

## 参考文献:

- [1] 顾向应,邱晓梅,张翊昕,等.全面二孩政策实施后给计划生育临床工作带来的机遇与挑战[J].上海医学,2019,42(6):336-339.
- [2] 张丽娜,孙克,纪亚忠.卵巢功能下降的评估标准及其诊治进展[J].第二军医大学学报,2019,40(6):659-663.
- [3] 岳艳,马亚琳,张毅,等.不孕症女性血清免疫抗体、AMH、FSH水平表达及其临床意义[J].中国妇产科临床杂志,2020,21(5):537-538.
- [4] 俞晓敏,闻笔伟,张俊洁.罗格列酮改善脂多糖诱导慢性低度炎症大鼠的卵巢功能异常[J].第二军医大学学报,2019,40(12):1310-1316.
- [5] 王红霞,谢钻玲,刘淑平,等.血清DHEA-S和维生素E与卵巢储备功能下降的相关性研究[J].现代妇产科进展,2020,29(3):218-220.
- [6] 韩晓洁,商文金.抗苗勒氏管激素在不同卵巢储备功能患者的表达及相关性分析[J].中国妇产科临床杂志,2019,20(4):358-360.
- [7] 宗国霞,王威,夏宇跃,等.早发性卵巢功能不全患者外周血CD3~+HLA-DR细胞水平与卵巢储备功能的相关性[J].实用医学杂志,2019,35(13):2108-2111.
- [8] 高任远,张敬,刘方方,等.抗苗勒管激素与女性自然妊娠能力的关联分析[J].山东大学学报(医学版),2020,58(4):100-104.
- [9] 张瑞雄,黄雪珍,蔡锦梅.不孕不育症患者血清AMH、LH、FSH、E2检测结果分析[J].海南医学,2016,27(21):3565-3566.

## 胸苷激酶1在胃癌诊断及预后评估中的意义

徐绮华,林秀强,胡斌 (广东省佛山市第一人民医院胃肠肿瘤内科,广东佛山 528000)

**摘要:**目的 了解胸苷激酶1(TK1)在诊断胃癌及评估患者预后的意义。方法 对60例胃癌患者(胃癌组)以及胃溃疡(胃溃疡组)、萎缩性胃炎(萎缩性胃炎组)、胃息肉(胃息肉组)各20例患者的血清TK1水平进行检测,分析血清TK1对胃癌的诊断效能;检测胃癌组织及良性胃病组织中TK1阳性表达情况,分析胃癌患者临床特征与胃癌组织内TK1阳性表达间的关系;绘制5 a生存曲线,分析胃癌组织内TK1阳性与阴性表达者的生存情况。结果 胃癌组患者的血清TK1水平明显高于其他3组( $P<0.01$ );血清TK1超过95.59  $\mu\text{g/L}$ 时诊断胃癌的效能最高,曲线下面积(AUC)为0.750,95% CI为0.658~0.842,灵敏度、特异度分别为83.3%、70.0%。胃癌组织内的TK1阳性表达率明显高于良性胃病组织( $P<0.05$ );胃癌组织内TK1阳性表达水平与胃癌组织学及肿瘤直径有关( $P<0.05$ );TK1阳性表达者的5 a无瘤生存期低于阴性组,两组5 a生存曲线差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 TK1与胃癌发生及发展密切相关,在诊断胃癌及评估患者预后均有一定的临床意义。

**关键词:** 胸苷激酶1; 胃癌; 组织表达; 诊断; 预后

中图分类号: R 735.2

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2021)03-0340-04

## Significance of thymidine kinase 1 in clinical diagnosis and prognosis prediction of gastric cancer

XU Qi-hua, LIN Xiu-qiang, HU Bin (Department of Gastrointestinal Oncology, the First People's Hospital of Foshan, Foshan 528000, China)

**Abstract:** Objective To investigate the significance of thymidine kinase 1(TK1) in clinical diagnosis and prognosis prediction of gastric cancer. Methods The serum TK1 level was detected for 60 cases with gastric cancer (Gastric Cancer Group), 20 cases with gastric ulcer (Gastric Ulcer Group), 20 cases with atrophic gastritis (Atrophic Gastritis Group), and 20 cases with gastric polyps (Gastric Polyps Group), and the efficiency of the serum TK1 in the diagnosis of gastric cancer was analyzed. The positive expression of TK1 in gastric cancer tissues and benign gastric lesions was detected, and the

基金项目: 江门市科学技术局项目(No.20130190089138)

收稿日期: 2020-09-30; 修订日期: 2020-12-29

作者简介: 徐绮华(1976-),女,本科,主治医师

relationship between the clinical characteristics of patients with gastric cancer and the positive expression of TK1 in gastric cancer tissues was analyzed; The 5a survival curve was drawn, and the survival of patients with positive and negative expression of TK1 in gastric cancer tissues was analyzed. **Results** Serum TK1 level was the highest in Gastric Cancer Group ( $P < 0.01$ ). The efficiency in the diagnosis of gastric cancer was the highest when the serum TK1 greater than 95.59  $\mu\text{g/L}$ , with an area under the curve (AUC) of 0.750, 95% CI of 0.658–0.842, the sensitivity of 83.3%, and the specificity of 70.0%, respectively. The positive expression rate of TK1 in gastric cancer tissues was significantly higher than that in benign gastric lesions ( $P < 0.05$ ). The positive expression of TK1 in gastric cancer tissues was correlated with histology of gastric cancer and tumor diameter ( $P < 0.05$ ). The 5 a tumor-free survival of the group with positive TK1 expression was lower than that of the group with negative expression, and there was statistical difference in 5 a survival curve between the two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** TK1 is closely related to the occurrence and development of gastric cancer and has certain clinical significance in the diagnosis and prognosis prediction of gastric cancer.

**Key words:** thymidine kinase 1; gastric cancer; expression; diagnosis; prognosis

胸苷激酶1(TK1)是脱氧核糖核酸补救合成途径的限速酶,能在腺嘌呤核苷三磷酸存在的情况下催化脱氧胸腺嘧啶形成单磷酸胸腺嘧啶,在反映细胞增殖活性中具有较高的可信度<sup>[1-2]</sup>。TK1已成为许多恶性肿瘤诊断及预后判断的特异性物质,许海周等<sup>[3]</sup>研究发现血清TK1水平越高,直肠癌患者预后越差。薄维波等<sup>[4]</sup>研究发现TK1在原发性肝癌的诊断和预后预测中均具有良好的效能。本研究观察了胃癌(GC)患者血清TK1水平及病灶组织内TK1的表达情况,并分析其在胃癌诊断及评估预后的价值,结果报道如下。

## 1 资料和方法

### 1.1 病例与分组

选取本院2014.01—2016.01间收治的60例胃癌(胃癌组)、20例胃溃疡(胃溃疡组)、20例萎缩性胃炎(萎缩性胃炎组)和20例胃息肉(胃息肉组)纳为研究对象。胃癌、胃溃疡、萎缩性胃炎及胃息肉患者均行胃镜检查,必要时行组织活检确诊。其中胃癌组男33例,女27例;胃溃疡组男11例,女9例;萎缩性胃炎组男12例,女8例;胃息肉组男10例,女10例。胃癌、胃溃疡、萎缩性胃炎、胃息肉组患者的平均年龄分别为63.2、60.6、59.9、62.3岁。4组患者的年龄、性别无明显差别。本研究经本院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

1.2.1 试验标本采集 (1)分别采集4组患者血清,3 500 r/min离心5 min分离,吸取适量血清储存于EP管内待用。(2)收集60例胃癌标本病灶组织标本及60例胃良性病变者(胃溃疡组、萎缩性胃炎组和胃息肉组)病灶组织,置于4%福尔马林溶液中固定,酒精梯度脱水,石蜡包埋,5  $\mu\text{m}$ 厚度连续切片。

1.2.2 检测方法 (1)血清TK1检测:采用酶联免疫吸附法检测血清TK1含量,试剂盒为武汉华美生物技术有限公司提供的人可溶性TK1酶联免疫试剂盒。严格按照实际和相关步骤进行操作,最后以标准品浓度作为纵坐标,标准品对应的OD值作为横坐标,输入软件后绘制出标准曲线,得出样本中血清TK1含量。(2)免疫组化SABC法检测病灶组织内TK1表达量:石蜡切片行HE染色,后依次进行切片常规脱蜡至水-抗原修复-阻断内源性过氧化物酶-滴加一抗-DAB显色-复染和反蓝-梯度酒精脱水-透明-封片等步骤。

1.2.3 结果判断 两位医师采用半定量法单独判断染色结果。TK1免疫组化染色主要定位于癌细胞胞浆内,呈棕黄色至棕褐色,灶性或弥漫性分布。每张切片首先在低倍镜下观察,再在高倍镜下观察同一标本切片癌组织阳性染色区,至少测定10个视野,以100个细胞中阳性反应细胞占比计算染色强度指数,其中阳性反应细胞占比0~5%记为-,占比6%~25%记为+,占比26%~50%记为++,占比 $\geq 51\%$ 记为+++。

1.2.4 观察指标及评价方法 (1)4组血清TK1水平;(2)以胃癌患者作为疾病组,其他良性胃病变患者(胃溃疡、萎缩性胃炎、胃息肉)作为对照组,绘制ROC曲线,分析血清TK1在诊断胃癌中的价值;(3)比较胃癌组织与良性胃病变组织内TK1阳性表达情况;(4)分析胃癌组织中TK1阳性表达量与患者临床病理特征间的关系;(5)绘制Kaplan-Meier生存曲线,分析TK1阳性表达量者与阴性表达者生存情况。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 19.0软件处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;计数资料采用(校正) $\chi^2$ 检验,绘制ROC曲线,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 血清TK1水平

胃癌组、胃溃疡组、萎缩性胃炎组及胃息肉组患者的血清TK1水平分别为(121.15±22.05)、(80.15±11.36)、(78.69±12.41)和(81.25±12.03) μg/L,胃癌组的血清TK1水平明显高于其他3组(均 $P<0.01$ ),其他3组间的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 2.2 血清TK1对胃癌的诊断效能

以胃癌组作为疾病组,胃溃疡、萎缩性胃炎等其他胃病变组作为对照组,绘制ROC曲线发现,当血清TK1超过95.59 μg/L时,其诊断胃癌的效能最高,AUC=0.750,95%CI为0.658~0.842,灵敏度、特异度分别为83.3%和70.0%。

### 2.3 胃癌组与胃良性病变组病灶组织内TK1阳性的表达情况

胃癌组织中TK1阳性表达率显著高于胃良性病变组织( $P<0.05$ ),见表1。

表1 胃癌组与胃良性病变组病灶组织内TK1阳性表达情况比较

组别	n	阳性表达	阴性表达
胃癌	60	49(81.67)	11(18.33)
良性病变	60	12(20.00)	48(8.00)

与良性病变比较: $P<0.05$

### 2.4 TK1与胃癌患者临床病理特征间的关系

病灶组织内TK1阳性表达与胃癌组织学分级及肿瘤直径有关( $P<0.05$ ),见表2。

### 2.5 胃癌组织内TK1阳性表达组与阴性组5 a生存曲线的比较

TK1阳性表达者5 a无瘤生存期低于阴性组,两组5 a生存曲线差异显著(Log Rank =3.402,  $P=0.034$ ),见图1。

## 3 讨论

GC是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一,其病死率位居肿瘤相关死因第二<sup>[5-7]</sup>。早期胃癌无特异性表现,且缺乏胃癌根治术后患者预后判断的有效标准,故胃癌的早期诊断及预后判断依旧是临床研究的重点。

肿瘤细胞过度增殖与癌变发生、发展及术后肿瘤转移及复发间均存在密切关联,TK是DNA补救合成途径的限速酶,在细胞增殖活动中发挥重要作用<sup>[8-10]</sup>。

表2 TK1与胃癌患者临床病理特征间的关系分析(例)

因素	TK1		P值
	阳性表达 (n=49)	阴性表达 (n=11)	
年龄			>0.05
≥60岁(n=37)	30	7	
<60岁(n=23)	19	4	
TNM分期			>0.05
I期(n=10)	8	2	
II期(n=22)	16	6	
III期(n=9)	8	1	
IV期(n=19)	17	2	
组织学分级			<0.01
低/未分化(n=42)	39	3	
高分化(n=18)	10	8	
淋巴结转移			>0.05
有(n=28)	22	6	
无(n=32)	27	5	
肿瘤直径			<0.05
≤5 cm(n=25)	17	8	
>5 cm(n=35)	32	3	

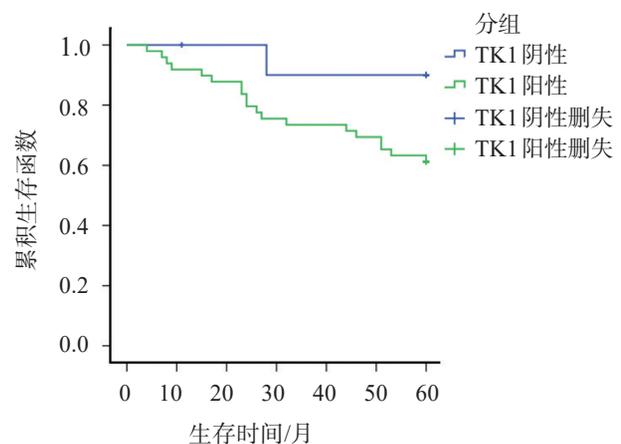


图1 胃癌组织内TK1阳性表达组与阴性组5 a生存曲线的比较

TK1是TK亚型中的一种,存在于细胞浆内,其活性与细胞周期性改变密切相关。当细胞进入休眠期时,TK1活性低;当细胞进入S期时,其活性迅速增长,至G2期达到高峰。成人体内TK1含量很少,但机体存在癌变时,机体TK1含量剧增<sup>[11]</sup>。血清学检查操作简便,对被筛查者造成的痛苦小,是临床上常使用的检

查方法。

本研究对胃癌、胃溃疡、萎缩性胃炎及胃息肉患者的血清TK1水平进行检测,结果显示胃癌患者血清TK1水平明显高于其他3组( $P < 0.01$ )。将胃癌患者作为疾病组,其他胃病变患者作为对照组,绘制ROC曲线发现,当血清TK1超过95.59  $\mu\text{g/L}$ 时,其在诊断胃癌中的效能最高,AUC=0.750,95%CI为0.658~0.842,灵敏度、特异度分别为83.3%和70.0%,提示血清TK1在诊断胃癌中具有较高的效能。但本研究将其他胃病变组纳为对照组,并未对血清TK1在筛查早期胃癌中的价值进行研究,存在一定的局限性。

除筛查胃癌外,对行胃癌根治术治疗患者预后的判断也是临床关注的重点。本研究对60例胃癌患者进行5 a随访,其中39例预后良好,21例发生复发或转移。比较其与胃良性病变患者病灶内TK1阳性表达情况发现,胃癌患者病灶组织内TK1阳性表达率明显高于良性病变组织;此外,胃癌预后良好组病灶组织内TK1阳性表达量也明显高于预后不良组( $P < 0.05$ ),提示病灶内TK1阳性表达量可能影响患者预后。

目前,TK1已被证实与多种恶性病变相关。郑建坤等<sup>[12]</sup>研究发现,前列腺癌组织内TK1表达水平明显高于前列腺增生组织,且其表达量与前列腺癌组织学分级和临床分期明显相关。王永堂等<sup>[13]</sup>研究发现,骨肉瘤组织内TK1阳性表达率为80.82%,明显高于骨软骨瘤组织的13.04%,且TK1表达水平与骨肉瘤Enecking分期、软组织浸润、肺转移间呈明显相关性。本研究分析胃癌患者临床病理特征与TK1表达情况间的关系发现,组织低/未分化者及肿瘤直径 $> 5$  cm者病灶组织内TK1阳性表达率明显高于高分化及肿瘤直径 $\leq 5$  cm者( $P < 0.05$ ),提示TK1表达量与胃癌患者组织分化及肿瘤直径间关系密切。江蓓蕾等<sup>[14]</sup>研究也发现,消化道恶性病变患者的血清TK1水平明显高于正常者,且随着患者癌变TNM分期的上升,血清TK1水平不断升高,提示TK1与消化道恶性肿瘤病情关系密切。

绘制Kaplan-Meier生存曲线,比较TK1阳性胃癌患者及阴性患者5 a无病生存情况发现,TK1阳性表达者5 a无瘤生存期低于阴性组,两组5 a生存曲线差异显著(Log Rank =3.402,  $P = 0.034$ ),提示TK1在患者预后判断中的价值。

综上,TK1与胃癌发生及发展密切相关,在诊断胃癌及预测患者预后中均具有一定的效能。

#### 参考文献:

- [1] FELIX K, HINZ U, DOBIASCH S, et al. Preoperative serum thymidine kinase activity as novel monitoring, prognostic, and predictive biomarker in pancreatic cancer [J]. *Pancreas*, 2018, 47(1):72-79.
- [2] NISMAN B, APPELBAUM L, YUTKIN V, et al. Serum thymidine kinase 1 activity following nephrectomy for renal cell carcinoma and radiofrequency ablation of metastases to lung and liver [J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(4):1791-1797.
- [3] 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.
- [4] 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):396-398, 399.
- [5] SAWAYAMA H, IWATSUKI M, KURODA D, et al. The association of the lymph node ratio and serum carbohydrate antigen 19-9 with early recurrence after curative gastrectomy for gastric cancer [J]. *Surg Today*, 2018, 48(11):994-1003.
- [6] 张晓慧, 许岸高, 陈文浩. 广东省惠州市2006-2015年消化系统恶性肿瘤的发病情况及住院费用分析[J]. *广东医科大学学报*, 2019, 37(3):273-277.
- [7] SUZUKI H, MORI H. Gastric cancer after helicobacter pylori eradication [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2018, 45(8):1123-1127.
- [8] 陈胜武, 刘言, 冯长生, 等. 胸苷激酶1和生存素在甲状腺癌及腺瘤组织的表达及其临床意义[J]. *中华实验外科杂志*, 2019, 36(2):301-303.
- [9] 胡燕红, 顾艳红, 王新梅. 血清TK1、VEGF和AFP检测对原发性肝癌诊断及预后评估的价值[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2020, 12(7):901-904.
- [10] MALVI P, JANOSTIAK R, NAGARAJAN A, et al. Loss of thymidine kinase 1 inhibits lung cancer growth and metastatic attributes by reducing GDF15 expression [J]. *PLoS Genet*, 2019, 15(10):e1008439.
- [11] NAZARI M, GARGARI S L M, SAHEBGHADAM L A, et al. Aptamer-based sandwich assay for measurement of thymidine kinase 1 in serum of cancerous patients [J]. *Biochemistry*, 2019, 58(18):2373-2383.
- [12] 郑建坤, 周园, 宏小翠, 等. 结肠癌转移相关基因1和胸苷激酶1在前列腺癌组织的表达及其临床意义[J]. *中华实验外科杂志*, 2018, 35(12):2196-2198.
- [13] 王永堂, 王会含, 郭永成, 等. 抑制转录共激活因子TAZ和胸苷激酶1在骨肉瘤组织的表达及其临床意义[J]. *中华实验外科杂志*, 2019, 36(9):1696-1698.
- [14] 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.