·诊治分析·

胰腺癌患者术后发生静脉血栓栓塞症的影响因素及预测模型构建

胡倚玲，汤冬梅，沈伟锋，周辉

【摘要】**目的**　分析胰腺癌患者术后发生静脉血栓栓塞症（VTE）的影响因素，并构建预测模型。**方法**　本研究为回顾性病例对照研究。纳入 2022 年 1 月至 2024 年 12 月在嘉兴市第一医院行外科手术的胰腺癌患者 220 例。根据患者术后是否发生 VTE 分为 VTE 组和非 VTE 组，收集临床资料，比较 *SERPINC1* 基因 rs2227589 位点的基因多态性及同型半胱氨酸（Hcy）、D-二聚体（D-D）水平。多因素 Logistic 回归分析筛选影响胰腺癌患者术后发生 VTE 的危险因素，构建预测胰腺癌术后发生 VTE 的列线图模型，并对列线图模型进行验证。**结果**　220 例患者中 10 例失访，失访率为 4.55%（10/220）。余 210 例患者中 38 例患者发生 VTE，VTE 发生率为 18.10%（38/210）。VTE 组年龄、Hcy、D-D 水平及血管置换、AA 基因型、A 等位基因频率占比均高于非 VTE 组（均 $P < 0.05$），淋巴细胞计数水平低于非 VTE 组（$P < 0.05$）。Logistic 回归结果显示，高龄、血管置换、*SERPINC1* rs2227589 位点 A 等位基因、高 Hcy 水平及高 D-D 水平是影响胰腺癌术后发生 VTE 的危险因素（均 $P < 0.05$），高淋巴细胞计数是保护因素（$P < 0.05$）。基于影响因素构建列线图模型，ROC 曲线结果显示，列线图模型预测胰腺癌患者术后发生 VTE 的曲线下面积为 0.912（95%*CI*：0.838 ～ 0.975），灵敏度 94.60%，特异度 82.60%。Bootstrap 法检测中 C 指数为 0.798（95%*CI*：0.715 ～ 0.901）。校准曲线显示，预测值与实际预测值均在理想曲线附近，且 Hosmer-Lemeshow 拟合优度曲线检验 χ^2=1.302，$P > 0.05$。**结论**　基于 *SERPINC1* rs2227589 位点 A 等位基因、Hcy、D-D 等构建的列线图模型对胰腺癌患者术后 VTE 发生具有良好的预测效能。

【关键词】　胰腺癌；静脉血栓栓塞症；*SERPINC1* 基因多态性；同型半胱氨酸；D-二聚体；列线图
DOI:10.3969/j.issn.1671-0800.2026.08.013
【中图分类号】　R543.6　【文献标志码】　A　【文章编号】　1671-0800(2026)08-0884-05

胰腺癌，尤其是胰腺导管腺癌，因其起病隐匿、进展迅速和治疗手段有限，素有“癌王”之称，其 5 年生存率较低[1]。外科手术虽能在一定程度上提高胰腺癌生存率，但术后并发症的严重影响预后，其中静脉血栓栓塞症（VTE）是胰腺癌患者术后常见的严重并发症之一，不仅显著增加患者的住院时间、治疗费用及引发肺栓塞等致命后果，还可能干扰抗肿瘤治疗的顺利实施[2-3]。相关数据显示，胰腺癌患者术后 VTE 发生率高达 15%～ 25%，远高于其他实体瘤[4]。因此，早期准确预测患者术后 VTE 的发生风险十分关键。同型半胱氨酸（Hcy）水平升高可损伤血管内皮，促进凝血因子活化；D-二聚体（D-D）作为纤维蛋白降解产物，与体内凝血功能状态关系密切；*SERPINC1* 基因编码抗凝血酶 III（AT-III），其多态性可能影响个体抗凝功能，进而调节血栓形成倾向[5-7]。列线图模型能够将多个独立危险因素转化为个体化风险评分，已在多种肿瘤预后评估中展现出良好应用前景[8]。因此，本研究基于 *SERPINC1* 基因多态性、Hcy 及 D-D 等指标构建列线图模型，探讨其对胰腺癌患者术后 VTE 的预测价值，现报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　本研究为回顾性病例对照研究。纳入 2022 年 1 月至 2024 年 12 月在嘉兴市第一医院行外科手术的胰腺癌患者 220 例。纳入标准：（1）符合胰腺癌的诊断标准[9]；（2）首次确诊胰腺癌，经手术治疗；（3）年龄≥18 岁，男女不限。排除标准：（1）术前已存在活动性 VTE，或正在接受抗凝治疗，或存在凝血功能障碍；（2）存在严重肝肾功能不全；（3）合并其他恶性肿瘤；（4）术前接受过化疗、放疗或免疫治疗；（5）术后住院期间死亡。本研究获得嘉兴市第一医院医学伦理委员会批准（2026-LP-071），免除知情同意。

作者单位：　314000 嘉兴，嘉兴市第一医院
通信作者：　胡倚玲，Email：13957390952@163.com

1.2　方法

1.2.1　临床资料收集　通过本院电子病历系统收集临床资料，包括年龄、性别、淋巴细胞计数、体质量指数（BMI）、白细胞计数、合并基础病（高血压、糖尿病、冠心病）、手术时间、血管重建方式、术中出血量、分化程度、T 分期、N 分期、M 分期、住院时间、是否接受规范抗凝药物预防、Hcy 及 D-D 水平。

1.2.2　*SERPINC1* 基因多态性检测　术前采集患者外周静脉血，采用 EDTA 抗凝，加入测序试剂盒中，荧光染色采用地高辛；以 *SERPINC1* rs2227589 位点为候选基因，进行聚合酶链反应扩增，PCR 产物加入限制性内切酶，适宜温度酶切过夜，电泳分离酶切片段，紫外灯凝胶成像仪成像，凝胶成像系统观察电泳条带，根据条带数目与位置判定基因型。

1.2.3　VTE 评估及分组　术后随访 90 d，以门诊方式随访，对于疑似肺栓塞的患者，采用肺动脉 CT 血管成像（CTPA）进行确诊；采用彩色多普勒超声检查患者是否有下肢静脉血栓。将伴有下肢静脉血栓或肺栓塞的患者纳入 VTE 组，反之纳入非 VTE 组。

1.3　统计方法　采用 IBM SPSS 26. 0 软件与 R 语言分析数据，计数资料采用 χ^2 检验；计量资料以均数±标准差表示，采用 t 检验。采用 Logistic 回归分析筛选危险因素。构建列线图模型，模型的验证采用受试者工作特征（ROC）曲线、校准曲线及决策曲线（DCA）。$P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　临床资料比较　220 例患者中 10 例失访，失访率为 4.55%（10/220），其余 210 例患者中 38 例患者发生 VTE，VTE 发生率为 18.10%（38/210）。VTE 组年龄、血管置换占比均高于非 VTE 组（均 $P < 0.05$），淋巴细胞计数水平低于非 VTE 组（$P < 0.05$），见表 1。

2.2　两组 *SERPINC1* 基因多态性及 Hcy、D-D 水平比较　VTE 组 AA 基因型、A 等位基因频率占比及 Hcy、

表 1　两组胰腺癌患者临床资料比较

指标	VTE 组（n=38）	非 VTE 组（n=172）	χ^2（t）值	P 值
性别[例（%）]			0.005	＞0.05
男	21（55.26）	94（54.65）		
女	17（44.74）	78（45.35）		
年龄（岁）	64.6±8.5	60.3±8.1	（2.947）	＜0.05
体质量指数（kg/m²）	23.05±2.15	22.92±2.21	（0.330）	＞0.05
淋巴细胞计数（×10⁹/L）	0.94±0.28	1.38±0.35	（7.249）	＜0.05
白细胞计数（×10⁹/L）	10.85±2.85	10.48±2.94	（0.706）	＞0.05
合并基础病[例（%）]				
高血压	13（34.21）	61（35.47）	0.021	＞0.05
糖尿病	11（28.95）	49（28.49）	0.003	＞0.05
冠心病	6（15.79）	24（13.95）	0.086	＞0.05
手术时间（min）	428.75±95.72	405.21±92.15	（1.415）	＞0.05
术中出血量（mL）	67.48±13.32	64.52±10.72	（1.471）	＞0.05
血管重建方式[例（%）]			6.996	＜0.05
楔形/端端吻合	22（57.89）	135（78.49）		
血管置换	16（42.11）	37（21.51）		
住院时间（d）	16.85±5.18	16.24±5.32	（0.643）	＞0.05
分化程度[例（%）]			0.343	＞0.05
中高分化	19（50.00）	95（55.23）		
低分化	19（50.00）	77（44.77）		
T 分期[例（%）]			0.615	＞0.05
T2	12（31.58）	66（38.37）		
T3 ～ T4	26（68.42）	106（61.63）		
N 分期[例（%）]			0.525	＞0.05
N0	15（39.47）	79（45.93）		
N1 ～ N2	23（60.53）	93（54.07）		
是否接受规范抗凝药物预防[例（%）]			0.366	＞0.05
是	2（5.26）	14（8.14）		
否	36（94.74）	158（91.86）		

D-D 水平均高于非 VTE 组（均 $P < 0.05$），见表 2。

2.3　影响胰腺癌患者术后发生 VTE 的多因素 Logistic 回归分析　将是否发生 VTE 作为因变量（*Y*），将“表 1、表 2”中有统计意义的指标作为自变量（*X*）进行 Logistic 回归赋值，具体赋值如下：年龄、淋巴细胞计数、Hcy、D-D 作为连续自变量，赋实测值，血管重建方式（楔形/端端吻合=0，血管置换=1）、*SERPINC1* rs2227589 位点基因型（GG=0，GA=1，AA=2）、等位基因频率（G=0，A=1）。结果显示，高龄、血管置换、*SERPINC1* rs2227589 位点 A 等位基因、高 Hcy 水平及高 D-D 水平是影响胰腺癌术后发生 VTE 的危险因素（均 $P < 0.05$），高淋巴细胞计数是保护因素（$P < 0.05$），见表 3。

2.4　列线图模型构建及验证　基于年龄、淋巴细胞计数、血管重建方式、*SERPINC1* rs2227589 位点等位基因频率、Hcy 及 D-D 等 6 个风险变量构建列线图模型，见图 1。ROC 曲线结果显示，列线图模型预测胰腺癌患者术后发生 VTE 的 ROC 曲线下面积（*AUC*）为 0.912（95%*CI*：0.838 ～ 0.975），敏感性 94.60%，特异性 82.60%，见图 2。Bootstrap 法检测中 C 指数为 0.798（95%*CI*：0.715 ～ 0.901）。校准曲线结果显示，预测概率与实际概率均在理想曲线附近，且 Hosmer-Lemeshow 拟合优度曲线检验 χ^2=1.302，$P > 0.05$，见图 3。

3　讨论

VTE 是胰腺癌患者术后常见的严重并发症，包括深静脉血栓形成和肺栓塞，严重影响患者生活质量及预后[2]。胰腺癌本身具有较高的促凝特性，外科手术创伤及术后卧床制动，导致该类患者术后 VTE

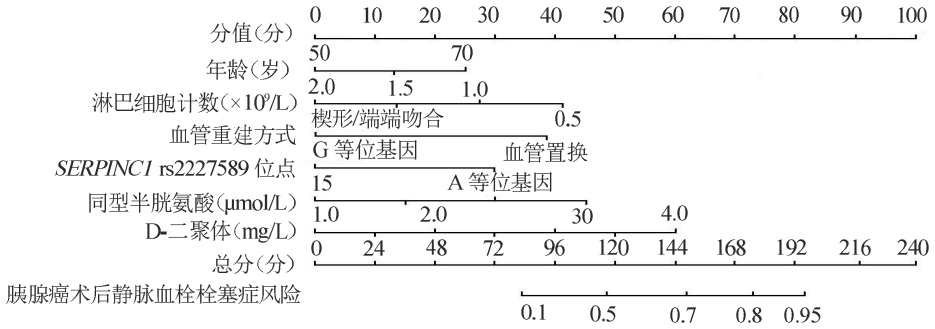


图 1　胰腺癌患者术后发生静脉血栓栓塞症风险的列线图模型

表 2　两组 *SERPINC1* 基因多态性及同型半胱氨酸、D-二聚体水平比较

指标	VTE 组（*n*=38）	非 VTE 组（*n*=172）	χ^2（*t*）值	*P* 值
SERPINC1 rs2227589 位点基因型[例（%）]			6.104	＜0.05
GG	14（36.84）	88（51.16）		
GA	15（39.47）	67（38.95）		
AA	9（23.68）	17（9.88）		
A 等位基因频率	33（43.42）	101（29.36）	5.664	＜0.05
G 等位基因频率	43（56.58）	243（70.64）		
同型半胱氨酸（μmol/L）	18.59±3.85	13.18±3.42	（8.622）	＜0.05
D-二聚体（mg/L）	2.85±1.18	1.45±0.58	（10.787）	＜0.05

注：A 等位基因频率=2AA+GA，G 等位基因频率=2GG+GA

表 3　影响胰腺癌患者术后发生 VTE 的多因素 Logistic 回归分析

因素	*β* 值	*SE* 值	Waldχ^2 值	*OR* 值	95%*CI*	*P* 值
年龄	0.429	0.190	5.098	1.536	1.056 ～ 2.015	＜0.05
淋巴细胞计数	−0.685	0.259	6.995	0.504	0.225 ～ 0.783	＜0.05
血管重建方式（以楔形/端端吻合为参照）	0.641	0.252	6.470	1.898	1.508 ～ 2.289	＜0.05
SERPINC1 rs2227589 位点基因型（以 GG 为参照）						
GA	0.462	0.298	2.404	1.587	0.328 ～ 2.846	＞0.05
AA	0.562	0.335	2.814	1.754	0.751 ～ 2.757	＞0.05
A 等位基因（以 G 等位基因为参照）	0.601	0.242	6.168	1.824	1.413 ～ 2.235	＜0.05
同型半胱氨酸	0.721	0.268	7.238	2.056	1.698 ～ 2.415	＜0.05
D-二聚体	0.842	0.274	9.443	2.321	1.788 ～ 2.854	＜0.05

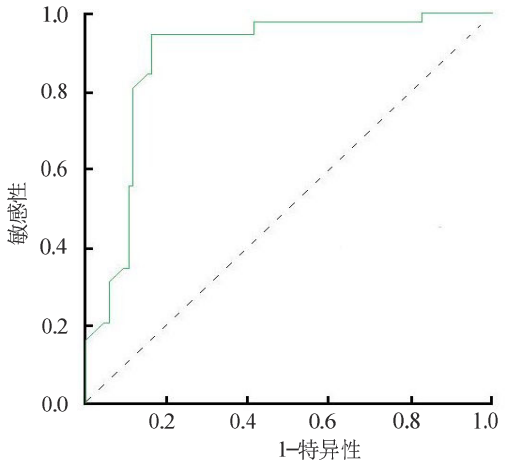


图 2　列线图模型的 ROC 曲线

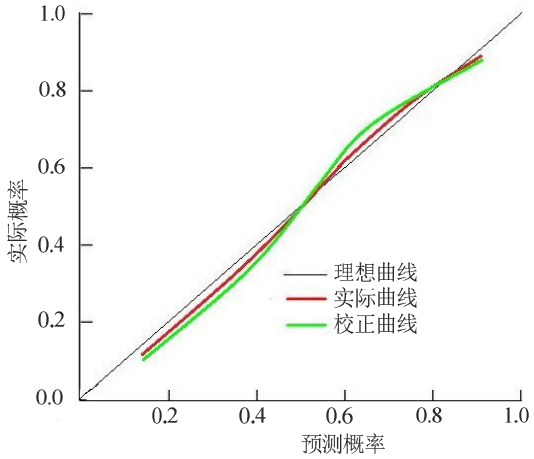


图 3　列线图模型的校正曲线

风险远高于其他腹部恶性肿瘤。本研究纳入 220 例胰腺癌手术患者，最终完成随访 210 例，失访率为 4.55%，低于临床研究可接受的 5%失访率标准，说明研究样本随访质量良好，所得结果具有较高的可靠性。随访结果显示，210 例患者中 38 例发生术后 VTE，发生率为 18.10%，这一结果与既往研究[4]报道基本一致，提示胰腺癌术后 VTE 发生率较高。本研究以胰腺癌手术患者为研究对象，结合临床特征、*SERPINC1* 基因多态性及血栓相关生化指标，构建列线图预测模型，旨在为胰腺癌患者术后 VTE 的风险评估提供可靠工具。

本研究单因素分析结果显示 VTE 组与非 VTE 组在年龄、淋巴细胞计数、Hcy、D-D 水平、血管重建方式及 *SERPINC1* rs2227589 位点基因型和等位基因频率方面存在显著差异（均 $P < 0.05$），这一结果初步揭示了炎症状态、凝血激活、遗传易感性及手术干预方式在胰腺癌术后 VTE 发生中的潜在作用。进一步多因素 Logistic 回归分析结果显示高龄、血管置换、*SERPINC1* rs2227589 位点 A 等位基因、Hcy 升高及 D-D 水平升高均为胰腺癌术后 VTE 的独立危险因素，而较高的淋巴细胞计数则具有保护效应（均 $P < 0.05$）。高龄患者血管弹性下降、血液黏稠度增加，且常合并基础疾病，导致凝血-抗凝系统失衡有关，与既往研究[10]中年龄是恶性肿瘤术后 VTE 危险因素的结论相符。淋巴细胞计数作为机体免疫功能的重要指标，其水平下降表明免疫功能低下，可能增加 VTE 发生风险，推测其机制可能与淋巴细胞对肿瘤细胞的监视清除能力减弱，导致肿瘤相关促凝物质释放增多有关，这为从免疫调控角度预防 VTE 提供了新思路[11]。

Hcy 和 D-D 作为血栓形成的敏感指标，本研究结果显示，两项指标是影响胰腺癌术后发生 VTE 的危险因素，与既往研究[12-13]结果一致。推测原因可能在于 Hcy 通过损伤血管内皮细胞、促进血小板聚集及激活凝血因子，诱发血栓形成；而 D-D 作为纤维蛋白降解产物，其水平升高直接反映体内存在凝血激活和纤溶亢进，是血栓形成的重要标志物。值得注意的是，本研究发现 *SERPINC1* rs2227589 位点多态性与胰腺癌术后 VTE 发生密切相关，VTE 组 AA 基因型及 A 等位基因频率显著高于非 VTE 组，提示该位点 A 等位基因可能是胰腺癌患者术后 VTE 发生的遗传易感因素。Yue 等[14]研究显示，变异 rs2227589 位点在中国人群中与肺栓塞的风险增加相关，在加性和显性遗传模型中 rs2227589 位点与 VTE 风险之间存在显著相关。另有研究[15]显示，*SERPINC1* 基因 rs2227589 位点变异与静脉血栓形成关系密切。*SERPINC1* 基因编码抗凝血酶III，是体内最重要的抗凝因子之一，其基因多态性可影响抗凝血酶III的表达水平和活性，进而改变个体抗凝能力。rs2227589 位点突变可能导致抗凝血酶III功能异常，使机体处于高凝状态，增加血栓形成风险，这一结果丰富了胰腺癌术后 VTE 发生的遗传机制研究[16]。此外，VTE 组血管置换比例更高，推测血管重建手术创伤更大、术中血管内皮损伤更严重，且异体血管可能引发免疫反应，进一步激活凝血系统，从而升高 VTE 发生风险[17]。

本研究基于上述独立影响因素构建列线图预测模型，ROC 曲线显示，列线图预测胰腺癌患者术后 VTE 的 *AUC* 为 0.912（95%*CI*：0.838 ～ 0.975），敏感性和特异性分别达 94.60%和 82.60%，提示该模型具有优异的区分能力，能有效鉴别胰腺癌患者术后发

生 VTE 的高危人群。Bootstrap 法内部验证结果显示，C 指数为 0.798（95%*CI*：0.715 ～ 0.901），表明模型具有良好的一致性和稳定性；校准曲线显示预测概率与实际概率基本贴合，Hosmer-Lemeshow 检验χ^2=1.302，P > 0.05，提示模型拟合度良好，预测准确性较高。与既往研究相比[18-19]，本研究将遗传因素（*SERPINC1* 基因多态性）与临床特征、生化指标相结合，构建多因素列线图模型，弥补了单一指标预测的局限性。*SERPINC1* 基因多态性的纳入，使模型不仅能反映患者术后即时的生理状态，还能体现个体先天的抗凝遗传背景，进一步提升了预测的精准性。临床应用中，医护人员可通过该模型对胰腺癌手术患者进行个体化风险评分，对高风险患者及时采取抗凝药物干预、早期下床活动、气压治疗等预防措施，对低风险患者可避免过度抗凝带来的出血风险，实现精准医疗。

本研究亦存在一定局限性：（1）研究为单中心研究，样本来源单一，可能存在选择偏倚，且样本量相对有限，尤其是 VTE 发生例数较少，可能影响模型的外部泛化能力；（2）研究仅检测了 *SERPINC1* 基因 rs2227589 一个位点的多态性，未探讨该基因其他位点及与其他抗凝基因的交互作用对 VTE 发生的影响；（3）本研究未对列线图模型进行外部验证，其在不同中心、不同人群中的适用性仍需进一步验证。未来可开展多中心、前瞻性大样本研究，扩大样本量并纳入更多基因位点及潜在危险因素，完善模型构建，同时进行长期随访和外部验证，进一步优化模型性能，提高其临床推广价值。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明　胡倚玲：实验操作，论文撰写，经费支持；汤冬梅：数据整理，统计学分析；沈伟锋：研究指导；周辉：论文修改

参　考　文　献

[1] Homolova J, Ondrus D, Ondrusova M, et al. Pancreatic cancer- epidemiology, risk factors, nutritional and infl ammatory prognostic and predictive factors[J]. Klin Onkol, 2024, 37(4): 270-276.

[2] Khalid A, Shah M, Fazal A A, et al. Standard-adherent surgery and guideline-based therapy in pancreatic cancer: A multicenter analysis [J]. Ann Surg Oncol, 2025, 32(9): 6519-6530.

[3] Ahmed K S, Issaka S M, Marcinak C T, et al. Machine learning-driven modeling to predict postdischarge venous thromboembolism after pancreatectomy for pancreas cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2025, 32(6): 4085-4093.

[4] Shibata C, Otsuka M, Ishigaki K, et al. CA19-9-positive extracellular vesicle is a risk factor for cancer-associated thrombosis in pancreatic cancer[J]. Gastro Hep Adv, 2024, 3(4): 551-561.

[5] Wang J Y, Zhang Y C, Ren K M, et al. Hyperhomocysteinemia is associated with the risk of venous thromboembolism in patients with mental illness: A case-control study[J]. Front Psychiatry, 2024, 15: 1340138.

[6] Del Ben F, Fontanini E, Azzarini G, et al. Comparison of four D-dimer assays in the context of venous thromboembolism in the emergency department[J]. Int J Lab Hematology, 2024, 46(5): 936-945.

[7] Noiri J I, Tsuji A, Ueda J, et al. Familial onset of venous thromboembolism due to inherited antithrombin deficiency with a novel gene variant (p.Arg14Gly)[J]. J Cardiol Cases, 2024, 30(5): 139-142.

[8] Hamada T, Oyama H, Nevo D, et al. Risk factors for pancreatic cancer in individuals with intraductal papillary mucinous neoplasms and no high-risk stigmata during up to 5 years of surveillance: A prospective longitudinal cohort study[J]. Gut, 2025, 74(6): 971-982.

[9] 中国抗癌协会胰腺癌专业委员会. 中国胰腺癌综合诊治指南（2020 版）[J].中华外科杂志,2021,59(2):81-100.

[10] Hu X, Zhou D, Su L, et al. Risk factors for venous thromboembolism in older patients with malignant solid tumors: A systematic review [J]. J Geriatr Oncol, 2026, 17(2): 102894.

[11] Qian A, Zandi A, Bucciol R, et al. The role of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as venous thromboembolism predictors in breast cancer patients pre- and post-therapy[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2025, 36(2): 62-67.

[12] 陶燕,郑喜胜,左方田.血栓弹力图联合血清 Hcy 对肺癌根治术后静脉血栓栓塞症发生的预测价值[J].实用癌症杂志,2025,40(6):1038-1041,1044.

[13] 王明,崔松平,汪京,等.胰腺癌患者术后静脉血栓栓塞症的发生率及其危险因素分析[J].中国中西医结合外科杂志,2022,28(5):639-644.

[14] Yue Y J, Sun Q, Xiao L, et al. Association of *SERPINC1* gene polymorphism (rs2227589) with pulmonary embolism risk in a Chinese population[J]. Front Genet, 2019, 10: 844.

[15] Austin H, De Staercke C, Lally C, et al. New gene variants associated with venous thrombosis: A replication study in White and Black Americans[J]. J Thromb Haemost, 2011, 9(3): 489-495.

[16] Liao F, Zeng J L, Pan J G, et al. Patients with *SERPINC1* rs2227589 polymorphism found to have multiple cerebral venous sinus thromboses despite a normal antithrombin level: A case report[J]. World J Clin Cases, 2022, 10(2): 618-624.

[17] Ye X W, Wang Z Y, Shao Y X, et al. Monocyte to high-density lipoprotein ratio based prognostic nomogram for patients following allogeneic vascular replacement pancreaticoduodenectomy[J]. Front Genet, 2024, 15: 1465318.

[18] Frere C, Gourgou S, Winter A, et al. Risk assessment models for predicting venous thromboembolism in patients with pancreatic cancer [J]. Cancers, 2025, 17(4): 597.

[19] Vladic N, Englisch C, Berger J M, et al. Validation of risk assessment models for venous thromboembolism in patients with cancer receiving systemic therapies[J]. Blood Adv, 2025, 9(13): 3340-3349.

收稿日期：2026-03-04

（本文编辑：吴迪汉）