



(扫描二维码查看原文)

· 病例报告 ·

病毒性脑膜脑炎继发颅内静脉窦血栓形成后脑出血一例报道

周珂珂, 蒋琄姝, 贾亚珍, 金珂, 秦灵芝, 马伟锋, 张涛, 张梦歌, 李玮

【摘要】 颅内静脉窦血栓形成(CVST)属于脑血管疾病中的一种少见类型, 因病因多样、临床表现缺乏特异性而极易被误诊, 患者可表现为头痛、颅内压升高和神经功能障碍等, 而中枢神经系统感染是其重要发病原因之一, 同时继发脑出血临床较为罕见。本文报道1例因病毒性脑膜脑炎继发CVST, 随后出现脑出血患者的临床诊治过程, 以期对神经科医师对该病的诊治提供参考。分析表明, 病毒性脑膜脑炎继发CVST后脑出血患者的临床症状较重, 预后较差, 应积极进行治疗。

【关键词】 脑膜脑炎; 脑炎, 病毒性; 窦血栓形成, 颅内; 脑出血; 病例报告

【中图分类号】 R 512.3 R 743.33 R 743.34 **【文献标识码】** D DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.097

周珂珂, 蒋琄姝, 贾亚珍, 等. 病毒性脑膜脑炎继发颅内静脉窦血栓形成后脑出血一例报道[J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(5): 137-140. [www.syxnf.net]

ZHOU K K, JIANG Y S, JIA Y Z, et al. Cerebral hemorrhage after cerebral venous sinus thrombosis secondary to viral meningoencephalitis: a case report[J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29(5): 137-140.

Cerebral Hemorrhage after Cerebral Venous Sinus Thrombosis Secondary to Viral Meningoencephalitis: a Case Report ZHOU Keke, JIANG Yushu, JIA Yazhen, JIN Ke, QIN Lingzhi, MA Weifeng, ZHANG Tao, ZHANG Mengge, LI Wei

Department of Neurology, Zhengzhou University People's Hospital/Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: LI Wei, E-mail: liwei71@126.com

【Abstract】 Cerebral venous sinus thrombosis (CVST) is a rare type of cerebrovascular disease. It is easy to be misdiagnosed due to various causes and lack of specific clinical manifestations. Patients can manifest as headache, increased intracranial pressure and neurological dysfunction, etc. Central nervous system infection is one of the important causes of CVST, and secondary cerebral hemorrhage is rare. This article reported the clinical diagnosis and treatment process of a patient with

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目(SBGJ2018077)——二代测序在细菌性脑膜脑炎病原诊断中的准确性研究

450003 河南省郑州市, 郑州大学人民医院 河南省人民医院神经内科

通信作者: 李玮, E-mail: liwei71@126.com

QIN H, MU S T, ZHENG Z. Efficacy of postextubation high-flow nasal Cannula oxygen and oxygen masks in patients with lung cancer in the intensive care unit[J]. Journal of China Medical University, 2020, 49(4): 342-345.

[20] QIAO Z, YU J, YU K, et al. The benefit of daily sputum suction via bronchoscopy in patients of chronic obstructive pulmonary disease with ventilators: a randomized controlled trial[J]. Medicine: Madr, 2018, 97(31): e11631. DOI: 10.1097/MD.00000000000011631.

[21] GEERTS W H, BERGQVIST D, PINEO G F. Prevention of venous thromboembolism: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. Chest, 2008, 133(6 suppl): 381S-453S. DOI: 10.1378/chest.08-0656.

[22] 段辉, 周坤, 杨贤义, 等. 急诊重症监护室机械通气对急性重症肺炎合并I型呼吸衰竭患者血生化及预后的影响[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(9): 630-631. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2018.09.017.

[23] 张建凤, 陈建勤, 张芳, 等. “云探视”在新冠肺炎疫情期间ICU探视管理中的应用[J]. 上海护理, 2020, 20(4): 25-28. DOI: 10.3969/j.issn.1009-8399.2020.04.006.

ZHANG J F, CHEN J Q, ZHANG F, et al. Application of "cloud visitation" in ICU visitation management during the epidemic period of COVID-19[J]. Shanghai Nursing, 2020, 20(4): 25-28. DOI: 10.3969/j.issn.1009-8399.2020.04.006.

(收稿日期: 2021-02-12; 修回日期: 2021-04-06)

(本文编辑: 谢武英)

cerebral hemorrhage after CVST secondary to viral meningoencephalitis, in order to provide reference for neurologists in the diagnosis and treatment of the disease. The analysis shows that the patients with cerebral hemorrhage after CVST secondary to viral meningoencephalitis have severe clinical symptoms and poor prognosis, and they should be actively treated.

【Key words】 Meningoencephalitis; Encephalitis, viral; Sinus thrombosis, intracranial; Cerebral hemorrhage;

Case reports

颅内静脉窦血栓形成 (cerebral venous sinus thrombosis, CVST) 是以脑静脉回流受阻和脑脊液吸收障碍为特征的脑血管病, 约占脑血管病的 5%^[1], 目前我国还没有其流行病学数据。CVST 的病因主要分为感染性和非感染性, 以非感染性多见^[2]。病毒性脑膜脑炎继发 CVST 后发生脑出血的病例比较少见。本文报道了 1 例首先确诊为病毒性脑膜脑炎, 随后出现 CVST 的患者, 同时合并脑出血, 该患者病情多变, 以下将对其进行报道。

1 病例简介

患者, 女, 23 岁, 以“头痛伴视物模糊 1 个月, 加重 3 d”于 2020-09-10 入住河南省人民医院。患者入院前 1 个月出现前额、双颞侧头痛, 呈间断性钝痛, 每次持续数小时, 伴有双眼视物模糊、恶心呕吐, 呕吐物为胃内容物。追问病史, 患者在出现头痛伴视物模糊症状半个多月前, 有上呼吸道感染症状, 伴有发热、头痛, 10 余天后突然出现四肢抽搐、强直, 双眼上翻, 间断发作, 每次持续数秒缓解, 患者逐渐出现嗜睡、不识家人, 就诊于外院。行腰椎穿刺术, 压力不详, 脑脊液白细胞计数为 $19 \times 10^6/L$, 单个核细胞百分比为 $73.7 \times 10^6/L$, 脑脊液蛋白为 1.62 g/L, 氯化物为 102.1 mmol/L。颅脑 MRI 增强扫描可见软脑膜强化, 见图 1A~C, 外院诊断为“病毒性脑炎”, 给予抗病毒药物治疗 (具体药物及剂量不详) 后患者体温恢复正常, 头痛好转、意识转清。入本院 1 个月前患者头痛逐渐加重并伴有视物模糊, 为进一步诊治就诊于本院。患者发病以来, 精神、睡眠差, 饮食可, 大小便正常, 体质量无明显变化。既往体健, 未婚未孕。入院查体: 体温 36.5°C , 脉搏 70 次/min, 呼吸频率 17 次/min, 血压 112/88 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa)。头、胸、腹部查体未见异常。神经系统查体: 语言流畅, 记忆力正常, 计算力正常, 定向力正常。双侧瞳孔直径 3.0 mm, 对光反射正常, 粗侧视力下降, 视物重影, 鼻唇沟对称, 伸舌居中, 四肢肌力、肌张力正常, 四肢腱反射未引出, 双侧巴氏征阴性, 指鼻试验稳准, 轮替试验可, 跟膝胫试验稳准, Romberg 征 (-), 脑膜刺激征: 颈抵抗 (+) (额下三指)、克氏征 (-)、布氏征 (-)。入院拟诊断: (1) 颅内感染? (2) CVST? 实验室检查: 血常规白细胞计数为 $7.12 \times 10^9/L$, 高密度脂蛋白胆固醇为 1.12 mmol/L; 凝血功能: 活化部分凝血活酶时间为 43.6 s, 纤维蛋白原为 1.91 g/L, D-二聚体为 0.22 mg/L。红细胞沉降率、降钙素原、C 反应蛋白、G 实验、G-M 实验、病毒四项 [乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV)、梅毒]、甲功五项、肿瘤标志物、抗中性粒细胞胞浆抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA) 均正常。腰穿压力 $> 500 \text{ mm H}_2\text{O}$ (1 mm H₂O=0.009 8 kPa), 脑脊液白细胞计数为 $12 \times 10^6/L$, 潘氏试验阳性, 脑脊液蛋白为

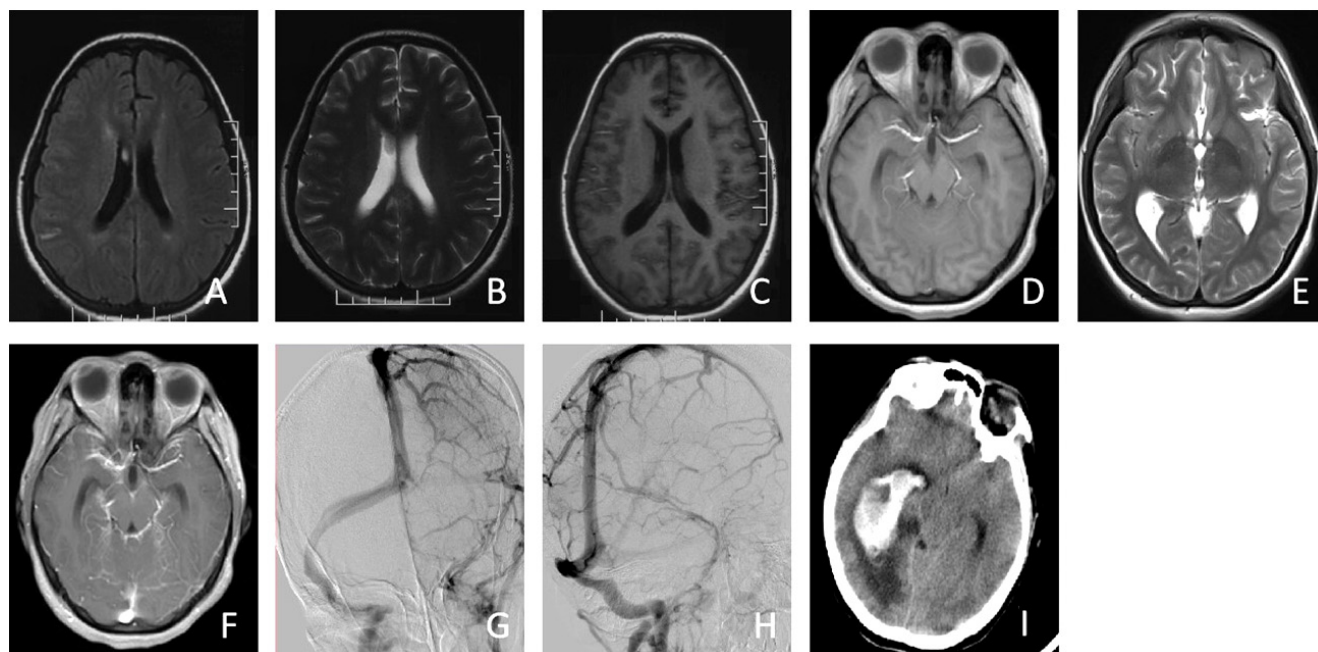
本文价值:

颅内静脉窦血栓形成常继发于非感染性疾病, 患者预后较好, 但继发于颅内感染的患者预后较差, 且既往缺乏对病毒性脑膜脑炎继发颅内静脉窦血栓形成后脑出血的报道。本文对 1 例病毒性脑膜脑炎继发颅内静脉窦血栓形成后脑出血患者进行报道, 以提高神经科医师对该病的重视, 亦为病毒性脑膜脑炎继发颅内静脉窦血栓形成后脑出血患者的治疗提供参考。

1.78 g/L, 氯化物为 115.8 mmol/L, 细胞学未见异形细胞, 脑脊液糖、脑脊液培养、墨汁染色、自身免疫性脑炎抗体、寡克隆区带检测均正常, 脑脊液二代测序未见异常。颅脑 MRI 平扫+增强示: 软脑膜强化增多, 考虑颅内感染的可能, 见图 1D~F。脑血管造影示: 左侧横窦、乙状窦显影不良, 血栓形成可能, 左侧顶叶浅静脉回流不畅, 入窦处可见静脉重度狭窄, 狭窄率约为 90%, 右侧横窦末端重度狭窄, 狭窄率约为 80%, 血栓形成可能性大, 见图 1G~H。胸部 CT 和肝、胆、胰、脾、肾、经腹子宫和双附件、心脏、甲状腺、淋巴结彩超未见异常。调整主要诊断为: CVST。患者入院后立即给予抗病毒治疗 (更昔洛韦 0.25 g、2 次/d、静脉滴注), 患者症状无改善, 确诊 CVST 后立刻给予华法林钠片 3 mg、1 次/d、口服, 依诺肝素 60 mg、2 次/d、皮下注射, 肝素钠注射液 31.25 U、1 次/d、静脉推注, 监测患者活化部分凝血活酶时间和国际标准化比值 (international normalized ratio, INR), 适当调整华法林和肝素的用量, 保持活化部分凝血活酶时间延长 1.5~2.5 倍, INR 保持在 2~3, 最终调整为华法林钠片 4.5 mg、1 次/d、口服, 依诺肝素 60 mg、2 次/d、皮下注射, 肝素钠注射液 31.25 U、1 次/8 h、静脉推注。余给予奥卡西平控制癫痫, 甘露醇、甘油果糖脱水降颅内压治疗。2020-10-11 患者出现肢体抽搐、意识丧失、小便失禁, 急行颅脑 CT 示: 右侧颞、枕叶分水岭区出血破入脑室, 中线向左移位, 见图 1I。急行去骨瓣减压术+血肿置管引流术, 但因脑疝形成, 患者于 2020-10-13 死亡。

2 讨论

CVST 是一种少见但并不罕见的脑血管疾病, 在年轻人中发病率较高, 女性较多, 病因主要分为感染性和非感染性, 还有部分原因不明^[3-4]。感染性疾病引起的 CVST 易导致横窦、乙状窦、海绵窦血栓形成; 非感染性疾病引起的 CVST 易累及上矢状窦^[5-6]。一旦确诊为 CVST, 应积极寻找病因并对症治疗。中枢神经系统感染是 CVST 的重要病因之一, 病毒性脑炎、化脓性脑膜炎、结核性脑膜炎、真菌性脑膜炎等中枢神经系统感染均可导致 CVST。近年有新型隐球菌性脑膜炎引起 CVST^[7] 和流行性乙型脑炎引起 CVST^[8] 的报道。还有些报道中的 CVST 患者初诊时被误诊为颅内感染^[9-11], 而本例



注: A、B、C 为外院颅脑 MRI 示可见软脑膜强化; D、E、F 为本院颅脑 MRI 平扫 + 增强示脑实质未见明显异常, 其中 F 可见软脑膜强化增多; G、H 为脑血管造影示左侧横窦、乙状窦显影不良, 左侧顶叶浅静脉回流不畅, 入窦处可见静脉重度狭窄, 狭窄率约为 90%, 右侧横窦末端重度狭窄, 狭窄率约为 80%; I 为 2020-10-11 颅脑 CT 示右侧颞、枕叶团块状高密度影, 脑室内可见高密度影, 中线向左移位

图 1 患者影像学检查结果

Figure 1 Imaging results of patient

CVST 患者病程初期有上呼吸道感染伴发热、肢体抽搐、昏迷, 查体脑膜刺激征阳性, 脑脊液白细胞计数、蛋白升高, MRI 增强可见软脑膜强化。因脑膜癌也会并发 CVST, 且软脑膜强化, 但是患者脑脊液细胞学未见异形细胞, 肿瘤标志物未见异常, 胸部 CT 及肝、胆、胰、脾、肾、经子宫和双附件、心脏、甲状腺、淋巴结彩超均无异常, 排除了脑膜癌的可能。病程初期给予患者抗病毒治疗有效, 所以可诊断为病毒性脑膜脑炎。排除长期口服避孕药、高同型半胱氨酸、血液系统疾病等导致 CVST 的常见的非感染性危险因素^[12], 该患者的 CVST 考虑是由病毒性脑膜脑炎引起的。

CVST 常见的临床表现为头痛、癫痫发作、肢体瘫痪、视乳头水肿和精神症状。由于其临床表现多样, 不具有特异性, 所以诊断时间会有所延迟。本例患者诊断为病毒性脑膜脑炎, 给予抗病毒治疗后症状改善。出院后患者头痛逐渐加重并伴有视物模糊, 腰穿压力较高, 高度怀疑 CVST。所以, 对于头痛伴有颅内高压症状的患者应考虑 CVST 的可能, 对于诊断为颅内感染的患者当其病情发生变化时, 也应及早考虑 CVST 的可能。

有多项对照研究发现, 抗凝治疗能有效改善 CVST 患者预后, 降低死亡风险^[13-14]。而对于抗凝治疗期间出现神经功能持续恶化、严重脑出血或入院时有意识障碍的患者可行机械取栓治疗^[15], 一项多中心研究结果显示, 血管内治疗和抗凝治疗在患者发病 12 个月以内对其预后的影响无统计学意义^[16], 最终结果还不确定。球囊扩张成形术、静脉窦内支架植入术也可在一定程度上解除静脉窦狭窄, 具有较好的治疗效果, 但是目前缺乏对此治疗方法有效性和安全性的进一步评估,

对于机械取栓效果欠佳、血栓机化的患者可考虑采用此治疗方法^[17]。对于确诊为 CVST 的患者, 无抗凝禁忌证时应及早给予抗凝治疗, 而且存在出血症状并不是抗凝的禁忌证^[17-18], 因为抗凝治疗可阻止血栓继续进展。病因为中枢神经系统感染的 CVST 患者多数预后不良^[10]。本例患者确诊为 CVST 后立即给予了肝素、华法林抗凝治疗。颅内压升高的患者, 应给予脱水降颅内压治疗。大多数 CVST 患者预后良好, 但是仍有少部分患者病情进展, 出现缺血性或出血性脑血管病。因为脑血流回流受阻, 血液瘀滞导致静脉压升高, 可出现静脉性梗死或出血, 而一旦出现颅内出血则病情进展快、病情重、死亡率高。本例患者出现了脑出血, 但是出血部位位于右侧颞、枕叶分水岭区及脑室, 与左侧横窦血栓位置不同, 影像学表现为脑实质出血破入脑室不符合静脉性出血的表现, 考虑为抗凝治疗相关脑出血。遗憾的是患者虽然积极行去骨瓣减压术, 最终因形成脑疝而死亡, 没有进行尸检。本例患者及时进行抗凝治疗, 但是出现了抗凝治疗相关脑出血, 这提醒 CVST 患者在进行规范抗凝治疗时, 除了可能出现 CVST 引起的脑出血外也可能出现抗凝治疗相关出血。对该患者病程进行回顾思考, 具有高风险因素的 CVST 患者, 在神经功能恶化前行介入治疗, 可能会有不一样的结局, 但目前还缺乏有力的证据, 还需进一步的研究。

综上所述, 在临床工作中对于表现为头痛并伴有颅神经损伤的患者, 应考虑 CVST 的可能, 需要进行详细查体, 并完善相关检查, 如腰穿、颅脑 CT、颅脑 MRI 平扫 + 增强及磁共振血管成像 (magnetic resonance angiography, MRA) 等, 及早明确诊断并寻找病因, 针对颅内感染引起的 CVST 患者, 应

高度重视, 及时进行治疗。本例患者病情不断进展变化, 虽然积极治疗, 但预后仍差, 所以对于具有高风险因素的 CVST 患者的有效治疗方法还需进一步研究。

作者贡献: 周珂珂进行文章的构思、设计及论文撰写, 并对文章整体负责、监督管理; 蒋珣姝、李玮进行文章的可行性分析; 贾亚珍、金珂、秦灵芝、马伟锋、张涛、张梦歌进行资料收集整理、筛选、文献检索; 李玮进行文章的质量控制及审校。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] BOUSSER M G, FERRO J M. Cerebral venous thrombosis: an update [J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6 (2): 162-170. DOI: 10.1016/S1474-4422 (07) 70029-7.
- [2] CAPECCHI M, ABBATTISTA M, MARTINELLI I. Cerebral venous sinus thrombosis [J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16 (10): 1918-1931. DOI: 10.1111/jth.14210.
- [3] 张秋灵, 刘瑶, 蒋敏, 等. 颅内静脉窦血栓形成的临床特征研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2020, 28 (4): 38-42, 48. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.04.009.
- ZHANG Q L, LIU Y, JIANG M, et al. Clinical features of cerebral venous sinus thrombosis [J]. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2020, 28 (4): 38-42, 48. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.04.009.
- [4] 孙辉, 钱伟东. 颅内静脉窦血栓形成的研究进展 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2016, 24 (10): 1-4. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.10.001.
- SUN H, QIAN W D. Progress on Intracranial Venous Sinus Thrombosis [J]. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2016, 24 (10): 1-4. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.10.001.
- [5] KALITA J, SINGH V K, JAIN N, et al. Cerebral venous sinus thrombosis score and its correlation with clinical and MRI findings [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28 (11): 104324. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104324.
- [6] 杜彦瑶, 许若梅, 王效春, 等. 脑静脉窦血栓形成的影像学诊断及预后评估 [J]. *中华放射学杂志*, 2020, 54 (4): 380-384. DOI: 10.3760/cma.j.cn112149-20200102-00007.
- DU Y Y, XU R M, WANG X C, et al. Imaging diagnosis and prognosis of cerebral venous sinus thrombosis [J]. *Chinese Journal of Radiology*, 2020, 54 (4): 380-384. DOI: 10.3760/cma.j.cn112149-20200102-00007.
- [7] 付姝洁, 蔺红好, 郑福浩. 以颅内静脉窦血栓形成起病的新隐球菌脑膜脑炎一例 [J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2020, 27 (3): 238-239. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2663.2020.03.016.
- [8] 贾敏, 熊念, 黄金莎, 等. 流行性乙型脑炎合并脑静脉窦血栓形成 1 例报道 [J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2011, 18 (6): 448-449. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2011.06.020.
- [9] 杨文宝. 脑静脉窦血栓形成误诊为脑炎 [J]. *临床误诊误治*, 2005, 18 (10): 745.
- [10] 王安荔, 楼敏. 类似脑炎样表现的静脉窦血栓一例 [J]. *中华神经科杂志*, 2008, 41 (3): 212-213. DOI: 10.3321/j.issn: 1006-7876.2008.03.022.
- [11] 于荣焕, 何蕴, 荆宏建, 等. 颅内静脉窦血栓形成的早期诊断和治疗的探讨 [J]. *疑难病杂志*, 2007, 6 (1): 32-33. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2007.01.012.
- YU R H, HE Y, JING H J, et al. Early diagnosis and treatment of thrombosis of intracranial venous sinus [J]. *Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases*, 2007, 6 (1): 32-33. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2007.01.012.
- [12] PAN L Q, DING J Y, YA J Y, et al. Risk factors and predictors of outcomes in 243 Chinese patients with cerebral venous sinus thrombosis: a retrospective analysis [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2019, 183: 105384. DOI: 10.1016/j.clineuro.2019.105384.
- [13] DE BRUIJN S F, STAM J. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis [J]. *Stroke*, 1999, 30 (3): 484-488. DOI: 10.1161/01.str.30.3.484.
- [14] EINHÄUPL K M, VILLRINGER A, MEISTER W, et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis [J]. *Lancet*, 1991, 338 (8767): 597-600. DOI: 10.1016/0140-6736 (91) 90607-q.
- [15] LEE D J, AHMADPOUR A, BINYAMIN T, et al. Management and outcome of spontaneous cerebral venous sinus thrombosis in a 5-year consecutive single-institution cohort [J]. *J Neurointerv Surg*, 2017, 9 (1): 34-38. DOI: 10.1136/neurintsurg-2015-012237.
- [16] COUTINHO J M, FERRO J M, ZUURBIER S M, et al. Thrombolysis or anticoagulation for cerebral venous thrombosis: rationale and design of the TO-ACT trial [J]. *Int J Stroke*, 2013, 8 (2): 135-140. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2011.00753.x.
- [17] 曾进胜, 蒲传强. 中国颅内静脉血栓形成诊断和治疗指南 2019 更新要点解读 [J]. *中华神经科杂志*, 2020, 53 (9): 641-643. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20200225-00112.
- ZENG J S, PU C Q. Interpretation of updated key points of Chinese guidelines for diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis 2019 [J]. *Chinese Journal of Neurology*, 2020, 53 (9): 641-643. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20200225-00112.
- [18] CABRAL DE ANDRADE G, LESZYNSKY A, CLÍMACO V M, et al. Cerebral venous sinuses thrombosis in both transverse sinus and torcula: multistep endovascular treatment and stenting [J]. *Interv Neuroradiol*, 2017, 23 (1): 84-89. DOI: 10.1177/1591019916674917.

(收稿日期: 2021-02-21; 修回日期: 2021-04-08)

(本文编辑: 崔丽红)