

· 临床研究 ·

Anticoagulation alone and combining with intervention for treating severe cerebral venous thrombosis

XU Zhen, HE Hao, XU Yingge, YAN Lei, ZHANG Song, ZHU Ming, WU Yinyin, SHUI Shaofeng*
(Department of Interventional Radiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University,
Zhengzhou 450052, China)

[Abstract] **Objective** To compare therapeutic efficacy of anticoagulation alone and combining with intervention for treating severe cerebral venous thrombosis (CVT). **Methods** Data of 65 severe CVT patients were retrospectively analyzed. The patients were divided into anticoagulation group ($n=32$) or combined group ($n=33$) according to therapeutic methods. The modified Rankin scale (mRS) score at admission and discharge, the prognosis of patients, vascular recanalization rate as well as incidence of complications during follow-up period were compared between groups. **Results** No significant difference of mRS scores at admission was found between groups ($P>0.05$), while mRS scores of combined group were lower than of anticoagulation group at discharge ($P<0.05$). The rate of good prognosis at discharge (84.85% vs. 59.38%), 6 months after discharge (87.88% vs. 65.63%) and 12 months after discharge (93.94% vs. 75.00%) in combined group were all higher than those in anticoagulation group (all $P<0.05$). The vascular recanalization rate in combined group was higher than that in anticoagulation group (100% vs. 75.00%, $P<0.05$). At the end of follow-up, no significant difference of complication incidence was found between groups (15.15% vs. 18.75%, $P>0.05$). **Conclusion** For patients with severe CVT, anticoagulation combined with interventional therapy could significantly alleviate clinical symptoms and improve prognosis compared with anticoagulation alone.

[Keywords] cerebral veins; intracranial thrombosis; thrombolytic therapy; thrombectomy

DOI:10.13929/j.issn.1672-8475.2024.05.005

抗凝与其联合介入方法治疗重症颅内静脉血栓形成

徐 振, 何 浩, 许莺歌, 闫 磊, 张 松, 朱 明, 吴垠垠, 水少锋*
(郑州大学第一附属医院介入科, 河南 郑州 450052)

[摘要] **目的** 对比单纯抗凝与其联合介入方法治疗重症颅内静脉血栓形成(CVT)的效果。**方法** 根据治疗方法将 65 例重症 CVT 患者纳入抗凝组($n=32$)或联合组($n=33$), 比较组间入院、出院时改良 Rankin 量表(mRS)评分、患者预后、血管再通率, 以及随访期间并发症发生率。**结果** 组间入院时 mRS 评分差异无统计学意义($P>0.05$); 联合组出院时 mRS 评分低于抗凝组($P<0.05$)。出院时(84.85% vs. 59.38%)、出院后 6 个月(87.88% vs. 65.63%)及 12 个月(93.94% vs. 75.00%), 联合组预后良好率均高于抗凝组(P 均 <0.05)。出院时联合组血管再通率高于抗凝组(100% vs. 75.00%, $P<0.05$)。截至随访末, 组间并发症发生率差异无统计学意义(15.15% vs. 18.75%, $P>0.05$)。**结论** 对于重症 CVT 患者, 相比单纯抗凝, 以抗凝联合介入方法进行治疗可明显减轻症状、改善预后。

[关键词] 脑静脉; 颅内血栓形成; 溶栓疗法; 血栓切除术

[中图分类号] R743; R815 [文献标识码] A [文章编号] 1672-8475(2024)05-0276-05

[第一作者] 徐振(1997—), 男, 河南驻马店人, 在读硕士。研究方向: 神经介入治疗。E-mail: 790487581@qq.com

[通信作者] 水少锋, 郑州大学第一附属医院介入科, 450052。E-mail: shuishaofoeng@126.com

[收稿日期] 2023-11-23 [修回日期] 2024-01-27

颅内静脉血栓形成(cerebral venous thrombosis, CVT)约占脑卒中的 0.5%~1.0%,其病因复杂,临床表现多样,漏、误诊率及致残、致死率均高^[1]。治疗 CVT 的关键在于尽快实现血管再通^[2]。相关指南^[3]建议将肝素抗凝作为治疗 CVT 的一线方案,但抗凝后致残、致死率仍达 10%~30%,特别对于入院时合并脑出血、精神状态障碍、昏迷或脑深静脉受累者^[4]。介入治疗越来越多地用于抗凝后效果不佳或病情持续恶化的重症 CVT 患者并取得一定疗效^[5],然而对于介入治疗是否有益于重症 CVT 尚存争议^[6]。本研究对比单纯抗凝及其联合介入方法治疗重症 CVT 效果。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2018 年 1 月—2022 年 10 月 65 例于郑州大学第一附属医院接受治疗的重症 CVT 患者,男 23 例、女 42 例,年龄 18~74 岁、平均(40.4±14.5)岁;37 例合并脑出血,12 例处于昏迷状态,39 例存在精神状态障碍^[7];临床、影像学及随访资料均完整。排除患与 CVT 无关的短期预后不良疾病,或合并严重心肺肝肾功能不全者。根据治疗方式将患者分为抗凝组($n=32$)及联合组($n=33$)。抗凝组住院期间予皮下注射低分子肝素 4 000~6 000 U,每日 2 次,并积极进行抗感染、抗癫痫、降颅内压、止痛等对症处理,必要时行气管插管术、颅内血肿清除术或去骨瓣减压术等;病情稳定后每日口服华法林 1.5~6.0 mg 至少持续 6 个月;联合组除上述抗凝及对症治疗外接受介入治疗。本研究经院伦理委员会批准(2024-KY-0198),治疗前患者或家属均签署知情同意书。

1.2 介入治疗设备与方法 以 Siemens Artis zeego 数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)仅为引导设备。治疗前禁食禁水 6 h。嘱患者仰卧于检查床,全麻后采用改良 Seldinger 技术穿刺右侧股动脉并予全身肝素化,置入 5F 动脉鞘(Merit),引入 5F 椎动脉导管(Cordis)、0.035in 导丝(Terumo)行全脑血管造影,以明确血栓累及范围和程度。之后穿刺右侧股静脉,将 6F 或 8F 导引导管(Boston Scientific)送至相应颈内静脉实施局部溶栓,以 Synchro-14 微导丝(Stryker)配合 Echelon-14 微导管(Medtronic)插入血栓远端,以微导管进行局部造影进一步明确病变,之后经微导管匀速泵入 300 000~500 000 U 尿激酶进行冲击治疗,期间行局部造影以观察溶栓情况,必要时适当调整微导管头端位置;若溶栓效果满意,则拔除微导管进行全身抗凝治疗;不满意时行机械血栓清除术。

将微导丝与 6F Sofia 抽栓导管(Microvention)配合插入血栓近端,利用塑型微导丝头端的机械切割作用破碎血栓,同时经抽栓导管负压抽吸取栓;切割血栓不满意时,引入 Gateway 球囊(Stryker),依次缓慢扩张血栓部位,之后可利用 Solitaire 支架(Medtronic)取栓(图 1):经 Rebar-18 微导管(Medtronic)引入取栓支架,于血栓处释放,之后缓慢回拉至导引导管内,回抽导管内血液后取出支架、拉出血栓,控制重复取栓次数 ≤ 3 (图 2)。根据病情选择单独或联合应用上述治疗方法。治疗结束时行 Dyna-CT 扫描,以排除出血并发症。

1.3 疗效评价及随访 分别于入院、出院时,出院后 6 个月及 12 个月采用改良 Rankin 量表(modified Rankin scale, mRS)评价患者神经功能,以 0~2 分为预后良好,3~6 分为预后不良。以 CVT 复发或患者死亡为随访终点。出院前复查 MR 静脉成像(MR venography, MRV)评估血管再通状态:①完全再通,血栓完全溶解且无静脉流出障碍;②部分再通,血栓部分溶解且静脉流出尚可;③未再通,血栓持续闭塞,治疗前、后无明显差异。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 26.0 统计分析软件。以 $\bar{x}\pm s$ 表示符合正态分布的计量资料,组间比较采用 t 检验;以中位数(上下四分位数)表示不符合者,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。以频数表示计数资料,采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法进行组间比较。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料 2 组患者基本资料差异均无统计学意义(P 均 >0.05),见表 1。

2.2 mRS 评分 入院时组间 mRS 评分差异无统计学意义($P>0.05$);出院时联合组 mRS 评分低于抗凝组($P<0.05$)。2 组出院时 mRS 评分均低于入院时(P 均 <0.05)。见表 2。

2.3 预后及并发症 随访至 2023 年 10 月,全部 65 例均获得有效随访。联合组 2 例(2/33, 6.06%)、抗凝组 4 例(4/32, 12.50%)死亡,组间死亡率差异无统计学意义($P>0.05$)。出院时联合组血管再通率高于抗凝组($P<0.05$)。出院时、出院后 6 个月、12 个月,联合组预后良好率均高于抗凝组(P 均 <0.05)。见表 3。联合组并发症发生率为 15.15%(5/33),包括癫痫 2 例、假性动脉瘤 1 例、继发颅内出血 1 例、脑疝 1 例;抗凝组并发症发生率为 18.75%(6/32),包括严重头痛合并

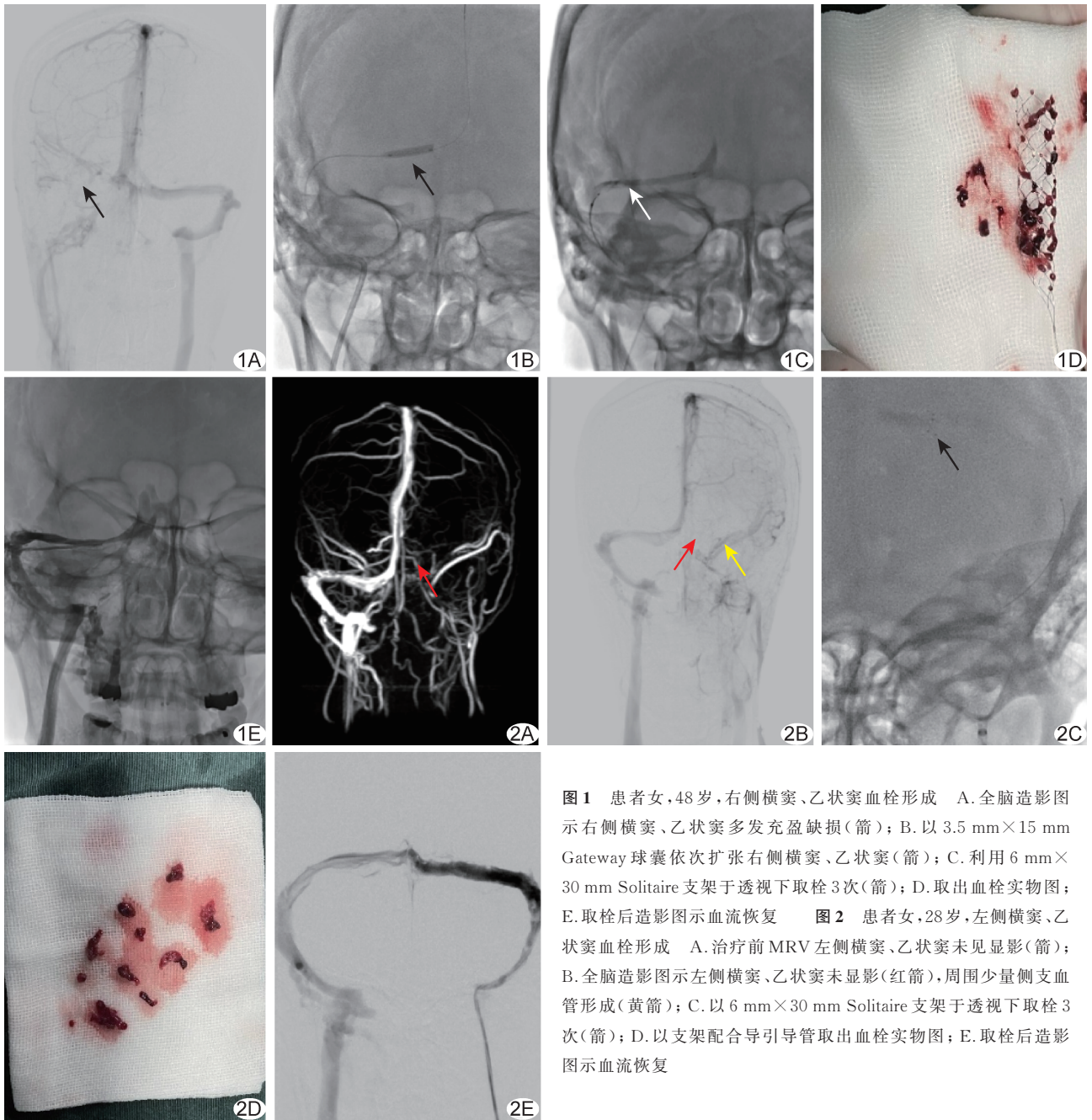


图1 患者女,48岁,右侧横窦、乙状窦血栓形成 A.全脑造影图示右侧横窦、乙状窦多发充盈缺损(箭); B.以3.5 mm×15 mm Gateway球囊依次扩张右侧横窦、乙状窦(箭); C.利用6 mm×30 mm Solitaire支架于透视下取栓3次(箭); D.取出血栓实物图; E.取栓后造影图示血流恢复 **图2** 患者女,28岁,左侧横窦、乙状窦血栓形成 A.治疗前MRV左侧横窦、乙状窦未见显影(箭); B.全脑造影图示左侧横窦、乙状窦未见显影(红箭),周围少量侧支血管形成(黄箭); C.以6 mm×30 mm Solitaire支架于透视下取栓3次(箭); D.以支架配合导管取出血栓实物图; E.取栓后造影图示血流恢复

癫痫 2 例、脑疝 3 例、癫痫 1 例。组间并发症发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

CVT 发病率低,但重症患者病情发展迅速,长期预后不良率达 56.1%、死亡率达 34.2%^[8];其病理生理机制是血栓形成使脑血液回流或脑脊液循环障碍而致颅内压升高,超过颅内静脉系统代偿能力可并发脑出血、脑梗死等^[9]。抗凝作为治疗 CVT 的一线方法已得到业内认可^[10],但颅内静脉系统解剖结构特殊,单纯抗凝治疗静脉内药物浓度较低,而加大剂量可能增加出

血风险;难治性和复杂性重症 CVT 患者即使接受充分抗凝治疗,仍可能出现神经功能恶化。对重症 CVT 患者实施局部溶栓、机械取栓及植入支架等介入治疗均可使其获益^[11],临床可根据血栓质地、范围及大小有针对性地选择介入治疗方式,以实现精准、高效治疗^[12],以减轻静脉内血栓负荷、减少溶栓药物用量^[13]、缩短血管再通时间。

本研究联合组预后良好率明显高于抗凝组,且血管再通率更高,而组间死亡率无明显差别,提示在严格把控适应证和禁忌证的前提下,相比单纯抗凝治疗,联

表1 CVT患者基线资料比较

组别	性别(例)		年龄(岁)	起病形式(例)			危险因素(例)*	入院GCS评分	血小板计数(×10 ⁹ /L)	D-二聚体(mg/L)	累及静脉数量(例)			
	男	女		急性	亚急性	慢性					1个	2个	3个	≥4个
联合组(n=33)	9	24	40.1±12.2	20	10	3	18	14(8,15)	269.00(191.50,335.50)	1.63(0.58,3.06)	5	15	8	5
抗凝组(n=32)	14	18	40.7±16.7	19	6	7	23	14(13,15)	212.00(167.25,265.00)	0.74(0.36,1.62)	11	11	4	6
$\chi^2/t/Z$ 值	1.929		-0.164	2.667			2.095	-0.415	1.778	1.863	4.275			
P值	0.200		0.870	0.284			0.200	0.687	0.076	0.063	0.230			

组别	累及部位(例)								合并症(例)		
	上矢状窦	下矢状窦	直窦	窦汇	横窦	乙状窦	颈内静脉	脑深静脉	脑出血	昏迷	精神状态障碍
联合组(n=33)	20	1	2	2	27	21	1	0	20	8	17
抗凝组(n=32)	18	2	5	0	22	18	1	2	17	4	22
$\chi^2/t/Z$ 值	0.127	—	—	—	1.495	0.369	—	—	0.371	1.488	2.011
P值	0.804	0.613 [#]	0.258 [#]	0.492 [#]	0.260	0.617	1.000 [#]	0.238 [#]	0.620	0.339	0.207

注：*：危险因素包括既往静脉血栓栓塞史、避孕药服用史、流产史、妊娠状态、脑动静脉瘘/畸形、血液系统、自身免疫及感染性疾病、甲状腺相关疾病及恶性肿瘤等；#：采用Fisher精确概率法

表2 CVT患者mRS评分比较

组别	入院mRS评分	出院mRS评分	Z值	P值
联合组(n=33)	4(3,5)	0(0,1)	-6.029	<0.001
抗凝组(n=32)	4(3,5)	1(0,3)	-4.584	<0.001
Z值	-0.375	-2.078	—	—
P值	0.703	0.038	—	—

合应用介入方法治疗重症CVT效果更佳,且对重症患者应采取更加积极的治疗手段^[9]。

对急性期(发病时间≤5天)CVT患者行局部溶栓时,应将微导管头端置于血栓远端,使溶栓药物顺血液方向流动,从而最大程度与血栓接触;溶栓效果不满意时应行机械取栓而非留置导管溶栓,以降低颅内出血及感染风险;对于机化血栓及溶栓效果差者行机械取栓时,为减少穿孔所致出血,应加大用于切割血栓的微导丝头端的塑型弧度,动作应轻柔、缓慢。对钙化血栓可使用松动血栓效果更强的球囊,必要时在半充盈状态下短距离拖动球囊,以尽可能切割血栓;对于上矢状窦内血栓,为避免穿孔等并发症,可将微导丝成襻;为

避免血栓被挤入皮质静脉导致梗死,应以小球囊、低压进行扩张。对本组CVT患者均未植入支架,主因颅内静脉系统解剖结构特殊,多于静脉窦弯曲角度大的交界处发生狭窄或形成血栓,目前尚无适用的静脉支架可供选择;即便植入支架,亦存在支架内血栓形成及再狭窄问题,且需要进行严格抗血小板治疗,增加潜在出血风险。

颅内出血为CVT常见并发症,发生率约10%,主要与颅内压升高所致脑静脉系统管壁破裂有关^[14]。本研究组间并发症发生率差异无统计学意义;联合组1例溶栓后继发出血,可能与其合并血小板减少、凝血功能异常有关;抗凝组1例颅内原发血肿扩大,可能与颅内高压难以控制有关。随访结束时,联合组死亡2例;抗凝组死亡4例,其中3例死于继发脑疝,提示对于可能发生脑疝患者应积极实施预防性开颅血肿清除术和/或去骨瓣减压术。本研究联合组出院时血管完全再通率为51.52%、部分再通率为48.48%。虽然有学者^[15]认为再通良好并不意味着预后良好,但再通可在一定程度上改善脑静脉系统血流、缓解颅内高压症状,

表3 CVT患者预后及血管再通情况比较[例(%)]

组别	预后						出院时血管再通		
	出院时		出院后6个月		出院后12个月		完全再通	部分再通	未再通
	良好	不良	良好	不良	良好	不良			
联合组(n=33)	28(84.85)	5(15.15)	29(87.88)	4(12.12)	31(93.94)	2(6.06)	17(51.52)	16(48.48)	0
抗凝组(n=32)	19(59.38)	13(40.63)	21(65.63)	11(34.38)	24(75.00)	8(25.00)	6(18.75)	18(56.25)	8(25.00)
χ^2 值	5.265		4.532		—		—		
P值	0.028		0.042		0.044*		0.001*		

注：*：采用Fisher精确概率法

降低脑出血及死亡风险。

综上,对于重症 CVT 患者,相比单纯抗凝治疗,抗凝联合介入治疗可明显减轻临床症状及改善预后。但本研究为单中心回顾性分析,样本量有限,难以避免选择性偏倚,有待后续通过高质量研究进一步观察。

利益冲突:全体作者声明无利益冲突。

作者贡献:徐振研究实施、图像分析和处理、数据和统计分析、查阅文献、撰写文章;何浩研究实施、数据和统计分析、修改文章;许莺歌研究实施、修改文章;闫磊指导、研究设计、修改和审阅文章;张松和朱明研究设计、统计分析、修改文章;吴垠垠研究设计、图像分析和处理、修改文章;水少锋指导、研究设计、修改和审阅文章、经费支持。

[参考文献]

- [1] BOUSSER M G, FERRO J M. Cerebral venous thrombosis: An update[J]. *Lancet Neurol*, 2007,6(2):162-170.
- [2] 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.
- [3] FERRO J M, BOUSSER M G, CANHAO 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.
- [4] FERRO J M, CANHAO 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.
- [5] LEE S K, MOKIN M, HETTS S W, et al. Current endovascular strategies for cerebral venous thrombosis: Report of the SNIS Standards and Guidelines Committee[J]. *Neurointerv Surg*, 2018, 10(8):803-810.
- [6] COUTINHO J M, ZUURBIER S M, BOUSSER M G, et al. Effect of endovascular treatment with medical management *vs.* standard care on severe cerebral venous thrombosis: The TO-ACT randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77(8): 966-973.
- [7] 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.
- [8] KOWOLL C M, KAMINSKI J, WEISS V, et al. Severe cerebral venous and sinus thrombosis: Clinical course, imaging correlates, and prognosis[J]. *Neurocrit Care*, 2016, 25(3): 392-399.
- [9] AAMODT A H, SKATTØR T H. Cerebral venous thrombosis[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2022,48(3):309-317.
- [10] ROPPER A H, KLEIN J P. Cerebral venous thrombosis[J]. *N Engl J Med*, 2021,385(1):59-64.
- [11] ANDERSEN T H, HANSEN K, TRUELSEN T, et al. Endovascular treatment for cerebral venous sinus thrombosis: A single center study[J]. *Br J Neurosurg*, 2021,35(3):259-265.
- [12] 苏旭东,姚冬静,于江华,等.多途径介入手术与单纯抗凝治疗颅内静脉系统血栓[J].*中国介入影像与治疗学*,2020,17(2): 75-79.
- [13] 赵鹏浩,刘增品.静脉窦血栓误诊为蛛网膜下腔出血 1 例[J].*中国介入影像与治疗学*,2016,13(11):713-714.
- [14] SIDDIQUI F M, DANDAPAT S, BANERJEE C, et al. Mechanical thrombectomy in cerebral venous thrombosis: Systematic review of 185 cases[J]. *Stroke*, 2015, 46(5): 1263-1268.
- [15] SIDDIQUI F M, WEBER M W, DANDAPAT S, et al. Endovascular thrombolysis or thrombectomy for cerebral venous thrombosis: Study of nationwide inpatient sample 2004-2014[J]. *Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019,28(6):1440-1447.