- 三叉神经痛(附 36 例 临床分析)[J]. 立体定向和功能性神经外科杂志, 2010, 23(3): 151-153.
- 11 Li ST, Wang X, Pan Q, et al. Studies on the operative outcomes and mechanisms of microvascular decompression in treating typical and atypical trigeminal neuralgia[J]. Clin J Pain, 2005, 21(4): 311-316.
- 12 刘玉光, 吴承远, 李刚, 等. 神经内窥镜血管减压术治疗原发性三叉神经痛[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2004, 3(3): 252-253.
- 13 陈立华, 陈凌, 凌锋. 三叉神经痛微血管减压术的手术疗效分析[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2008, 7(4): 339-342.

[收稿日期 2015-03-09][本文编辑 潘洪平]

临床研究 · 论著

大剂量低分子肝素联合尿激酶序贯治疗颅内静脉窦血栓的疗效及安全性研究

石玉良, 杨玉先, 叶红涛, 魏统国, 钟伟, 钟思玲

作者单位: 514000 广东, 梅州市人民医院神经内三科

作者简介: 石玉良(1980-), 男, 大学本科, 医学学士, 主治医师, 研究方向: 神经内科常见疾病的诊治。E-mail: 2329350691@qq.com

[摘要] **目的** 探讨大剂量低分子肝素联合尿激酶序贯治疗颅内静脉窦血栓的疗效及安全性。**方法** 选取该院颅内静脉窦血栓患者 97 例, 根据不同抗凝治疗方案将患者分为三组: 试验 A 组 33 例采用大剂量低分子肝素(5 000 U, 2 次/d)联合尿激酶(10 万 U, 1 次/d)序贯治疗; 试验 B 组 32 例采用低剂量低分子肝素(5 000 U, 1 次/d)联合尿激酶(10 万 U, 1 次/d)序贯治疗; 对照组 32 例采用口服华法林治疗(2.5 mg, 1 次/d), 比较三组治疗效果和不良反应的差异。**结果** 三组治疗有效率和静脉窦再通率比较发现, 试验 A 组最高, 其次为试验 B 组, 对照组最低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗前组间平均颅内压比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 治疗后 3、6 个月, 试验 A、B 组平均颅内压明显低于对照组和治疗前($P < 0.05$), 且试验 A、B 组间比较差异亦具有统计学意义($P < 0.05$); 试验 A 组疾病恢复率最高, 病死率最低, 其次为试验 B 组, 而对照组疾病恢复率最低, 病死率最高, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 组间颅外出血率比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 经对症处理后缓解。**结论** 大剂量低分子肝素联合尿激酶序贯治疗颅内静脉窦血栓疗效显著, 药物通过可增强血栓吸收、提高静脉窦再通率、降低颅内压和改善疾病预后, 且药物安全性高, 值得临床推广应用。

[关键词] 低分子肝素; 尿激酶; 颅内静脉窦血栓

[中图分类号] R 743.32 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2015)05-0430-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2015.05.13

The efficacy and safety research of large dose LMWH with urokinase sequential therapy for intracranial venous sinus thrombosis SHI Yu-liang, YANG Yu-xian, YE Hong-tao, et al. The Third Department of Neurology, the People's Hospital of Meizhou City, Guangdong 514000, China

[Abstract] **Objective** To study the efficacy and safety of large dose LMWH with urokinase sequential therapy for intracranial venous sinus thrombosis. **Methods** Ninety-seven patients with intracranial venous sinus thrombosis were selected, according to different anticoagulation therapies and divided into 3 groups, experimental A group (33 cases), using large dose of LMWH(5 000 U, twice/d) with urokinase(100 000 U, once/d) sequential therapy, experimental B group(32 cases), using low dose of LMWH(5 000 U, once/d) with urokinase(100 000 U, once/d) sequential therapy, control group(32 cases), using warfarin 2.5 mg, qd, P. O. Therapeutic effects and adverse reactions in all groups were compared. **Results** The efficient rate and sinus revascularization rate of experimental A group were the highest. Followed were respectively experimental B group and the control group($P < 0.05$). Before the treatment, there was no significant difference in the average intracranial pressure among the three groups($P >$

0.05)。After 3 or 6 months' treatment, the average intracranial pressure of experimental A or B group was obviously lower than that of the control group and pre-therapy ($P < 0.05$)。There was significant difference between the experimental A and B group ($P < 0.05$)。The highest recovery rate and the lowest mortality rate were in experimental A group。Followed was experimental B group。The lowest recovery rate and the highest mortality rate were in the control group ($P < 0.05$)。There was no significant difference in the extracranial blood rate among the three groups ($P > 0.05$)。After symptomatic treatment all were relieved。**Conclusion** A large dose of LMWH with urokinase sequential therapy is efficient for intracranial venous sinus thrombosis。It can enhance thrombosis absorption, increase venous sinus revascularization, reduce intracranial pressure and improve prognosis。

[Key words] LMWH; Urokinase; Intracranial venous sinus thrombosis

颅内静脉窦血栓(cerebral venous sinus thrombosis, CVST)是静脉血栓性脑血管疾病,临床特征缺乏特异性,诊断困难。但随着医学影像学技术的发展, CVST 诊断率显著增高,及时有效的治疗措施有助于改善 CVST 临床疗效和预后^[1]。其中抗凝治疗是 CVST 安全有效的治疗方案之一,有助于降低患者病死率,并不增加颅内血肿形成^[2]。2010-01 ~ 2014-03 我院神经外科采用低分子肝素联合尿激酶序贯治疗颅内静脉窦血栓,观察其疗效和安全性,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2010-01 ~ 2014-03 我院神经

外科颅内静脉窦血栓患者 97 例,纳入标准:符合颅内静脉窦血栓的诊断标准^[3],初次发病,且获得患者知情同意,接受电话随访和定期回院门诊复查,随访资料齐全的患者。排除标准:低分子肝素、尿激酶药物禁忌证,海绵窦血栓形成,溶栓和支架介入治疗患者,复发性 CVST、凝血功能异常、肝肾功能不全和精神性疾病等患者。根据不同的抗凝治疗方案将患者分为试验 A 组 33 例、试验 B 组 32 例和对照组 32 例。组间患者在性别、年龄、临床特征、疾病类型和病情程度等基线资料比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 三组患者一般资料比较 [$n, (\bar{x} \pm s)$]

组别	例数	性别		年龄(岁)	临床特征			静脉窦受累数(个)		疾病类型				
		男	女		单纯颅内高压型	局灶性缺损/癫痫型	亚急性脑病型	1	>1	静脉性梗死	脑出血	出血性梗死	蛛网膜下腔出血	其他
试验 A 组	33	13	20	38.52 ± 6.01	10	12	11	5	28	16	6	5	3	3
试验 B 组	32	14	18	39.01 ± 6.12	11	10	11	4	28	18	4	6	2	2
对照组	32	14	18	37.95 ± 5.48	9	13	10	6	26	18	3	6	2	3
F/χ^2	-	0.169		0.261	0.648			0.482		0.193				
P	-	0.919		0.771	0.958			0.786		0.975				

1.2 治疗方法 全部患者均给予甘露醇脱水降颅压、扩血管药物改善循环、头孢西丁抗感染和甲钴胺营养神经治疗,必要时联合苯妥英钠控制癫痫发作。试验 A 组给予低分子肝素(江苏江山制药公司,批号:H20040967)5 000 U,皮下注射,2 次/d,疗程为 21 d,后改用尿激酶(丽珠集团丽珠制药厂,批号:H44020647)10 万 U + 生理盐水 250 ml,静脉滴注,1 次/d,疗程为 7 d;试验 B 组给予低分子肝素 5 000 U,皮下注射,1 次/d,疗程为 21 d,后改用尿激酶 10 万 U + 生理盐水 250 ml,静脉滴注,1 次/d,疗程为 7 d。对照组口服华法林(上海信宜药厂公司,批号:H31022123) 2.5 mg,1 次/d,疗程为 7 d。全部患者治疗后隔天

行腰椎穿刺,共 3 次。出院后采用华法林口服,3 d 后复查凝血功能,观察是否出现出血症状和凝血时间延长表现,每 2 周复查凝血功能,并逐步调整用药剂量,维持国际标准化比值(international normalized ratio, INR) = 2 ~ 3,每 4 周复查凝血功能,持续观察 6 个月。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效评定标准 疗程结束后参照脑血管会议制定的颅内静脉窦诊疗标准^[4],结合颅内压和临床症状作为临床疗效的评定标准:(1)颅内压在正常范围内,临床症状完全缓解者评定为治愈;(2)颅内压未达到正常范围,但较治疗前明显改善,临床症

状改善者评定为好转; (3) 颅内压较治疗前无改变或加重, 临床症状加重, 导致功能障碍、残疾或死亡者评定为无效。

1.3.2 随访情况 病人接受电话随访和定期回院门诊复查等方式, 接受为期6个月的随访, 每3个月随访一次。随访内容: (1) 治疗前和治疗后6个月采用头颅磁共振成像(MRI)联合磁共振静脉造影(MRV)检查血栓吸收情况, 明确静脉窦再通情况, 其中静脉窦再通率 = (完全再通 + 部分再通) / 研究例数 × 100%。(2) 腰椎穿刺脑脊液引流量判断颅内压。(3) 采用改良 Rankin 量表(modified Rankin scale, mRS)^[5]评估治疗后6个月的预后情况, 其中mRS评分为0~1分者为完全恢复, 2分者为部分恢复, 3~5分者为残疾, 6分者为死亡。

1.4 统计学方法 应用SPSS18.0统计软件进行数据处理, 计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 三组比较采用方差分析, 三组不同时点比较采用重复测量数据两因素多水平方差分析, 计数资料比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法, 等级资料比较采用秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组治疗有效率比较 试验A组33例中, 治愈16例, 好转12例, 无效5例, 治疗有效率为84.85%。试验B组32例中, 治愈14例, 好转10例, 无效8例, 治疗有效率为75.00%。对照组32例中, 治愈12例, 好转8例, 无效12例, 治愈有效率为62.50%。试验A组的治疗有效率高于一组B组和对照组。

2.2 三组静脉窦再通情况比较 试验A组静脉窦再通率最高, 其次为试验B组, 而对照组最低, 组间比较差异具有统计学意义($P < 0.01$)。见表2。

表2 三组静脉窦再通情况比较(n)

组别	例数	完全再通	部分再通	无改变
试验A组	33	24	8	1
试验B组	32	18	9	5
对照组	32	6	8	18

注: 经H检验, $H = 27.541, P = 0.000$

2.3 三组平均颅内压比较 三组治疗前, 平均颅内压比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 治疗后3、6个月, 试验A组平均颅内压最低, 其次为试验B组, 而对照组最高, 组间比较差异具有统计学意义($P < 0.05$), 且治疗后试验A、B组平均颅内压低于治疗前, 治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 三组平均颅内压比较[($\bar{x} \pm s$), mmH₂O]

组别	例数	治疗前	治疗后3个月	治疗后6个月
试验A组	33	308.52 ± 41.33	264.31 ± 21.37*	218.64 ± 18.64*
试验B组	32	315.64 ± 34.27	281.34 ± 20.11**	254.21 ± 16.78**
对照组	32	318.76 ± 38.14	319.64 ± 30.55**	305.67 ± 23.14**

注: $F_{组别} = 5.97, F_{时点} = 3.23, F_{组别 \times 时点} = 4.98, P_{组别} = 0.009, P_{时点} = 0.043, P_{组别 \times 时点} = 0.027$; 与同组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与试验A组比较, * $P < 0.05$; 与试验B组比较, ** $P < 0.05$

2.4 三组预后情况比较 试验A组和B组疾病恢复率明显高于对照组, 三组比较差异具有统计学意义($P < 0.01$)。试验A组和B组病死率分别为3.03%(1/33)、6.25%(2/32), 明显低于对照组的28.13%(9/32), 三组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表4 三组预后情况比较(n)

组别	例数	完全恢复	部分恢复	残疾	死亡
试验A组	33	25	5	2	1
试验B组	32	21	4	5	2
对照组	32	5	8	10	9

注: 经H检验, $H = 29.135, P = 0.000$

2.5 三组药物不良反应比较 三组药物不良反应比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。药物不良反应均为颅外出血症状, 经停药或减少药物剂量均得到缓解; 停药期间出现头痛、头胀等不适症状时, 经采用脱水降颅压处理后缓解。见表5。

表5 三组药物不良反应比较(n)

组别	例数	牙龈出血	皮下出血	月经量增多	血尿	眼底出血	发生率(%)
试验A组	33	1	0	0	1	1	9.09
试验B组	32	1	0	1	0	1	9.38
对照组	32	1	1	1	0	1	12.50

注: $\chi^2 = 1.321, P = 0.338$

3 讨论

3.1 CVST是特殊性静脉血栓性脑血管疾病, 以青少年多见, 其病因和起病方式多样, 临床症状和体征缺乏特异性, 容易造成疾病漏诊误诊, 最终导致残疾和死亡。但随着医学影像学技术的发展, CVST诊断准确率显著提高, 同时采用有效的治疗方案, 能明显改善疾病的预后^[6]。抗凝治疗是治疗颅内静脉窦血栓的重要治疗手段之一, 肝素是重要的抗凝药物, 与普通肝素相比, 低分子肝素药物安全性更高,

临床应用较为广泛,是颅内静脉窦血栓首选抗凝药物,低分子肝素抑制促凝血过程,增加Xa因子活性,抑制静脉血栓形成,且对纤溶系统和凝血功能系统影响较小,几乎不发生颅内出血等严重出血并发症^[7,8]。因此,抗凝治疗在改善颅内静脉窦血栓临床疗效中具有重要的价值。此外,尿激酶通过活化内源性纤维蛋白溶解系统,催化裂解纤维蛋白酶原,形成纤溶蛋白酶,降解纤维蛋白凝块和血液循环过程中的纤维蛋白原、凝血因子,发挥有效的溶栓作用。

3.2 本研究采用大剂量低分子肝素(5 000 U,2次/d)和小剂量低分子肝素(5 000 U,1次/d)与尿激酶(10 U,1次/d)联合序贯治疗比较,另选取华法林口服作为对照。研究显示,大剂量低分子肝素治疗有效率、静脉窦再通率、疾病恢复率等明显高于小剂量低分子肝素及口服华法林对照患者;而平均颅内压和病死率明显低于小剂量低分子肝素及口服华法林对照患者,未见颅内出血等严重并发症,而颅外出血经对症处理后缓解。研究结果表明,大剂量低分子肝素联合尿激酶序贯治疗 CVST 效果显著。以往多数研究关于低分子肝素抗凝联合尿激酶溶栓治疗 CVST,其治疗效果显著,但部分研究证实可能增加颅内出血的可能^[9]。大量研究证实抗凝治疗有改善颅内静脉窦血栓吸收和促进静脉窦再通效果的作用^[10]。因此,本研究采用低分子肝素联合尿激酶序贯疗法,并探讨不同低分子肝素剂量对疗效和并发症的影响。其中 Ropposch 等^[11]和杨芳^[12]对急性期静脉滴注肝素后改用抗凝药物口服治疗效果研究发现,全部患者头痛、恶心、呕吐、视乳头水肿和颅神经麻痹等临床症状均得以缓解,其中 80% 以上的患者得以完全恢复,20% 患者得以完全改善,无死亡病例出现。头颅 CT 未见颅内出血症状发生,而未实施抗凝治疗患者颅内静脉窦血栓形成病情加重,低分子肝素有助于降低颅内静脉窦血栓患者绝对危险率的 14%,相对危险率的 56%,残疾率和病死率的 15%。低分子肝素与尿激酶序贯治疗关键是一旦确诊 CVST 即可给予低分子肝素,根据症状改善情况决定疗程,结合本研究结果大剂量低分子肝素较为显著,可能与大剂量低分子肝素及时有效促进静脉窦血栓吸收,提高静脉窦再通率和缓解颅内高压现象相关^[13,14]。

低分子肝素治疗后给予尿激酶有助于避免静脉窦血栓发生或复发,改善疾病预后。

综上所述,大剂量低分子肝素联合尿激酶序贯治疗 CVST 疗效显著,药物通过可增强血栓吸收、提高静脉窦再通率、降低颅内压和改善疾病预后,且药物安全性高,值得临床推广应用。

参考文献

- 1 蒙陶莎,郑金瓯.低分子肝素及华法林序贯治疗颅内静脉窦血栓形成前瞻性临床研究[J].内科,2013,8(3):239-241.
- 2 庞振阳.低分子肝素联合华法林治疗颅内静脉窦血栓形成疗效观察[J].吉林医学,2014,35(31):6947-6948.
- 3 翟震天.探讨颅内静脉窦血栓形成的临床表现与治疗措施[J].中国医药指南,2013,11(13):648-649.
- 4 Mortimer AM, Bradley MD, O'Leary S, et al. Endovascular treatment of children with cerebral venous sinus thrombosis: a case series [J]. *Pediatr Neurol*, 2013, 49(5):305-312.
- 5 武金颖.低分子肝素在颅内静脉窦血栓形成中的综合疗效观察[J].中国当代医药,2013,20(3):76-77.
- 6 Raze E, Shamim MS, Wahiwala MF, et al. Decompressive surgery for malignant cerebral venous sinus thrombosis: a retrospective case series from Pakistan and comparative literature review [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(1):e13-e22.
- 7 马丽娜,李玉云,浦岩柏,等.低分子肝素治疗颅内静脉窦血栓形成分析[J].中国误诊学杂志,2010,10(13):3047.
- 8 Ciccone MM, Cortese F, Corbo F, et al. Bemiparin, an effective and safe low molecular weight heparin: a review [J]. *Vascu Pharmacol*, 2014, 62(1):32-37.
- 9 陈亮,张向东,秦红霞.低分子肝素钠联合尿激酶在缺血性脑卒中的疗效[J].江苏医药,2013,39(16):1940-1941.
- 10 李战辉,何志聪,陈赟,等.小剂量尿激酶、低分子肝素钙和奥扎格雷钠联合抗栓治疗急性脑梗死的临床研究[J].中华神经医学杂志,2012,11(7):713-716.
- 11 Ropposch T, Nemetz U, Braun EM, et al. Low molecular weight heparin therapy in pediatric otogenic sigmoid sinus thrombosis: a safe treatment option? [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2012, 76(7):1023-1026.
- 12 杨芳.大剂量低分子肝素治疗进展性重症脑梗死疗效观察[J].中国实用神经疾病杂志,2013,16(2):69-70.
- 13 黄文萍.妇产科手术后并发下肢深静脉血栓的防治及护理[J].中国临床新医学,2014,7(4):365-366.
- 14 黄载文,钟维章.脑静脉血栓形成的研究进展[J].中国临床新医学,2012,5(8):801-803.

[收稿日期 2014-11-27][本文编辑 韦所苏]