

## · 病例报告 ·

## 蛋白 S 活性减低致颅内静脉系统血栓形成一例

王琰<sup>1</sup>, 李伟<sup>2</sup>, 杨骏<sup>2</sup>, 张咪娟<sup>1, 2</sup>

【摘要】 颅内静脉系统血栓形成 (CVST) 是一种少见的脑血管疾病, 由于其临床表现常缺乏特异性且病情复杂多变, 因此临床诊断及治疗存在较大困难。蛋白 S 在机体抗凝过程中具有重要作用, 对亚洲人群肺栓塞、深静脉血栓形成及复发的预测价值较高, 但其活性降低所致 CVST 在临床上较为罕见。本文报道了 1 例蛋白 S 活性减低所致 CVST 患者, 以期临床医生诊治该疾病提供参考。

【关键词】 静脉窦血栓形成; 颅内; 静脉血栓形成; 蛋白 S; 病例报告

【中图分类号】 R 743.33 【文献标识码】 D DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.06.026

王琰, 李伟, 杨骏, 等. 蛋白 S 活性减低致颅内静脉系统血栓形成一例 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27 (6): 118-120. [ www.syxnf.net ]

WANG Y, LI W, YANG J, et al. Cerebral venous sinus thrombosis caused by reduced protein S activity: a case report [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27 (6): 118-120.

**Cerebral Venous Sinus Thrombosis Caused by Reduced Protein S Activity: a Case Report** WANG Yan<sup>1</sup>, LI Wei<sup>2</sup>, YANG Jun<sup>2</sup>, ZHANG Mijuan<sup>1, 2</sup>

1. Xi'an Medical University, Xi'an 710068, China

2. Department of Neurology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China

Corresponding author: LI Wei, E-mail: liwei.996@163.com

【Abstract】 Cerebral venous sinus thrombosis (CVST), as a kind of cerebrovascular diseases, is relatively rare and hard to be diagnosed or treated due to its unspecific clinical manifestations and complex illness condition. Protein S plays an important role in the anticoagulation process, has relatively high predictive value on occurrence and relapse of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in Asians, whereas CVST caused by reduced protein S activity is relatively rare on clinic. This paper reported a patient with CVST caused by reduced protein S activity, so as to provide a reference for the clinical diagnosis and treatment.

【Key words】 Venous sinus thrombosis, intracranial; Venous thrombosis; Protein S; Case reports

颅内静脉系统血栓形成 (CVST) 是一种由多种病因导致皮质静脉、硬脑膜静脉窦及颈内静脉近端等颅内静脉出现血栓和阻塞的静脉系统疾病。与动脉系统血栓形成相比, CVST 的发病率较低, 但其临床症状与体征复杂多样, 并因病因、血栓部位、病变范围及脑组织损伤程度而表现各异, 给临床诊断及治疗造成极大困难。蛋白 S 在机体抗凝过程中有重要作用, 对亚洲人群肺栓塞及深静脉血栓形成及复发有较高的预测价值, 但其活性降低导致的 CVST 在临床较为罕见。本文报道了 1 例蛋白 S 活性减低所致 CVST 患者, 以期临床医生诊治该疾病提供参考。

## 1 病例简介

患者, 男, 31 岁, 主诉“头痛 2 d”而于 2018-10-22 入住陕西省人民医院。患者入院 2 d 前因工作久坐后出现头痛,

为额顶部持续性闷胀痛, 持续不缓解, 伴有喷射性呕吐, 呕吐物为胃内容物, 未见血性物; 无意识不清、肢体无力、肢体抽搐、心悸气促、腹痛腹泻等不适。患者 2013 年及 2014 年分别因“左侧下肢深静脉血栓形成”和“肺栓塞”而在外院行溶栓治疗 (具体不详), 无明显后遗症; 否认创伤史及感染史。入院查体: 体温 36.5 °C, 脉搏 76 次/min, 呼吸 15 次/min, 血压 100/60 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa), 意识清楚, 精神差; 心肺腹部查体及神经系统查体未见阳性体征。2018-10-21 颅脑 CT、CT 血管造影示右侧横窦、乙状窦未见显影。2018-10-22 于局部麻醉下行全脑血管造影术, 示右侧横窦、乙状窦未见显影, 考虑静脉窦血栓形成 (图 1A)。实验室检查: 纤维蛋白 (原) 降解产物为 10.8 mg/L, D-二聚体为 0.89 mg/L。血常规、肝肾功能指标、血脂指标、S-100β 蛋白、心肌损伤标志物、糖化血红蛋白、甲状腺功能五项、凝血四项、性激素六项、C 反应蛋白、红细胞沉降率、类风湿因子、体液免疫八项、抗核抗体、抗磷脂综合征检测、抗中性粒细胞胞质抗体、同型半胱氨酸等均无明显异常。超声检查示左侧额外、股静脉及双侧股浅、腘、胫后静脉陈旧性血栓形成,

基金项目: 陕西省科学技术研究发展计划项目 (S2015YFSF0325)

1.710068 陕西省西安市, 西安医学院

2.710068 陕西省西安市, 陕西省人民医院神经内科

通信作者: 李伟, E-mail: liwei.996@163.com

右侧额外、股静脉及双侧腔前静脉流速明显降低。双侧颈动脉超声及心脏超声检查未见明显异常。入院诊断“颅内静脉窦血栓形成”。

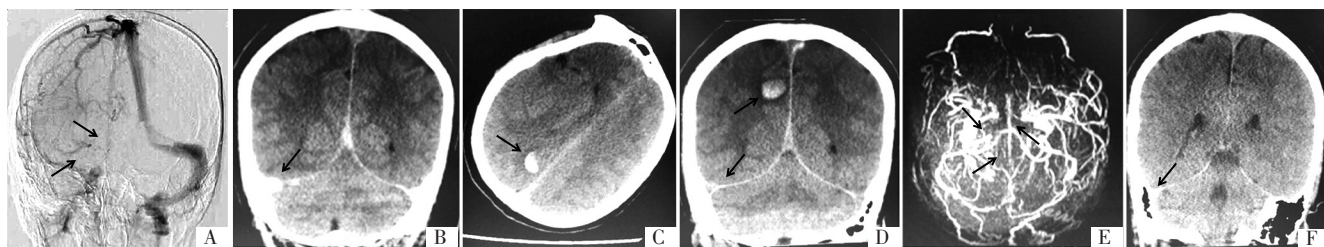
给予患者那屈肝素钙皮下注射0.6 ml/12 h进行抗凝治疗,给予脱水等对症支持治疗。入院第2天患者头痛症状逐渐减轻,于入院第4天基本缓解。2018-10-26晚21:50患者头痛再次出现,伴恶心、呕吐,查体可见颈抵抗(距颌下3横指),克氏征阳性,急查颅脑CT示部分静脉窦密度影增高,以右侧为主,但变化不显著;右侧基底核区条片状稍低密度影,结合磁共振成像(MRI)检查。给予甘露醇、甘油果糖脱水降颅内压等。患者晨起仍诉头痛,偶有恶心、呕吐,呕吐物为胃内容物,未见血性物。颅脑MRI+弥散加权成像(DWI)平扫结果示右侧丘脑及基底核区异常信号影,建议进一步行增强扫描及磁共振波谱(MRS)检查协助诊断。晚20:00患者头痛加重,复查颅脑CT示部分静脉窦密度影增高,以右侧为主,较之前局部密度影增高;右侧基底核区条片状稍低密度影(见图1B);复查凝血四项+纤溶试验:纤维蛋白(原)降解产物为20.11 mg/L, D-二聚体为5.42 mg/L。患者于2018-10-29晨局麻下行腰椎穿刺术,脑脊液呈淡黄色,压力为350+ mm H<sub>2</sub>O,脑脊液蛋白含量为522 mg/L,葡萄糖、氯化物、红细胞、有核细胞计数及其他未见明显异常,排除蛛网膜下腔出血。患者2018-10-30晨起仍诉头痛,无恶心、呕吐,神经系统查体未见明显异常。送检蛋白C、蛋白S结果示蛋白S活性减低,为27.40%(参考范围63.50%~149.00%),蛋白C活性108%(参考范围60%~140%),监测凝血四项+纤溶试验:纤维蛋白(原)降解产物为39.49 mg/L, D-二聚体为3.34 mg/L。患者18:00左右诉头部胀痛难忍,精神烦躁,嗜睡,查体见双眼左侧凝视,左侧肢体肌力为3级,双侧巴氏征阳性。给予甘露醇及甘油果糖脱水降颅内压对症治疗上述症状未见明显缓解,急查颅脑CT示:部分静脉窦密度影增高,较前(2018-10-27)变化不明显;右侧基底核区条片状稍低密度影;右侧顶叶灶性脑出血(见图1C)。给予急诊静脉溶栓+取栓术,术中脑血管造影全脑静脉窦未见显影,因手术过程中患者出现烦躁不安,无法配合,因此仅完成右侧横窦吸栓术及尿激酶接触溶栓治疗。2018-11-01患者头痛稍减轻,仍烦躁,嗜睡,双眼球向左活动不充分,四肢肌力、肌张力恢复正常,双侧病理征可疑阳性。2018-11-01复查颅脑CT示部分静脉窦密度影增高,较前(2018-10-31)变化不明显;右侧基底

核区条片状稍低密度影;右侧顶叶灶性脑出血,较前变化不明显。给予肝素钠6000 U缓慢静脉推注,随即肝素钠12500 U+0.9%氯化钠溶液22 ml持续泵注24 h,每2 h监测凝血四项,调节肝素泵入量,逐渐使活化部分凝血活酶时间至少延长1倍。2018-11-04患者头痛减轻,意识清,精神可,复查颅脑CT示部分静脉窦密度影稍增高;右侧基底核区可疑条片状稍低密度影;右侧顶叶灶性脑出血,较前(2018-11-01)血肿密度有所减低,范围有所缩小,静脉窦密度影有所减低(见图1D)。继续给予肝素钠标准化抗凝治疗,每4 h监测凝血四项,并根据活化部分凝血活酶时间调整泵速,使活化部分凝血活酶时间至少延长1倍。2018-11-11患者未再诉头痛,无恶心呕吐,神经系统查体未见阳性体征。肝素钠组液体以3.3 ml/h持续泵入,监测活化部分凝血活酶时间为49.9 sec,复查纤维蛋白(原)降解产物为6.7 mg/L、D-二聚体为1.64 mg/L。2018-11-11颅脑MRI+磁共振静脉成像(MRV)示右侧顶叶灶性脑出血(亚急性晚期);左侧额、顶叶小灶性白质病变;上矢状窦、左侧横窦、双侧乙状窦、颈内静脉及顶部部分浅静脉内血栓形成可能,建议必要时进一步行增强磁共振静脉成像(CE-MRV)检查协助诊断(见图1E)。2018-11-15患者未诉特殊不适,要求出院,嘱出院后继续口服华法林抗凝治疗,由小剂量逐渐增加,监测国际标准化比值(INR),维持在2~3之间。患者出院后门诊随访期间情况良好,查体未见异常,头痛未再发生。2019-01-08门诊复查颅脑CT示部分静脉窦密度影稍增高,较前(2018-11-04)有所减低,原颅内血肿已基本吸收(见图1F)。

## 2 讨论

CVST是一种少见的脑血管疾病,占所有脑卒中的0.5%~1.0%<sup>[1]</sup>,常见于青年人、育龄期女性及儿童。CVST常由多个危险因素共同作用导致,包括感染、血液高凝状态(妊娠期、产褥期及术后)、系统性疾病(白塞综合征、系统性红斑狼疮)、蛋白C或蛋白S缺乏、肿瘤及口服避孕药等<sup>[2]</sup>。CVST临床表现缺乏特异性但具有较高的病死率,目前虽然没有明确的最佳治疗方案,但全身静脉肝素化一直被用于一线治疗<sup>[3]</sup>,此外,还应明确危险因素、降低颅内高压、控制癫痫发作及缓解头痛症状<sup>[4]</sup>。

本例患者为青年男性,因蛋白S活性减低致颅内静脉窦血栓形成,进而演变为CVST,并伴有脑出血。患者既往发生过两次血栓栓塞事件,考虑也是因蛋白S活性减低所致但前



注: A为2018-10-22全脑血管造影检查结果, B为2018-10-27颅脑CT检查结果, C为2018-10-31颅脑CT检查结果, D为2018-11-04颅脑CT检查结果, E为2018-11-11颅脑MRI+MRV检查结果, F为2019-01-08颅脑CT检查结果

图1 颅脑CT检查结果

Figure 1 Craniocerebral CT examination results

两次血栓栓塞发病均未能明确病因及危险因素,亦未接受系统抗凝治疗。本例患者住院期间先给予低分子肝素标准化治疗,病情未得到有效控制,且反复加重,出现了灶性脑出血;随后给予脑静脉吸栓术及尿激酶接触溶栓治疗,并给予标准化肝素抗凝治疗,经持续泵入达到肝素化,监测凝血功能,使活化部分凝血活酶时间至少延长1倍后,病情逐渐好转直至康复,提示脑静脉吸栓术及尿激酶接触溶栓治疗+标准化肝素抗凝治疗+肝素持续泵入达到肝素化并使活化部分凝血活酶时间至少延长1倍是CVST有效而且较为安全的治疗方法,而合并颅内出血也并非其抗凝治疗的禁忌证。

蛋白S是一种主要由肝细胞生成的天然抗凝剂<sup>[5]</sup>,其不仅可作为活化蛋白C的辅助因子而促进凝血因子V<sub>a</sub>和VIII<sub>a</sub>的灭活、参与抗凝,还可直接抑制凝血酶原蛋白酶复合物的形成<sup>[6]</sup>。蛋白S缺乏分为原发性和继发性,原发性蛋白S缺乏一般为先天遗传,继发性蛋白S缺乏可能与雌激素水平有关<sup>[7]</sup>。此外,严重的肝脏疾病、肾病综合征、维生素K缺乏及1型糖尿病等均可导致继发性蛋白S缺乏,但是与原发性蛋白S相比,继发性因素所引起的蛋白S缺乏过程一般较短。先天遗传性蛋白S缺乏人群静脉血栓形成风险较正常人群升高2~11倍,且以深静脉血栓形成及肺栓塞为主要临床表现<sup>[8]</sup>。蛋白S缺乏引起的浅表静脉、颅内静脉、内脏静脉或腋窝静脉血栓形成相对少见<sup>[9]</sup>。蛋白S缺乏可分为3种类型:I型为蛋白S数量的异常,表现为总蛋白S及游离蛋白S含量减少,且抗凝活性减低;II型为活性异常,其特点是总蛋白S及游离蛋白S含量正常,但活性减低;III型为总蛋白S含量正常,但游离蛋白S含量减少且抗凝活性减低<sup>[10-11]</sup>。临床上95%的蛋白S缺乏属于I型或III型。本例患者因未行蛋白S含量检测,因此不能明确归属于何种类型。在治疗方面,对于继发性蛋白S缺乏所致的静脉血栓栓塞患者,建议口服华法林3个月,控制INR在2~3之间<sup>[12]</sup>。对于遗传性蛋白S缺乏引起的静脉血栓栓塞患者,应延长抗凝治疗时间,但具体时间尚未明确<sup>[13]</sup>。本例患者出院后继续口服华法林,由小剂量逐渐增加,进行抗凝治疗并监测INR,门诊随访期间情况良好,查体未见异常,头痛未再发生。

本例患者曾先后出现下肢深静脉血栓、肺栓塞及CVST,笔者考虑其为先天遗传性蛋白S活性减低所致易栓症。因此对于反复发生静脉血栓栓塞的青年患者应考虑易栓症的可能,积极完善蛋白S及蛋白C的检测,以早期及时诊断、治疗及进行二级预防等。

#### 参考文献

- [1] STAM J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352 (2): 1791-1798.
- [2] APPENZELLER S, ZELLER C B, ANNICHINO-BIZZACHI J M, et al. Cerebral venous thrombosis: influence of risk factors and imaging findings on prognosis [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2005, 107 (5): 371-378. DOI: 10.1016/j.clineuro.2004.10.004.
- [3] CABRAL DE ANDRADE G, LESCZYNSKY 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.
- [4] FILIPPIDIS A, KAPSALAKI E, PATRAMANI G, et al. Cerebral venous sinus thrombosis: review of the demographics, pathophysiology, current diagnosis, and treatment [J]. *Neurology Focus*, 2009, 27 (5): E3. DOI: 10.3171/2009.8.FOCUS09167.
- [5] ZHOU H, XUAN J, LIN X, et al. Recurrent esophagogastric variceal bleeding due to portal vein thrombosis caused by protein S deficiency [J]. *Endosc Int Open*, 2018, 6 (11): E1283-1288. DOI: 10.1055/a-0684-9638.
- [6] SHINOZAKI N, EBINA Y, DEGUCHI M, et al. Protein S deficiency complicated pregnancy in women with recurrent pregnancy loss [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2016, 32 (8): 672-674. DOI: 10.3109/09513590.2016.1152239.
- [7] COMP P C, THURNAU G R, WELSH J, et al. Functional and immunologic protein S levels are decreased during pregnancy [J]. *Blood*, 1986, 68 (4): 881-885.
- [8] LIPE B, ORNSTEIN D L. Deficiencies of natural anticoagulants, protein C, protein S, and antithrombin [J]. *Circulation*, 2011, 124 (14): e365-368. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.044412.
- [9] TEN KATE M K, VAN DER MEER J. Protein S deficiency: a clinical perspective [J]. *Haemophilia*, 2008, 14 (6): 1222-1228. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01775.x.
- [10] Haemostasis and Thrombosis Task Force, British Committee for Standards in Haematology. Investigation and management of heritable thrombophilia [J]. *Br J Haematol*, 2001, 114 (3): 512-528.
- [11] BORGE D, DUCHEMIN J, ALHENC-GELAS M, et al. Molecular basis for protein S hereditary deficiency: Genetic defects observed in 118 patients with type I and type II deficiencies [J]. *J Lab Clin Med*, 1996, 128 (2): 218-227. DOI: 10.1016/S0022-2143 (96) 90015-3.
- [12] TORBICKI A, PERRIER A, KONSTANTINIDES S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European society of cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2008, 29 (18): 2276-2315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn310.
- [13] HIRSH J, FUSTER V, ANSELL J, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41 (9): 1633-1652.

(收稿日期: 2019-02-01; 修回日期: 2019-06-20)

(本文编辑: 刘新蒙)