

DOI:10.16781/j.0258-879x.2016.10.1306

影响脑静脉血栓形成早期诊断的相关因素分析

周丹丹, 吴涛, 沈雷, 邓本强*, 陈蕾, 王思洋

第二军医大学长海医院脑血管病中心, 上海 200433

[关键词] 脑静脉血栓形成; 早期诊断; 危险因素

[中图分类号] R 743.32

[文献标志码] B

[文章编号] 0258-879X(2016)10-1306-04

Analysis of relative factors of cerebral venous thrombosis on early diagnosis

ZHOU Dan-dan, WU Tao, SHEN Lei, DENG Ben-qiang*, CHEN Lei, WANG Si-yang

Stroke Center, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Key words] cerebral venous thrombosis; diagnosis; risk factors

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2016, 37(10): 1306-1309]

脑静脉血栓形成(cerebral venous thrombosis, CVT)包括大脑深、浅静脉和静脉窦血栓形成,是急性脑血管病中较为特殊、少见的疾病,占有卒中中的0.5%~1%^[1-2]。因其病因、临床症状和体征缺乏特异性,给诊断带来困难,其误诊率可达50%^[3],且由于病情变化迅速,如不及时诊断和治疗,早期死亡率高达4.3%^[4]。因此, CVT的及时确诊至关重要。影响 CVT 诊断的因素,包括年龄、危险因素、临床症状、血浆 D-二聚体(D-dimer, D-D)水平和影像学检查等^[3]。本研究通过比较 CVT 早期诊断组和延迟诊断组之间的差异,探讨影响 CVT 早期诊断的相关因素。

1 资料和方法

1.1 研究对象 回顾性收集第二军医大学长海医院自 2007 年 11 月至 2015 年 8 月收治的 CVT 患者临床资料。CVT 诊断标准^[5]:(1)影像学头颅 CT 可见诊断为 CVT 的直接征象(三角征、条带征)或间接征象(弥漫的脑组织肿胀、静脉性梗死、脑出血);(2)头颅 MRI 可见急性期 T₁WI 等信号、T₂WI 低信号;亚急性期 T₁WI、T₂WI 高信号;慢性期 T₁WI、T₂WI 低信号;(3)经 MRV、CTV 或 DSA 检查可见脑静脉显影不清、静脉窦闭塞或充盈缺损。纳入标准:符合 CVT 的诊断标准;病例资料完整。排除标准:脑膜动静脉瘘及颅内血

管畸形继发 CVT。

1.2 研究方法 根据发病到确诊时间分为早期诊断组(≤ 7 d)和延迟诊断组(> 7 d)^[6-7]。回顾性分析 CVT 患者的性别、年龄、危险因素、临床症状、血浆 D-D 水平、脑脊液压力及影像学结果,探讨影响早期诊断的因素及其对静脉再通和患者急性期转归的影响;确诊疾病的神经血管影像学检查主要包括头颅 MRV、CTV 或 DSA,影像结果由 2 名以上专科医师阅片确定。

1.3 统计学处理 收集的所有数据均采用 SPSS 18.0 软件进行统计分析,符合正态分布的计量资料描述采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间样本均数的比较采用 t 检验;计数资料描述采用百分率,组间比较采用 χ^2 检验。偏态分布资料采用非参数检验。相关因素分析采用单因素和二元多因素 logistic 回归分析。检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 基线资料 本研究纳入研究对象 95 例,其中早期诊断组 48 例(50.5%),年龄 11~67 岁,平均(34.13 \pm 12.94)岁;延迟诊断组 47 例(49.5%),年龄 14~75 岁,平均(42.57 \pm 15.07)岁。

2.2 两组临床资料的比较 见表 1。与延迟诊断组相比,早期诊断组中年龄 > 45 岁的患者比例低($P = 0.016$);病因中孕产期的比例($P = 0.021$)和影像学检

[收稿日期] 2016-04-27 [接受日期] 2016-09-23

[基金项目] 上海市科委医学引导项目(124119a8900),上海申康医学发展中心临床管理优化项目(SHDC2015607)。Supported by Medical Guiding Project of Shanghai Science and Technology Committee (124119a8900) and Clinical Management Optimization Program for Shanghai Shengkang Hospital Development Center (SHDC2015607)。

[作者简介] 周丹丹,硕士生。E-mail: zddxiang@163.com

* 通信作者 (Corresponding author)。Tel: 021-31161940, E-mail: xiaocalf@163.com

查多发脑静脉血栓形成、脑出血、静脉性梗死的比例 ($P=0.010$ 、 $P=0.001$ 、 $P=0.023$) 均较高; 血浆 D-D 水平 ($P=0.004$) 及治疗 7~15 d 后复查 MRV/DSA 示静脉再通率 ($P=0.037$) 更高。早期诊断组和延迟诊断组在性别构成比、治疗的选择及近期预后上的差异均无统计学意义。另外, 其他病因分类方面(病因不明、口服

避孕药、血液及凝血机制异常、近期手术、感染、外伤、自身免疫性疾病、脱水、偏头痛病史、饮酒、内分泌疾病)、临床表现(头痛、视力障碍、癫痫、偏瘫、意识障碍、头晕)及影像学检查血栓部位(上矢状窦、横窦、乙状窦、直窦、下矢状窦)在两组之间差异无统计学意义。

表 1 早期诊断组和延迟诊断组相关因素的比较

因素	早期诊断组 $N=48$	延迟诊断组 $N=47$	检验统计值	P 值
男性 $n(\%)$	23(47.9)	26(55.3)	1.402 ^a	0.470
年龄>45 岁 $n(\%)$	12(25.0)	23(48.9)	5.847 ^a	0.016
病因 $n(\%)$				
病因不明	20(41.7)	19(40.4)	0.181 ^a	0.771
孕产期	9(18.8)	1(2.1)	5.314 ^a	0.021
口服避孕药	6(12.5)	3(6.4)	0.446 ^a	0.504
血液及凝血机制异常	5(10.4)	5(10.6)	0.114 ^a	0.735
近期手术	2(4.2)	0(0.0)	0.490 ^a	0.484
感染	0(0.0)	4(8.5)	2.416 ^a	0.120
外伤	2(4.2)	1(2.1)	0.000 ^a	1.000
自身免疫性疾病	1(2.1)	6(12.8)	2.560 ^a	0.110
脱水	1(2.1)	0(0.0)	0.000 ^a	1.000
偏头痛病史	1(2.1)	2(4.3)	0.000 ^a	0.985
饮酒	1(2.1)	2(4.3)	0.000 ^a	0.985
内分泌疾病	0(0.0)	1(2.1)	0.000 ^a	0.992
症状 $n(\%)$				
头痛	38(79.2)	42(89.4)	1.856 ^a	0.173
视力障碍	3(6.3)	9(19.1)	3.580 ^a	0.058
癫痫	7(14.6)	5(10.6)	0.335 ^a	0.563
偏瘫	5(10.4)	3(6.4)	0.136 ^a	0.712
意识障碍	4(8.3)	0(0.0)	2.284 ^a	0.131
头晕	1(2.1)	0(0.0)	0.000 ^a	1.000
脑出血	23(47.9)	8(17.0)	10.311 ^a	0.001
静脉性梗死	11(22.9)	3(6.4)	5.166 ^a	0.023
血栓部位 $n(\%)$				
上矢状窦	24(50.0)	24(51.1)	0.011 ^a	0.917
横窦	21(43.8)	30(63.8)	3.851 ^a	0.451
乙状窦	17(35.4)	23(48.9)	1.781 ^a	0.182
直窦	6(12.5)	6(12.8)	0.002 ^a	0.969
下矢状窦	2(4.2)	4(8.5)	0.201 ^a	0.654
多发脑静脉血栓形成	31(64.6)	18(38.3)	6.570 ^a	0.010
治疗方法 $n(\%)$				
抗凝治疗	33(68.8)	40(85.1)	3.570 ^a	0.059
治疗 7~15 d 复查 MRV/DSA 血管再通 $n(\%)$			-2.091 ^b	0.037
完全再通	8(16.7)	3(6.4)		
部分再通	20(41.7)	15(31.9)		
无改善	0(0.0)	4(8.5)		
近期预后 $n(\%)$			0.295 ^a	0.587
mRS \leq 2 分	38(79.2)	35(74.5)		
mRS \geq 3 分	10(20.8)	12(25.5)		
血浆 D-D $\rho_{\text{H}}/(\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$, 均秩	56.06	39.77	-2.882 ^c	0.004

MRV: 磁共振静脉成像; DSA: 数字减影血管造影术; mRS: 改良 Rankin 量表; D-D: D-二聚体. ^a: χ^2 检验; ^b: 秩和检验; ^c: Mann-Whitney U 检验

2.3 两组脑脊液压力的比较 95 例患者入院均行腰穿测量脑脊液压力。治疗 7 d 后, 早期诊断组有 20 例、延迟诊断组有 37 例复查脑脊液压力(余 38 例不详), 经

治疗后前者脑脊液压力水平低于后者(162 mmH₂O vs 222 mmH₂O, 1 mmH₂O=0.098 kPa; $F=532.353$, $P=0.000$)。

2.4 早期诊断的相关因素分析 将单因素分析结果中 $P < 0.10$ 的自变量(年龄、血浆 D-D 水平、孕产期、视力障碍、静脉性梗死、脑出血、多发脑静脉血栓形成、抗凝治疗)纳入模型中,以发病到确诊的时间(≤ 7 d、 > 7 d)为应变量,多因素 logistic 回归分析结果见表 2,发病年龄 ≤ 45 岁、血浆 D-D 水平升高、合并静脉性梗死或脑出血有利于 CVT 的早期诊断。

表 2 影响 CVT 早期诊断相关因素的 logistic 回归分析

变量	β	χ^2 值	P 值	OR(95%CI)
年龄 >45 岁	1.434	6.369	0.012	4.197(1.378,12.785)
血浆 D-D	-0.110	4.476	0.034	0.896(0.809,0.992)
静脉性梗死	-2.397	5.648	0.017	0.093(0.013,0.659)
脑出血	-1.791	8.927	0.003	0.167(0.052,0.540)

CVT: 脑静脉血栓形成; D-D: D-二聚体

3 讨论

CVT 是少见的急性重症脑血管病,不同性别、不同年龄段的病因及临床症状变化较大,35%~55%原因不明^[8-9]。女性常见病因是妊娠、产褥、口服避孕药、肥胖及自身免疫性疾病^[10],男性常见病因是头面部感染、血液系统疾病(如血小板增多症)等。本研究 95 例 CVT 患者中,56 例有明确病因,其中 10 例(17.86%)为孕产期 CVT,早期诊断组中孕产期 CVT 是延迟诊断组的 8.81 倍。有研究表明,孕产期 CVT 病程短,起病急,易发生脑实质损伤,癫痫和神经系统异常体征的发生率高于非孕产期^[11]。另外,由于孕产期体液处于高凝状态及出汗、血容量减少等诱因,一旦发生头痛、偏瘫、肢体抽搐、意识障碍等,神经科医师会警惕 CVT 的可能,因此,孕产期 CVT 的延迟诊断率低^[12]。

本组以 45 岁作为界点将患者分成两组,结果显示发病 7 d 内确诊的 CVT 患者多 ≤ 45 岁。其原因可能为青年患者头痛等颅内高压症状更明显,且存在明确病因,常能引起临床医师注意;而年龄 > 45 岁的患者病因多样,甚至病因不明,症状不典型,易导致临床误诊或延迟诊断。

CVT 多为急性或亚急性起病,最常见的是头痛,其次是局灶性神经功能缺损症状^[13],本组病例中头痛 80 例,占 84.21%,其次是视力障碍和癫痫各占 12.63%,符合 CVT 的一般临床规律。但是,由于不同的患者颅内压增高的程度及对疼痛的耐受能

不同,单纯通过临床表现易忽略部分患者颅内高压的存在。因此,腰椎穿刺术检测脑脊液压力对 CVT 的诊断及病情判断有很大帮助。本组资料显示,经抗凝治疗或静脉窦接触性重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)溶栓治疗 7 d 后,早期诊断组的脑脊液压力较延迟诊断组低。可见早期诊断和治疗不仅可改善了临床症状和预防血栓的扩展,还有利于侧支循环的建立,从而促进静脉回流,降低颅内压。

曾有研究表明,眼部受累情况与 CVT 的起病方式无关^[14],无论是急性期还是慢性期均可发生视力障碍。本研究发现,延迟诊断组视力障碍比例高于早期诊断组(19.1% vs 6.3%),但由于样本量不足,并未发现两组的差异有统计学意义($P = 0.058$)。提示早期诊断和治疗有利于静脉再通,降低颅内压,减少视神经受损等并发症,改善患者预后,且本组资料显示早期诊断组治疗后静脉的再通率明显高于延迟诊断组。

血浆 D-D 水平是血栓形成的特征性指标,对血栓前状态及血栓性疾病的诊断、疗效观察和预后判断有重要意义^[15]。有研究认为,血浆 D-D 水平越高提示血栓形成的可能性越大^[16]。本组资料显示血浆 D-D 水平升高是 CVT 早期诊断的独立危险因素,反映了血浆 D-D 在 CVT 诊断中的作用。值得注意的是,当血浆 D-D 水平处于正常范围时不能排除诊断,需进一步行影像学检查确诊^[17]。

CVT 导致的静脉性梗死或脑出血具有典型的影像学特征,主要表现为:静脉性梗死的病灶部位表浅,常累及邻近皮质及白质,部分呈对称分布,且与血管的分布关系不大,而动脉性梗死多与动脉分布有关^[18];CVT 导致的脑出血常在脑叶,单侧或双侧均可发生,形态多为脑回型,有时可出现蛛网膜下隙出血^[19]。上述典型的影像学特点结合患者的年龄、危险因素及临床症状常提示诊断。

综上所述,年龄、血浆 D-D 水平、是否合并脑出血或静脉性梗死是影响 CVT 早期诊断的独立危险因素。青年患者、血浆 D-D 水平升高、合并脑出血或静脉性梗死是 CVT 早期诊断的重要条件。早期诊断和治疗可以提高脑静脉再通率,更加有效地降低颅内压,改善患者预后,减少视力障碍的发生。

[参考文献]

- [1] SAPOSNIK G, BARINAGARREMENTERIA F, BROWN R D Jr, BUSHNELL C D, CUCCHIARA B, CUSHMAN M, 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: 1158-1192.
- [2] COUTINHO J M, ZUURBIER S M, ARAMIDEH M, STAM J. The incidence of cerebral venous thrombosis; a cross-sectional study[J]. *Stroke*, 2012, 43: 3375-3377.
- [3] 冯 璞, 黄旭升, 郎森阳, 陈海伦, 匡培根. 影响颅内静脉窦和脑静脉血栓形成正确诊断的因素与诊断探讨[J]. *中华神经科杂志*, 2001, 34: 148.
- [4] FERRO J M, CANHÃO P, STAM J, BOUSSER M G, BARINAGARREMENTERIA F; ISCVT Investigators. 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: 664-670.
- [5] FERRO J M, CANHÃO P. Cerebral venous sinus thrombosis; update on diagnosis and management [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2014, 16: 523.
- [6] GAMEIRO J, FERRO J M, CANHÃO P, STAM J, BARINAGARREMENTERIA F, LINDGREN A, et al. Prognosis of cerebral vein thrombosis presenting as isolated headache: early vs late diagnosis [J]. *Cephalalgia*, 2012, 32: 407-412.
- [7] 李存江, 王桂红, 王拥军, 宿英英. 脑静脉窦血栓形成的早期诊断与治疗[J]. *中华神经科杂志*, 2002, 35: 65-67.
- [8] SILVIS S M, MIDDELDORP S, ZUURBIER S M, CANNegiETER S C, COUTINHO J M. Risk factors for cerebral venous thrombosis [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2016, 42: 622-631.
- [9] PARK D S, MOON C T, CHUN Y I, KOH Y C, KIM H Y, ROH H G. Clinical characteristics of cerebral venous thrombosis in a single center in Korea [J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2014, 56: 289-294.
- [10] ZUURBIER S M, ARNOLD M, MIDDELDORP S, BROEG-MORVAY A, SILVIS S M, HELDNER M R, et al. Risk of cerebral venous thrombosis in obese women[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73: 579-584.
- [11] 李敬伟, 王中原, 卢正娟, 罗 云, 周建军, 庞 伟. 孕产期颅内静脉窦血栓形成的临床特点[J]. *临床神经病学杂志*, 2013, 5: 375-377.
- [12] WANG X, SUN X, LIU H. Clinical analysis and misdiagnosis of cerebral venous thrombosis [J]. *Exp Ther Med*, 2012, 4: 923-927.
- [13] WANG J W, LI J P, SONG Y L, TAN K, WANG Y, LI T, et al. Clinical characteristics of cerebral venous sinus thrombosis[J]. *Neurosciences (Riyadh)*, 2015, 20: 292-295.
- [14] 王大江, 方伯言, 魏世辉. 颅内静脉窦血栓形成的眼部临床特点分析[J]. *中华眼底杂志*, 2006, 6: 373-375.
- [15] BATES S M, JAESCHKE R, STEVENS S M, GOODACRE S, WELLS P S, STEVENSON M D, et al. Diagnosis of DVT: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed; American College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practice Guidelines [J/OL]. *Chest*, 2012, 141 (2 Suppl): e351S-e418S. doi: 1378/chest.11-2299
- [16] HILTUNEN S, PUTAALA J, HAAPANIEMI E, SALONEN O, TATLISUMAK T. D-dimer and clinicoradiologic features in cerebral venous thrombosis [J]. *Neurol Sci*, 2013, 327(1/2): 12-14.
- [17] MENG R, WANG X, HUSSAIN M, DORNBOS D 3rd, MENG L, LIU Y, et al. Evaluation of plasma D-dimer plus fibrinogen in predicting acute CVST[J]. *Int J Stroke*, 2014, 9: 166-173.
- [18] 杨宏志, 刘国军, 李延静. 3.0T 磁共振对静脉性梗死的评估[J]. *中国现代医学杂志*, 2015, 22: 79-82.
- [19] BONNEVILLE F. Imaging of cerebral venous thrombosis[J]. *Diagn Interv Imaging*, 2014, 95: 1145-1150.

[本文编辑] 尹 茶