

高原脑静脉窦血栓形成的发病机制

陈莎 杨俊

【中图分类号】 R743 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2024)03-0310-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2024.03.017

脑静脉窦血栓形成(Cerebral venous sinus thrombosis, CVST)是一种罕见且可能危及生命的脑血管疾病,但根据我们前期的研究发现高原 CVST 并不少见。高原 CVST 的临床表现多种多样,但是与高原脑水肿等急性高原病相似,加之高原医疗条件匮乏,往往存在普遍的误诊、漏诊及延误治疗的情况,导致高原 CVST 患者的预后较差。因此,进一步了解和研究高原脑静脉窦血栓形成的发病机制对预防、诊断及治疗高原脑静脉窦血栓形成有重要意义。因为高原 CVST 的发病机制、临床表现和防治措施等相关研究和文献有限,本研究将结合高原 CVST 相关文献和我们的治疗经验围绕发病机制、预防措施和诊治等方面进行以下综述,以提高大家对高原 CVST 的认识,做到早发现、早诊断、早治疗。

CVST 是指由于各种原因引起的血栓形成,使脑静脉回流受阻或脑脊液吸收障碍,导致颅内高压和局灶性脑损害为特征的一种特殊类型脑血管疾病^[1]。CVST 是一种罕见的、可能危及生命的疾病,占有脑卒中的0.5%~1%,每年发病率为0.22~1.57/100000。与动脉性闭塞所致的脑卒中相比,它更常见于年轻人和儿童。大多数 CVST 患者的年龄为20~50岁,其中<10%的人年龄在65岁以上。虽然我国没有对 CVST 相关的流行病学进行统计,但由于临床医生对该病了解加深以及成像技术改进,目前该病已不少见^[2]。但是与高原 CVST 相关的研究和文献仍然比较缺乏,现根据既往文献结合我们的研究分析高原地区易发 CVST 的病因、预防及其诊治。

1 危险因素与发病机制

根据以往研究和文献发现,约85%以上 CVST 患者存在一种或多种危险因素^[3-4]。其中 Virchow 等人认为血管内皮细胞损伤、血液凝固性增加和血流状态的改变这三者对静脉窦血栓的形成有重要影响。

1.1 平原 CVST 的危险因素

1.1.1 常见永久性因素 (1)遗传因素:遗传性易栓症、蛋白 C 缺乏、蛋白 S 缺乏、抗凝血酶缺乏、凝血酶原 Gly20210Ala 突变、因子 V 莱顿突变;(2)系统性疾病:肿瘤、骨髓增生性肿瘤、炎症性肠病、白塞病、甲状腺疾病、系统性红斑狼疮、抗磷脂综合征、肾病综合征、结节病、阵发性夜间性血红蛋白尿;(3)硬脑膜动静脉瘘、肥胖等。

1.1.2 暂时性危险因素 (1)性别特异性:口服避孕药、妊

娠和产褥期、激素替代治疗;(2)医源性:腰椎穿刺、神经外科手术、颈静脉置管术;(3)头颈部感染、贫血、头部创伤、自发性低颅压综合征、脱水等^[1,5]。

1.2 高原 CVST 的发病机制

高原环境会改变 Virchow 提出的3个条件,即(1)血管内皮细胞损伤:低氧通过缩血管物质释放增多、舒血管物质减少、氧化应激或炎症反应增强等途径损伤血管内皮功能^[6-7];(2)血液凝固性增加:低氧会导致红细胞与内皮下的成分纤联蛋白、层粘连蛋白的粘附性增加,血液呈高凝状态^[8];(3)血流状态的改变:低氧诱导红细胞生成,红细胞随海拔升高而增加;红细胞数目增加,血红蛋白也会随之增加;但红细胞过度增生,可导致血液粘滞度增高,更容易形成血栓^[9]。

2021年冯霞等人也提出高原红细胞增多症患者的红细胞刚性指数、红细胞变形指数、血浆黏度、全血低切还原黏度的差异均具有统计学意义($P<0.05$),表现为红细胞刚性指数、红细胞变形指数降低,血浆黏度、全血低切还原黏度增高^[10]。

在我们的研究中平原 CVST 患者的诱因基本与以上列举的平原 CVST 危险因素相似,而高原 CVST 主要的诱发因素主要是急进高原和先天性凝血机制异常。急进高原可能更易诱发血管内皮损伤,激发血小板聚集,加速血栓形成。对血红蛋白 >180 g/L 的高原 CVST 患者行数字减影血管造影股动脉穿刺时发现血流速度明显减慢,与静脉血流速度相近,提示高原 CVST 患者血液流变发生改变,而先天性凝血机制异常患者在存在急进高原等诱发因素时更易形成 CVST。因此,在高原积极预防 CVST 疾病十分重要。

2 预防措施

积极治疗病因和控制相关危险因素是预防 CVST 的关键。对于有感染因素的 CVST 患者,应及时尽早控制感染;对于非感染性因素的 CVST 患者,积极治疗原发病。对于育龄期女性,应尽量避免口服避孕药,而且 CVST 存在复发风险,应避免再次口服避孕药^[11]。对于发生过 CVST 的育龄期女性,有较高的静脉血栓形成和流产的风险,可以考虑孕期全程进行抗凝治疗。对于遗传缺陷所致的血液高凝状态,可以考虑长期口服华法林抗凝。

针对高原 CVST 预防,即(1)大量饮水:可能因为缺乏足够的水摄入以及因高原疾病引起的呕吐导致的液体流失而脱水,可能会出现血栓形成;(2)服用银杏叶片提取物:对血液动力有改善作用,降低全血的黏度,改善血液循环;(3)吸氧:降低或减缓低氧对血管内皮的损伤;(4)血液稀释:建议

初筛血红蛋白偏高的人群在进入高原前进行无偿献血;(5)戒烟:烟雾中含有的一氧化碳进入血液循环会形成一氧化碳血红蛋白,减少氧气在肺内的交换,加重低氧^[12]。

因为我们的研究发现急进高原和先天性凝血机制异常可能是高原 CVST 的诱发因素,所以推测以下 2 个方式可能减少高原 CVST:(1) 习服:以渐进的方式进入高原,逐步适应高原环境;(2) 易栓症筛查:进入高原前可进行易栓症的筛查,做好抗凝预防准备。

习服(Acclimation)俗称“服水土”,是一种生理现象,是指机体对某种特殊环境条件产生的适应,即机体内部结构和机能为顺应环境而发生的某种变化。

3 诊断

3.1 临床表现

大多数 CVST 患者表现出一系列体征和症状,可分为四种不同的模式。(1) 最常见的是孤立性颅内高压征:患者会出现持续且严重的头痛,常伴恶心、喷射状呕吐或可见视乳头水肿、视力下降和耳鸣;(2) 其次是伴有实质脑病的患者通常表现为局灶性神经功能缺损,常伴癫痫发作;基底节和丘脑双侧水肿会导致精神障碍、凝视麻痹、弥漫性脑病、意识模糊甚至是昏迷等;(3) 在极少数情况下可表现为行为异常^[13]。这可能导致在癫痫发作或颅内高压征出现之前误诊为心因性疾病;(4) 最后,海绵窦血栓形成导致眼眶疼痛、化脓、眼球突出和眼肌麻痹。

严重头痛是最常见的,通常是 CVST 的第 1 个症状,60%~90% 的患者有严重头痛^[14-17]。一些患者有类似蛛网膜下腔出血的雷击式头痛。30%~40% 的患者出现急性症状性癫痫发作(即在诊断后 2 周内出现癫痫发作),这一比例明显高于动脉闭塞所致的脑卒中急性期(2%~9%)或自发性脑出血(8%~14%)^[18-20]。大约 80% 的急性症状发作实际上发生在确诊之前。

2022 年杨永祥等提出高原和平原地区的 CVST 患者最常见的症状为头痛(分别 37.5 和 33.3%),癫痫(分别是 16.7 和 8.3%),呕吐(分别是 16.7 和 25%),特发性颅内高压(分别是 12.5 和 16.7%),其他(分别是 16.6 和 16.7%)^[21]。

我们目前的研究发现高原 CVST 患者临床表现与既往文献报道相似。大多以头痛为起始症状,主要表现为头痛、恶心、呕吐、意识障碍、抽搐、局灶性神经功能缺损等。其临床表现与高原脑水肿等急性高原病相似,加之高原医疗条件匮乏,往往存在误诊、漏诊。在海拔地区突发性头痛和局灶性神经缺损患者应考虑 CVST 的诊断。彻底的病史和体格检查对于区分这些疾病非常重要。随着成像技术的改进,也可帮助早期快速诊断 CVST。

3.2 辅助检查

3.2.1 影像学检查 (1) 电子计算机 X 线断层扫描(Computed tomography,CT)可作为辅助诊断 CVST 的初步影像学检查。典型 CT 表现为“束带征(Cord 征)、高密度三角征”;CT 增强扫描后可出现“空三角征(Delta 征)”,是 CT 诊断 CVST 最有价值的征象。但是 CT 对 CVST 的早期检出率很低,容易出现漏诊;(2) 磁共振成像(Magnetic resonance imaging,

MRI) 和磁共振静脉成像(Magnetic resonance venography,MRV)是诊断 CVST 最常用的影像学手段,与 CT 比较更有优势,可直接显示静脉腔内血栓,出现血流信号缺失;还可显示和 CVST 相关脑损害。CT 无法检出时可利用 MRI 结合 MRV 检查进行确诊;(4) 数字减影血管造影(Digital subtraction angiography,DSA)是诊断 CVST 的“金标准”。虽然该检查属于有创检查,操作复杂,但可直接显示静脉和静脉窦的充盈缺损和血流排空,在 CT 和 MRI 检查后仍不能明确诊断时 DSA 可明确诊断或在拟行溶栓等血管内介入治疗时使用。

3.2.2 实验室检查 (1) D-二聚体:2012 年进行的一项关于 CVST 与 D-二聚体水平之间关系的荟萃分析显示,D-二聚体水平检测可能是疑似 CVST 患者的有用诊断工具^[22];(2) 腰椎穿刺术行脑脊液检查:有助于颅内疾病的诊断,明确是否有颅内高压或感染等情况。

4 治疗

CVST 的预后与治疗的及时性和有效性密切相关,及时且有效的治疗有助于改善 CVST 患者的生存率和生活质量。

抗凝治疗是 CVST 最常用的治疗方法。抗凝治疗的最佳时间和疗程尚不清楚,但通常为 3~12 个月。多数患者经抗凝治疗后预后良好,对于一些抗凝治疗无效的严重 CVST 患者可以选择血管内治疗。血管内溶栓治疗包括静脉窦内直接接触溶栓治疗、血管内机械取栓、球囊扩张成形术、静脉窦内支架植入术;还有对症治疗例如脑水肿引起的脑疝是 CVST 患者最常见的死亡原因,对于表现出持续和进行性症状的恶性 CVST 患者应进行减压手术^[23];对于出现癫痫发作的 CVST 患者应积极抗癫痫药物治疗以控制癫痫发作;还可进行 CVST 继发硬脑膜动静脉瘘的治疗、糖皮质激素和视神经保护剂等相关治疗。

而针对高原 CVST 患者的治疗,因为高原 CVST 血栓负荷往往比平原 CVST 重,本研究主张早期采取碎栓、抽吸或者接触性溶栓,对预后更好。另外,本研究主张对血红蛋白>180 g/L 的高原 CVST 患者进行“放血治疗”;1 次放血 200 或 400 mL,同时行静脉滴注等量的氯化钠溶液稀释扩;其临床疗效明显,改良 Rankin 量表(Modified Rankin scale,mRS)评分均为 0 分。

5 结束语

综上所述,高原 CVST 与平原 CVST 的诱发因素既有共同点,又有显著的不同点。高原 CVST 的诱发因素除了先天的凝血机制异常外,另 1 个显著诱发因素就是急进高原。但目前高原 CVST 的相关文献和研究有限,我们对高原 CVST 治疗的病例数亦有限。所以,高原 CVST 的发病机制尚待进一步研究,未来需要更多前瞻性研究进一步阐明海拔对 CVST 发病机制的影响,为预防高原 CVST 提供依据;需要更多前瞻性研究进一步验证放血治疗对于 CVST 的治疗及预后效果,为临床治疗高原 CVST 提供更多选择。

(下转第 320 页)

- [52] Faden J, Citrome L. Schizophrenia: one Name, many different manifestations[J]. *Med Clin North Am*, 2023, 107(1): 61-72.
- [53] Stamou O'Brien C, Kroumpouzos G. The role of lipids in vitiligo and schizophrenia[J]. *Clin Dermatol*, 2023, 41(1): 89-94.
- [54] Mirendil H. LPA signaling initiates schizophrenia-like brain and behavioral changes in a mouse model of prenatal brain hemorrhage[J]. *Transl Psychiatry*, 2015, 5(4): e541.
- [55] Thalman C. Synaptic phospholipids as a new target for cortical hyperexcitability and E/I balance in psychiatric disorders[J]. *Mol Psychiatry*, 2018, 23(8): 1699-1710.
- [56] Musazzi L. Abnormalities in α/β -CaMKII and related mechanisms suggest synaptic dysfunction in hippocampus of LPA1 receptor knockout mice [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2011, 14(7): 941-953.
- [57] Stokłosa I, Więkieiewicz G, Stokłosa M, et al. Medications for the treatment of alcohol dependence-current state of knowledge and future perspectives from a public health perspective[J]. *Int*

J Environ Res Public Health, 2023, 20(3): 1870.

- [58] Garcia-Marchena N, Pizarro N, Pavón FJ, et al. Potential association of plasma lysophosphatidic acid (LPA) species with cognitive impairment in abstinent alcohol use disorders outpatients[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 17163.
- [59] Flores-López M, García-Marchena N, Araos P, et al. Sex differences in plasma lysophosphatidic acid species in patients with alcohol and cocaine use disorders[J]. *Brain Sci*, 2022, 12(5): 588.
- [60] Flores-López M, García-Marchena N, Pavon FJ, et al. Plasma concentrations of lysophosphatidic acid and autotaxin in abstinent patients with alcohol use disorder and comorbid liver disease[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(9): 1207.
- [61] Castilla-Ortega CE. Both genetic deletion and pharmacological blockade of lysophosphatidic acid LPA1 receptor results in increased alcohol consumption[Z], 2016: 92-103.

(2023-09-10 收稿)

(上接第 311 页)

参 考 文 献

- [1] Silvis SM, de Sousa DA, Ferro JM, et al. Cerebral venous thrombosis[J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13(9): 555-565.
- [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]. *中华神经科志*, 2020, 53(9): 648-663.
- [3] Coutinho JM, Zuurbier SM, Aramideh M, et al. The incidence of cerebral venous thrombosis: a cross-sectional study[J]. *Stroke*, 2012, 43(12): 3375-3377.
- [4] Field TS, Hill MD. Cerebral venous thrombosis[J]. *Stroke*, 2019, 50(6): 1598-1604.
- [5] Appenzeller S, Zeller CB, Annichino-Bizzachi JM, et al. Cerebral venous thrombosis: influence of risk factors and imaging findings on prognosis[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2005, 107(5): 371-378.
- [6] Irarrázaval S, Allard C, Campodónico J, et al. Oxidative stress in acute hypobaric hypoxia[J]. *High Alt Med Biol*, 2017, 18(2): 128-134.
- [7] Pichler Hefti J, Leichtle A, Stutz M, et al. Increased endothelial microparticles and oxidative stress at extreme altitude[J]. *Eur J Appl Physiol*, 2016, 116(4): 739-748.
- [8] Kim M, Alapan Y, Adhikari A, et al. Hypoxia-enhanced adhesion of red blood cells in microscale flow[J]. *Microcirculation*, 2017, 24(5): 10.
- [9] 肖迪, 时莹庆, 关巍, 等. 高原环境在血栓形成及血栓栓塞性疾病发病中作用的研究进展[J]. *山东医药*, 2017, 57(47): 102-106.
- [10] 冯霞, 廖霞, 杨超, 等. 高原不同血红蛋白水平人群血液流变特征与组织供氧的研究[J]. *中国输血杂志*, 2021, 34(3): 219-223.
- [11] Zuurbier SM, Arnold M, Middeldorp S, et al. Risk of cerebral venous thrombosis in obese women[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(5): 579-584.
- [12] 张友宏, 杨江河, 张岩峰, 等. 驻 5000m 以上高原官兵颅内静脉窦血栓 3 例[J]. *人民军医*, 2021, 64(10): 959-970.
- [13] Kalita J, Bhoi SK, Chandra S, et al. Reversible parkinsonian features in deep cerebral venous sinus thrombosis[J]. *Can J Neurol Sci*, 2013, 40(5): 740-742.
- [14] José M Ferro, Patrícia Canhão, Jan Stam, 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.
- [15] Pai N, Ghosh K, Shetty S. Hereditary thrombophilia in cerebral venous thrombosis: a study from India[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2013, 24(5): 540-543.
- [16] Bhojo A Khealani, Mohammad Wasay, Mohammed Saadah, et al. Cerebral venous thrombosis: a descriptive multicenter study of patients in Pakistan and Middle East[J]. *Stroke*, 2008, 39(10): 2707-2711.
- [17] Jonathan M Coutinho, Jan Stam, Patricia Canhão, et al. Cerebral venous thrombosis in the absence of headache[J]. *Stroke*, 2015, 46(1): 245-247.
- [18] Davoudi V, Keyhanian K, Saadatnia M. Risk factors for remote seizure development in patients with cerebral vein and dural sinus thrombosis[J]. *Seizure*, 2014, 23(2): 135-139.
- [19] Kalita J, Chandra S, Misra UK. Significance of seizure in cerebral venous sinus thrombosis[J]. *Seizure*, 2012, 21(8): 639-642.
- [20] De Herdt V, Dumont F, Hénon H, et al. Early seizures in intracerebral hemorrhage: incidence, associated factors, and outcome[J]. *Neurology*, 2011, 77(20): 1794-1800.
- [21] Yongxiang Yang, Jingmin Cheng, Yuping Peng, et al. Clinical features of patients with cerebral venous sinus thrombosis at plateau areas[J]. *Brain and Behavior*, 2023, 13(6): e2998.
- [22] Dentali F, Squizzato A, Marchesi C, et al. D-dimer testing in the diagnosis of cerebral vein thrombosis: a systematic review and a meta-analysis of the literature[J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(4): 582-589.
- [23] Yaxi Luo, Xin Tian, Xuefeng Wang. Diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis: a review[J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10: 2.

(2023-12-28 收稿)