

胸苷激酶 1 对恶性肿瘤的早期诊断价值

邢晓光

基金项目:滨海新区卫生局科技扶持项目(2012BWKY015)

作者单位:300456 天津市,天津市港口医院检验科

【摘要】 目的 探讨胸苷激酶 1(thymidine kinase 1, TK1)在恶性肿瘤早期诊断中的价值。方法 选择健康体检组 465 例、对照组 43 例、良性增生组 39 例、恶性肿瘤组 37 例、癌前病变组 34 例作为受试对象,采用点印迹免疫酶化学发光法检测 TK1 水平,采用微粒子发光法检测传统肿瘤标志物 CEA、AFP、CA199、CA153、CA125 水平,并进行统计学分析。结果 各组间血清 TK1、CEA、AFP、CA199、CA153、CA125 检测水平差异均有统计学意义(P 均 <0.01)。对照组与恶性肿瘤组比较,各指标检测水平差异均有统计学意义(P 均 <0.01),与良性增生组比较,各指标检测水平差异均无统计学意义(P 均 >0.05),与癌前病变组比较,除 TK1($P<0.01$)外,其余各指标检测水平差异均无统计学意义(P 均 >0.05);恶性肿瘤组分别与良性增生组及癌前病变组比较,各指标检测水平差异均有统计学意义(P 均 <0.01),良性增生组与癌前病变组比较,除 TK1($P<0.01$)外,其余各指标检测水平差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。受试者工作特征曲线分析,TK1 对于恶性肿瘤的诊断敏感度为 93.1%,特异性为 73.3%,曲线下面积为 0.90;465 例健康体检者中早期发现恶性肿瘤 2 例,均尚无临床症状及影像学改变。结论 血清 TK1 检测对于恶性肿瘤的早期诊断具有重要诊断价值。

【关键词】 点印迹免疫酶化学发光法;胸苷激酶 1;肿瘤标志物;恶性肿瘤

doi:10.3969/j.issn.1674-7151.2013.02.007

Assess the earlier diagnostic value of thymidine kinase 1 on malignant tumors

XING Xiao-guang. Department of Clinical Laboratory, Tianjin Port Hospital, Tianjin 300456, China

【Abstract】 Objective To assess the earlier diagnostic value of thymidine kinase 1 (TK1) on malignant tumors. **Methods** 465 cases healthy check-up, 43 cases control, 39 cases benign hyperplasia, 37 cases malignant tumors and 34 cases precancerous lesions were collected. The levels of TK1 were detected by enhanced chemoluminescence dot blot assay, and the levels of serum tumor markers (CEA, AFP, CA199, CA153, CA125) were detected by particles chemiluminescence method and the results were analyzed statistically. **Results** There were statistical significance in the differences of TK1, CEA, AFP, CA199, CA153, CA125 levels among all the groups (P all <0.01). The levels of all markers in malignant tumors group were all higher than in control group, and the differences all had statistical significance (P all <0.01). There was no statistical significance in the differences of all markers between benign hyperplasia group and control group (P all >0.05); Contrast to control group, the levels of tumor markers in precancerous lesions group shown no statistical difference (P all >0.05) except TK1 ($P<0.01$). The levels of all markers in malignant tumors group were all higher than in benign hyperplasia group and precancerous lesions group, and the differences all had statistical significance (P all <0.01). Contrast to benign hyperplasia group, the levels of all markers in precancerous lesions group shown no statistical difference (P all >0.05) except TK1 ($P<0.01$). Diagnostic sensitivity and specificity of TK1 to malignant tumors were 93.1% and 73.3% by receiver operating characteristic curve and the area under curve was 0.90. Two cases of malignant tumors were found among 465 cases healthy check-up, without clinical symptoms and imaging radiculopathy. **Conclusion** Serum TK1 has significant early diagnostic value on malignant tumors.

【Key words】 Enhanced chemoluminescence dot blot assay; Thymidine kinase 1; Tumor marker; Malignant tumor

恶性肿瘤是当今威胁人类健康最主要的疾病之一。目前诊断肿瘤,主要靠影像学和细胞病理学技术,并在患者具有明显占位性病变和临床症状后才

得以确诊。由于这种占位性病变已非癌变最早期,错过了癌症的最佳治疗时期,因此,对癌症具有早期诊断作用的血清肿瘤标志物更具临床价值。最新研究

发现了一种新的细胞增殖标志物—血清胸腺嘧啶脱氧核苷激酶 1, 简称胸苷激酶 1 (thymidine kinase 1, TK1), TK1 在全身脏器肿瘤的发生、发展及其预后中起重要作用。本文研究通过对受检者 TK1 水平的检测, 探讨 TK1 对恶性肿瘤的早期诊断意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2012 年 6 月至 2013 年 3 月于我院就诊的患者, 包括恶性肿瘤患者 37 例, 男 16 例, 女 21 例, 年龄 42~76 岁, 平均年龄 (58.30±6.55) 岁。其中胃癌 9 例, 肝癌 6 例, 结直肠癌 6 例, 乳腺癌 8 例, 胰腺癌 3 例, 肺癌 5 例, 均经病理组织学检查确诊; 癌前病变组 (包括乳腺非典型性增生、慢性迁延性乙肝、丙肝、宫颈病变伴人乳头瘤病毒阳性、萎缩性胃炎伴大肠化生) 34 例, 男 16 例, 女 18 例, 年龄 41~72 岁, 平均年龄 (54.33±3.98) 岁; 各种有良性增生疾病的患者 (乳腺良性增生、肌瘤、良性囊肿等) 39 例, 男 12 例, 女 27 例, 年龄 37~73 岁, 平均年龄 (53.60±4.13) 岁。对照组 43 例, 男 19 例, 女 24 例, 年龄 39~69 岁, 平均年龄 (55.92±5.47) 岁, 均无任何增生性疾病, 无消化道溃疡、贫血、女性非月经期。恶性肿瘤组、癌前病变组、良性增生组与对照组间年龄、性别经平衡检验, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。465 例体检者来自我院体检科健康体检人群。

1.2 方法 采用深圳华瑞同康技术有限公司生产的 CIS 系列化学发光数字成像仪及 TK1 诊断试剂, 采用点印迹免疫酶化学发光法检测 TK1 水平; 采用美国贝克曼库尔特公司的 ACCESS2 全自动微粒粒子化学发光仪及其配套试剂、校准品检测 CEA、AFP、CA199、CA153、CA125 水平。

1.3 标本收集 空腹静脉真空采血, 以离心半径 8 cm, 4000 r/min 离心 15 min 分离血清, 立即检测; 另有部分标本置于 $-(25 \pm 6)^\circ\text{C}$ 冷冻保存, 37°C 复融后立即检测, 避免标本反复冻融。

1.4 统计学处理 所有资料均采用 SPSS 10.0 软件进行统计学处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间均数比

较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 q 检验; 以受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线评价 TK1 诊断恶性肿瘤的临床诊断价值; 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者血清 TK1 及相关肿瘤标志物检测结果比较 各组间血清 TK1、CEA、AFP、CA199、CA125、CA153 检测水平差异均有统计学意义 (P 均 < 0.01)。对照组与恶性肿瘤组比较, 各指标检测水平差异均有统计学意义 (P 均 < 0.01), 与良性增生组比较, 各指标检测水平差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05), 与癌前病变组比较, 除 TK1 ($P < 0.01$) 外, 其余各指标检测水平差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05); 恶性肿瘤组分别与良性增生组及癌前病变组比较, 各指标检测水平差异均有统计学意义 (P 均 < 0.01), 良性增生组与癌前病变组比较, 除 TK1 ($P < 0.01$) 外, 其余各指标检测水平差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。见表 1。

2.2 TK1 对恶性肿瘤诊断的 ROC 曲线 以 TK1 浓度大于 2 pmol/L 为阳性诊断标准, 血清 TK1 对恶性肿瘤的诊断敏感度为 93.1%, 特异性为 73.3%, 曲线下面积为 0.90, 见图 1。

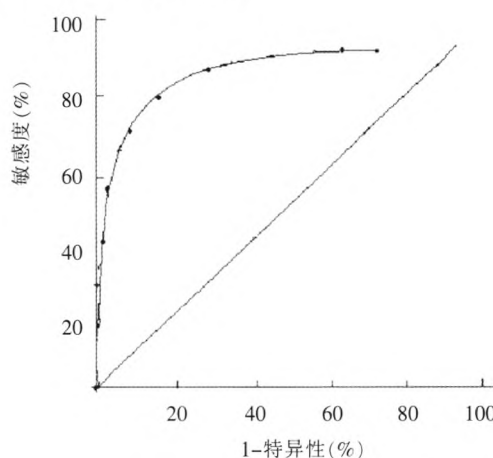


图 1 血清 TK1 诊断恶性肿瘤的 ROC 曲线

2.3 465 例健康体检者 TK1 水平检测结果 465 例

表 1 各组患者血清 TK1 及相关肿瘤标志物检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TK1 (pmol/L)	CEA (ng/mL)	AFP (ng/mL)	CA199 (U/mL)	CA125 (U/mL)	CA153 (U/mL)
对照组	43	1.21±0.49	4.41±1.65	7.59±2.09	27.59±6.09	28.41±4.65	28.36±5.31
良性增生组	39	1.33±0.43 [△]	4.02±1.05 [△]	8.01±1.33 [△]	26.91±5.34 [△]	27.47±3.99 [△]	29.31±4.27 [△]
恶性肿瘤组	37	9.16±0.47 [▲]	12.31±1.24 [▲]	19.97±3.21 [▲]	62.36±7.41 [▲]	67.07±5.02 [▲]	75.40±9.13 [▲]
癌前病变组	34	5.33±0.36 ^{▲●}	4.26±1.33 [△]	7.69±2.21 [△]	28.21±4.92 [△]	27.61±4.82 [△]	30.35±4.46 [△]
F 值	-	23.732	22.554	16.078	27.054	32.958	32.098
P 值	-	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01

注: ▲与对照组比较, $P < 0.01$; △与对照组比较, $P > 0.05$; °与恶性肿瘤组比较, $P < 0.01$; ●与良性增生组比较, $P < 0.01$

健康体检者中,检测出 2 例 TK1 高值样本,经进一步检查确诊 1 例肺癌,1 例乳腺癌,但患者均尚无临床症状及影像学改变。

3 讨论

胸腺嘧啶脱氧核苷激酶(thymidine kinase, TK)是使胸腺嘧啶核苷转化为单磷酸胸腺嘧啶的关键酶。这种磷酸化作用是胸腺嘧啶核苷进入 DNA 代谢的唯一途径,因此,TK 也被称为抢救酶。TK 有两种同工酶:细胞质胸苷激酶(TK1)和线粒体胸苷激酶(TK2)。编码 TK1 的基因位于 17 号染色体 q21-22 的位点上,编码 TK2 的基因位于 16 号染色体上。TK1 是细胞周期依赖性标志物,高水平的 TK1 主要存在于胎儿组织和成人的增殖细胞质中。胎儿发育以后,逐渐减低。正常成人细胞中,TK1 含量极低,当机体出现大量增殖细胞时,TK1 的水平迅速升高。一旦发生癌变,伴随着肿瘤细胞的急剧增殖,TK1 的活性和含量都将升高,可超过正常水平的 2~100 倍^[1]。

TK1 与细胞分裂密切相关^[2],在细胞分裂 G1 期含量比较低,在 G1 晚期开始升高,在 DNA 合成期开始急剧升高,至 S 期和 G2 期达到最高,编码 TK1 的 mRNA 及其表达的蛋白质也就成为细胞增生的标志物;从 G2 晚期开始,细胞中的 TK1 急剧降解,直至降低到 G1 前期最低水平。TK1 这种依赖细胞分裂后期促进复合物/循环体(APC/C)介导的泛素-蛋白酶体降解途径^[3],对于维持细胞核内 dNTP 库的动态平衡具有重要意义。dNTP 的失衡特别是高水平的 dTTP 会极大地增加 DNA 复制错误几率,因此正常细胞增殖后 TK1 不会或极少释放至血液中,血清中 TK1 值极低。而对于肿瘤患者,处于 S 期、G2 期的细胞比例高,原来依赖于 APC/C 介导的泛素-蛋白酶体降解途径等在内的一系列细胞周期调控机制被打乱,使得肿瘤细胞内产生大量的 TK1 并释放到血液中。恶性肿瘤是一种细胞异常增殖性疾病,正常细胞生长一旦失控,将导致细胞恶性增殖,DNA 合成速度急剧升高。由于 TK1 的含量与 DNA 的合成呈正相关关系,所以肿瘤恶性程度越高,TK1 的含量也相应升高^[4]。

本文研究显示,恶性肿瘤组 TK1 浓度显著高于对照组($P < 0.01$),良性增生组同对照组相比差异无统计学意义($P > 0.05$),也证明了恶性肿瘤患者体内肿瘤细胞大量增殖,肿瘤细胞中的 TK1 大量释放进入血液中,导致血液中 TK1 浓度升高;而良性增生患者虽然也有细胞增殖,但其增殖水平相对较低,因此 TK1 浓度基本处于正常水平。但有学者^[5]研究发

现,个别良性增生患者其 TK1 水平处于 2~4 pmol/L 水平之间,本文研究尚未发现相似病例,这可能与本研究的例数相对有限有关。本文研究认为,若良性增生患者其 TK1 水平增高,提示临床医师应该对该患者进行随访,并定期监测 TK1,若其水平持续升高,则提示有恶变的可能性。

已有研究^[6]显示,血清 TK1 对于白血病患者疗效的监测具有重要意义,也有学者^[7,8]研究了 TK1 对于肺癌和乳腺癌的诊治与疗效评估的意义,还有学者^[9,10]总结了 TK1 对恶性肿瘤疗效评估的意义,笔者另一项相似的研究^[11]也探讨了 TK1 对于肿瘤患者疗效监测的意义,提示肿瘤患者经过有效的治疗后,肿瘤细胞的大量恶性增殖被抑制,而随着增殖被抑制,TK1 浓度也相应下降,这提示 TK1 对于肿瘤患者的疗效监测具有重要意义,而其较高的诊断敏感性(93.1%)也提示 TK1 对于恶性肿瘤有较好的诊断价值。

传统的肿瘤标志物是指在肿瘤发生和增殖过程中,由肿瘤细胞合成、分泌的,或是由机体对肿瘤反应而异常产生和或升高的,能反映肿瘤存在和生长的一类物质,其包括蛋白质、激素、酶(同工酶)、多肽及癌基因产物等,一般不适宜对无症状人群进行普查,而适于高危人群筛查^[12];肿瘤标志物检测体内有无肿瘤的存在,与肿瘤生长快慢无直接相关性。而 TK1 是细胞增殖标志物,是预测恶性肿瘤风险进展的标志物,而不是传统的肿瘤标志物,其判断的是患者体内的肿瘤细胞有无增殖,更适于在无症状人群中进行普查,以早期发现细胞恶性增殖高危者,并进行早期干预早期防治。本文研究发现,癌前病变组患者,其相关肿瘤标志物虽仍处于正常水平,但其血清 TK1 水平已显著升高,这可以帮助临床医生早期发现该类患者,并进行早期干预和治疗,延缓此类患者进展为恶性肿瘤,因此,同传统肿瘤标志物相比,TK1 对于恶性肿瘤的早期诊断更具临床价值。

在本文研究中,465 例健康体检者中发现 3 例 TK1 浓度轻微升高的受检者,经进一步检查,2 例为幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)阳性,1 例为月经期妇女,近年来大量研究表明 Hp 与胃癌的发生发展密切相关,对于这 2 例受检者已提醒其进行消化道内镜检查,以期进一步确诊排除胃癌的可能性;而月经期妇女,由于处于出血状态,骨髓细胞处于增殖状态,而 TK1 是一种细胞增殖标志物,因此可引起 TK1 轻微升高,对其在经期后 1 w 复检,TK1 为正常水平。另外发现 2 例高值样本,经对受检者进一步

检查,最后确诊为肺癌 1 例,乳腺癌 1 例,且患者均尚无临床症状,无影像学改变,同样提示 TK1 对于恶性肿瘤的早期诊断有重要意义。

因此,本文研究认为血清 TK1 对于恶性肿瘤的早期诊断具有重要诊断价值,且更适于对正常人群进行该指标的检测,用于对恶性肿瘤的早期筛查。但是,由于本文研究病例数量有限,大样本的结果如何、TK1 升高到何种程度是恶性肿瘤细胞大量增殖的临界值,有待于今后进一步的研究。

4 参考文献

- Zhang F, Li H, Pendleton AR, et al. Thymidine kinase 1 immunoassay: a potential marker for breast cancer. *Cancer Detect Prev*, 2007, 25: 8-15.
- He Q, Zou L, Zhang PA, et al. The clinical significance of thymidine kinase 1 measurement in serum of breast cancer patients using anti-TK1 antibody. *Int J Biol Markers*, 2000, 15: 139-146.
- 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.
- Gilles SI, Romain S, Casellas P, et al. Mutation analysis in the coding sequence of thymidine kinase 1 in breast and colorectal cancer. *Int J Biol Markers*, 2008, 18: 1-6.
- 管燕,郭其森,山凤莲,等.小细胞肺癌组织胸苷激酶表达临床意义的研究. *中华肿瘤防治杂志*, 2010, 17: 746-748.
- 曾智杰,欧阳文婷,孙艳红,等.胸苷激酶 1 在白血病化疗过程中的临床意义探讨. *分子诊断与治疗杂志*, 2009, 5: 28-31.
- 周源,汪正,杨爱珍,等.血清胸苷激酶 1 检测对肺癌患者诊断与预后评估的意义. *江苏医药*, 2012, 38: 310-312.
- 陈曲波,黎翠翠,赵蓉,等.血清胸苷激酶 1 在乳腺癌诊治中的应用. *实用医学杂志*, 2012, 28: 728-730.
- 周菊英,姚怡敏,俞志英,等.血清胸苷激酶 1 在恶性肿瘤诊断和疗效评估中的意义. *江苏医药*, 2012, 38: 1055-1059.
- 张毅敏,单绿虎,徐笑红.细胞质胸苷激酶 1 在 106 例肿瘤病人的表达. *中国肿瘤*, 2008, 17: 247-248.
- 邢晓光.血清胸苷激酶 1 水平变化对恶性肿瘤的诊断价值. *山东医药*, 2012, 52: 83-84.
- 李春海.肿瘤标志学基础与临床.军事医学出版社, 2008, 57.

(收稿日期:2013-04-02)

(本文编辑:李霏)

消 息

第三届长三角地区病理技术新进展研讨会暨浙江省第八次病理技术会议

随着医学的不断进步,对病理诊断的要求也越来越高,个体化医疗时代背景对病理技术人员提出了新的挑战。为了逐步实现病理技术的规范化、标准化及自动化,学习新的病理技术知识,提高病理技术人员的整体水平,搭建一个相互交流、学习的平台,更好地为病理诊断和科研做好重要的支撑作用,浙江省、上海市、江苏省病理技术学组拟定于 2013 年 7 月在浙江安吉召开第三届长三角地区病理技术新进展研讨会暨浙江省第八次病理技术会议。会议由浙江省医学会病理学分会病理技术学组、上海市医学会病理学分会病理技术学组和江苏省医学会病理学分会病理技术学组联合举办,会议将邀请著名病理学家和病理技术专家做专题报告,并举病理技术经验交流。本次会议已申报浙江省继续医学教育项目,获得 I 类学分。会议征文要求如下:

1 征文内容

1、常规病理技术工作中易出现的问题及解决办法;2、特殊染色和组织化学技术的实用经验和技巧;3、免疫组织化学技术的应用和标准化及质量控制;4、病理细胞学技术相关内容;5、分子病理学技术在科研和诊断中的应用及注意事项;

6、病理实验室的安全防护;7、病理学科建设及病理技术质量控制和标准化;8、病理技术工作者管理、培训相关内容;9、病理档案管理相关内容;10、其他与病理技术工作相关的内容。

2 征文要求

论文全文及摘要各 1 份,可附图片。无摘要不予刊登。必须是未在公开杂志及全国会议上发表的文章。

稿件需注明“2013 年第三届长三角地区病理技术新进展研讨会暨浙江省第八次病理技术会议”,请写清作者联系方式(姓名、工作单位、手机号码、通讯地址、邮政编码、E-mail)。

3 会议时间及地点

会议时间:2013-07-05 至 2013-07-08

会议地点:浙江安吉

4 联系方式

联系人:危晓莉

电话:13067800169

E-mail:icewxljy@zju.edu.cn

通讯地址:浙江大学紫金港校区医学院 30# 信箱