

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.12.007

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.12.007

## 血清胸苷激酶 1 在肝门胆管癌中的临床价值

李华<sup>1</sup>, 贺文财<sup>1</sup>, 汪学昌<sup>1</sup>, 田伟峰<sup>2</sup>

(青海省第五人民医院 1. 放疗一科; 2. 中西医结合科, 青海 西宁 810007)

**[摘要]** 目的: 探究胸苷激酶1(thymidine kinase 1, TK1)在肝门胆管癌中的临床价值。方法: 纳入2005年9月至2011年6月青海省第五人民医院的72例肝门胆管癌患者, 采用化学发光斑点杂交法检测血清TK1水平, 并分析肝门胆管癌患者血清TK1水平与临床病理特征及预后的关系。结果: 肝门胆管癌患者血清TK1水平明显高于健康人者血清TK1水平。血清TK1表达水平与肿瘤最大径( $P=0.002$ ), Bismuth-Corlette分期( $P<0.001$ )和淋巴结转移( $P<0.001$ )表达密切相关。生存分析发现分化程度( $HR=2.089$ ,  $P=0.024$ )和血清TK1水平( $HR=2.519$ ,  $P=0.018$ )为肝门胆管癌患者总生存期(overall survival, OS)独立预后因素, 而血清TK1水平( $HR=3.694$ ,  $P=0.003$ )为本组肝门胆管癌患者无进展生存期(progression-free survival, PFS)独立预后因素。血清TK1水平较高的肝门胆管癌患者OS和PFS较短。结论: TK1可能与肝门胆管癌的发生发展密切相关, 血清TK1水平能预测肝门胆管癌患者预后。

**[关键词]** 肝门胆管癌; 胸苷激酶1; 预后

## Clinical value of serum thymidine kinase I in hilar cholangiocarcinoma

LI Hua<sup>1</sup>, HE Wencai<sup>1</sup>, WANG Xuechang<sup>1</sup>, TIAN Weifeng<sup>2</sup>

(1. First Department of Radiation Therapy; 2. Department of Integrative Medicine, Fifth People's Hospital of Qinghai Province, Xining Qinghai 810007, China)

**Abstract** **Objective:** To study the clinical application value of thymidine kinase 1 (TK1) in hilar cholangiocarcinoma (HC). **Methods:** We collected 72 patients with hilar cholangiocarcinoma from September 2005 to June 2011 in Fifth People's Hospital of Qinghai Province. Serum TK1 was detected by chemiluminescence dot blot assay, the potential relevance to clinicopathological characteristics and prognostic significance of serum TK1 in HC patients were also investigated. **Results:** The serum TK1 level in HC patients was significantly higher than those in healthy people. The expression of serum TK1 was closely related to tumor size ( $P=0.002$ ), Bismuth-Corlette stage ( $P<0.001$ ) and lymph node metastasis ( $P<0.001$ ). Survival analysis revealed that differentiation ( $HR=2.089$ ,  $P=0.024$ ) and serum TK1 ( $HR=2.519$ ,  $P=0.018$ ) were independent prognostic factors for overall survival (OS) in patients with hilar cholangiocarcinoma. And serum TK1 ( $HR=3.694$ ,  $P=0.003$ ) was an independent prognostic factor for progression-free survival (PFS) in patients with hilar cholangiocarcinoma.

收稿日期 (Date of reception): 2018-07-22

通信作者 (Corresponding author): 李华, Email: 303590477@qq.com

Patients with higher serum TK1 level presented shorter OS and PFS than those with normal serum TK1 level.

**Conclusion:** TK1 plays an important role in the aggressiveness of HC and higher serum TK1 level indicates the poor prognosis for HC patients.

**Keywords** hilar cholangiocarcinoma; thymidine kinase 1; prognosis

肝门胆管癌是胆道系统常见的恶性肿瘤之一<sup>[1]</sup>。肝门胆管癌好发于中老年人, 由于肝门胆管癌位置特殊, 在胆管未被肿瘤完全阻塞前常无特异临床表现, 不易引起重视。肝门胆管癌因其发生部位特殊、呈浸润性生长及与肝门血管关系密切等特点给手术切除造成极大的困难, 导致患者预后较差<sup>[2]</sup>。胸苷激酶1(thymidine kinase 1, TK1)是近年新发现的与DNA合成和细胞增殖紧密相关的关键酶之一<sup>[3]</sup>。正常人血清中的TK1活性和浓度水平极微, 随着癌细胞的增殖, TK1的活性和含量增高。研究<sup>[4-5]</sup>发现: 在乳腺癌、肺癌等疾病中, TK1是一项灵敏的标记细胞增殖的指标, 其表达水平与预后密切相关。然而目前关于TK1在肝门胆管癌中的作用的相关研究很少, 本研究回顾性分析肝门胆管癌患者, 拟探究TK1在肝门胆管癌中的临床应用价值。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

纳入2005年9月至2011年6月于青海省第五人民医院住院的72例肝门胆管癌患者。纳入标准: 1)根治术后病理诊断为肝门胆管癌; 2)术前检查无肝、肺、腹腔转移; 3)有完整随访记录; 4)TNM分期诊断为I~III期患者。剔除标准: 1)术中见肿瘤腹腔播散和远处转移; 2)围手术期内死亡的患者。同时选取青海省第五人民医院体检健康者10名作为对照。本研究经青海省第五人民医院医学伦理委员会审核批准, 患者均知情同意。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 TK1 测定

采用Western印迹增强化学发光法检测血清TK1浓度, 由深圳华瑞同康生物技术有限公司提供检测试剂盒和仪器, 按说明书要求严格进行实验操作,

通过查阅文献[6], 以TK1浓度测定值2.0 pmol/L为标准阈值, TK1>2.0 pmol/L为阳性, ≤2.0 pmol/L为正常。

#### 1.2.2 随访

对患者定期复查, 术后第1年每3个月1次, 第2年每6个月1次, 以后每年1次。随访时间定期进行体格检查。胸部X线检查, 腹部B超检查, 血肿瘤标志物检测, 必要时行CT及内镜检查。总生存期(overall survival, OS)指从住院时间到死亡或者最后随访时间, 无进展生存期(progression-free survival, PFS)指住院时间至肿瘤进展的时间。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 20.0统计软件进行数据分析, 相关性分析采用卡方检验, 生存分析Log-rank进行单因素分析, 对单因素分析有统计学意义的变量引入Cox比例风险回归模型进行多因素分析,  $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者基本情况

72例肝门胆管癌患者中, 根据血清TK1水平, 27例为TK1表达阳性, 45例为TK1表达阴性。其他临床因素见表1。

### 2.2 血清 TK1 水平在患者与健康人之间差异

肝门胆管癌组患者血清TK1水平 $[(1.03 \pm 0.31) \text{ pmol/L}]$ 明显高于健康对照组 $[(0.32 \pm 0.09) \text{ pmol/L}]$ , 差异有统计学意义( $P<0.05$ , 图1)。

### 2.3 血清 TK1 与临床病理资料的相关性

肿瘤最大径、Bismuth-Corlette分期和淋巴结转移与血清TK1水平密切相关(均 $P<0.05$ ), 而血清TK1水平与性别、年龄、分化程度、肝功能、T分期无明显相关性( $P>0.05$ , 表1)。

表1 TK1与患者临床病理资料的相关性

Table 1 Correlation between TK1 and clinicopathological data of patients

因素	例数 (%)	血清 TK1 水平 / 例		P
		阳性	阴性	
性别				0.415
男	52 (72.2)	18	34	
女	20 (27.8)	9	11	
年龄 / 岁				0.499
≤ 60	41 (56.9)	14	27	
>60	31 (43.1)	13	18	
肿瘤最大径 / cm				0.002
≤ 4	48 (66.7)	12	36	
>4	24 (33.3)	15	9	
肝功能 / (U·L <sup>-1</sup> )				0.451
AST ≥ 40	39 (54.2)	13	28	
ALT ≥ 40	33 (45.8)	14	17	
Bismuth-Corlette 分期				<0.001
I~II	29 (40.3)	6	23	
III	31 (43.1)	9	22	
IV	12 (16.7)	12	0	
分化程度				0.171
中高分化	23 (31.9)	6	17	
低分化	49 (68.1)	21	28	
T 分期				0.059
T1	9 (12.5)	1	8	
T2	19 (26.4)	5	14	
T3	44 (61.1)	21	23	
淋巴结转移				<0.001
是	44 (61.1)	24	20	
否	28 (38.9)	3	25	

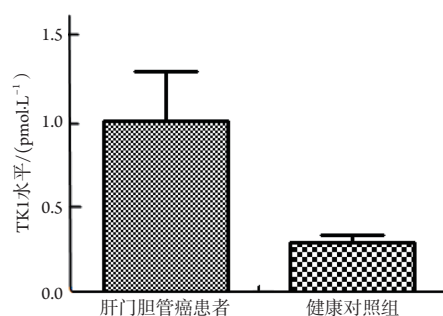


图1 血清TK1值在肝内胆管癌患者及健康对照组的差别  
Figure 1 Differences in serum TK1 in patients with hilar cholangiocarcinoma and healthy controls

## 2.4 预后生存分析

单因素分析显示：肿瘤最大径、Bismuth-Corlette分期、分化程度和血清TK1水平与OS密切相关(均 $P < 0.05$ )；Cox多因素发现分化程度和血清TK1水平为本组患者OS独立预后因素。预后单因素显示肿瘤最大径、Bismuth-Corlette分期、分化程度、T分期和血清TK1水平与PFS密切相关(均 $P < 0.05$ )；Cox多因素发现血清TK1水平为本组患者PFS独立预后因素(表2)。进一步分析发现血清TK1水平较高的肝内胆管癌患者OS和PFS较短(图2)。

表2 肝内胆管癌患者预后的生存分析

Table 2 Survival analysis of the patients with hilar cholangiocarcinoma

因素	OS			PFS		
	P		HR	P		HR
	单因素	多因素		单因素	多因素	
性别	0.281			0.926		
年龄/岁	0.316			0.952		
肿瘤最大径/cm	0.017	0.162	1.519	0.018	0.188	1.525
肝功能	0.215			0.132		
Bismuth-Corlette分期	0.010	0.938	1.020	0.005	0.617	0.871
分化程度	0.003	0.024	2.089	0.007	0.077	1.824
T分期	0.068			0.022	0.355	1.257
淋巴结转移	0.081			0.210		
血清TK1水平	<0.001	0.018	2.519	<0.001	0.003	3.694

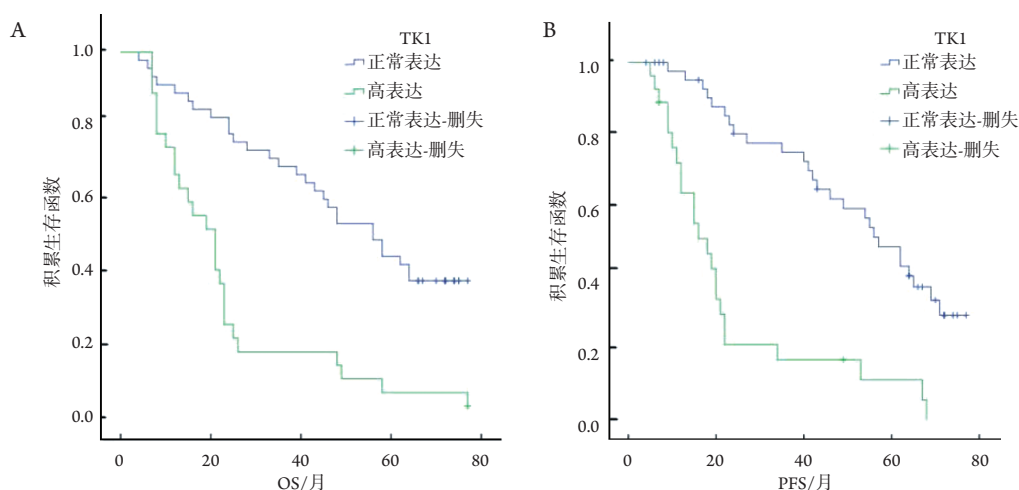


图2 血清TK1在肝内胆管癌预后的生存分析

Figure 2 Survival analysis of serum TK1 in hilar cholangiocarcinoma

(A)总生存期；(B)无进展生存期。

(A) OS; (B) PFS.

### 3 讨论

细胞异常增殖是肿瘤的重要特征之一<sup>[7]</sup>。胸苷激酶是嘧啶补救途径的一个重要的酶, TK1为四聚体, 能催化胸苷磷酸化为胸苷磷酸, 进而形成的胸苷三磷酸, 从而参与DNA合成, 并且这种磷酸化作用是DNA代谢中的唯一途径<sup>[8]</sup>。TK1水平取决于细胞的增殖度, 与细胞增殖密切相关, 其浓度将伴随着肿瘤细胞的急剧增殖而升高, 一旦细胞发生癌变, TK1的活性和含量都将升高, 而其在正常成人细胞中的含量极低<sup>[9]</sup>。在癌前病变及肿瘤中, TK1都发挥着重要作用。Chen等<sup>[10]</sup>发现: 在浸润性宫颈癌晚期肿瘤患者中, TK1表达明显增高, 且TK1表达是宫颈癌前病变和恶性病变生存的独立预后因素。有学者<sup>[11]</sup>在胰腺癌中发现胰腺癌组血清TK1水平明显高于健康对照组, 并发现TK1的敏感性为72.1%、特异性为85.6%, 表明血清TK1可能对胰腺癌诊断具有一定意义。在卵巢癌中, 有学者<sup>[12]</sup>发现TK1的表达与卵巢浆液性腺癌复发较一致, 且判断复发的准确性较Ki-67更为优越。同时研究<sup>[13]</sup>发现在pT1期肺腺癌中TK1表达与肿瘤侵袭性及预后密切相关。

本研究结果显示: 肝门胆管癌患者血清TK1水平明显高于健康对照组血清TK1水平, 且差异有统计学意义, 提示血清TK1水平可能为早期肿瘤预测指标之一。相关分析发现血清TK1水平与肿瘤最大径、Bismuth-Corlette分期和淋巴结转移密切相关, 进一步发现肿瘤越大, Bismuth-Corlette分期越晚及伴随淋巴结转移患者血清TK1水平较高, 表明TK1可能与肿瘤发生发展密切相关, 其原因可能是TK1通过影响细胞异常增殖进而影响肿瘤发生发展。在预后预测方面, 本研究对患者进行OS和PFS预后生存分析, 结果显示: 血清TK1水平为本组患者OS和PFS预后独立因素, 提示血清TK1水平可预测肝门胆管患者预后。临床上通过检测血清TK1水平, 可判定患者是否为肝门胆管癌, 血清TK1水平较高的患者则可能为复发高危人群, 预后可能较差, 可为临床上进一步治疗提供依据。

综上, 本研究发现TK1可能与肝门胆管癌发生

发展密切相关, 且血清TK1水平能预测肝门胆管癌患者预后。

### 参考文献

1. Sun Q, Li F, Yu S, et al. Pontin acts as a potential biomarker for poor clinical outcome and promotes tumor invasion in hilar cholangiocarcinoma[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 6135016.
2. Poruk KE, Pawlik TM, Weiss MJ. Perioperative management of hilar cholangiocarcinoma[J]. *J Gastrointest Surg*, 2015, 19(10): 1889-1899.
3. Wei YT, Luo YZ, Feng ZQ, et al. TK1 overexpression is associated with the poor outcomes of lung cancer patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Biomark Med*, 2018, 12(4): 403-413.
4. 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.
5. Xi QP, Pu DH, Lu WN. 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.
6. Wang J, Liu Q, Zhou X, et al. Thymidine kinase 1 expression in ovarian serous adenocarcinoma is superior to Ki-67: a new prognostic biomarker[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(6): 1010428317706479.
7. Rubicz R, Zhao S, April C, et al. Expression of cell cycle-regulated genes and prostate cancer prognosis in a population-based cohort[J]. *Prostate*, 2015, 75(13): 1354-1362.
8. 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.
9. Zhu P, Yu H, Huang S, Xiang H, et al. Synergistic effect of a tissue kallikrein 1 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1 co-expression vector on the proliferation of rat vascular smooth muscle cells[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(4): 5671-5678.
10. Chen G, He C, Li L, et al. Nuclear TK1 expression is an independent prognostic factor for survival in pre-malignant and malignant lesions of the cervix[J]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 249.
11. 赵琳, 曹梦晗, 王民宪. 血清TK1监测对胰腺癌诊断的临床意义[J]. *中国实验诊断学*, 2014, 18(11): 1773-1776.
12. ZHAO Lin, CAO Menghan, WANG Minxian. Clinical significance of serum TK1 monitoring in diagnosis of pancreatic cancer[J]. *Chinese Journal of Laboratory Diagnosis*, 2014, 18(11): 1773-1776.

12. 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.  
LIU Chong, GUO Qing, SHI Qunli, et al. Expression of TK1 and Ki-67 in ovarian serous adenocarcinoma[J]. Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2011, 27(12): 1289-1293.
13. 徐艳, 石群立, 马恒辉, 等. pT1期肺腺癌TK1的表达及其预后意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2011, 27(4): 367-371.  
XU Yan, SHI Qunli, MA Henghui, et al. Expression and prognostic significance of TK1 in stage pT1 lung adenocarcinoma[J]. Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2011, 27(4): 367-371.

**本文引用:** 李华, 贺文财, 汪学昌, 田伟峰. 血清胸苷激酶1在肝门胆管癌中的临床价值[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(12): 2570-2575. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.12.007

**Cite this article as:** LI Hua, HE Wencai, WANG Xuechang, TIAN Weifeng. Clinical value of serum thymidine kinase 1 in hilar cholangiocarcinoma[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2018, 38(12): 2570-2575. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.12.007