高, $>300\text{ mmHg}$ 患者的临床症状常较重。

4.2 影像学检查

4.2.1 CT 检查 直接征象表现为绳索征、三角征、静脉窦高密度影像;间接征象可表现为静脉性梗死、出血性梗死、大脑镰致密及小脑幕增强。

4.2.2 MRI ①急性期:脑静脉窦内正常血流流空信号消失,并且 T1WI 上呈等信号,T2WI 上呈低信号;②亚急性期:T1WI、T2WI 均呈高信号;③慢性期:由于血管发生部分再通,流空效应重新出现,典型表现为在 T1WI 上出现等信号,T2WI 上出现高信号或等信号。

4.2.3 MR 静脉造影(magnetic resonance venography, MRV) 直接征象表现为受累脑静脉窦完全闭塞、不规则狭窄及存在边缘不光滑的低信号,或者表现为发育正常的脑静脉窦高血流信号消失,或表现为再通后形成边缘模糊且不规则的较低信号;间接征象为梗阻发生处有静脉侧支循环形成、引流静脉异常扩张。

4.2.4 CT 静脉造影(CT venography, CTV) CTV 可以提供一个快速可靠的方法来检测 CVST。因为血栓形成的静脉窦的密度呈多样性,CTV 尤其对亚急性期或慢性期 CVST 的诊断更有帮助。CTV 能快速并可靠地评价脑静脉系统血栓,主要表现为静脉系统充盈缺损、静脉窦壁的强化、侧支静脉开放和引流增加等。

4.2.5 数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA) DSA 是诊断 CVST 的金标准;主要表

现为静脉窦完全被血栓阻塞,出现“空窦现象”。其他征象可以出现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 $>10\text{ s}$),显示扩张迂曲的侧支循环形成及发生静脉逆流现象等征象。皮层静脉血栓往往在其回流分布区不能显影。需要注意的是对于病情迁延不愈、反复发作,进行抗凝等治疗或需排除其他出血性疾病的 CVST 患者,建议行 DSA 检查。

5 诊断

根据临床表现、实验室检查及影像学表现一般可以确诊。影像学建议如下。

5.1 尽管 CT 平扫或 MRI 有助于对怀疑 CVST 的患者进行初始评估,但是其阴性结果并不能排除 CVST。对于怀疑 CVST 的患者,如果其 CT 平扫或 MRI 结果是阴性的,或者其 CT 平扫或 MRI 已提示 CVST 的情况下为确定 CVST 的范围,建议进行静脉造影检查(CTV 或 MRV)。(I 类推荐,C 级证据)

5.2 对于内科治疗下仍有持续或进展症状的,或有血栓扩大迹象的 CVST 患者,建议早期随访进行 CTV 或 MRV 检查。(I 类推荐,C 级证据)

5.3 对于临床表现为 CVST 复发病状并既往有明确 CVST 病史的患者,建议复查 CTV 或 MRV)。(I 类推荐,C 级证据)

5.4 结合 MR 的梯度回波 T2 敏感性加权图像有助于提高 CVST 诊断的准确性。(II a 类推荐,B 级证据)

5.5 对临床高度怀疑 CVST 的患者,而 CTV 或 MRI 结果不确定的患者,建议进一步行全脑血管造影术明确诊断。(II a 类推荐,C 级证据)

5.6 病情稳定的患者,为评估闭塞的皮层静脉或静脉窦的再通情况,在确诊后 3~6 个月进行 CTV 或 MRV 检查是合理的。(II a 类推荐,C 级证据)

6 治疗

6.1 基础治疗

6.1.1 降颅压治疗 对于轻、中度脑水肿患者,抗凝治疗可改善静脉回流,不需要其他抗高血压药物治疗。对于重度颅内压增高的患者可使用甘露醇等脱水药物;目前尚无随机对照研究评估碳酸酐酶抑制药物或利尿剂对于 CVST 患者转归的影响,因此不建议对急性 CVST 患者使用乙酰唑胺来预防死亡或改善功能的转归;对于继发于 CVST 的孤立性高血压引起严重头痛或危及视力时,如果乙酰唑胺

相对安全,可考虑使用。

6.1.2 控制癫痫发作 大约有30%~40%的CVST患者发病早期可出现痫性发作,尤其伴有幕上病变的患者与痫性发作有密切关系;目前一项Cochrane系统评价显示,对于抗癫痫在CVST后癫痫发作一级和二级预防中的作用,目前仍缺乏相关证据。因此对于伴有幕上病变和癫痫发作的急性CVST患者,建议使用抗癫痫药物治疗和预防早期的痫性发作及复发;对于远期癫痫发作的预防,不提出任何推荐意见。

6.2 血管内治疗

6.2.1 抗凝治疗

6.2.1.1 作用和不足 ①作用:可预防静脉血栓的发生,阻止血栓延续发展,促进侧支循环通路开放,预防深静脉血栓和肺栓塞。②不足:不能溶解已经形成的血栓。

6.2.1.2 适应证及禁忌证 ①适应证:对于意识清楚的CVST患者应该给予皮下低分子肝素或静脉使用肝素抗凝治疗,伴随颅内出血的CVST不是肝素治疗的禁忌证。②禁忌证:有严重凝血功能障碍的患者;病情危重,脑疝晚期,去大脑强直。

6.2.1.3 药物和用法 抗凝早期口服华法林,控制患者的国际标准化比值(international normalized ratio, INR)至2.0~3.0(血浆凝血酶原时间延长至正常值的2倍)。对于病因明确且临床症状改善的患者,华法林可使用3个月;对于病因不明确的高凝状态可服用华法林6~12个月;对于复发性CVST患者可考虑终身抗凝。2017版欧洲指南指出利伐沙班和达比加群可以有效地治疗CVST,且无明显并发症,但存在没有有效的指标来监控疗效、临床应用时间短及长期并发症尚未明确的缺点。

推荐意见:①监测INR值并调整华法林剂量,目标值2.0~3.0。②需要监测血小板计数、凝血象,备有维生素K₁、硫酸鱼精蛋白等拮抗剂。③颅内出血并非抗凝治疗禁忌证,可评价出血体积大小,调整抗凝药物的剂量,严重时可用停用抗凝药物。④抗凝持续时间:对于病因明确且临床症状改善的患者,华法林可使用3个月;对于病因不明确的高凝状态可服用华法林6~12个月;如果高凝状态无法纠正,建议终身抗凝;对于复发性CVST患者可考虑终身抗凝。

6.2.2 溶栓治疗

6.2.2.1 适应证及禁忌证 ①适应证:对于昏迷、静

脉性梗死和/或出血、癫痫、虽进行抗凝治疗但病情不断恶化的患者,可使用溶栓或取栓治疗。②禁忌证:有严重凝血功能障碍,不能耐受治疗的患者;病情危重,脑疝晚期,去大脑强直。

6.2.2.2 系统性静脉溶栓 溶栓剂静脉滴注,经血液循环至颅内静脉窦内溶解窦内血栓使静脉窦再通,此治疗方法操作快速、简便,治疗费用相对较低,而且尿激酶或重组组织型纤溶酶原激活剂溶栓效果确切。但前提是必须有足够(相当)剂量的溶栓剂进入窦内与血栓接触,才能发挥溶栓作用。如果静脉窦内血栓已经完全闭塞静脉窦,窦内血液流动缓慢甚至无血液流动,溶栓药物经静脉输注后多经侧支途径回流,造成窦内血栓局部溶栓药物浓度很低,患者溶栓效果降低甚至无效。

溶栓药:尿激酶50~150万U/d,使用5~7d,同时检测纤维蛋白原 ≥ 1.0 g;重组组织型纤溶酶原激活剂0.6~0.9mg/kg,总量 ≤ 50 mg。

6.2.2.3 静脉窦接触性溶栓 将微导管通过股静脉入路置于血栓内,一方面显著提高了血栓内溶栓药物的浓度;另一方面,对血栓形成时间较长、溶栓速率较慢的患者,将微导管置于血栓远端,进行缓慢持续泵入尿激酶溶栓治疗,使尿激酶反复循环溶栓,可提高静脉窦再通率,缩短静脉窦再通的时间。尿激酶50~150万U/d,静脉点滴,2~4次/d,3~7d,具体用药时间根据患者临床症状改善情况、影像学证实静脉窦是否基本通畅来确定。

推荐意见:①目前尚未有充分证据支持CVST患者行系统性静脉溶栓,小规模病例系列研究支持静脉窦接触性溶栓治疗。②对于部分经过充分抗凝治疗但病情仍进展的CVST患者,排除其他引起恶化的情况,可考虑静脉窦接触性溶栓治疗,系统性静脉溶栓需要更严格的病例挑选(尤其是针对那些无颅内出血或大面积出血性梗死有脑疝风险的患者)。

6.2.2.4 动脉溶栓 深静脉或小静脉血栓,以及静脉窦溶栓不能接触到的血栓采用动脉溶栓。经动脉途经的溶栓方法可将溶栓药物顺行送达静脉端,可有效溶解皮质及深静脉的血栓,在主引流静脉不通畅的情况下,可促进侧支循环的建立、开放侧支静脉回流途径。具体尿激酶用量:经颈动脉穿刺,10万U/d,1次/d,5~7d,10~25min缓慢注射,交替穿刺颈动脉。经股动脉入路,溶栓总量以50万U为宜。

6.2.2.5 其他治疗 ①机械开通:目前国内外有用导丝、球囊、保护伞及支架型取栓装置等方法机械碎栓和中间指引导管或抽栓装置抽栓。各医疗单位可根据患者病情、个人经验及单位条件谨慎选择。②支架成形术:对于正规治疗>6个月、慢性血栓、局部狭窄、症状无改善,远、近端压力差>10 mmHg的患者,可考虑支架成形术。

推荐意见:①目前尚未有充分证据支持 CVST 患者行动脉溶栓治疗。②机械碎栓技术和支架成形术有病例报道和小规模病例系列研究所支持。当患者使用抗凝治疗后仍发生临床恶化,或患者由于静脉梗死发生占位效应,或患者因脑出血引起颅内压增高,而常规的内科治疗方法效果不佳,则考虑使用上述介入治疗措施。

6.3 外科治疗 外科治疗在 CVST 治疗中的应用有限,主要有开颅上矢状窦切开取栓术和去骨瓣减压术,目前临床上常用的是去骨瓣减压术,多用于急性颅内压增高或颅内血肿,占位效应明显,中线移位超过 1 cm,即将发生脑疝者。未发现相关随机对照试验,但有一些病例系列研究、2项系统评价和 1项非随机对照研究对减压手术与未行手术

进行了比较。减压手术组(去骨瓣减压术或血肿清除术)患者的平均病死率为 18.5%,死亡或残疾发生率为 32.2%,严重生活依赖发生率为 3.4%,完全恢复率为 30.7%。而未手术组重残及死亡率可达 80%。因此,对于伴有即将发生脑疝的脑实质病变的急性 CVST 患者,推荐使用减压手术以预防死亡。

中国颅内静脉和静脉窦血栓形成诊疗指导规范
(2021年版)编写审定专家组
(按姓氏笔画排序)

- 组长:范一木
 副组长:贾强
 成员:王大明 王拥军 吉训明 刘丽萍
 李宝民 莫大鹏 缪中荣
 编写组成员:王君 王世波 王红光 冯涛
 刘新峰 祁鹏 李旭东 陆军
 郭新宾 曹向宇 阎世鑫 梁伟伦
 程磊

摘自中华人民共和国国家卫生健康委员会国卫办医函[2021]468号

(上接第3页)

13 Ion M, Dinulescu S, Firtat B, et al. Design and fabrication of a new wearable pressure sensor for blood pressure monitoring[J]. Sensors (Basel), 2021, 21(6):2075.

14 刘俊丽,高秋,李禹廷,等.一种基于移动家庭医生平台的医患共享式电子血压计的准确性评估[J].中国医学装备, 2021, 18(1):38-41.

15 Brezilianu A, Geman O, Zbancioc VMD, et al. IOT based heart activity monitoring using inductive sensors[J]. Sensors (Basel), 2019, 19(15):3284.

16 杨明,刘建华,姚峰,等.基于物联网平台的智能管理模式对冠心病患者血运重建术后预后的影响[J].临床心血管病杂志, 2019, 35(9):814-818.

17 Singh RP, Javaid M, Haleem A, et al. Internet of things (IoT) applications to fight against COVID-19 pandemic [J]. Diabetes Metab Syndr, 2020, 14(4):521-524.

18 Sareen S, Sood SK, Gupta SK. IoT-based cloud framework to control Ebola virus outbreak[J]. J Ambient Intell Human Comput, 2018, 9(3):459-476.

19 王启,张红花,张菲,等.依靠全科医生团队开展樟木头镇医养结合模式探索[J].全科医学临床与教育, 2019, 17(2):156-157, 160.

20 侯玉梅,傅勘,高秋焯,等.医养结合型智慧居家养老服务平台设计[J].包装工程, 2020, 41(6):94-103.

21 Conn Nicholas J, Schwarz Karl Q, Borkholder David A. In-home cardiovascular monitoring system for heart failure: Comparative study[J]. JMIR Mhealth Uhealth, 2019, 7:e12419.

(收稿日期 2021-11-11)
(本文编辑 蔡华波)