

颅内静脉窦血栓形成继发蛛网膜下腔出血的文献综述

章 王,何朝晖

(重庆医科大学附属第一医院神经外科,重庆 400016)

【摘要】颅内静脉窦血栓形成是各种脑血管疾病中非常罕见的类型,继发蛛网膜下腔出血则更为罕见。因疾病的自身特点和诊断的局限性,易漏诊和误诊,导致预后较差。本文将围绕该疾病的发病机制、临床表现、诊断及治疗进行综述,以提高对该疾病的认识。

【关键词】颅内静脉窦血栓形成;蛛网膜下腔出血;发病机制;诊治

【中图分类号】R651.1+9

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-05-06

Literature review on subarachnoid hemorrhage secondary to cerebral venous sinus thrombosis

Qin Wang, He Zhaohui

(Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Cerebral venous sinus thrombosis(CVST) is a rare type of stroke, and secondary subarachnoid hemorrhage(SAH) is even less common. Because of the disease's own characteristics and the limitations of diagnosis, it is easy to miss and misdiagnose, leading to poor prognosis. This review focused on the pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis and treatment of this disease, so as to improve the recognition of the disease.

【Key words】cerebral venous sinus thrombosis; subarachnoid hemorrhage; pathogenesis; diagnosis and treatment

颅内静脉窦血栓形成(cerebral venous sinus thrombosis, CVST)是一组由各种原因引起的脑静脉系统循环障碍所致的脑血管疾病,是一种罕见的脑血管疾病类型,约占所有脑卒中类型的 0.5%^[1]。颅内静脉窦血栓形成继发蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)更为罕见,国内外报道仅有 0.5%~0.8%的 CVST 患者会继发 SAH^[2-3]。因 SAH 病因复杂,临床表现无特异性,病情进展快,影像学表现不确定,容易被漏诊或误诊,导致其预后较差。查阅国内外文献数据库,近年来关于该疾病的研究多为个案报道,鲜有系统分析,本文将就此疾病进行回顾性综述、分析。

作者介绍:章 王, Email: 416688457@qq.com,

研究方向:脑血管疾病。

通信作者:何朝晖, Email: geno_he@163.com。

基金项目:国家自然科学基金重点研发计划资助项目(编号: 2016YFC0901003)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20190917.1213.062.html>
(2019-09-18)

1 病因及发病机制

1.1 病因

CVST 是各种脑卒中病例中非常罕见的类型,其发生部位常见于上矢状窦、横窦和乙状窦、海绵窦和直窦^[4]。CVST 继发 SAH 非常罕见。其病因主要有炎症性和非炎症性 2 类:炎症性多为面部皮肤及器官局部感染和颅内感染;非炎症性常见原因有各种原因所致血液高凝状态、血流动力学改变、自身免疫性疾病、心血管疾病、脱水、外科手术及头部创伤等,其中最常见的病因是妊娠、围产期、长期大量摄入避孕药或绝经期口服激素替代药物^[4-5]。除以上 2 种主要病因类型外,近年来也报道了一些罕见的原因,如鞘内注射高剂量激素、缺铁性贫血、凝血与抗凝血功能障碍、蛋白酶缺乏症、高同型半胱氨酸血症、纤溶与抗纤溶活性异常等疾病^[6-7]。同时还存在部分病因不明的病例。

1.2 发病机制

CVST 继发 SAH 可能是多因素共同作用的结果,凡是能引起静脉管壁损伤、静脉回流障碍及血液成分改变的因素均可导致 CVST 发生,进而继发 SAH。目前,对于 CVST 继发 SAH 的生物学机制尚未完全清楚,目前有以下几种观点:①脑静脉局部血栓形成引起局部炎症反应,使血管的通透性增加,进而使血液渗出至蛛网膜下腔;②CVST 引起脑皮质静脉和桥静脉扩张、血液充盈、静脉压升高,从而导致脑皮质静脉破裂,血液流入蛛网膜下腔;③CVST 合并静脉性梗死后出血,血液渗入蛛网膜下腔。由于大脑浅表静脉管壁薄、无平滑肌纤维,故扩张能力较强,加之其不具有静脉瓣膜、血液循环受阻时可发生逆流等特点,临床上真正继发 SAH 的病例极少^[8-10]。另有研究发现 SAH 后早期即可有血管腔内微血栓形成,周细胞参与相关反应促血栓形成作用^[11-12]。因此 CVST 继发 SAH 在病理上形成恶性循环。

2 临床表现

CVST 继发 SAH 多发生于中青年,女性居多^[13]。其临床症状不典型、复杂多变,常常缺乏特异性,易漏诊和误诊。其症状、体征常与患者的年龄、血栓部位及血管闭塞程度相关。

2.1 SAH 症状

CVST 继发 SAH 可有 SAH 的常见症状,包括颅内高压三主征(头痛、呕吐和视乳头水肿)及脑膜刺激征。有研究报道,CVST 继发 SAH 患者出现头痛症状的概率高达 92%,且多以头痛为首发症状^[14-15]。CVST 继发 SAH 所致头痛呈逐渐加重的形式,亦可表现为突发剧烈爆炸样头痛。与动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH)所致头痛非常相似^[16],需引起注意。

2.2 神经症状

CVST 继发 SAH 患者可出现局灶神经功能损害症状,其发生与病变所在脑功能区的神经功能受损相关。包括视力下降、嗜睡、感觉障碍、偏瘫、癫痫等,严重者可出现意识障碍甚至死亡,多预后不良。其中,癫痫的发生率可达 32%,尤其是围产期,发生率高达 76%,其发生机制可能与 CVST 继发凸面蛛网膜下腔出血使大脑凸面皮质受刺激导致皮质放电异常有关^[9,17]。

患者的症状可在短期内急速恶化,致死、致残率较高。因其临床症状无特异性,故易与其他颅内疾病相混淆。当患者出现颅内压增高、剧烈头痛、疾病进展快、静脉性脑梗死和多发性脑梗死,结合头颅 CT 示蛛网膜下腔出血时,需考虑此病的可能。

3 诊断

对于 CVST 继发 SAH 患者的诊断因常常首先考虑 aSAH 可能,很少考虑 CVST 而被误诊。故疑是 CVST 继发 SAH,需做详尽检查以免漏诊或误诊。CVST 继发 SAH 的影像学表现与 aSAH 的差异是两者之间最重要的鉴别因素^[18]。

3.1 CT 检查

CT 检查可作为 CVST 继发 SAH 辅助诊断的初步影像学检查,具有一定的价值。CT 对于 SAH 的诊断阳性率达 86%^[9]。当 CTA 未发现动脉瘤时,需关注 CT 增强扫描后是否出现血栓高密度、空三角征(Delta 征)和脐带征,若此阳性率为 35%~75%^[19],提示 CVST 可能。CT 检查对 CVST 的早期检出率低。儿童和青年的高静脉血流速度、高血容量状态、静脉数量增多及脱水状态,均可导致 CVST 假阳性表现^[9,20],故 CT 对 CVST 继发 SAH 的诊断可出现漏诊或误诊^[21]。

根据 CT 显示累及的范围,CVST 继发 SAH 可分为 3 种类型:①皮质蛛网膜下腔出血(cortical subarachnoid hemorrhage, cSAH);②累及基底池、侧裂池或颅底的 SAH;③矢状窦旁的 SAH^[21-22]。其中,88%的出血部位在外侧裂和顶叶的大脑凸面。单一皮质静脉血栓形成导致 SAH 者少见,其常常伴有 CVST^[23]。因此,对于矢状窦旁或背外侧局限性出血的 SAH 患者,需警惕 CVST 所致 SAH 可能,如该患者同时具有 CVST 易感因素,则进一步提示 CVST 可能。

3.2 磁共振检查

头颅 MRI 和 MRV 检查较 CT 具有明显的优势:对血流因素敏感,既可以显示血流情况,也可以较好地分辨出血栓,其特征性表现为血栓形成部位的高血流信号缺失(血液流空现象消失),敏感性高。发病时间较长、出血较少时,CT 敏感度降低,可利用 MRI 的 SWI 序列检查进行确诊^[24]。此外,对于 CVST 继发 SAH 后脑水肿、出血和梗死的检查,MRI 也明显强于 CT^[20],是较为理想的检查方法。

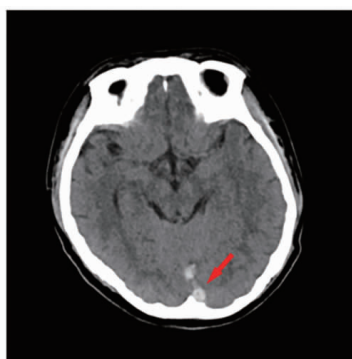
3.3 DSA 检查

DSA 检查是诊断该疾病的“金标准”^[24],可显示静脉和静脉窦的充盈缺损和血流排空,还可测定各血管期的血液循环时间。若显影延迟超过 6 s,提示脑血栓形成,对于合并有蛛网膜下腔出血的患者行 DSA 检查时要着重观察静脉期。DSA 在检查的同时,还可用于溶栓及支架植入等血管内治疗。然而 DSA 检查属于有创检查,存在较高风险,故需综合考虑是否行该检查。

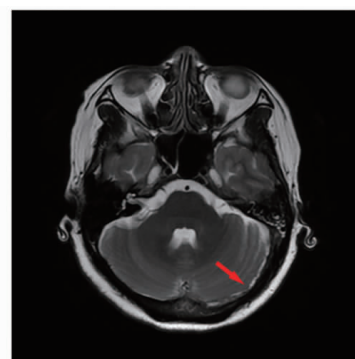
Guenther 等^[24]比较了上述几种脑血管影像学检查方式,结果提示 MRI+MRV 是目前对于 CVST 继发 SAH 的最佳检查方法。具体影像学表现如图 1 所示。



A. CT 左枕部高密度影,
示蛛网膜下腔出血



B. CT 窦汇左侧高密度空三角征,
示静脉窦血栓形成



C. MRI 左横窦高信号,流空效应消失,
示静脉窦血栓形成



D. MRV 左横窦未明显显影,
示静脉窦血栓形成



E. DSA 左横窦未显影,
示静脉窦血栓形成

图 1 CVST 继发 SAH 的影像学表现

3.4 其他检查

D-二聚体是纤维蛋白的降解产物,可以反映凝血酶和纤溶酶的功能活性,对血栓性疾病的诊治及预后评估具有重要价值^[25]。既往研究证明,在 CVST 的早期阶段,多数患者 D-二聚体可有明显升高^[26-27]。脑脊液检查有助于颅内疾病的诊断, CVST 继发 SAH 的重要诊断线索之一即为脑脊液压力增高和脑脊液成分改变。大部分 CVST 患者可出现不同程度的脑脊液压力增高,脑脊液压力增高可引起血脑屏障破坏,诱导 SAH 发生,从而导致血性脑脊液^[28],当脑脊液压力超过 300 cmH₂O 时,说明病情较重,预后较差。因此,对于 CVST 继发 SAH 患者,腰椎穿刺脑脊液检查及 D-二聚体检查有助于疾病诊断和病情评估。

4 治疗

目前,对于 CVST 继发 SAH 的治疗包括针对 SAH 的治疗和针对 CVST 的治疗。SAH 治疗包括脱水降颅压、解痉、预防癫痫及手术减压等。CVST 治疗包括抗凝、抗血小板、溶栓及血管内治疗等。

4.1 抗凝治疗

CVST 继发 SAH 的治疗方法主要为病因治疗,即促进血栓溶解和血管再通,这与常见 SAH 的治疗方法背道而驰。欧洲神经病学联盟和美国心脏协会指南均推荐, CVST 一旦确诊,无论治疗前和治疗后是否存在颅内出血,只要无其他抗凝禁忌证患者,均应立即进行抗凝治疗, CVST 伴随的颅内出血不是肝素应用的绝对禁忌证^[29-30]。Coutinho 等^[31]通过 Meta 分析得出结论:抗凝治疗可减少约 13% 的病死率和致残率,并不会导致新的颅内出血。肝素是血栓形成治疗的一线抗凝药物^[2]。Einhäupl^[32]和 Babin^[33]等通过对比分析 2 项队列研究,结果显示 CVST 伴颅内出血患者也应给予肝素治疗,使用剂量以使 APTT 至少延长 1 倍为宜,用药时需严密监测患者的凝血功能。

4.2 溶栓治疗

对于抗凝治疗效果差或无效、病情加重者可考虑进行溶栓治疗。目前一线溶栓药物有尿激酶型纤溶酶原激活剂和重组组织型纤溶酶原激活剂等。经静脉溶栓效果明显优于经动脉溶栓;抗凝治疗+局部溶栓治疗更有助于神经功能损害的恢复。随着介入技术的发展,血管内治疗 CVST 被证明是安

全有效的,在条件允许的前提下越早治疗效果越好^[34-35]。抗凝和溶栓治疗对于 CVST 继发 SAH 患者,可显著改善临床症状,防止血栓延伸,并可促进侧支循环建立,其获益远大于出血的风险。因此,即使 CVST 继发 SAH 也应行抗凝或溶栓治疗^[36-37]。

4.3 外科手术治疗

患者的病情会随着颅内压增高而呈加重趋势,颅内压增高能明显加重静脉性脑梗死的严重程度。当出现昏迷时,往往意味着预后不良。Zeng 等^[38]报道了紧急去骨瓣减压术用于脑静脉性梗死后颞叶沟回疝发生的病例,其治疗效果好。Théaudin 等^[39]对 12 例颅内压升高致脑疝形成的患者行治疗评估,行去骨瓣减压术的患者预后较好,而未手术的患者均死亡。Liu 等^[40]的研究证明,溶栓联合机械血栓切除术可增强药物的溶栓效果,同时减压式半颅骨切除术可改善脑水肿带来的不良结果。所以,对于严重的 CVST 继发 SAH 患者,去骨瓣减压术可作为最后的选择。

4.4 其他

研究证实,尼莫地平不仅可以有效解除血管平滑肌痉挛,改善微循环^[41],同时还具有祛聚、增强纤溶的作用,从而抑制血栓形成,避免血栓延伸^[42]。另有研究发现,他汀类药物和硫酸镁可改善 SAH 患者迟发性脑缺血神经功能障碍^[43-44],但其用于 SAH 的治疗尚具争议。以上药物理论上可改善 CVST 继发 SAH 病情,但需要更多的临床试验去验证其疗效。

5 总 结

CVST 继发 SAH 极其罕见,其发病机制目前尚未明确。CVST 继发 SAH 可有 SAH 的常见症状,其中以头痛最为多见,但因其临床表现不典型,故易漏诊或误诊。同时,因其病情易恶化,需引起高度重视。CT、MRI/MRV、DSA 可用于其诊断,其中 MRI+MRV 是目前最佳检查手段。D-二聚体及腰穿脑脊液检查可作为其辅助检查。对于 CVST 继发 SAH 的治疗需注重个体化治疗。抗凝和溶栓治疗有导致和加重出血的风险,但其获益远大于出血的风险。当病情危重时,可考虑手术治疗。

参 考 文 献

[1] Guenther G, Arauz A. Cerebral venous thrombosis: a diagnostic and treatment update[J]. *Neurologia*, 2011, 26(8): 488-498.
[2] 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.

[3] Wasay M, Bakshi R, Bobustuc G, et al. Cerebral venous thrombosis: analysis of a multicenter cohort from the United States[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2008, 17(2): 49-54.
[4] Roberson JB Jr, Brackmann DE, Fayad JN. Complications of venous insufficiency after neurologic-skull base surgery[J]. *Am J Otol*, 2000, 21(5): 701-705.
[5] Nakase H, Shin Y, Nakagawa I, et al. Clinical features of postoperative cerebral venous infarction[J]. *Acta Neurochir(Wien)*, 2005, 147(6): 621-626.
[6] Presicci A, Garofoli V, Simone M, et al. Cerebral venous thrombosis after lumbar puncture and intravenous high dose corticosteroids: a case report of a childhood multiple sclerosis[J]. *Brain Dev*, 2013, 35(6): 602-605.
[7] Ghosh PS, Plautz G, Cerejo R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in a child with iron-deficiency anemia[J]. *Acta Neurol Belg*, 2014, 114(2): 131-132.
[8] Oppenheim C, Domigo V, Gauvrit JY, et al. Subarachnoid hemorrhage as the initial presentation of dural sinus thrombosis[J]. *AJNR*, 2005, 26(3): 614-617.
[9] Benabu Y, Mark L, Daniel S, et al. Cerebral venous thrombosis presenting with subarachnoid hemorrhage. Case report and review[J]. *Am J Emerg Med*, 2009, 27(1): 96-106.
[10] Stracke CP, Spuentrup E, Katoh M, et al. New experimental model of sinus and cortical vein thrombosis in pigs for MR imaging studies[J]. *Neuroradiology*, 2006, 48(10): 721-729.
[11] Friedrich B, Muller F, Feiler S, et al. Experimental subarachnoid hemorrhage causes early and long-lasting microarterial constriction and microthrombosis: an *in vivo* microscopy study[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2012, 32(3): 447-455.
[12] Liu S, Agalliu D, Yu C, et al. The role of pericytes in blood-brain barrier function and stroke[J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18(25): 3653-3662.
[13] 陈胜利, 陈永平, 张丽娜, 等. 颅内静脉窦血栓形成治疗的研究进展[J]. *中国脑血管病杂志*, 2014, 11(4): 211-215.
[14] Gunes HN, Cokal BG, Guler SK, et al. Clinical associations, biological risk factors and outcomes of cerebral venous sinus thrombosis[J]. *J Int Med Res*, 2016, 44(6): 1454-1461.
[15] Wasay M, Kojan S, Dai AI, et al. Headache in cerebral venous thrombosis: incidence, pattern and location in 200 consecutive patients[J]. *J Headache Pain*, 2010, 11(2): 137-139.
[16] Sayadnasiri M, Taheraghdam AA, Talebi M. Cerebral venous thrombosis presenting as subarachnoid hemorrhage: report of two cases[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2012, 114(7): 1099-1101.
[17] Oda S, Shimoda M, Hoshikawa K, et al. Cortical subarachnoid hemorrhage caused by cerebral venous thrombosis[J]. *Neurol Med Chir(Tokyo)*, 2011, 51(1): 30-36.

- [18] Hassan A, Ahmad B, Ahmed Z, et al. Acute subarachnoid hemorrhage. An unusual clinical presentation of cerebral venous sinus thrombosis[J]. *Neurosciences (Riyadh)*, 2015, 20(1): 61–64.
- [19] Frerichs KU, Deckert M, Kempfski O, et al. Cerebral sinus and venous thrombosis in rats induces long-term deficits in brain function and morphology—evidence for a cytotoxic genesis[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1994, 14(2): 289–300.
- [20] Leach JL, Fortuna RB, Jones BV, et al. Imaging of cerebral venous thrombosis: current techniques, spectrum of findings, and diagnostic pitfalls[J]. *Radiographics*, 2006, 26(S1): 19–41.
- [21] Sahin N, Solak A, Genc B, et al. Cerebral venous thrombosis as a rare cause of subarachnoid hemorrhage: case report and literature review[J]. *Clin Imaging*, 2014, 38(4): 373–379.
- [22] Anderson B, Sabat S, Agarwal A, et al. Diffuse subarachnoid hemorrhage secondary to cerebral venous sinus thrombosis[J]. *Pol J Radiol*, 2015, 80: 286–289.
- [23] Boukobza M, Crassard I, Bousser MG, et al. Radiological findings in cerebral venous thrombosis presenting as subarachnoid hemorrhage: a series of 22 cases[J]. *Neuroradiology*, 2016, 58(1): 11–16.
- [24] Stamm AC, Wright CL, Knopp MV. Phase contrast and time-of-flight magnetic resonance angiography of the intracerebral arteries at 1.5, 3 and 7T[J]. *Magn Reson Imaging*, 2013, 31(4): 545–549.
- [25] Smith FB, Rumley A, Lee AJ, et al. Haemostatic factors and prediction of ischaemic heart disease and stroke in claudicants[J]. *Br J Haematol*, 1998, 100(4): 758–763.
- [26] 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.
- [27] Meng R, Wang X, Hussain M, et al. Evaluation of plasma D-dimer plus fibrinogen in predicting acute CVST[J]. *Int J Stroke*, 2014, 9(2): 166–173.
- [28] 刘佳雨, 尹 龙, 黄 楹. 表现为蛛网膜下腔出血的颅内静脉窦血栓形成的诊治分析[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2017, 22(5): 212–215.
- [29] Einhäupl K, Bousser MG, de Bruijn SF, et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis[J]. *Eur J Neurol*, 2006, 13(6): 553–559.
- [30] Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2011, 42(4): 1158–1192.
- [31] Coutinho J, de Bruijn SF, Deveber G, et al. Anticoagulation for cerebral venous sinus thrombosis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(8): CD002005.
- [32] Einhäupl K, Stam J, Bousser MG, et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients[J]. *Eur J Neurol*, 2010, 17(10): 1229–1235.
- [33] Babin JL, Traylor KL, Witt DM. Laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin and fondaparinux[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2017, 43(3): 261–269.
- [34] 欧阳至吉, 陈 岚. 脑静脉窦血栓形成的全身抗凝治疗与局部溶栓治疗疗效比较[J]. *中华神经医学杂志*, 2013, 12(1): 87–89.
- [35] 汤恒心, 王守森, 张小军. 颅内静脉窦血栓形成的溶栓治疗比较研究[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2012, 11(5): 408–412.
- [36] Röther J, Waggie K, van Bruggen N, et al. Experimental cerebral venous thrombosis: evaluation using magnetic resonance imaging[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1996, 16(6): 1353–1361.
- [37] Soleau SW, Schmidt R, Stevens S, et al. Extensive experience with dural sinus thrombosis[J]. *Neurosurgery*, 2003, 52(3): 534–544.
- [38] Zeng L, Derex L, Maarawi J, et al. Lifesaving decompressive craniectomy in ‘malignant’ cerebral venous infarction[J]. *Eur J Neurol*, 2007, 14(1): e27–28.
- [39] Théaudin M, Crassard I, Bresson D, et al. Should decompressive surgery be performed in malignant cerebral venous thrombosis? A series of 12 patients[J]. *Stroke*, 2010, 41(4): 727–731.
- [40] Liu Y, Li K, Huang Y, et al. Treatment of the superior sagittal sinus and transverse sinus thrombosis associated with intracranial hemorrhage with the mechanical thrombectomy and thrombolytics: case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(49): e9038.
- [41] Pierot L, Affour M, Moret J. Vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recent advances in endovascular management[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2010, 16(2): 110–116.
- [42] Vergouwen MD, Vermeulen M, de Haan RJ, et al. Dihydropyridine calcium antagonists increase fibrinolytic activity: a systematic review[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2007, 27(7): 1293–1308.
- [43] Lad SP, Heqen H, Gupta G, et al. Proteomic biomarker discovery in cerebrospinal fluid for cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2012, 21(1): 30–41.
- [44] Wong GK, Kwok R, Tang K, et al. Effects of magnesium sulfate infusion on cerebral perfusion in patients after aneurysmal SAH[J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2010, 106: 133–135.

(责任编辑:冉明会)