

成人肾病综合征合并颅内静脉窦血栓的研究进展

尹静茹 宋婷 杨婧艺 张晗 马英

110004 沈阳, 中国医科大学附属盛京医院第一神经内科

通信作者: 马英, Email: mayingwfd@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.11.016

【摘要】 颅内静脉窦血栓形成(CVST)是指由于静脉窦内血栓形成导致脑静脉及脑脊液吸收障碍而引发的脑血管疾病,其病因复杂多样,而肾病综合征(NS)被认为是CVST的重要原因之一。目前,国内外关于NS合并CVST的病例报道及相关研究越来越多,因此,现就成人NS合并CVST的发病机制、诊断、治疗及相关研究进展等作一综述,旨在提高临床医师对于NS合并CVST的认识。

【关键词】 肾病综合征; 颅内静脉窦血栓; 诊断; 治疗; 综述

Progress on adult nephrotic syndrome with cerebral venous sinus thrombosis Yin Jingru, Song Ting, Yang Jingyi, Zhang Han, Ma Ying
The First Ward of Neurology Department, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang 110004, China

Corresponding author: Ma Ying, Email: mayingwfd@163.com

【Abstract】 Intracranial venous sinus thrombosis (CVST) is a cerebrovascular disease caused by cerebral venous and cerebrospinal fluid malabsorption disorder caused by venous sinus thrombosis. The etiology of CVST is complicated, and nephrotic syndrome (NS) is considered to be one of the important causes of CVST. At present, there are increasingly cases and studies on NS combined with CVST in China and abroad. Therefore, this article reviews the pathogenesis, diagnosis, treatment and related research progress of adult NS combined with CVST in order to improve clinicians' understanding of NS combined with CVST.

【Key words】 Nephrotic syndrome; Cerebral venous sinus thrombosis; Diagnosis; Treatment; Review

颅内静脉窦血栓形成(cerebral venous sinus thrombosis, CVST)由法国医生Ribes于1825年首次报道,是一种少见的卒中类型,占有卒中患者的0.5%~1.0%^[1],好发于青年与儿童,可引起脑静脉回流障碍,静脉压升高,导致脑组织水肿和颅内压增高等。仅34%患者有遗传或获得性血栓形成因素,包括缺乏抗凝蛋白、抗磷脂抗体阳性、妊娠、口服避孕药、癌症等。其他少见的诱因包括感染、血液系统疾病、全身性疾病等^[1-3]。

肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)临床表现为蛋白尿、低蛋白血症、水肿、高脂血症,而血栓形成是一种常见且危及生命的并发症,通常发生于NS早期和复发型NS。肾血栓形成、肺栓塞和深静脉血栓形成是NS常见的血栓形成类型^[4],而CVST由于缺乏特异的临床表现经常被误诊,是一种较罕见的并发症,本文通过总结成人NS继发CVST的研究进展来提高该疾病的临床早期诊断及治疗成功率。

一、NS继发CVST的机制

高凝状态是NS继发CVST的重要病理生理特征^[5],凝血和纤溶系统的改变是增加NS患者血栓栓塞风险的主要机制。由于肾小球的缺陷,尿中丢失大量重要的凝血调节蛋白,包括抗凝血酶Ⅲ、蛋白S和蛋白C;为平衡高分子量蛋白从肾脏流失,肝脏合成凝血因子增多,同时促凝蛋白如纤维蛋白原和维生素K依赖性凝血因子的血浆浓度也明显增加;血容量不足所致的低蛋白血症,循环免疫复合物沉积,高脂血症,血小板增多以及血小板高反应性,皮质激素和(或)利尿剂的使用都可促进高凝状态^[6]。此外,一些病例报道NS可合并抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APL),APL在NS的起病和病情发展中发挥着重要的作用,其可激活止血机制,导致复发性血栓栓塞,是血液高凝状态及血栓形成的一个重要原因^[7]。

脑静脉窦可能与其本身的解剖结构相关,是被

覆内皮细胞的硬脑膜管道,弹性差,血流缓慢,血液高凝状态可致CVST;脑静脉窦为横隔小梁结构,高凝状态的血液易在有小梁结构的脑静脉窦内形成血栓;大脑表面上部静脉分支的走行由后向前迂曲缓慢注入上矢状窦,这与窦内由前向后的血流方向相反,故降低流速易形成涡流;此外脑静脉窦内凹凸不平也易形成血栓^[8]。因此,NS的高凝状态以及脑静脉窦的解剖特点是导致NS继发CVST的主要机制。

二、NS继发CVST的诊断

1. 临床表现: Xu等^[9]报道NS继发CVST通常见于20~45岁男性患者,多为初次发病的NS患者以及由于内源性抗凝因子和急性血容量大量丢失所导致NS控制不佳者。CVST缺乏特异性临床表现,很容易被误诊甚至延误治疗,其临床表现与血栓形成的位置及数量有关,大致可分为四大临床表现:孤立性颅高压,局灶性神经功能障碍和(或)抽搐,脑病以及海绵窦综合征^[10]。(1) 颅高压表现为头痛,视乳头水肿,意识障碍及烦躁,持续性头痛是最敏感和最常见的症状。文献报道称CVST患者头痛多为急性起病,定位于整个头部,表现为搏动性头痛,通常累及乙状窦及横窦^[11]。(2) 局灶性神经功能障碍与血栓形成部位有关,偏瘫或单肢轻瘫是最常见的局灶性神经功能缺损,而感觉功能障碍是不常见的,急性失语常发生于左横窦血栓形成,而直窦血栓形成可导致神经心理和认知功能障碍^[12]。癫痫是CVST的常见症状,可见于40%的患者,全面性癫痫发作最为常见,其次为局灶性癫痫发作,也有患者伴随两种发作类型^[13]。(3) 脑病主要表现为大脑多灶受累体征,意识状态及精神心理改变,主要与脑实质及大脑深静脉受累形成大量静脉窦血栓有关^[12]。(4) 海绵窦综合征表现为痛性眼肌麻痹,眼球突出及球结膜水肿^[14]。在一些特殊的病例报道中,CVST可出现蛛网膜下腔出血、短暂性脑缺血发作、耳鸣等。

2. 影像学检查: CT诊断CVST的直接征象为条索征、高密度三角征、增强时可见空三角征,间接征象常见有弥漫性脑水肿、出血性梗死和非出血性梗死,10%~30%确诊为CVST患者,CT检查可完全正常^[15],因此,CT可作为怀疑并发CVST的NS患者的初期评价。MRI可直接显示颅内静脉及静脉窦内血栓形成,还能发现由血栓形成导致的脑实质损伤,如脑水肿、出血、梗死,但其影像表现受栓子形成的时间及演变影响^[16]。CT和MRI表现为阴性时仍不能排除CVST,需进一步行颅脑磁共振静脉血管成像(magnetic resonance venography, MRV),受累静脉

窦在MRV上主要表现为血流高信号缺失,管腔粗细不均,引流静脉扩张及侧支循环形成,MRI与MRV可相互弥补缺点,无创且操作简单,现MRI+MRV已作为CVST临床诊断及判断预后的有效手段^[17]。磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)对CVST继发的脑实质内的出血灶和显示引流区扩张的小静脉的敏感性高于传统的MRI,对于CVST的诊断具有重要价值^[18]。

目前,数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)仍是诊断CVST的“金标准”^[19],其可直接显示静脉窦的充盈缺损以及侧支循环情况,同时可借助DSA行溶栓及取栓术,但其不能显示继发性脑梗死及出血,也存在对于先天性变异及发育不良的静脉窦的假阳性问题,同时该操作为有创操作,具有一定放射性,手术风险大,费用高,这些特点都限制了DSA在CVST临床诊断中的应用。

3. 腰椎穿刺术检查: CVST可影响脑脊液的吸收以及血液的回流,腰椎穿刺术可发现脑脊液压力升高,但脑脊液压力正常并不能完全排除诊断,同时CVST患者由于血脑屏障的破坏使脑脊液蛋白浓度(约见于35%的患者)和细胞数目有不同程度的增高(约见于50%的患者)^[1],当脑脊液蛋白浓度及细胞数目明显增高时需警惕感染性静脉窦血栓的形成。

4. 实验室检查: D-二聚体(D-dimer)是纤维蛋白的降解产物,可反映凝血酶以及纤溶酶的活性,广泛应用于CVST的诊断,其平均敏感度为93.9%,平均特异度为89.7%,对于排除静脉窦血栓有较高预测价值^[20],但对于临床高度怀疑CVST患者,D-二聚体水平正常,也不能排除诊断,由于检测时间以及抗凝治疗都会影响其结果,故需结合其他化验及检查结果。NS是一种高凝状态,主要归因于尿中抗凝血因子丢失以及血小板的高凝活性,因此,NS患者纤维蛋白原浓度升高,活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)由于不正常的纤维蛋白原增加而升高,据研究表明血小板、纤维蛋白原及APTT升高,低水平的抗凝血酶Ⅲ、蛋白C和蛋白S可说明该患者具有较高的合并血栓栓塞的风险^[6]。

NS继发CVST的诊断需结合患者病史、临床症状及相关辅助检查来完成。患者出现头痛或抽搐等神经系统症状时需要提高警惕^[3],CT可作为初步检查,若出现直接征象如条索征、高密度三角征时可为诊断CVST提供线索^[19],腰穿脑脊液压力升高及D-二聚体增加具有重要的临床意义,目前普遍认同

的 MRI 联合 MRV 可直接显示静脉窦充盈缺损,基本可明确 CVST 的临床诊断,当上述检查均不能确诊或患者需进行介入治疗时可采用 DSA^[3]。

三、NS 继发 CVST 的治疗

1. 抗凝治疗:最新欧洲指南推荐 CVST 患者若无抗凝治疗禁忌证,应尽早抗凝治疗,伴随少量颅内出血并非抗凝治疗禁忌^[21]。临床上常用的抗凝药物为普通肝素以及低分子量肝素,并根据 APTT 调整用药剂量,使 APTT 至少达到正常值的 2 倍。低分子量肝素相对于普通肝素有更强的抗凝血因子 X 活性,因此,在 NS 患者中有预防血栓形成的优势,同时关于 CVST 抗凝治疗的随机对照试验结果表明,低分子肝素更为安全有效^[22]。病情急性期过后需继续口服抗凝药,现常用华法林,并根据国际标准化比值(international normalized ratio, INR)调整华法林剂量,使 INR 达 2~3,在随访治疗中华法林持续有效时间尚不清楚,若由于先天抗凝物质的缺乏导致严重的血栓形成倾向,抗凝治疗可终生使用。在 NS 继发 CVST 患者中,口服抗凝药物治疗的确切疗程仍不确定,仔细权衡凝血及出血之间的关系,同时监测 INR 是必要的。新型抗凝药的使用正在临床研究当中^[21]。

同时,有研究表明肝素的作用主要是通过激活抗凝血酶 III 来发挥的,然而,由于 NS 患者尿液中丢失抗凝血酶 III 和肝素,使用肝素抗凝治疗疗效无法确定,因此,直接补充抗凝血酶或使用新鲜冰冻血浆可以帮助实现充分的抗凝治疗。高凝状态是 NS 继发 CVST 的病理生理特征,伴有血小板增多、血小板高反应性以及高纤维蛋白原血症,因此, CVST 患者可能受益于抗血小板及降纤治疗,尽管没有充分的证据说明其在 CVST 患者中的疗效及安全性^[6]。

2. 血管内治疗:如果使用充分抗凝治疗后,症状出现恶化,CT 或 MRI 出现脑静脉瘀血进展,颅内出血、血肿或水肿,在排除其他可能引起恶化的原因后,应考虑使用溶栓及取栓治疗^[23]。血管内治疗的目的是清除血栓,快速建立静脉窦再通,但是大大增加了出血风险,因此,溶栓疗法适用于无颅内出血、经抗凝治疗后症状进一步恶化的患者,但需在密切监测下进行治疗。目前,尚无大样本随机对照试验及充分的证据可以证明全身及局部溶栓疗法的疗效及安全性,最佳溶栓药物的选择、用量、过程及给药途径是目前主要的研究方向^[21]。对于已经发生颅内出血且其他治疗无效,在有神经介入治疗条件的医院,可以采用介入取栓术,但关于其在脑

静脉系统血栓形成治疗中的地位尚存争议^[1]。

3. 对症治疗:癫痫发作是 NS 继发 CVST 的常见症状, CVST 患者发病早期(2 周内)即可出现癫痫发作,仅 9.5% 患者出现远期癫痫(2 周后出现癫痫发作)^[23],应及时予以早期抗癫痫药物治疗,但最佳抗癫痫时间尚不确定。对于伴有局灶性神经功能缺陷以及 CT/MRI 示有幕上病变的 CVST 患者予预防性抗癫痫治疗后可能受益^[21]。对于伴有颅内高压及脑水肿患者采用多种治疗方法相结合,可酌情使用脱水剂脱水降颅压,醋氮酰胺是一种碳酸酐酶抑制剂,是一种弱的利尿剂且能减少脑脊液的产生^[1],也可采取腰椎穿刺或脑脊液分流等治疗措施。

4. 原发病治疗: NS 合并 CVST 同样需要积极治疗原发病,需予足量泼尼松诱导缓解,后续改为泼尼松联合其他免疫抑制剂治疗,虽然激素在 CVST 中的使用仍存争议^[24],但指南提出当患者合并基础疾病需激素治疗时可以使用激素^[1]。

综上所述, CVST 是 NS 的严重并发症,临床表现不典型,早期诊断及强化治疗十分重要。在 NS 病程任何阶段出现头痛、抽搐等不明原因神经精神系统症状时,临床上应考虑 CVST 的可能性,急性期及时进行 CT 检查及凝血相关指标化验,确定诊疗方向,争取早期对症及抗凝治疗,并逐渐完善腰穿检查, MRI+MRV 或 DSA 进一步明确诊断,排除其他诊断,完善治疗方案,有效地缓解病情并改善患者预后。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 论文设计为尹静茹、宋婷、马英, 论文撰写为尹静茹, 论文修订为尹静茹、杨婧艺、张晗

参 考 文 献

- [1] 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. DOI: 10.1161/STR.0b013e31820a8364.
- [2] Lauw MN, Barco S, Coutinho JM, et al. Cerebral venous thrombosis and thrombophilia: a systematic review and meta-analysis[J]. Semin Thromb Hemost, 2013, 39(8): 913-927. DOI: 10.1055/s-0033-1357504.
- [3] Luo Y, Tian X, Wang X. Diagnosis and Treatment of Cerebral Venous Thrombosis: A Review[J]. Front Aging Neurosci, 2018, 10: 2. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00002.
- [4] Lionaki S, Derebail VK, Hogan SL, et al. Venous thromboembolism in patients with membranous nephropathy [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2012, 7(1): 43-51. DOI: 10.2215/CJN.04250511.
- [5] Kerlin BA, Ayoob R, Smoyer WE. Epidemiology and

- pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7(3): 513-520. DOI: 10.2215/CJN.10131011.
- [6] Wang Y, Meng R, Duan J, et al. Nephrotic Syndrome May Be One of the Important Etiologies of Cerebral Venous Sinus Thrombosis[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(10): 2415-2422. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.06.013.
- [7] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) [J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(2): 295-306. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
- [8] 许书添, 李世军, 谢红浪, 等. 成人肾病综合征并发脑静脉窦血栓的临床特点[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2014, 23(1): 13-17, 78.
Xu ST, Li SJ, Xie HL, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in adult patients with nephrotic syndrome: Cases report and literature review[J]. *Chinese Journal of Nephrology Dialysis & Transplantation*, 2014, 23(1): 13-17, 78.
- [9] Xu H, Chen K, Lin D, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in adult nephrotic syndrome[J]. *Clin Nephrol*, 2010, 74(2): 144-149.
- [10] Ferro JM, Canhão P. Cerebral venous sinus thrombosis: update on diagnosis and management[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2014, 16(9): 523. DOI: 10.1007/s11886-014-0523-2.
- [11] Botta R, Donirpathi S, Yadav R, et al. Headache Patterns in Cerebral Venous Sinus Thrombosis[J]. *J Neurosci Rural Pract*, 2017, 8(Suppl 1): S72-S77. DOI: 10.4103/jnrp.jnrp_339_16.
- [12] Filippidis A, Kapsalaki E, Patramani G, et al. Cerebral venous sinus thrombosis: review of the demographics, pathophysiology, current diagnosis, and treatment[J]. *Neurosurg Focus*, 2009, 27(5): E3. DOI: 10.3171/2009.8.FOCUS09167.
- [13] Mahale R, Mehta A, John AA, et al. Acute seizures in cerebral venous sinus thrombosis: What predicts it[J]. *Epilepsy Res*, 2016, 123: 1-5. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2016.01.011.
- [14] Alvis-Miranda HR, Milena Castellar-Leones S, Alcalá-Cerra G, et al. Cerebral sinus venous thrombosis[J]. *J Neurosci Rural Pract*, 2013, 4(4): 427-438. DOI: 10.4103/0976-3147.120236.
- [15] Rizzo L, Crasto SG, Rudà R, et al. Cerebral venous thrombosis: role of CT, MRI and MRA in the emergency setting[J]. *Radiol Med*, 2010, 5(2): 313-325. DOI: 10.1007/s11547-010-0493-4.
- [16] Mokin M, Ciambella CC, Masud MW, et al. Whole-Brain Computed Tomographic Perfusion Imaging in Acute Cerebral Venous Sinus Thrombosis[J]. *Interv Neurol*, 2016, 4(3/4): 104-112. DOI: 10.1159/000442717.
- [17] Yiğit H, Turan A, Ergün E, et al. Time-resolved MR angiography of the intracranial venous system: an alternative MR venography technique[J]. *Eur Radiol*, 2012, 2(5): 980-989. DOI: 10.1007/s00330-011-2330-0.
- [18] 陈安强, 吉训明, 缪中荣, 等. 脑静脉窦血栓形成的CT/MR及DSA影像特征[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2006, 32(5): 459-461.
- [19] 胡俊, 史树贵, 陈康宁. 三维磁共振静脉成像与DSA在颅内静脉窦血栓形成诊断中的应用[J]. *中国脑血管病杂志*, 2014, 11(4): 188-191. DOI: 11.3969/j.issn.1672-5921.2014.04.005.
Hu J, Shing SG, Chen KN. Application of three-dimensional magnetic resonance venography and DSA in the diagnosis of cerebral venous sinus thrombosis[J]. *Chin J Cerebrovasc Dis*, 2014, 11(4): 188-191.
- [20] Dentali F, Squizzato A, Marchesi C, et al. D-dimer testing in the diagnosis of cerebral vein thrombosis: a systematic review and a meta-analysis of the literature[J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(4): 582-589. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04637.x.
- [21] Einhäupl K, Stam J, Boussier MG, et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients[J]. *Eur J Neurol*, 2010, 17(10): 1229-1235. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03011.x.
- [22] Misra UK, Kalita J, Chandra S, et al. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in cerebral venous sinus thrombosis: a randomized controlled trial[J]. *Eur J Neurol*, 2012, 19(7): 1030-1036. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2012.03690.x.
- [23] Nasr DM, Brinjikji W, Cloft HJ, et al. Mortality in cerebral venous thrombosis: results from the national inpatient sample database[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2013, 35(1): 40-44. DOI: 10.1159/000343653.
- [24] Canhão P, Cortesão A, Cabral M, et al. Are steroids useful to treat cerebral venous thrombosis[J]. *Stroke*, 2008, 39(1): 105-110. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.484089.

(收稿日期: 2018-07-10)

(本文编辑: 戚红丹)