

产褥期颅内静脉血栓形成的危险因素分析

沈诗琪, 叶扬子, 彭蕾璇, 李雪兰

(西安交通大学第一附属医院妇产科, 陕西 西安 710061)

[摘要]目的 分析产褥期颅内静脉血栓形成(CVT)患者病历资料,结合既往资料探讨影响产褥期发生CVT的相关危险因素。**方法** 选择2010年7月至2024年1月在西安交通大学第一附属医院诊断为CVT的8例产褥期患者为研究对象,收集并回顾性分析其一般资料、临床表现、实验室和影像学检查,以及治疗方法、预后情况。**结果** 8例患者平均年龄(26.5 ± 4.6)岁,平均住院(19.1 ± 5.9)天,均以头痛症状为首发症状。1例患者有妊娠期高血压病史;1例患者有半月前上呼吸道感染史;2例患者有甲亢病史。8例患者D-二聚体均升高;6例(87.5%)患者纤维蛋白原降解产物升高;3例(37.5%)患者纤维蛋白原升高;5例(62.5%)患者血红蛋白减少;6例患者检测同型半胱氨酸水平,其中5例(83.3%)升高。影像学检查结果显示,大脑皮层静脉血栓形成1例(12.5%),静脉窦血栓形成7例(87.5%),累及上矢状窦6例(75.0%),横窦5例(62.5%),乙状窦5例(62.5%),直窦2例(25.0%),其中累及2个静脉窦及以上者6例(75.0%)。8例患者均进行了低分子肝素抗凝治疗、脱水降颅压治疗。8例患者中,6例(75.0%)预后良好。**结论** 凝血遗传因子异常、感染、高同型半胱氨酸及其他合并症如甲亢、高血压等均为产褥期CVT的危险因素。

[关键词] 产褥期; 颅内静脉血栓; 危险因素; 预后

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2025.12.015

[中图分类号] R173

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-5293(2025)12-0098-05

Analysis of risk factors for cerebral venous thrombosis in the postpartum period

SHEN Shiqi, YE Yangzi, PENG Leixuan, LI Xuelan

(*Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of
Xi'an Jiaotong University, Shaanxi Xi'an 710061, China*)

[Abstract] Objective To analyze the clinical data of patients with postpartum cerebral venous thrombosis (CVT) and to explore the related risk factors for CVT during the puerperium based on current and previous evidence. **Methods** A total of 8 puerperal patients diagnosed with CVT in the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from July 2010 to January 2024 were included. General clinical information, clinical manifestations, laboratory and imaging findings, treatment strategies, and prognosis were collected and retrospectively analyzed. **Results** The mean age of the 8 patients was (26.5 ± 4.6) years, and the average hospital stay was (19.1 ± 5.9) days. All patients presented with headache as the initial symptom. One patient had a history of gestational hypertension, one had an upper respiratory tract infection two weeks prior and two had a history of hyperthyroidism. All 8 patients showed elevated D-dimer levels; fibrin degradation products were increased in 6 patients (87.5%); fibrinogen was elevated in 3 patients (37.5%); hemoglobin levels were reduced in 5 patients (62.5%). Homocysteine levels were tested in 6 patients, among whom 5 (83.3%) were elevated. Imaging examinations revealed cortical venous thrombosis in 1 case (12.5%) and venous sinus thrombosis in 7 cases (87.5%), involving the superior sagittal sinus in 6 cases (75.0%), transverse sinus in 5 cases (62.5%), sigmoid sinus in 5 cases (62.5%), and straight sinus in 2 cases (25.0%). Six cases (75.0%) involved ≥ 2 venous sinuses. All patients received low-molecular-weight heparin anticoagulation and dehydration therapy to reduce intracranial pressure. Among the 8 patients, 6 (75.0%) had a favorable prognosis. **Conclusion** Genetic coagulation abnormalities, infections, elevated homocysteine, and comorbidities such as hyperthyroidism and hypertension are important risk factors for postpartum CVT.

[Key words] puerperium; cerebral venous thrombosis; risk factor; prognosis

[收稿日期] 2024-11-07

[作者简介] 沈诗琪(2001—),女,在读硕士研究生,主要从事妊娠期高血压疾病相关研究。

[通讯作者] 李雪兰,主任医师。

颅内静脉血栓形成(cerebral venous thrombosis, CVT)是一种由各种病因诱发的脑血管疾病,其主要表现为血液回流受阻或者脑脊液循环出现问题,从而引发颅内高压和局部脑损伤,这种疾病在所有脑血管疾病中的比例大约为0.5%~1.0%^[1]。在生理结构方面,由于硬脑膜管道弹性较差,颅内静脉窦内血流速度较慢,加之其结构多为横隔小梁,因此处于高凝状态的血液容易在此处形成血栓^[2]。CVT的临床表现多样,产褥期患者与其他患者相比症状并无特殊,最常见的症状包括头痛、脑瘫、运动障碍、癫痫发作和视力改变,严重者还会发生脑出血、静脉性脑梗死,甚至会有生命危险。由于CVT临床缺乏特异性,容易导致诊断延误^[3]。在围生期由于妊娠期妇女血液处于高凝状态,并且可能存在感染、脱水、过度呕吐、长时间卧床和分娩时的局部产科创伤(器械分娩和剖宫产)等因素,孕产妇发生CVT的风险明显高于正常女性^[4]。在西方国家,妊娠期和产褥期的发生率估计在1/10 000~1/2 500,比值比(Odds Ratios, ORs)为1.3~13.0。CVT的高危期包括妊娠晚期和产后前6周,大约80%的妊娠相关CVT病例发生在分娩后^[5-6]。一项病例对照研究发现CVT风险仅在产褥期增加,尤其是在前6周,而妊娠期CVT风险增加无统计学意义^[7]。因此,需要提高对产褥期合并CVT的重视意识,注意产褥期CVT的诱发因素,提高预防意识,及时干预。本研究拟通过回顾性分析本院2010年7月至2024年1月收治的8例产褥期脑静脉窦血栓形成患者的临床特征,分析其危险因素,以期筛选出早期预警指标,实现对产褥期脑卒中的早发现、早治疗,减少病死率和不良预后率。

1 对象与方法

1.1 研究对象

通过病例系统检索,将2010年7月至2024年1月西安交通大学第一附属医院确诊为产褥期CVT的8例患者纳入研究。纳入标准:①经头颅磁共振静脉成像(magnetic resonance venography, MRV)、计算机断层成像(computed tomography, CT)或数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)其中至少一种影像学检查明确诊断为颅内静脉窦和/或脑静脉血栓形成的产妇。临床表现可包

括头痛、视乳头水肿、癫痫发作、局灶性神经功能缺损、意识障碍等。②时间范围:发病时间在分娩后至产后6周内。③人群特征:年龄 ≥ 18 周岁。所有研究对象均知情同意自愿参与研究。

1.2 诊断标准

诊断标准:CT表现为条索征、高密度三角征及“空三角征”,间接表现为广泛的脑水肿、脑室缩小、脑软化、皮层下出血等;MRV可见静脉窦血流和脑组织的损害;DSA能清晰地反映脑静脉窦阻塞的情况,是脑静脉窦病变的金标准。

1.3 资料收集

病例系统收集患者的临床资料,回顾性分析其发病特点和危险因素。临床资料包括一般情况、临床表现、实验室检查结果、影像检查结果、预后等。

1.4 统计学方法

采用EXCEL进行数据录入。患者发病情况等计数资料采用例数(n)和百分比(%)表示;年龄等计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。因发病例数较少,本文未进行统计学检验。

2 结果

2.1 一般情况

8例患者的年龄在20~35岁之间,平均年龄(26.5 ± 4.6)岁;发病时间:产后1周内2例(25.0%),产后1~<2周3例(37.5%),产后2~<3周1例(12.5%),产后3~4周2例(25.0%);住院时间14~31天,平均(19.1 ± 5.9)天。

2.2 前驱病史

1例患者患有多囊肾3年,现合并慢性肾功能不全、肾性贫血、右肾积水并感染、右肾造瘘术后;1例患者有甲状腺瘤手术史,有妊娠期高血压病史;1例患者有半月前上呼吸道感染史;1例患者有产后出血史,甲状腺疾病史17年余,其中甲亢病史10年,甲减病史7年,自诉发病前有妇科炎症、宫腔积液;1例患者甲亢病史1年余。

2.3 临床表现

8例患者均以头痛症状为首发症状。此外,病程中出现恶心、呕吐症状3例(37.5%),意识障碍7例(87.5%),抽搐7例(87.5%),肢体运动障碍4例(50.0%),认知功能障碍2例(25.0%),视乳头水肿1

例(12.5%),视物模糊 1 例(12.5%),颈项部僵硬疼痛 1 例(12.5%)。

2.4 实验室检查

8 例患者 D-二聚体均升高;6 例(87.5%)患者纤维蛋白原降解产物升高;3 例(37.5%)患者纤维蛋白原升高;白细胞计数升高者 4 例(50.0%),中性粒细胞百分比升高者 5 例(62.5%);5 例(62.5%)患者血红蛋白减少;6 例患者检测同型半胱氨酸水平,其中 5 例(83.3%)升高;4 位患者行蛋白 S%、蛋白 C%、抗凝血酶Ⅲ、抗心磷脂抗体检查,其中 1 例(25.0%)患者蛋白 S 降低,1 例(25.0%)患者蛋白 S、抗凝血酶Ⅲ均异常减少,4 例(100.0%)患者抗心磷脂抗体均为阴性;6 例患者行腰椎穿刺术,其中 4 例(66.7%)提示颅内压增高,4 例(66.7%)脑脊液生化提示蛋白增高,3 例(50.0%)脑脊液常规提示白细胞计数增高。

2.5 影像学检查

大脑皮层静脉血栓形成 1 例(12.5%),静脉窦血栓形成 7 例(87.5%),累及上矢状窦 6 例(75.0%),横窦 5 例(62.5%),乙状窦 5 例(62.5%),直窦 2 例(25.0%),其中累及 2 个静脉窦及以上者 6 例(75.0%)。有静脉性梗死 4 例(50.0%),出现静脉梗死性出血 3 例(37.5%)。

2.6 治疗和预后

如无抗凝禁忌症均应明确诊断后立即进行抗凝治疗,产褥期患者需停止哺乳,采取规范化的抗凝治疗。8 例患者均进行了低分子肝素抗凝治疗、脱水降颅压治疗,7 例抗癫痫治疗,6 例抗感染治疗,1 例因脑室积水行脑室穿刺引流术。8 例患者中,6 例(75.0%)预后良好,1 例出院时左侧肢体无力,1 例放弃抢救。

3 讨论

3.1 临床特点

当 CVT 发生时,血栓形成导致脑静脉压力增加和毛细血管灌注压力降低。如果身体无法通过静脉和毛细血管的扩张,以及启动侧支循环来补偿这种压力变化,可能会出现以下情况:①脑血容量增加,导致颅内高压,进而破坏血脑屏障,引起功能障碍,导致细胞毒性水肿、静脉梗塞和实质出血。②血脑

屏障的破坏减少大脑血供,进而引发组织缺氧或缺血,最终可能导致患者陷入昏迷^[8]。产后 CVT 最常见的症状包括头痛、反应迟钝、运动缺陷、癫痫发作和视力改变,与其他一般 CVT 患者没有太大区别,而对于产后 CVT 患者,将上述症状错误归于子痫前期或硬膜穿刺后头痛是导致延迟诊断的主要原因,而与动脉卒中患者相比,CVT 患者的癫痫发作发生率更高^[9]。在本研究中,本研究发现,8 例患者均出现头痛,且为首发症状;除此之外,出现意识障碍、抽搐、肢体运动障碍、恶心、呕吐、认知功能障碍、视乳头水肿、视物模糊、颈项部僵硬疼痛这些表现也可能是 CTV 的高危人群特征。另外若出现颅内高压也需要引起警惕。根据《中国颅内静脉血栓形成诊断和治疗指南 2019》建议,对不明原因的头痛、视乳头水肿、颅内压增高、局灶性脑损害(包括出血性或缺血性)、痫性发作(包括子痫)、不同程度的意识障碍、认知或精神障碍,或伴有硬脑膜动静脉瘘患者,应考虑 CVT 的可能,并行相关检查^[1]。

本研究显示所有患者的血浆 D-二聚体升高。D-二聚体为交联纤维蛋白经纤溶酶水解后的特征性片段,能无创提示血液高凝及继发纤溶激活;浓度升高即反映纤溶增强、血栓风险加大^[10]。研究指出,高危妊娠时,如合并妊娠期高血压疾病、妊娠期糖尿病、双胎或多胎、甲功异常或不良孕产史者时,D-二聚体普遍升高,血栓概率随之上升^[11]。另外有研究表示 D-二聚体检测在亚急性或慢性病例中的有效性值得怀疑,其检测价值随着症状持续时间的延长而降低,也随血栓负荷的减少而降低,因此可能导致假阴性^[12]。

在 CVT 患者中,15.0%死亡或发展为永久性残疾,当 CVT 患者处于昏迷状态时,完全恢复率为 33.3%,死亡率为 33.3%,10.0%为永久性残疾,而死亡原因通常为幕间疝、癫痫持续状态或并发症,如败血症和肺栓塞等^[13]。有研究显示,在妊娠期或产后 CVT 患者中,59.0%的病例预后完全恢复,94.0%的患者恢复独立,其中昏迷被认为是预后不良的危险因素^[14]。有关 CVT 预后不良的潜在预测因素,包括极端年龄(婴幼儿和老年人)、精神状态改变、意识迅速恶化[入院时格拉斯哥昏迷评分法(Glasgow Coma Scale,GCS)<9 分]、昏迷和脑出血、中枢神经系统感染、恶性肿瘤、深静脉系统血栓形成和入院时高血

糖^[8]。在本研究中1例患者因全身严重感染而死亡。

3.2 危险因素分析

CVT的危险因素主要包括怀孕和感染等暂时性因素,以及遗传性血栓形成倾向和获得性血栓形成前疾病等持续性因素,近几年发现贫血和肥胖等也是相关危险因素,尤其是在服用口服避孕药的女性中CVT的风险更大^[15]。对于产褥期患者,产后大量出汗、产褥感染、产后出血、产后长期卧床均会增加发生CVT的风险^[9]。

贫血,尤其是缺铁性贫血,与增加血栓形成的风险有关^[16]。有研究显示,产褥期贫血发生率为18.3%,而合并乙型肝炎病毒感染是产褥期贫血的独立危险因素,母乳喂养是产褥期贫血的保护因素^[17]。一项纳入952例CVT患者的研究发现,有22.0%的患者在入院时患有贫血,并且入院时出现贫血的CVT患者临床结局不良风险增加了一倍^[18]。另外有研究表明^[19],育龄妇女孕前贫血平均发生率为5.50%。因此,加强孕前检查、及时发现并积极纠正孕前贫血,对于减少孕期贫血相关并发症的发生至关重要。本研究发现8例患者中,有1例轻度贫血,4例中度贫血。5例贫血患者,合并血小板增加有3例,但由于缺乏贫血因子等检查,无法判断具体贫血类型。

感染是CVT发病的重要诱因之一,这一点在临床实践中已得到广泛认可,主要包括头颈部感染、颅内感染、全身感染^[1]。在本研究涉及的8例患者中,有3例患者在发病前就存在感染病史,其中1例患者并发全身性严重感染,最终发生死亡。因此,对于CVT患者来说,积极预防感染,及时治疗原发疾病,以及监测和控制潜在的感染源,都是至关重要的策略。

本研究注意到有3例患者存在甲状腺疾病病史,同时有研究表示在甲状腺功能紊乱患者中常存在凝血功能异常。高水平甲状腺激素可以通过释放促凝因子、抑制纤溶状态、促进病理性血小板聚体和活化内皮细胞,从而促进血栓的形成,所以甲亢会增加血栓形成风险,并且血-脑屏障不会阻碍甲状腺激素进入大脑,这可能也是甲亢合并CVT的重要因素。而在甲减患者中,凝血功能抗凝或促凝状态受

疾病严重程度的影响,亚临床甲减由于仅有促甲状腺素(thyrotropin, TSH)水平升高而促进血栓形成,而严重甲减患者则会出现出血倾向^[20-21]。

本研究6例患者检测同型半胱氨酸,其中5例升高。同型半胱氨酸是一种可破坏内皮细胞的氨基酸,高同型半胱氨酸水平会增加炎症反应与氧化应激,从而促进静脉血栓的发生,因此高同型半胱氨酸人群往往发生静脉血栓的风险会增加^[22]。另外,有多项研究表明^[23-25],同型半胱氨酸升高是妊娠不良结局的危险因素,且与妊娠相关疾病如妊娠期糖尿病、妊娠期高血压疾病相关。因此对于孕产妇的高同型半胱氨酸水平需要较为重视。

除此之外,报道蛋白C、蛋白S缺陷的孕妇发生血栓的概率分别为3%~10%、0~6%,而在产后,蛋白C和蛋白S缺陷的孕妇发生血栓的概率分别上升到7%~19%、7%~22%^[26]。本研究可能需要依靠更多的数据资料进行验证。有研究显示,118例CVT患者中遗传性和获得性危险因素的检出率分别为53.3%和32.2%,其中女性患者的危险因素以抗凝蛋白缺陷症、产科因素及服用避孕药等为主^[27]。遗传性危险因素占比较高,通过易栓症筛查可能有助于对于危险因素的早期识别,有助于CVT的预防及预后的改善。

综上所述,产褥期CVT危险因素包括凝血遗传因子异常、感染、缺铁性贫血、高同型半胱氨酸,以及其他合并症如甲亢、高血压等。在临床中需警惕存在危险因素的孕产妇,评估风险,必要时进行预防性抗凝治疗。

为了降低产褥期CVT的风险,建议孕产妇定期进行产检,遵循医生的指导。此外,产后康复同样重要,注意合理饮食、充足休息及适量运动。均衡的营养摄入和足够的水分补充可以帮助增强体质,促进身体恢复。同时,保持良好的卫生习惯、避免感染都是预防产褥期CVT的有效手段。通过综合管理这些危险因素,孕产妇可以更好地迎接新生命的到来,同时保护自身免受不良后果的影响。

[参考文献]

- [1]中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国颅内静脉血栓形成诊断和治疗指南2019 [J].中华神经科杂志,2020,53(9):648-663.

- [2]张守华,樊红光,常琼,等.脑静脉窦血栓形成的影像学表现及脑实质病变预测[J].中国实用神经疾病杂志,2020,23(1):45-49.
- [3]Alshurafa S, Alfilfil W, Alshurafa A, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in a young female misdiagnosed as migraine ending in a permanent vegetative state: a case report and review of the literature[J]. J Med Case Rep, 2018,12(1):323.
- [4]张丽娜,王敏,刘晓庆,等.围生期颅内静脉血栓的发病机制及治疗的研究现状[J].中风与神经疾病杂志,2022,39(3):285-288.
- [5]Saposnik G, Bushnell C, Coutinho J M, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a scientific statement from the American Heart Association[J]. Stroke, 2024,55(3):e77-e90.
- [6]Khan M, Arauz A, Uluduz D, et al. Predictors of mortality and functional outcome in pregnancy and puerperium-related cerebral venous thrombosis[J]. Cerebrovasc Dis, 2023,52(4):393-400.
- [7]Silvis S M, Lindgren E, Hiltunen S, et al. Postpartum period is a risk factor for cerebral venous thrombosis[J]. Stroke, 2019,50(2):501-503.
- [8]Ranjan R, Ken-Dror G, Sharma P. Pathophysiology, diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a comprehensive review[J]. Medicine (Baltimore), 2023,102(48):e36366.
- [9]Algahtani H, Bazaid A, Shirah B, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in pregnancy and puerperium: a comprehensive review[J]. Brain Circ, 2022,8(4):180-187.
- [10]刘海燕,刘兰凤,杜丽新,等.临产期、产褥期孕产妇凝血四项联合D-二聚体检测的临床分析[J].临床医药文献电子杂志,2018,5(66):55-56.
- [11]陈华干,张海洁,朱书宇,等.D-二聚体检测在高危妊娠中的应用进展[J].血栓与止血学,2022,28(3):580-582.
- [12]Ordieres-Ortega L, Demelo-Rodríguez P, Galeano-Valle F, et al. Predictive value of D-dimer testing for the diagnosis of venous thrombosis in unusual locations: a systematic review[J]. Thromb Res, 2020,189:5-12.
- [13]Ordieres-Ortega L, Moragón-Ledesma S, Demelo-Rodríguez P. Cerebral venous thrombosis[J]. Rev Clin Esp (Barc), 2024,224(4):237-244.
- [14]Ferro J M, Aguiar de Sousa D. Cerebral venous thrombosis: an update[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2019,19(10):74.
- [15]Aguiar de Sousa D, Lucas Neto L. Advances in cerebral venous thrombosis[J]. Stroke, 2024,55(8):2169-2172.
- [16]Zedde M, Portaro G, Ferri L, et al. Neurovascular manifestations of Iron-deficient anemia: narrative review and practical reflections through a teaching case[J]. J Clin Med, 2022,11(20):6088.
- [17]丛集美,王晓娟,易为.妊娠合并贫血及产褥期贫血的影响因素分析[J].新乡医学院学报,2023,40(2):165-168,173.
- [18]Silvis S M, Reinstra E, Hiltunen S, et al. Anaemia at admission is associated with poor clinical outcome in cerebral venous thrombosis[J]. Eur J Neurol, 2020,27(4):716-722.
- [19]朱丹玲,黄丽燕,廖慧霞,等.育龄妇女孕前贫血现状及影响因素研究:单中心真实世界大数据分析[J].中国妇幼健康研究,2024,35(4):79-83.
- [20]蒋敏,边原,龙恩武.甲状腺功能异常对凝血系统的影响及治疗药物相互作用研究进展[J].医药导报,2024,43(1):85-90.
- [21]何一帆,郭荷娜,杨谦,等.甲状腺功能亢进合并颅内静脉窦血栓的研究进展[J].中国实用神经疾病杂志,2022,25(2):255-259.
- [22]刘岩岩,杨媛华.高同型半胱氨酸血症与静脉血栓栓塞症的相关性研究进展[J].中国医刊,2018,53(3):258-260.
- [23]李朝辉,胡雅,区敏怡,等.同型半胱氨酸、叶酸与维生素B12水平的相关性分析及不良妊娠结局的危险因素考察[J].中国当代医药,2020,27(3):165-167.
- [24]王骞,黄水玉,陈洵艳.孕中、晚期血清同型半胱氨酸水平与妊娠期糖尿病患者血糖水平之间的关系分析[J].糖尿病新世界,2023,26(24):30-33.
- [25]庄丑菊,赵立悦,汤晓丽.妊娠高血压综合征患者同型半胱氨酸、D-二聚体及C反应蛋白水平影响分析[J].实用中西医结合临床,2021,21(14):114-115,117.
- [26]赵晶晶,杨方,江文.妊娠相关颅内静脉及静脉窦血栓形成诊治现状[J].临床神经病学杂志,2018,31(6):474-475.
- [27]李蕾,吴希,戴菁,等.中国118例颅内静脉窦血栓患者的临床特点及危险因素分析[J].诊断学理论与实践,2023,22(3):261-269.

[专业责任编辑:李 力]

[中文编辑:郭乐倩;英文编辑:方 柳]