

神经病学

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.002781

脑静脉窦血栓形成后残余头痛相关危险因素研究

李珍红, 李克俭

(河北省霸州市第二医院内二科, 霸州 065700)

【摘要】目的:探讨影响脑静脉窦血栓形成(cerebral venous sinus thrombosis, CVST)患者康复后残余头痛的相关危险因素。**方法:**回顾性分析 2016 年 1 月至 2019 年 6 月河北省霸州市第二医院收治的符合纳入标准、病历完整的 CVST 患者临床资料, 采用单因素和多因素 logistic 回归方法分析 CVST 患者残余头痛的相关危险因素。**结果:**共有 111 例 CVST 患者符合纳入标准, 其中 38 例(34.23%)存在残余头痛。通过单因素分析发现残余头痛组与无残余头痛组相比, 其既往头痛病史($Z=-3.723, P=0.000$)、抗凝延迟($Z=-3.519, P=0.000$)及静脉窦血管未再通($Z=-3.071, P=0.002$)存在差异, 且差异具有统计学意义。多因素回归分析发现静脉窦未再通是残余头痛的危险因素($OR=6.419, 95\%CI=1.922\sim21.438, P=0.003$), 其次, 抗凝延迟(延迟 >7 d)增加了残余头痛的风险($OR=5.248, 95\%CI=1.710\sim16.105, P=0.004$), 既往头痛病史也是残余头痛的独立危险因素($OR=11.98, 95\%CI=2.451\sim53.931, P=0.002$)。**结论:**静脉窦再通程度、抗凝延迟及既往头痛病史是 CVST 患者残余头痛的独立危险因素, 及时抗凝及促进 CVST 患者脑静脉再通或许对减少残余头痛的发生具有重要意义。

【关键词】静脉窦血栓形成; 残余头痛; 抗凝延迟; 血管再通

【中图分类号】R741

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-08-21

Risk factors of residual headache after cerebral venous sinus thrombosis

Li Zhenhong, Li Kejian

(Department of Internal Medicine, The Second Hospital of Bazhou)

【Abstract】Objective: To analyze the related risk factors of residual headache in patients with cerebral venous sinus thrombosis (CVST). **Methods:** The study retrospectively analyzed the clinical data of CVST patients who met the inclusion criteria and had complete medical records admitted to The Second Hospital of Bazhou from January 2016 to June 2019, and analyzed the related risk factors of residual headache in CVST patients using univariate and multivariate logistic regression methods. **Results:** A total of 111 CVST patients met the inclusion criteria, of which 38 (34.23%) patients had residual headache. The univariate analysis showed that there were significant differences in the past history of headache ($Z=-3.723, P=0.000$), delayed anticoagulation ($Z=-3.519, P=0.000$), and the failure of venous sinus recanalization ($Z=-3.071, P=0.002$) between the residual headache group and the non-residual headache group. Multivariate regression analysis found that the failure of venous sinus recanalization was a risk factor for residual headache ($OR=6.419, 95\%CI=1.922\sim21.438, P=0.003$). Secondly, delayed anticoagulation (delayed for more than 7 days) increased the risk of residual headache ($OR=5.248, 95\%CI=1.710\sim16.105, P=0.004$), and past headache history was also an independent risk factor for residual headache ($OR=11.98, 95\%CI=2.451\sim53.931, P=0.002$). **Conclusion:** Venous sinus recanalization, delayed anticoagulation and past headache history are independent risk factors of residual headache in CVST patients. Timely anticoagulation and recanalization of cerebral veins in patients with CVST may be of great significance to reduce the occurrence of residual headache.

【Key words】 cerebral venous sinus thrombosis; residual headache; delayed anticoagulation; vascular recanalization

脑静脉窦血栓形成 (cerebral venous sinus thrombosis, CVST) 通常被认为是一种特殊的脑血管病, 其临床病程和预后个体差异较大, 可从完全康复到残

疾甚至死亡^[1]。但在神经功能完全恢复的人群中, 超过半数患者依然存在残留症状, 如头痛、认知障碍、抑郁或疲劳, 其中残余头痛最为常见, 严重影响患者身心健康及生活质量^[2]。迄今为止, 尚不清楚与 CVST 残余头痛相关的危险因素。该研究拟通过回顾性研究探讨 CVST 患者残余头痛的相关危险因素。

作者介绍: 李珍红, Email: li279062141@163.com,

研究方向: 脑卒中研究和治疗。

通信作者: 李克俭, Email: 279062141@qq.com。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210412.1728.016.html>

(2021-04-13)

1 研究对象和方法

1.1 研究对象

在获得伦理委员会批准的前提下,本研究回顾了 2016 年 1 月至 2019 年 6 月河北省霸州市第二医院住院登记的 CVST 患者病历。手动检索诊断为 CVST 患者的电子病历,收集完整的人口学、临床症状、影像学等信息资料。并通过门诊随访收集患者颅内血管影像结果、神经功能结局并对残余头痛情况进行调查,并根据随访结果将符合纳入标准的患者分为有残余头痛组和无残余头痛组。

患者纳入标准如下:年龄 ≥ 16 岁;CVST 诊断明确,即存在磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、磁共振静脉造影(magnetic resonance venography, MRV)、计算机断层扫描静脉造影(computed tomography angiography, CTV)或数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)确诊的 CVST 诊断;CVST 患者接受抗凝治疗;同意随访并能准确描述头痛信息。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料收集 通过电子病历查询并详细记录患者年龄、性别、既往病史和 CVST 相关危险因素(如口服避孕药、怀孕或妊娠以及恶性肿瘤、贫血等),同时记录蛋白 S 缺乏、蛋白 C 缺乏、凝血酶Ⅲ缺乏、抗心磷脂抗体综合征、贫血、感染等信息。

1.2.2 影像学评估 根据患者住院期间的血管影像检查(MRV、CTV 及 DSA),明确患者受累的静脉窦部位及数量,具体分类为上矢状窦、左/右侧侧窦(横窦-乙状窦)、直窦、皮质静脉及 ≥ 2 根静脉窦。随访期间相应地对患者进行 MRV 或 CTV 检查,脑静脉再通评估由对临床随访数据不知情的神经放射科医生进行。

1.2.3 量表评价 神经科相关临床量表测评由专业神经科医师完成,包括改良的 Rankin 量表(modified Rankin scale, mRS)和 NIHSS 评分量表。

1.2.4 观察指标 根据电子病历信息,查询抗凝延迟情况,其中抗凝延迟被定义为从 CVST 症状出现到抗凝开始的时间

间隔 >7 d^[3]。通过门诊随访患者残余头痛情况,将残留头痛定义为每周存在 1 次以上的头痛发作^[4]。以住院期间检查结果为参照将随访时血管影像结果分为部分/完全再通和未再通,部分再通定义为狭窄部位管径 $\leq$ 邻近管径的 50%,未再通定义为相较于确诊时血管影像结果,随访期血管影像显示原闭塞部位血流信号仍缺失^[4]。

1.3 统计学处理

所有资料采用 SPSS 22.0(SPSS Inc, Chicago, IL)进行统计分析。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料采用百分率进行描述。单因素分析中连续性变量采用 Mann-Whitney U 检验,计数资料采用卡方检验。选择单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量作为自变量,以年龄和性别作为协变量,将残余头痛作为因变量输入到多因素回归模型中,分析残余头痛相关的危险因素。计算相关变量 OR 和 95%CI。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 人口基线因素及 CVST 潜在危险因素比较

对符合纳入标准的 111 例 CVST 患者基线因素进行统计学分析,发现有残余头痛的患者 38 例,占比 34.23%;无残余头痛组患者 73 例,占比 65.77%。通过单因素分析,在有残余头痛组和无残余头痛组人口学特征及 CVST 相关危险因素中,2 组间既往头痛病史($Z = -3.723, P = 0.000$)及抗凝延迟($Z = -3.519, P = 0.000$)存在统计学差异,其他因素 2 组间无统计学差异(表 1)。

2.2 临床症状及影像学特征比较

通过单因素分析比较有残余头痛组和无残余头痛组患者临床症状、影像学信息及随访期静脉窦再通情况,发现有残余头痛组发病时有头痛症状患者 33 例,占比 86.8%,没有残余头痛组患者头痛症状比例为 69.9%,组间存在统计学差异($Z = -1.969, P = 0.049$)。有残余头痛组随访期静脉窦未再通患者占比 39.5%,没有残余头痛的患者为 10.7%,存在统计学差异($Z = -3.071, P = 0.002$),2 组间 mRS 评分无差异($Z = -0.325, P = 0.745$)(表 2)。

表 1 人口基线因素及 CVST 潜在危险因素的比较 ($n, \%; \bar{x} \pm s$)

基线变量	全部病例 ($n=111$)	有残余头痛 ($n=38$)	无残余头痛 ($n=73$)	Z 值	P 值
性别(女性)	61 (55.00)	19 (50.00)	42 (57.50)	-0.754	0.451
年龄	35.63 $\pm$ 14.24	37.61 $\pm$ 15.11	34.60 $\pm$ 13.75	-1.064	0.287
头痛病史	14 (12.60)	11 (28.90)	3 (4.10)	-3.723	0.000
相关危险因素					
口服避孕药	12 (10.80)	6 (15.80)	6 (8.20)	-1.213	0.225
怀孕或妊娠	24 (21.60)	6 (15.80)	18 (24.70)	-1.072	0.284
遗传性相关危险因素					
蛋白 S 缺乏	16 (15.20)	5 (13.20)	11 (15.10)	-0.271	0.787
蛋白 C 缺乏	7 (6.30)	0 (0.00)	7 (9.60)	-1.963	0.050
凝血酶Ⅲ缺乏	12 (10.80)	2 (5.30)	10 (13.70)	-1.352	0.176
恶性肿瘤	3 (2.70)	0 (0.00)	3 (4.10)	-1.261	0.207
抗磷脂抗体综合征	6 (5.40)	4 (10.5)	2 (2.70)	-1.714	0.087
贫血	29 (26.10)	9 (23.70)	20 (27.40)	-0.421	0.674
感染	8 (7.20)	2 (5.30)	6 (8.20)	-0.569	0.569
抗凝延迟 (>7 d)	62 (55.90)	30 (78.90)	32 (43.80)	-3.519	0.000

表 2 临床症状以及影像学特征比较 ($n, \%; \bar{x} \pm s$)

变量	全部病例 ($n=111$)	有残余头痛 ($n=38$)	无残余头痛 ($n=73$)	Z 值	P 值
症状和体征					
头痛	84 (75.70)	33 (86.80)	51 (69.90)	-1.969	0.049
癫痫	48 (43.20)	14 (36.80)	34 (46.60)	-0.978	0.328
运动障碍	41 (36.90)	14 (36.80)	27 (37.00)	-0.015	0.988
失语	22 (19.80)	10 (26.30)	12 (16.40)	-1.233	0.218
感觉障碍	33 (29.70)	14 (36.80)	19 (26.00)	-1.177	0.239
意识障碍	25 (22.50)	9 (23.70)	16 (21.90)	-0.210	0.833
神经影像					
脑组织水肿	66 (59.50)	22 (57.90)	44 (60.30)	-0.241	0.809
静脉性梗死灶	63 (56.80)	22 (57.90)	41 (56.20)	-0.174	0.862
出血	34 (30.60)	12 (31.60)	22 (30.10)	-0.156	0.876
蛛网膜下腔出血	11 (9.90)	6 (15.80)	5 (6.80)	-1.489	0.136
受累静脉窦					
上矢状窦	77 (69.40)	26 (68.40)	51 (69.90)	-0.156	0.876
右侧侧窦	53 (47.70)	23 (60.50)	30 (41.10)	-1.936	0.053
左侧侧窦	47 (42.30)	15 (39.50)	32 (43.80)	-0.439	0.660
直窦	25 (22.50)	9 (23.70)	16 (21.90)	-0.210	0.833
≥ 2 根静脉窦闭塞	70 (63.10)	27 (71.10)	43 (58.90)	-1.253	0.210
皮质静脉	71 (64.00)	20 (52.60)	51 (69.90)	-1.786	0.074
入院神经功能评分					
NIHSS	8.05 $\pm$ 11.34	5.84 $\pm$ 9.51	9.19 $\pm$ 12.09	-1.437	0.141
随访期未再通	25 (22.50)	15 (39.50)	10 (13.70)	-3.071	0.002
功能结局 (mRS)				-0.325	0.745
0~2	104 (93.70)	36 (94.70)	68 (93.20)		
3~6	7 (6.30)	2 (5.30)	5 (6.80)		

2.3 残余头痛相关危险因素分析

选择单因素分析中 $P < 0.05$ 的危险因素,并将它们纳入多因素回归模型,同时校正性别和年龄因素。分析结果显示既往头痛病史 ($OR=11.498, 95\%CI=2.451\sim53.931, P=0.002$)、抗凝延迟 ($>7 d$) ($OR=5.248, 95\%CI=1.710\sim16.105, P=0.004$)、随访期静脉窦未再通 ($OR=6.419, 95\%CI=1.922\sim21.438, P=0.003$) 是 CVST 患者残余头痛的独立危险因素 (表 3)。

表 3 残余头痛相关因素分析

危险因素	OR	95%CI	P
性别	1.427	0.514~3.960	0.495
年龄	0.980	0.943~1.017	0.285
头痛	3.491	0.984~12.383	0.053
头痛病史	11.498	2.451~53.931	0.002
抗凝延迟 ($>7 d$)	5.248	1.710~16.105	0.004
未再通	6.419	1.922~21.438	0.003

3 讨论

CVST 是一种较少见的中风类型,发生率占中风的 1%~5%,主要集中在中青年人群,其中女性更

为常见,抗凝治疗是 CVST 的一线治疗方案^[5-6]。CVST 总体预后良好,据报道约 85% 的 CVST 患者 mRS 评分可恢复至 0~1 分^[7]。每年约有 2% 的幸存者脑静脉血栓复发,重要的是在这些幸存者中,50% 以上的患者遗留残余头痛和疲劳,约 25% 的幸存者出现劳动能力受损^[2]。该研究发现既往头痛病史、抗凝延迟及血管未再通是 CVST 患者残余头痛的独立危险因素。在这些因素中,考虑到静脉窦闭塞的可治疗性,无再通和抗凝延迟具有临床意义。

目前针对 CVST 患者残余头痛相关因素的研究较少。现有研究主要集中于再通状态对 CVST 患者功能结局的影响,很大程度上忽略了对其他非功能结局的影响,如持续性颅高压、残余性头痛和视力丧失等^[8-11]。Strupp M 等^[12]评估了静脉窦再通与 CVST 患者预后之间的相关性,发现残余头痛在没有再通的患者中更常见。来自芬兰的另一项回顾性研究还发现没有再通的患者残留头痛的风险增加^[13]。这些结果与本研究发现一致。鉴于腰椎穿刺的有创性,该研究没有在随访期间广泛检查 CVST 患者脑脊

液压力。由于缺乏实验证据,尚不清楚 CVST 后持续性静脉闭塞或持续性颅内压升高是否会导致慢性脑功能障碍或隐匿性脑组织损伤。但该研究发现未再通与残余头痛正相关($OR=6.419, 95\%CI=1.922\sim 21.438, P=0.003$),提示再通可能对 CVST 患者脑功能损伤的恢复是有益的。此外,最新证据支持静脉窦再通对功能结局的有利作用^[7,11]。

残余头痛是 CVST 后相当普遍的残留症状。既往报告中,残余头痛的发生率为 8%~55%,具体取决于对残余头痛的不同定义^[2,11]。一项针对 91 例 CVST 患者的前瞻性病例研究根据患者描述的头痛程度,将随访期间残余头痛分为轻度(干扰正在进行的活动)或重度(需要卧床休息或入院),并报道它们相应的发生率分别为 41%、4%和 11%^[14]。法国一项针对 55 名 CVST 患者的研究报道称 52.7%的患者报告存在残余头痛并且需要使用止痛药物^[15]。在 ISCVST 研究中,14%的患者存在残余头痛(需要在床上休息或入院)^[16]。Koopman K 等^[17]使用头痛影响测试评分对残留头痛进行了测量,其中 46%的患者发现严重头痛(得分大于 56)。本研究中残余头痛的发生频率为 34.23%,基本与上述研究相符。

CVST 通常采用抗凝治疗。及时有效的抗凝治疗可以预防血栓进展、促进血栓消退并改善患者预后。不幸的是, CVST 的多种非特征性临床表现和神经影像学特征通常会导致入院和诊断延迟,进而导致抗凝延迟。Ferro JM 等^[3]研究报道 CVST 抗凝延迟中位数约为 7 d,与患者视力损害及颅内高压相关,该研究发现 CVST 患者抗凝延迟(延迟>7 d)增加残余头痛的风险($OR=5.248, 95\%CI=1.710\sim 16.105, P=0.004$),提示及时抗凝对 CVST 患者可能是有益的。此外,该研究发现在残余头痛患者中既往头痛病史占 15.8%,多因素回归分析发现其是残余头痛的独立危险因素($OR=11.98, 95\%CI=2.451\sim 53.931, P=0.002$),但对既往存在头痛病史的患者, CVST 后头痛是否为 CVST 本身所致,尚需进一步研究证实。

综上所述,静脉窦未再通、抗凝延迟及既往头痛病史是 CVST 幸存患者残余头痛的独立危险因素,及时抗凝及实现 CVST 患者脑静脉再通或许对减少残余头痛的发生具有重要意义。但该研究存在一定局限性:首先,无法确定为什么一些没有再通的患者没有残余头痛,可能是由于侧支循环的个体差异所致,但该研究没有评估患者侧支循环情况。此外,由于该研究为回顾性研究,病例选择存在一定偏倚,尚需更大样本或多中心前瞻性实验设计来进一步验证。

参 考 文 献

- [1] Boussier MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update[J]. Lancet Neurol, 2007, 6(2): 162-170.
- [2] Hiltunen S, Putaala J, Haapaniemi E, et al. Long-term outcome after cerebral venous thrombosis: analysis of functional and vocational outcome, residual symptoms, and adverse events in 161 patients[J]. J Neurol, 2016, 263(3): 477-484.
- [3] Ferro JM, Canhã P, Stam J, et al. Delay in the diagnosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: influence on outcome[J]. Stroke, 2009, 40(9): 3133-3138.
- [4] Guenther G, Arauz A. Cerebral venous thrombosis: a diagnostic and treatment update[J]. Neurologia, 2011, 26(8): 488-498.
- [5] Devasagayam S, Wyatt B, Leyden J, et al. Cerebral venous sinus thrombosis incidence is higher than previously thought: a retrospective population-based study[J]. Stroke, 2016, 47(9): 2180-2182.
- [6] Silvis SM, de Sousa DA, Ferro JM, et al. Cerebral venous thrombosis[J]. Nat Rev Neurol, 2017, 13(9): 555-565.
- [7] Aguiar de Sousa D, Luces Neto L, Canhã P, et al. Recanalization in cerebral venous thrombosis[J]. Stroke, 2018, 49(8): 1828-1835.
- [8] Stolz E, Trittmacher S, Rahimi A, et al. Influence of recanalization on outcome in dural sinus thrombosis: a prospective study[J]. Stroke, 2004, 35(2): 544-547.
- [9] Herweh C, Griebel M, Geisbüsch C, et al. Frequency and temporal profile of recanalization after cerebral vein and sinus thrombosis[J]. Eur J Neurol, 2016, 23(4): 681-687.
- [10] Gazioglu S, Eyuboglu I, Yildirim A, et al. Cerebral venous sinus thrombosis: clinical features, long-term outcome and recanalization[J]. J Clin Neurosci, 2017, 45: 248-251.
- [11] Rezoagli E, Martinelli I, Poli D, et al. The effect of recanalization on long-term neurological outcome after cerebral venous thrombosis[J]. J Thromb Haemost, 2018, 16(4): 718-724.
- [12] Strupp M, Covi M, Seelos K, et al. Cerebral venous thrombosis: correlation between recanalization and clinical outcome: a long-term follow-up of 40 patients[J]. J Neurol, 2002, 249(8): 1123-1124.
- [13] Putaala J, Hiltunen S, Salonen O, et al. Recanalization and its correlation to outcome after cerebral venous thrombosis[J]. J Neurol Sci, 2010, 292(1/2): 11-15.
- [14] Ferro JM, Lopes MG, Rosas MJ, et al. Long-term prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the VENOPORT study[J]. Cerebrovasc Dis, 2002, 13(4): 272-278.
- [15] Breteau G, Mounier-Vehier F, Godefroy O, et al. Cerebral venous thrombosis 3-year clinical outcome in 55 consecutive patients[J]. J Neurol, 2003, 250(1): 29-35.
- [16] Ferro JM, Canhã 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.
- [17] Koopman K, Uyttenboogaart M, Vroomen PC, et al. Long-term sequelae after cerebral venous thrombosis in functionally independent patients[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2009, 18(3): 198-202.

(责任编辑:唐秋姗)