

大肠息肉患者胸苷激酶检测结果的分析*

魏建威, 徐丛荣, 郑登滋, 陈友 (福建中医药大学附属第二人民医院检验科, 福州 350003)

【摘要】 目的 通过分析大肠息肉患者胸苷激酶(thymidine kinase, TK1)的含量, 探讨 TK1 在大肠息肉防治中的临床价值。**方法** 对 122 例大肠息肉患者标本运用化学发光法进行血清 TK1 检测, 同时对息肉黏膜组织切片行 TK1 病理组化检测。**结果** 大肠息肉组、大肠息肉广基组、息肉多发组的血清 TK1 水平、血清 TK1 风险值例数及 TK1 病理组化阳性数均分别高于健康对照组、有蒂息肉组、单发息肉组, 差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.05$, $P < 0.05$); 腺瘤组与非腺瘤组比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 血清 TK1 风险组结肠息肉患者与血清 TK1 健康对照组结肠息肉患者的年龄比较差异具有统计学意义($P < 0.05$), 风险组年龄高于对照组; TK1 病理组化方法较检测血清 TK1 更敏感。**结论** TK1 浓度检测能真实的评估细胞的增殖状态和水平, 特别适用于中老年人早期肿瘤风险筛查。

【关键词】 大肠息肉; 胸苷激酶; 化学发光法

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.07.001 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)07-0769-03

Analysis on the content of TK1 of patients with colonic polyps WEI Jian-wei, XU Cong-rong, ZHENG Deng-zi, CHEN You (Department of Clinical Laboratory, Second People's Hospital of Fujian University of Traditional Medicine, Fuzhou, Fujian 350003, China)

【Abstract】 Objective To discuss the clinical importance of the level of thymidine kinase 1 (TK1) in preventing colonic polyps. **Methods** We tested the serum TK1 (STK1) of 122 patients with colonic polyps by chemiluminescence, and at the same time tested the polyps mucosa tissue by kinase-1 pathology immunohistochemical. **Results** The level of STK1, the risk value of STK1 as well as the number of positive immunohistochemistry in colonic polyps patient group, adenomatous polyps patient group, sessile colorectal polyps patient group and ≥ 2 polyps patient group were significantly higher than those in control group, non-adenomatous polyps patient group, pedunculated colorectal polyps patient group and one polyp patient group (all $P < 0.05$). The differences of those parameters between patients with adenomatous polyps and non-adenomatous polyps were not significant ($P > 0.05$). The age variation between patients with colorectal polyps who belong to STK1 risk group and patients with colorectal polyps whose STK1 were normal was significant ($P < 0.05$). The test of STK1 pathological immunohistochemistry was more sensitive than that of blood serum TK1 ($P < 0.05$). **Conclusion** The test of STK1 can actually assess the level of cell proliferation, so it is especially useful for detecting incipient tumors in middle-aged and aged people.

【Key words】 colonic polyps; thymidine kinase; chemiluminescence

大肠息肉是指大肠黏膜上皮增生隆起的新生物的总称。大肠息肉又可分为腺瘤性和非腺瘤性两大类。腺瘤是大肠的良性上皮性肿瘤, 有恶变可能。非肿瘤性息肉一般不发生恶变^[1]。癌变与息肉的大小、息肉数目、病理类型、息肉外形、息肉分布直接相关。文献报道癌变概率随体积增大而增加, 且数目越多越密布, 癌变概率越高。

胸苷激酶(thymidine kinase, TK1)是嘧啶代谢循环中的关键酶之一, 又称补救酶, 它能够催化脱氧胸苷(deoxythymidine, dTdR)转变为脱氧胸苷酸(deoxythymidylic monophosphate, dTMP)^[2]。TK1 含量和活力的增加会引起细胞 DNA 合成速度提高, 细胞和体液内高水平的 TK1 表明机体内存在快速增殖的细胞。现代医学研究发现 TK1 这种细胞因子在许多癌前疾病和某些癌症中的表达水平高于健康人, 是对早期癌风险进行筛查的优选标志物^[3]。

1 临床资料

1.1 一般资料 大肠息肉组选自 2009 年下半年在本院门诊病房及体检中心行结肠镜检查者共 122 例, 其中男 78 例, 女 44 例, 未经手术和其他治疗, 均经病理学确诊。年龄 19~68 岁, 平均(60.30±7.90)岁。按照病理分类: 息肉 34 例, 腺瘤样 88 例。按照外形分类: 广基息肉 72 例, 有蒂息肉 50 例。健康对照组 33 例, 其中男 21 例, 女 12 例, 年龄 19~67 岁, 平均(59.60±7.33)岁, 除去贫血、女性月经期等处于细胞增殖状态的健康人。经统计学处理(配对 t 检验), 两组一般情况比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 组间具有可比性。

1.2 实验方法

1.2.1 结肠镜检查 所有符合纳入标准者均于检查当天行肠道准备后行结肠镜检查。在奥林巴斯 XQ260 电子内镜下观察大肠黏膜情况并行肠镜诊断, 发现大肠息肉患者于息肉顶部钳取

* 基金项目: 福建省自然科学基金资助项目(2008J0289)。

黏膜组织 1 块,用于病理学诊断。

1.2.2 试剂 TK1 抗体免疫组化及血清 TK1 (serum thymidine kinase 1, STK1) 检测均由深圳华瑞同康生物技术有限公司提供的试剂盒,严格按试剂盒说明操作。

1.2.3 结果判断 试剂盒推荐 STK1 风险临界值是 2pM, STK1≤2 pM 表示细胞异常增殖低,为低风险人群,进程为癌疾病的风险低; STK1>2 pM,细胞异常增殖升高,为风险人群,进程为癌疾病的风险升高。为了简化和方便使用,本研究将前者简称为 STK1 正常值,后者简称为 STK1 风险值。

1.3 统计学方法 实验数据应用 SPSS10.0 统计软件进行统计分析,计量资料两两比较采用 *t* 检验,多组比较采用 One-Way ANOVA 分析,率和构成比的比较采用 χ^2 检验,以 *P* < 0.05 为有统计学意义。

2 结 果

2.1 大肠息肉组与对照组的 TK1 结果比较 大肠息肉组与对照组的 STK1 水平、STK1 风险值人数、TK1 病理组化阳性数差异有统计学意义 (*P* < 0.05),大肠息肉组显著高于对照组,结果见表 1。

表 1 大肠息肉组与对照组的 STK1 风险值及 TK1 病理组化阳性数比较

组别	<i>n</i>	STK1 ($\bar{x} \pm s$)	STK1 风险值 [<i>n</i> (%)]	TK1 病理组化 阳性数[<i>n</i> (%)]
大肠息肉组	122	1.08±0.89	16(13.11)	68(55.7)
对照组	33	0.45±0.28	0(0.00)	0(0.00)*

注:*因涉及知情同意的问题,对照组中仅有 10 例同意进行 TK1 病理组化检测,阳性数为 0 例。

2.2 大肠息肉不同病理类型之间的比较 122 例大肠息肉患者按病理类型分为非腺瘤样息肉 34 例、腺瘤样息肉 88 例,非腺瘤样息肉组与腺瘤样息肉组比较,两组 STK1 水平、风险例数以及 TK1 病理组化阳性数比较,差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。结果见表 2。

表 2 大肠息肉不同病理类型的比较

息肉类型	<i>n</i>	STK1 ($\bar{x} \pm s$)	STK1 风险 值(<i>n</i>)	TK1 病理组化 阳性数(<i>n</i>)
非腺瘤样组	34	0.98±0.94	4	16
腺瘤样组	88	1.11±0.87	12	52

2.3 不同外观类型的大肠息肉之间的比较 122 例大肠息肉患者按息肉外观分为广基息肉 72 例和有蒂息肉 50 例,广基息肉和有蒂息肉的 STK1 的差异有统计学意义 (*P* < 0.05),可认为广基息肉组 STK1 比有蒂息肉组的 STK1 高。广基息肉组 STK1 风险值例数为 14 例,有蒂息肉组的 STK1 风险值例数为 2 例,广基息肉组和有蒂息肉组 STK1 风险值例数差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。广基息肉组的 TK1 病理组化阳性数和有蒂息肉组的 TK1 病理组化阳性数比较,差别亦有统计学意义 (*P* < 0.05),结果见表 3。

2.4 不同息肉个数之间的比较 122 例大肠息肉患者按息肉个数分为单发(1 个息肉)组和多发(≥2 个息肉)组。两组之间

的 STK1、STK1 风险值例数、TK1 病理组阳性数比较,差异均有统计学意义 (*P* < 0.05),多发组的 STK1、STK1 风险值例数、TK1 病理组阳性数均高于单发组的大肠息肉患者。结果见表 4。

表 3 不同外观类型的大肠息肉的比较

息肉分型	<i>n</i>	STK1 ($\bar{x} \pm s$)	STK1 风险值(<i>n</i>)	TK1 病理 组化阳性数(<i>n</i>)
广基息肉	72	1.27±1.03	14	58
有蒂息肉	50	0.80±0.53	2	10

表 4 不同息肉个数之间的比较

息肉个数	<i>n</i>	STK1 ($\bar{x} \pm s$)	STK1 风险值(<i>n</i>)	TK1 病理 组化阳(<i>n</i>)
单发息肉	44	0.95±0.80	2	15
多发息肉	78	1.15±0.96	14	53

2.5 STK1 和 TK1 病理组年龄的比较 122 例大肠息肉患者中 STK1 对照组为 106 例,STK1 风险组为 16 例,两组年龄差异有统计学意义 (*P* < 0.05),STK1 风险组年龄较 STK1 对照组大;与此同时对该 122 例大肠息肉患者进行 TK1 病理组化检测,阳性组为 68 例,阴性组为 54 例,两组年龄差异有统计学意义 (*P* < 0.05),TK1 病理组化阳性组年龄较阴性组大;将 STK1 风险组与 TK1 病理组化阳性组比较,以及 STK1 对照组与 TK1 病理组化阴性组比较,年龄比较差异均无统计学意义,结果见表 5。

表 5 STK1 和 TK1 病理组化年龄的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	STK1	TK1 病理组化
风险组(阳性)	68.78±7.41	65.60±6.90
对照组(阴性)	59.02±8.12	53.62±8.53

2.6 STK1 和 TK1 病理组化两种检测方法的比较 122 例大肠息肉患者中 STK1 风险值例数为 16 例,TK1 病理组化阳性数为 68 例,二者差异有统计学意义 (*P* < 0.05),可认为 TK1 病理组化阳性数高,结果见表 6。

表 6 STK1 和 TK1 病理组化两组检测方法的比较(*n*)

TK1 病理组化	血清 TK		合计
	阳性	阴性	
阳性	16	52	68
阴性	0	54	54
合计	16	106	122

3 讨 论

临床发现有大肠息肉,都主张内镜下摘除,目的是预防息肉癌变。结直肠息肉的再检出率较高,Winawer 等^[4]报道为 30%~50%,所以,为保持肠道的无息肉状态,防止结直肠癌的发生,结直肠息肉切除术后应定期大便潜血及内镜复查,一般每 3 年 1 次^[5]。临床证实大便潜血是较为粗糙的筛查胃肠道

肿瘤的方法,常因检出率低而延误病情。而肠镜检查有创、痛苦,也不宜频繁检测,不利于肠道肿瘤的早期发现,目前为止,胃肠道增殖性息肉的癌变没有一个有效的检测指标进行监控。

本研究 122 例标本按照病理分类,主要为非腺瘤性息肉、腺瘤性息肉。按照息肉外形,主要是广基息肉、有蒂光滑息肉。本研究结果指出,大肠息肉组的 STK1 的水平及 STK1 风险值例数与对照组比较差异有统计学意义。本研究发现,广基息肉组较有蒂息肉组的 STK1 水平、STK1 风险值、TK1 病理组化阳性数均有升高。原因如下:广基息肉由于皮内瘤变存在的病理学改变,属于癌前病变疾病,虽不一定转化为癌症,但发展为癌症的风险升高。广基息肉组 STK1 水平有意义的升高是否与癌变风险升高,需要继续密切跟踪检测。

息肉特别是腺瘤性息肉是结直肠癌的一个高危因素,以往研究多偏重于对息肉的组织学类型与结直肠癌关系的研究。本研究通过比较不同息肉个数组之间的 STK1 的水平、STK1 风险值、TK1 病理组化阳性数,发现息肉个数大于 2 个的 STK1 的水平、STK1 风险值、TK1 病理组化阳性数均高于息肉个数小于或等于 2 个的大肠息肉患者组。这说明随着息肉个数的增多,细胞增殖越活跃,从而息肉癌变的可能性就越大。原因可能为多发性息肉患者的肠黏膜存在某些特殊变化,使其处于易发生腺瘤或癌肿的不利状态;亦可能多发性息肉患者体内存在基因突变,在这种情况下,即使腺瘤组织被切除,但基因突变仍存在,故易导致癌变。

有研究报道,大肠腺瘤性息肉容易癌变,本检测中大肠息肉患者的 STK1 水平,与健康人比较,差异有统计学意义,说明大肠息肉患者已有异常细胞增殖。腺瘤样息肉包括管状、绒毛状及管状绒毛状腺瘤,此种息肉发生癌变的概率最大,尤以绒毛状为著,被称为癌前期病变^[6]。但从表 2 指出,非腺瘤样息肉组与腺瘤样息肉组比较,两组 STK 水平、风险人数、TK1 病理组化阳性数均比较,差异无统计学意义($P>0.05$);造成这一矛盾的原因可能为本研究中尽管腺瘤样息肉患者有异常细胞增殖,但仍是处于细胞缓慢增殖情况,因此需要继续随访检测增殖进程变化^[7]。

随着生活水平的提高,生活环境的改变及人均寿命的延长,大肠息肉也是老年患者的常见疾病。本次检测的平均年龄为 60.3 岁,其中 91.8% 为 50 岁以上,STK1 对照组和风险组的年龄相差 9.9 岁,比较差异有统计学意义。由此可见由于年龄增加及个体生理代谢差异,伴随着息肉等增殖性疾病发生频率的增加与 STK1 水平的升高是相关的。对老年患者结肠息肉给予高度关注,进行早期干预治疗,防止癌变^[5-7]。

癌症是一种细胞异常增殖疾病,TK1 很好地反映了体内

细胞异常增殖信息^[8]。TK1 病理组化阳性数显著高于 STK1 风险值例数,这与前者标本直接为病理组织不无关系^[8-9]。但此种方法为有创性检查,不利于随访和早期的风险筛查。而血清 TK1 浓度检测因其检测方便、快捷,能真实地评估细胞的增殖状态和水平,特别适用于中老年人早期肿瘤风险筛查。对于其是否与年龄和生活方式有关,由于例数少,需要进一步调查。本研究结果提示,STK1 的水平与息肉增生和恶性进程是相关的,进行健康人群普查在疾病预防,早期治疗和提高广大人民群众生活质量方面的重大意义。

参考文献

- [1] 来茂德. WHO 新的结直肠肿瘤分类的特点[J]. 中华病理学杂志,2003,32(2):1021-1023.
- [2] Demeter A, Abonyi M, Look KY, et al. Differences in thermostability of thymidine kinase isoenzymes in normal ovary and ovarian carcinoma[J]. Anti cancer Res,2001, 21(1A):353-358.
- [3] Ke PY, Chang ZF. Mitotic degradation of human thymidine kinase 1 is dependent on the anaphase promoting complex/cyclosome-cdh1-mediated pathway[J]. Mol Cell Biol,2004,24(2):514-526.
- [4] Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, et al. The national polyp study: design, methods, and characteristics of patients with newly diagnosed polyps. The National Polyp Study Workgroup[J]. Cancer,1992,70(5):1236-1245.
- [5] Burt RW, Berenson MM, Lee RG, et al. Upper gastrointestinal polyps in Gardner's syndrome[J]. Gastroenterol, 1984,86(2):295-301.
- [6] Underwood JCE. General and systematic pathology[M]. London:Churchill Livingstone,2004,226-393.
- [7] Hayashi S, Rubinfeld B, Souza B, et al. A Drosophila homolog of the tumor suppressor gene adenomatous polyposis coli down-regulates beta-catenin but its zygotic expression is not essential for the regulation of Armadillo [J]. Proc Natl Acad Sci USA,1997,94(1):242-247.
- [8] Brockenbrough JS, Rasey JS, Grierson JR, et al. A simple quantitative assay for the activity of thymidine kinase 1 in solid tumors[J]. Nucl Med Biol,2007,34(6):619-623.

(收稿日期:2010-12-03)

欢迎投稿

欢迎订阅