

# 特鲁索综合征一例并文献复习

徐妍, 崔英花\*

延边大学附属医院神经内科, 吉林 延吉

收稿日期: 2023年12月23日; 录用日期: 2024年1月16日; 发布日期: 2024年1月23日

## 摘要

特鲁索综合征(Trousseau's syndrome)为一组以深静脉血栓为主要临床表现的综合征, 是恶性肿瘤合并血栓中最常见的一种并发症, 最常见的有包括静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)、动脉血栓栓塞(arterial thromboembolism, ATE)和弥散性血管内凝血, 增加了肿瘤患者的死亡率。可与恶性肿瘤先后发生, 目前发病机制尚未明确, 治疗上可予低分子肝素抗凝, 预后多不良。本文报道1例肺癌患者突发梗死致肢体无力的病例, 并结合相关文献, 总结肺癌相关脑卒中临床特征, 探讨该病早期诊疗价值, 以期临床上尽早诊断及治疗。

## 关键词

特鲁索综合征, 脑梗死, 肺癌相关急性脑卒中, 临床特征

# Trousseau's Syndrome: A Case Report and Literature Review

Yan Xu, Yinghua Cui\*

Neurology Department, Yanbian University Affiliated Hospital, Yanji Jilin

Received: Dec. 23<sup>rd</sup>, 2023; accepted: Jan. 16<sup>th</sup>, 2024; published: Jan. 23<sup>rd</sup>, 2024

## Abstract

Trousseau's syndrome is a group of syndromes with deep venous thrombosis as the main clinical manifestation. It is the most common complication of malignant tumor complicated with thrombosis. The most common complications include venous thromboembolism (VTE), arterial thromboembolism (ATE) and disseminated intravascular coagulation, which increase the mortality of tumor patients. It can occur successively with malignant tumors. At present, the pathogenesis is

\*通讯作者。

not clear. Low molecular weight heparin anticoagulation can be used in the treatment, and the prognosis is poor. This article reported a case of limb weakness caused by sudden infarction in a patient with lung cancer. Combined with relevant literature, the clinical characteristics of lung cancer-related stroke were summarized, and the value of early diagnosis and treatment of the disease was discussed in order to diagnose and treat it as soon as possible.

## Keywords

Trousseau's Syndrome, Cerebral Infarction, Lung Cancer-Related Acute Stroke, Clinical Features

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

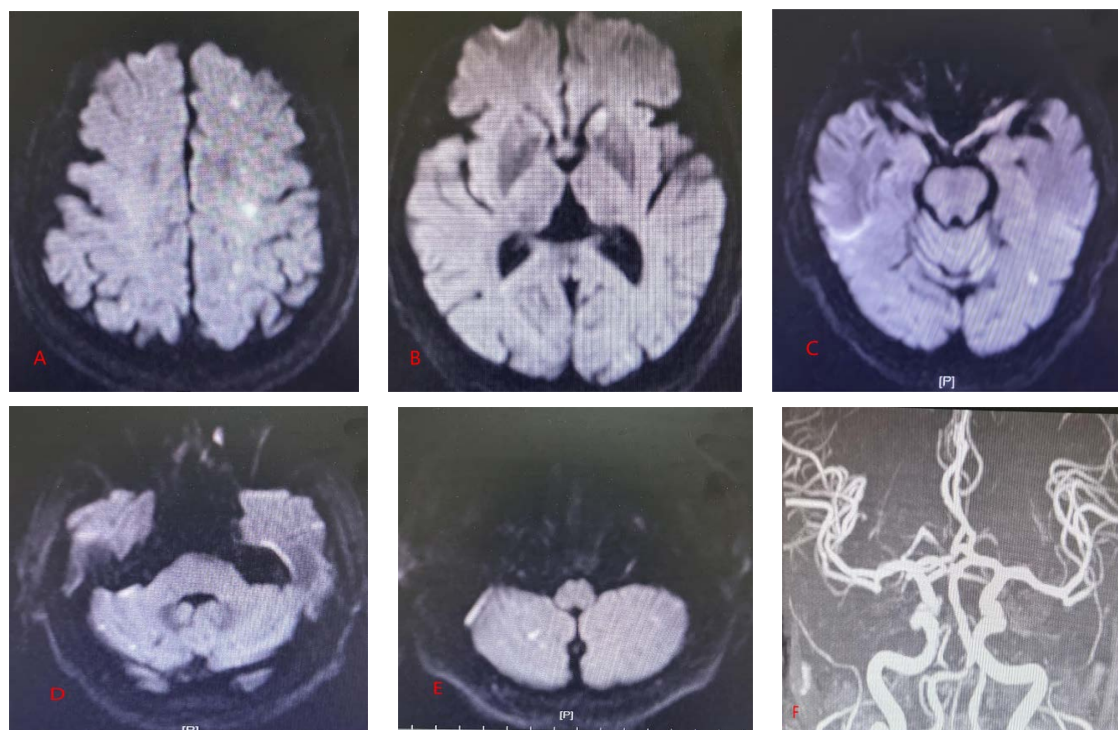
## 1. 引言

随着恶性肿瘤患者的生存期延长,其相关的内科并发症也日益受到重视,据文献记载,大约有7%的恶性肿瘤患者会面临脑血管疾病的风险[1]。研究表明,脑梗死患者肿瘤发生率较正常人群明显升高,不明原因型脑卒中患者肿瘤发生率高达23.3% [2]。特鲁索综合征(Trousseau's syndrome)为一组以深静脉血栓为主要临床表现的综合征,是恶性肿瘤合并血栓中最常见的一种并发症,最常见的有包括静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)、动脉血栓栓塞(arterial thromboembolism, ATE)和弥散性血管内凝血,增加了肿瘤患者的死亡率[3] [4]。6个月内,恶性肿瘤患者患上脑卒中的比例大约是3% [5]。通过对1例特鲁索综合征伴随脑梗死的研究,本文深入探讨了临床认知及治疗方法,以期提供参考。

## 2. 病例资料

患者,女,73岁,以“右侧肢体活动不灵2天”为主诉入院。既往史:高血压病史15年,血压最高达160/100 mmHg,口服“硝苯地平控释片”血压控制良好。2型糖尿病病史5年,胰岛素治疗。肺栓塞、下肢静脉血栓病史2个月,未规律口服抗凝药物治疗。肺癌(肺腺癌 T2aN2M0 III 期淋巴结转移)病史2年。2021年7月19日、2021年7月28日、2021年8月17日、2021年9月7日、2023年7月3日于肿瘤科行支气管动脉灌注化疗术。2023年7月7日行下腔静脉滤器置入术。2023年8月3日行下腔静脉滤器回收术。于8月29日因右侧肢体活动不灵2天入神经内科住院治疗。入院查体:血压133/83 mmHg,神志清楚,言语流利,计算力、记忆力、定向力、判断力正确,右利手,双侧额纹对称,双侧瞳孔等大圆,对光反射灵敏,双侧鼻唇沟对称,无口角歪斜,伸舌居中,双侧软腭上抬有力,悬雍垂居中,右侧肢体肌力4级,余肢体肌力5级,四肢肌张力正常,无感觉异常,未引出病反射,无脑膜刺激征,无大小便障碍,NIHSS 2分, MRS 0分,脑卒中吞咽功能评定I级。入院辅助检查:2023年8月29日头部MRI示(见图1):双侧额顶叶、小脑半球、右侧颞叶、左侧基底节及放射冠区多发斑片状异常信号灶, DWI呈高信号, ADC值减低。头部MRA示(见图1):右侧胚胎型大脑后动脉,右侧椎动脉局限性狭窄。双下肢动静脉彩超示(见图2):双下肢动脉内-中膜不均增厚伴斑块(单发),左侧腓静脉、胫后静脉血栓形成。心脏彩超示:主动脉瓣关闭不全(轻度)。双侧颈动脉、椎动脉彩超示:右侧颈动脉内-中膜不均增厚伴斑块形成(单发),右侧锁骨下动脉斑块形成(单发),无名动脉斑块形成(单发)。肺动脉CTA示:注射造影剂后右肺中叶肺动脉及其分支未见显影,右肺下叶动脉近段受压变窄,远侧分支显示不清。心电图:未见异常。实验室化验示:血常规:红细胞:  $3.14 \times 10^{12}/L$  (正常范围:  $4.00 \sim 10.00 \times 10^{12}/L$ ),血小板:  $52 \times 10^9/L$

(正常范围  $100\sim300 \times 10^9/L$ ); D-二聚体  $23.70 \text{ ug/ml}$  (正常范围  $0\sim0.5 \text{ ug/ml}$ ); 空腹、餐后血糖、糖化血红蛋白正常; APTT-T  $25.7 \text{ Sec}$  (正常范围  $26.6\sim43.9$ ), 其他出凝血项正常; 肝功、肾功正常。既往辅助检查胸部增强 CT 示: 右肺上叶占位, 考虑恶性(见 图 3)。PET-CT 示: ① 右肺上叶占位, 代谢增高, 考虑恶性; ② 纵膈(2R、4R 组)肿大淋巴结影, 代谢增高, 考虑转移淋巴结——建议 TMN 分期: T2aN2M0。肺穿刺活检病理: 腺癌; 免疫组化结果: 肿瘤细胞呈 TTF-1(+), P40 (个别+), Ki-67 (index 约 60%)。入院后给予低分子肝素治疗, 经过 13 天对症治疗, 临床症状好转, 患侧肢体肌力接近正常, NIHSS 2 分, MRS 1 分。嘱出院后继续口服利伐沙班片继续抗凝治疗。定期复查血常规、出凝血等。



注: A~E 为患者头部 MRI 显示急性脑梗死病灶, F 为头部 MRA。

Figure 1. Patient's head imaging results

图 1. 患者头部影像学检查结果

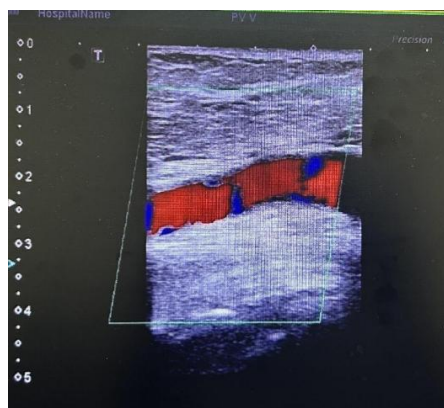


Figure 2. Lower extremity arteriovenous color Doppler ultrasound

图 2. 下肢动静脉彩超

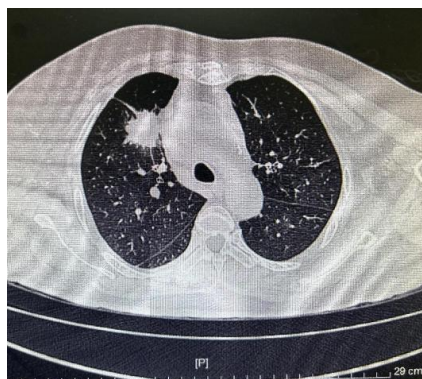


Figure 3. Lung enhanced CT  
图 3. 肺部增强 CT

### 3. 讨论

1985 年 Trousseau 首次描述了血栓形成是胃癌的首表现后, 这一发现激发了人们对恶性肿瘤与血栓形成之间的关联的深入研究。Trousseau 综合征不仅仅是指恶性肿瘤后的血栓形成, 而且也涉及到与肿瘤有关的血液高凝固状态[6] [7]。恶性肿瘤可通过多种机制导致血液高凝状态, 诊断特鲁索综合征时, 高凝状态需满足下列条件: 凝血酶原时间缩短  $> 3$  s; 活化部分凝血酶原时间缩短  $> 3$  s; 纤维蛋白原  $> 4.0$  g/L; D-二聚体  $\geq 0.5$   $\mu\text{g/L}$ ; 血小板计数  $> 350 \times 10^9/\text{L}$ , 有两项或两项以上异常者[8]。本例病例既往肺栓塞、双下肢静脉血栓病史, 实验室化验示 D-二聚体 23.70  $\mu\text{g/ml}$ , 我们认为这可能是由于肿瘤导致的高凝状态, 并导致了脑血栓事件。D-二聚体是肿瘤相关 ACI 高凝状态的敏感标志物[9]。ACI 为表现的 TS 患者的 D-二聚体水平明显升高 15~16, 有研究发现高 D-二聚体水平是 TS 区别其他脑栓塞病因的独立预测因素, D-二聚体诊断特鲁索综合征所致卒中的临界值是  $2.68 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。本例患者血示 D-二聚体显著高于正常水平, 这与以往的研究一致。

TS 影像符合多血管分布特征, Finelli 团队分析 ACI 患者的 MRI 影像特征及其病因后发现, 病灶累及 3 个及以上血管分布区域(“三区征”)的 ACI 患者中大约有 20%为恶性肿瘤相关性脑梗死[10]。Umemura [11]等也发现 TS 所致脑梗死患者的 DWI 双侧梗死病变比心源性或动脉-动脉栓塞病因患者更常见, 是 TS 脑栓塞的重要特征。本例患者病灶累及双侧额顶叶、小脑半球、右侧颞叶、左侧基底节及放射冠区, 涉及前后循环、双侧血管供血区域, 符合三区征及双侧梗死的典型特征。

本例病例头颅 MRA 显示颅内血管未见明显狭窄, 双侧颈动脉、椎动脉彩超未见血管狭窄, 仅有斑块, 动脉硬化表现, 不符合大动脉粥样硬化性缺血性脑卒中诊断。梗死灶多血管分布特点提示栓塞机制。该患者既往无房颤病史, 入院后心电图未见异常, 心脏彩超显示: 主动脉瓣关闭不全(轻度), 未发现室壁运动异常, 未发现附壁血栓、室壁瘤、赘生物等形成心脏栓子的证据, 尚不考虑心源性栓塞可能。但患者既往高血压、糖尿病等动脉粥样硬化危险因素, 无吸烟饮酒史, 因头部 MRA、双侧颈动脉椎动脉彩超未发现与患者梗死相关明显动脉粥样硬化证据, 故不考虑动脉-动脉栓塞。患者存在 D-二聚体明显升高, 存在下肢深静脉血栓形成, 怀疑肿瘤相关卒中可能性, 既往肺癌病史, 规律行支气管动脉灌注化疗术, 最终诊断为特鲁索综合征。

肺癌引起卒中的机制包括[12] [13] [14]: ① 由于恶性肿瘤可能会产生高凝状态, 这种状态可能是由于肿瘤细胞释放出的促凝因子、黏蛋白以及其他物质[15]; ② 当静脉系统中的血栓形成时, 它们可能会通过异常的途径进入体循环, 例如卵圆孔未闭和肺动静脉瘘; ③ 血栓性心内膜炎是一种非细菌性疾病, 它通过纤维蛋白和血小板的粘附来导致心脏瓣膜和主动脉内膜的损伤, 并通过血液流动导致血栓形成;



④ 肺癌具有独特的生长位置和侵袭性, 它们可以轻松地进入心脏、主动脉等重要器官, 并且可能通过血液循环系统引发严重的动脉栓塞事件。这位患者在接受肺癌化疗期间出现高凝状态, 并且未经规律抗凝治疗的情况下, 出现了脑梗死的症状。目前尚无大动脉粥样硬化和心源性栓塞的证据, 因此不能排除来自下肢的静脉血栓脱落导致了脑栓塞的可能性。

关于治疗 2014 年《肿瘤患者血栓栓塞的诊疗指南》推荐对于合并急性血栓栓塞的肿瘤患者, 应尽早采用低分子肝素治疗, 持续时间可达 3~6 个月, 以有效降低复发率[16]。《肿瘤相关静脉血栓栓塞症预防与治疗指南(2019 版)》针对癌性静脉血栓的患者, 采用 Xa 因素直接抑制的药物是最佳的治疗策略, 其中, 在急性病例中, 利伐沙班每天 15 mg, 分 2 次使用, 3 周后, 每天增加至 20 mg [17]。癌症相关性脑梗死患者通常与卒中严重程度增加、早期神经功能恶化和院内死亡有关。Cutting 等[18]通过回顾 49 例因缺血性卒中而入院的癌症患者住院死亡率和 3 个月功能结果, 发现即使在接受急性卒中治疗的情况下, 患者 3 个月的死亡率和功能结果也很差, 恶性肿瘤的高凝状态可能在卒中的病因中起主要作用。

#### 4. 总结

急性脑梗死是特鲁索综合征的常见表现之一, 约 15% 的恶性肿瘤患者有急性脑梗死病史[19] [20]。已有研究指出以急性脑梗死为表现的特鲁索综合征患者预后较差[21] [22], 住院期间死亡率较高[23], 但是目前分析此类患者梗死后 90 天预后影响因素的研究较少。特鲁索综合征所致的急性脑梗死也可能发生于患者确诊恶性肿瘤之前, 导致临床医生考虑梗死的病因常常忽视特鲁索综合征[24]。MRI 影像多表现为双侧循环多发脑梗死, 应引起重视并行肿瘤相关检查, 以便于早期诊断及治疗。经过对 1 例特鲁索综合征患者的临床病历学习, 为以后更准确鉴别诊断特鲁索综合征并发脑血管疾病。特鲁索综合征导致的卒中往往会带来不利的结果, 其中包括更高的复发和更大的死亡率。为了降低这种情况, 采用有效的抗癌和抗凝药物是一种有效的措施, 有助于提升患者的预后。特鲁索综合征与脑血管疾病之间的关联尚未得到充分的临床证实, 因此, 有必要对这种疾病的治疗、预后以及肿瘤筛查等方面进行深入的研究。

#### 参考文献

- [1] Rickles, F.R. and Edwards, R.L. (1983) Activation of Blood Coagulation in Cancer: Trousseau Syndrome Revised. *Blood*, **62**, 14-31. <https://doi.org/10.1182/blood.V62.1.14.bloodjournal62114>
- [2] Qureshi, A.I., Malik, A.A., Saeed, O., et al. (2015) Incident Cancer in a Cohort of 3, 247 Cancer Diagnosis Free Ischemic Stroke Patients. *Cerebrovascular Diseases*, **39**, 262-268. <https://doi.org/10.1159/000375154>
- [3] Ay, C., Posch, F., Kaider, A., Zielinski, C. and Pabinger, I. (2015) Estimating Risk of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer in the Presence of Competing Mortality. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **13**, 390-397. <https://doi.org/10.1111/jth.12825>
- [4] 庞鑫源, 郝玉蕾, 刘璐, 等. 以复发性脑梗死为首发临床表现的子宫内膜癌特鲁索综合征 1 例报告及文献复习[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2021, 38(5): 453-454.
- [5] Averin, A., Silvia, A., Lamerato, L., et al. (2021) Risk of Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia in Patients with Metastatic Cancer Not Receiving Granulocyte Colony-Stimulating Factor Prophylaxis in US Clinical Practice. *Supportive Care in Cancer*, **29**, 2179-2186. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05715-3>
- [6] Sutherland, D.E., Weitz, I.C. and Liebman, H.A. (2003) Thromboembolic Complications of Cancer: Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *American Journal of Hematology*, **72**, 43-52. <https://doi.org/10.1002/ajh.10263>
- [7] Varki, A. (2007) Trousseau's Syndrome: Multiple Definitions and Multiple Mechanisms. *Blood*, **110**, 1723-1729. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-10-053736>
- [8] Sack Jr., G.H., Levin, J. and Bell, W.R. (1977) Trousseau's Syndrome and Other Manifestations of Chronic Disseminated Coagulopathy in Patients with Neoplasms: Clinical, Pathophysiologic, and Therapeutic Features. *Medicine*, **56**, 1-37. <https://doi.org/10.1097/00005792-197756010-00001>
- [9] Li, M.M., Datto, M., Duncavage, E.J., et al. (2017) Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of

- Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *The Journal of Molecular Diagnostics*, **19**, 4-23.
- [10] Nouh, A.M., Staff, I. and Finelli, P.F. (2019) Three Territory Sign: An MRI Marker of Malignancy-Related Ischemic Stroke (Trousseau Syndrome) *Neurology Clinical Practice*, **9**, 124-128.
- [11] Dearborn, J.L., Urrutia, V.C. and Zeiler, S.R. (2014) Stroke and Cancer—A Complicated Relationship. *Journal of Neurology and Translational Neuroscience*, **2**, Article 1039
- [12] Tsushima, M., Metoki, N., Hagii, J., *et al.* (2020) D-Dimer and C-Reactive Protein as Potential Biomarkers for Diagnosis of Trousseau's Syndrome in Patients with Cerebral Embolism. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **29**, Article ID: 104534. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104534>
- [13] 杨启舟, 付睿, 王莉莉. 肿瘤相关脑梗死发病机制的研究进展[J]. 中国卒中杂志, 2021, 16(2): 124-129.
- [14] Taccone, F.S., Jeanette, S.M. and Bleicic, S.A. (2008) First-Ever Stroke as Initial Presentation of Systemic Cancer. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **17**, 169-174. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.01.007>
- [15] Lee, M.J., Chung, J.W., Ahn, M.J., *et al.* (2017) Hypercoagulability and Mortality of Patients with Stroke and Active Cancer: The OASIS-CANCER Study. *Stroke*, **19**, 77-87. <https://doi.org/10.5853/jos.2016.00570>
- [16] Lyman, G.H., Bohlke, K., Khorana, A.A., *et al.* (2015) Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients with Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update 2014. *Journal of Clinical Oncology*, **33**, 654-656. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.7351>
- [17] 中国临床肿瘤学会肿瘤与血栓专家委员会. 肿瘤相关静脉血栓栓塞症预防与治疗指南(2019版) [J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(23): 653-660.
- [18] Cutting, S., Wettengel, M., Connors, J.J., *et al.* (2017) Three-Month Outcomes Are Poor in Stroke Patients with Cancer Despite Acute Stroke Treatment. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **26**, 809-815. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.10.021>
- [19] Kobayashi, H., Arai, Y., Iga, K., *et al.* (2020) A Case of Trousseau's Syndrome Accompanying Ovarian Cancer with Widespread Thromboembolisms. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology*, **2020**, Article ID: 3738618
- [20] Liu, Y., Li, X., Song, F., *et al.* (2021) Clinical Features and Prognostic Factors of Acute Ischemic Stroke Related to Malignant Gastrointestinal Tumor. *Frontiers in Neurology*, **12**, Article 777483. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8655855>  
<https://doi.org/10.3389/fneur.2021.777483>
- [21] Tanakat, T., Suzukih, H., Miwak, K., *et al.* (2022) Hyperlipidemia as a Risk Factor for Trousseau Syndrome-Related Cerebral Infarction in Patients with Advanced Gastrointestinal Cancer. *Oncology Letters*, **24**, Article No. 318. <https://doi.org/10.3892/ol.2022.13437>
- [22] Yuan, T. and Wang, J. (2021) Clinical and Imaging Features of Acute Cerebral Infarction in Non-Small Cell Lung Cancer Patients with Trousseau Syndrome. *Chinese Journal of Lung Cancer*, **24**, 13-18.
- [23] Bao, L., Zhang, S.Y., Gong, X.Y. and Cui, G.Y. (2020) Trousseau Syndrome Related Cerebral Infarction: Clinical Manifestations, Laboratory Findings and Radiological Features. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **29**, Article ID: 104891. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104891>
- [24] Toda, Y. and Kano, Y. (2022) Three-Territory Sign in Trousseau's Syndrome. *BMJ Case Reports*, **15**, e253520. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9660682>  
<https://doi.org/10.1136/bcr-2022-253520>