

胸苷激酶 1 是恶性肿瘤预后判断的动态标志

邹雄

作者单位:250012 济南市,山东大学齐鲁医院检验科

doi:10.3969/j.issn.1674-7151.2013.02.001

据 2011 年官方统计,在我国城市人口中,恶性肿瘤所致患者的病死率为 172 人/10 万,占全部病死率的 27.8%,为死因的第一位。在县乡级,肿瘤所致患者的病死率为 23.6%,也是第一位的。因此,肿瘤诊治的研究是我国医务人员面临的重大课题。

在肿瘤诊治中,人们曾对早期诊断寄予很大希望,国家和学术界制订了一系列基本对策,如重在一级预防、早期发现、早期诊断、早期治疗等。至今已涌现近 200 种用于肿瘤诊断的标志物,然而癌症患者的病死率一直居高不下。

在临床上,人们更关注肿瘤患者的预后评估,如肿瘤的恶性程度、有无转移、是否复发。这不仅决定了患者的生与死,而且是制定个体治疗方案的重要依据。2007 年,世界肿瘤学会第 35 届年会主题是胸苷激酶 (thymidine kinase, TK) 的检测和临床应用。大会主席 Topolcan 认为这一标志物是用于血液系统肿瘤和实体瘤的监测、长期随访,以及辅助和评估化疗是否有效的指标,建议在临床上常规应用^[1]。至今,该肿瘤标志物已成为学术界研究的热点问题。

1 TK 的临床基础研究

早在 20 世纪 50 年代,得知胸腺嘧啶是 DNA 的重要组成部分。60 年代提纯和确定了 TK 是一种磷酸转移酶(激酶),全称为三磷酸腺苷-胸苷 5'-磷酸转移酶。TK 是嘧啶代谢循环中的关键酶之一,其能够催化脱氧胸苷(deoxythymidine, dTdr)转变为脱氧胸苷酸(deoxythymidylic monophosphate, dTMP)。DNA 合成之前,dTdr 摄入细胞并转化为 dTMP 必须有磷酸化激酶催化。1958-1960 年有研究确认了该磷酸化反应过程由 TK 催化。细胞内 DNA 合成有两条途径:从头合成和补救途径。TK 为非体内必需酶,是通过一步补救途径完成的^[2]。

TK 单体相对分子质量为 25.4×10^3 ,有 234 个氨基酸,由四聚体组成,与细胞增殖密切相关。TK 以两种同工酶的形式出现,其中一种存在于细胞质中,与细胞的分裂相关,而另外一种则存在于线粒体中,其表达与细胞周期无关。因此,将前者称为细胞质胸苷激酶,后者为线粒体胸苷激酶,分别简称为 TK1 和 TK2。人类细胞 TK1 基因定位在 17q23.2-q25.3,在

恶性肿瘤细胞增殖期活性增高,在细胞周期静止期保持低水平,非增殖组织中细胞 TK1 含量极微,甚至没有。TK2 基因定位在染色体 16q22-q23.1,与细胞增殖无关。

癌症最基本的特征是由癌基因突变所致的细胞异常增殖,生长失控。肿瘤的恶性行为和特殊的代谢密切相关,当肿瘤细胞快速增殖时,异常的嘧啶合成以补救途径为主,TK1 是该途径的关键酶。

TK1 是一种特殊的细胞周期 S 期依赖酶,TK1 水平和 S 期 DNA 合成速度密切相关。早期实验发现同位素标记的胸苷和体外肿瘤细胞共培养时,胸苷参与到肿瘤细胞 DNA 合成期(S 期)。预后差的肿瘤 S 期细胞增多,高恶性度的细胞 S 期增殖指数达 46.9%。研究人员^[3,4]发现,乳腺癌患者 TK1 活性比正常人高 14 倍。在肿瘤细胞中,TK1 的表达与 S 期的细胞增殖密切相关,但非增殖细胞中的 TK1 含量极低。正常人血清 TK1 含量极低的主要原因是:正常的细胞分裂是按照细胞凋亡调控规律进行,细胞内 TK1 在细胞分裂之前已经被降解,肿瘤细胞增殖不受细胞凋亡调控,TK1 水平升高,并被释放至体液。但 TK1 在病毒感染、细菌感和自身免疫疾病患者中也偶见轻度升高。

TK1 的发现源于肿瘤细胞恶化时增殖活跃。为了有效评估预后,需选择和增殖有关的敏感指标,以便能长期反复监测患者病情发展。根据这一思路,法国 Spyratos 等^[5]通过研究 185 例乳腺癌患者,探讨当前常用的病理增殖指标的优劣。①分裂指数:简便、价廉,可用于石蜡切片,但遇到凋亡细胞或成团细胞则容易混淆,和增殖率呈非线性关系^[1]。②可用流式细胞仪测定一些在 S 期异常的指标^[2,6-8],其中,TK1 可用于检测缓慢增长的肿瘤,重复性好;其他如流式细胞仪测定细胞 S 期 DNA,临床也常应用,然而只能用新鲜标本^[9-11]。③Ki-67/MIB-1 组化抗体^[12-14],其不是 S 期特殊标志。④PCNA 组化指标判断能力较差;⑤细胞周期蛋白不能广泛常规应用^[15-18];⑥ PET-CT 是特殊昂贵的 X 线仪,如加入标记的 TK1 抗体用于全身扫描,可提高诊断肿瘤是否恶化的效率,这和 Beresford 等^[19]意见相一致。

肿瘤基础研究表明,促使肿瘤生长的因素中最受学术界

关注的有细胞增殖和肿瘤血管生长,并认为两者都由胸苷转化而成。为了证实上述观点,Brockenbrough 等^[20]用免疫组化法比较了 110 例小细胞肺癌 (small-cell carcinoma, SCLC)患者,结果发现癌症患者血清中 TK1 起了中心作用,当其升高时,肿瘤周围正常肺组织的血管供血也增加了三倍,促进了肿瘤的恶化。

2 TK1 的检测方法研究

在寻找预后判断指标中,学术界形成了共识:TK1 是恶性肿瘤判断预后的关键血清学指标,之后也逐渐建立了 TK1 的血清学检测方法。

早期通过放射性同位素标记 ³H-脱氧胸苷的方法检测血清中总 TK 活性来表示血清 TK1 的活性,但此方法的灵敏度不高,伴放射性污染,不适用于临床血清 TK1 的检测。

1984 年,发展了胸苷类似物,^[125I]-5-碘-2'-脱氧尿苷作为底物,这种高灵敏度检测血清 TK1 的放射性同位素方法现已有(TK-REA-kit-^[125I])试剂盒出售。其灵敏度虽高,但伴放射性污染,在临床上已很少应用。

目前,临床应用的检测血清非同位素 TK1 有三种方法:①DiviTum,由瑞典 Biovica 公司提供的高敏试剂 ELISA 药盒。②由意大利 DiaSorin 公司提供的可在 Liaison 全自动分析仪用的血清 TK1 活性检测免疫化学药盒。经过比较,两种方法的临床价值相近,灵敏度高,但检测方法比较繁琐。③瑞典和中国联合制备了 TK1-IgY 抗体,建立一种灵敏度和特异性高的血清学检测方法即点印迹/免疫增强发光检测系统,该方法灵敏度高,适用于所有的肿瘤疾病,检测方法比较简便,用于血清学及免疫组织化学。现正在开发免疫夹心 ELISA 法,作为 TK1 的检测方法,用于临床实践^[21]。

3 TK1 的临床应用研究

3.1 血液系统肿瘤 血液系统肿瘤主要特征是细胞增殖^[4],TK1 在此领域得到了广泛应用,当特异性为 95%时,骨髓增生异常综合征敏感性为 72%,其他按敏感性排序依次为白血病、霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤和非霍奇金淋巴瘤。2009 年 Stilgenbauer 等^[22]研究 109 例慢性白血病患者中 TK1 与预后的关系,结果表明 TK1 浓度和患者存活时间呈反比,TK1 浓度越高,患者存活期越短。

Pan 等^[23]探讨了 TK1 在非霍奇金淋巴瘤中的应用。37 例患者,分别为 II 期(13 例)TK1 浓度(10.4±5.0) pM, III 期(19 例)TK1 浓度(21.0±6.6) pM, IV 期(5 例)TK1 浓度(31.0±5.1) pM,78 例健康对照组 TK1 浓度(0.7±0.5) pM。患者在化疗后被分为全部缓解组(26 例)TK1 浓度(1.3±0.5) pM,部分缓解组(4 例)TK1 浓度(5.2±5.4) pM,生存期<28 个月;未缓解组(7 例)TK1 浓度(12.9±4.1) pM,生存期<8 个月。上述结果表明 TK1 水平与霍奇金淋巴瘤分期及预后相关。

为了证实 TK1 在判断血液肿瘤预后中的有效性,Kono-

plev 等^[24]检测了 117 例慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)患者,CLL 是西方老年人易患疾病,美国每年发病率 1.5 万例,死亡 4000 例。CLL 患者的预后差别很大,有的患者患病后仅生存几月,有的仅对生命稍有影响。预后指标在 CLL 临床中有特殊的预测价值。研究结果表明,无论是治疗组还是未经治疗组,TK1 升高都是评估 CLL 恶化复发的最有价值的指标,优于其他预后评估指标,Kono-plev 认为 TK1 的出现对评估 CLL 预后具有里程碑的意义。

Hallek、曾智杰等^[25,26]研究发现,CLL 患者预后和生存期与 TK1 水平高度相关,TK1>7.1 IU/L 患者,生存期平均 8 个月,TK1<7.1 IU/L 患者,生存期平均 49 个月。

3.2 乳腺癌的大样本研究 Broet 等^[27]联合 6 个研究所作了一个详细的 1692 例术前乳腺癌患者组织中 TK1 活性的研究,平均随访 82 个月,其中 857 例是无淋巴结转移患者,所有患者均接受了化疗。研究者把患者分为疾病存活期(disease specific survival, DSS),局部复发间歇期(local recurrence-free interval, LRI)和远处转移间歇期(distant-relapse-free interval, DRI)。研究结果表明,TK1 水平高者,有 1/4 患者 5 年生存率明显降低。所有患者随访后发现 60 个月存活率 85.5%,120 个月存活率 71.1%。多因素分析结果显示,TK1 水平和 DSS($P < 10^{-5}$)、LRI($P < 10^{-3}$)、DRI 恶化($P < 10^{-5}$)相关。资料分析:TK1 水平和病情是否恶化显著相关,TK1 水平高者,5 年存活率显著较低。通过研究,作者认为:TK1 水平升高可看作无淋巴结转移乳腺癌患者重要的危险因子。该研究还发现,局部复发明显和 TK1 及年龄<40 岁有关,而远处的复发和 TK1 及年龄<40 岁以及肿瘤大小(<20 mm)有关。且进一步研究显示,化疗对高 TK1 的无淋巴结转移患者有效,至于有淋巴结转移患者 TK1 和化疗关系尚无结论。

肿瘤细胞增殖是一种常用于评估乳腺癌进展的指标,为了评估 TK1 指标在治疗效果和判断预后中的作用,Nisman 等^[28]对 224 例女性患者作了 COX 风险评估,其中未转移乳腺癌患者 160 例,对照组 64 例为良性乳腺病患者。所有患者均在术前采血,且未接受化疗。术后至少随访三年。研究结果显示,TK1 高者(>8 U/L 或>80 DU/L)都比 TK1 低的(<8 U/L 或<80 DU/L)患者复发更早,存活期更短,且两者差异有统计学意义($P < 0.05$)。用多变量分析法,这一差异和肿瘤分级、有无雌二醇受体、有无孕酮受体的预后判断价值相一致。

国内陆健等^[29]结合乳腺强化 CT 的结果讨论了 55 例患者血清 TK1 的诊断价值,术前乳腺癌患者血清 TK1 (2.63±1.22) pM,乳腺良性病变患者血清 TK1(0.79±0.60) pM。血清 TK1 在乳腺良、恶性病变间差异有统计学意义($P = 0.0411$)。CT 检查诊断乳腺癌准确率 92.10%,血清 TK1 诊断准确率 71.05%,两者结合诊断准确率 97.37%。该研究表明乳腺良性病变患者血清 TK1 水平在正常范围,而乳腺癌患者血清 TK1

水平异常升高,且与肿块大小、恶化程度、淋巴结转移情况成正相关。CT 与血清 TK1 检查相结合,能准确的反应乳腺病变的性质,且对乳腺癌的预后有一定提示作用。2009 年, Guan 等^[30]公布了乳腺良性病变、癌前病变、原位导管癌和导管浸润癌 II~III 级的变化进程中 TK1 与 Ki-67 的表达,发现从良性病变到导管浸润癌 II~III 级的变化进程中,TK1 和 Ki-67 的浓度有显著意义的逐渐升高;特别指出,乳腺良性和癌前病变组织来源于体检发现有肿块的患者,活检鉴定为乳腺良性和癌前病变。采用 TK1 组织化学方法检测,如发现患者 TK1 表达有显著意义的升高,提示需要及时微创手术。

Her-2 阳性、雌激素受体阴性、孕酮受体阴性都是公认的乳腺癌预后差的因素,特别需要指出的是上述因子只能通过病理检验才能确定,而 TK1 是由血清测得,更方便、价格低廉,可以动态监测,更适宜临床应用。

3.3 肺癌的研究 肺癌是常见的癌症,世界上有 1000 万肺癌患者,每年新增 120 万。肺癌根据细胞类型分为非小细胞肺癌(non-small-cell carcinoma, NSCLC)(占有所有肺癌的 75%~80%) 和 SCLC。肺癌是凶险的疾病,每年死于肺癌患者达 110 万,70%的 NSCLC 患者预后很差,即使 I 期,5 年生存率也只有 60%~70%,在 IIIB 期和 IV 期,只有 5%活过 5 年。

2010 年德国的 Holdenrieder 等^[31]全面描述了 TK1 在肺癌治疗监测和预后判断中的作用。该研究收集了 181 例确诊的肺癌患者,其中 53 例 SCLC,128 例 NSCLC;40 例良性肺部疾病患者;44 例无肺部疾病的良性患者;29 例健康对照者。和 TK1 同时测定了 CEA、CYFRA21-1、NSE、前胃泌素肽(progastrin peptide, ProGRP),良性肺部疾病患者和癌症患者 TK1 差异无统计学意义。对于 NSCLC 较好的诊断指标是:CYFRA21-1 (AUC 88.2%),NSE (AUC 86.4%) 和 CEA (AUC 82.9%);对于 SCLC 相对良性疾病较好指标为:NSE (AUC 93.9%) 和 ProGRP (AUC 85.4%),而 TK1 (AUC 46.6%) 诊断价值不大。但 TK1 在预后判断中的价值较大,在随访中发现:当 TK1 ≥ 20 U/L 时,患者存活时间为 3.1 个月,当患者 TK1 < 20 U/L 时,患者存活时间可达 9 个月。

3.4 其他肿瘤 Luo 等^[32]研究了 26 例肾癌患者血清 TK1 活性和浓度,指出肾癌是一种 TK1 增殖度很低的肿瘤。如采用高灵敏度的血清 TK1 活性检测方法,仍可以发现 TK1 活性与肿瘤分期相关。瑞典的 Nisman 等^[33]研究了 TK1 在肾癌复发中的作用。116 例行手术切除的肾癌患者和对照组相比,肾癌患者 TK1 普遍较高。存活 5 年的患者 90% TK1 在正常水平,复发患者 TK1 > 170 DU/L。

2010 年德国的 Gakis 利用 TK1 抗体-XPA-210 抗体,即一个 TK 的关键肽制备的特别抗体(来源于中国华瑞同康有限公司)判断肾癌发病和转移癌的增殖状态,用于前泌尿系统肿瘤如前列腺癌和膀胱癌的血清和病理检查。作者认为病

理上 TK1 染色可以鉴别疾病有无转移,其增殖率甚至比肿瘤大小对预后判断更重要。

Xu 等^[34]探讨血清 TK1 检测是否适用于常规临床应用,随选常规临床标本,检测了包括 11 种恶性肿瘤患者(224 例)、癌前期病变患者(10 例)、非肿瘤增殖性疾病患者(系统性红斑狼疮 53 例)、良性肿瘤患者(20 例)和健康志愿者(761 例)的血清 TK1 水平。结果表明,癌前期病变组及恶性肿瘤组的血清 TK1 水平显著高于良性肿瘤、非肿瘤增殖性疾病及健康对照组,差异均有统计学意义(P 均 < 0.01)。中长期治疗后的患者(手术、化疗、放疗),血清 TK1 逐渐降到正常水平,而复发患者血清 TK1 水平有异常的高表达。作者认为 TK1 适用于早期肿瘤的预测和肿瘤常规临床治疗的效果评估,对健康体检筛查有较好的应用。

Li 等^[35]采用常规临床来源标本,食管癌患者(101 例)和 NSCLC 患者(157 例),发现血清 TK1 水平与食管癌患者肿瘤大小 T 值和临床分期相关。NSCLC 患者血清 TK1 水平与肿瘤分级、肿瘤大小 T 值、临床分期相关。

然而,需提出的是,TK1 并非实体瘤很好的诊断工具,敏感性常低于相应的肿瘤标志物,特别是 NSCLC 和直肠癌。但当患者病情恶化时,TK1 的敏感性大大增加。

4 小结

国内外学术界近十余年来,针对 TK1 作为肿瘤预后标志物方面作了大量的研究工作,小结如下。

①肿瘤的恶性行为和 DNA 加速合成密切相关,以满足其异常快速增殖的需要。TK1 反映了肿瘤增殖时 S 期嘧啶补救途径合成的关键酶的活性,是有特殊价值的 S 期增殖标志物,能用于监测和随访肿瘤患者,当肿瘤恶化时细胞快速增殖,该酶显著升高。

②TK1 升高和肿瘤恶化的关系得到了细胞试验、动物实验和大量临床资料的验证:国内外论文都表明一致的规律:不管什么肿瘤,当血清 TK1 处于正常状态,意味肿瘤处于稳定期或缓解期,TK1 浓度或活性升高,意味肿瘤复发,预后较差,生存期明显短于 TK1 活性或浓度低者,且差异有统计学意义。这一结论已为肿瘤学术界所公认,认为有里程碑价值。35 届世界肿瘤大会经专家讨论,建议在肿瘤诊治中,将 TK1 作为常规检测项目,定期监测。

③为了进一步探讨 TK1 在判断肿瘤预后中的价值,不少研究都做了 COX 比例风险回归模型分析。本文中引用了多种肿瘤的 COX 报告结果,这些报告除了 TK1 外,比较了大量公认的影响肿瘤预后的因素,统计结果表明 TK1 属于风险率最高的风险率因子。

④TK1 是一个独立的动态的预后标志物。该标志物和肿瘤类型无关,只反映肿瘤细胞增殖速度和恶化程度。临床经验表明,TK1 主要用于预后评估,令学术界倍感兴趣的是该

标志物是动态的,其敏感性取决病情,恶化程度越高,敏感性越高。TK1 在恶化症状出现 3 个月、6 个月甚至 9 个月前,即出现异常,可提醒临床及时采取措施。临床试验表明,当特异性为 95% 时,肿瘤恶性度高时,敏感性 > 70% 可靠性较大。

⑤TK1 也是制订临床抗肿瘤治疗方案的有效依据。世界肿瘤大会和随后出现的大量临床研究结果都表明:肿瘤术后若 TK1 不高,可不必使用有强毒副作用的化疗药物。抗癌治疗时若 TK1 逐渐降低,说明治疗有效,TK1 不降甚至升高,意味治疗无效。

综上所述,TK1 对肿瘤患者的治疗效果监控和预后评估有重要的参考价值,学术界正逐渐认识,广泛应用 TK1,提高临床肿瘤的诊治效率,造福肿瘤患者。

5 参考文献

- 1 Topolcan O, Holubec L Jr. The role of thymidine kinase in cancer diseases. *Expert Opin Med Diagn*, 2008, 2: 129-141.
- 2 Clayton F. Pathologic correlates of survival in 378 lymphnode-negative infiltrating ductal breast carcinomas mitotic count is the best single predictor. *Cancer*, 1991, 68: 1309-1317.
- 3 Okazaki R, Kornberg A. Deoxythymidine kinase of *Escherichia coli* II kinetics and feedback control. *J Biol Chem*, 1964, 239: 275-284.
- 4 Sherley JL, Kelly TJ. Regulation of human thymidine kinase during the cell cycle. *J Biol Chem*, 1988, 263: 8350-8358.
- 5 Spyrtos F, Ferrero-Pois M, Trassard M, et al. Correlation between MIB-1 and other proliferation markers: clinical implications of the MIB-1 cutoff value. *Cancer*, 2002, 94: 2151-2159.
- 6 Thor AD, Liu S, Moore DH 2nd, et al. Comparison of mitotic index, in vitro bromodeoxyuridine labeling, and MIB-1 assays to quantitate proliferation in breast cancer. *J Clin Oncol*, 1999, 17: 470-477.
- 7 Jansen RL, Hupperets PS, Arends JW, et al. MIB-1 labelling index is an independent prognostic marker in primary breast cancer. *Br J Cancer*, 1998, 78: 460-465.
- 8 Connor AJM, Pinde SE, Elston CW, et al. Intratumoural heterogeneity of proliferation in invasive breast carcinoma evaluated with MIB1 antibody. *Breast*, 1997, 6: 171-176.
- 9 MacGrogan G, Jollet I, Huet S, et al. Comparison of quantitative and semiquantitative methods of assessing MIB-1 with the S-phase fraction in breast carcinoma. *Mod Pathol*, 1997, 10: 769-776.
- 10 Rudolph P, Alm P, Heidebrecht HJ, et al. Immunologic proliferation marker Ki-S2 as prognostic indicator for lymphnode-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1999, 91: 271-278.
- 11 Ellis PA, Makris A, Burton SA, et al. Comparison of MIB-1 proliferation index with S-phase fraction in human breast carcinomas. *Br J Cancer*, 1996, 73: 640-643.
- 12 Weidner N, Moore DH 2nd, Vartanian R. Correlation of Ki-67 antigen expression with mitotic figure index and tumor grade in breast carcinomas using the novel "paraffin"-reactive MIB1 antibody. *Hum Pathol*, 1994, 25: 337-342.
- 13 Dettmar P, Harbeck N, Thomssen C, et al. Prognostic impact of olif-eration-associated factors MIB1 (Ki-67) and S-phase in node-negative breast cancer. *Br J Cancer*, 1997, 75: 1525-1533.
- 14 Keshgegian AA, Cnaan A. Proliferation markers in breast carcinoma. Mitotic figure count, S-phase fraction, proliferating cell nuclear antigen, Ki-67 and MIB-1. *Am J Clin Pathol*, 1995, 104: 42-49.
- 15 Spyrtos F, Briffod M, Tubiana-Hulin M, et al. Sequential cytopunctures during preoperative chemotherapy for primary breast carcinoma. II. DNA flow cytometry changes during chemotherapy, tumor regression, and short-term follow-up. *Cancer*, 1992, 69: 470-475.
- 16 Poikonen P, Sjoström J, Amini RM, et al. Blomqvist C: Cyclin A as a marker for prognosis and chemotherapy response in advanced breast cancer. *Br J Cancer*, 2005, 93: 515-519.
- 17 Nielsen NH, Arnerlov C, Cajander S, et al. Cyclin E expression and proliferation in breast cancer. *Anal Cell Pathol*, 1998, 17: 177-188.
- 18 Kim HK, Park IA, Heo DS, et al. Cyclin E overexpression as an independent risk factor of visceral relapse in breast cancer. *Eur J Surg Oncol*, 2001, 27: 464-471.
- 19 Beresford MJ, Wilson GD, Makris A. Measuring proliferation in breast cancer: practicalities and applications. *Breast Cancer Res*, 2006, 8: 216.
- 20 Brockenbrough JS, Morihara JK, Hawes SE, et al. Thymidine kinase 1 and thymidine phosphorylase expression in non-small-cell lung carcinoma in relation to angiogenesis and proliferation. *J Histochem Cytochem*, 2009, 57: 1087-1097.
- 21 Ohrvik A, Lindh M, Einarsson R, et al. Sensitive nonradiometric method for determining thymidine kinase 1 activity. *Clin Chem*, 2004, 50: 1597-1606.
- 22 Stilgenbauer S, Zenz T, Winkler D, et al. Subcutaneous alemtuzumab in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: clinical results and prognostic marker analyses from the CLL2H study of the german chronic lymphocytic leukemia study group. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 3994-4001.
- 23 Pan ZL, Ji XY, Shi YM, et al. Serum thymidine kinase 1 concentration as a prognostic factor of chemotherapy-treated non-Hodgkin's lymphoma patients. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2010, 136: 1193-1199.
- 24 Konoplev SN, Fritsche HA, O'Brien S, et al. High Serum Thymidine Kinase 1 Level Predicts Poorer Survival in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *Am J Clin Pathol*, 2010, 134: 472-477.
- 25 Hallek M, Langenmayer I, Nerl C, et al. Elevated serum thymidine kinase levels identify a subgroup at high risk of disease progression in

- early, nonsmoldering chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 1999, 93: 1732-1737.
- 26 曾智杰, 欧阳文婷, 孙艳虹, 等. 胸苷激酶 1 在白血病患者化疗过程中的临床意义探讨. *分子诊断与治疗杂志*, 2009, 1: 28-30.
- 27 Broet P, Romain S, Daver A, et al. Thymidine kinase as a proliferative marker: clinical relevance in 1692 primary breast cancer patients. *J Clin Oncol*, 2001, 19: 2778-2787.
- 28 Nisman B, Allweis T, Kadouri L, et al. Comparison of diagnostic and prognostic performance of two assays measuring thymidine kinase 1 activity in serum of breast cancer patients. *Clin Chem Lab Med*, 2013, 51: 439-447.
- 29 陆健, 陈克敏, 王忠敏, 等. 乳腺病变 CT 与血清 TK1 的相关性研究. *中国 CT 和 MRI 杂志*, 2009, 7: 22-24.
- 30 Guan H, Sun Y, Zan Q, et al. Thymidine kinase 1 expression in atypical ductal hyperplasia significantly differs from usual ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ: A useful tool in tumor therapy management. *Mol Med Rep*, 2009, 2: 923-929.
- 31 Holdenrieder S, Von Pawel J, Duell T, et al. Clinical relevance of thymidine kinase for the diagnosis, therapy monitoring and prognosis of Non-operable lung cancer. *Anticancer Res*, 2010, 30: 1855-1862.
- 32 Luo P, Wang N, He E, et al. The proliferation marker thymidine kinase 1 level is high in normal kidney tubule cells compared to other normal and malignant renal cells. *Pathol Oncol Res*, 2010, 16: 277-283.
- 33 Nisman B, Allweis T, Kaduri L, et al. Serum thymidine kinase 1 activity in breast cancer. *Cancer Biomarkers*, 2010, 7: 65-72.
- 34 Xu Y, Shi QL, Ma HH, et al. High thymidine kinase 1 (TK1) expression is a predictor of poor survival in patients with pT1 of lung adenocarcinoma. *Tumour Biol*, 2012, 33: 475-483.
- 35 Li Z, Wang Y, He J, et al. Serological thymidine kinase 1 is a prognostic factor in oesophageal, cardiac and lung carcinomas. *Eur J Cancer Prev*, 2010, 19: 313-318.

(收稿日期: 2013-03-27)

(本文编辑: 杨军)



第七届检验医学新进展热点会议

“检验医学新进展热点会”已连续成功举办六届, 参会代表共计近 2000 人。为了继续拓宽广大检验从业人员的知识领域, 了解和掌握疑难病症的诊断方法与操作规范, 提高工作水平, 并对检验科工作的新理念、新技术有更全面的认识和了解。

中华医学会定于 2013 年 07 月于南京举办“第七届检验医学新进展热点会议(2013 南京)”。期间将安排参观江苏省人民医院检验医学部。

本活动授 I 类继续教育学分。

1 会议专家

童明庆、丛玉隆、潘世扬、赵建华、王惠民、马建锋、潘伯申、汪俊军、张葵、李晓军、赵旺胜、梅亚宁、顾国浩、仲人前等专家进行专题讲座。

2 会议内容

1、肿瘤的分子标记及其临床应用; 2、分子生物学技术进步与 PCR 实验室的规范化建设; 3、定量检验的方法学评价;

4、生化检测仪器的性能评价; 5、定性检验的方法学评价; 6、心肌标志物的研究进展; 7、糖尿病的试验诊断进展; 8、血脂检验的进展; 9、自身免疫性疾病的试验诊断进展; 10、细菌耐药与抗生素的临床应用; 11、如何做好细菌药物敏感性试验和耐药监测(网); 12、真菌感染的试验诊断; 13、检验科的信息化管理; 14、免疫学检验技术进展; 15、考察江苏省人民医院检验医学部。

3 会议时间及地点

报到日期: 2013-07-19

会议时间: 2013-07-20 至 2013-07-24

会议地点: 江苏南京

4 联系方式

联系人: 徐老师

电话及短信报名: 13001236413

E-mail: jijiaobaoming@163.com