

• 临床检验研究论著 •

TK1 检测对常见恶性肿瘤诊断的临床应用

张志坚, 郑燕萍, 林元峰, 梅序桥

(福建医科大学附属漳州市医院检验科, 福建漳州 363000)

摘要:目的 探讨胸苷激酶 1(TK1)对常见恶性肿瘤诊断的临床应用。方法 采用酶免疫点印迹化学发光法检测 444 例肿瘤患者和 161 例健康体检者(对照组)血清中 TK1 水平。结果 与对照组比较, 肺癌、消化道肿瘤、乳腺癌患者血清 TK1 水平均显明显升高($P < 0.05$)。肺癌、食管癌、结肠癌、直肠癌、乳腺癌、宫颈癌、卵巢癌患者 TK1 检测阳性率, 分别为 52.0%、59.6%、62.9%、60.0%、62.1%、32.3%、21.4%、11.0%。与对照组(TK1 检测阳性率为 0.0%)比较, 肺癌、消化道肿瘤、乳腺癌 TK1 检测阳性率明显升高($P < 0.01$)。结论 血清 TK1 检测在常见恶性肿瘤的辅助诊断上是一个有价值的指标。

关键词: 血清胸苷激酶 1; 肿瘤; 肿瘤标志物

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.19.028

文献标识码:A

文章编号: 1673-4130(2014)19-2636-02

Clinical detecting application of TK1 in the diagnosis of common malignant tumors

Zhang Zhijian, Zheng Yanping, Lin Yuanfeng, Mei Xuqiao

(Department of Clinical Laboratory, Zhangzhou Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Zhangzhou, Fujian 363000, China)

Abstract; Objective To study the clinical application of thymidine kinase 1(TK1) in diagnosis of common malignant tumors.

Methods The serum TK1 levels of 444 cancer patients and 161 healthy individual(control group) were tested by western blot-enhanced chemiluminescence assay. **Results** Compared with control group, the levels of TK1 in patients with lung cancer, gastrointestinal cancer or breast cancer were significantly higher($P < 0.05$). The positive rates of TK1 in lung cancer, esophageal cancer, colon cancer, colorectal cancer, breast cancer, cervical cancer and ovarian cancer were respectively 52.0%, 59.6%, 62.9%, 60.0%, 62.1%, 32.3%, 21.4% and 11.0%. Compared with control group(the positive rate of TK1 was 0.0%), the positive rate of TK1 in lung cancer, gastrointestinal cancer or breast cancer were significantly higher($P < 0.01$). **Conclusion** The test of serum TK1 is a valuable marker in common malignant tumor auxiliary diagnosis.

Key words: serum thymidine kinase 1; tumor; tumor marker

胸苷激酶 1(TK1)是一种存在于细胞质中的激酶, 其水平与细胞增殖程度相关^[1]。非增殖细胞和健康人血清中 TK1 水平极低或检测不到, 而肿瘤患者血清中 TK1 水平显著升高, 可达 2 100 倍^[2]。因此, TK1 被国际公认为肿瘤细胞增殖动力的指标。本文采用酶免疫点印迹化学发光法检测常见恶性肿瘤患者血清 TK1 水平, 同时与健康体检者比较, 以期探讨 TK1 在常见恶性肿瘤诊断中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2010 年 12 月至 2013 年 3 月本院肿瘤科、妇科 444 例肿瘤患者的临床资料, 男性 252 例, 女性 192 例; 年龄 35~84 岁, 平均(57.9±10.2)岁。其中, 肺癌 177 例, 食管癌 57, 胃癌 35 例, 结肠癌 35, 直肠癌 29, 乳腺癌 65 例, 宫颈癌 28 例, 卵巢癌 18 例, 所有病例均经组织病理学确诊。同时收集同期健康体检者 161 例作为对照组, 男性 95 例, 女性 66 例; 年龄 31~80 岁, 平均(58.4±10.9)岁。对照组排除恶性肿瘤、血液病患者等。

1.2 方法 所有研究对象均于清晨空腹采集静脉血 3 mL, 1 h 内离心分离血清, 置-20℃保存备用, 采用华瑞同康生物(深圳)有限公司生产的 CIS 系列化学发光数字成像分析仪及相配套的 TK1 诊断试剂盒检测血清 TK1 水平, TK1 水平测定采用酶免疫点印迹化学发光法, 操作按试剂盒说明书进行。TK1 正常水平在 0.0~2.0 pmol/L 之间。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行统计学分析, 检测数据为非正态分布, 故以中位数和百分位数 $[M(P_{25} \sim P_{75})]$ 表示, 两组间比较采用秩和检验。各组之间 TK1 检测阳性率

比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

与对照组比较, 肺癌、消化道肿瘤、乳腺癌患者血清 TK1 水平均显明显升高($P < 0.05$)。以血清 TK1 水平大于 2.0 pmol/L 为阳性标准, 肺癌、食管癌、结肠癌、直肠癌、乳腺癌、宫颈癌、卵巢癌患者 TK1 检测阳性率, 分别为 52.0%、59.6%、62.9%、60.0%、62.1%、32.3%、21.4%、11.0%。与对照组(TK1 检测阳性率为 0.0%)比较, 肺癌、消化道肿瘤、乳腺癌患者血清 TK1 检测阳性率明显升高($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 各组血清 TK1 水平及检测阳性率比较

组别	n	TK1 $[\text{pmol/L}, M(P_{25} \sim P_{75})]$	阳性数(n)	阳性率(%)
肺癌患者	177	2.08(0.90~4.76)	92	52.0
食管癌患者	57	2.09(1.28~3.94)	34	59.6
胃癌患者	35	3.52(1.73~5.72)	22	62.9
结肠癌患者	35	2.50(1.44~4.00)	21	60.0
直肠癌患者	29	3.02(0.92~4.88)	18	62.1
乳腺癌患者	65	1.19(0.68~2.33)	21	32.3
宫颈癌患者	28	1.02(0.64~1.91)	6	21.4
卵巢癌患者	18	0.74(0.46~1.88)	2	11.1
对照组	161	0.82(0.57~1.09)	0	0.0

3 讨 论

1960 年 Weissman 等^[3]证实 TK 是胸腺嘧啶核苷酸合成 DNA 的关键酶, 其催化三磷酸腺苷(ATP)磷酸化形成胸腺嘧啶脱氧核苷酸, 故 TK 与细胞的分裂密切相关。TK 有两种同

工酶, 分别为 TK1 和 TK2。TK2 与细胞分裂周期无关, TK1 则与细胞的生长和分裂密切相关。TK1 在非增殖细胞和健康人血清中水平极低或检测不到^[2-4], 而在增殖细胞的 G₁ 期开始增加, 在 S 期时逐渐升高, G₂ 期达到最高。在肿瘤细胞中, 这种高 TK1 水平从 S 期可持续到 M 期, 其水平的增加和细胞 DNA 合成的增加相一致^[5], 这使 TK1 成为诊断肿瘤生长及细胞增殖的一种标志物。

Li 等^[6]发现非小细胞肺癌患者血清 TK1 水平高于对照组, 且 TK1 水平随肿瘤分期而增高, 转移组明显高于未转移组。本研究显示, 肺癌患者的 TK1 水平明显高于对照组, 这与凤敏华^[7]的研究结果相一致。同时也有研究发现, TK1 对肺癌的阳性检出率明显高于细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、糖类蛋白 125(CA125)和癌胚抗原(CEA)^[8-9]。说明 TK1 作为一种新的肿瘤细胞增殖标志物, 对病理类型未明的肺癌的早期诊断具有重要参考价值。

消化道肿瘤是最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率仅次于肺癌, 而病死率却高居首位。消化道肿瘤的诊断主要依靠钡剂检查和内窥镜下活检, 但由于技术难度和操作复杂性使其难于进行大规模、定期的检测。因此, 肿瘤标志物的研究成为当今消化道肿瘤研究的热点之一。本研究结果显示, 食管癌、胃癌、结肠癌、直肠癌患者的 TK1 水平均明显高于对照组, 提示 TK1 参与了结直肠癌的发生, 并可作为结直肠癌的诊断指标, 这与大多文献报道相一致^[10-12]。同时也有研究表明, 消化道肿瘤患者血清 TK1 检测阳性率远远高于 CEA、CA199、CA50, 且联合检测可提高检测阳性率^[13-14], 表明 TK1 对恶性消化道肿瘤早期诊断具有较高的准确性。

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤之一, 近年来其发病率呈上升趋势, 目前已跃居我国女性恶性肿瘤发病率的首位, 严重威胁着女性健康。本文结果显示, 乳腺癌患者 TK1 水平明显高于对照组, 提示 TK1 可作为辅助诊断机体是否患有乳腺癌的血清标志物, 这与武启康等^[15]研究结果相一致。同时 CA153 等指标在乳腺癌早期的表达水平和检出阳性率较低, 不适用于人群筛查, TK1 相可弥补这一不足^[16]。陈曲波等^[17]研究显示, 乳腺癌患者化疗后 TK1 水平明显低于术前, 同时与雌激素受体(ER)、孕激素(PR)呈负相关, 表明 TK1 也可成为乳腺癌预后判断及病情检测的重要指标。

宫颈癌是常见的女性生殖道肿瘤之一, 万晓晨等^[18]结果显示, 宫颈癌患者 TK1 水平明显高于对照组, 且与细胞分化程度有关, 表明 TK1 是一种对宫颈癌发病及复发极为灵敏的指标。但本研究结果未发现宫颈癌患者 TK1 水平高于对照组, 可能与例数较少有关。

卵巢癌的发病率仅次于宫颈癌和宫体癌, 其病死率在女性生殖系统恶性肿瘤中位居第一。刘冲等^[19]对 55 例经手术治疗的卵巢癌患者采用免疫组化法观察 TK1 的表达情况, 结果显示 TK1 阳性表达定位于细胞质, 阳性率高达 72.7%, 且 TK1 的阳性表达与肿瘤的最大直径、是否复发、分期、病理分级密切相关, 表明 TK1 参与了卵巢癌的发生、发展。本研究结果显示卵巢癌患者 TK1 水平与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 其原因可能为 TK1 对卵巢癌诊断不敏感或例数不足。

本研究结果显示, 消化道肿瘤患者 TK1 检出阳性率高于宫颈癌, 这与大多文献报道相一致^[20-21]。其原因可能为消化道肿瘤以腺癌居多, 而宫颈癌以鳞癌居多, 而腺癌因其恶性程度较高, 细胞增殖较快, 故可表现出较高的 TK1 水平。本研究结果显示, 肺癌患者 TK1 检测阳性率明显升高, 而乳腺癌、卵巢癌升高不明显, 这与上述文献报道不一致, 究其原因可能与

患者的地方性差异、组织类型差别或病例数目不足等有关, 具体原因有待进一步探讨。

由此可见, TK1 作为一种与肿瘤生长相关的血清学标志物, 主要反映了肿瘤细胞的增殖速率, 其在恶性肿瘤患者血清中呈高表达, 可作为体检筛查与预测早期肿瘤的一项良好指标。

参考文献

- [1] Munch-Petersen B. Enzymatic regulation of cytosolic thymidine kinase 1 and mitochondrial thymidine kinase 2: a mini review[J]. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids, 2010, 29(4/6): 363-369.
- [2] He Q, Skog S, Wang N, et al. Characterization of a peptide antibody against a C-terminal part of human and mouse cytosolic thymidine kinase, which is a marker for cell proliferation[J]. Eur J Cell Biol, 1996, 70(2): 117-124.
- [3] Weissman SM, Smellie RM, Paul J. Studies on the biosynthesis of deoxyribonucleic acid by extracts of mammalian cells. The phosphorylation of thymidine[J]. Biochim Biophys Acta, 1960, 45(4): 101-110.
- [4] Xu Y, Shi QL, Ma H, et al. High thymidine kinase 1(TK1) expression is a predictor of poor survival in patients with pT1 of lung adenocarcinoma[J]. Tumour Biol, 2012, 33(2): 475-483.
- [5] 陈曲波, 刘瑞萍, 黄惠, 等. 血清胸苷激酶 1 检测及其在肿瘤治疗监测和预后中的作用[J]. 广东医学, 2008, 29(6): 1022-1024.
- [6] Li HX, Lei DS, Wang XQ, et al. Serum thymidine kinase 1 is a prognostic and monitoring factor in patients with non-small cell lung cancer[J]. Oncol Rep, 2005, 13(1): 145-149.
- [7] 凤敏华. 血清胸苷激酶的检测在肺癌诊断及疗效评估中的意义[J]. 放射免疫学杂志, 2011, 24(4): 455-456.
- [8] 袁航, 朱宝, 吴翼伟, 等. 肺癌患者血清 TK1 检测的临床意义[J]. 放射免疫学杂志, 2011, 24(3): 301-302.
- [9] 刘佳琪. 血清 TK1 检测在非小细胞肺癌诊断中的临床意义[J]. 实用肿瘤杂志, 2013, 28(1): 61-63.
- [10] 赵国红, 柳硕岩, 杨永, 等. 食管癌患者血清胸苷激酶 1 检测的外科临床意义[J]. 中国医药指南, 2011, 9(33): 305-307.
- [11] 顾光大. 血清胃蛋白酶原、胸苷激酶联合检测对胃癌的诊断意义[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(5): 715-717.
- [12] 李青峰. 血清胸苷激酶检测在结直肠癌患者中的临床应用[J]. 检验医学, 2012, 27(12): 1080-1081.
- [13] 钱纪银. 消化道肿瘤患者细胞质胸苷激酶检测的临床意义[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(4): 427-428.
- [14] 徐利本, 沈丽琴, 庄志祥. 消化道肿瘤患者血清 TK1 的表达及临床意义[J]. 实用临床医药杂志, 2011, 15(17): 20-23.
- [15] 伍启康, 雷兰芳, 黄燕婷, 等. 血清胸苷激酶 1 水平的变化在乳腺癌诊断和治疗的应用价值研究[J]. 国际医药卫生导报, 2011, 17(20): 2546-2548.
- [16] 陶晓军, 陈桂明, 冯晓鸿, 等. 血清 TK1、TPS、CA15-3 联合检测在乳腺癌诊断中的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(16): 1943-1944.
- [17] 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[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(5): 728-730.
- [18] 万晓晨, 陈肖波, 范芳华, 等. 宫颈癌患者手术前后血清 TK1 检测的临床意义[J]. 肿瘤学杂志, 2012, 18(4): 286-289.
- [19] 刘冲, 郭庆, 石群立, 等. 卵巢浆液性腺癌组织中 TK1 和 Ki-67 表达的意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2011, 27(12): 1289-1293.
- [20] 王丽君. 恶性肿瘤患者检测细胞质胸苷激酶 1 的临床意义[J]. 黑龙江医药, 2011, 24(6): 904-905.
- [21] 张毅敏, 单绿虎, 徐笑红. 细胞质胸苷激酶 1 在 106 例肿瘤患者中的表达[J]. 中国肿瘤, 2008, 17(3): 247-248.