

妊娠早期合并颅内静脉窦血栓 11 例临床分析

张心红, 房纯, 沈霞光, 王凤英

首都医科大学宣武医院妇产科, 北京 100053

摘要: **目的** 探讨妊娠早期合并颅内静脉窦血栓(CVST)形成的特点、诊断、治疗以及临床结局。**方法** 回顾性分析首都医科大学宣武医院 2015 年 12 月至 2019 年 12 月围产期 CVST 患者的临床资料及随访资料。**结果** 此时间段围产期合并 CVST 患者共 39 例,其中妊娠早期合并 CVST 11 例(28.21%)。妊娠早期 11 例中,初产妇 3 例,经产妇 8 例,发病年龄 22~42 岁;临床表现以头痛(10 例)、癫痫发作(5 例)、意识障碍(3 例)、肢体无力(5 例)最为常见。核磁共振成像提示血栓形成部位常见于上矢状窦(8 例)、横窦(9 例)和乙状窦(9 例),绝大多数患者(10 例)累及多个静脉窦。妊娠期合并 CVST 首选低分子肝素钠抗凝治疗,8 例单纯抗凝治疗有效,3 例需介入治疗;2 例妊娠至孕足月分娩,9 例选择终止妊娠;10 例痊愈,1 例残存左侧肢体功能障碍。**结论** 妊娠早期合并 CVST 虽是罕见的脑血管病,临床表现缺乏特异性,但若早期发现、早期诊断、早期处理,仍可获得良好的临床预后。

关键词: 妊娠早期; 颅内静脉窦血栓; 低分子肝素; 抗凝; 介入治疗; 终止妊娠

中图分类号: R714.7 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2021)01-0078-04

Clinical analysis of intracranial venous sinus thrombosis in first trimester pregnancy of 11 patients

ZHANG Xin-hong, FANG Chun, SHEN Xia-guang, WANG Feng-ying

Department of Obstetrics and Gynecology, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: WANG Feng-ying, E-mail: wfy1204@hotmail.com

Abstract: Objective To investigate the clinical characteristics, diagnosis, treatment and outcome of cerebral venous sinus thrombosis (CVST) in first trimester pregnancy. **Methods** A retrospective analysis was performed on the data of patients with CVST during the perinatal period admitted to Xuanwu Hospital of Capital Medical University from December 2015 to December 2019. **Results** There were 39 cases of perinatal CVST, including 11 cases in first trimester pregnancy (28.21%). Among the 11 cases of CVST in early pregnancy, there were 3 primiparas and 8 multiparas with 22-42 years old. Headache (10 cases), epilepsy (5 cases), disturbance of consciousness (3 cases) and limb weakness (5 cases) were the most common clinical manifestations. Magnetic resonance imaging revealed superior sagittal sinus thrombosis in 8 cases, transverse sinus in 9 cases, sigmoid sinus in 9 cases and multiple venous sinuses thrombosis in the majority of patients (10 cases). Low molecular weight heparin sodium anticoagulant therapy was the first choice for the patients, with 8 patients receiving effective anticoagulant therapy alone and 3 patients requiring interventional therapy; there were 2 cases of full-term delivery and 9 cases of choosing to terminate pregnancy; 10 cases were cured, and 1 case had residual left limb dysfunction. **Conclusion** CVST in first trimester pregnancy is a rare cerebrovascular disease with no specific clinical manifestations, but a good clinical outcome can be obtained if it is found, diagnosed and treated early.

Keywords: Early pregnancy; Cerebral venous sinus thrombosis; Low molecular weight heparin; Anticoagulant therapy; Interventional therapy; Termination of pregnancy

颅内静脉窦血栓(cerebral venous sinus thrombosis, CVST)是指血液在颅内静脉窦内异常凝固造成管腔内部分或完全阻塞,是一种少见的脑血管病,占有所有脑血管病的 0.5%~1%,成年人发病率为 5/100

万^[1]。女性由于妊娠和分娩,以及口服避孕药、激素替代等,CVST 的发病率是男性的 3~4 倍^[2];美国一家医院报道妊娠期间 CVST 的发病率为 11.6 例/100 000 次分娩^[3];据报道妊娠各个时期均有可能发生脑

静脉血栓,但更常见于妊娠晚期和产褥期^[4];且妊娠晚期因胎儿已成熟,相对妊娠早期更容易做出治疗处理的选择;而产褥期又不涉及对胎儿的影响,相比较而言,妊娠早期合并 CVST 的临床报道更少,故现对首都医科大学宣武医院近 4 年多来妊娠早期合并 CVST 的病例特点进行回顾性总结,以期增加临床医师对该病的认识和理解,做到早期识别,改善预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2015 年 12 月至 2019 年 12 月首都

医科大学宣武医院收治诊断为围产期 CVST 的病例共 39 例,其中妊娠早期并发 CVST 患者 11 例(28.21%)。确诊需要辅助检查中磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)联合磁共振静脉成像(magnetic resonance venography, MRV)或计算机断层扫描静脉成像(computed tomography venography, CTV)支持。初产妇 3 例,经产妇 8 例,发病年龄 22~42 岁,自孕 5 周到孕 12⁺ 周均有发病。11 例患者的临床资料见表 1。

1.2 方法 收集 11 例的临床资料,分别随访至产

表 1 妊娠早期合并 CVST 患者的临床资料

序号	年龄	发病妊娠周数	临床表现	孕产次	累及部位	影像学选择	合并症	治疗方法	结局
1	22 岁	孕 9 ⁺ 周	头痛 3 d, 发热 19 h	G2P1	上矢状窦、左侧横窦、乙状窦	头颅 CT 头颅 MRI 头颅 MRV	颈内静脉血栓, 静脉性脑梗死伴出血	肝素治疗	停经 11 ⁺ 周行无痛钳刮术。随访 2 ⁺ 月, 痊愈。
2	34 岁	孕 7 ⁺ 周	头痛 恶心 呕吐 3 d, 间断抽搐伴意识丧失 2 d	G3P1	上矢状窦、双侧额顶叶皮质血栓	头颅 CT 头颅 MRI 头颅 MRV	大肠埃希菌血症 + 抗核抗体强阳性, 低蛋白血症, 高脂血症	肝素治疗	停经 10 ⁺ 周行无痛人流术。随访 6 ⁺ 月, 痊愈。
3	34 岁	孕 7 ⁺ 周	头痛 14 d, 左侧肢体无力麻木 2 d	G2P1	上矢状窦、双侧横窦、左侧乙状窦、直窦、下矢状窦、脑内深浅静脉血栓	头颅 CT 头颅 MRI 头颅 MRV	左侧颈静脉上段血栓, 低蛋白血症, 静脉性脑梗死伴出血	静脉窦血栓机械碎栓术	停经 11 ⁺ 周行钳刮术。随访 2 年, 无肢体功能障碍。
4	29 岁	孕 5 ⁺ 周	头痛 4 d	G1P0	左侧横窦、乙状窦	头颅 CT 头颅 MRI 头颅 MRV	左侧颈内静脉上段血栓, 静脉性脑梗死	肝素治疗	孕期肝素至孕足月。剖宫产分娩, 术中娩 1 子, 体重 3 200 g, 随访 1 ⁺ 年, 母婴平安。
5	26 岁	孕 9 周	头痛 8 d, 伴左侧肢体无力 5 d, 伴口角及肢体抽动 4 d	G1P0	上矢状窦、右侧横窦、乙状窦	头颅 CT 头颅 MRI 头颅 MRV	细菌性肺炎	静脉窦溶栓 + 全脑血管造影术 + 肝素	停经 11 ⁺ 周钳刮术, 随访 2 ⁺ 年左侧肢体功能障碍。
6	31 岁	孕 8 ⁺ 周	头痛、恶心、呕吐 25 d, 加重 5 d	G5P0	上矢状窦、横窦、乙状窦、直窦、下矢状窦	头颅 MRI 头颅 MRV	妊娠剧吐、血小板减少	肝素治疗, 3 年前曾行颅内静脉窦血栓形成支架放置术	停经 8 ⁺ 周行人流术, 随访 1 ⁺ 年, 无功能障碍。主观症状: 头痛。
7	28 岁	孕 9 ⁺ 周	头痛伴记忆力下降 8 d	G1P0	左侧横窦、乙状窦、直窦	头颅 CT 头颅 MRI 头颅 MRV	蛋白 S 缺乏症, 静脉性脑梗死	肝素治疗	肝素至孕足月, 剖宫产分娩 1 子, 体重 2 750 g, 随访 3 ⁺ 月, 母婴平安。
8	35 岁	孕 9 ⁺ 周	头痛 1 月, 加重 2 周	G3P2	上矢状窦, 双侧横窦、乙状窦、双侧额顶叶皮质血栓	头颅 CT 头颅 MRI 头颅 MRV	双侧颈静脉血栓形成, 颈静脉狭窄, 静脉及动脉性脑梗死	肝素治疗	停经 11 ⁺ 周钳刮术, 随访 2 ⁺ 年, 无功能障碍。
9	32 岁	孕 8 周	头痛 5 天, 意识障碍 2 天	G2P1	左横窦、乙状窦、直窦	头颅 CT 头颅 MRI 头颅 MRV	静脉性脑梗死伴出血	全脑血管造影 + 静脉窦机械碎栓 + 颅内静脉窦球囊成形术	停经 12 ⁺ 周行钳刮术, 随访 4 年, 无功能障碍。
10	40 岁	孕 12 ⁺ 周	头痛伴头晕 12 d	G2P1	上矢状窦、右侧横窦、乙状窦	头颅 CT 头颅 MRI 头颅 MRV	右侧颈内静脉血栓形成, 高脂血症, 低蛋白血症, 高血压病; 静脉性脑梗死	肝素治疗	停经 14 ⁺ 周行引产术, 随访 2 ⁺ 年, 无功能障碍。
11	42 岁	孕 7 周	突发肢体活动笨拙伴无力 1 d	G4P1	上矢状窦	头颅 CT 头颅 MRI 头颅 MRV	高脂血症, 高血压病	肝素治疗	停经 9 ⁺ 周人流术, 随访 1 ⁺ 年, 无功能障碍。

后,最短产后42 d,最长者4年,2例孕足月分娩者随访时间为4⁺月和13⁺月。结合妊娠早期合并CVST的相关文献进行分析。

2 结果

2.1 临床表现 在妊娠早期合并CVST的11例患者中,头痛10例,癫痫发作5例,意识障碍3例,肢体无力5例,精神异常1例。

2.2 实验室检查 11例中,5例合并有颈内静脉血栓,1例合并菌血症和抗核抗体谱强阳性,1例合并细菌性肺炎,1例患者系轻微蛋白S缺乏症,3例合并低蛋白血症,3例合并高脂血症,2例有高血压病,7例合并有静脉性脑梗死,3例伴脑出血。1例患者(例6)曾4次因妊娠早期合并CVST而终止妊娠,此次系第5次妊娠,计划怀孕前于首都医科大学宣武医院行CVST支架放置术,发现妊娠即开始肝素抗凝治疗,但血小板逐渐降低,最低 $60 \times 10^9/L$ 。

2.3 影像学检查 11例孕妇中,8例于外院就诊后转入首都医科大学宣武医院,转入之前均已行CT检查,其中符合CVST者仅2例,2例CT未见异常,余4例均提示脑梗死或血肿或脑出血;3例直接就诊于宣武医院,其中2例(例7、例11)行CT+MRV检查均提示CVST;1例(例6)直接行MRI检查提示CVST。11例孕妇中10例均首选CT检查,其中仅4例符合CVST。CT+MRI+MRV检查10例、MRI+MRV检查1例均确诊为CVST,累及部位:上矢状窦8例,横窦9例,乙状窦9例,直窦4例,下矢状窦2例,额顶叶2例,CVST合并静脉性梗死7例。

2.4 治疗和预后 诊断明确如无抗凝禁忌则行抗凝治疗。其中3例因保守治疗效果不佳,给予全脑血管造影术+CVST机械碎栓/溶栓术,1例术中同时行颅内静脉窦球囊成形术,1例术中行血管成形术。其余8例给予肝素抗凝治疗,同时包括降纤、脱水、降颅压、保护脑神经、改善脑循环、抗癫痫、有合并感染者给予抗感染治疗等对症治疗。初产妇中有2例(例4、例7)继续妊娠,于孕39周左右行剖宫产终止妊娠,分别随访4⁺月和13⁺月,无肢体功能障碍;另外1例初产妇(例5)因病情逐渐加重,行CVST碎栓治疗后,于停经11⁺周终止妊娠,随访24⁺月,残留左侧肢体功能障碍;1例(例6)初产妇因行CVST支架放置术后,再次妊娠至8⁺周出现CVST及血小板减少而终止妊娠。经产妇经有效治疗后,最终均终止妊娠,随访42 d~4年,均无残留功能障碍。

3 讨论

CVST是一种特殊类型的脑血管病^[5],有学者报道孕早期合并CVST发病率为26.9%,妊娠中、晚期的发病率分别为7.7%、11.5%、53.8%发生在产褥期^[4],本研究中妊娠早期的发病率28.21%,与之相符。鉴于总体发病率较低,妊娠早期合并CVST仍是一种罕见的脑血管病变,但致残、致死率较高。国内外均可见个案报道,本院系北京市妊娠合并神经系统转会诊中心,同时又有外地转诊至本院的妊娠合并神经系统疾病患者,多年来在诊治该病方面积累较多的临床经验,使患者入院后得到更加合理、有效的治疗,通过多学科合作,显著提高了疾病的治愈率,改善了妊娠结局。

妊娠这一特殊时期的生理状态使孕产妇更易合并CVST。妊娠期妇女早期恶心、呕吐严重,活动量不足,体液补充不足;全血黏度增加、血小板降低导致其本身激活功能亢进、黏附和聚集性增强,使血液处于高凝状态,促栓作用明显^[6];抗凝蛋白S水平及活性在妊娠期有所下降,可降至正常水平的40%~60%,在整个妊娠期及产褥期均保持一个低水平^[7],从而使妊娠期女性处于高凝状态。在众多危险因素中可能某一个或几个因素触动扳机而导致CVST的发生。

CVST的临床表现缺乏特异性,主要与血栓形成的程度、受累血管以及继发性脑损害的程度等因素相关^[8],包括脑静脉引流障碍引起的颅内高压的相关表现和静脉缺血/梗死或出血引起的局灶性脑损伤的相关临床表现。最常见的临床表现有头痛、呕吐、局灶性或全面性癫痫发作、视物模糊、局灶性神经功能障碍,以及意识改变^[9]。头痛占60%~94%,最为常见,但妊娠早期常误认为早孕反应,当孕妇出现不能用所谓的“妊娠剧吐”、“上呼吸道感染”来解释所引发的剧烈头痛、顽固性呕吐时,应想到CVST的可能。尽早进行影像学检查,本文中11例患者中有10例均出现不同程度的头痛,除1例因多次CVST病史当头痛出现立即就医外,其余均被当作妊娠反应而延误就医。选择就医后大多数医院会首选头颅CT检查,但高达30%的患者CT扫描正常^[10],故妊娠期间宜首选MRI,脑MRI+MRV是证实硬脑膜窦或静脉血栓形成和闭塞最敏感的检查技术,且能够准确描述CVST的程度和并发症。文献报道,上矢状窦是最常受累部位(62%),其次为横窦(41.2%~44.7%)、直窦(18%)^[11],且不同成因的CVST受累部位不同,头面部感染所致的血栓多位于海绵窦、横窦、乙状窦等,

而由脱水、休克、妊娠等高凝状态所致的血栓多形成于上矢状窦等部位。本文11例中累及横窦和乙状窦分别有9例,其次为上矢状窦8例。

抗凝治疗可使80%的CVST患者痊愈,但对于病情不断恶化且出现意识障碍、颅内压明显增高、静脉窦累及广泛的重症患者,如果全身状况允许均可采用经静脉接触性溶栓、机械性碎栓或取栓、颈动脉溶栓、静脉窦内支架置入术的多途径联合血管内治疗^[12],术后积极治疗原发病和进行6个月的规范抗凝治疗,可改善患者的预后,提高患者的生存率。如病程较长,症状轻,也可采用全身抗凝的治疗方案,对残留功能障碍辅以积极康复训练。据美国心脏病和卒中协会推荐^[13],对于有罹患缺血性卒中和血栓栓塞性疾病的妊娠期女性,在妊娠早期使用普通肝素或低分子肝素,然后在妊娠早期至妊娠晚期之间口服华法林抗凝,最后再改用普通肝素或低分子肝素至分娩前是安全的。低分子肝素与普通肝素相比,其抗凝血酶活性显著降低,在抗血栓形成的同时,对凝血系统影响小,又降低了出血的风险,而且低分子肝素具有快速、持续的抗血栓形成和溶栓的作用,故目前是CVST的首选用药,此外,低分子肝素具有半衰期长、生物利用度高、不良反应少、不需实验室监测、皮下注射方便、吸收好等优点。本研究中11例患者中8例采用单纯抗凝治疗,且都选用低分子肝素皮下注射,随抗凝时间延长患者病情逐渐改善,2例初产妇在病情允许的情况下选择继续妊娠至孕足月,整个妊娠期间平顺,全程低分子肝素抗凝治疗,由神经外科和产科共同监管,最终选择剖宫产终止妊娠,母婴平安。1例初产妇因前4次妊娠均合并CVST而终止妊娠,此次妊娠前已行颅内静脉窦球囊成形术,但此次系第5次妊娠,再次新发CVST,且血小板逐渐降低以及患者皮肤注射部位多发瘀斑出现,考虑此次妊娠风险极大,向患者及家属交待病情后,放弃妊娠。另1例初产妇因病情危重,单纯抗凝效果不明显,意识逐渐不清,而行CVST碎栓术,最终选择终止妊娠。经产妇中有2例保守治疗效果欠佳,均行静脉窦溶栓治疗,介入治疗后,患者病情趋于平稳,最终均选择终止妊娠。随访最长4年,10例基本痊愈,残留功能障碍仅1例。

综上所述,妊娠早期合并CVST是罕见的脑血管病,其临床表现缺乏特异性,不同的静脉窦受累会出现相应表现,当临床上出现不能用妊娠现象解释的头

痛等神经系统症状,应尽快完善影像学检查,妊娠期建议首选MRI和MRV,做到早期诊断、早期治疗。经过积极的抗凝治疗,大部分患者病情可控制并逐渐好转,亦可在严密监护下继续妊娠;但对于病情比较危重的患者而言,保守效果不佳,应积极寻求介入手术,不应妊娠而耽误治疗时机。

参考文献

- [1] Thorell SE, Parry-Jones AR, Punter M, et al. Cerebral venous thrombosis—a primer for the hematologist [J]. *Blood Rev*, 2015, 29(1): 45–50.
- [2] Saadatnia M, Tajmirriahi M. Hormonal contraceptives as a risk factor for cerebral venous and sinus thrombosis [J]. *Acta Neurol Scand*, 2007, 115(5): 295–300.
- [3] James AH, Bushnell CD, Jamison MG, et al. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium [J]. *Obstet Gynecol*, 2005, 106(3): 509–516.
- [4] 杨慧霞. 产后颅内静脉窦血栓的诊断和治疗 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2009, 25(5): 337–338.
- [5] 姚丽, 刘娇, 张宏, 等. 68例颅内静脉窦血栓形成患者临床分析 [J]. *中华全科医学*, 2019, 17(10): 57–59, 179.
- [6] Nakamura K, Shichita T. Cellular and molecular mechanisms of interile inflammation in ischaemic stroke [J]. *J Biochem*, 2019, 165(6): 459–464.
- [7] Sim SK, Tan YC, Ghani ARI. Cerebral venous sinus thrombosis: review of cases in a single centre in Malaysia [J]. *Med J Malaysia*, 2020, 75(1): 38–42.
- [8] Kashkoush AI, Ma H, Agarwal N, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in pregnancy and puerperium: a pooled, systematic review [J]. *J Clin Neurosci*, 2017, 39: 9–15.
- [9] Bai C, Ding J, Da Z, et al. Probable risk factors of internal jugular vein Stenosis in Chinese patients; a real-world cohort study [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2020, 191: 105678.
- [10] Ren YF, Churilov L, Mitchell P, et al. Clot migration is associated with intravenous thrombolysis in the setting of acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2018, 49(12): 3060–3062.
- [11] 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.
- [12] 吉训明, 凌峰, 贾建平, 等. 多重途径血管内治疗颅内静脉窦血栓形成 [J]. *中华放射学杂志*, 2005, 39(1): 87–91.
- [13] Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, et al. Guidelines for the prevention of stroke in women; a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2014, 45(5): 1545–1588.

收稿日期: 2020-04-27 修回日期: 2020-05-28 编辑: 石嘉莹