

# 微导管接触性溶栓治疗静脉窦血栓形成

朱书敏 孙冬 刘煜敏 梅斌 王刚 李华钢

**【摘要】 目的** 分析留置微导管内接触性溶栓治疗颅内静脉窦血栓形成的疗效及安全性。**方法** 回顾性分析 2021 年 11 月 - 2023 年 11 月武汉大学中南医院的 13 例确诊颅内静脉窦血栓形成经抗凝等药物治疗无效或重症患者的临床资料,采用中间导管取栓术联合留置微导管内接触性溶栓治疗颅内静脉窦血栓形成,并随访 3 个月,观察治疗效果。**结果** 13 例患者中全部治愈好转,其中有 8 例患者术前意识障碍,出院时均意识清楚。13 例患者出院时、术后第 3 个月美国国立卫生研究院卒中量表(National institute of health stroke scale,NIHSS)评分分别为 2(0,4)、0(0,1)分,与术前 16(8,35)分比较,均有明显差异( $P<0.01$ );改良 Rankin 量表(Modified Rankin scale,mRS)评分分别为 1(0,2)、0(0,1)分,与术前 5(4,5)分比较,均有明显差异( $P<0.01$ )。**结论** 应用接触性溶栓治疗脑静脉窦血栓形成(Cerebral venous sinus thrombosis,CVST)有效,可改善患者神经功能,提高生活质量。

**【关键词】** 静脉窦血栓形成 血管内介入 取栓治疗 接触性溶栓

**【中图分类号】** R743.9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2024)06-0521-05

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1007-0478.2024.06.002

**Clinical observation on treatment of venous sinus thrombosis with microcatheter contact thrombolysis** Zhu Shumin\*, Sun Dong, Liu Yumin, et al. \*Guangzhou University of Chinese Medicine (Department of Neurology, Second People's Hospital of Qichun County, Huanggang Hubei), Guangzhou Guangdong 510006

**【Abstract】 Objective** To analyze the recanalization rate, efficacy and safety of contact thrombolysis by indwelling microcatheter in the treatment of intracranial venous sinus thrombosis. **Methods** The clinical data of 13 patients with intracranial venous sinus thrombosis diagnosed in Zhongnan Hospital of Wuhan University from November 2021 to November 2023 were retrospectively analyzed. The intracranial venous sinus thrombosis was treated by intermediate catheter thrombectomy combined with contact thrombolysis by indwelling microcatheter, and the treatment effect was observed for 3 months. **Results** All of the 13 patients were cured and improved. Among them, 8 patients were conscious before operation, and they were all conscious when they were discharged. The scores of stroke scale (NIHSS) of 13 patients were 2 (0, 4) and 0 (0, 1) respectively at the time of discharge and 3 months after operation, which were statistically significant compared with the preoperative scores of 16 (8, 35) ( $P<0.01$ ). The scores of modified Rankin scale (mRS) were 1 (0, 2) and 0 (0, 1) respectively, which were statistically significant compared with 5 (4, 5) before operation ( $P<0.01$ ). **Conclusion** Contact thrombolysis is effective in treating CVST, which can improve patients' neurological function and quality of life.

**【Key words】** Venous sinus thrombosis Intravascular intervention Thrombolysis treatment Contact thrombolysis

颅内静脉窦血栓形成(Cerebral venous sinus thrombosis,CVST)是由多种原因导致的脑静脉回流障碍后伴颅内高压,是一种少见的脑血管病,占有脑卒中的0.5%~3.0%<sup>[1]</sup>;其发病形式多样,临床

表现各异,常被误诊或漏诊<sup>[2]</sup>;经过系统的治疗后仍有10%~15%的患者出现了残疾或死亡<sup>[3]</sup>,其中重症病死率高达30%左右<sup>[4]</sup>。对于重症 CVST,如果未积极治疗,则病情进展迅速,危及生命;随着血管内治疗技术的进步,使重症 CVST 的救治率明显提升,并且治疗后明显降低了重症 CVST 致死率、致残率;虽然暂缺乏大型随机对照试验,但结果证明血管内治疗是一种有效的治疗手段<sup>[4]</sup>。不同于脑动脉

作者单位:510405 广州中医药大学[朱书敏(供职于蕲春县第二人民医院神经内科)];武汉大学中南医院神经内科[孙冬 刘煜敏 梅斌 李华钢(通信作者)];佛山健翔骨伤医院针灸科[王刚(通信作者)]

血栓, CVST 常累及多部位, 血栓负荷量大, 1 次取栓可能无法完全把血栓取出, 或静脉窦血栓再形成, 需术后留置微导管对血栓体持续接触性溶栓。本研究分析武汉大学中南医院收治的 13 例行中间导管抽栓术联合术后留置导管内接触性溶栓治疗的 CVST 患者的临床资料, 现将其报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

连续纳入 2021 年 11 月 - 2023 年 11 月就诊于武汉大学中南医院并接受接触性溶栓治疗的 CVST 患者 13 例。其中男 8 例, 女 5 例; 年龄 19~56 岁, 平均年龄(37.5 ± 18.5)岁; 追溯可能的危险因素: 吸食毒麻药 1 例, 怀孕或围产期 4 例, 既往髂静脉狭窄 1 例, 下肢深静脉血栓 1 例, 近期连续熬夜 2 d, 无明显诱因 5 例; 术前患者主要症状: 8 例伴有不同程度意识障碍, 12 例伴有头痛, 5 例伴有肢体抽搐, 5 例肢体偏瘫, 2 例双侧肢体乏力。住院病程 14~35 d, 平均住院日 20.5 d(表 1)。

纳入标准: 入组标准为(1)经数字减影血管造影(Digital subtraction angiography, DSA)或头颅核磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)/磁共振静脉成像(Magnetic resonance venography, MRV)确诊为 CVST;(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)经抗凝等药物治疗无效或重型 CVST; 重型 CVST 定义含以下 1 条或多条<sup>[6]</sup>: ①意识障碍; ②生命体征不稳定; ③脑深静脉系统血栓形成; ④合并颅内出血; ⑤病情持续进展, NIHSS 评分 ≥ 4 分; ⑥癫痫不易控制; 排除标准: (1)患者脑静脉窦入路闭塞或迂曲, 无法完成血管内治疗; (2)严重肝肾功能不全; (3)不能耐受抗凝或溶栓治疗; (4)伴有生存期 < 3 个月的疾病。

1.2 治疗

经过评估符合 CVST 需血管内治疗的患者, 经家属同意签字后在介入室取平卧位, 经桡动脉/股动脉入路行全脑血管造影明确血栓位置和范围后由股静脉入路, 泥鳅导丝引导下将 8F 导引导管置于颈内静脉上端支撑, 建立通路; 退出泥鳅导丝, 在微导管和微导丝辅助下将中间导管(6F 中天导管, 中天公司)头端置于血栓体近端, 使用 50 mL 注射器通过中间导管自血栓近端至远端来回抽吸, 对于靠单纯抽吸难以将血栓全部抽通、静脉回流不佳患者, 联合支架(Solitaire 6 mm × 30 mm, 美敦力公司美国或 Recal 5 mm × 30 mm, Recal 中国)采用抽拉结合方式进行取栓, 对于静脉窦局部狭窄患者予以球囊扩张, 取栓后对于残留血栓体、静脉回流欠佳患者, 将微导管(2.1F-2.7F Rebar18-27)留置于血栓体进行局部接触性溶栓(根据患者体重、病情严重程度选择尿激酶(50 ± 10)万 U/d 持续泵入 3~7 d), 为了增加尿激酶与血栓体的接触, 根据血栓长度每天将微导管向外拔出大约 1~3 cm; 术后 1~3 d 复查颅内静脉 DSA 以明确微导管和血栓体的位置, 并调整微导管位置, 根据①患者临床症状改善; ②静脉窦内造影血栓溶解情况; ③计算机 X 线断层扫描(Computed tomography, CT)或 MRI 查看病灶情况或静脉窦通畅程度等综合判定结束留置导管内接触性溶栓治疗时间(持续 3~7 d), 术后口服华法林抗凝治疗持续 6 个月以上, 国际标准化比值(International normalized ratio, INR)维持在 2~3; 积极控制和治疗并发症, 对伴有继发性癫痫患者给予抗癫痫治疗。

1.3 观察指标

分析术前、术后每天、出院日及术后第 3 个月患者症状、体征, 美国国立卫生研究院卒中量表(NIH-SS)评分、改良 Rankin 量表(mRS)评分、Glasgow 昏迷量表(Glasgow coma scale, GCS)评分, 血栓部

表 1 13 例患者的临床资料

指标	编号 1	编号 2	编号 3	编号 4	编号 5	编号 6	编号 7	编号 8	编号 9	编号 10	编号 11	编号 12	编号 13	汇总分析
性别	女	男	女	男	女	男	女	男	女	男	男	男	男	女 5 例男 8 例
年龄(岁)	21	24	34	32	19	44	26	53	32	26	36	56	28	平均 30.3
住院日(d)	27	30	18	17	12	15	20	14	35	16	24	15	24	平均 20.5
诱发因素	无特殊	无特殊	妊娠	既往髂静脉狭窄	吸食毒麻药, 亚临床流产	既往下肢深静脉血栓	妊娠	无特殊	围产期	近期连续熬夜	无特殊	无特殊	近期连续熬夜	
头痛	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	×	12 例
意识障碍	√				√	√	√	√		√	√		√	8 例
肢体抽搐	√					√		√		√	√			5 例
肢体偏瘫				√		√				√	√			5 例
双肢体乏力					√							√		2 例
凝视		√							√			√		3 例

位、范围,术后再通情况,CVST 复发。随访终点事件定义为新发颅内脑梗死、出血或死亡。

1.4 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件进行统计学分析;非正态分布计量资料以中位数(四分位数间距)[ $M(P25, P75)$ ]表示;正态分布计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示;组内比较时当该变量服从正态性分布时采用配对样本  $t$  检验;如果是非正态分布,则使用非参数检验中的 Wilcoxon 符号秩和检验;以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 术前评估

13 例患者中 7 例伴有不同位置颅内出血;静脉窦血栓形成好发部位为上矢状窦,有 10 例。术前 NIHSS 评分 16(8,35)分;mRs 评分 5(4,5)分;GCS

评分(11.923 $\pm$ 2.871)分(表 2)。

2.2 术后评估

13 例获 3 个月临床随访,静脉窦管腔均完全再通,无终点事件(表 3);术后第 3 d、出院时、术后第 3 个月 NIHSS 评分与术前比较均有明显差异( $P<0.05$ ),患者神经功能较术前有所改善(表 4);13 例患者术后第 3 d、出院时、术后第 3 个月 mRS 评分与术前比较均有明显差异( $P<0.01$ ),患者生活质量明显改善(表 4);出院时 13 例 GCS 评分均为 15 分,与术前比较有明显差异( $P<0.05$ );术后第 3 个月 GCS 评分与出院时一致(表 4)。

2.3 典型病例(图 1~4)

患者,女,21 岁,因“意识丧失、肢体抽搐 18 h”于 2021 年 11 月 19 日入院。头部 MRI、磁敏感加权成像(Susceptibility weighted imaging,SWI) + 扩散加权成像(Diffusion weighted imaging,DWI) +

表 2 13 例患者的术前评估

编号	是否伴随颅内出血	血栓部位	NIHSS(分)	GCS(分)	mRS(分)
1	微出血	上矢状窦	35	8	5
2	脑出血	上矢状窦、双侧横窦、乙状窦	17	13	4
3	无	上矢状窦、右侧乙状窦、横窦、颈静脉	8	15	5
4	SAH	上矢状窦、左侧横窦、乙状窦、颈静脉	10	15	5
5	SAH	右侧横窦、直窦、乙状窦	8	13	4
6	出血性脑梗死	上矢状窦、窦汇、左侧横窦、乙状窦、颈内静脉	16	12	5
7	无	上矢状窦、右侧乙状窦、横窦、颈静脉	35	8	5
8	脑出血	上矢状窦、双侧横窦、乙状窦	35	7	5
9	无	上矢状窦、横窦、乙状窦	0	15	1
10	无	上矢状窦	12	12	5
11	脑出血	上矢状窦、右侧横窦、直窦	35	10	5
12	无	上矢状窦、窦汇、直窦、左侧乙状窦、横窦	8	15	4
13	无	直窦	16	12	5

注:蛛网膜下腔出血(Subarachnoid hemorrhage,SAH)

表 3 术后评估(分)

编号	术后第 3 d NIHSS	术后第 3 d GCS	术后第 3 d mRS	出院日 NIHSS	出院日 GCS	出院日 mRS	出院第 3 个月 NIHSS	出院后第 3 个月 GCS	出院后第 3 个月 mRS
1	24	12	5	9	15	4	0	15	0
2	19	10	5	1	15	1	0	15	0
3	6	15	4	0	15	0	2	15	1
4	4	15	2	0	15	0	1	15	1
5	4	15	3	2	15	2	0	15	0
6	11	14	4	4	15	2	2	15	1
7	20	15	5	2	15	1	3	15	2
8	20	15	4	7	15	4	0	15	0
9	0	15	1	0	15	0	0	15	0
10	11	14	4	0	15	0	0	15	0
11	20	15	5	7	15	5	1	15	0
12	8	15	4	0	15	0	0	15	0
13	9	14	4	3	15	2	0	15	0

表 4 不同时间点各指标水平比较(分)

指标	术前	术后第 3 d	出院日	出院第 3 个月	$t_1$	$P$	$t_2$	$P$	$t_3$	$P$
NIHSS[ $M(P25, P75)$ ]	16(8,35)	12.000±7.746	2(0,4)	0(0,1)	3.574	0.004	5.472	0.000	5.074	0.000
GCS( $\bar{x} \pm s$ )	11.923±2.871	15(14,15)	15(15,15)	15(15,15)	-2.606	0.023	-3.864	0.002	-3.864	0.002
mRS[ $M(P25, P75)$ ]	5(4,5)	4(4,5)	1(0,2)	0(0,1)	-2.111	0.035	-3.075	0.002	-3.235	0.001

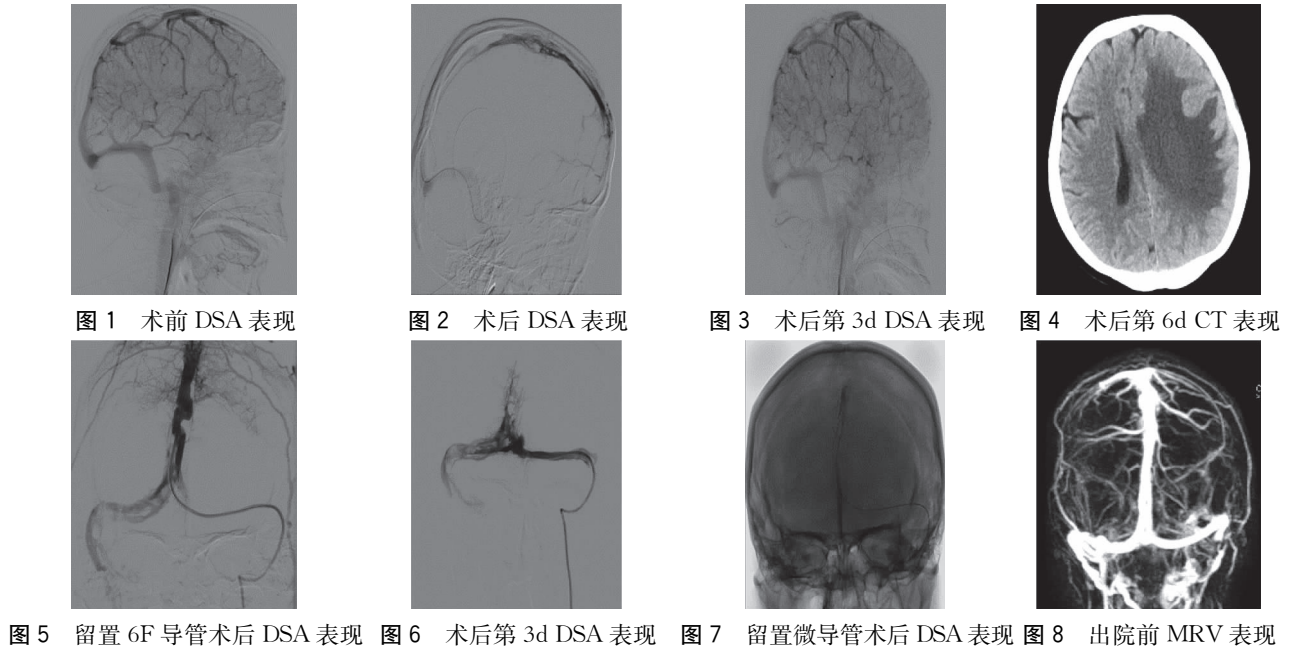
注: $t_1$ 为术后第 3 天与术前比较; $t_2$ 为出院日当天与术前比较; $t_3$ 为术后第 3 个月与术前比较

MRV 提示静脉窦血栓形成,患者意识障碍进展,病情不稳定,经家属签字同意后立即行 DSA 及静脉取栓术,DSA 示(1)上矢状窦显影不佳,可见血栓影;(2)右侧横窦优势,左侧横窦显影不佳,考虑为非优势侧(图 1)(术前);行中间导管联合支架取栓术,取栓后微导管内造影显示上矢状窦回流明显改善,但仍有充盈缺损,于是在残存血栓体从远到近进行局部接触性溶栓 3 d(尿激酶 50 万 U/d,持续泵入,每天根据血栓长度及病情变化将微导管向外拔出为 1~3 cm)(图 2)(术后);3 d 后查房患者自主睁眼,失语较前略好转,家属探视后自觉患者可理解部分言语,右上肢肌力 0 级,左侧肢体 4 级,第 3 d 微导管造影示上矢状窦上端充盈缺损较前改善,继续予以局部接触性溶栓,每天将微导管向外拔出为 1.5 cm(图 3)(术后第 3 d);至术后第 6 d 患者自主睁眼,能完全理解语言,右侧肢体偏瘫,左侧肢体 4 级,复查影像学检查提示患者中线移位情况较前改善(图 4)(术后第 6 d);术后第 7 d 拔除微导管,结束尿激酶溶栓治疗,改为低分子肝素联合华法林抗凝治疗;出院日当天患者言语功能基本恢复,感觉无异常,右上肢肌力 2<sup>+</sup>级,右下肢肌力 4 级;继续华法林抗凝治疗(INR2~3),术

后第 3 个月随访患者 NIHSS 评分 0 分,GCS 评分 15 分,mRS 评分 0 分,语言、肌力完全恢复。

3 讨论

动脉血栓形成是动脉粥样硬化斑块破裂后的脂质及胶原蛋白暴露,使血小板黏附、激活、聚集,血栓成份以血小板和少量的纤维蛋白为主,所以治疗以抗血小板聚集或/并溶解纤维蛋白为主。静脉血栓是静脉血流流速缓慢或血流瘀滞合并高凝状态后凝血酶及其他凝血因子在局部聚集、黏附,血栓成份以纤维蛋白和红细胞为主,所以治疗以抗凝或/并溶解纤维蛋白原为主<sup>[7]</sup>。另外,由于大脑静脉和静脉窦没有肌膜,窦壁可弹性回缩或者扩张(即便是闭塞状态),又因为没有瓣膜,而且静脉血管内没有使之保持通畅的高压血流,导致回流血液可能流向不同的方向<sup>[8]</sup>,静脉窦管道被覆内皮细胞,小梁结构复杂,通常存在蛛网膜颗粒,在静脉窦血栓疾病中可能存在有不同时期血栓,栓子之间空隙多<sup>[8]</sup>,所以静脉窦血栓一般不易取出,或者 1 次性完全清除比较困难,我中心往往采取术后留置微导管接触性溶栓持续溶解残留血栓。



本中心在留置微导管接触性溶栓治疗 CVST 之前常规使用单纯中间导管抽栓术,或联合支架取栓术。由于静脉窦血栓不易单纯用中间导管抽吸术取净,有时需借助于中间导管联合支架进行抽吸。但是多次取栓对于血栓负荷重的 CVST 往往不能完全再通,有时过分追求完美再通,反复多次中间导管联合支架牵拉、静脉内抽吸损伤静脉窦管壁,甚至引起破裂出血,增加手术风险。单纯中间导管取栓或联合支架取栓,将血栓取出体外,达到部分再通,但有残余血栓体,采用留置微导管接触性溶栓治疗,可以减少取栓次数,减轻由于取栓带来的血管壁损伤,溶解残留血栓,增加静脉回流,减少血栓再形成。本组患者普遍为重症 CVST,经手术后第 3 个月随访 13 例痊愈,NIHSS 评分统计分析说明术后神经功能有所好转,mRs 评分统计分析说明术后生活质量改善。参考相关文献,经过传统抗凝治疗后约有 13.6% 患者病情仍有进展<sup>[9]</sup>。对于这类病情进展患者,本中心应用局部接触性溶栓后未出现新增的脑梗死及脑出血,显示了接触性溶栓的安全性及有效性。本研究结果表明留置微导管接触性溶栓术是一种安全有效 CVST 治疗方法,常规在单纯中间导管抽吸或联合支架取栓后使用,尤为适用于静脉窦内血栓负荷较重患者。

13 例患者中例 9 患者因静脉窦解剖变异,完成部分再通后选择留置 6F 中间导管接触性溶栓,术后观察患者头痛没有缓解(图 5)(留置 6F 导管术后);3 d 后复查患者颅脑 DSA 显示静脉回流受阻,通路狭窄,上矢状窦仍显影不佳(图 6)(术后第 3 d);考虑 6F 中间导管阻碍了静脉回流系统,交换微导管(2.1F Rebar18)接触性溶栓(图 7)(留置微导管术后);最后复查 MRV,静脉窦显影良好(图 8)(出院前)。中间导管内溶栓虽然也能达到尿激酶接触血栓体从而溶栓的目的,但是由于 6F 中间导管的外径有 1.98 mm,阻碍了静脉回流系统,患者颅内压仍然处于增高状态,经验总结术后留置导管溶栓,应选择小外径的微导管,减轻静脉回流障碍。

在留置微导管接触性溶栓过程中本中心有一些操作经验:(1)持续微量泵以(50±10)万 U/d 定速泵入,达到持续溶栓、防止再栓的目的;(2)为防止静脉回流受阻,选择留置微导管(2.1F-2.7F)接触性溶栓;(3)为防止出血增加风险,一般在此过程中不

合并使用抗凝、抗血小板聚集药物;(4)为使尿激酶与血栓体全程充分接触,选择留置微导管后根据血栓长度由远到近每天将微导管向外拔出 1~3 cm;(5)留置微导管和导引导管时将 8F 导引导管撤至颈内静脉中段,防止 8F 导引导管抵住颈内静脉开口导致静脉回流受阻;(6)留置微导管及导引导管用无菌防护膜敷贴固定,防止鞘口及导管污染,每次拔出微导管前后均应充分消毒。

静脉窦血栓形成很难采用药物和血管内介入之间的随机对照研究,对于静脉窦血栓形成需行血管内治疗患者,我中心推荐单纯中间导管抽栓术或联合支架取栓术后留置微导管内接触性溶栓治疗,特别微导管接触性溶栓能减少由于取栓带来的血管壁损伤,溶解残留血栓,增加静脉回流,减少血栓再形成。本研究是一回顾性研究,存在样本量少、未设置对照组等不足,还需要大样本随机对照研究进一步验证。

参 考 文 献

[1] Ciardi C, Alemán A, Bando L, et al. Cerebral venous thrombosis in argentina: clinical presentation, predisposing factors, outcomes and literature review[Z], 2020: 105145.

[2] Bousser MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update [J]. Lancet Neurol, 2007, 6(2): 162-170.

[3] American heart association diagnosis and management of cerebral venous thrombosis[J]. Stroke, 2024, 55: e77-e90

[4] Housley SB, Vakharia K, Waqas M, et al. Mechanical venous thrombectomy and prolonged infusion of tissue plasminogen activator for cerebral venous sinus thrombosis: video case report[J]. Surg Neurol Int, 2020, 11: 193.

[5] Silvis SM, de Sousa DA, Ferro JM, et al. Cerebral venous thrombosis[J]. Nat Rev Neurol, 2017, 13(9): 555-565.

[6] Coutinho JM, Zuurbier SM, Bousser MG, 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] Lijfering WM, Flinternnan LE, Vandenbroucke JP, et al. Relationship between venous and arterial thrombosis: a review of the literature from a causal perspective[J]. Semin Thromb Hemost, 2011, 37(8): 885-896.

[8] Uddin MA, Haq TU, Rafique MZ. Cerebral venous system anatomy[J]. J Pak Med Assoc, 2006, 56(11): 516-519.

[9] Lozano-Ros A, Luque-Buzo E, García-Pastor A, et al. Endovascular treatment of cerebral venous sinus thrombosis (CVST): is a complete recanalization required for a good clinical outcome? [J]. J Neuroradiol, 2016, 43(1): 51-54.

(2024-05-18 收稿)