

• 论 著 •

血清 DKK1、TK1 水平预测老年胸段食管癌患者根治术后复发、转移的研究^{*}

陈 婷,秦永辉,刘 凯[△]

新疆医科大学附属肿瘤医院,新疆乌鲁木齐 830011

摘 要:**目的** 分析血清分泌型蛋白 Dkkopfl(DKK1)、细胞质胸苷激酶 1(TK1)水平与老年胸段食管癌患者根治术后复发、转移的关系。**方法** 选取 2016 年 6 月至 2018 年 6 月于该院接受根治术治疗的 63 例老年胸段食管癌患者为研究对象,全部患者术后均接受为期 3 年的随访,依据随访期间复发、转移的发生情况分为发生组与未发生组,比较两组一般资料、实验室检测结果,分析根治术前血清 DKK1、TK1 水平与患者术后复发、转移的关系。**结果** 63 例老年胸段食管癌患者发生复发、转移 26 例,发生率为 41.27%;发生组术前血清癌胚抗原(CEA)、鳞状细胞癌抗原(SCC)、DKK1、TK1 水平均高于未发生组($P<0.05$);相关性分析结果显示,老年胸段食管癌患者血清 CEA、SCC、DKK1 及 TK1 之间呈正相关($P<0.05$);Logistic 回归分析结果显示,老年胸段食管癌患者根治术前血清 CEA、SCC、DKK1、TK1 异常表达与术后复发、转移有关,各指标异常表达可能是老年胸段食管癌患者术后复发、转移的危险因素($OR>1, P<0.05$);绘制受试者工作特征曲线,结果显示,老年胸段食管癌患者根治术前血清 CEA、SCC、DKK1、TK1 水平预测术后复发、转移风险的曲线下面积均 >0.800 ,预测价值较理想,且根治术前血清 DKK1、TK1 的最佳截断值分别为 3.535 ng/mL、3.470 pmol/L 时,预测价值最佳。**结论** 老年胸段食管癌患者根治术前血清 DKK1、TK1 水平与术后复发、转移有关,二者异常表达可能是患者根治术后复发、转移的危险因素,将二者用于预测患者根治术后的复发、转移风险有一定价值。

关键词:食管癌; 根治术; 复发; 转移; 分泌型蛋白 Dkkopfl; 细胞质胸苷激酶 1

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.02.022 **中图法分类号:**R735.1

文章编号:1673-4130(2022)02-0239-05 **文献标志码:**A

Research on serum DKK1 and TK1 levels in predicting recurrence and metastasis after radical resection in elderly patients with thoracic esophageal cancer^{*}

CHEN Ting, QIN Yonghui, LIU Kai[△]

Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China

Abstract: Objective To analyze the relationship between the expressions of serum secretory protein Dkkopfl (DKK1) and cytosolic thymidine kinase 1 (TK1) with the recurrence and metastasis after radical resection in elderly patients with thoracic esophageal carcinoma. **Methods** A total of 63 elderly patients with thoracic esophageal cancer receiving the radical resection in this hospital from June 2016 to December 2018 were selected and followed up for postoperative 3 years, according to the occurrence of recurrence and metastasis during the follow-up period, they were divided into the occurrence group and non-occurrence group. The general data and laboratory detection results were compared between the two groups, then the relationship between serum DKK1 and TK1 levels before radical resection with postoperative recurrence and metastasis was analyzed. **Results** Among 63 elderly cases of thoracic esophageal cancer, 26 cases had recurrence and metastasis with the incidence rate of 41.27%. The preoperative levels of serum carcinoembryonic antigen (CEA), squamous cell carcinoma antigen (SCC), DKK1 and TK1 in the occurrence group were higher than those in the non-occurrence group ($P<0.05$). The results of correlation analysis showed that the positive correlation existed in serum CEA, SCC, DKK1 and TK1 levels of elderly patients with thoracic esophageal cancer ($P<0.05$). The Logistic regression analysis results showed that the abnormal expression levels of serum CEA,

^{*} 基金项目:省部共建中亚高发病成因与防治国家重点实验室开放课题(SK1-HIDCA-2020-13);新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2020D01C203)。

作者简介:陈婷,女,主治医师,主要从事头颈部肿瘤放化疗研究。 [△] 通信作者, E-mail:59787129@qq.com。

SCC, DKK1 and TK1 before radical resection were correlated with postoperative recurrence and metastasis in elderly patients with thoracic esophageal cancer, the abnormal expressions of various indexes might be the risk factors for postoperative recurrence and metastasis in elderly patients with thoracic esophageal cancer ($OR > 1, P < 0.05$). The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn, and the results showed that the area under the curve (AUC) of preoperative serum CEA, SCC, DKK1 and TK1 levels in predicting the risk of recurrence and metastasis in elderly patients with thoracic esophageal cancer were all > 0.800 , the predictive value was relatively ideal, moreover the cut-off values of serum DKK1 and TK1 before radical resection were 3.535 ng/mL and 3.470 pmol/L respectively, the predictive value was optimal. **Conclusion** The serum DKK1 and TK1 levels before radical resection in elderly patients with thoracic esophageal carcinoma are related to postoperative recurrence and metastasis, their abnormal expression may be the risk factors of recurrence and metastasis after radical resection in the patients, which has certain value in predicting the risk of recurrence and metastasis after radical resection in the patients.

Key words: esophageal cancer; radical resection; recurrence; metastasis; secretory protein Dkkopfl; cytosolic thymidine kinase 1

胸段食管癌作为常见胃肠道恶性肿瘤之一,因早期无明显表现,且病情进展缓慢,患者易错失最佳治疗时机,部分患者,特别是老年患者在确诊时已进展至中晚期,不仅增加手术难度,且在术后仍伴较高的复发、转移风险,预后较差。因此,早期准确预测胸段食管癌患者根治术后复发、转移风险非常重要,这可以指导早期治疗。既往研究证实,血管内皮生长因子、皮层肌动蛋白均可用于预测食管鳞癌患者病理分期及淋巴结转移风险^[1]。但需要注意的是,该研究在分析时并未纳入其他关键性指标进行综合性分析,二者对患者预后的影响是否受其他因素干扰尚不可知,应用价值不明确。除上述研究提及的指标外,癌胚抗原(CEA)、鳞状细胞癌抗原(SCC)等肿瘤标志物也被临床用于预测和评估食管癌的复发风险,但上述指标在检测时易受肿瘤生物学行为影响,应用仍有局限^[2]。因此,寻找更可靠且更敏感的指标较为迫切。分泌型蛋白 Dkkopfl (DKK1)已被研究证实在乳腺癌、非小细胞肺癌等多种恶性肿瘤细胞中呈过表达,与肿瘤细胞的转化、生长及侵袭密切相关^[3]。细胞质胸苷激酶 1(TK1)作为 DNA 合成及修复过程中的关键酶之一,被证实与细胞增殖密切相关^[4]。结合上述 DKK1、TK1 在肿瘤中的表达特点,笔者推测血清 DKK1、TK1 异常表达可能与老年胸段食管癌根治术患者预后有关,但相关研究较少。基于此,本研究将重点分析血清 DKK1、TK1 水平与老年胸段食管癌患者根治术后复发、转移的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 6 月至 2018 年 6 月于本院接受根治术治疗的 63 例老年胸段食管癌患者为研究对象。(1)纳入标准:①经病理确诊为胸段食管癌;②预计生存时间 > 12 个月;③年龄 ≥ 60 岁;④接受根治术治疗。(2)排除标准:①合并心功能、肾功能、肝功能不全或衰竭的患者;②合并其他恶性肿瘤的患者;③合并免疫性疾病的患者;④合并严重感染

性疾病或传染性疾病的患者;⑤随访期间病死的患者;⑥全身状况恶化无法耐受手术的患者;⑦局部浸润过于广泛无法切除肿瘤的患者;⑧伴严重低蛋白血症和贫血、营养不良无法耐受手术的患者。63 例老年胸段食管癌患者中男 37 例,女 26 例;年龄 61~77 岁,中位年龄 69.00 岁;有吸烟史 29 例。

1.2 方法

1.2.1 复发、转移评估及分组方法 对全部老年胸段食管癌患者根治术后进行为期 3 年的随访,以复发(癌细胞在原来脏器再次产生)、转移(癌细胞转移到其他位置)作为终点事件,患者分别于术后 3、6、9、12、15、18、21、24、27、30、33、36 个月到院复查,观察并记录患者随访期间复发及转移发生情况,包括局部复发及局部复发并远处转移。先经影像学及生化检查,对有异常情况的患者经穿刺活检确诊,以复发、转移为终点事件。将发生复发、转移的患者纳入发生组,剩余患者纳入未发生组。

1.2.2 一般资料收集 使用医院自制的一般资料调查表调查两组患者一般资料,问卷的 Cronbach's α 系数为 0.86,重测效度为 0.88,内容包括年龄、性别(男、女)、吸烟史(吸烟指数 ≥ 400 ,吸烟指数 = 每天吸烟支数 $\times$ 吸烟年数)、分化程度(未-低分化、中-高分化)、肿瘤分期(I + II 期、III + IV 期)、浸润深度(黏膜或黏膜下层、肌层或食管外膜)、肿瘤部位(胸上段、胸中段、胸下段)、术后放化疗(是、否)。

1.2.3 实验室指标检测 分别于老年胸段食管癌患者接受根治术治疗当天早晨,抽取患者空腹外周静脉血 5 mL,使用智能型高效离心机(贝克曼库尔特商贸,Avanti JXN-30/26 型)离心。CEA、SCC 的检测:以 1 500 r/min 的速度离心 10 min 后取血清,经电化学发光法检测,试剂盒由赛默飞世尔科技有限公司提供。DKK1、TK1 的检测:经酶联免疫吸附试验检测,试剂盒由合肥莱尔生物科技有限公司提供。

1.3 统计学处理 采用 SPSS24.0 软件进行数据处

理。全部计量资料均经 Shapiro-Wilk 正态性检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用独立样本 t 检验,偏态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;变量间的相关性采用 Spearman 相关进行分析;采用 Logistic 回归分析各指标与老年胸段食管癌患者根治术后复发、转移的关系;绘制受试者工作特征(ROC)曲线,分析主要指标预测老年胸段食管癌患者根治术后复发、转移风险的价值,以曲线下面积(AUC)进行评价, $AUC \leq 0.500$:无预测价值; $0.500 < AUC \leq 0.700$:预测价值较低; $0.700 < AUC \leq 0.900$:预测价值中等; $AUC > 0.900$:预测价值较高。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 术后复发、转移发生情况 全部 63 例接受根治

术治疗的老年胸段食管癌患者,术后经为期 3 年的随访,以术后复发、转移作为终点事件,全部患者随访时间为 3~36 个月,平均随访(18.51 ± 8.90)个月,发生复发、转移的患者有 26 例,发生率为 41.27%(26/63)。

2.2 发生组与未发生组的一般资料、实验室指标比较 两组年龄、性别、吸烟史、分化程度、肿瘤分期、浸润深度、肿瘤部位、术后放化疗情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);发生组血清 CEA、SCC、DKK1、TK1 水平高于未发生组($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 老年胸段食管癌患者血清 CEA、SCC、DKK1 及 TK1 之间的相关性分析 采用双变量 Spearman 相关进行分析,结果显示,老年胸段食管癌患者血清 CEA、SCC、DKK1 及 TK1 之间呈正相关($r = 0.287 \sim 0.508, P < 0.05$)。见表 2。

表 1 发生组与未发生组一般资料、实验室指标比较				
因素	发生组($n=26$)	未发生组($n=37$)	$U/\chi^2/t$	P
年龄[$M(P_{25}, P_{75})$,岁]	69.00(69.00,71.25)	68.00(67.00,71.00)	1.669	0.095
性别[$n(\%)$]			0.809	0.369
男	17(65.38)	20(54.05)		
女	9(34.62)	17(45.95)		
吸烟史			0.281	0.596
有	13(50.00)	16(43.24)		
无	13(50.00)	21(56.76)		
分化程度[$n(\%)$]			2.014	0.156
未-低分化	18(69.23)	19(51.35)		
中-高分化	8(30.77)	18(48.65)		
肿瘤分期[$n(\%)$]			0.475	0.491
I+II期	17(65.38)	21(56.76)		
III+IV期	9(34.62)	16(43.24)		
浸润深度[$n(\%)$]			0.028	0.868
黏膜或黏膜下层	16(61.54)	22(59.46)		
肌层或食管外膜	10(38.46)	15(40.54)		
肿瘤部位[$n(\%)$]			0.543	0.762
胸上段	9(34.62)	16(43.24)		
胸中段	12(46.15)	14(37.84)		
胸下段	5(19.23)	7(18.92)		
术后放化疗[$n(\%)$]			0.082	0.775
是	15(57.69)	20(54.05)		
否	11(42.31)	17(45.95)		
CEA($\bar{x} \pm s$,ng/mL)	34.84 $\pm$ 2.45	32.10 $\pm$ 2.42	4.397	<0.001
SCC[$M(P_{25}, P_{75})$,ng/mL]	2.10(2.02,2.16)	1.32(1.29,1.34)	4.135	<0.001
DKK1[$M(P_{25}, P_{75})$,ng/mL]	4.02(3.82,4.39)	3.46(3.34,3.57)	4.273	<0.001
TK1[$M(P_{25}, P_{75})$,pmol/L]	4.02(3.39,4.39)	3.07(2.57,3.45)	4.328	<0.001

表 2 老年胸段食管癌患者血清 CEA、SCC、DKK1 及 TK1 之间的相关系数				
变量	CEA	SCC	DKK1	TK1
CEA	—	0.452 ^a	0.349 ^a	0.429 ^a
SCC	0.452 ^a	—	0.508 ^a	0.287 ^a
DKK1	0.349 ^a	0.508 ^a	—	0.389 ^a
TK1	0.429 ^a	0.287 ^a	0.389 ^a	—

注：^a $P<0.05$ ；—表示无数据。

2.4 血清 CEA、SCC、DKK1、TK1 与老年胸段食管癌患者根治术后复发、转移关系的 Logistic 回归分析

将老年胸段食管癌患者根治术前血清 CEA、SCC、DKK1、TK1 水平分别作为自变量，根治术后复发、转移发生情况作为因变量(1=发生,0=未发生),Logistic 回归分析结果显示,老年胸段食管癌患者根治术前血清 CEA、SCC、DKK1、TK1 水平与术后复发、转移有关($P<0.05$),血清 CEA、SCC、DKK1、TK1 过表达可能是患者术后复发、转移的危险因素($OR>1$, $P<0.05$)。见表 3。

表 4 各指标预测老年胸段食管癌患者根治术后复发、转移风险的效能分析								
指标	AUC	95%CI	标准误	P	最佳截断值	特异度	灵敏度	约登指数
CEA	0.804	0.693~0.914	0.057	<0.001	33.135 ng/mL	0.703	0.769	0.472
SCC	0.807	0.693~0.921	0.058	<0.001	1.985 ng/mL	0.811	0.808	0.619
DKK1	0.818	0.707~0.929	0.057	<0.001	3.535 ng/mL	0.730	0.885	0.615
TK1	0.822	0.719~0.926	0.053	<0.001	3.470 pmol/L	0.784	0.731	0.515

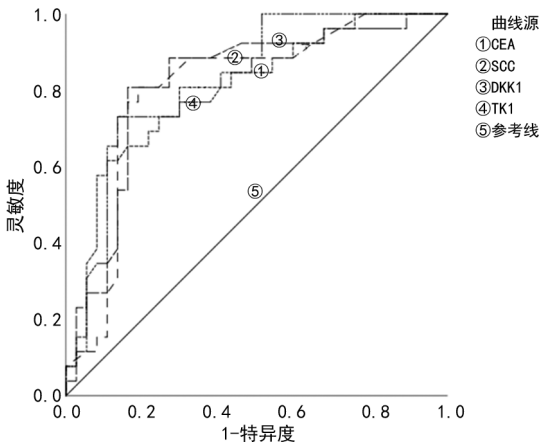


图 1 各指标预测老年胸段食管癌患者根治术后复发、转移风险的 ROC 曲线图

3 讨 论

有研究指出,早期胸段食管癌因缺少特异性表现及体征,易出现误诊、漏诊的情况,即便是符合根治术治疗适应证,术后患者复发、转移风险仍然较高,特别是老年患者,严重影响其晚年生存质量^[5]。本研究,63 例接受根治术治疗的老年胸段食管癌患者中,术后经为期 3 年随访,发生复发、转移的患者有 26 例,发生率为 41.27%,证实上述研究结论。为改善老年胸段食管癌患者的生存质量,提高患者生存率,早期预测根治

表 3 各指标与老年胸段食管癌患者根治术后复发、转移关系的 Logistic 回归分析结果							
变量	B	S.E	Walds	P	OR	95%CI	
						上限	下限
常量	16.029	0.794	11.181	0.001	—	—	—
CEA	1.339	0.141	5.778	0.016	1.713	1.541	1.939
SCC	2.023	0.786	10.311	0.001	2.080	1.017	2.374
DKK1	2.006	0.863	8.434	0.004	2.082	1.015	2.443
TK1	1.747	0.565	9.546	0.002	1.674	1.058	2.528

注：—表示无数据。

2.5 各指标预测老年胸段食管癌患者根治术后复发、转移风险的效能分析 将老年胸段食管癌患者根治术前血清 CEA、SCC、DKK1、TK1 水平分别作为自变量,根治术后复发、转移发生情况作为状态变量(1=发生,0=未发生),绘制 ROC 曲线,结果显示,根治术前血清 CEA、SCC、DKK1、TK1 水平分别预测老年胸段食管癌患者术后复发、转移风险的 AUC 均>0.800,预测价值均较理想。见图 1、表 4。

术后复发、转移发生风险尤为关键。

CEA、SCC 是常见的肿瘤标志物。CEA 与肿瘤组织、细胞间的黏附反应的发生有关,可促进肿瘤细胞的增殖及转移^[6]。SCC 的表达与肿瘤病情进展密切相关,现阶段常用于肿瘤患者的病情及疗效评估^[7]。但有研究指出,肿瘤标志物预测食管癌患者根治术后复发、转移风险的特异性不足,对预测患者病情转归有一定局限^[8]。肿瘤细胞复发、转移的主要特征之一即细胞的形态和结构呈异型性、细胞增殖,而血清 DKK1、TK1 是常见的与细胞增殖密切相关的因子,且已被研究证实参与了肿瘤的进展及预后^[9-10]。本研究结果显示,发生组血清 CEA、SCC、DKK1、TK1 水平均高于未发生组($P<0.05$),且相关性分析结果显示,老年胸段食管癌患者血清 CEA、SCC、DKK1 及 TK1 之间呈正相关($P<0.05$)。以上结果表明血清 DKK1、TK1 水平与 CEA、SCC 有关,也可能是具有一定临床价值的肿瘤标志物。

作为细胞生长过程中的关键性蛋白之一,DKK1 在肿瘤细胞的增殖、分裂过程中具有重要作用,能够刺激细胞由生长停滞期进入快速生长期^[11]。TK1 在静止期细胞或非增殖期细胞内呈低表达状态,而当细胞进入增殖期时,TK1 水平可在较短时间内迅速升高^[12]。本研究结果显示,发生组患者术前血清 DKK1、TK1 水平过表达还可能是术后复发、转移的危险因素。

分析原因如下: DKK1 能够结合 Lrp5/6, 导致 Wnt 卷曲蛋白无法与 Lrp5/6 结合, 进而抑制 Wnt 信号转导通路, 降解 β -catenin 蛋白质, 增加肿瘤复发、转移风险^[13-14]。同时, DKK1 已被研究证实与肝细胞癌、食管鳞癌等多种恶性肿瘤患者预后密切相关^[15-16]。TK1 可产生促炎性细胞因子, 使 T 细胞向辅助性 T 细胞 (Th)1 分化等, 加速肿瘤的生长与增殖, 继而导致肿瘤的不断恶化与转移^[17]。此外, 有研究指出, 癌变组织处 TK1 阳性率明显高于正常组织, TK1 能够加速肿瘤的生长^[18-19]。因此, 当老年胸段食管癌患者体内 DKK1、TK1 呈过表达时, 可加速肿瘤细胞增殖, 导致根治术后复发、转移的发生。

最后, 本研究对各指标预测老年胸段食管癌患者根治术后的复发、转移风险绘制了 ROC 曲线, 结果显示, 根治术前血清 DKK1、TK1 水平分别预测老年胸段食管癌患者术后发生复发、转移风险的 AUC 均 > 0.800, 且根治术前血清 DKK1、TK1 的最佳截断值分别为 3.535 ng/mL、3.470 pmol/L 时, 预测价值最佳。上述结果证实, 老年胸段食管癌患者根治术前血清 DKK1、TK1 异常表达不仅是术后复发、转移的危险因素, 且可作为根治术前预测术后复发、转移风险的关键标志物。上述结果也表明, 未来临床若早期监测老年胸段食管癌患者根治术前血清 DKK1、TK1 表达异常, 可在治疗原发病的同时实施合理干预, 如术后联合放化疗或术前联合新辅助化疗等, 这可能对指导疾病早期治疗、降低术后复发及转移风险、改善患者预后具有积极意义。此外, 本研究发现, 血清 DKK1、TK1 间呈正相关, 说明老年胸段食管癌患者根治术前血清 DKK1、TK1 之间可能存在一定联系, 二者可能相互影响、相互作用, 共同参与了老年胸段食管癌患者术后复发、转移的发生, 但尚不能根据此次研究结果推断上述指标之间在疾病中相互影响, 还需要在未来增加样本量、延长观察时间并查阅大量文献加以验证。

综上所述, 血清 DKK1、TK1 水平与老年胸段食管癌患者根治术后复发、转移有关, 二者异常表达可能是患者根治术后复发、转移的危险因素, 对预测患者根治术后复发、转移的风险有一定价值。

参考文献

[1] 张九娜, 李校天, 瞿峰, 等. 食管鳞癌组织中血管内皮生长因子 C、皮层肌动蛋白的表达及其临床意义[J]. 中国综合临床, 2016, 32(4): 319-324.

[2] 贺靳贤, 陈琪峰, 陈彪. 食管癌患者血清中多项肿瘤标志物测定的临床意义[J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28(12): 92-94.

[3] ZHANG J, ZHANG X, ZHAO X, et al. DKK1 promotes migration and invasion of non-small cell lung cancer via β -catenin signaling pathway[J]. Tumour Biol, 2017, 39(7): 3820.

[4] 罗莉, 刘玉荣, 苏磊. 食管鳞癌患者血清 TK1 与 SCCA 表达及其预后价值[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(5): 29-35.

[5] TIAN X, SUN B, CHEN C, et al. Circulating tumor DNA 5-hydroxymethylcytosine as a novel diagnostic biomarker for esophageal cancer[J]. Cell Res, 2018, 28(5): 597-600.

[6] XIONG W, ZHAO Y, XU M, et al. The relationship between tumor markers and pulmonary embolism in lung cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(25): 41412-41421.

[7] ZHOU Z, LI W, ZHANG F, et al. The value of squamous cell carcinoma antigen (SCCA) to determine the lymph nodal metastasis in cervical cancer: a meta-analysis and literature review[J]. PLoS One, 2017, 12(12): e0186165.

[8] 吴冬, 胡旭军, 林言. 不同血清肿瘤标志物对食管癌的诊断价值分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 27(4): 531-533.

[9] PALUSZCZAK J, SARBAK J, KOSTRZEWSKA-POCZEKAJ M, et al. The negative regulators of Wnt pathway: DACH1, DKK1, and WIF1 are methylated in oral and oropharyngeal cancer and WIF1 methylation predicts shorter survival[J]. Tumour Biol, 2015, 36(4): 2855-2861.

[10] XI Q P, PU D H, LU W N. Research on application value of combined detection of serum CA125, HE4 and TK1 in the diagnosis of ovarian cancer[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(20): 4536-4541.

[11] 冯茜, 曹勤, 于俊才. 肝细胞癌患者血清 Dickkopf-1 水平变化及意义[J]. 山东医药, 2020, 60(1): 58-60.

[12] 薄维波, 秦继宝, 李海英, 等. 细胞质胸苷激酶 1 在原发性肝癌中的表达及其对预后的临床意义[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(3): 66-69.

[13] 宋亚邛, 胡海燕. VEGF、TGF- β 1、CA19-9、CA242 和 DKK1 联合检测对早期胰腺癌临床诊断价值研究[J]. 陕西医学杂志, 2020, 49(2): 111-114.

[14] 曾繁利, 王东和, 苏锐, 等. AFP、AFP-L3 和 DKK1 联合检测对原发性肝癌的诊断价值[J]. 川北医学院学报, 2020, 35(1): 130-132.

[15] 褚飞虎, 曹亚丽, 陈豫, 等. 血清 DKK1 水平在肝细胞癌患者预后评估中的应用价值[J]. 中国急救医学, 2017, 37(2): 84-85.

[16] 秦豫培, 程晓娜. 血清中 DKK1 表达在食管鳞癌诊断中的应用价值[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(12): 1036-1039.

[17] 江蓓蕾, 鲍扬漪, 叶艳. TK1 与肿瘤标志物在消化道肿瘤诊断及病理学特征的相关性[J]. 安徽医科大学学报, 2018, 53(11): 1762-1766.

[18] WANG Y, JIANG X, WANG S, et al. Serological TK1 predict pre-cancer in a routine health screenings of 56 178 people[J]. Section Disease Mark, 2018, 22(2): 237-247.

[19] WANG Y, JIANG X R, DONG S L, et al. Serum TK1 is a more reliable marker than CEA and AFP for cancer screening in a study of 56 286 people[J]. Cancer Biomark, 2016, 16(4): 529-536.