

# 特鲁索综合征的研究进展

张楚楚<sup>1</sup>, 张 蓓<sup>2\*</sup>, 郭甜甜<sup>1</sup>, 邢丽媛<sup>1</sup>

<sup>1</sup>西安医学院第一附属医院, 陕西 西安

<sup>2</sup>西安医学院研工部, 陕西 西安

收稿日期: 2024年1月5日; 录用日期: 2024年1月31日; 发布日期: 2024年2月4日

## 摘 要

特鲁索综合征是一种与癌症相关的高凝状态引起的血栓形成综合征, 已成为恶性肿瘤患者的第二大死因, 仅次于恶性肿瘤本身导致的死亡。其发病机制可能与恶性肿瘤侵袭血管壁导致血管内皮损伤、肿瘤释放促凝物质和凝血因子异常活化有关, 临床主要表现为深静脉血栓形成、肺栓塞、慢性弥散性血管内凝血、合并非细菌性血栓性心内膜炎和动脉血栓形成。特鲁索综合征首选抗凝治疗, 目前低分子肝素已成为一线治疗药物。

## 关键词

静脉血栓栓塞, 癌症, 高凝状态, Trousseau's综合征

# Trousseau's Syndrome Research Progress

Chuchu Zhang<sup>1</sup>, Bei Zhang<sup>2\*</sup>, Tiantian Guo<sup>1</sup>, Liyuan Xing<sup>1</sup>

<sup>1</sup>The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

<sup>2</sup>Research and Engineering Department of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Jan. 5<sup>th</sup>, 2024; accepted: Jan. 31<sup>st</sup>, 2024; published: Feb. 4<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Trousseau syndrome is a thrombotic syndrome caused by cancer-related symptoms and has become the second leading cause of death in patients with malignant tumors, second only to deaths caused by the malignant tumors themselves. Its pathogenesis may be related to the invasion of blood vessel walls by malignant tumors, resulting in vascular endothelial damage, tumor release of procoagulant substances and abnormal activation of coagulation factors. The main clinical manifestations are deep vein thrombosis, pulmonary embolism, chronic disseminated intravascular

\*通讯作者。

coagulation, and non-bacterial coagulation, thrombotic endocarditis and arterial thrombosis. Anticoagulant therapy is the first choice for Trousseau's syndrome, and currently low molecular weight heparin has become the first-line treatment.

## Keywords

Venous Thrombosis, Cancer, Hypercoagulability, Trousseau's Syndrome

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. 背景与引言

Trousseau's 综合征(Trousseau's syndrome)是由恶性肿瘤导致的一种与血栓形成相关的症状群。1865年 Trousseau's 首次报告了一例胃癌患者由于多发性静脉血栓形成而导致的脑梗死和肺栓塞案例,此后该疾病被定义为潜在癌症引起的血栓性静脉炎[1]。1977年,萨克等人将其定义扩展为与恶性肿瘤相关的各种静脉和动脉血栓栓塞事件,包括深静脉血栓形成、肺栓塞、慢性弥散性血管内凝血、合并非细菌性血栓性心内膜炎和动脉血栓形成,同时伴有血清生化指标改变,如D二聚体、纤维蛋白原(FDP)升高[2]。目前,Trousseau's 综合征已成为恶性肿瘤患者的第二大死因[3],仅次于恶性肿瘤本身导致的死亡[4]。因此,早期识别与适当治疗 Trousseau's 综合征至关重要。近年来,研究者们就 Trousseau's 综合征展开了广泛的研究,本文就发病机制、危险因素、临床表现、治疗方式及预后行简要综述,为其后续继续研究奠定基础。

## 2. 流行病学

Trousseau's 综合征可以发生在任何年龄段,最常见的发病年龄范围是40岁至60岁。Trousseau's 综合征与多种肿瘤相关,2020年中国的一项研究纳入了416例连续患有恶性肿瘤的患者,发现 Trousseau's 综合征患者最常见的肿瘤有肺癌、食管癌、胃癌、乳腺癌、肝癌、结肠癌、直肠癌、宫颈癌、颅内肿瘤和胰腺癌[5]。其中,肺癌是最常见的与 Trousseau's 综合征相关的肿瘤[6]。此外,其余少部分研究发现交界性卵巢肿瘤、膀胱癌、结肠神经内分泌癌也可引起 Trousseau's 综合征[7] [8] [9] [10] [11]。Trousseau's 综合征发生率较低,不同研究中的报道数据有所偏倚,在癌症患者中的发病率大致在2%至20%之间。尸体解剖发现,50%的恶性肿瘤患者体内有血栓形成。反之,特发性血栓患者中恶性肿瘤的发生率约10%。在发生血栓后的1年内,恶性肿瘤的发生危险度为普通人群的4.4倍。需要注意的是,由于 Trousseau's 综合征的确诊需要难以获取的栓塞性血栓事件存在,因此其实际的发病率可能被低估。另外,目前 Trousseau's 综合征确切的流行病学数据较少,仍需进一步的研究和调查来确定。

## 3. 发病机制

Trousseau's 综合征的成因与恶性肿瘤侵袭血管壁导致血管内皮损伤、肿瘤释放促凝物质和凝血因子异常活化有关[12]。这些因素会导致血液凝块的形成,从而引发血栓形成和血液循环障碍。首先,肿瘤细胞分泌凝血因子III,即组织因子(tissue factor, TF),是导致肿瘤患者产生高凝血状态的重要原因。肿瘤细胞分泌的促炎性细胞因子和促血管生成因子,诱导肿瘤相关的巨噬细胞、单核细胞和血管内皮细胞表达并上调 TF,从而促进高凝血状态、肿瘤生长和血栓形成,提高肿瘤的侵袭性[13]。研究表明,肿瘤中 TF

的表达水平与肿瘤的分期呈正相关[14]。肿瘤细胞分泌的癌促凝物质能够促进血栓的形成和稳定；其分泌的黏蛋白能够直接激活凝血系统，导致高凝血状态[15]。其次，抗凝血系统的改变在肿瘤进展中扮演着重要的角色，抗凝血酶III、蛋白S和蛋白C在肿瘤患者中表达降低，使其更容易发生静脉血栓形成。肿瘤细胞能够分泌纤溶酶原激活物抑制物-1 (PAI-1)，一方面干扰血栓的正常溶解，导致高凝血状态；另一方面，它还能阻断肿瘤细胞的凋亡信号转导，加速肿瘤的迁移。此外，肿瘤细胞通过释放促炎性细胞因子和趋化因子影响血管内皮细胞、单核细胞和巨噬细胞，从而促使这些细胞表达TF和释放基质金属蛋白酶、氧自由基等物质。这些改变可以增加内皮黏附分子的表达，并启动凝血过程[14]。这些变化可能有助于肿瘤细胞通过血管内皮细胞进行浸润转移。此外，恶性肿瘤还会导致血小板增多、形成PLT和白细胞-纤维蛋白微血栓，并刺激血栓形成。肿瘤细胞还可以分泌和释放内部颗粒和生长因子，这些物质有助于促使肿瘤的生长。

#### 4. 危险因素

Trousseau's 综合征与多种因素相关，包括原发肿瘤的部位、病理类型、患者年龄、活动减少以及治疗措施等。手术、激素治疗、化疗及中心静脉置管等，可增加恶性肿瘤患者并发血栓的概率，手术的肿瘤患者比非手术肿瘤患者血栓的发病率要高2倍，中心静脉置管的患者血栓的发生率达50% [7]。内分泌治疗如他莫昔芬，可通过增强血管性假血友病因子及纤维蛋白原水平而提升凝血活性。此外，各种原因的肢体制动导致静脉血流淤滞以及静脉置管对血管内皮的损伤及局部血流的改变均为Trousseau's 综合征的诱发因素[5]。

#### 5. 临床表现

癌症相关血栓形成的临床表现包括深静脉血栓形成、肺栓塞、慢性弥散性血管内凝血、合并非细菌性血栓性心内膜炎和动脉血栓形成。其中静脉血栓栓塞症是最常见的癌症相关血栓形成的临床表现，包括深静脉血栓形成和肺栓塞[16] [17]。

1) 深静脉血栓形成：肢体血栓是Trousseau's 综合征最常见的栓塞部位，且下肢静脉血栓比上肢静脉血栓更多见，主要表现为患侧肢体疼痛、肿胀、皮温升高、静脉曲张、间歇性跛行等，以左下肢多见，一些血栓可能会脱落，造成患者的肺、脑等重要脏器的栓塞而导致死亡[10]。

2) 肺栓塞：肺栓塞是指各种栓子进入肺循环阻塞肺动脉或分支引起肺循环障碍的临床和病理生理综合征，Trousseau's 综合征引起的肺栓塞为血栓栓塞，突发呼吸困难为肺栓塞最常见的症状，活动后明显，一部分患者呼吸困难由于急性支气管痉挛引起。此外部分患者可表现为胸痛，包括胸膜炎性疼痛，累及膈肌亦可出现肩部疼痛，少数患者初始疼痛部位可位于腹部。当出现严重肺栓塞时，微小的栓塞可以导致一过性晕厥和低血压。因此，当肿瘤患者出现上述临床症状时，应高度怀疑Trousseau's 综合征。

3) 慢性弥散性血管内凝血(DIC)：在Trousseau's 综合征终末期，微循环内发生广泛的血小板凝集和纤维蛋白沉积，导致弥漫性微血栓形成、继发性凝血因数和血小板的大量被消耗，以及纤维蛋白溶解亢进，从而引起微循环障碍、出血、溶血等一系列严重的临床表现。急性弥散性血管内凝血的病情进展迅速，如不及时治疗，Trousseau's 综合征患者可死于DIC。

4) 合并非细菌性血栓性心内膜炎：Trousseau's 综合征为继发性高凝状态的疾病，是产生非细菌性血栓性心内膜炎的病因和病理基础。非细菌性血栓性心内膜炎可累及任何心瓣膜，主要影响二尖瓣和主动脉瓣。二、三尖瓣的赘生物多位于心房面，主动脉瓣、肺动脉瓣的赘生物多位于心室面。非细菌性血栓性心内膜炎的主要病理改变是瓣膜上无菌性赘生物形成，早期改变为瓣膜胶原在变态反应、维生素缺乏、血流动力学损害以及衰老等因素作用下，发生退行性变和基质水肿，继之瓣膜的内膜局部剥脱，使胶原

和基质暴露于血流中,当机体处于高凝状态时,血小板等易附着于其表面,形成非细菌性血栓性赘生物。病变多较表浅,局部常无炎症反应,赘生物一旦脱落可产生动脉栓塞征象。

5) 动脉血栓形成: 脑梗死为 Trousseau's 综合征形成动脉血栓常见疾病[18], 急性脑梗死分为单发病灶、单个动脉支配区多发病灶和多个动脉支配区多发病灶,其主要临床表现与梗死部位相关[19] [20] [21]。Yang Song 等人认为 D2 聚体显著升高是多个动脉支配的多发病灶脑梗死患者的特征性改变,可预测隐匿性肿瘤的存在,因此多个区域支配的急性缺血性病变的磁共振弥散加权成像伴 D2 聚体显著升高是肿瘤相关性脑梗死的独立预测因素[22],此外,在 Yuki Toda 等人的研究中也佐证了上述观点[23]。

## 6. 治疗方式

目前, Trousseau's 综合征首选抗凝治疗,同时进行原发性肿瘤治疗,且抗血小板治疗是无效的[24]。低分子肝素是静脉血栓栓塞症的一线治疗方法,已成功替代无分子肝素治疗 Trousseau's 综合征,是一种有效、安全的预防和治疗手段[25]。低分子肝素可缓解肿瘤相关性卒中患者的高凝状态,同时能治疗静脉血栓性疾病,因此低分子肝素作为肿瘤相关栓塞性疾病的初始及长期治疗药物。维生素 K 拮抗剂如华法林是治疗肿瘤相关栓塞性疾病的替代方案,但华法林疗效不佳、疾病复发率高,因此临床应用受限[25] [26]。然而,使用华法林进行口服抗凝治疗比不进行治疗更被广泛认可。关于应用新型口服抗凝药治疗尚无临床指南建议。在已发布的《临床实用指南》对肿瘤相关栓塞性疾病患者给予了依托沙班I级推荐和利伐沙班 2A 级推荐[13]。国际血栓形成和止血协会发布的指南建议使用新型口服抗凝药治疗肿瘤相关栓塞性疾病[27] [28]。目前没有关于在 Trousseau's 综合征中使用抗血小板药物的报告,但如果由于高凝状态直接在动脉中形成血栓,则可能有效。然而,联合应用肝素和抗血小板药物会增加出血风险,应慎重使用[17]。研究表明,抗肿瘤治疗也会增加静脉血栓性疾病发生风险[29]。因此,如癌细胞经低分子肝素抗凝治疗 3~6 个月后仍活跃,应继续抗凝治疗。目前尚无 Trousseau's 综合征的大样本量研究,且迄今为止报道的临床试验存在局限性,且肿瘤患者易并发出血,因此,对于肿瘤相关栓塞性疾病应进行个体化治疗。相关研究表明,对于低出血风险,无胃肠道和泌尿道恶性肿瘤,无活动性十二指肠溃疡、胃炎、食管炎、血管增生或结肠炎等,且无药物相互作用的患者,新型口服抗凝药可替代低分子肝素治疗肿瘤相关栓塞性疾病;而对于高出血风险、慢性肾脏病、晚期肝病、接受恶性肿瘤治疗及使用药代动力学不清楚的抗癌药物者,不推荐使用新型口服抗凝药治疗[30]。

## 7. 预后

Trousseau's 综合征由于存在肿瘤、高凝等因素,相较于其他常见传统原因的血液高凝状态预后不良,相比其他癌症,肺癌导致的 Trousseau's 综合征预后更差[31]。Yan Yuan 等人对 12 例 Trousseau's 综合征患者进行回溯,1 例患者在确诊后第 17 天因再发脑梗死而死亡;另有 5 例患者在出院 3 个月内死亡,4 例临床症状好转,2 例失访。死因包括肺栓塞、新发脑梗死及肿瘤快速进展[32]。有效纠正高凝状态可能对这些患者的生存有一定的保护作用。对于存在严重高凝状态的患者,抗凝治疗对改善患者生存仍存疑,且长期抗凝能否有效预防静脉血栓形成及其安全性尚需进一步研究证实。

## 参考文献

- [1] (1864) Clinical Lectures on Medicine Delivered at the Hôtel-Dieu, Paris. *The British and Foreign Medico-Chirurgical Review*, **33**, 45-54.
- [2] Sack, G.J., 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 (Baltimore)*, **56**, 1-37. <https://doi.org/10.1097/00005792-197756010-00001>

- [3] 孟庆义. 诊断血栓病, 需警惕特鲁索综合征[J]. 医师在线, 2021, 11(11): 27-28.
- [4] Zhen, C., Wang, Y., Wang, H., *et al.* (2021) Multiple Cerebral Infarction Linked to Underlying Cancer: A Review of Trousseau Syndrome-Related Cerebral Infarction. *British Journal of Hospital Medicine (London)*, **82**, 1-7. <https://doi.org/10.12968/hmed.2020.0696>
- [5] Ren, R., Yan, H., Gui, Y., *et al.* (2020) Clinical Features of Trousseau Syndrome with Cerebral Infarction as the Initial Manifestation. *Neurologist*, **25**, 117-121. <https://doi.org/10.1097/NRL.0000000000000275>
- [6] Ling, Y., Li, Y., Zhang, X., *et al.* (2022) Clinical Features of Trousseau's Syndrome with Multiple Acute Ischemic Strokes. *Neurological Sciences*, **43**, 2405-2411. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05619-y>
- [7] Betsuyaku, T., Nishizawa, T., Higuchi, N., *et al.* (2021) Trousseau's Syndrome Associated with an Ovarian Borderline Tumour. *BMJ Case Reports*, **14**, e244249. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-244249>
- [8] Ando, T., Watanabe, K., Nakayama, R., *et al.* (2019) Trousseau's Syndrome Manifesting as Multiple Cerebral Infarctions Caused by Bladder Cancer. *Urology Case Reports*, **24**, Article ID: 100884. <https://doi.org/10.1016/j.eucr.2019.100884>
- [9] Shimohama, S., Oki, K., Narita, H., *et al.* (2022) Trousseau's Syndrome Presenting as Multiple Cerebral Infarctions Caused by Mucin-Producing Bladder Micropapillary Urothelial Cancer. *Internal Medicine*, **61**, 97-101. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.7477-21>
- [10] Wu, M.Y., Hou, Y.T., Ke, J.Y., *et al.* (2020) Case of Internal Jugular Vein Thrombosis and Fever: Lemierre's Syndrome or Trousseau's Syndrome? *Tzu-Chi Medical Journal*, **32**, 91-95. [https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj\\_34\\_19](https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj_34_19)
- [11] Ohmura, H., Tobo, T., Mimori, K., *et al.* (2023) Trousseau's Syndrome with Advanced Neuroendocrine Carcinoma of Colon: A Case Report. *Case Reports in Oncology*, **16**, 484-490. <https://doi.org/10.1159/000530927>
- [12] 李苗, 党晓凤, 薛艺东, 等. 特鲁索综合征一例报道并文献复习[J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(2): 133-136.
- [13] 张璇, 郭文静, 陈菲, 等. Trousseau 综合征引起的缺血性脑卒中 2 例并文献复习[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14(1): 40-42, 52.
- [14] Okada, S., Miyagawa-Hayashino, A., Fujinami, J., *et al.* (2020) Trousseau's Syndrome Associated with Pulmonary Pleomorphic Carcinoma Exhibiting Aggressive Features: A Case Report. *Molecular and Clinical Oncology*, **12**, 36-40. <https://doi.org/10.3892/mco.2019.1947>
- [15] Lee, S.W., Tanaka, R., Imai, Y., *et al.* (2020) Trousseau's Syndrome Associated with Rapidly Emerging Pancreatic Adenocarcinoma Soon after Esophagectomy: A Case Report. *International Journal of Surgery Case Reports*, **77**, 605-609. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2020.11.113>
- [16] Ikushima, S., Ono, R., Fukuda, K., *et al.* (2016) Trousseau's Syndrome: Cancer-Associated Thrombosis. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **46**, 204-208. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyv165>
- [17] 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. <https://doi.org/10.1155/2020/3738618>
- [18] 郭功兵, 陈敏, 张小乔. 持续抗凝治疗下仍反复发生脑动脉血栓栓塞的特鲁索综合征一例报道并文献复习[J]. 实用心脑血管病杂志, 2023, 31(10): 136-140.
- [19] 李佳佳, 莫多, 杨蓉, 等. 反复发生的特鲁索综合征 1 例报告[J]. 中风与神经疾病杂志, 2022, 39(6): 536-538.
- [20] 庞炳昕, 李杰, 贾林焱, 等. 恶性肿瘤相关缺血性脑卒中(特鲁索综合征)的临床及 MRI 分析[J]. 国际医学放射学杂志, 2023, 46(2): 223-226.
- [21] 李小娟, 皇甫晓娟, 李俐涛. 以脑梗死为首表现的特鲁索综合征一例[J]. 脑与神经疾病杂志, 2022, 30(12): 743-747.
- [22] 宋子阳, 戴瑶, 武志伟, 等. 以急性脑梗死为表现的特鲁索综合征患者的临床及影像特征与预后分析[J]. 磁共振成像, 2023, 14(8): 40-44, 57.
- [23] Toda, Y. and Kano, Y. (2022) Three-Territory Sign in Trousseau's Syndrome. *BMJ Case Reports*, **15**, e253520. <https://doi.org/10.1136/bcr-2022-253520>
- [24] Matsumoto, N., Fukuda, H., Handa, A., *et al.* (2016) Histological Examination of Trousseau Syndrome-Related Thrombus Retrieved through Acute Endovascular Thrombectomy: Report of 2 Cases. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **25**, E227-E230. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.08.041>
- [25] Kobayashi, M., Otsuki, Y., Kobayashi, H., *et al.* (2022) Gastrointestinal Stromal Tumor with Repeated Multiple Cerebral Infarction Mimicking Ovarian Cancer with Trousseau's Syndrome. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology*, **2022**, Article ID: 5537990. <https://doi.org/10.1155/2022/5537990>
- [26] Nam, K.W., Kim, C.K., Kim, T.J., *et al.* (2017) D-Dimer as a Predictor of Early Neurologic Deterioration in Crypto-

- 
- genic Stroke with Active Cancer. *European Journal of Neurology*, **24**, 205-211. <https://doi.org/10.1111/ene.13184>
- [27] Khorana, A.A., Noble, S., Lee, A., *et al.* (2018) Role of Direct Oral Anticoagulants in the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Guidance from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **16**, 1891-1894. <https://doi.org/10.1111/jth.14219>
- [28] Melas, N. (2020) Trousseau's Syndrome: A Combination of Cancer and Hypercoagulability. *Lakartidningen*, **117**, 214-218.
- [29] Nam, K.W., Kim, C.K., Kim, T.J., *et al.* (2017) Predictors of 30-Day Mortality and the Risk of Recurrent Systemic Thromboembolism in Cancer Patients Suffering Acute Ischemic Stroke. *PLOS ONE*, **12**, e172793. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172793>
- [30] Franco-Moreno, A., Cabezón-Gutiérrez, L., Palka-Kotlowska, M., *et al.* (2019) Evaluation of Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Cancer-Associated Thrombosis: An Update. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, **47**, 409-419. <https://doi.org/10.1007/s11239-018-1783-2>
- [31] Ikuta, S., Nishimatsu, K., Shoshihara, N., *et al.* (2022) Cerebral Infarction Caused by Trousseau's Syndrome Associated with Lung Cancer. *World Journal of Oncology*, **13**, 403-408. <https://doi.org/10.14740/wjon1523>
- [32] 鄂艳, 蒋腾, 高擎, 等. 以多灶性脑梗死为首发表现的 Trousseau's 综合征(附 12 例病例分析) [J]. 中国临床神经科学, 2021, 29(4): 439-444.