

• 规范与指南 •

美国卒中协会/美国心脏协会脑静脉窦血栓形成
诊断和管理指南

Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr 等代表美国心脏协会卒中委员会
和流行病学与预防委员会

吉康祥 吴川杰 吴隆飞 吴雅丽 徐耀铭 孟然 段建钢 吉训明 译

关键词: 静脉窦血栓形成; 抗凝; 妊娠; 儿童

doi: 10.3969/j.issn.1672-5921.2019.09.011

(接第 8 期)

4 管理与治疗

4.1 急性期管理与治疗

为解决成人 CVT 的治疗问题,我们使用下列主题词检索了 PubMed “cerebral vein thrombosis” or “cerebral venous thrombosis” or “sinus thrombosis” and “randomized trial”, “cerebral vein thrombosis” or “cerebral venous thrombosis” or “sinus thrombosis” and “treatment guideline”, 并对检出文献进行回顾。此外,我们回顾了 Cochrane 协作组^[161]、美国胸科医师学会^[162-163]、欧洲神经科学联盟^[164]的系统评价和指南声明。次要数据来源包括所审查文献的引文列表和具有“治疗-结果”联系的队列研究。图 4 展示了 CVT 患者的诊断和管理的简要流程。

4.2 机构设置

组织化医疗被定义为由跨学科团队基于当前最佳实践证据的管理方案实施具协作性、高质量、标准化、有效性和成本-效益的医疗^[165]。按照卒中单元试验的模式,组织化卒中医疗的最重要组成部分是卒中神经病学医师的评估、入住有专业卒中护理的卒中单元、物理治疗以及职业治疗^[166-169]。组织化医疗是降低急性卒中后病死率和患病率的有效干预措施之一^[166-167]。研究报道,卒中单元可有效减少卒中后 1 年的病死率、残疾率和住院治疗时间,而这些获益均独立于年龄、性别、卒中严重程度和卒中亚型之外^[167,169-170]。

CVT 是一种少见但具有潜在致命性的卒中病因。基于卒中单元医疗的一般性结果,借助卒中单元对 CVT 患者进行最初阶段的管理是合理的,可优化医疗及最小化并发症,并且可根据需要引入其他专家指导抗凝治疗。

4.3 初始抗凝治疗

CVT 的抗凝治疗有几个基本理由,即防止血栓增长,促进血管再通,预防 DVT 或肺栓塞。但随之而来的是争议,因

CVT 多存在脑梗死伴出血转化或脑出血,可使抗凝治疗复杂化。对 CVT 的观察性研究和临床随机试验数据^[10,84,136,171-181]简要概括在表 5 中。

目前,有 2 项随机对照试验比较了抗凝治疗与安慰剂或开放对照对 CVT 患者的疗效和安全性,这 2 项试验共 79 例患者^[171-172]。一项随机试验为 20 例患者,将普通肝素与安慰剂进行对照,普通肝素经剂量调整,活化部分凝血活酶时间达治疗前水平的 2 倍^[171]。该研究使用肝素 3 000 U 静脉推注后连续静脉滴注,主要结果是于治疗 3 个月时进行 CVT 严重程度评分,包括对头痛、局灶性症状、癫痫发作和意识水平的评估;次要结果是脑出血。该研究计划纳入 60 例,但纳入 20 例后,因治疗获益试验被提前终止。随访 3 个月时,使用肝素治疗的 10 例患者中,8 例完全恢复,2 例仍有轻微神经功能缺损症状,均未发生脑出血;使用安慰剂的 10 例患者中,1 例完全恢复,6 例仍有轻微神经功能缺损,3 例死亡,包括发生脑出血者 2 例、未确诊的肺栓塞患者 1 例。另一项随机试验纳入了 59 例患者,比较了根据体重调整剂量的那屈肝素钙注射液[抗凝血因子 Xa 180 U/(kg·d),分 2 次,皮下注射]与安慰剂组,共治疗 3 周,随机分至那屈肝素组的患者继续口服抗凝治疗 3 个月(无安慰剂对照)^[172]。该研究在前 3 周内采用盲法,随后开放标签。主要结果是日常生活活动评分、牛津卒中残障量表评分和死亡;次要终点是症状性颅内出血和其他部位严重出血。在治疗 3 个月时,那屈肝素组有 13.0% 的患者结局不良,安慰剂组为 21.0% (治疗差异有利于那屈肝素)。两组均未出现症状性颅内出血(那屈肝素组有 1 例非致命性出血,安慰剂组有 1 例致死的未确诊肺栓塞)。治疗 3 个月后,6 例(12.0%)那屈肝素治疗患者和 8 例(28.0%)安慰剂组患者完全恢复。

一项 Meta 分析结果表明,抗凝治疗与安慰剂在预后不良方面的差异趋势提示抗凝治疗有利于改善预后,相对死亡风险的 OR 值为 0.33^[161]。

第 3 项随机试验共纳入了 57 例产褥期 CVT 女性,并排除头部 CT 显示出血患者,对其抗凝治疗采取皮下注射肝素 5 000 IU/6 h,剂量调整至活化部分凝血活酶时间为基线的

译者单位: 100053 北京,首都医科大学宣武医院神经内科(吉康祥、吴川杰、吴隆飞、吴雅丽、徐耀铭、孟然),急诊科(段建钢),神经外科(吉训明)

通信译者: 吉训明, Email: jixm@ccnu.edu.cn

1.5 倍,维持至少产后 30 d。对该结果的评估未采用盲法,对照组有 3 例患者死亡或残留偏瘫,而肝素治疗组未发生死亡或偏瘫^[182]。

对于 CVT 伴脑出血患者,即使未用抗凝治疗,不良结局也与出血相关。一项对那屈肝素的试验结果强调了这一点,该试验中共 6 例患者死亡,全部发生在治疗前头部 CT 上显示有出血的 29 例患者中,无一例死亡归因于新的或扩大的出血。这 29 例患者均等地分配至两个治疗组。因此,脑出血与病死率密切相关,但与治疗后脑出血无关^[172]。其他研究表明,CVT 抗凝治疗后脑出血发生率很低^[171,175]。

对于存在抗凝主要禁忌证的特殊情况(如近期大出血),临床医师须根据临床情况权衡抗凝的风险与获益。在这些情况下,对于一般的静脉血栓形成,咨询抗凝治疗方面的专家可能是合理的。在全剂量抗凝治疗被认为安全之前,如果可能的话可以考虑低强度的抗凝,或许要好于完全不抗凝。

4.4 观察性研究的数据

关于 CVT 抗凝治疗有多项观察性研究,包括前瞻性和回顾性,大多来自单中心数据。并非所有研究均针对抗凝治疗的探讨,因为多项研究中大多患者在诊断时接受了静脉普通肝素或低分子量肝素治疗,最终使用了维生素 K 拮抗剂,且病死率较低,通常 < 10.0%,死亡常因潜在疾病(如癌症)而非 CVT,并且很少由于颅内出血所致。大多患者的神经功能完全恢复,极少患者发生残疾^[10,136,175-178]。数据总结在表 5 中。

在一项对 102 例 CVT 患者的回顾性研究中,43 例有脑出血,其中 27 例(62.8%)接受了剂量调整静脉肝素治疗,包括 4 例死亡(14.8%),14 例(51.9%)完全恢复。在 13 例未接受肝素治疗的患者中,病死率较高(69.0%),良好结局较少(仅 3 例患者完全恢复)^[171]。

迄今为止最大的研究是 ISCVT 研究,该研究纳入了 21 个国家 89 个中心的 624 例患者。大多患者接受了起始抗凝治疗,16 个月内病死率为 8.3%,79.0% 的患者完全恢复[改良 Rankin 量表(mRS)评分 0~1 分],10.4% 的患者轻至中度残疾(mRS 评分 2~3 分),2.2% 的患者仍严重残疾(mRS 评分 4~5 分)^[10]。未接受抗凝治疗的患者例数很少,故无法充分探讨抗凝治疗与预后的相关性。CVT 患者采用抗凝治疗后脑出血的风险范围为 0~5.4%^[136,171,181,183]。

总之,来自随机对照试验的有限数据加上关于 CVT 接受抗凝治疗后结局和出血并发症的观察性研究的数据支持抗凝治疗在 CVT 治疗中的作用,无论治疗前是否存在颅内出血。抗凝治疗似乎安全有效。写作小组已达成共识,支持抗凝治疗在 CVT 治疗中的作用。如果给予抗凝治疗,则无研究结果显示调整剂量的普通肝素或低分子量肝素在 CVT 结局方面存在差异。然而,在 DVT 或肺栓塞情况下,最近对 22 项研究进行的系统评价和荟萃分析结果显示,低分子量肝素在严重出血、血栓并发症和死亡方面的风险均较低^[184]。

4.5 其他治疗

4.5.1 溶栓治疗:虽然 CVT 患者的神经功能可通过抗凝治疗恢复,但 9.0%~13.0% 的患者抗凝治疗后预后不良。单纯抗凝治疗不能溶解大范围的血栓,即使在肝素治疗期间病情也可能恶化^[2,6,10,74,84,95,164,170,172,185-191]。不完全再通或持续血栓形成可解释该现象,单纯抗凝治疗情况下,CVT 的部分或完全再通率为 47%~100%^[110,178,192-194]。

大多数 3~6 个月部分或完全再通的研究样本量较小。包括 114 例 CVT 患者的 4 项研究结果显示,3~6 个月时部分或完全再通率为 82.5% (94/114)^[110,178,192-193]。接受溶栓治疗患者的再通率可能更高^[14]。通常,如果抗凝治疗后病情仍恶化,或在采取其他治疗措施后颅内高压仍控制不满意,则可使用溶栓治疗。

已经有许多关于侵入性方法治疗 CVT 的报道,包括直接的导管药物溶栓和直接的机械取栓和(或)联合药物溶栓。尚无随机对照试验将这些干预措施与抗凝治疗比较或相互间比较,因此无随机对照试验支持这些干预措施。大多证据均是基于小样本量病例系列或个案报告。

4.5.2 直接导管溶栓:在直接导管溶栓中,通过鞘管或导引导管将标准微导管和微导丝输送至血栓形成的静脉窦。借助导丝的局部操作,可增加血栓与溶栓药物的接触面积,潜在地减少了溶栓药物的使用剂量^[61,113,131,150,170,188,192,195-205]。

在美国的一项回顾性多中心研究中,182 例患者中有 27 例(14.8%)接受了血管内溶栓治疗,10 例患者同时正在接受抗凝治疗,26 例患者(96.3%)实现再通,4 例患者发生颅内出血,1 例患者(3.7%)死亡。

一项对 169 例接受局部溶栓治疗的 CVT 患者的系统评价结果显示,对于重症 CVT 患者局部溶栓可能是有益的,溶栓可减少重症患者的病死率,溶栓后 17.0% 的患者发生颅内出血,5.0% 的患者出血与临床恶化相关^[206]。

4.5.3 机械取栓或局部溶栓:(1) 球囊辅助取栓或局部溶栓。尽管进行了全身静脉溶栓或局部溶栓,但静脉窦血栓可能持续存在。球囊辅助溶栓可能更有效,因为膨胀的球囊可减少术中溶栓药物连续冲洗,潜在地减少了所需的溶栓药物的剂量、出血的发生以及手术时间^[74,207-208],也可在局部溶栓之前使用球囊对血栓进行一定程度的处理^[112,209]。(2) 导管取栓。对于局部溶栓后仍有广泛血栓的患者,可考虑通过血流动力学装置来取栓。AngioJet 装置的导管头端可喷射高速等渗盐水,通过文丘里效应而实现流体动力学溶栓作用。血栓被破坏并被引导至装置的第 2 个腔。很少发生静脉窦壁的穿孔,其发生率是未知的,其在小样本病例系列中有被报道。当部分再通后即移除装置,然后另外通过微导管溶栓,或许可避免穿孔^[187,189,193,198-199,201-202,210-211]。Merci 取栓装置也被用于清除脑静脉系统血栓,其同样需将导管置入静脉窦。小的开塞螺旋形装置通过导管的尖端前进至血栓中,然后将抓住的血栓缓慢拉回导管。同样,该装置可用于部分再通,然后进行普通微导管溶栓以避免损伤硬脑膜窦的管壁或

小梁^[195]。如上所述,现有的证据是个案报道。Penumbra 系统是新一代取栓装置,可用于破碎和抽吸血栓,其使用再灌注导管抽吸血栓的同时将切割导丝通过导管送入并破碎目标血栓。目前仅有个例报道证明其有效性^[212]。使用 Penumbra 系统治疗 CVT 的相关风险可能类似于 Merci 和 AngioJet 系统。

4.5.4 外科手术:随着血管内治疗技术的发展,传统外科手术对于静脉血栓形成的作用越来越有限,很少需要外科手术取栓,但如果最大化药物治疗后仍发生严重的神经功能恶化或视力恶化,或许可考虑^[213-214]。

在最近的一项回顾性研究中,13 例重症 CVT 患者接受了去骨瓣减压手术,其中 11 例(84.6%)获得了良好预后(mRS 评分 < 3 分)^[215]。如果大的静脉性梗死病灶导致显著的颅内压升高,去骨瓣减压手术作为一种挽救生命的措施可能是需要的。同样,大的血肿尽管少见但若伴进行性严重的神经功能障碍,也可能需要考虑行外科手术清除。

综上,只有病例报告和小样本病例系列研究支持使用直接静脉窦溶栓和血管内治疗。如果抗凝治疗后仍出现临床恶化,或因静脉性梗死或脑出血导致显著占位效应对标准抗凝治疗无效,则可考虑这些介入技术。

4.5.5 阿司匹林:无对照试验或观察性研究直接评估阿司匹林在 CVT 管理中的作用。

4.5.6 激素:类固醇激素可通过减轻血管源性水肿在 CVT 中起作用,但类固醇可能会增加高凝状态。在 ISCVT 的 624 例患者中进行的一项匹配的病例对照研究中,150 例患者接受了类固醇激素治疗(由患者的治疗医师决定是否给予类固醇激素),然后与 150 例未经激素治疗的但匹配了不良结局预测因素的患者进行比较。因此,接受类固醇治疗的患者与对照组有相似的特征,除了更可能有血管炎以外。在 6 个月时,激素治疗具有更高的死亡和依赖风险,并且在排除血管炎、恶性肿瘤、炎性疾病和感染患者之后结果仍然如此。在头部 CT 或 MRI 上有脑实质性损伤患者中,接受激素治疗的患者死亡或依赖的几率是无激素治疗患者的 4.8 倍。使用不同分析方法进行敏感性分析,得出的结果是相似的^[216]。

4.5.7 抗生素:局部感染(如中耳炎、乳突炎)和系统性感染(如脑膜炎、败血症)可能并发邻近或远隔部位静脉窦血栓形成。对怀疑感染的 CVT 患者的管理应包括给予适当的抗生素和针对感染源(即硬膜下脓肿或鼻窦内化脓性病灶)的外科引流。

4.6 早期并发症(脑积水、颅高压、癫痫)的管理与预防

4.6.1 癫痫:癫痫发作见于 37.0% 的成人 CVT、48.0% 的儿童 CVT 和 71.0% 的新生儿 CVT^[102, 183]。尚无对 CVT 中抗癫痫治疗的最佳时机或药物选择的试验研究。对所有 CVT 患者启动抗癫痫治疗还是在初次癫痫发作后才开始是有争议的。由于癫痫发作会增加缺氧损伤的风险,因此在癫痫发作后(即使仅 1 次)进行抗癫痫治疗是合理的^[217]。在无癫痫

发作的情况下,预防性使用抗癫痫药物可能是有害的(副作用的风险可能超过其益处)^[196-197, 209]。

有研究报道了 CVT 伴发癫痫的发生率和特征。在一项对 91 例 CVT 患者的研究显示,32.0% 的患者就诊时伴癫痫发作,2.0% 的患者在住院期间出现癫痫发作,仅 9.5% 的患者出现晚发癫痫,但癫痫发作不是 1 年预后的预测因素。头部 CT 或 MRI 显示实质性病变的 CVT 患者早期癫痫发作的可能性可增加 3.7 倍,有感觉缺损症状的患者早期癫痫发作的可能性增加 7.8 倍^[218]。来自 ISCVT 的研究结果显示,624 例患者中有 245 例(39.3%)表现为癫痫发作,43 例(6.9%)有早的癫痫发作即癫痫出现在诊断后 2 周内。除就诊时癫痫发作外,只有诊断时头部 CT 或 MRI 显示幕上实质病变(占 58.0%)与较早癫痫发作有关。此外,对于有幕上病变但就诊时尚无癫痫发作的患者,使用抗癫痫药物可使 2 周内癫痫发作的风险降低 70.0%,尽管此结果差异无统计学意义^[197]。基于这些研究结果,作者建议,对于有癫痫发作表现且存在幕上病变的急性 CVT 患者应给予抗癫痫药物。

4.6.2 脑积水:上矢状窦和侧窦是脑脊液通过蛛网膜颗粒吸收的主要部位,蛛网膜颗粒是高度血管化结构,其凸入静脉窦,脑脊液流入静脉系统。在 CVT 中,蛛网膜颗粒的功能可能受损,而致脑脊液吸收障碍和交通性脑积水(6.6%)^[14, 198]。

阻塞性脑积水是 CVT 并不常见的并发症,其原因是血液进入脑室系统,常与血栓累及大脑内静脉有关,可能与丘脑出血有关,且多见于足月新生儿,但可发生在所有年龄段^[201, 205]。脑脊液分流手术,如脑室造口术或持续性脑室-腹腔分流术是必要的。脑组织处于高静脉压条件下,组织灌注处于高风险状态,与其他情况的梗阻性脑积水不同。因此,密切监测和神经外科会诊很重要,因为不太严重的脑室扩大可能需要干预治疗。

4.6.3 颅高压:高达 40% 的 CVT 患者表现为孤立性颅高压^[183],其特征为弥漫性脑水肿,有时在头部 CT 上可见侧脑室变窄,临床特征包括进展的头痛、视乳头水肿和第三对或第六对脑神经麻痹。颅高压主要是因为静脉回流受阻致静脉性充血,以及脑脊液吸收障碍。

尚无随机试验来明确最佳的治疗方法。然而,合理的颅高压管理应综合多种治疗方法。首先,减少血栓闭塞的措施,如抗凝和可能的溶栓治疗,有可能解决颅高压的问题。其次,降低颅高压可通过腰椎穿刺术释放脑脊液得以迅速解决,可直至脑脊液压力正常。但腰椎穿刺时需暂时停止抗凝药物,故伴血栓扩展的风险。尽管缺乏随机临床试验,但乙酰唑胺常被用来治疗 CVT 患者的颅高压^[139]。乙酰唑胺在 CVT 急性期管理中的作用可能有限。乙酰唑胺是一种碳酸酐酶抑制剂,有轻微的利尿作用并且可减少脑脊液的产生。皮质类固醇激素有时被使用,但已被证明无效^[216],并且可带来高血糖和高乳酸的风险,这对脑缺血有害。如果持续性颅

高压,可能需要连续多次行腰椎穿刺术。对于难治性病例,可能需要行腹腔分流术^[199]。因为长时间高颅压可损伤视神经而致永久性失明,因此在压力增加期间,应密切监测视野和视乳头水肿的严重程度。眼科会诊对此有帮助。视神经开窗减压术是一种旨在阻止进行性视力下降的治疗选择,少数情况下是需要的。

去骨瓣减压手术已被用于恶性动脉卒中患者,用于对常规治疗无反应的恶性颅高压。一项对随机试验的汇总分析中,卒中发病 48 h 内的减压外科手术可减少病死率并改善功能结局^[204]。有关去骨瓣减压手术在 CVT 中作用的证据仍然有限,不论是对于有脑水肿、静脉性梗死、神经功能恶化的 CVT,还是对于即将脑疝的 CVT^[200-203]。开颅手术的缺点是妨碍术后即刻抗凝。

建议:(1)对于怀疑细菌感染的 CVT 患者,应该给予合适的抗生素,必要时对与 CVT 相关的化脓性感染源进行手术引流(I类;证据水平 C)。(2)对于颅内压增高的 CVT 患者,建议监测视力,对于存在进行性视力下降者应紧急处理颅高压(I类;证据水平 C)。(3)对于有单次癫痫发作并有脑实质病变的 CVT 患者,建议早期启动抗癫痫药物并维持一段时期,以防止癫痫再次发作^[218](I类;证据水平 B)。(4)对于有单次癫痫发作但无脑实质病变的 CVT 患者,建议早期启动抗癫痫药物并维持一段时期,以防止癫痫再次发作(IIa类;证据水平 C)。(5)在无癫痫发作的情况下,不建议对 CVT 患者进行常规抗癫痫药物治疗(III类;证据水平 C)。(6)对于 CVT 患者,以剂量调整的普通肝素或基于体质量的全剂量低分子肝素作为起始抗凝是合理的,续以维生素 K 拮抗剂,无论是否存在颅内出血^[161,171-172,175,181,183](IIa类;证据水平 B;详细内容可参见“CVT 的急性期管理与治疗”部分的“初始抗凝治疗”)。(7)收入卒中单元对于治疗和预防 CVT 患者的临床并发症是合理的(IIa类;证据水平 C)。(8)对于颅内压升高的 CVT 患者,启动乙酰唑胺治疗是合理的。如果有进行性视力受损,其他治疗措施(腰椎穿刺、视神经减压术或分流手术)可能是有效的(IIa类;证据水平 C)。(9)对于强化抗凝后仍有病情恶化者,可考虑血管内介入治疗(IIb类;证据水平 C)。(10)大范围水肿、脑肿胀或大量颅内出血可致严重的占位效应,使颅高压难以控制,该类患者可考虑行去骨瓣减压手术(IIb类;证据水平 C)。(11)对于 CVT 患者,不建议使用类固醇激素药物,即使头部 CT 或 MRI 存在脑实质损伤,除非其他潜在疾病需要使用类固醇激素(III类;证据水平 B)^[216]。

4.7 CVT 的复发与长期管理

4.7.1 抗凝或无抗凝治疗情况下的复发风险:在复发高风险的患者中预防复发性血栓事件(CVT 或其他 VTE)是预防策略的重点。在 CVT 中尚无对复发风险的分层方案,但具有某些血栓形成倾向或血栓易感性疾病(如癌症)者被认为可能具有较高的复发风险。在长期预防初次或复发性 CVT 方面目前尚无随机临床试验。对于所有类型的复发性血栓

事件而言,总年复发风险为 6.5%^[10,117]。

成人 CVT 中无有关抗凝治疗的二级预防试验。仅有一些观察性研究评估了有或无抗凝条件下的 CVT 或 VTE 的复发,因此只能通过这些观察性研究来评估预防策略。一项来自梅奥医学中心的队列研究纳入了 154 例患者,其中 56 例患者最初接受肝素和华法林治疗,12 例患者仅接受肝素治疗,21 例患者仅接受华法林治疗^[61]。77 例(50%)患者接受了华法林治疗(平均 9 个月),其中 25 例患者接受了终身治疗^[61]。在 36 个月的随访期,20 例(13%)患者发生了 23 次复发性 VTE,大多数复发事件发生在初次 CVT 后的第 1 年。10 例患者发生了复发性 CVT,11 例患者发生了 DVT 或肺栓塞。9 次复发事件发生于正在服用华法林期间。经过 8 年的随访,华法林对存活患者或无复发的存活患者无影响^[61]。

来自比利时的一项队列研究连续性纳入了 54 例 CVT 患者,中位随访期为 2.5 年,8 例(14.8%)发生了复发性 VTE(7 例 DVT 或肺栓塞,1 例 CVT 和肠系膜静脉血栓形成)。中位复发时间为 2.5 个月(2 周至 4 年)。这 8 例复发 VTE 的患者中仅 2 例在复发时正在服用抗凝药物,其中 1 例国际标准化比值为 1.6,另 1 例国际标准化比值为 2.1。6 例未服用抗凝药物的复发性 VTE 患者,复发事件发生于初次 CVT 后的 2 周至 10 个月。与未复发患者比较,复发患者在血栓形成倾向、DVT 病史、因担心禁忌证而未服用口服抗凝药物的情况方面更为多见^[176]。

ISCVT 研究纳入了 624 例 CVT 患者,中位随访期为 16 个月,有 14 例(2.2%)发生了复发性 CVT,27 例(4.3%)发生了其他血栓事件(16 例 DVT,3 例肺栓塞,2 例缺血性卒中,2 例短暂性脑缺血发作和 4 例急性肢体缺血)^[10]。41 例复发 CVT 或其他血栓事件的患者中,有 17 例(41.5%)正在接受抗凝治疗,但这些复发患者抗凝治疗的类型以及抗凝达标的人数不清楚^[10]。尚未见关于抗凝治疗持续时间与复发事件相关性的报道。

CVT 葡萄牙合作研究纳入了 142 例 CVT 患者,其中 51 例为回顾性纳入,91 例为前瞻性纳入。结果显示,2 例(1.4%)有 CVT 复发和 10 例(7.0%)有其他动脉或静脉血栓形成事件(对回顾性病例的随访最长达 16 年,对前瞻性病例的随访最长达 12 个月)。对前瞻性随访患者,血栓形成事件的年发生率为 4%(4 例患者中发生了 5 次血栓形成事件:2 次 DVT,1 次肺栓塞,1 次缺血性卒中和 1 次急性肢体缺血),其中 3 次事件发生在抗凝治疗中,尽管事件发生时国际标准化比值水平未知。此外,所有这些事件均发生在初次 CVT 后的 12 个月内^[117]。

一项来自法国的队列研究纳入了 77 例 CVT 患者,随访了 63 个月,结果显示,9 例(11.7%)出现了 CVT 复发,8 例患者的复发在前 12 个月,并且复发时均未处于抗凝治疗中。11 例患者(14.3%)有其他血栓形成事件,包括视网膜静脉血栓形成、肺栓塞和动脉血栓形成,但未报道发生其他血栓事件时是否正在进行抗凝治疗^[175]。

有研究随访了 145 例初次 CVT 患者,在停止抗凝治疗后中位随访时间为 6 年。5 例(3.4%) 患者有 CVT 复发,10 例(6.9%) 患者有其他 VTE 事件(下肢 DVT 或肺栓塞)。在前 16 个月,所有 VTE 患者中有 3.4% 复发,CVT 患者中有 1.3% 复发。近半数的复发发生在停止抗凝治疗后的第 1 年内。轻度血栓形成倾向与复发性 CVT 无关,但严重血栓形成倾向增加了复发性 DVT 或肺栓塞的风险^[210]。总之,来自意大利的研究与 ISCVT 研究的 CVT 复发率相似,在为期 16 个月的随访中复发率分别为 1.3% 和 2.2%^[10 209]。

CVT 后所有血栓形成事件(CVT 或其他部位血栓形成)的总复发风险约为 6.5%,发生其他血栓事件的风险为 3.4%^[209] 至 4.3%^[10]。有严重血栓形成倾向的患者发生 VTE 的风险更高。

4.7.2 CVT 和其他 VTE 事件的二级预防: DVT 或肺栓塞和 CVT 有相似之处。慢性 and 短暂的危险因素似乎相似,女性更可能发生 CVT^[61],并且选择的血栓形成倾向的亚型在 CVT 和 DVT 或肺栓塞之间可能有所不同^[211]。在 ISCVT 研究中,复发性 CVT 或其他 VTE 复发的总发生率为每年 4.1%,其中男性和红细胞增多症或血小板增多症是唯一发现的独立预测因子。该研究表明,血栓复发的累计风险稳定增加,不受抗凝持续时间的影响,这一发现强调了需要进行临床试验,以评估短期与延长抗凝治疗的安全性和疗效^[219]。鉴于 CVT 后的全身性 VTE 比复发性 CVT 更常见,可以合理地采用 VTE 指南来预防新的 VTE 和复发性 CVT^[219-220]。但对每例患者均应进行风险评估(参见下文“血栓形成倾向与长期管理中的风险分层”) ,对每例患者均应考虑长期抗凝条件下的复发风险水平、意愿和出血风险,以及无抗凝条件下的血栓形成的风险^[220]。

4.7.3 血栓形成倾向与长期管理中的风险分层: 血栓形成倾向或易感性可以是遗传性或获得性的。基于大型家族队列研究,将遗传性血栓形成倾向的血栓事件风险分层为轻度或严重。在 VTE 患者中,在无持续抗凝治疗的情况下,VTE 累计复发率最高的遗传性血栓形成倾向是抗凝血酶、蛋白 C 和蛋白 S 缺乏,2 年复发率为 19.0%,5 年复发率为 40.0%,10 年复发率为 55.0%。凝血酶原 G20210A 纯合子,因子 V Leiden 纯合子,蛋白 C、蛋白 S 或抗凝血酶缺乏,复合型血栓形成倾向,以及抗磷脂综合征均被归类为严重的血栓形成倾向^[221]。

值得注意的是,更常见的遗传性血栓形成倾向,如因子 V Leiden 杂合子、凝血酶原 G20210A 杂合子或因子 VIII 增多,血栓复发的风险要低得多(2 年 7.0%,5 年 11.0%,10 年 25.0%) ,因此将其归类为轻度血栓形成倾向^[221]。Hcy 是 VTE 常见的遗传性或获得性危险因素,未显著增加复发风险^[10 28]。此外,复合型血栓形成倾向(称为双杂合子或纯合子)的患者血栓事件的年发病率和复发风险显著增加^[221]。

上述有关遗传性血栓形成倾向的数据有几个重点。首先,明确确定了蛋白 C、蛋白 S 或抗凝血酶缺乏具有家族性

质,使得该类患者与散发性或获得性血栓形成倾向者得以区别。其次,必须在血栓形成事件后至少 6 周进行蛋白 C、蛋白 S 和抗凝血酶缺乏的检测,然后通过复查和家庭成员检查来确认。此外,在华法林治疗期间难以解释蛋白 C、蛋白 S 的功能活性和抗凝血酶水平。因此,通常在抗凝结束后 2~4 周进行检测^[222-223]。最后,明显确定的蛋白 C、蛋白 S 和抗凝血酶缺乏相对少见。

抗磷脂抗体综合征是获得性血栓形成倾向,与具体的实验室判断标准有关(狼疮抗凝物、抗心磷脂抗体和抗 β_2 -糖蛋白 I 抗体),并与静脉或动脉事件病史或流产史有关^[224]。解释抗磷脂抗体检测结果时须谨慎。一方面,在有临床表现时如果检测结果正常,可以排除抗磷脂抗体综合征;另一方面,由于疾病过程、感染、某些药物(抗生素、可卡因、胍苯哒嗪、普鲁卡因胺、奎宁等)或不明原因,可出现暂时性检测结果异常。在任何给定时间,一般人群中大约 5% 也可能有检测结果异常的证据,但这些情况都无临床后果^[224-225]。诊断抗磷脂综合征需有 2 次或以上的实验室检测结果支持,间隔至少 12 周,被诊断为抗磷脂综合征的患者有更高的复发性血栓事件的风险。但对于特定的患者,检测结果不能预测并发症及其类型或严重程度^[226]。

无前瞻性研究对抗磷脂综合征患者 CVT 复发率的报道,但该病复发性 VTE 的高风险符合严重血栓形成倾向的定义。抗凝治疗持续时间研究显示,抗心磷脂抗体阳性患者 4 年内 VTE 复发率为 29.0%,而抗心磷脂抗体阴性患者 4 年内复发率为 14.0%,并且随着抗体滴度的增加,其复发性 VTE 的风险增加^[227]。一项在初次原发性 DVT 或肺栓塞患者中进行的对比短期抗凝(3 个月华法林)与延长抗凝(24 个月华法林)二级预防效果的随机对照试验显示,在该试验的安慰剂组患者中,抗磷脂抗体阳性患者血栓复发风险是抗磷脂抗体阴性患者的 4 倍,狼疮抗凝物阳性患者血栓复发风险是狼疮抗凝物阴性患者的 7 倍^[228]。目前,针对 VTE 患者的建议是要求对抗磷脂综合征患者进行无限期抗凝(调整剂量华法林国际标准化比值 2.0~3.0 或肝素)^[220]。

4.7.4 确定 CVT 后复发性 CVT 或 VTE 风险的其他检测:越来越多的研究表明,在 DVT 或肺栓塞患者中,D-二聚体检测可用来确定复发性 VTE 的风险^[224 229-230]。在一项随机对照试验($n=608$)中,停用抗凝治疗后 1 个月,D-二聚体水平异常者复发性 VTE 发生率显著增高(与停用抗凝治疗 1 个月后 D-二聚体水平仍正常者相比:15.0% 比 2.9%),恢复抗凝治疗则复发率下降(与未恢复维生素 K 拮抗剂的患者相比, $P<0.02$)。随访 1.4 年期间,120 例 D-二聚体水平异常受试者被随机分至无抗凝治疗组,有 18 例(15.0%) 患者出现复发性 VTE。103 例 D-二聚体异常者被随机分至恢复抗凝治疗组,仅 3 例(2.9%) 出现复发性 VTE^[231]。尽管该研究是随机的(将停用抗凝治疗 1 个月后 D-二聚体水平异常者随机化),但非盲法,并且 D-二聚体水平仅检测了 1 次。此外,该研究无 CVT 受试者,目前在 CVT 患者中也无类似研究。尽

管 D-二聚体在 VTE 二级预防的长期抗凝方面的临床作用似乎很有前景,但缺乏对 D-二聚体检测的标准化可能会限制其临床适用性和可靠性^[232]。建议:(1)检测血栓形成倾向,包括蛋白 C、蛋白 S 或抗凝血酶缺乏、抗磷脂综合征、凝血酶原 G20210A 突变和因子 V Leiden,有助于 CVT 患者的二级预防管理。对蛋白 C、蛋白 S 和抗凝血酶缺乏通常应在抗凝完成后 2~4 周进行,在急性期进行检测或对正在口服华法林的患者进行检测,其价值非常有限(II a 类;证据水平 B)^[222-226]。(2)对于暂时性危险因素引起的 CVT,维生素 K 拮抗剂可持续 3~6 个月,目标国际标准化比值为 2.0~3.0(II b 类;证据水平 C)。(3)对于无暂时性危险因素的 CVT 患者,维生素 K 拮抗剂可持续 6~12 个月,目标国际标准化比值为 2.0~3.0(II b 类;证据水平 C)。(4)对于有严重血栓形成倾向(即纯合凝血酶原 G20210A,纯合因子 V Leiden,蛋白 C、蛋白 S 或抗凝血酶缺乏,复合血栓形成倾向,或抗磷脂综合征)的患者,包括初次 CVT、复发性 CVT 或 CVT 后 VTE,可考虑无限期抗凝,目标国际标准化比值为 2.0~3.0(II b 类;证据水平 C)。(5)向血栓疾病研究领域的医师咨询将有助于对 CVT 患者的血栓形成倾向检测和管理(II b 类;证据水平 C)。

4.8 长期并发症的管理(不包括复发性 VTE)

4.8.1 头痛:在随访期间,头痛是很常见的症状,见于 50% 的 CVT 患者^[193, 205]。一般情况下,头痛为原发性,与 CVT 并无关系。有研究显示,53.0% 的患者有残留头痛,29.0% 符合偏头痛标准,27.0% 属于紧张性头痛^[177]。55.0% 的患者在随访期间有头痛,45.0% 的患者为轻度至中度头痛^[205]。一项对 17 例表现为孤立性头痛的 CVT 患者进行研究, CVT 后 3 个月时部分患者有残留头痛,其中 4 例表现为与先前类似的偏头痛发作,2 例为紧张型头痛,2 例表现为新发的有先兆的偏头痛^[64]。部分头痛患者需要卧床休息或入院治疗,其比例为 14.0%^[10] 或 11.0%^[117]。在随访期间,对于出现持续或严重头痛患者,应进行适当的检查以排除 CVT 复发。MRV 有时可显示先前闭塞的静脉窦狭窄,但其临床意义尚不清楚。残留头痛在急性期表现为孤立性颅高压的患者中更为常见。在这些患者中,如果头痛持续而 MRI 正常,可能需要进行腰椎穿刺来排除颅内压进一步升高。

4.8.2 癫痫:CVT 后局部或全面性癫痫发作可分为早发癫痫或晚发癫痫(时间 > 诊断后 2 周)^[10, 197]。远期癫痫发作累及 5.0%~32.0% 的患者,且大多数癫痫发作发生于随访的第 1 年内^[175, 218]。在 ISCVT 队列中,11.0% 的患者有远期癫痫

发作(6 个月时有 36 例患者,1 年时有 55 例患者,2 年时有 66 例患者)。远期癫痫发作的危险因素是入院时头部 CT 或 MRI 显示出出血性病变、早期癫痫发作和偏瘫。5.0% 的患者有超过 1 次的远期癫痫发作。CVT 后癫痫同样与入院时头部 CT 或 MRI 上出血性病变、早期癫痫发作和偏瘫有关^[234]。对于有出现 1 次癫痫发作且有实质病变的 CVT 患者,建议在特定的时间内启动抗癫痫治疗以防止进一步癫痫发作。在“早期并发症的管理和预防”一节中提供了不同情形下的建议。

4.8.3 视力下降:CVT 很少造成严重视力下降,仅见于 2%~4% 的 CVT^[55, 193, 235]。视乳头水肿可以引起暂时的视力下降,如果时间延长,可能会引起视神经萎缩和失明。视力下降通常为隐匿性,伴有进行性视野缩小,中心视力或视敏度相对保留。视力缺陷(包括视敏度下降和视野缺损)在视乳头水肿和颅内压升高的患者中更为常见。诊断延迟与远期视力缺陷风险增加有关。有视乳头水肿或视觉缺陷主诉者应该进行完整的神经眼科检查,包括视力或视敏度和正式的视野测试。

4.8.4 硬脑膜动静脉瘘:海绵窦、侧窦或上矢状窦的血栓形成可以引起迟发的硬脑膜动静脉瘘,皮质静脉血栓形成可继发软脑膜瘘^[236]。动静脉瘘与 CVT 的关系相当复杂,因为(1)动静脉瘘可能是伴有静脉压增高的持续性静脉窦闭塞的迟发的并发症;(2)如果静脉窦再通,瘘管可以闭合并治愈;(3)动静脉瘘可能是 CVT 的根本原因。CVT 后硬脑膜动静脉瘘的确切频率尚不清楚,因为无相关队列研究调查了长期的血管造影。在未进行系统性随访血管造影的队列研究中,硬脑膜动静脉瘘的发生率较低(1%~3%)^[55, 94, 201, 205, 237]。脑血管造影有助于确定硬脑膜动静脉瘘。建议:如果既往 CVT 患者出现新的持续性或严重的头痛,应考虑评估 CVT 复发和颅高压(I 类;证据水平 C)。

未完待续

限于版面,附图、附表及参考文献请参见原文

Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. Stroke, 2011, 42(4): 1158-1192.

(收稿日期: 2019-03-26)

(本文编辑: 王燕华)