

抗磷脂综合征合并脑静脉窦血栓形成12例分析

申慧鑫 樊春秋 黄小钦

100053 北京,首都医科大学宣武医院神经内科

通信作者:黄小钦,Email:huangxqxw@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.09.005

【摘要】目的 探讨抗磷脂综合征(APS)合并脑静脉窦血栓形成(CVST)的临床特点,以提高诊疗水平。**方法** 回顾性分析首都医科大学宣武医院2012年1月至2019年4月收住院的APS合并CVST患者的临床特点、实验室检查、影像学结果、治疗以及转归,并与非CVST的APS患者进行比较。**结果** 共纳入APS合并CVST患者12例,其中女10例,男2例;年龄(35.25 ± 4.61)岁,中位病程为1.9(0.6, 6.0)个月。急性起病7例,亚急性起病2例,慢性起病3例。主要临床表现:头痛12例,颅内压升高10例,视力下降或视觉障碍7例,视盘水肿7例,复视或眼球运动障碍4例,恶心呕吐4例。磁共振静脉血管成像(MRV)显示静脉受累情况为:乙状窦8例、颈内静脉7例、横窦6例以及上矢状窦5例。APS合并CVST患者的血小板降低发生率(5/12)高于非CVST的APS患者(11.1%, 4/36),差异有统计学意义($P=0.032$)。所有患者均接受抗凝治疗,其中部分接受抗血小板、血管内再通治疗、脱水降颅压以及激素治疗。12例患者出院时病情均有改善,出院后随访6~28个月期间所有患者均无复发。**结论** APS患者需要警惕CVST的可能性。当APS患者出现颅高压症状时,应尽早完善头颅MRV等影像学检查评估是否存在CVST,以早诊断、早治疗,从而改善患者预后。

【关键词】 抗磷脂综合征; 脑静脉窦血栓形成; 磁共振静脉血管成像; 抗凝

基金项目: 国家重点研发计划项目(2016YFC1300600, 2016YFC0901004)

Clinical characteristics of 12 patients with cerebral venous sinus thrombosis in antiphospholipid syndrome Shen Huixin, Fan Chunqiu, Huang Xiaojin

Neurology Department, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: Huang Xiaojin, Email: huangxqxw@126.com

【Abstract】Objective To explore the clinical characteristics of cerebral venous sinus thrombosis (CVST) in patients with antiphospholipid syndrome (APS), so as to improve the diagnosis and treatment level. **Methods** The clinical characteristics, laboratory examination, imaging results, treatment and outcome of APS patients with CVST admitted to Xuanwu Hospital, Capital Medical University from January 2012 to April 2019 were analyzed retrospectively, and compared with APS patients without CVST. **Results** A total of 12 patients with APS and CVST were recruited, including 10 female and 2 male patients. The average age was (35.25 ± 4.61) years old, and median disease duration was 1.9 (0.6, 6.0) months. 7 with acute onset, 2 subacute onset, and 3 chronic onset. The main clinical manifestations were headache in 12 cases, increased intracranial pressure in 10 cases, visual impairment in 7 cases, papilledema in 7 cases, diplopia or eye movement disorder in 4 cases, nausea and vomiting in 4 cases. MR venography (MRV) showed venous involvement in 8 cases of sigmoid sinus, 7 cases of internal jugular vein, 6 cases of transverse sinus and 5 cases of superior sagittal sinus. The incidence of thrombocytopenia in APS patients with CVST (5/12) was significantly higher than that in non CVST patients (11.1%, 4/36), and the difference was statistically significant ($P=0.032$). All patients received anticoagulant therapy, some of them received antiplatelet, intravascular recanalization, dehydration, intracranial pressure reduction and hormone therapy. All the 12 patients improved at the time of discharge, and there was no recurrence during the follow-up period of 6–28 months. **Conclusions** APS patients need to be aware of the possibility of CVST. When the patients with APS have symptoms of intracranial hypertension, it is suggested to improve the imaging examination such as MRV of the head as soon as possible to evaluate whether there is CVST, so as to make early diagnosis and treatment for better prognosis.

【Key words】 Antiphospholipid syndrome; Cerebral venous sinus thrombosis; Magnetic resonance venography; Anticoagulation

Fund programs: National Key Research & Development Program of China (2016YFC1300600, 2016YFC0901004)

抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)是一种非炎性自身免疫性疾病^[1],以反复发生静脉或动脉血栓形成、血小板减少、流产等为主要表现,伴有抗磷脂抗体阳性^[2]。患者多因下肢深静脉、肺静脉血栓或习惯性流产等就诊于风湿免疫科、妇产科。同时,APS也可有中枢神经系统受累表现,比如脑静脉窦血栓形成(cerebral venous sinus thrombosis, CVST),但极为少见^[3],临床表现无特异性,容易漏诊,国内外报道不多。本文回顾性分析首都医科大学宣武医院收治的APS合并CVST病例的临床、实验室及影像检查资料,并分析总结其特点,旨在增加临床医生对APS合并CVST的认识和理解,以提高对该病的诊疗水平。

一、资料与方法

1. 一般资料:收集2012年1月至2019年4月于我院神经内科住院的APS合并CVST患者的临床资料,同时按1:3的比例纳入非CVST的APS患者。入组标准:APS的诊断依据符合2006年修订的Sydney国际抗磷脂综合征分类标准^[4]:即至少满足一条临床标准(血栓事件或病态妊娠)和一项实验室标准(间隔12周以上,至少2次或2次以上抗磷脂抗体中高滴度阳性)。CVST的诊断根据临床表现、头颅磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)联合磁共振静脉血管成像(magnetic resonance venography, MRV)或CT静脉成像(computed tomography venography, CTV),部分行全脑数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)进一步核实,由1名神经科医师确认。除外感染、外伤等病因所致,所有的患者均无血管病高危因素如高血压、高脂血症、吸烟,无口服避孕药史、激素替代治疗,非妊娠和产褥期。

两组患者的一般资料包括性别、年龄、病程及临床特点等。其中,APS合并CVST患者共12例,女10例,男2例;年龄(35.25 ± 4.61)岁;中位病程为1.9(0.6, 6.0)个月。12例患者中,9例为原发性APS,3例为继发性APS,其中系统性红斑狼疮2例,白塞病1例。非CVST的APS组纳入36例患者,其中女30例,男6例,平均(35.28 ± 3.02)岁,中位病程为2.0(0.5, 12.2)个月。其中27例为原发性APS,9例为继发性APS。

2. 方法:收集并分析患者一般资料、发病特点、临床症状和体征、腰穿检查、实验室检查、影像学、治疗及预后等临床资料。通过门诊或电话随访,随访内容包括用药情况、CVST症状、是否复查MRV、有无再发及死亡等。

3. 统计学方法:应用SPSS 19.0软件进行临床数据统计分析及处理,计量资料采用Kolmogorov-Smirnov检验正态性,正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,并采用Mann-Whitney检验;计数资料以例数(百分率)表示,组间比较采用Pearson χ^2 检验或Fisher确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 一般情况:见表1。两组之间性别、年龄、是否为继发性APS及是否发生血栓事件差异均无统计学意义($P > 0.05$);病程比较,非CVST的APS患者病程略长,但差异无统计学意义。

2. 临床特点:见表2。APS合并CVST患者起病形式:急性起病(≤ 1 个月)7例,亚急性起病(1~3个月)2例,慢性起病(≥ 3 个月)3例。首发症状主要为头痛(10例),余2例首发症状分别为偏瘫和视物模糊。病程中主要临床症状及体征:头痛12例,视力下降或视觉障碍7例,视盘水肿7例,复视、眼球运动障碍4例,恶心、呕吐4例,耳鸣/脑鸣2例,头晕3例,意识障碍3例,记忆力下降2例。其他临床表现包括双踝水肿、嗜酸性粒细胞性脑膜炎、下肢深静脉血栓、慢性肾病、流产史等。

3. 实验室检查:见表1、3。所有APS合并CVST患者抗凝血酶Ⅲ、蛋白C、蛋白S、凝血酶原活动度、国际标准化比值、凝血酶时间、纤维蛋白原、血清同型半胱氨酸、脂蛋白a水平等无明显异常。与对照组相比,APS合并CVST组患者的血小板降低发生率(5/12)明显高于对照组(11.1%, 4/36),差异有统计学意义($P = 0.032$)。两组的血红蛋白降低、D-二聚体升高、红细胞沉降率增高、抗核抗体谱阳性、抗磷脂抗体水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。

脑脊液检查:脑脊液压力升高患者($> 180 \text{ mmHg}$, $1 \text{ mmHg} = 0.098 \text{ kPa}$)10例,其中8例 $> 250 \text{ mmHg}$,颅内压正常2例。脑脊液常规白细胞数计数为($0 \sim 31$) $\times 10^6/\text{L}$,白细胞升高2例。所有患者脑脊液蛋白、氯化物和葡萄糖含量均正常。

4. 神经影像学:见表3。头颅CT检查:4例正常,8例显示异常,与CVST相关的影像学表现包括上矢状窦区域高密度血栓影2例,左侧横窦高密度影1例,脑梗死5例。

头颅磁共振平扫+DWI序列显像检查显示:脑实质4例正常,8例异常。与CVST相关的MRI主要表现包括静脉源性脑梗死4例,静脉源性脑出血1例。

表1 APS合并CVST与非CVST的APS患者一般情况及临床特点比较

组别	APS合并 CVST(n=12)	单纯APS (n=36)	$\chi^2/t/Z$ 值	P值
性别(例)				
男	10	30	<0.001	1.000
女	2	6		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	35.25 ± 4.61	35.28 ± 3.02	-0.009	0.993
病程[月, $M(P_{25}, P_{75})$]	1.9(0.6, 6.0)	2.0(0.5, 12.2)	-0.334	0.738
继发性APS(例, %)	2(2/12) ^a	10(27.8)	0.148	0.700
血栓事件(例, %)	3(3/12) ^a	8(22.2)	<0.001	1.000
HGB降低(例, %)	1(1/12) ^a	7(19.4)	0.200	0.655
血小板降低(例, %)	5(5/12) ^a	4(11.1)	-	0.032
D-二聚体阳性(例, %)	3(3/12) ^a	11(34.4)	0.004	0.952
ESR增快(例, %)	6(6/12) ^a	16(44.4)	0.112	0.738
ANAs阳性(例, %)	3(3/12) ^a	13(36.1)	0.125	0.724
ACL阳性(例, %)	4(4/12) ^a	19(52.8)	1.363	0.243
抗 β_2 GP ₁ 抗体阳性 (例, %)	10(10/12) ^a	31(86.1)	<0.001	1.000

注: APS 抗磷脂综合征; CVST 脑静脉窦血栓形成; HGB 血红蛋白; ESR 红细胞沉降率; ANAs 抗核抗体谱; ACL 抗心磷脂抗体; β_2 GP₁ β_2 糖蛋白1; a 例数不足20, 采用分数表示; - Fisher确切概率法

MRV或CTV显示: APS合并CVST受累的部位依次为乙状窦8例、颈内静脉7例、横窦6例、上矢状窦5例、直窦3例、窦汇2例, 下矢状窦1例, 大脑大静脉1例, 大脑内静脉1例。

10例患者为2处或2处以上静脉窦血栓形成。6例患者接受了DSA检查, 其结果与头MRV或CTV一致。

5. 治疗及预后: 12例患者均应用低分子肝素皮下注射, 随后华法林或达比加群抗凝治疗, 其中5例联合阿司匹林抗血小板治疗。2例接受介入碎栓、取栓治疗, 2例行颈内静脉支架手术。7例患者行脱水降颅压治疗, 7例接受强的松治疗, 3例联用羟氯喹治疗, 2例接受免疫抑制剂治疗。经治疗, 12例患者症状好转后出院。8例颅高压患者复查腰穿, 5例患者压力恢复正常。

出院随访时间6~28个月, 所有患者症状均好转, 病情稳定无复发, 无死亡病例。5例患者6个月后复查CTV或MRV提示部分静脉窦再通(病例3, 图1、2)。

讨论 CVST是一组由多种病因所导致的、罕见的特殊类型静脉脑血管病。CVST的病因较复杂, 各种可引起高凝状态的原因均能导致其发病。而APS是一种获得性易栓状态, 可以导致反复动脉或静脉血栓形成。有6%~17%的CVST是由APS引起^[5]。而对于APS患者, 其静脉血栓发生率极低, 大约为2.5%/年^[6]。APS合并CVST患者的临床表现多样, 缺乏特异性。本组患者中, 多青年发病, 以女性为主, 发病形式多为急性或亚急性, 首发症状中头痛最为

表2 12例APS合并CVST患者的临床表现、治疗及预后

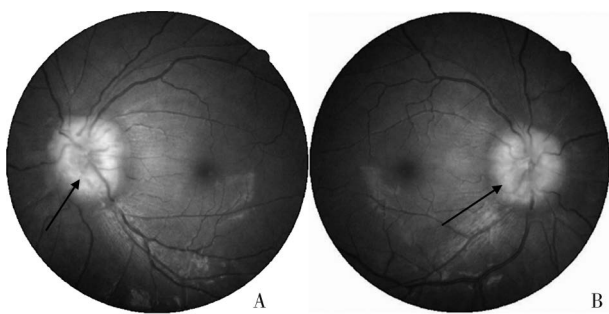
病例	性别	年龄 (岁)	起病 形式	CVST临床表现			其他临床表现	治疗	预后
				首发症状	主要症状	视盘 水肿			
1	女	51	急性	头痛	头痛、视物模糊、恶心呕吐、视物成双、右耳痛	-	双踝水肿、嗜酸性粒细胞性脑膜炎、月经不规律	抗凝、介入碎栓/取栓	好转
2	男	42	急性	无力	头痛、肢体无力、意识障碍	-	无	抗凝	好转
3	女	30	亚急性	头痛	头痛、视力下降、视物成双	+	无	抗凝、抗血小板、强的松、脱水	好转
4	女	33	慢性	头痛	头痛、视力下降、耳鸣、记忆力下降	-	房间隔缺损修补、下肢深静脉血栓、慢性肾病	抗凝、强的松、羟氯喹	好转
5	女	33	急性	头颈痛	头颈痛、恶心呕吐、头晕、视物成双	+	流产史1次	支架、抗凝、抗血小板、强的松	好转
6	女	50	急性	头痛	头痛	+	前庭性偏头痛	抗凝、脱水	好转
7	男	29	急性	脑鸣	脑鸣、眼干、视物模糊、入睡困难、头晕、头痛	+	无	抗凝、脱水	好转
8	女	35	慢性	视物模糊	视物模糊、视物成双、头痛	+	无	支架、抗凝、抗血小板、脱水	好转
9	女	28	急性	头痛	头痛、反应迟钝, 言语障碍、肢体无力、恶心呕吐、意识障碍、抽搐	-	产后	介入溶栓/取栓、抗凝、激素、脱水、呼吸机、去骨瓣减压	好转
10	女	21	急性	头痛头晕	枕部疼痛、低热咽痛、意识障碍、恶心呕吐	+	系统性红斑狼疮	抗凝、抗血小板、激素、羟氯喹、硫唑嘌呤	好转
11	女	33	亚急性	头痛	头痛、耳痛、颈痛	-	系统性红斑狼疮	抗凝、抗血小板、激素、羟氯喹、甲氨蝶呤、脱水	好转
12	女	38	慢性	头痛眼痛	头痛、视物模糊变形、肢体麻木	+	白塞病、流产1次	抗凝、激素、脱水	好转

注: APS 抗磷脂综合征; CVST 脑静脉窦血栓形成; - 阴性; + 阳性

表3 12例APS合并CVST的实验室检查及神经影像学特征

病例	性别	年龄(岁)	狼疮抗凝物	抗心磷脂抗体	抗β ₂ 糖蛋白抗体	其他阳性抗体	血小板减少	D-二聚体升高	脑脊压(mmH ₂ O)	脑脊液白细胞(×10 ⁶ /L)	MRI	血栓部位(CTV/MRV/DSA)
1	女	51	未查	+	+	-	+	-	150	25	左侧额颞叶出血	上矢状窦、左横窦及乙状窦、直窦、窦汇、颈内静脉
2	男	42	-	+	+	-	-	+	260	31	右侧额叶、左侧额颞顶叶、左侧基底节及侧脑室旁、胼胝体、中脑静脉性脑梗死	上矢状窦、双侧横窦
3	女	30	+	-	+	-	+	-	290	2	未见异常	左侧横窦、乙状窦、双侧颈内静脉
4	女	33	未查	-	-	-	-	-	160	0	左侧额叶皮层下点状缺血灶	左侧颈内静脉
5	女	33	未查	-	+	抗核抗体	+	+	200	1	未见异常	左侧颈内静脉、乙状窦、横窦
6	女	50	未查	-	+	-	-	-	> 330	2	未见异常	左侧颈内静脉、乙状窦
7	男	29	未查	-	+	-	+	-	255	10	未见异常	左侧乙状窦、左侧颈内静脉
8	女	35	-	-	-	-	-	未查	310	3	双侧侧脑室旁点状缺血灶	双侧横窦、乙状窦
9	女	28	未查	+	+	-	-	+	> 330	0	双侧基底节及右侧丘脑静脉性梗死伴出血, 梗阻性脑积水	直窦、大脑大静脉、大脑内静脉、下矢状窦
10	女	21	+	+	+	抗核抗体	+	-	400	2	右底节区梗死	上矢状窦、右侧横窦、右侧乙状窦、右侧颈内静脉
11	女	33	+	-	+	抗核抗体, 抗SS-A抗体, 抗ds-DNA抗体, RF	-	-	260	3	双侧额叶皮层下静脉性梗死	上矢状窦、直窦、窦汇、右侧横窦及乙状窦
12	女	38	未查	-	+	-	-	-	200	0	上颌窦炎	上矢状窦

注: APS 抗磷脂综合征; CVST 脑静脉窦血栓形成; ds-DNA 双链DNA; RF 类风湿因子; MRI 头颅磁共振成像; CTV CT静脉血管成像; MRV 磁共振静脉血管成像; DSA 全脑数字减影血管造影; - 阴性; + 阳性; 1 mmH₂O=0.098 kPa



注: A左侧视盘水肿; B右侧视盘水肿; APS 抗磷脂综合征; CVST 脑静脉窦血栓形成

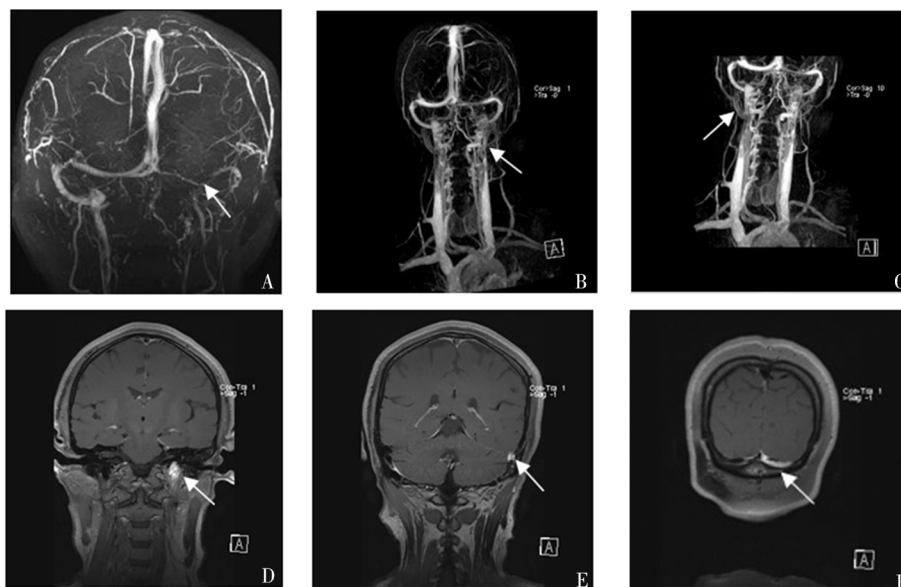
图1 APS合并CVST病例3患者彩色眼底照相

常见(10例),患者常因头痛就诊,与国外既往文献报道相似^[5,7]。

本研究中,APS合并CVST组患者的血小板降低发生率为5/12,低于非CVST的APS组患者。考虑原因可能与以下因素有关:APS是一种非炎性自身免疫性疾病,可发生自身免疫性血小板减少,比例

高达40%~50%^[8];APS合并CVST患者血小板降低发生率更明显,可能与静脉窦血栓形成性消耗有关;且有部分APS合并CVST患者联合抗血小板治疗,也可能与血小板降低相关。由于血小板减少可增加抗血小板及抗凝治疗的出血风险,因此,对于合并血小板减少的APS患者进行抗血小板治疗需要慎重评估。除血小板降低外,两组间的其他临床特点比较均无统计学意义,考虑由于样本量较小尚不足以得出定论^[9]。未来可增大样本量进一步研究。

对于CVST的影像学检查,以头MRI联合MRV作为诊断CVST诊断的首选,MRI可发现伴有脑实质损伤的CVST^[10],MRV则显示受累静脉。本组患者的脑实质损伤主要表现为静脉性梗死,主要与静脉血栓形成后静脉窦闭塞引起静脉引流障碍,静脉压增高导致小静脉及毛细血管压力增加有关^[11]。本组CVST最常受累的部位依次为乙状窦、颈内静脉、横窦,且多个静脉窦受累,与文献报道一致^[12-13]。虽



注: A 头颅MRV显示左侧横窦、乙状窦未显影; B 头颅MRV提示左侧颈内静脉上段条状充盈缺损; C 头颅MRV显示右侧颈内静脉上、中段条状充盈缺损; D 头部增强高分辨核磁黑血序列提示左侧颈内静脉上段不均匀明显强化, 血栓形成; E 头部增强高分辨核磁黑血序列提示左侧乙状窦不均匀明显强化, 血栓形成; F 头部增强高分辨核磁黑血序列示左侧横窦不均匀明显强化, 血栓形成; APS 抗磷脂综合征; CVST 脑静脉窦血栓形成; MRV 磁共振静脉血管成像

图2 APS合并CVST病例3患者头颈MRV和头部增强高分辨核磁黑血序列

然DSA是诊断CVST的金标准, 但MRV和DSA对CVST诊断的符合率能达到95%^[13-14]。因此, 有创性DSA并非是CVST的常规检查。近几年, 头部高分辨核磁黑血序列(magnetic resonance black-blood thrombus imaging, MRBTI)的发展, 对于CVST的早期诊断具有独特优势, 可直接显示静脉窦血栓, 将来可为CVST的诊断提供更有力的证据^[15]。

目前对于APS的治疗尚无确定标准, 主要以去除诱因和抗凝治疗为主。长期抗凝是降低APS血栓事件的唯一手段。本病例组所有患者均采取积极规律的抗凝治疗, 病情均有不同程度好转, 随访期间未再复发及死亡, 提示APS合并CVST经过积极规律治疗, 总体预后较好^[14]。

综上所述, CVST是APS少见的中枢神经系统并发症之一, APS合并CVST的早期诊断难度较大。当临床上发现无法明确原因的脑静脉血栓事件时, 应常规进行APS筛查。而对于APS患者出现头痛、视物模糊、恶心呕吐等颅高压症状时, 需高度警惕CVST, 可行MRI联合MRV影像学检查评估, 有条件者可行MRBTI或者DSA明确是否存在CVST。此外, 对于APS合并CVST的患者应进行长期抗凝治疗及定期随访观察, 以改善患者预后。

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 数据搜集、数据整理与分析、论文撰写为申慧鑫、黄小钦, 绘制图表为申慧鑫, 论文修订为樊春秋、黄小钦

参 考 文 献

- [1] Gómez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome[J]. *Autoimmun*, 2014(48/49): 20-25. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.01.006.
- [2] Amiral J, Peyrafitte M, Dunois C, et al. Anti-phospholipid syndrome: Current opinion on mechanisms involved, laboratory characterization and diagnostic aspects[J]. *Transfus Apher Sci*, 2017, 56(4): 612-625. DOI: 10.1016/j.transci.2017.07.014.
- [3] Sakamoto S, Akutsu K, Kawase K, et al. Simultaneous presentations of deep vein thrombosis and cerebral sinus thrombosis in a case of primary antiphospholipid syndrome[J]. *Angiology*, 2008, 59(6): 765-768. DOI: 10.1177/0003319707309310.
- [4] 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.
- [5] Ricarte IF, Dutra LA, Abrantes FF, et al. Neurologic manifestations of antiphospholipid syndrome[J]. *Lupus*, 2018, 27(9): 1404-1414. DOI: 10.1177/0961203318776110.
- [6] Bick RL. Antiphospholipid thrombosis syndromes[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2003, 17(1): 115-147. DOI: 10.1016/S0889-8588(02)00103-X.
- [7] Shlebak A. Antiphospholipid syndrome presenting as cerebral venous sinus thrombosis: a case series and a review [J]. *J Clin pathol*, 2016, 69(4): 337-343. DOI: 10.1136/jclinpath2015-203077.
- [8] Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(6): 1011-1018. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204838.