

# 妊娠相关脑静脉及静脉窦血栓形成的临床分析

高 辉 金丽萍 贾晓芳

**摘 要** **目的** 探讨妊娠相关脑静脉及静脉窦血栓形成(CVT)的临床特点及治疗方法。**方法** 回顾性分析 22 例妊娠相关 CVT 病例的临床特点及影像学特征,结合文献复习其诊断治疗方法。**结果** CVT 可发生于整个妊娠及产后过程,产褥期发生率更高。妊娠期发病者常伴有脱水、感染等,产褥期患者常无诱因。首发症状以头痛最多见(81.82%),其次为癫痫发作、言语不利、一侧肢体无力感。55.56% 的患者 CT 可见特征性改变,磁共振成像检查确诊率达 94.4%。最易受累的部位为上矢状窦和右侧横窦,77.27% 的病例累及多个静脉窦和(或)静脉。经抗凝、降颅压等对症治疗后,63.63% 的病例完全恢复或偶有头痛头晕。抗凝治疗不增加产后出血量。**结论** 妊娠相关 CVT 是青年女性脑卒中的重要原因之一。早期诊断、尽早抗凝治疗,多数孕产妇可获得较好结局。

**关键词** 妊娠 产褥期 妊娠相关脑卒中 静脉窦血栓形成 抗凝

**Clinical Analysis of Pregnancy Associated Cerebral Venous Thrombosis.** Gao Hui, Jin Liping, Jia Xiaofang. Department of Obstetrics & Gynecology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

**Abstract** **Objective** To investigate the clinical characteristics and treatment for pregnancy associated cerebral venous thrombosis. **Methods** We retrospectively collected 22 cases of pregnancy associated cerebral venous thrombosis and summarized the clinical features and imaging demonstrations in combination of reviewing related literature. **Results** CVT may take place during the pregnancy and postpartum, mostly during postpartum. During pregnancy, CVT usually was concomitant with induced factors like dehydration, infection, but its presence during postpartum usually was not associated with such factors. Among the initial symptoms, headache (81.82%) was most frequent, and the next in turn were epilepsy, barylalia, one lateral paralysis. In 55.56% cases, typical CT images can be observed, and MRI can achieve an accuracy rate of 94.4% in diagnosis. The most involved sites included superior sagittal sinus and right transverse sinus, and in 77.27% cases multiple sinuses or veins were involved. After coagulation and lowering intracranial pressure, 63.63% of the patients recovered completely or with occasional dizziness. Coagulation did not increase postpartum bleeding. **Conclusion** Pregnancy associated CVT is one of the most important causes for cerebral stroke in young women. Early diagnosis and instant treatment using coagulation will result in good outcomes in most patients.

**Key words** Pregnancy; Puerperium; Pregnancy-related stroke; Cerebral venous thromboembolism; Anticoagulant agents

脑静脉及静脉窦血栓(CVT)是由多种原因引起的脑静脉回流受阻的一组疾病,属于卒中的一种特殊临床类型。妊娠、分娩或流产是妇女的常见病因,妊娠相关脑卒中患者中半数以上与 CVT 有关<sup>[1]</sup>。CVT 发病隐匿,临床表现多样,以往误诊率和病死率较高<sup>[2,3]</sup>。近年来随着影像学技术的发展,更多的病例被早期确诊,预后明显改善。本文结合相关文献,回顾性分析了 2003 年 4 月~2010 年 4 月笔者医院 22 例妊娠相关 CVT 患者的临床资料,探讨其危险因素、临床及影像学表现,治疗及预后影响因素。

## 对象与方法

1. 一般资料:收集 2003 年 4 月~2010 年 4 月首都医科大

学附属北京天坛医院收治的 22 例与妊娠有关的 CVT 患者的临床资料,初产妇 20 人,经产妇 2 人,平均年龄  $27.32 \pm 4.10$  岁(21~36 岁),孕次  $1.85 \pm 0.88$ (1~4 次)次,产次  $1.05 \pm 0.60$ (0~3 次)次。

2. 方法:综合 22 例 CVT 患者的临床资料,回顾性分析病程、起病方式、危险因素、首发症状、辅助检查结果、鉴别诊断、影响预后的相关因素等。

## 结 果

1. 病程及起病方式:22 例患者中产褥期 15 人(产后 2~90 天),5 人剖宫产,10 人自然分娩;早孕期 4 人,中孕期 3 人。在发病后 12h~4 周内入院,平均  $8.88 \pm 7.11$  天,中位数为 7 天。急性起病者(1 周之内)19 例,其中 3 例进展迅速;亚急性起病者 3 例。平均住院天数  $22.24 \pm 7.19$  天。

2. 危险因素:有 12 例患者存在以下危险因素:孕

作者单位:100050 首都医科大学附属北京天坛医院妇产科

通讯作者:高辉,电子信箱:gaohuibj2003@yahoo.com.cn

前慢性头痛史 1 例,慢性高血压病伴动脉粥样硬化 1 例;孕晚期妊娠症 1 例,病毒性肠炎 1 例,大量失水 5 例(腹泻、妊娠剧吐、产褥期大量出汗),乳突炎 1 例,上呼吸道感染 1 例,汗疱疹 1 例。入院后检查:血常规异常 13 例(贫血 4 例,血小板增多 3 例,贫血合并血小板增多 5 例,贫血合并血小板减少 1 例),纤维蛋白原增高 11 例,1 例患者 D-二聚体升高,三酰甘油升高 12 例,胆固醇升高 8 例,同型半胱氨酸升高 3 例,抗心磷脂抗体阳性 1 例。

3. 首发症状:22 例 CVT 患者中有 18 例以头痛为首发症状,占 81.82% (18/22)。其他首发症状包括:癫痫大发作 2 例(其中 1 例随后出现头痛),言语不利 1 例,一侧肢体无力感 1 例。头痛主要为局部或全头痛,突然出现,间断性或持续性,进行性加重,逐渐出现视物模糊、肢体无力、发作性肢体抽搐或痫性发作等。全部患者中有 4 例伴有发热,为中等热度至高热,5 例进行性视物不清。3 例患者无头痛主诉,就诊时的主要症状为意识障碍、癫痫发作、一侧肢体无力等。有的患者首次头痛较轻,能忍受,休息后自行缓解,数日后再次出现明显的持续性头痛,伴有视物不清、肢体抽搐、甚至意识丧失时才就诊。

4. 主要症状和体征:头痛是最常见的症状,可单独存在或伴有其他神经系统症状或体征,包括视神经盘水肿、眼底有渗出或出血、肌力下降、单侧或双侧肢体瘫痪;肌张力增高、痫性发作;局部针刺觉减退;不完全性或完全性失语(包括感觉性、运动性及混合性);意识障碍,记忆力、计算力障碍以及排尿困难,其中头痛 19 例(86.36%),项强 7 例(35%),视神经盘水肿 8 例(40%),眼底渗出或出血 3 例(15%),眼动障碍 6 例(30%),视野缺损 1 例(5%),语言障碍 6 例(30%),情绪障碍 3 例(15%),意识障碍 4 例(20%),淡漠 2 例(10%),浅昏迷 1 例(5%),嗜睡 1 例(5%),肢体运动障碍 12 例(60%),痫性发作 9 例(45%),感觉障碍 4 例(20%),排尿困难 1 例(5%)。

5. 腰椎穿刺 19 名患者入院后行腰椎穿刺检查,18 人脑脊液压力高于正常(94.74%, 18/19),其中高于 330mmH<sub>2</sub>O 者 10 例,仅 1 人脑脊液压力正常(170mmH<sub>2</sub>O),该患者头痛 1 天即来就诊,无其他伴随症状,考虑该患就诊及时,脑脊液循环受阻尚不严重。蛋白增高者 4 例,白细胞增多者 2 例,均为轻度增高,墨汁染色、抗酸染色、革兰染色未见细菌。

6. 影像学表现:18 例患者行 CT 检查,10 例(55.56%, 10/18)可见特征性的静脉窦部高密度影

及条索征,6 例表现为非特异性局灶性低密度影或混杂密度影,2 例无阳性发现。19 例患者行磁共振成像(MRI + MRA + MRV)检查,确诊 18 例(94.7%)。MRI 平扫见受累静脉窦内血液流空信号消失,随时相不同呈现不同信号影;随病程发展,血管再通,在各序列中表现为不均一信号,流空现象得到部分恢复;MRV 见受累静脉窦显影欠佳或未显影。3 例行数字减影血管造影(DSA),均为阳性,表现为受累静脉窦显示不清或不显影,静脉期显影延迟(图 1~图 3)。

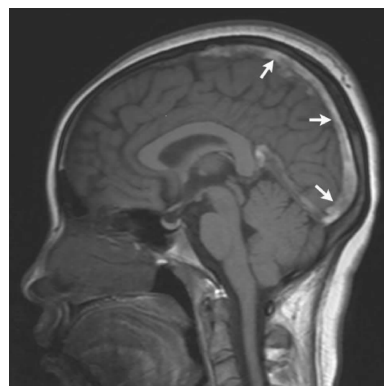


图 1 头 MRI 示上矢状窦、直窦内短 T<sub>1</sub> 信号血栓形成

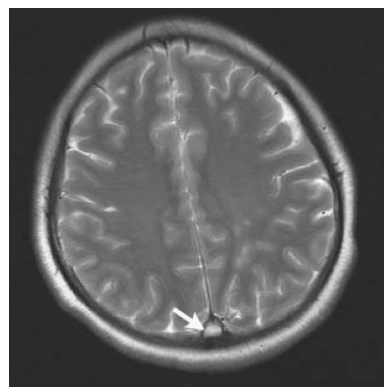


图 2 箭头指示为空三角征

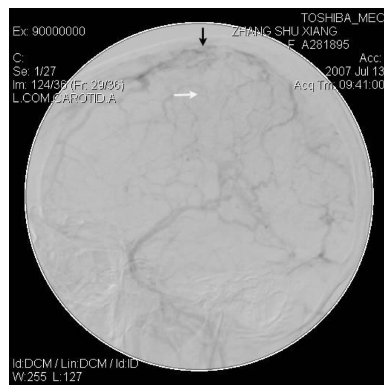


图 3 DAS (静脉期)

静脉窦未显影,静脉增粗迂曲,毛细血管期淤滞

脑静脉血栓发生的部位及数量:22 例患者中,仅累及颅内单个静脉窦的 5 例(22.7%),均为上矢状窦闭塞。累及多个静脉窦和(或)静脉的 17 例(77.27%),其中累及 2 个部位者 2 例(9.09%),3 个部位 8 例(36.36%),4 个部位以上者 7 例(31.82%)。最容易受累的部位为上矢状窦(15 例,68.18%)和右侧横窦(13 例,59.09%),其次为乙状窦(10 例,45.45%)、直窦(7 例,31.81%)、下矢状窦(5 例,22.72%)、窦汇(2 例,9.09%)、颈内静脉(2 例,9.09%)、额静脉(1 例,4.54%)。8 例伴有颅内出血,7 例脑梗死。

7. 治疗及预后:明确诊断后立即抗凝治疗,妊娠期患者根据妊娠时期、入院时急诊状况以及病人的意愿决定是否终止妊娠及终止妊娠的时机。颅压升高者应用甘露醇等药物脱水降颅压及抑制脑脊液分泌治疗。存在炎症、脱水的患者,给予抗炎、营养支持治疗。部分患者依据其临床表现,给予控制癫痫发作、促醒等对症处理。(1)抗凝治疗:明确诊断后即给予低分子肝素抗凝(依体重调整剂量),3~5 天后改口服华法林或加用阿司匹林、氯吡格雷抗血小板治疗。合并脑出血的患者 7 例立即开始应用低分子肝素抗凝(另 1 例因伴有硬膜下血肿,3 天后开始抗凝),4 例患者 3 天后加用氯吡格雷,未用华法林;另外 2 例分别在用药第 12、14 天,复查 CT 提示出血已吸收改用华法林治疗;这些患者抗凝后血肿均吸收良好,临床症状缓解。妊娠期患者仅 1 例选择继续妊娠。该患者孕 26 周发病,使用低分子肝素 2 个月,期间未能严密监测凝血功能;孕 34 周时出现无痛性阴道出血,B 超未能明确出血原因,停药后出血停止,足月剖宫产一男婴,母子平安。另 1 人引产后自觉症状明显好转,未再继续抗凝治疗,痊愈出院。(2)血管内介入治疗:3 例患者行全脑血管造影(DSA)。1 例入院时病情危重,行静脉窦内接触溶栓,共 5 次,静脉部分再通,继续抗凝治疗,恢复良好;1 例患者外院已经抗凝治疗,转入笔者医院后 DSA 提示各个静脉窦均有受累,介入治疗非常困难,而临床症状逐渐好转,有再通迹象,遂放弃溶栓治疗,继续用华法令抗凝。还有 1 例抗凝 13 天后行 DSA 检查,已有再通迹象。3 例患者均恢复良好。(3)预后:所有患者经治疗后均痊愈出院,平均随访 32 个月(6~82 个月),其中 5 例失访。随访患者生活均能自理,仅 1 人失去工作能力。14 例(63.63%,14/22)患者无任何不适或偶有头痛头晕,1 例语言障碍,2 例视力下降,3 例遗留有不同程度的舌面瘫或四肢肌力下降,2 例反复颅内压升高。

预后不良者与延误治疗有关。

## 讨 论

青年女性是脑卒中的低发人群,但妊娠及分娩很大程度上增加了青年女性这个低发病人群的脑卒中风险。有研究显示,在 15~45 岁的发生脑卒中的女性患者中,与妊娠有关的占到 12%~35%,其中 89% 发生在分娩中或产后<sup>[1,4]</sup>。

脑静脉血栓形成的危险因素主要分 3 类:①由凝血机制、纤溶系统或血小板功能异常所致的血栓形成倾向增加;②血流动力学紊乱,如脱水、入量不足、动静脉瘘导致的静脉淤滞;③感染、渗出造成的静脉血管、静脉窦壁及脑膜纤维化的情况。妊娠期间凝血因子增加,凝血抑制因子如抗凝血酶Ⅲ、蛋白 S 等明显下降,同时纤溶活性下降,导致血液呈高凝状态;此外,盆腔静脉受压,血流速减慢,血液淤滞,为血栓形成提供了条件;分娩及产后的急性失血、缺铁性贫血都会引起机体的急性期反应,从而使上述效应进一步增强。加上产褥感染和孕妇卧床时间长,更增加了静脉血栓形成的风险。

我们的资料中,从停经 33 天至产后 3 个月均有发病,妊娠早中期发病者达 31.8%。究其原因,2 例妊娠剧吐,1 例腹泻,1 例乳突炎,1 例患严重的原发性高血压病,1 例 IVF 妊娠,仅有 1 例未发现明显诱因。妊娠期间处于生理性高凝状态,当炎症、脱水等病理因素未能得到及时纠正或已经存在脑血管基础病时,CVT 风险增加。分娩后激素水平剧烈波动,凝血功能进一步增强,加之产后大量出汗、失血、感染、高脂血症等进一步增加了患病风险。理论上讲,剖宫产患者术后活动少,可能会增加血栓形成风险,但我们的资料中产褥期患者自然分娩多于剖宫产(10 例 vs 5 例),分析原因,一方面病例数较少,可能存在偏倚,另一方面说明血栓形成的根本原因在于产褥期高凝状态,手术本身并不增加其发病率。

由于分娩的疲惫、产后照料婴儿休息不好等原因,产后主诉头痛者并不少见,但临床上进行 CT、MRI 检查的患者并不多。颅内外静脉有丰富的吻合,当静脉窦部分血栓形成或不完全梗阻时,可不出现任何临床症状,只有当完全梗阻或静脉窦与静脉吻合处形成血栓时,脑血液循环发生严重障碍,才会出现脑脊液吸收障碍、脑水肿甚至出血、梗死<sup>[5]</sup>。我们的资料中,妊娠相关 CVT 多为急性发作,以头痛为首发症状的占到 81.82%。这提示我们,对于有颅内压增高表现,无论伴或不伴神经系统局灶体征,都应提高警惕,考虑到

CVT的可能。结合CT、MRI有助于早期确诊,对于诊断不明的必要时行DSA检查。子痫性脑病是妊娠相关脑卒中的常见原因。其基本病理改变为广泛性脑水肿,患者常有高血压、蛋白尿,影像学主要表现为双侧对称性皮质及皮质下白质和基底节区的可复性CT低密度和MRI高信号,发病早期影像学常无异常表现<sup>[6]</sup>。而CVT临床表现多样,患者通常血压正常,脑脊液压力明显升高,发病初期MRI即可明确显示受累的静脉窦内异常信号<sup>[7]</sup>。

妊娠相关CVT的治疗主要包括抗凝、溶栓、对症治疗,以及相应的产科处理。大量证据表明,抗凝治疗可使CVT死亡或致残的绝对危险率下降13%,相对危险率减少54%,脑静脉血栓形成后,由于局部血液淤滞,脑皮质小静脉压升高,易于造成脑静脉破裂<sup>[8,9]</sup>;另外,静脉窦内血栓生长可以开放局部硬膜内的病理性血管通道,形成脑膜动静脉瘘,导致蛛网膜下腔和脑实质内的出血<sup>[10]</sup>。脑静脉内的血栓是病情发展的根源,只有化解血栓,使静脉回流途径再通,有效降低脑静脉内的压力,才会降低破裂引发的出血,控制脑内水肿的发展,使整个病程朝着好的方向转化。肝素可以促进已有血栓溶解,阻止新生血栓形成。合理的抗凝治疗有助于出血灶的吸收,不会出现新的出血。与普通肝素相比,低分子肝素(LMWH)更加安全可靠,异常出血风险极低,已经成为静脉窦血栓首选的治疗药物,即使合并脑出血时依然可以使用<sup>[8]</sup>。

产褥期患者由于恶露未净、存在侧切、剖宫产的伤口等,抗凝剂的应用格外受到关注。我们的资料中,脑出血的发生率高达36.4%(8/22),除1例合并硬膜下血肿的患者推迟抗凝外,其余患者均在明确诊断后立即给予低分子肝素抗凝治疗,所有产褥期患者抗凝期间均未出现异常阴道出血,伴有脑出血的患者亦无局部新发出血,结局良好。但1例妊娠期患者在持续使用低分子肝素2个月后发现胎盘部位出血。说明低分子肝素在产褥期使用是安全的,妊娠期使用应严密监测凝血功能。

近年来,血管内溶栓治疗发展迅速。对于病情危重、多个静脉窦受累的患者,单纯抗凝治疗对化解脑深静脉血栓的作用有限。血管内溶栓能够迅速化解一部

分血栓,使脑静脉回流改善,在持续抗凝的辅助治疗下,抑制血栓的新生,使整个病程朝着好的方向转化<sup>[10]</sup>。我们的资料中仅有1例产褥期患者行血管内溶栓,恢复良好。由于病例少,还有待于进一步的探讨。文献报道溶栓治疗可以在妊娠期使用,对孕妇的结局较好,但对于胎儿的影响目前所知甚少<sup>[11]</sup>。

总之,妊娠相关CVT临床表现复杂多样,缺乏特异性,导致日常工作中经常出现诊断延迟,而早期诊断、尽早治疗正是改善预后的重要因素。妊娠及产褥期应充分重视各种病理情况,及时纠正。在疾病早期尽快行影像学检查,明确诊断并给以相应治疗,情况允许给予介入治疗,可望获得良好预后。

#### 参考文献

- 1 Treadwell SD, Thanvi B, Robinson TG. Stroke in pregnancy and the puerperium. *Postgrad Med J*, 2008, 84: 238 - 245
- 2 Qi X, Cui LY, Wang JM. Changes in clinical characteristics and treatment of cerebral venous and sinus thrombosis; analysis of 35 patients admitted in Peking Union Medical College Hospital. *Natl Med J China*, 2008, 88(23): 1624 - 1626
- 3 Bousser MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis; an update. *Lancet Neurol*, 2007, 6: 162 - 170
- 4 Feske SK. Stroke in pregnancy. *Semin Neurol*, 2007, 27(5): 442 - 452
- 5 余新光, 王鹏. 脑静脉(窦)血栓形成的病因、诊断和治疗进展. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2006, 11(7): 289 - 292
- 6 Gao B, Lu C, Wang XJ, *et al.* Radiological diagnosis of ecliptic encephalopathy. *J Med Imaging*, 2005, 15(11): 921 - 924
- 7 Einhäupl K M, Villringer A, Meister W, *et al.* Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet*, 1991, 338: 597 - 600
- 8 Einhäupl K, Bousser MG, de Bruijn SF, *et al.* EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis. *Eur J Neurol*, 2006, 13(6): 553 - 559
- 9 Masuhr F, Einhäupl K. Treatment of cerebral venous and sinus thrombosis. *Front Neurol Neurosci*, 2008, 23: 132 - 143
- 10 Li BM, Li S, Cao XY, *et al.* Intravascular therapy for hemorrhagic thrombosis in cerebral vein and sinuses. *Chin J Neurosurg*, 2005, 21(12): 709 - 712
- 11 Murugappan A, Coplin WM, Al - Sadat AN, *et al.* Thrombolytic therapy of acute ischaemic stroke during pregnancy. *Neurology*, 2006, 66: 768 - 770

(收稿: 2010 - 11 - 21)