

## 脑静脉窦血栓再通对临床预后的影响

宋金玲<sup>1</sup>, 赵建华<sup>1</sup>, 时雅辉<sup>1</sup>, 梁可可<sup>1</sup>, 陈晓阳<sup>2</sup>, 田伟贵<sup>3</sup>, 刘忠奎<sup>3</sup>

1. 河南省人民医院, 河南省郑州市 456000

2. 商丘市第一人民医院, 河南省商丘市 476000

3. 漯河医学高等专科学校, 河南省漯河市 462000

**摘要:** **目的** 探讨脑静脉窦血栓经抗凝治疗后的再通情况及再通对长期预后的影响。 **方法** 对 63 例首次诊断 CVST 患者进行抗凝治疗, 分别于出院时、出院后第 3 个月、第 6 个月和第 12 个月对患者进行 MRI 联合 MRV 复查, 根据 MRV 和 MRI 结果, 分为完全再通、部分再通和未通, 使用改良 Rankin 量表 (mRS) 对患者预后评分。根据 mRS 评分, 将患者分为完全恢复和不完全恢复组 (mRS = 0 分为完全恢复, mRS 1 ~ 6 分为不完全恢复); 预后良好组和预后不良组 (mRS ≤ 2 为预后良好, mRS > 2 为预后不良)。采用 Logistic 回归分析相关因素对长期预后的影响。 **结果** 出院时 (18 ± 4) d、出院后第 3 个月、第 6 个月和第 12 个月的再通率分别是 60%、73%、79% 和 81%。出院第 12 个月时, 完全再通 32 例 (51%), 部分再通 19 例 (30%); 39 例 (62%) 患者完全恢复, 24 例 (38%) 患者不完全恢复。单因素分析显示, 年龄 ≥ 40 岁、静脉窦未通是 CVST 不完全恢复的危险因素。多因素 Logistic 回归分析显示, 只有年龄 ≥ 40 岁 (OR = 5.995, 95% CI: 1.195 ~ 20.922; P = 0.023) 是 CVST 不完全恢复的独立危险因素。完全再通患者预后明显好于未通患者 (HR = 3.17, 95% CI: 1.8 ~ 10.43; P < 0.001)。年龄 ≥ 40 岁、男性、未通是 CVST 预后不良的危险因素, 多因素 Logistic 回归分析显示, 年龄 ≥ 40 岁 (OR = 6.675, 95% CI: 2.195 ~ 8.922; P = 0.035) 是预后不良的独立危险因素, 而未通不是预后不良的独立危险因素 (OR = 2.843, 95% CI: 0.87 ~ 13.472; P = 0.11)。 **结论** 脑静脉窦血栓形成闭塞静脉窦的再通呈时间依赖性, 完全再通患者预后好于未通患者。

**关键词:** 脑静脉窦血栓形成, 颅内; 再通; 预后

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2017.06.002

## Impact of recanalization of cerebral venous sinus thrombosis on clinical prognosis

SONG Jin-Ling, ZHAO Jian-Hua, SHI Ya-Hui, LIANG Ke-Ke, CHEN Xiao-Yan, TIAN Wei-Gui, LIU Zhong-Kui. Department of Neurology, Henan province People's Hospital, Zhengzhou 450000, China

Corresponding author: ZHAO Jian-Hua, E-mail: sjnk123@163.com

**Abstract: Objective** To investigate the recanalization of cerebral venous sinus thrombosis (CVST) after anticoagulant therapy and its impact on long-term prognosis. **Methods** A total of 63 patients newly diagnosed with CVST were treated with anticoagulant therapy. The patients were re-examined with magnetic resonance imaging (MRI) combined with magnetic resonance venography (MRV) at the time of discharge and in the 3th, 6th, and 12th months after discharge. According to the results of MRI and MRV, the outcome of CVST was divided into complete recanalization, partial recanalization, and failure. The modified Rankin Scale (mRS) was used to assess the prognosis of patients. According to the mRS score, the patients were divided into complete recovery group (mRS = 0) and incomplete recovery group (mRS = 1 ~ 6), as well as good prognosis group (mRS ≤ 2) and poor prognosis group (mRS > 2). Logistic regression analysis was used to determine the impact of related factors on long-term prognosis. **Results** The recanalization rates at the time of discharge (18 ± 4 days after anticoagulation) and in the 3th, 6th, and 12th months after discharge were 60%, 73%, 79%, and 81%, respectively. In the 12th month after discharge, 32 patients (51%) had complete recanalization, and 19 patients (30%) had incomplete recanalization; 39 patients (62%) recovered completely, and 24 patients (38%) recovered incompletely. Univariate

收稿日期: 2016-12-19; 修回日期: 2017-11-02

作者简介: 宋金玲 (1990-), 男, 硕士, 住院医师, 主要从事脑血管病的基础与临床研究。

通信作者: 赵建华 (1964-), 女, 博士, 主任医师, 主要从事脑血管病的基础与临床研究。E-mail: sjnk123@163.com。

analysis showed the age  $\geq 40$  years and non-recanalization were risk factors for incomplete recovery from CVST. Multivariate logistic regression analysis indicated that only age  $\geq 40$  years was the independent risk factor for incomplete recovery from CVST (odds ratio [OR] = 5.995, 95% confidence interval [CI]: 1.195 – 20.922;  $P = 0.023$ ). Patients with complete recanalization had better prognosis than those without recanalization (hazard ratio [HR] = 3.17, 95% CI: 1.8 – 10.43;  $P < 0.001$ ). Univariate analysis showed that age  $\geq 40$  years, male sex, and non-recanalization were risk factors for poor prognosis of CVST. Multivariate logistic regression analysis showed that only age  $\geq 40$  years was the independent risk factor for poor prognosis (OR = 6.675, 95% CI: 2.195 – 8.922;  $P = 0.035$ ), while non-recanalization was not (OR = 2.843, 95% CI: 0.87 – 13.472;  $P = 0.11$ ). **Conclusions** The recanalization of the occluded venous sinus caused by CVST is time-dependent, and patients with complete recanalization have better prognosis than those without recanalization.

**Key words:** cerebral venous sinus thrombosis; intracalvarium; recanalization; prognosis

脑静脉窦血栓形成(cerebral venous sinus thrombosis, CVST)是脑血管病的特殊类型,年发病率为 1.3/10 万<sup>[1]</sup>。近年来,随着影像学的发展和抗凝药物的应用,越来越多的 CVST 患者得到了早期的诊断和治疗,预后明显改善。目前对 CVST 的研究多见于该病病因、临床表现、影像学及治疗方面,而对于脑静脉窦的再通及再通对预后影响的研究,国内外报道较少。本研究利用 MRI 联合 MRV 评价 CVST 再通情况,并对入组患者进行 1 年随访,探讨 CVST 再通率及再通对预后的影响。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象

本研究为前瞻性研究,选择 2011 年 1 月至 2014 年 12 月期间在河南省人民医院神经内科住院的所有诊断 CVST 患者。纳入标准:①初次发病。②CVST 诊断标准:临床上表现为不明原因的头痛、视乳头水肿和颅内高压表现,经计算机断层扫描成像(computed tomography, CT)及计算机断层扫描静脉成像(computed tomography venography, CTV);磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)及磁共振静脉成像(magnetic resonance venography, CTV);数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)3 项检查中至少 1 项支持 CVST 诊断<sup>[2]</sup>。③所有患者知情并同意复查。排除标准:①有抗凝禁忌者;②单纯的皮质静脉血栓;③其它神经系统疾病;④随访过程中死亡或复发。

### 1.2 研究方法

所有患者急性期接受低分子肝素治疗 2 周,之后给予口服华法林治疗,治疗时间按照《中国颅内静脉系统血栓形成诊断和治疗指南》<sup>[2]</sup>。分别于出院时、出院后 3m  $\pm$  7d、6m  $\pm$  14d 和 12m  $\pm$  14d 复查头颅 MRI 平扫和 MRV,并使用改良 Rankin 量表(modified Rankin Scale, mRS)评分评价预后。

mRS 评分 0 分:完全没有症状;1 分:尽管有症状,但未见明显残障,能完成所有经常从事的职责和活动;2 分:有轻度残障,不能完成所有以前能从事的活动,但能处理个人事务而不需要帮助;3 分:中度残障,需要一些协助,但行走不需要协助;4 分:重度残障,离开他人协助不能行走,以及不能照顾自己的身体需要;5 分:严重残障,卧床不起、大小便失禁以及须持续护理和照顾。6 分:死亡。

根据 mRS 评分分为:完全恢复组(mRS = 0 分)和不完全恢复组(mRS 1 ~ 6 分)<sup>[3]</sup>以及预后良好组(mRS  $\leq 2$  分)和预后不良组(mRS  $> 2$  分)<sup>[4]</sup>。

本研究已经医院伦理委员会审查通过。

### 1.3 检查方法

采用 GE Signa HDxt 3.0T 超导型磁共振扫描机,正交头部线圈。扫描序列包括:T<sub>2</sub>WI 快速恢复快速自旋回波序列(FRFSE)TR4480 ms, TE117 ms;横轴位液体衰减反转恢复序列(FLAIR)T<sub>1</sub>WI, TR2371 ms, TE21.6 ms;矢状面 T<sub>1</sub>WI(FLAIR)TR1857 ms, TE23.7 ms;层厚 5.0 mm,层间距 1.5 mm,激励次数(NEX)2,视野 24 cm  $\times$  18 cm,矩阵 384  $\times$  256。MRV 采用 GE Signa HDxt 1.5T 核磁,2D-TOF 法。

### 1.4 再通评估

由 2 名对该研究不知情的影像科医师根据 MRI 联合 MRV 2D TOF 评估再通情况。未通:累及静脉窦未见显影;部分再通:累及静脉窦中,有一个狭窄  $< 50\%$ ;完全再通:所有累及静脉窦狭窄  $< 50\%$ <sup>[5,6]</sup>。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学处理。计数资料用频数和百分比表示;计量资料用均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。单因素分析应用  $\chi^2$  检验计算  $P$  值;多因素分析应用 Logistic 回归分析;等级资料应用非参数检验。以  $P < 0.05$  定义为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

2.1.1 临床资料 共纳入 CVST 患者 63 例,其中男 16 例(27%),女 47 例(72%),男女比率 1:2.9;平均年龄(32.08±12.65)岁;平均住院时间为(18±4)d。

2.1.2 起病形式 63 例患者中急性起病(≤2 d)6 例(10%);亚急性起病(2~30 d)50 例(79%);慢性起病(>30 d)7 例(11%)。

2.1.3 病因 有明确诱因 40 例,分别为发生于妊娠和产褥期 12 例(19%);口服避孕药 7 例(11%);血液系统疾病 5 例(8%);自身免疫性疾病 4 例(6%);肿瘤 4 例(6%);凝血系统疾病 4 例(6%);脱水 2 例(3%);感染 2 例(3%);无明确诱因者 23 例(36.5%)。

2.1.4 临床表现 头痛 46 例(73%);肢体无力 17 例(27%);视物模糊 10 例(16%);抽搐 16 例(25%);意识障碍 5 例(8%);失语 2 例(3%);发热 2 例(3%)。

2.1.5 影像结果 侧窦 50 例(79%)、上矢状窦 33 例(52%)、直窦 19 例(30%);单发静脉窦 9 例(14%);多发静脉窦 54 例(86%)。脑出血或缺血 25 例(40%),静脉性脑梗死 25 例(40%),合并出血 23 例(37%)。

2.2 随访及再通情况

2.2.1 各随访时期神经功能评分 12 个月后,62% 的患者无任何症状;84% 的患者预后良好(mRS≤2)。12 个月时随访症状:无症状 39 例(62%)、头痛 7 例(11%)、头晕 3 例(5%)、视物不清 4 例(6%)、肢体无力 6 例(10%)、抽搐 4 例(6%)。见表 1。

表 1 各随访时期神经功能评分 [n(%)]

mRS	出院时	3 个月	6 个月	12 个月
0	23(37)	30(48)	35(56)	39(62)
1	11(17)	14(22)	12(19)	10(16)
2	12(19)	7(11)	5(8)	4(6)
3-6	17(27)	12(19)	11(17)	10(16)

2.2.2 各随访时期静脉窦再通情况 出院时、出院后 3 个月、6 个月和 12 个月的再通率分别是 60%、73%、79% 和 81%。12 个月时 32 例(51%)完全再通,19 例(30%)患者部分再通,12 例(19%)患者未通。见表 2。

表 2 各随访时期静脉窦再通情况 [n(%)]

静脉窦	出院时	3 个月	6 个月	12 个月
完全再通	25(40)	29(46)	31(49)	32(51)
部分再通	13(21)	17(27)	19(30)	19(30)
未通	25(40)	17(27)	13(21)	12(19)

2.2.3 再通对 CVST 长期预后的影响 单因素分析结果显示,年龄≥40 岁和未通是不完全恢复(mRS:1-6)的危险因素(表 3)。多因素 Logistic 回归分析显示,年龄≥40 岁(OR=5.995,95%CI:1.195~20.922;P=0.023)是不完全恢复的独立危险因素,而未通不是不完全恢复的独立危险因素(OR=2.363,95%CI:0.854~6.537;P=0.098);完全再通患者预后好于未通患者(HR=3.17,95%CI:1.8~10.43;P<0.001)(表 4)。比较患者预后良好及预后不良的相关因素时发现,年龄≥40 岁、男性和未通是预后不良(mRS>2)的危险因素(表 5)。多因素 Logistic 回归分析显示,年龄≥40 岁(OR=6.675,95%CI:2.195~8.922;P=0.035)是预后不良的独立危险因素,而未通不是预后不良的独立危险因素(OR=2.843,95%CI:0.87~13.472;P=0.11)(表 6)。

表 3 临床特点及再通对 CVST 预后(完全恢复与不完全恢复)的影响 [n(%)]

变量	mRS: 0 分 (n=39)	mRS: 1~6 分 (n=24)	χ <sup>2</sup>	P
年龄≥40 岁	11(28)	15(63)	7.209	0.007
男性	11(28)	5(21)	0.426	0.514
起病形式				
急性	4(10)	2(8)	0.842	0.359
亚急性	32(82)	18(75)		
慢性	3(8)	4(17)		
临床表现				
头痛	27(69)	19(79)	0.776	0.378
抽搐	7(18)	9(38)	3.00	0.083
局部神经缺损	14(36)	5(21)	1.601	0.206
血栓部位				
上矢状窦	21(54)	12(50)	0.088	0.767
直窦	11(28)	8(33)	0.185	0.667
侧窦	31(79)	20(83)	0.143	0.706
单个静脉窦	7(18)	2(8)	0.474	0.491
多个静脉窦	32(82)	22(92)		
脑组织损伤				
正常	23(59)	15(63)	0.077	0.781
出血或缺血	16(41)	9(38)		
再通情况				
完全再通	22(56)	10(42)		
部分再通	12(31)	7(29)	4.856	0.028
未通	5(13)	7(29)		

表 4 CVST 预后(完全恢复与不完全恢复)的多因素 Logistic 回归分析

变量	回归系数	OR 值	95% CI	P 值
年龄≥40 岁	-1.843	5.995	1.195 ~ 20.922	0.023
未通	-2.034	2.363	0.854 ~ 6.537	0.089

表 5 临床特点及再通对 CVST 预后(预后良好与预后不良)的影响 [n( % )]

变量	mRS≤2 分 (n = 53)	mRS > 2 分 (n = 10)	χ <sup>2</sup>	P
年龄≥40 岁	13(25)	6(60)	5.364	0.021
男性	15(28)	7(70)	4.732	0.030
起病形式				
急性	8(15)	2(20)	0.243	
亚急性	37(70)	6(60)		0.886
慢性	10(19)	2(20)		
临床表现				
头痛	40(75)	6(60)	0.388	0.534
抽搐	13(25)	3(30)	3.403	0.065
局部神经缺损	17(32)	2(20)	0.15	0.698
血栓部位				
上矢状窦	25(47)	8(80)	2.438	0.118
直窦	13(25)	6(60)	3.482	0.062
侧窦	43(81)	8(80)	0.925	0.336
单个静脉窦	7(13)	2(20)	0.005	0.944
多个静脉窦	47(89)	7(70)	1.111	0.291
脑组织损伤				
正常	31(58)	7(70)	0.109	0.741
出血或缺血	22(42)	3(30)		
再通情况				
完全再通	30(57)	2(20)		
部分再通	16(30)	3(30)	8.068	0.018
未通	7(13)	5(50)		

表 6 CVST 预后(预后良好与预后不良)的多因素 Logistic 回归分析

变量	回归系数	OR 值	95% CI	P 值
年龄≥40 岁	-1.683	6.675	2.195 ~ 8.922	0.035
男性	-2.562	3.144	1.437 ~ 10.873	0.19
未通	-2.264	2.843	0.87 ~ 13.472	0.11

3 讨论

CVST 是由多种病因引起的颅内静脉系统血栓形成,静脉回流受阻,导致颅内高压形成的特殊类型的脑血管病,临床主要表现为颅内高压症状、局灶神经系统症状及脑病症状,抗凝治疗是目前多版指南推荐的 CVST 的一线治疗<sup>[2,7]</sup>,可明显改善患者预后。

我们的研究发现,CVST 在早期内即有较高的再通率。出院时 60% 的患者完全或部分再通,3 个月和 6 个月的完全再通率分别是 46% 和 49%,部

分再通率分别是 27% 和 30%,只有 19% 的患者至随访结束时未观察到再通情况。国外研究结果显示 3 ~ 6 个月的完全再通率为 51% ~ 57%,部分再通率为 19% ~ 45%<sup>[3,5,6]</sup>;国内研究<sup>[8]</sup>结果显示,1 个月和 3 个月的再通率为 65.1% 和 81.4%。我们的研究结果和国内外研究结果一致。我们还发现,短期内闭塞静脉窦部分再通患者其完全再通可能性更大。综合这些结果表明,CVST 一旦确诊,积极抗凝治疗有利于静脉窦再通且再通过程呈时间依赖性。

关于再通对预后的影响,国内外研究较少,Arauz 等<sup>[9]</sup>回顾性分析了 102 例 CVST 患者的影像学资料及预后情况,研究发现完全再通与部分再通患者在遗留头痛和抽搐等症状方面无显著性差异,但是完全再通患者预后明显好于未通患者。Putaa-la 等<sup>[3]</sup>研究也发现,再通不是影响预后的独立危险因素,但是在预后出现头痛的患者中,完全再通或部分再通患者头痛比率明显小于未再通患者。Gazioglu 等<sup>[10]</sup>通过研究 50 例 CVST 患者再通对预后的影响也发现,完全或部分再通不是预后不良的独立危险因素。

关于再通对预后的影响,国内研究仅见于个案报道。刘永晟等<sup>[11]</sup>对 5 例 CVST 患者溶栓术后 5 ~ 12 个月进行了影像学随访,发现闭塞的静脉窦部分再通,虽没有达到完全再通,所有的患者均达到临床治愈,说明未通不是预后不良的危险因素。我们通过对 63 例 CVST 患者的预后进行研究后发现,再通不是患者完全恢复及预后不良的独立危险因素,但是,完全再通患者预后明显好于未通患者,我们的研究结果与国外研究结果一致。完全再通患者预后好于未再通患者,可能与未通患者侧枝循环代偿不充分有关,而良好的侧枝循环可明显改善患者预后<sup>[12]</sup>。

国外学者研究发现<sup>[13]</sup>,年龄≥37 岁、男性、昏迷、中枢神经系统感染、肿瘤、脑出血和精神紊乱是 CVST 预后不良的独立危险因素。国内研究发现<sup>[14]</sup>,意识障碍、肌力下降和眼征是 CVST 预后不良的独立危险因素。我们的研究发现,年龄≥40 岁是 CVST 预后不良的独立危险因素。国内外多因素预后分析结果差异较大,可能与样本差异有关,本组患者中男女比率 1:2.9,男性患者比例明显低于同类研究,且年轻患者居多[平均年龄(32.08 ± 12.65)岁]。而其他研究显示,男性和年

龄是 CVST 预后不良的独立预测因素<sup>[14]</sup>。

本研究存在一定的局限性:①单中心数据,代表性欠佳;②研究的样本量偏小;③缺少相应的实验室检查或基因检测。因此,需要在多中心、大样本量的研究中进一步前瞻性地验证上述结论。

CVST 抗凝治疗后多数患者闭塞静脉窦可完全或部分再通,完全再通患者预后好于未通患者。

### 参 考 文 献

- [1] Bushnell C, Saposnik G. Evaluation and management of cerebral venous thrombosis [J]. Continuum (Minneapolis), 2014, 20: 335-351.
- [2] 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.
- [3] Putaala J, Hiltunen S, Salonen O, et al. Recanalization and its correlation to outcome after cerebral venous thrombosis [J]. J Neurol Sci, 2010, 292: 11-15.
- [4] Sassi SB, Touati N, Baccouche H, et al. Cerebral Venous Thrombosis: A Tunisian Monocenter Study on 160 Patients [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2016, 23(8): 1005-1009.
- [5] Strupp M, Covi M, Seelos K, et al. Cerebral venous thrombosis: correlation between recanalization and clinical outcome: a long-term follow-up of 40 patients [J]. J Neurol, 2002, 249: 1123-1124.
- [6] Stolz E, Trittmacher S, Rahimi A, et al. Influence of recanalization on outcome in dural sinus thrombosis: a prospective study [J]. Stroke, 2004, 35: 544-547.
- [7] Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. Stroke, 2011, 42: 1158-1192.
- [8] 杨慧,钟水生,王展航,等. 颅内静脉窦血栓形成临床及影像学随访 [J]. 广东医学, 2016, 37(11): 1662-1664.
- [9] Arauz A, Vargas-Gonzalez JC, Arguelles-Morales N, et al. Time to recanalisation in patients with cerebral venous thrombosis under anticoagulation therapy [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2016, 87(3): 247-251.
- [10] Gazioglu S, Eyuboglu I, Yildirim A, et al. Cerebral venous sinus Thrombosis: Clinical Features, Long-Term outcome and recanalization [J]. J Clin Neurosci, 2017, 45: 248-251.
- [11] 刘永晟,王峰,李克,等. 脑静脉窦血栓的局部溶栓治疗及随访分析 [J]. 中华脑血管病杂志(电子版), 2010, 4(5): 18-20.
- [12] 陈英,许宏伟,张乐,等. 颅内出血后脑静脉窦血栓形成的临床分析:附 2 例报告及文献复习 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2010, 37(2): 120-123.
- [13] Ferro JM, Canhao P, Stare J, et al. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT) [J]. Stroke, 2004, 35: 664-670.
- [14] 彭圣威,李子孝,宋田,等. 脑静脉窦血栓的预后影响因素分析-155 例病例回顾性研究 [J]. 中国卒中杂志, 2015, 10(7): 563-567.