

网络出版时间: 2018-9-25 14:32 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20180921.1451.022.html>

◇ 临床医学研究 ◇

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

江蓓蕾¹, 鲍扬漪¹, 叶艳²

摘要 目的 探讨癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(CA199)及细胞质胸苷激酶 1(TK1)水平与胃癌、结直肠癌的诊断及严重程度的相关性。方法 选取胃癌、结直肠癌 147 例次病例。其中胃癌 76 例次,结直肠癌 71 例次,选取 70 例次体检人员作为对照组。采用 ELISA 法检测患者 CEA、CA199 及 TK1 水平,TK1、CEA 和 CA199 联合检测在消化道肿瘤诊断中的敏感性和特异性,收集各病例的病理学特征及 TNM 分期信息。结果 胃癌患者 TK1 水平为(4.0 ± 2.0) pmol/L,明显低于结直肠癌患者(4.6 ± 1.8) pmol/L,差异有统计学意义($P < 0.05$)。TK1 分别与 CEA、CA199 联合检测以及 CEA 和 CA199 联合检测结果显示,联合检测的受试者工作特征曲线(ROC)曲线下面积均大于 0.7,三项指标联合准确性最高;淋巴结转移、浸润深度大、肿瘤直径大、胃上部及低分化胃癌患者 TK1、CEA 及 CA199 水平均明显高于无淋巴结转移、浸润深度浅、肿瘤直径小、胃中下部及高分化($P < 0.01$);结直肠癌浸润深度深、存在淋巴结转移、管腺癌、肿瘤直径 > 5 cm 及低分化病例 CEA、CA199 及 TK1 水平均明显高于结直肠癌浸润深度浅、无淋巴结转移、粘液腺癌、肿瘤直径 ≤ 5 cm 及高分化病例($P < 0.01$);胃癌患者 TK1 水平组内随 TNM 分期递增,差异有统计学意义($P < 0.05$);结直肠癌患者 CEA、TK1 随 TNM 分期递增,差异有统计学意义($P < 0.05$),TK1 各 TNM 分期组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 CEA、CA199 及 TK1 联合可更有效地诊断消化道肿瘤,与消化道肿瘤病理特征密切相关,TK1 在判断消化道肿瘤病变部位及 TNM 分期中更有优势。

关键词 胸苷激酶 1; 肿瘤标志物; 消化道肿瘤; 病理学特征; TNM 分期

中图分类号 R 735

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2018)11-1762-05

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.11.022

癌症是当今全球严重威胁人类身心健康乃至生

命的一种以细胞增殖异常为主要表现的疾病。在过去数十年里肿瘤标志物(tumor marker, TM)一直是肿瘤研究的热点之一。胸苷激酶 1(thymidine kinase 1, TK1)是与细胞 DNA 增殖、合成关系密切的酶,健康人血清中与和非增殖状态下的细胞中含量极低,然而随着恶性肿瘤细胞的快速繁殖,TK1 水平会随之同步升高^[1],与全身脏器肿瘤的发生发展及其预后的关系也逐渐受到关注。TK1 是嘧啶补救合成途径的关键酶之一,因此可作为一种与肿瘤细胞增殖相关密切的 TM。已有大量的研究^[2]探讨消化道肿瘤患者 TK1 与糖类抗原 199(carbohydrate antigen 19-9, CA199)、癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)等 TM 的血清水平,结果显示肿瘤患者的 TK1 水平明显高于正常人,在消化道肿瘤的诊断、鉴别诊断、疗效监测和预后评估中有着一定的应用前景。该研究拟进一步探讨血清 TK1、CA199 及 CEA 水平在消化道肿瘤诊断及与其严重程度的相关性,为今后 TK1 更精准地用于消化道肿瘤诊疗提供依据。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选取合肥市第一人民医院集团医院 2015 年 11 月~2017 年 11 月胃癌与结直肠癌 147 例次病例。所有患者均经影像学、胃镜、肠镜、手术及术后病理确诊,术前均未经其他治疗。其中胃癌 76 例(男 56 例,女 20 例,年龄 40~87 岁,中位年龄 69 岁),结直肠癌 71 例(男 50 例,女 21 例,年龄 32~82 岁,中位年龄 64 岁)。选取 70 例健康体检者作为对照组(男 38 例,女 32 例,年龄 22~71 岁,中位年龄 52 岁)。所有患者及健康体检者得到本人或其家属的知情同意,并报我院伦理委员会批准。

1.2 病理学特征 取胃癌与结直肠癌的黏膜组织(一般厚度不超过 0.5 cm)投入预先配好的固定液中(10% 福尔马林、Bouin 氏固定液等)使组织细胞的蛋白质变性凝固。按照以下步骤进行 HE 染色:组织固定成功后需要修剪 25 px* 25 px* 5 px,放入包埋盒中,流水冲洗(去除组织中的固定液)30 min。至于不同浓度的酒精脱水,一般用由低浓度到高浓

2018-07-14 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81301738)

作者单位:¹安徽医科大学第三附属医院(合肥市第一人民医院)血液肿瘤科,合肥 230001

²安徽医科大学免疫教研室,合肥 230032

作者简介:江蓓蕾,女,中级检验医师,硕士研究生;

叶艳,女,副教授,硕士生导师,责任作者,E-mail: abdedddd@163.com

度酒精作脱水剂,逐渐脱去组织块中的水分。再将组织块置于既溶于酒精,又溶于石蜡的透明剂二甲苯中透明,以二甲苯替换出组织块中的酒精,才能浸蜡包埋。将已透明的组织块置于已溶化的石蜡中,放入溶蜡箱保温。待石蜡完全浸入组织块后进行包埋,冷却凝固成块即成。包埋好的组织块变硬,才能在切片机上切成很薄的切片。将包埋好的蜡块固定于切片机上,切成薄片,一般为 $5 \sim 8 \mu\text{m}$ 厚。切下的薄片往往皱折,要放到加热的水中烫平,再贴到载玻片上,放 45°C 恒温箱中烘干,进行HE染色。在镜下分析记录胃癌、结直肠癌的分化程度、浸润深度、肿瘤直径、肿瘤位置、淋巴结转移等病理学指标。

1.3 TM检测

1.3.1 TK1检测 标本收集:空腹采集消化道肿瘤患者接受治疗前静脉血 2 ml ,分别用生化管收集血液,室温待血液凝固,离心分离血清进行TK1检测,方法: $3\ 000 \sim 4\ 000 \text{ r/min}$ 离心 $5 \sim 10 \text{ min}$,取 $100 \sim 200 \mu\text{l}$ 血清分装于两个洁净的EP管中并编号(一管用于检测、另一管用于复检),保存在 -20°C 以下待检。检测步骤:根据试剂盒说明书配制pH为7.6抗体稀释液,洗液和封闭剂;根据检测人数选择24或48的硝酸纤维素膜模板,不同浓度的校准品按1号、2号、3号的顺序,点样到A1、A2、A3位置上,待检样品按顺序点在膜上,室温自然晾干 $20 \sim 30 \text{ min}$;在反应盒内用封闭液封闭 30 min ;加入一抗 25°C 孵育 2 h ;用洗涤液漂洗3次, 5 min/次 ;再加生物素化二抗后室温下孵育 40 min ,洗涤液漂洗3次, 5 min/次 ;按 $1:10\ 000$ 稀释链酶亲和素-酶复合物室温孵育 1 h ,洗涤液漂洗3次, 5 min/次 ;加入ECL发光剂,过膜浸湿并精确反应 1 min ,将膜片用吸水纸吸干,然后放入塑料膜内挤干剩余的溶液;将膜放入CIS2 I型化学发光成像分析系统内进行分析检测,步骤按照试剂盒说明书执行。

1.3.2 CEA、CA125检测 空腹采集消化道肿瘤患者接受治疗前静脉血 2 ml ,室温自然凝固后,以 $3\ 500 \text{ r/min}$ 离心 4 min ,分离上清液。采用化学发光免疫分析法检测血清CEA、CA125水平。全自动免疫分析仪(Dxi800)、配套检测试剂盒-癌胚抗原测定试剂盒(化学发光法)、CA199定量检测试剂盒(化学发光法)均购自美国贝克曼公司。

1.4 TNM分期 TNM分别代表肿瘤浸润胃壁深度、淋巴结转移及远处转移(采用AJCC拟定的胃癌TNM分级与分期系统)。T1:肿瘤浸及黏膜或黏膜下层,T2:肿瘤浸润至肌层或浆膜下,T3:肿瘤穿透

浆膜层,但未侵及邻近器官,T4:肿瘤穿透浆膜层,侵及邻近器官。将N0定为无淋巴结转移,N1定为淋巴结转移数目在 $1 \sim 6$ 个,N2转移数为 $7 \sim 15$ 个,N3为 16 个以上的转移淋巴结,肝十二指肠韧带、胰后、肠系膜和腹主动脉旁远处淋巴结转移。M0:无远处转移;M1:有远处转移。TNM分期中T、N、M确定后就可以得出相应的总的分期,即I期、II期、III期、IV期等。

1.5 统计学处理 采用SPSS 19.0软件进行分析,数据为计量数据,组内比较采用单因素方差分析(One way Anova)进行检验,组间比较采用独立样本 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。绘制ROC曲线并计算曲线下面积(area under curve, AUC)。

2 结果

2.1 胃癌与结直肠癌肿瘤标志物水平及诊断效能比较 各肿瘤标志物组内比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。结直肠癌CEA、CA199水平与胃癌相比,差异无统计学意义($P > 0.05$),胃癌患者TK1水平明显低于结直肠癌患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。TK1分别与CEA、CA199联合检测以及CEA和CA199联合检测结果显示,联合检测ROC的AUC均大于 0.7 ,其中三项指标联合准确性最高,其次是TK1和CA199联合,再次是CEA和CA199联合,最差为TK1与CEA联合。见图1、表2。

表1 胃癌与结直肠癌肿瘤标志物水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CEA($\mu\text{g/L}$)	CA199(KU/L)	TK1(pmol/L)
胃癌	76	4.1 ± 2.0	8.2 ± 3.9	4.0 ± 2.0
结直肠癌	71	4.0 ± 2.3	7.9 ± 3.6	$4.6 \pm 1.8^*$
对照	70	$1.2 \pm 0.5^{* \#}$	$2.3 \pm 1.2^{* \#}$	$0.4 \pm 0.1^{* \#}$
F 值		84.64	112.45	219.78
P 值		< 0.01	< 0.01	< 0.01

与胃癌患者比较: * $P < 0.05$; 与结直肠癌患者比较: # $P < 0.05$

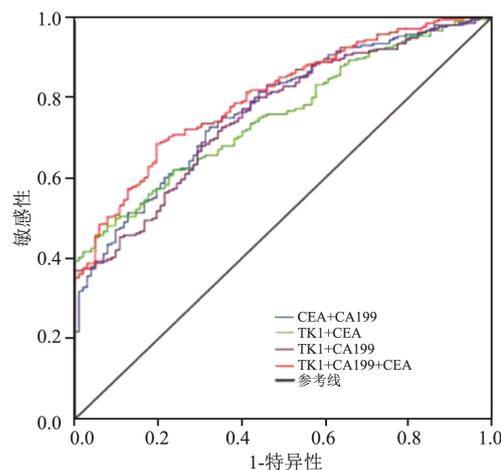


图1 联合检查指标血清水平的ROC曲线

表2 TK1、CEA、CA199 联合检测的敏感度、特异度及 AUC

联合检测指标	敏感性 (%)	特异性 (%)	ROC 曲线	95% CI
			下面积	
CEA + CA199	84.12	82.14	0.774	0.733 ~ 0.815
TK1 + CEA	79.22	79.65	0.756	0.711 ~ 0.801
TK1 + CA199	80.15	77.29	0.761	0.722 ~ 0.800
TK1 + CEA + CA199	95.66	98.01	0.806	0.764 ~ 0.848

2.2 不同病理特征胃癌患者的 TM 水平比较 胃癌患者有淋巴结转移、浸润深度深、肿瘤直径大、胃上部及低分化胃癌患者 CEA、CA199 及 TK1 水平均明显高于无淋巴结转移、浸润深度浅、肿瘤直径小、胃中下部及高分化 ($P < 0.01$)。见表 3。

表3 不同病理特征胃癌患者的肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	n	CEA(μg/L)	CA199(KU/L)	TK1(pmol/L)
淋巴结转移				
有	32	7.2 ± 3.3	15.6 ± 5.5	5.2 ± 2.3
无	44	4.8 ± 3.2	9.3 ± 4.7	3.0 ± 1.9
t 值		3.72	6.26	5.31
P 值		<0.01	<0.01	<0.01
浸润深度				
浆膜层	16	7.3 ± 3.2	14.0 ± 6.4	3.9 ± 2.6
肌层	29	2.5 ± 0.9*	6.1 ± 3.3*	2.6 ± 1.7*
黏膜下层	31	2.0 ± 1.1*	4.2 ± 2.5* #	1.3 ± 1.3* #
F 值		75.85	47.8	15.93
P 值		<0.01	<0.01	<0.01
肿瘤直径				
<2 cm	12	1.8 ± 1.3	5.4 ± 2.2	1.6 ± 1.3
2~4 cm	42	2.4 ± 0.9*	8.3 ± 3.8*	3.0 ± 1.7*
>4 cm	22	8.3 ± 4.3*	11.4 ± 4.3* #	3.5 ± 2.6*
F 值		64.85	14.11	5.49
P 值		<0.01	<0.01	<0.01
肿瘤部位				
胃上部	24	7.3 ± 4.5	12.3 ± 5.3	1.5 ± 1.4
胃中部	28	2.4 ± 1.1*	6.2 ± 2.7	2.6 ± 1.8*
胃下部	24	2.5 ± 1.3*	6.3 ± 2.2	4.1 ± 2.2* #
F 值		38.41	59.67	11.75
P 值		<0.01	<0.01	<0.01
分化程度				
低分化	14	7.3 ± 4.4	12.6 ± 5.8	4.2 ± 2.7
中分化	45	2.9 ± 1.0*	6.2 ± 3.1*	2.2 ± 1.4*
高分化	17	2.5 ± 1.2*	6.3 ± 3.5*	2.3 ± 1.3*
F 值		36.37	20.86	10.32
P 值		<0.01	<0.01	<0.01
总体	76	4.1 ± 2.0	8.2 ± 3.9	4.01 ± 2.0

与浆膜层、<2 cm、胃上部及低分化比较: * $P < 0.05$; 与肌层、2~4 cm 及胃中部比较: # $P < 0.05$

2.3 不同病理特征结直肠癌患者的 TM 水平比较 不同发病部位的结直肠癌患者三指标水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。其他特征包括浸润深度越大、存在淋巴结转移、管腺癌、肿瘤直径 >5 cm 及低

分化病例,CEA、CA199 及 TK1 水平均明显高于结直肠癌浸润深度浅、无淋巴结转移、粘液腺癌、肿瘤直径 ≤5 cm 及高分化病例 ($P < 0.01$)。见表 4。

表4 不同病理特征结直肠癌患者肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

病理特征	n	CEA(μg/L)	CA199(KU/L)	TK1(pmol/L)
部位				
直肠	49	5.6 ± 2.2	12.3 ± 4.4	4.4 ± 1.7
结肠	22	5.2 ± 2.0	11.4 ± 6.3	4.6 ± 1.9
t 值		1.02	0.88	0.59
P 值		0.31	0.38	0.56
浸润深度				
浆膜层	14	6.3 ± 2.3	10.3 ± 5.3	6.2 ± 2.4
肌层	37	4.3 ± 1.4*	7.2 ± 4.2*	3.7 ± 1.8*
黏膜下层	20	4.5 ± 3.2*	6.4 ± 2.3*	2.6 ± 1.4* #
F 值		6.83	6.79	25.72
P 值		<0.01	<0.01	<0.01
淋巴结转移				
有	28	6.1 ± 1.6	12.5 ± 4.6	6.5 ± 2.7
无	43	4.5 ± 2.5	11.4 ± 5.9	2.6 ± 1.5
t 值		3.84	1.06	9.88
P 值		<0.01	0.29	<0.01
组织学分型				
管腺癌	23	4.8 ± 1.4	13.5 ± 6.2	5.7 ± 2.4
粘液腺癌	48	5.9 ± 2.0	11.0 ± 5.4	3.7 ± 1.8
t 值		3.04	2.22	4.99
P 值		<0.01	0.03	<0.01
肿瘤直径				
<5	25	4.4 ± 1.2	10.0 ± 5.1	2.6 ± 1.5
≥5	46	6.8 ± 2.1	13.4 ± 5.9	6.5 ± 2.7
t 值		6.78	3.12	8.61
P 值		<0.01	<0.01	<0.01
分化程度				
低分化	18	6.3 ± 2.6	10.3 ± 3.8	4.5 ± 2.2
中分化	38	2.4 ± 2.0*	6.6 ± 2.1*	2.3 ± 0.9*
高分化	15	2.3 ± 1.9*	6.9 ± 2.5*	2.4 ± 1.1*
F 值		37.1	19.66	26.94
P 值		<0.01	<0.01	<0.01
总体	71	4.0 ± 2.3	7.9 ± 3.6	4.59 ± 1.8

与浆膜层及低分化比较: * $P < 0.05$; 与肌层比较: # $P < 0.05$

2.4 胃癌与结直肠癌 TM 与 TNM 分期的相关性 胃癌及结直肠癌患者各肿瘤标志物均随分期的增加而增加,其中胃癌患者 TK1 水平随 TNM 分期递增,差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 结肠癌患者 CEA、TK1 随 TNM 分期递增,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),同时各分期组间 TK1 水平差异亦有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 5。

3 讨论

基因型的标志物异常主要见于癌变前阶段或肿瘤早期,可作为肿瘤易感性和早期筛查的工具。至

表5 胃癌与结肠直肠癌 TM 与 TNM 分期的相关性

组别	n	CEA($\mu\text{g/L}$)	CA199(KU/L)	TK1(pmol/L)
胃癌				
I	12	3.6 \pm 1.1	7.6 \pm 3.6	3.1 \pm 1.1
II	26	4.0 \pm 1.2	7.9 \pm 3.1	3.8 \pm 1.6
III	28	4.3 \pm 1.3	8.1 \pm 2.9	4.2 \pm 1.8
IV	10	4.8 \pm 1.2	8.9 \pm 3.9	4.8 \pm 2.2*
F 值		1.73	0.48	2.87
P 值		0.17	0.70	0.04
结肠直肠癌				
I	9	3.3 \pm 1.2	6.8 \pm 2.9	2.9 \pm 0.9
II	26	3.5 \pm 1.4	7.6 \pm 3.2	3.8 \pm 1.2*
III	24	4.3 \pm 2.0 [#]	8.0 \pm 3.6	4.2 \pm 1.3*
IV	12	4.6 \pm 2.3	8.3 \pm 3.4	5.0 \pm 2.0* ^{#Δ}
F 值		2.93	0.68	7.29
P 值		0.03	0.56	<0.01

与胃癌、结肠直肠癌 I 期比较: * $P < 0.05$; 与胃癌、结肠直肠癌 II 期比较: [#] $P < 0.05$; 与胃癌、结肠直肠癌 III 期比较: $\Delta P < 0.05$

今 TM 仍未有统一的分类规范, TM 检测的主要意义仍是: 肿瘤筛查、辅助诊断、疗效观察和预后判断^[3-5]。

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 的合成呈正相关性^[6]。健康成人血清及组织 TK1 水平极低, 而恶性肿瘤患者, 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, TK1 水平升高和肿瘤细胞增殖状态关系密切。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。Zou et al^[7] 提出 TK1 可作为一种潜在的 TM 用于胃癌等消化道癌症的术后评估。Huang et al^[8] 对 8 135 例受试者进行血清 TK1 检测, 89.2% 的血清 TK1 水平升高人群存在癌前病变或早期癌症的风险, 因此 TK1 可作为可靠的筛查指标。Xu et al^[9] 对 1 068 人次的多分组研究表明血清 TK1 能够作为较好的诊断恶性肿瘤的指标。Chen et al^[10] 对 1 247 例临床癌症患者进行研究, 结果显示 TK1 水平与临床分期关系密切, 可用于疗效预测。目前研究多聚焦在 TK1 在肿瘤的早期诊断及临床分期的应用, TK1 联合检测及病理分期在消化道肿瘤的研究方面甚少。本研究通过检测胃癌和结肠癌患者外周血 TK-1 水平, 结果显示: 胃癌患者血清中 TK1 水平与其发病部位相关, 以胃上部及低分化胃癌患者 TK1 水平升高较为明显, 而且其水平也与胃癌病理学特征 - 转移、浸润及瘤体大小相关, 差异有统计学意义; 结肠癌患者血清中 TK1 水平与其结肠癌病理学特征 - 转移、浸润及瘤体大小等标志水平相关, 差异有统计学意义; 胃癌患者中 TK1 表达水平明显低于

结肠癌患者。本研究所纳入病理特征体现了肿瘤的侵袭性, 一定程度提示 TK1 不仅与肿瘤细胞增殖相关, 也与肿瘤侵袭性相关。

本研究还比较了 TK1、CEA、CA199 三联和 CEA、CA199 二联的检测数据, 发现 TK1、CEA、CA199 三联准确性更高。胃癌患者 TK1 水平随着 TNM 分期的递增而升高, 且结肠癌患者伴随分期的递增较胃癌更为显著。本研究纳入例数有限, 侧面反映了 TK1 无论在恶性病变的联合诊断还是在严重程度评估中均具有显著优势。

1965 年 Gold et al^[11] 首次发现了 CEA。CEA 水平的明显增高主要见于 74% 的结肠癌、90% 的胰腺癌患者。CA199 也在消化系统多数肿瘤中作为标志物之一, 正常人血清含量极微; 患有肝胆、胰腺癌和胃肠道肿瘤时患者血中的 CA199 水平可显著升高, 其中胰腺癌阳性率为 85% ~ 95%, 胆管癌和胆囊癌为 85% 左右, 直肠癌为 30% ~ 50%^[12-13]。因此, CA199 可作为胰腺癌和消化道癌症的主要筛查指标。本研究结果显示胃癌患者 CEA 及 CA199 水平的表达也与胃癌病理学特征 - 转移、浸润及瘤体大小呈正相关性。

综上所述, CEA、CA199 及 TK1 水平均与胃癌及结肠癌的发生、病理特征及 TNM 分期有着密切关系, 三者联合可有效提高消化道肿瘤的诊断效能, 血清水平越高, 病理特征恶性程度越高, TNM 分期更高。胃癌患者 TK1 表达水平高于结肠癌患者, TK1 水平在消化道肿瘤之间也存在一定差异, TK1 用于消化道肿瘤筛查时, 可帮助医师初步判断病变位置以便有针对性地进行进一步检查, TK1 水平与 TNM 分期更为密切, 因此 TK1 在消化道肿瘤诊断及严重程度判断中更有前景。

参考文献

- [1] Guan H, Sun Y, Zan Q, et al. Thymidine kinase 1 expression in atypical ductal hyperplasia significantly differs from usual ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ: a useful tool in tumor therapy management [J]. Mol Med Rep, 2015, 2(6): 923-9.
- [2] 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): 20-3.
- [3] Duffy M J. Role of tumor markers in patients with solid cancers: A critical review [J]. Eur J Intern Med, 2007, 18(3): 175-84.
- [4] Acharya A, Markar S R, Matar M, et al. Use of tumor markers in gastrointestinal cancers: surgeon perceptions and cost-benefit trade-off analysis [J]. Ann Surg Oncol, 2017, 24(5): 1165-73.
- [5] Accordino M K, Wright J D, Vasan S, et al. Serum tumor marker use in patients with advanced solid tumors [J]. J Oncol Pract,

- 2016, 12(1): 65–6.
- [6] Wu B J, Li W P, Qian C, et al. Increased serum level of thymidine kinase 1 correlates with metastatic site in patients with malignant melanoma[J]. *Tumor Biol*, 2013, 34(2): 643–8.
- [7] Zou L, Zhang P G, Zou S, et al. The half-life of thymidine kinase 1 in serum measured by ECL dot blot: a potential marker for monitoring the response to surgery of patients with gastric cancer[J]. *Int J Biol Markers*, 2002, 17(2): 135–40.
- [8] Huang S, Lin J, Guo N, et al. Elevated serum thymidine kinase 1 predicts risk of pre/early cancerous progression[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2011, 12(2): 497–505.
- [9] Xu X H, Zhang Y M, Shu X H, et al. Serum thymidine kinase 1 reflects the progression of pre-malignant and malignant tumors during therapy[J]. *Mol Med Rep*, 2008, 1(5): 705–11.
- [10] Chen Y, Ying M, Chen Y, et al. Serum thymidine kinase 1 correlates to clinical stages and clinical reactions and monitors the outcome of therapy of 1 247 cancer patients in routine clinical settings[J]. *Int J Clin Oncol*, 2010, 15(4): 359–68.
- [11] Gold P, Freedman S O. Demonstration of tumor specific antigens in human colonic carcinoma by immunological tolerance and absorption techniques[J]. *J Exp Med*, 1965, 121: 439–62.
- [12] Zhang Y, Jiang L, Song L. Meta-analysis of diagnostic value of serum Carbohydrate antigen 199 (CA199) in pancreatic cancer[J]. *Minerva Medica*, 2016, 107(1): 62–9.
- [13] 杨华, 肖刚, 吴国举. CEA和CA19-9在结直肠癌患者中的诊断及预后价值[J]. *中国现代普通外科进展*, 2017, 20(7): 518–21.

Correlation between TK1 and tumor markers in diagnosis and pathological features of digestive tract tumors

Jiang Beilei¹, Bao Yangyi¹, Ye Yan²

[¹*Hematology and Oncology, The Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University (The First People's Hospital of Hefei) Hefei 230001;* ²*Dept of Immunology, Anhui Medical University Hefei 230032]*

Abstract Objective To investigate the correlation between the levels of carcino-embryonic antigen (CEA), CA199 and TK1 and the diagnosis and severity of gastric cancer and colorectal cancer. **Methods** A total of 147 cases of gastric cancer and colorectal cancer were collected. There were 76 cases of gastric cancer and 71 cases of colorectal cancer. 70 cases of physical examination personnel in our hospital were selected as the control group. The ELISA was used to detect the levels of CEA, CA199 and TK1 in patients. The pathological features and TNM stage information of each case were collected. **Results** The level of TK1 in gastric cancer patients was (4.0 ± 2.0) pmol/L significantly lower than that in colorectal cancer patients, which was (4.6 ± 1.8) pmol/L ($P < 0.05$). The area under the ROC curve of the joint detection of TK1 with CEA and CA199 and the combined detection of CEA and CA199 was greater than 0.7, and the accuracy of the combination of the three indicators was the highest. The patients with gastric cancer with lymph node metastasis, large invasive depth, large tumor size, upper stomach and poorly differentiated gastric cancer patients had higher levels of TK1, CEA, and CA199 than no lymph node metastasis, shallow depth of invasion, small diameter of tumor, middle and lower part of stomach and high differentiation cases ($P < 0.01$). Among patients with colorectal cancer, the greater the depth of invasion, lymph node metastasis, ductal adenocarcinoma, tumor diameter > 5 cm, and poorly differentiated cases, the levels of CEA, CA199, and TK1 were significantly higher than the depth of colorectal cancer was shallow, no lymph node metastasis, mucinous adenocarcinoma, tumor diameter ≤ 5 cm and highly differentiated cases ($P < 0.01$). The TK1 level in gastric cancer patients increased with TNM stage increased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$); CEA, TK1 increased with TNM stage increased in colon cancer patients, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was a statistical difference between TK1 at each stage ($P < 0.05$). **Conclusion** CEA, CA199 and TK1 combination detection can diagnose digestive tract tumor cancer more effectively, which is closely related to the pathological features of digestive tract tumors. TK1 is more advantageous in judging the location of digestive tract tumor lesions and TNM staging.

Key words thymidine kinase 1; tumor markers; digestive tract tumor; pathological characteristics; TNM staging