

# 血清细胞质胸苷激酶对消化道肿瘤诊断价值分析

王政江<sup>1,2</sup>, 朱金红<sup>3</sup>, 王德霞<sup>3</sup>, 杨麦青<sup>2</sup>

(1.诸城市人民医院病理科, 山东 诸城 262200;

2.潍坊市人民医院病理科, 山东 潍坊 261041;

3.诸城市人民医院儿科, 山东 诸城 262200)

**摘要:**目的 探讨血清细胞质胸苷激酶(TK1)对消化道肿瘤的诊断及预防价值。方法 选择2018年3月-2019年12月在诸城市人民医院行消化道手术的238例消化道病变患者。将消化道早期肿瘤患者77例设为早期组,消化道中晚期肿瘤患者85例设为中晚期组,另选消化道良性疾病患者76例设为对照组。采用免疫印迹增强化学发光法检测所有入选对象血清TK1含量。比较中晚期肿瘤组、早期组、良性组3组的TK1值,并分析肿瘤患者随访时复发情况。结果 中晚期组与早期组患者TK1水平高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );事后分析表明,中晚期组与早期组TK1水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );中晚期组与早期组TK1水平均高于良性组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );同时,术后中晚期组TK1含量高于早期组( $P<0.05$ );血清TK1与血清癌胚抗原(CEA)的表达呈正相关( $r=0.312, P=0.028$ );ROC曲线结果表明,血清TK1用于诊断消化道肿瘤的曲线下面积是0.746。结论 TK1的检测对于消化道肿瘤的早期筛查及预测术后复发风险具有重要意义,用于诊断消化道肿瘤的敏感性较高。

**关键词:** 消化道肿瘤;胸苷激酶;早期肿瘤筛查

中图分类号:R735

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.06.020

文章编号:1006-1959(2023)06-0093-04

## Analysis of Diagnostic Value of Serum Thymidine Kinase 1 in Gastrointestinal Cancer

WANG Zheng-jiang<sup>1,2</sup>, ZHU Jin-hong<sup>3</sup>, WANG De-xia<sup>3</sup>, YANG Mai-qing<sup>2</sup>

(1.Department of Pathology, Zhucheng People's Hospital, Zhucheng 262200, Shandong, China;

2.Department of Pathology, Weifang People's Hospital, Weifang 261041, Shandong, China;

3.Department of Pediatrics, Zhucheng People's Hospital, Zhucheng 262200, Shandong, China)

**Abstract: Objective** To investigate the value of serum thymidine kinase 1 (TK1) in the diagnosis and prevention of gastrointestinal tumors.

**Methods** A total of 238 patients with gastrointestinal tumors who underwent digestive tract surgery in Zhucheng People's Hospital from March 2018 to December 2019 were selected. 77 patients with early gastrointestinal cancer were set as early group, 85 patients with advanced gastrointestinal cancer were set as middle-late group, and 76 patients with benign gastrointestinal diseases were selected as control group. The serum TK1 content of all subjects was detected by immunoblotting enhanced chemiluminescence. The TK1 values of the three groups of advanced tumor group, early group and benign group were compared, and the recurrence of tumor patients during follow-up was analyzed. **Results** The level of TK1 in the middle-late group and the early group was higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Post-hoc analysis showed that there was no significant difference in TK1 level between the middle-late group and the early group ( $P>0.05$ ). The level of TK1 in the middle-late group and the early group was higher than that in the benign group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). At the same time, the content of TK1 in the middle and late group was higher than that in the early group ( $P<0.05$ ). Serum TK1 was positively correlated with serum carcinoembryonic antigen (CEA) expression ( $r=0.312, P=0.028$ ). The ROC curve results showed that the area under the curve of serum TK1 for the diagnosis of gastrointestinal tumors was 0.746. **Conclusion** The detection of TK1 is of great significance for the early screening of gastrointestinal tumors and the prediction of the risk of postoperative recurrence.

**Key words:** Gastrointestinal tumors; Thymidine kinase 1; Early tumor screening

癌症严重危害人类健康,影响患者生活质量,其中消化道肿瘤的发病率及死亡率均位居前列<sup>[1,2]</sup>。消

化道肿瘤包括胃癌、结直肠癌、肝癌和食道癌,在我国男性中,为继肺癌之后的前5大癌症类型之一<sup>[1]</sup>。早期消化道肿瘤无特异性表现,且缺乏根治术后患者预后判断的有效标准<sup>[3,4]</sup>。及早对消化道肿瘤进行筛查,寻找消化道早期肿瘤的标志物成为近年来的研究重点。胸苷激酶1(serum thymidine kinase, TK1)属于催化胸腺嘧啶核苷转化为单磷酸胸腺嘧啶的重要酶,其含量和肿瘤DNA的合成呈正相关

基金项目:2018年潍坊卫计委科研项目(编号:wfwjsj\_2018\_007)

作者简介:王政江(1972.3-),男,山东潍坊人,本科,副主任医师,主要从事临床肿瘤病理诊断工作

通讯作者:杨麦青(1979.11-),女,山东潍坊人,博士,主治医师,主要从事肿瘤临床及基础相关疾病的研究

性。据报道,健康成人血清及组织中 TK1 水平极低,而在胃肠癌、乳腺癌、肺癌等恶性肿瘤患者中,TK1 水平随肿瘤细胞增殖速度而升高,超出正常人群水平的 2~100 倍。因此,TK1 水平升高和肿瘤细胞增殖状态关系密切。TK1 表达异常参与了肿瘤的发生发展。因此,血清学 TK1 水平的检测可作为动态观察体内肿瘤细胞增殖的指标<sup>[5-8]</sup>。血清癌胚抗原(CEA)的含量与胃癌的分期和转移、复发等恶性行为相关<sup>[9,10]</sup>。本研究检测了 238 例消化道病变患者血清中 TK1 水平并进行术后随访,以探究 TK1 能否作为消化道早期肿瘤筛查的标志物以及其与术后复发风险的相关性。并探讨 TK1 对于诊断消化道肿瘤的敏感性及 TK1 与 CEA 的关系。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 3 月-2019 年 12 月在诸城市人民医院行消化道手术的 238 例消化道病变患者。将消化道早期肿瘤患者 77 例设为早期组,消化道中晚期肿瘤患者 85 例设为中晚期组,另选消化道良性疾病患者 76 例设为对照组。中晚期组男 43 例,女 42 例;年龄 35~82 岁,平均年龄(56.31±5.82)岁;癌症类型:胃癌 40 例,肠癌 36 例,食管癌 9 例。早期组男 39 例,女 38 例;年龄 33~78 岁,平均年龄(54.72±4.65)岁;癌症类型:胃癌 56 例,肠癌 15 例,食管癌 6 例。对照组男 40 例,女 36 例;年龄 25~78 岁,平均年龄(55.24±5.17)岁;疾病类型:炎性病变 55 例,息肉 21 例。3 组性别、年龄比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),可比较。本研究经诸城市人民医院伦理委员会批准通过,患者及家属均对本研究知情,并签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准 ①中晚期肿瘤组、早期组及对照组患者均经内窥镜确诊;②无心脑血管、神经精神等其它影响试验结果的疾病;③均为首次确诊并未经手术及其他治疗。排除标准:①月经期女性;②患有血液系统疾病者及实验中途可能退出的患者。

1.3 方法 患者进行 TK1 检测前 1 d 20:00 后禁止饮食及饮水,并于次日清晨采集患者空腹静脉血 2~3 ml,经过 3600 r/min 离心 10 min,所有样品均在当天完成检验。使用深圳华瑞同康生物科技有限公司提供的 TK1 诊断试剂盒进行 TK1 检测,操作流程严格按照试剂盒说明进行,使用免疫印迹增强化学发光法测定 TK1。肿瘤患者由普外科医

生评估后接受常规手术治疗,早期组患者于内镜下清楚评估病灶,对照组患者密切随诊,辅助治疗,无临床症状,不予手术治疗。CEA 采用免疫印迹增强化学发光法,应用 ADVIA Centaur CP 化学发光仪进行测定。当 TK1>2  $\mu\text{mol/L}$ ,CEA>15 IU/ml 判断为阳性结果。

1.4 评价指标 比较中晚期肿瘤组、早期组、对照组术前 TK1 值,中晚期组和早期组术后 TK1 值,分析 TK1 对于诊断消化道肿瘤的敏感性。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析。计量资料采用( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间差异比较使用单因素方差分析(ANOVA),事后检验两两比较采用 LSD- $t$  方法;不同类型肿瘤 TK1 的表达用秩和实验,TK1、CEA 之间的关系用 Pearson 相关性分析,用 ROC 曲线分析 TK1 对于消化道肿瘤的诊断敏感性。 $P<0.05$  认为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 三组 TK1、CEA 表达水平比较 免疫印迹增强化学发光法分析显示,中晚期组术前 TK1 水平为(2.43±2.01)pmol/L,早期组为(2.03±1.69)pmol/L,均高于良性组的(1.13±0.78)pmol/L,差异有统计学意义( $F=13.689$ , $P<0.001$ );事后分析表明,中晚期组与早期组比较,差异无统计学意义( $P=0.113$ ),而中晚期组与早期组的 TK1 水平均高于良性组( $P=0.000$ 、 $0.001$ );中晚期组术前 CEA 水平为(15.74±5.75)pmol/L,早期组为(11.49±4.82)pmol/L,均高于良性组的(7.19±4.92)pmol/L,差异有统计学意义( $F=15.355$ , $P<0.001$ )。

2.2 肿瘤组患者 TK1 与肿瘤分型的关系 在消化道肿瘤患者中 TK1 的表达与肿瘤的类型(胃癌、肠癌、食管癌)无关( $Z=0.463$ , $P=0.643$ )。

2.3 中晚期组与早期组术后 TK1 水平与病情严重性分析 中晚期组术后 TK1 水平为(2.89±1.97)pmol/L,高于早期组的(2.06±1.63)pmol/L,差异有统计学意义( $t=2.073$ , $P=0.041$ )。

2.4 TK1 与 CEA 的相关性及 TK1 的诊断价值分析 TK1 与 CEA 呈正相关( $r=0.312$ , $P=0.028$ );以血清 TK1 水平升高来诊断消化道肿瘤,绘制 ROC 曲线结果显示,AUC=0.746, $P=0.002$ ,诊断消化道肿瘤的敏感度和特异度较高,分别为 0.85、0.84,对于消化道肿瘤具有诊断意义,见图 1。

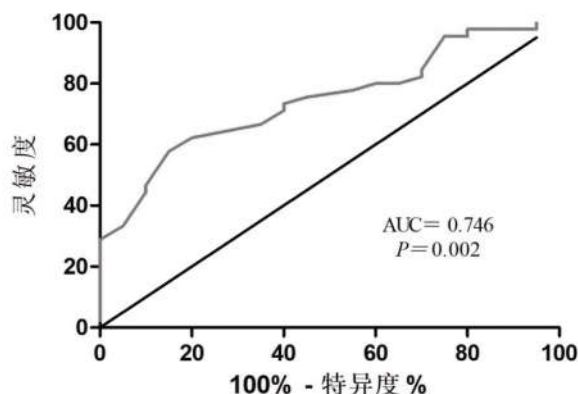


图 1 血清 TK1 水平的 ROC 曲线

### 3 讨论

消化道肿瘤是我国常见的恶性肿瘤,发病率呈上升趋势,并困扰着越来越多的年轻患者。饮食不规律、大量饮酒、吸烟、高盐、高脂饮食、腌制食物均可能是诱发消化道肿瘤的原因<sup>[11,12]</sup>。内窥镜检查的局限性和不普遍性使得人们无法在早期对肿瘤进行检查和治疗<sup>[4]</sup>,导致肿瘤细胞出现过度增殖。因此,新的治疗技术在不断地发展和创新,其中免疫治疗在胃肠道肿瘤治疗方面正处于一个新的时代。然而,免疫抑制性肿瘤微环境(TME)的复杂性和多样性给胃肠道实体瘤的免疫治疗带来了许多困难<sup>[13]</sup>。肿瘤与其微环境之间的持续串扰是肿瘤生存和最终患者死亡的关键。

TK1 是一种 DNA 挽救途径酶,定位于染色体 17q23.2~q25,参与了胸腺嘧啶的再生,用于 DNA 合成和 DNA 损伤。有研究表明,TK1 可以影响 TME,进而促进了肿瘤的进展。TME 是由肿瘤相关成纤维细胞和血管内皮细胞组成的复杂环境,其中许多因素可以促进恶性进程。而且 TME 参与免疫细胞的激活和募集、血管生成等<sup>[14-16]</sup>。三磷酸腺苷(adenosine triphosphate,ATP)是 TME 的主要生化成分之一,它能促进肿瘤的进展或抑制肿瘤的发生<sup>[17]</sup>。TK1 通过从 ATP 转移磷酸盐将 dThd 转化为 dTMP,用于 DNA 合成和转录。TK1 对于 DNA 损伤后的细胞修复至关重要<sup>[18,19]</sup>。TK1 是细胞周期依赖性标志物,在非增殖细胞中不存在<sup>[9,10]</sup>。癌症患者体内处于 S 期、G<sub>2</sub> 期的细胞比例高,导致机体细胞内出现大量 TK1 释放入血,因此在健康人中 TK1 水平很低或无法检测到,当发生恶性肿瘤时,血清中

TK1 的水平迅速升高至远来的百倍至千倍,由此血清 TK1 被用作肿瘤的生物标志物<sup>[20-23]</sup>。TK1 可通过血清进行检测,与传统内窥镜检测比较,具有患者依从性高、方便快捷等优点,对于肿瘤的及早发现具有重要意义<sup>[19]</sup>。

本研究结果表明,术前中晚期组与早期组患者 TK1 水平与对照组比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );事后分析表明,晚期组与早期组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),而晚期组与早期组的 TK1 水平平均高于良性组( $P<0.05$ ),说明 TK1 水平可辅助临床进行早期恶性消化系统肿瘤诊断和分期。术后中晚期组 TK1 水平高于早期组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),说明在消化道恶性肿瘤中,病情严重程度与 TK1 水平可能有关,且临床分期越晚,TK1 水平越高,对消化道肿瘤的诊断具有较高的临床应用价值。血清 TK1 用于诊断消化道肿瘤的敏感性较高,并且 TK1 的高表达与 CEA 的表达呈正相关,提示 TK1 在消化道肿瘤的诊断、预后等方面有更高的价值和前景。

综上所述,TK1 作为重要的肿瘤标志物,有助于尽早地发现消化道肿瘤,提高鉴别癌前病变和评估肿瘤进展,从而实现肿瘤的早发现、早诊断、早治疗。

### 参考文献:

- [1]Cao W,Chen HD,Yu YW,et al.Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020 [J].Chin Med J (Engl),2021,134(7): 783-791.
- [2]Sung H,Ferlay J,Siegel RL,et al.Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide

- for 36 Cancers in 185 Countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–249.
- [3] 张世栋, 王菲. 上消化道癌术前胃镜活检、CA199检测与ESD术后病理结果比较[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(7): 1138–1141.
- [4] Griffin –Sobel JP. Gastrointestinal Cancers: Screening and Early Detection[J]. *Semin Oncol Nurs*, 2017, 33(2): 165–171.
- [5] Velazquez EJ, Brindley TD, Shrestha G, et al. Novel monoclonal antibodies against thymidine kinase 1 and their potential use for the immunotargeting of lung, breast and colon cancer cells[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 127.
- [6] Singh S, Kumar R, Kumar U, et al. Clinical Significance and Role of TK1, CEA, CA 19–9 and CA 72–4 levels in Diagnosis of Colorectal Cancers [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2020, 21(11): 3133–3136.
- [7] Fanelli GN, Scarpitta R, Cinacchi P, et al. Immunohistochemistry for Thymidine Kinase–1 (TK1): A Potential Tool for the Prognostic Stratification of Breast Cancer Patients[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(22): 5416.
- [8] 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.
- [9] Moriyama J, Oshima Y, Nanami T, et al. Prognostic impact of CEA/CA19–9 at the time of recurrence in patients with gastric cancer[J]. *Surg Today*, 2021, 51(10): 1638–1648.
- [10] 方宏娇, 李承慧. 胃癌患者血清 CA199、CA724 及 CEA 水平与病情严重程度及预后的关系[J]. *川北医学院学报*, 2022, 37(2): 248–251.
- [11] 周平红, 钟芸诗, 李全林. 中国消化道黏膜下肿瘤内镜诊治专家共识(2018版)[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2018, 21(8): 841–852.
- [12] Hacker U, Hoffmeister A, Lordick F. Diagnostik und Therapie des Magenkarzinoms [Gastric Cancer: diagnosis and current treatment strategies] [J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2021, 146(23): 1533–1537.
- [13] Li YT, Tan XY, Huang LN, et al. Research Progress in Immunosuppressive Tumor Microenvironment of Gastrointestinal Cancer[J]. *Journal of Sichuan University*, 2022, 53(1): 7–14.
- [14] Yogeve O, Almeida GS, Barker KT, et al. In Vivo Modeling of Chemoresistant Neuroblastoma Provides New Insights into Chemorefractory Disease and Metastasis [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(20): 5382–5393.
- [15] McShane R, Arya S, Stewart AJ, et al. Prognostic features of the tumour microenvironment in oesophageal adenocarcinoma [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1876(2): 188598.
- [16] Kasprzak A. The Role of Tumor Microenvironment Cells in Colorectal Cancer (CRC) Cachexia[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 1565.
- [17] Vultaggio –Poma V, Sarti AC, Di Virgilio F. Extracellular ATP: A Feasible Target for Cancer Therapy[J]. *Cells*, 2020, 9(11): 2496.
- [18] Anthony CC, Robbins DJ, Ahmed Y, et al. Nuclear Regulation of Wnt/ $\beta$ –Catenin Signaling: It's a Complex Situation[J]. *Genes (Basel)*, 2020, 11(8): 886.
- [19] Okamura S, Osaki T, Nishimura K, et al. Thymidine kinase –1/CD31 double immunostaining for identifying activated tumor vessels[J]. *Biotech Histochem*, 2019, 94(1): 60–64.
- [20] Tang Y, Li K, Cai Z, et al. HSP90 $\alpha$  combined with AFP and TK1 improved the diagnostic value for hepatocellular carcinoma [J]. *Biomark Med*, 2020, 14(10): 869–878.
- [21] Ning S, Wei W, Li J, et al. Clinical significance and diagnostic capacity of serum TK1, CEA, CA 19–9 and CA 72–4 levels in gastric and colorectal cancer patients[J]. *J Cancer*, 2018, 9(3): 494–501.
- [22] 许海周, 赵新磊, 陆俊杰, 等. 血清胸苷激酶 1 和可溶性 NKG2D 配体与结直肠癌患者预后的关系[J]. *中华普通外科杂志*, 2018, 33(9): 780–782.
- [23] 秦岭, 张章, 齐志峰, 等. 血清胸苷激酶 1、游离 DNA 联合检测与晚期胃癌化疗效果及预后的相关性[J]. *癌症进展*, 2020, 18(12): 1240–1243, 1247.
- 收稿日期: 2022–02–25; 修回日期: 2022–04–17  
编辑/肖婷婷