

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.01384

血清胸苷激酶水平变化在非霍奇金淋巴瘤化疗过程的临床意义

潘竹林¹, 季兴英², 石延敏¹

1. 解放军第85医院血液科, 上海 200052

2. 海军第411医院血液科, 上海 200081

[摘要] **目的:**探讨血清胸苷激酶(TK1)水平变化在非霍奇金淋巴瘤化疗过程的临床意义。**方法:**采用增强化学发光法检测37例非霍奇金淋巴瘤患者在化疗前、化疗结束1 d、化疗结束后4周的血清TK1水平。**结果:**不同治疗期的血清TK1水平差异有统计学意义($P < 0.01$)。**结论:**血清TK1检测结果表明,在非霍奇金淋巴瘤患者化疗的临床疗效判断及复发预后中有重要的参考价值。

[关键词] 胸苷激酶1;非霍奇金淋巴瘤;药物治疗

[中图分类号] R 733.41 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2008)11-1384-02

Changes of serum TK1 level during chemotherapy of patients with non-Hodgkin's lymphoma and its significance

PAN Zhu-lin¹, JI Xing-ying², SHI Yan-min¹

1. Department of Hematology, No. 85 Hospital of PLA, Shanghai 200052, China,

2. Department of Hematology, No. 411 Hospital of PLA, Shanghai 200081

[ABSTRACT] **Objective:** To understand the significance of serum TK1 level change during chemotherapy of patients with non-Hodgkin's lymphoma. **Methods:** The serum TK1 levels were detected in 37 patients with non-Hodgkin's lymphoma by enhanced chemiluminescence assay before chemotherapy and one day, four weeks after chemotherapy. **Results:** The changes of serum TK1 levels were significantly different at different stages of treatment ($P < 0.01$). **Conclusion:** Our findings indicate that serum TK1 change might be of great value in evaluating the treatment outcomes and predicting recurrence of patients with non-Hodgkin's lymphoma.

[KEY WORDS] thymidine kinase 1; non-Hodgkin's lymphoma; drug therapy

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2008, 29(11):1384-1385]

非霍奇金淋巴瘤是血液系统最常见的肿瘤之一,本研究对37例非霍奇金淋巴瘤患者进行了化疗不同阶段的血清胸苷激酶(TK1)测定,以观察其在非霍奇金淋巴瘤的疗效监测、预后判断等方面的作用。

1 材料和方法

1.1 研究对象 共检测37例初发或复发非霍奇金淋巴瘤,均经病理学证实为B细胞型。其中临床Ⅱ期12例、Ⅲ期19例、Ⅳ期6例,男性24例,女性13例,年龄为(51.73±10.11)岁。对照组20例来自部队体检的健康战士,男性12例,女性8例,年龄为(23±3.23)岁^[1]。

1.2 方法 所有患者均用CHOP或CHOP+B方案化疗。在化疗前1 d、化疗后1 d、化疗后4周分别抽静脉血进行血清TK1检测。检测TK1的免疫印

迹-增强发光法试剂盒和CIS-1型化学发光数字成像分析仪由深圳华瑞同康生物技术有限公司提供。

1.3 统计学处理 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表达,采用方差分析,数据处理均用Stata 8.0。

2 结果

化疗后26例获完全缓解,4例部分缓解,7例未缓解。化疗前1 d、化疗后1 d、化疗后4周患者血清TK1浓度分别为(18.59±9.03)、(23.77±9.98)、(3.92±4.97) pmol/L,对照组分别为(1.47±0.45)、(1.38±0.37)、(1.34±0.31) pmol/L。

统计学处理结果如表1所示。化疗结束后4周,完全缓解、部分缓解、未缓解及对照组TK1浓度分别为(1.32±0.53)、(5.21±3.69)、(12.87±4.05)、(1.34±0.31) pmol/L。结果表明不同时间、

[收稿日期] 2008-08-31 **[接受日期]** 2008-09-19

[作者简介] 潘竹林,博士,副主任医师. E-mail:pradise806@sohu.com

不同组别间存在显著差异 ($F = 70.02, P < 0.00001$)。应用 Kruskal-Wallis 检验显示在不同时

间治疗组、不同疗效组间有显著差异 ($\chi^2 = 63.84, P = 0.0001; \chi^2 = 15.66, P = 0.0004$)。

表 1 方差分析结果

Tab 1 Result of variance analysis

Source	Partial SS	df	MS	F	P
Model	12 772.58	3	14 257.526 67	70.02	0.000 0
Time	5 108.340 36	2	2 554.170 18	42.01	0.000 0
Observe group	7 664.239 63	1	7664.239 63	126.05	0.000 0
Residual	10 154.242 9	167	60.803 849 7		

3 讨论

TK1 参与细胞周期的调控,是评估增殖细胞的增殖度的重要标志。TK1 与 DNA 合成呈正相关,正常情况下成人体内 TK1 含量极微,几乎检测不出^[2]。恶性肿瘤细胞中的 DNA 合成剧增导致肿瘤细胞的急剧增殖,故 TK1 能够作为肿瘤患者疾病发生、发展和预后的重要指标^[3]。资料表明 TK 水平提示白血病细胞的侵袭性,治疗前 TK 值可预示成人 T 细胞白血病、急性髓细胞性白血病对化疗的效果及生存期长短,是一种优于 LDH 的治疗和预后指标^[4]。

非霍奇金淋巴瘤是血液系统常见的恶性肿瘤,目前缺少对该病的早期预检和疗效监控。因非霍奇金淋巴瘤化疗的金方案为 CHOP,疗程为 5 d,周期为 4 周。故本研究选择了初发或复发患者在化疗前 1 d、化疗结束后 1 d 及化疗结束后 4 周进行血清 TK1 的检测,以此观察患者血液 TK1 的变化情况并为治疗提供参考依据。

从结果可以看出:化疗前患者与对照组相比,其 TK1 值显著高于对照组 ($P < 0.001$)。化疗不同阶段患者的 TK1 变化也有显著差异,主要表现为化疗结束后 1 d,TK1 值明显升高;化疗结束后 4 周,患者 TK1 值明显下降。化疗结束后不同疗效的患者 TK1 值有显著差异。

化疗结束后 1 d,患者的血清 TK1 水平较前均有不同程度的升高。其原因可能为:(1)该期尚处于 TK1 的半衰期内,血清中有残留的 TK1^[5]。(2)化疗导致大量淋巴瘤细胞溶解坏死,TK1 酶大量向血清中释放,从而使血清 TK1 水平升高。(3)成人 T 细胞白血病血 TK 与白细胞计数及异常淋巴细胞绝对值有关^[4]。故化疗后早期血清 TK1 升高,可能与淋巴瘤化疗时使用激素类药物致白细胞升高有关^[4]。

化疗结束后 4 周患者血清 TK1 水平明显低于治疗前、治疗初期,其中 CR 患者血清 TK1 值与正

常对照无显著差异,说明 TK1 结果表达与治疗效果相符。TK1 下降的原因可能为:化疗后患者体内残留的肿瘤细胞已被杀伤或抑制;晚期患者个体代谢功能处在衰竭期,肿瘤组织增殖速度缓慢,肿瘤细胞的生长已经使机体代谢功能衰竭,ATP 和 DNA 合成均已下降,致肿瘤细胞增殖缓慢或不增殖。CR 患者与 NR 之间 ($P < 0.001$) 及 PR 与 NR 之间有差异 ($P < 0.005$),据此推测:(1)化疗后完全缓解的患者其血清 TK1 低于正常值上限,而部分缓解尤其是未缓解患者血清 TK1 显著高于正常值。(2)化疗间歇期血清 TK1 值明显升高的患者,提示所用化疗方案疗效欠佳,须更改治疗方案。

本实验结果与文献^[6]报道的 TK1 在血清和组织细胞中的水平变化相一致,TK1 检测可以作为常规临床恶性淋巴瘤的治疗效果评估、复发和转移提示的血清学标志物。

[参考文献]

- [1] 张之南,沈 悌.血液病诊断及疗效标准[M].2版.北京:科学出版社,1998:168-349.
- [2] Wu C, Yang R, Zhou J, Bao S, Zou L, Zhang P, et al. Production and characterization of a novel chicken IgY antibody raised against C-terminal peptide from human thymidine kinase 1[J]. J Immunol Methods, 2003, 277(1-2): 157-169.
- [3] Arnér E S, Eriksson S. Mammalian deoxynucleoside kinase[J]. Pharmacol Ther, 1995, 67: 155-186.
- [4] Sadamori N, Ichiba M, Mine M, Hakariya S, Hayashibara T, Itoyama T, et al. Clinical significance of serum thymidine kinase in adult T-cell leukaemia and acute myeloid leukaemia[J]. Br J Haematol, 1995, 90: 100-105.
- [5] Zhang J, Jia Q, Zou S, Zhang P, Zhang X, Skog S, et al. Thymidine kinase 1: a proliferation marker for determining prognosis and monitoring the surgical outcome of primary bladder carcinoma patients[J]. Oncol Rep, 2006, 15: 455-461.
- [6] Gilles S I, Romain S, Casellas P, Ouafik L, Fina F, Combes T, et al. Mutation analysis in the coding sequence of thymidine kinase 1 in breast and colorectal cancer[J]. Int J Biol Markers, 2003, 18: 1-6.