



·论著·

颅内静脉窦血栓形成血管内治疗的疗效及获益分析

任博文, 刘亚玲, 高琳, 刘月, 牛彤阳, 赵文艳

河北医科大学第二医院, 河北 石家庄 050000

摘要:目的 该研究旨在评估血管内治疗与传统抗凝治疗颅内静脉窦血栓形成(CVST)的临床效果及患者的获益情况,为临床工作提供参考依据,达到规范诊疗的目的。**方法** 回顾性收集2017年1月至2020年9月该院收治的CVST患者,对其进行出院后3个月至46个月的电话随访,最终纳入115例CVST患者,75例在抗凝治疗的基础上接受了血管内治疗,另40例仅接受单纯抗凝治疗。分析不同治疗方法的临床治疗效果与患者获益情况。**结果** 两组治疗均可以明显改善患者预后情况,差异有统计学意义($P < 0.001$)。接受血管内治疗预后良好($mRS=0-2$ 分)的患者(96.0%)多于接受单纯抗凝治疗的患者(87.5%),但差异无统计学意义($P > 0.05$);接受血管内治疗完全恢复($mRS=0$ 分)的患者(78.7%)与抗凝治疗完全恢复的患者(77.5%)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。将一般临床资料中有统计学意义的指标及已被证实影响预后的因素作为协变量进行调整,仍未发现不同的治疗方法与预后良好($mRS=0-2$ 分)、完全恢复($mRS=0$)有关, P 均 >0.05 。血管内治疗住院中位费用44 616.83元,单纯抗凝治疗住院中位费用19 328.02元,差异有统计学意义($P < 0.001$)。血管内联合治疗住院中位时间16 d,抗凝治疗住院中位时间15 d,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 血管内治疗与抗凝治疗均能显著改善患者的预后,但两者差异无统计学意义。血管内治疗住院费用高于单纯抗凝治疗。血管内治疗与单纯抗凝治疗相比,没有减少住院时间。 [国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(6): 516-520.]

关键词:颅内静脉窦血栓形成;血管内治疗;抗凝治疗;患者获益

中图分类号:R743.32

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2021.06.004

Efficacy and benefit of endovascular treatment of cerebral venous sinus thrombosis

REN Bo-Wen, LIU Ya-Ling, GAO Lin, LIU Yue, NIU Tong-Yang, ZHAO Wen-Yan

Department of Neurology, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050000, China

Corresponding author: LIU Ya-Ling, Email: lyldoctor@163.com

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of endovascular therapy versus conventional anticoagulation therapy in the treatment of cerebral venous sinus thrombosis (CVST) and the benefits of patients, and to provide a reference for clinical work and achieve the goal of standardized diagnosis and treatment. **Methods** A retrospective analysis was performed for the patients with CVST who were admitted to our hospital from January 2017 to September 2020, and the patients were followed up by telephone for 3-46 months after discharge. Finally 115 patients with CVST were included in analysis, among whom 75 patients received endovascular therapy in addition to anticoagulation therapy and 40 patients received anticoagulation therapy alone. The two therapies were compared in terms of clinical efficacy and patient benefits. **Results** Both therapies significantly improved the prognosis of patients ($P < 0.001$). The patients receiving endovascular therapy in addition to anticoagulation therapy had a higher proportion of patients with good prognosis ($mRS=0-2$) than those receiving anticoagulation therapy alone (96.0% vs 87.5%, $P > 0.05$), and there was no significant difference in the proportion of patients with complete recovery ($mRS=0$) between the patients receiving endovascular therapy in addition to anticoagulation therapy and those receiving anticoagulation therapy alone (78.7% vs 77.5%, $P > 0.05$). The indices with statistical difference in general clinical data and the factors that had been confirmed to affect prognosis were adjusted as covariates, and it did not find

收稿日期:2021-04-11;修回日期:2021-10-13

作者简介:任博文(1993—),女,住院医师,硕士,主要从事神经系统变性疾病及脑血管病的研究。

通信作者:刘亚玲(1963—),女,主任医师教授硕士研究生导师,主要从事神经系统变性疾病及脑血管病的研究。Email:lyldoctor@163.com。

that different therapies were associated with good prognosis (mRS=0~2) or complete recovery (mRS=0) ($P>0.05$). There was a significant difference in median hospital costs between endovascular therapy+anticoagulation therapy and anticoagulation therapy alone (44 616.83 yuan vs 19 328.02 yuan, $P<0.001$), while there was no significant difference in median length of hospital stay between endovascular therapy+anticoagulation therapy and anticoagulation therapy alone (16 days vs 15 days, $P>0.05$). **Conclusions** Both endovascular therapy and anticoagulation therapy can significantly improve the prognosis of patients, but there is no significant difference between them. Endovascular therapy has higher hospital costs than anticoagulation therapy alone, and compared with anticoagulation alone, endovascular therapy does not reduce the length of hospital stay. [Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2021, 48(6): 516-520.]

Keywords: cerebral venous sinus thrombosis; endovascular therapy; anticoagulation therapy; patient benefit

颅内静脉窦血栓形成(cerebral venous sinus thrombosis, CVST)是一种罕见的脑血管病,仅占所有卒中的0.5%~1%^[1]。不同于动脉性卒中的抗血小板治疗,CVST主要以抗凝治疗为主。随着血管内治疗成为血管病治疗的热点,尽管各种指南推荐抗凝治疗为CVST的一线治疗方法^[2],但机械性碎栓、取栓、静脉窦置管溶栓、支架置入、球囊扩张等介入治疗在临床中广泛、频繁应用。理论上血管内治疗可实现直接再通,但由于该疾病的相对罕见性,尚没有大样本统计数据显示在急性期血管内治疗比传统的抗凝治疗获益更大,与单纯抗凝相比,血管内治疗是否能改善临床结局尚不清楚,同时会造成患者相对沉重的经济负担。因此,本文将探究接受血管内联合治疗与单纯抗凝治疗患者的临床效果及患者的获益情况,以规范诊疗。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性收集2017年1月至2020年9月在河北医科大学第二医院神经内科住院的经临床和影像学确诊CVST患者133例。在患者出院后对其进行3~46个月的电话随访,随访中位时间为23个月,随访终点包括死亡及复发;记录患者的mRS评分;其间失访18人,最终纳入115例CVST患者。75例在常规抗凝治疗的基础上进行了血管内治疗,其中包括静脉窦置管溶栓、机械取栓、碎栓+导管抽栓、球囊扩张术及支架置入术;另40例仅接受单纯抗凝治疗。

纳入标准:①符合中国颅内静脉血栓形成诊断和治疗指南2019诊断标准^[2],临床表现为颅内高压、局灶性脑损害、痫性发作,且均通过磁共振脑静脉窦血管成像(MRV)、增强磁共振静脉造影(CE-MRV)、数字减影血管造影(DSA)确诊为CVST。②患者资料完整。

排除标准:①颅脑CT或MRI考虑可疑CVST,但未行MRV、CE-MRV或DSA确诊的患者。②临床资料不完整。

1.2 研究方法

收集所有患者的病例资料,包括年龄、性别、起病方式、发病到诊断时间、危险因素、临床表现、入院mRS评分、影像学结果、治疗方式、住院时间、住院花费及预后。

影像学结果由经验丰富的专业神经放射科医生确认。

1.3 预后评估标准

采用改良Rankin量表(Modified Rankin Scale, mRS)评价预后。mRS=0定义为完全恢复;mRS=1~2分定义为预后良好;mRS评分3~6定义为预后不良。

1.4 治疗方法

1.4.1 单纯抗凝治疗 所有患者在确诊后均接受治疗剂量的低分子肝素(4 100~6 150 IU,每日2次)皮下注射抗凝治疗。

1.4.2 联合血管内治疗 在单纯抗凝治疗时,若患者存在:①意识障碍、严重的颅内出血。②单纯抗凝药物治疗效果不佳、症状无明显改善、持续性神经功能恶化。则与患者及家属沟通进行血管内治疗,血管内治疗包括静脉窦置管溶栓、机械性取栓、碎栓结合中间导管抽栓、球囊扩张术及支架置入术。所有接受血管内治疗的患者进行以下至少一种或多种方式联合治疗。①机械性碎栓、取栓+中间导管抽栓:局麻下采用改良Seldinger技术经右侧股动脉穿刺术,行常规DSA检查。再经右侧股静脉置入6F导管鞘,微导丝及泥鳅导丝在微导管辅助下于血栓处直接机械性切割血栓,负压行中间导管内抽栓。②静脉窦置管溶栓:基本操作同前,置入5~6 F导管鞘,微导管留置在血栓远端,缓慢推注肝素3 000 u,保留微导管留置溶栓,尿激酶1万~3万 u/h微导管内持续泵点,术后监测凝血功能,调整尿激酶用量,48 h后复查血栓溶解情况,若静脉窦回流通畅则撤出各级导管停止溶栓,若再通效果不佳则继续留置溶栓,48 h后复查。③静脉窦球囊扩张术:若患者静脉窦血栓溶解仍不明显,行球囊扩张术。穿刺操作同前,沿微导丝置入球囊系统(3~5 mm×20~30 mm),行病变部位加压扩张,机械性碎裂血栓解除静脉窦狭窄后根据静脉窦再通情况决定是否继续留置微导管溶栓。④静脉窦支架置入术:若患者静脉窦存在局限性狭窄,溶栓及球囊扩张术效果欠佳,可采用支架置入术。基本操作同前,沿微导丝置入自膨支架(8 mm×40 mm),准确定位后释放支架,再次造影观察血流情况决定是否继续留置微导管溶栓,术后严格抗血小板聚集治疗。

1.4.3 其他治疗 患者病情相对稳定后叠加华法林口

服,用药期间监测国际标准化比值(international normalized ratio, INR)。使INR维持在2.00~3.00,至少重叠5 d,停止使用低分子肝素后,继续口服华法林,出院后继续口服并复查。

1.4.4 对症支持治疗 治疗CVST的同时给予脱水降压、降低血同型半胱氨酸水平、抗感染、抗癫痫等对症支持治疗。

1.5 统计学方法

采用SPSS 23.0软件包进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以均值 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用两独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料以中位数及四分位数间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,两组间采用

Mann-Whitney U 检验。计数资料以率和百分比 $[n(\%)]$ 表示,两组间采用 χ^2 、连续性校正 χ^2 或Fisher确切概率法。采用二元Logistic回归分析研究两种治疗方法对预后的影响,对于一般临床资料比较有统计学意义的指标及可能影响预后的指标纳入作为协变量计算调整后的OR值。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

联合治疗组中性别、合并中枢系统感染者、合并恶性肿瘤者、合并血液系统疾病者、累及下矢状窦者、出现非出血性静脉梗死者与单纯抗凝组比较,差异有统计学意义(P 值均 <0.05)。见表1。

表1 两组后患者基线资料比较

	联合治疗组($n=75$)	单纯抗凝组($n=40$)	$t/\chi^2/z$ 值	P 值
年龄/岁; $(\bar{x}\pm s)$	35.67 \pm 11.45	37.73 \pm 14.67	0.831	0.408
性别			9.424	0.002
男 $[n(\%)]$	37(49.3)	8(20.0)		
女 $[n(\%)]$	38(50.7)	32(80)		
发病到诊断时间/d; $[M(P_{25}, P_{75})]$	10.5(5, 22.5)	12(6, 35)	0.822	0.411
危险因素				
女性相关 $[n(\%)]$	14(18.9)	8(19.5)	0.030	0.863
合并中枢系统感染 $[n(\%)]$	1(1.3)	9(22.5)	12.176	0.000
合并恶性肿瘤 $[n(\%)]$	0(0)	4(10)	5.077	0.024
合并免疫系统疾病 $[n(\%)]$	4(5.3)	1(2.5)	0.053	0.818
合并血液系统异常 $[n(\%)]$	10(13.3)	13(32.5)	5.990	0.014
不明原因 $[n(\%)]$	25(33.3)	4(10)	7.531	0.006
高同型半胱氨酸血症 $[n(\%)]$	21(28)	9(22.5)	0.409	0.522
累及部位				
横窦 $[n(\%)]$	60(80)	32(80)	0.000	1.000
乙状窦 $[n(\%)]$	50(66.7)	20(50)	3.042	0.081
上矢状窦 $[n(\%)]$	40(53.3)	14(35)	3.520	0.061
下矢状窦 $[n(\%)]$	1(1.3)	10(25)	14.266	0.000
直窦 $[n(\%)]$	7(9.3)	8(20)	2.617	0.106
≥ 2 个窦 $[n(\%)]$	58(77.3)	33(82.5)	0.422	0.516
头痛 $[n(\%)]$	62(82.7)	35(87.5)	0.462	0.497
视物模糊 $[n(\%)]$	18(24)	8(20)	0.239	0.625
癫痫发作 $[n(\%)]$	14(18.7)	10(25)	0.634	0.426
意识障碍 $[n(\%)]$	2(2.7)	4(10)	1.548	0.213
局灶性神经功能缺损症状 $[n(\%)]$	10(13.4)	6(15)	0.061	0.806
出血性静脉梗死 $[n(\%)]$	6(8)	3(7.5)	0.000	1.000
非出血性静脉梗死 $[n(\%)]$	3(4)	7(17.5)	4.409	0.036
脑实质出血 $[n(\%)]$	4(5.3)	0(0)	0.907	0.341
蛛网膜下腔出血 $[n(\%)]$	6(8)	1(2.5)	0.586	0.444
住院时间/d; $[M(P_{25}, P_{75})]$	16(13, 19)	15(11, 19.5)	0.919	0.358
住院花费/元; $[M(P_{25}, P_{75})]$	44 616.83(31 192.45, 71 089.85)	19 328.02(15 372.09, 29 987.59)	0.599	0.000
新发出血 $[n(\%)]$	0(0)	2(5)		0.119

2.2 两组患者临床效果比较

接受血管内治疗的患者中30.7%(23/75)在住院期间达到完全再通;66.7%(50/75)部分再通,2.6%(2/75)因血

栓慢性机化不通。

2.3 两组患者mRS评分比较

联合治疗组入院中位mRS评分为2分,随访时中位

mRS评分为0分;单纯抗凝组入院mRS评分为2分,随访mRS评分为0分。两组入院mRS评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组组内治疗前后比较,差异有统计学意义($P<0.001$)。随访时两组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

2.4 两组患者预后比较

联合治疗组随访时完全无症状者59例(78.6%);预后良好者13例(17.4%);预后不良者3例(4%)。单纯抗凝组随访时完全无症状者31例(77.5%);预后良好者4例

表2 两组mRS评分比较 $M(P_{25}, P_{75})$

组别	例数	入院	随访	Z值	P值
联合治疗组	75	2(1, 2)	0(0, 0)	-6.566	<0.001
单纯抗凝组	40	2(1, 3)	0(0, 1)	-3.800	<0.001
Z值		-0.983	-0.862		
P值		0.326	0.389		

(10%);预后不良者5例(12.5%)。见图1。

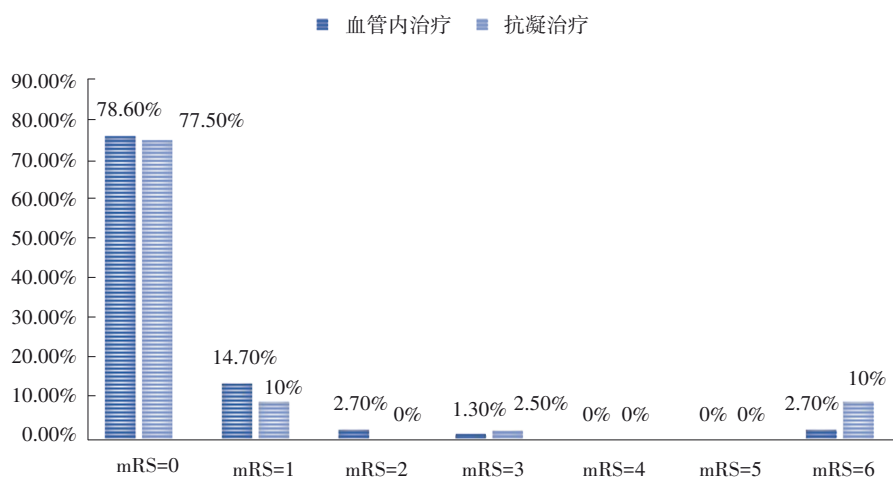


图1 随访时接受不同治疗方法患者的预后情况

2.5 两组患者住院时间和住院费用比较

联合治疗组患者住院中位时间为16 d,多于单纯抗凝组中位时间(15 d),差异无统计学意义($P>0.05$)。联合治疗组患者住院期间中位费用为44 616.83元,单纯抗凝组患者中位费用为19 328.02元,差异有统计学意义($P<0.001$)。

2.6 不同治疗方法与预后的关系

以完全恢复和预后良好分别作为因变量,接受血管

内治疗的患者多于接受单纯抗凝治疗的患者,差异无统计学意义($P>0.05$)。将一般临床资料中有统计学意义的指标(包括性别、累及下矢状窦、非出血性静脉性梗死、中枢神经系统感染、恶性肿瘤、原因不明及血液系统异常)以及已被证实影响预后的因素(包括年龄、颅内出血性病变、意识障碍)等作为混杂因素进行调整,两组间在预后良好、完全恢复中差异仍无统计学意义($P>0.05$)。

表4 不同治疗方法与预后的关系

变量	联合治疗(n=75)	单纯抗凝治疗(n=40)	单因素分析		多因素分析	
			OR(95% CI)	P值	OR (95% CI)	P值
预后良好	17.4%	10%	3.429(0.775~15.171)	0.104	3.233(0.310~33.712)	0.327
完全恢复	78.7%	77.5%	1.071(0.424~2.700)	0.885	0.814(0.187~3.537)	0.784

3 讨论

抗凝治疗目前是CVST患者急性期的一线治疗方法,可有效溶解血栓^[3-4],本研究发现,抗凝治疗及血管内联合治疗在急性期均能有效改善患者的预后,在我们的研究中接受血管内治疗的患者进行静脉窦内置管溶栓采用的是小剂量尿激酶1万~3万 u/h泵点,均未出现出血等并发症,由此我们可得出结论血管内治疗是安全有效的。单纯抗凝治疗的患者中有2例(5.0%)出现出血,其中1例

合并真性红细胞增多症,考虑可能与血液系统异常有关。

在本研究里,血管内联合治疗组预后良好多于单纯抗凝治疗组,达到完全恢复的患者也多于接受单纯抗凝治疗的患者,但差异无统计学意义。单因素分析显示性别、累及下矢状窦、非出血性静脉性梗死、中枢系统感染、恶性肿瘤、原因不明及血液系统异常均在不同治疗方法中有差异。年龄、意识障碍、颅内出血、脑梗死、中枢系统感染及癌症均在以往研究中已被证实为影响预后的因

素^[4-7],故我们调整了两组基线水平存在差异及已被证实可能影响预后的混杂因素后,发现结果差异仍然无统计学意义。

血管内治疗的理论优势是实现更快的再通,以缩短患者的住院时间,但在本研究中,血管内联合治疗患者住院期间花费远远大于单纯抗凝治疗患者,且并不能有效缩短住院时间。我们对接受血管内治疗的患者的再通情况进行了分析,在住院期间接受血管内治疗的患者仅有30.7%完全再通,但由于回顾性研究限制,缺乏抗凝治疗组治疗后的血管再通情况的影像学检查,无法与血管内联合治疗组进行比较。有研究发现,血管再通情况会随着时间的推移而慢慢恢复,直到第11个月^[8-9]。故两种治疗方法在出院后长期的再通情况还需要进一步的探究。

目前,在临床实践中,对于CVST治疗尚不规范。分析原因如下:既往2015年中国颅内静脉系统血栓形成诊断和治疗指南认为DSA是确诊CVST的主要手段或金标准,因此在诊断时过于依赖DSA检查,从而部分造成行血管内治疗的患者也相对较多;随着临床观察发现DSA检查的有创性及对单纯皮质静脉血栓形成的诊断不具优势^[10]。因此,2019年最新指南提出一般在MRV或CTV结果不能明确诊断或决定同时施行血管内介入治疗时,可行该项检查^[2]。希望在新版指南^[1-2]的指导下,临床医生通过MRV等手段而非依赖DSA来诊断CVST,从而减少血管内治疗的频次;其次加强对基层医师的认识水平,合理引导患者选择合适的治疗手段。

综上,抗凝治疗与血管内综合治疗均为CVST的有效治疗方法,可以有效降低致残率和死亡率,尽管近年来血管内治疗技术不断发展,但综合考虑患者的住院时间、花费以及预后情况,抗凝治疗仍为一线治疗方法。

参 考 文 献

[1] FAN YH, YU J, CHEN HB, et al. Chinese Stroke Association

guidelines for clinical management of cerebrovascular disorders: executive summary and 2019 update of clinical management of cerebral venous sinus thrombosis[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2020, 5 (2): 152-158.

[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. 中国颅内静脉血栓形成诊断和治疗指南2019[J]. *中华神经科杂志*, 2020, 53(9): 648-663.

[3] PAN SY, TSAI TH, CHEN WH, et al. An acute cerebral venous sinus thrombosis: successful treatment by combining mechanical thrombolysis with continuous urokinase infusion[J]. *Clin Neuro-radiol*, 2015, 25(3): 305-308.

[4] FERRO JM, AGUIAR DE SOUSAD. Cerebral venous thrombosis: an update[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2019, 19(10): 74.

[5] FERRO JM, CANHÃO P, STAM 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(3): 664-670.

[6] KRISTOFFERSEN ES, HARPER CE, VETVIK KG, et al. Incidence and mortality of cerebral venous thrombosis in a norwegian population[J]. *Stroke*, 2020, 51(10): 3023-3029.

[7] PAN LQ, DING JY, YA JY, et al. Risk factors and predictors of outcomes in 243 Chinese patients with cerebral venous sinus thrombosis: a retrospective analysis[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2019, 183: 105384.

[8] ARAUZ A, VARGAS-GONZÁLEZ JC, ARGUELLES-MOALES 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.

[9] 宋金玲,赵建华,时雅辉,等. 脑静脉窦血栓再通对临床预后的影响[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2017, 44(6): 572-576.

[10] 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.

责任编辑:龚学民