

中国脑静脉系血栓 形成指导规范

国家卫生计生委脑卒中防治工程委员会

2016年6月

中国脑静脉系 血栓形成指导规范

组长： 范一木

成员： 李宝民 王拥军 王大明
 缪中荣 吉训明 刘丽萍
 莫大鹏 贾 强

国家卫生计生委脑卒中防治工程委员会

国家卫生计生委脑卒中防治工程委员会

脑卒中防治系列指导规范编审委员会

主任委员：王陇德

委 员：按笔划顺序

于生元	马长生	王文志	王永炎	王伊龙
王拥军	王茂斌	王金环	牛小媛	毛 颖
冯晓源	母义明	吉训明	华 扬	刘 鸣
刘建民	刘新峰	许予明	孙立忠	孙宁玲
纪立农	杜怡峰	李 玲	李天晓	李秀华
李坤成	李坤成	杨 莘	杨 弋	杨文英
励建安	佟小光	余 波	宋 彬	张 运
张 素	张 通	张 澍	张允岭	张世明
张苏明	张伯礼	张建宁	张鸿祺	张微微
陈 方	陈 忠	陈生弟	武 剑	苑 纯
范一木	罗柏宁	金征宇	周良辅	周定标
单春雷	赵 冬	赵 钢	赵继宗	胡大一
胡盛寿	姜卫剑	贾建平	徐 克	徐如祥
凌 锋	高 颖	高润霖	高培毅	高培毅
郭晓蕙	黄 燕	黄东锋	崔丽英	彭 斌
葛均波	董 强	韩雅玲	程敬亮	焦力群
曾进胜	游 潮	谢 鹏	蒲传强	蔡定芳
缪中荣	樊东升	霍 勇		

颅内静脉和静脉窦血栓形成 (cerebral venous and sinus thrombosis, CVST) 最初于1825年由Ribes描述, 当时及以后相当一段时间文献报道多为尸检结果^[1,2]。对其治疗也仅局限于降颅压、抗癫痫等对症治疗, 轻型病例有效, 重症患者病死率高。1942年, Lyons描述系统性抗凝治疗CVST, 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及股静脉进行静脉窦接触性溶栓, 从而丰富了CVST的治疗手段^[3, 4]。

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^[5-8]。其不仅能减少患者的病死率和致残率, 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^[9,10]。大量文献报道, 接受溶栓治疗的患者血管再通率较高, 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, 但颅内压仍然较高者, 则应考虑溶栓治疗^[11-15]。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^[9,10]。

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^[1,2], 具有较高的病残率和病死率; 同时由于其发病原因尚未有明确的认识, 现有临床治疗手段及评价方法缺乏统一的标准^[16-20]。基于此现状, 本专家组联合制定CVST治疗的共识, 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 流行病学特征及病因

CVST约占所有卒中中的0.5%~1%^[21]，多见于孕妇、服用口服避孕药的女性以及<45岁的年轻人群。在正常人群中，CVST的年发病率在新生儿和儿童为7/1000000，成人约为2~5/1000000^[4, 22, 23]。其中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%为孕妇或产褥期女性，其他诱因包括感染（12%）、癌症（7%）及血液系统疾病（12%）。

常见的病因为，①遗传性高凝状态^[24, 25]：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^[26, 27]：怀孕、产褥期、高半胱氨酸血症、抗磷脂抗体、肾病综合症等。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炎性反应和自身免疫性疾病：系统性红斑狼疮、韦格纳肉芽肿、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^[28, 29]。

2 病理学及病理生理学改变

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^[30]。

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病性发作;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

4.1.1 实验室检查:血常规、凝血指标、D-二聚体及抗体、炎症反应指标检查^[2]。

4.1.2 腰椎穿刺检查:压力常增高, $>300\text{cmH}_2\text{O}$ 患者的临床症状常较重。

4.2 影像学检查^[31, 32]

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^[33, 34]。

4.2.2 MRI^[34-36]: 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（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（CTV）：CT静脉造影可以提供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能快速和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、侧枝静脉开放和引流增加等。

4.2.5 DSA：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 秒），显示扩张迂曲的侧支循环形成和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^[37]。

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。

本共识建议：

①尽管平扫CT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，如果平扫CT或MRI结果是阴性的，或者平扫CT或MRI已提示CVST的情况下确定为CVST的范围，建议进行静脉造影检查(CTV或MRV)。(I类，C级证据)

②对于内科治疗下仍有持续或进展症状的CVST患者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，C级证据)

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，C级证据)

④结合MR的梯度回波T2敏感性加权图象有助于提高CVST诊断的准确性。(IIa类，B级证据)

⑤对临床高度怀疑CVST，而CTV或MRI结果不确定的患者，脑血管造影是有帮助的。(IIa类，C级证据)

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到6个月进行CTV或MRV检查是合理的。(IIa类，C级证据)

6 治疗

6.1 抗凝治疗

6.1.1 作用和不足：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。不足：不能溶解已经形成的血栓^[5-10]。

6.1.2 适应症及禁忌症：①适应症：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，伴随的颅内出血的CVST不是肝素治疗的禁忌证；②禁忌症：有严重凝

血功能障碍的患者；病情危重，脑疝晚期，去脑强直；

6.1.3 药物和用法：抗凝治疗早期可使用普通肝素（按剂量调整）或低分子肝素（按公斤体重调整剂量：体质量 $<50\text{kg}$ ，4000U，0.4ml；50~70kg 体重，6250U，0.6ml； $>70\text{kg}$ ，1万U，0.8ml）。均为皮下注射，2次/d。常规使用2周，使活化部分凝血活酶时间及激活全血凝血时间延长至正常值的2倍；同期口服华法林，控制国际标准化比值至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。

基本共识建议：

①无抗凝治疗禁忌症的CVST患者应根据患者体重给予皮下低分子肝素治疗或给予静脉肝素治疗（依据剂量调整），目标值使APTT增长一倍，然后转为口服华法林。

②监测INR值并调整华法林剂量，目标值2.0~3.0。

③建议低分子肝素或肝素使用达标后，症状控制后与华法令重叠使用，待PT INR达标后停用低分子肝素或肝素。

④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。

⑤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，严重时可停用抗凝药物。

⑥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；对于复发性CVST患者可考虑终身抗凝。

6.2 溶栓治疗^[11-14]

6.2.1 适应症及禁忌症：①适应症：对于昏迷、静脉性梗死或/和出血、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禁忌症：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，去脑强直；

6.2.2 系统性静脉溶栓：通过静脉滴注溶栓剂，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（r-tPA）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，经静脉输注后，溶栓药物多经侧支途径回流，造成窦内血栓局部溶栓药物浓度很低，溶栓效果降低甚至无效。

用量：尿激酶，50~150万U/d，5~7d（同时检测纤维蛋白原 $\geq 1.0\text{g}$ ）；r-tPA，0.6~0.9mg/kg，总量 $\leq 50\text{mg}$ ；

6.2.3 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，可增加静脉窦再通率，缩短静脉窦再通的时间。

用量：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、影像学是否证实静脉窦基本通畅来确定。

本共识建议：

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对于部分充分抗凝治疗病情仍进展的CVST患者，排除其它引起恶化的情况，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病例挑选（尤其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）。

6.2.4 动脉溶栓：深静脉或小静脉血栓、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。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。

6.2.5 机械碎栓：目前国内外有切割血栓、球囊、保护伞及solitaire拉栓等方法机械碎栓^[38-40]。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。

6.2.6 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>10mmHg的患者，可考虑支架成形术。

本共识建议：

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告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升高，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。