

• 论 著 •

# 血清 TK1、DKK1 的表达与晚期非小细胞肺癌患者预后的关系\*

吴福红<sup>1</sup>, 詹其林<sup>2</sup>, 周敏<sup>3</sup>

1. 上海市第六人民医院金山分院血液肿瘤科, 上海 201599; 2. 上海市公共卫生临床中心血液肿瘤科, 上海 201588; 3. 上海市第六人民医院金山分院呼吸科, 上海 201599

**摘要:**目的 观察晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者血清胸苷激酶 1(TK1)、分泌型蛋白 Dikkopf-1(DKK1)水平,并分析血清 TK1、DKK1 与 NSCLC 治疗预后的关系。方法 该研究采用前瞻性队列研究方法,纳入 2020 年 1 月至 2021 年 6 月上海市第六人民医院金山分院收治的 91 例晚期 NSCLC 化疗患者为研究对象。所有患者入院时均接受血清 TK1、DKK1 水平检测,均在上海市第六人民医院金山分院完成 4 个化疗周期,并随访 3 个月,参照相关标准评价患者疾病缓解率,将完全缓解、部分缓解纳入预后良好组,将病变稳定、进展纳入预后不良组,比较两组血清 TK1、DKK1 水平,采用 Logistic 回归分析血清 TK1、DKK1 水平与晚期 NSCLC 患者治疗预后的关系。结果 91 例晚期 NSCLC 化疗患者中,预后良好 58 例(63.74%);预后不良 33 例(36.26%);预后不良组血清癌胚抗原(CEA)、TK1、DKK1 水平均高于预后良好组( $P < 0.05$ );采用 Logistic 回归分析,血清 TK1、DKK1 高水平是晚期 NSCLC 患者治疗预后不良的影响因素( $OR > 1, P < 0.05$ );绘制受试者工作特征曲线,结果显示,血清 TK1、DKK1 单独及联合预测晚期 NSCLC 患者预后不良的曲线下面积均  $> 0.700$ ,均有一定的预测价值,其中联合预测价值最高。结论 血清 TK1、DKK1 水平异常升高可能提示晚期 NSCLC 患者预后不良高风险,早期监测患者血清 TK1、DKK1 水平,对预测、评估患者治疗预后有一定积极意义。

**关键词:**非小细胞肺癌; 胸苷激酶 1; 分泌型蛋白 Dikkopf-1; 预后

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2024.01.016 **中图法分类号:**R446.1

**文章编号:**1673-4130(2024)01-0084-05

**文献标志码:**A

## Relationship between the expression of serum TK1 and DKK1 and the prognosis of advanced non-small cell lung cancer patients\*

WU Fuhong<sup>1</sup>, ZHAN Qilin<sup>2</sup>, ZHOU Min<sup>3</sup>

1. Department of Hematology and Oncology, Jinshan Branch of Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai 201599, China; 2. Department of Hematology and Oncology, Shanghai Public Health Clinical Center, Shanghai 201588, China; 3. Department of Respiratory, Jinshan Branch of Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai 201599, China

**Abstract: Objective** To observe the levels of serum thymidine kinase 1 (TK1) and secreted protein Dikkopf-1 (DKK1) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), and analyze the relationship between serum TK1, DKK1 and the prognosis of NSCLC. **Methods** This study adopted a prospective cohort study method, a total of 91 chemotherapy patients with advanced NSCLC admitted in Jinshan Branch of Shanghai Sixth People's Hospital from January 2020 to June 2021 were enrolled as the research objects. All patients received the detection of serum TK1 and DKK1 on admission, completed 4 chemotherapy cycles in Jinshan Branch of Shanghai Sixth People's Hospital and were followed up for 3 months. The disease remission rate was evaluated according to the relevant standards. The patients with complete remission and partial remission were included in the good prognosis group, and those with the stable and progressive lesions were included in the poor prognosis group. The levels of serum TK1 and DKK1 were compared between the two groups. Logistic regression was used to analyze the relationship between the levels of serum TK1 and DKK1 and the prognosis of patients with advanced NSCLC. **Results** Among 91 patients with advanced NSCLC who

\* 基金项目:上海市金山区卫健系统医学重点专科建设项目(JSZK2019A04);上海市金山区科委项目(2021-3-18)。

作者简介:吴福红,女,副主任医师,主要从事肺癌方向的研究。

received chemotherapy, there were 58 cases (63.74%) in the good prognosis group, and 33 cases (36.26%) in the poor prognosis group. The levels of serum carcinoembryonic antigen (CEA), TK1 and DKK1 in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group ( $P < 0.05$ ). Logistic regression analysis showed that the high levels of serum TK1 and DKK1 were the influencing factors of poor prognosis in patients with advanced NSCLC ( $OR > 1, P < 0.05$ ). The receiver operating characteristic curve was drawn, and the results showed that the area under the curve of serum TK1, DKK1 alone and combined for predicting the poor prognosis in patients with advanced NSCLC was  $> 0.700$ , all of which had certain predictive value, and the predictive value of the combined detection was the highest. **Conclusion** The abnormal increase of serum TK1 and DKK1 levels may indicate a high risk of poor prognosis in patients with advanced NSCLC. Early monitoring of serum TK1 and DKK1 levels in patients has certain positive significance for predicting and evaluating the prognosis of patients.

**Key words:** non-small cell lung cancer; thymidine kinase 1; secreted protein Dkkopf-1; prognosis

非小细胞肺癌(NSCLC)恶性程度高,早期缺乏典型症状,多数患者确诊时已错失最佳手术时机,故化疗成为主要治疗手段<sup>[1-2]</sup>。化疗联合免疫治疗是晚期肺癌比较常用的治疗方法,相比单纯化疗能够提高肿瘤临床控制率,延长患者生存时间,但其预后仍较差<sup>[3-4]</sup>。目前,NSCLC预后预测指标有血清肿瘤标志物、肿瘤病理参数,但因恶性肿瘤生物学行为复杂,血清肿瘤标志物应用受限,而各病理参数需要实施有创检查才能明确,应用也受限。胸苷激酶 1(TK1)是一种磷酸转移酶,是细胞增殖的重要标志物,其活性与肿瘤细胞增殖有关<sup>[5]</sup>。分泌型蛋白 Dkkopf-1(DKK1)可通过相关信号通路促进肿瘤细胞生长及侵犯,其在肝癌、肺癌等多种恶性肿瘤中呈高表达,与肿瘤预后有一定关系<sup>[6]</sup>。基于以上背景,本研究将分析血清 TK1、DKK1 与 NSCLC 患者治疗预后的关系,希望为改善晚期 NSCLC 患者预后提供参考建议。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 纳入 2020 年 1 月至 2021 年 6 月上海市第六人民医院金山分院收治的 91 例晚期 NSCLC 化疗患者为研究对象,其中男 53 例,女 38 例;年龄 51~72 岁,平均(63.66±2.16)岁;体质指数 17~26 kg/m<sup>2</sup>,平均(22.36±1.46)kg/m<sup>2</sup>;收缩压 93~158 mmHg,平均(120.49±7.52)mmHg;舒张压 65~101 mmHg,平均(78.93±6.58)mmHg;入院时癌胚抗原(CEA)水平 2.7~10.1 ng/mL,平均(3.71±1.02)ng/mL;疾病类型:鳞癌 71 例,腺癌 20 例;合并基础疾病:高血压 16 例,糖尿病 10 例。本研究采用前瞻性队列研究方法,研究的实施获得上海市第六人民医院金山分院伦理委员会批准[伦审 2020 第(12)号]。

### 1.2 入选标准

**1.2.1 纳入标准** (1)符合《中华医学会肺癌临床诊

疗指南(2019 版)》<sup>[7]</sup>中 NSCLC 诊断标准;(2)年龄  $> 40$  岁;(3)肿瘤 TNM 分期 IV 期<sup>[8]</sup>;(4)接受免疫治疗联合含铂两药化疗,预计生存期  $> 3$  个月;(5)首次接受本研究中治疗方案;(6)知晓研究内容,签订知情同意书;(7)接受基因状态检测,基因检测第 2 代测序结果显示 EGFR、ALK、ERBB2、BRAF、ROS1、RET、MET、KRAS 均未见突变。

**1.2.2 排除标准** (1)继发性肺部肿瘤;(2)合并其他恶性肿瘤;(3)合并重要脏器病变;(4)凝血功能异常;(5)合并全身感染性疾病或免疫系统异常。

**1.2.3 剔除标准** (1)治疗期间全因死亡;(2)任何原因没有完成全部疗程;(3)严重化疗毒性需要停止用药;(4)中途退出研究。

### 1.3 方法

**1.3.1 预后评估** 参照文献<sup>[9]</sup>评估患者预后,病灶完全消失,且持续 1 个月以上无新病灶出现为完全缓解;肿瘤最大直径与最大垂直直径之和缩小  $\geq 50\%$ ,且至少维持 1 个月为部分缓解;肿瘤最长径之和缩小  $< 50\%$ ,或增加  $< 25\%$ ,且持续 1 个月以上为病变稳定;肿瘤最长径之和增加  $\geq 25\%$ ,或出现新病灶为病变进展。将完全缓解、部分缓解患者作为预后良好组,将病变稳定、进展患者作为预后不良组。

**1.3.2 实验室指标检测方法** 采集患者入院当天空腹静脉血 3 mL,离心(转速 3 000 r/min)15 min(安徽嘉文公司医用离心机, JW-1024),分离血清,放于  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  环境下待检;采用酶联免疫吸附试验检测血清 TK1、CEA、DKK1 水平(北京福瑞生物工程公司酶联免疫吸附试剂盒, S10910071)。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS23.0 软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验;计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,等级资料采用秩和检验。采用多元 Logistic 回归分析检验晚期

NSCLC 患者治疗预后的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线,检验血清 TK1、DKK1 预测晚期 NSCLC 患者治疗预后的价值,曲线下面积(AUC)≤0.500 视为无预测价值,0.500<AUC≤0.700 视为预测价值较低,0.700<AUC≤0.900 视为预测价值中等,AUC>0.900 视为预测价值较高。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 晚期 NSCLC 化疗患者短期预后情况** 91 例晚期 NSCLC 化疗患者评估结果显示,部分缓解率为 63.74%(58/91),病变稳定率为 30.77%(28/91),病变进展率为 5.49%(5/91),无完全缓解病例;预后良好组有 58 例(63.74%),预后不良组有 33 例(36.26%)。

**2.2 两组患者基线资料比较** 预后不良组血清 CEA、TK1、DKK1 水平均高于预后良好组( $P<0.05$ );两组性别、疾病类型、分化程度、KPS 评分、合并基础疾病、年龄比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。

**2.3 晚期 NSCLC 患者治疗预后的多元 Logistic 回归分析结果** 将晚期 NSCLC 患者治疗预后情况作为状态变量(预后不良=1,预后良好=0),将血清 CEA、TK1、DKK1 作为自变量,经多元 Logistic 回归分析,结果显示,血清 TK1、DKK1 高水平为晚期 NSCLC 患者治疗预后不良的影响因素( $OR>1, P<0.05$ )。见表 2。

**2.4 血清 TK1、DKK1 预测晚期 NSCLC 患者治疗预后的价值分析** 使用并联诊断试验的方法,绘制 ROC 曲线图。结果显示,当血清 TK1、DKK1 的最佳

截断值分别取 6.840 pmol/L、5.410 ng/mL 时,提示晚期 NSCLC 患者预后不良高风险,且血清 TK1、DKK1 单独及联合预测患者预后不良的 AUC 均>0.700,具有一定预测价值,其中联合预测价值最高。见表 3、图 1。

表 1 两组患者基线资料比较[n(%)或  $\bar{x}\pm s$ ]

项目	预后不良组 (n=33)	预后良好组 (n=58)	$\chi^2/t$	P
性别				
男	18(54.55)	35(60.34)	0.291	0.590
女	15(45.45)	23(39.66)		
疾病类型				
腺癌	7(21.21)	13(22.41)	0.018	0.894
鳞癌	26(78.79)	45(77.59)		
分化程度				
高分化	14(42.42)	27(46.55)	0.257	0.879
中分化	12(36.36)	21(36.21)		
低分化	7(21.21)	10(17.24)		
KPS 评分(分)	76.33±6.25	78.24±6.84	1.318	0.191
合并基础疾病				
有	9(27.27)	17(29.31)	0.043	0.836
无	24(72.73)	41(70.69)		
年龄(岁)	64.00±4.18	63.45±4.21	0.603	0.548
CEA(ng/mL)	4.85±1.06	3.06±0.95	8.284	<0.001
TK1(pmol/L)	6.75±1.61	4.01±1.13	9.500	<0.001
DKK1(ng/mL)	5.02±1.36	3.66±1.05	5.327	<0.001

表 2 晚期 NSCLC 患者治疗预后的多元 Logistic 回归分析结果

项目	B	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI
性别	1.436	0.935	2.359	0.125	4.205	0.673~26.288
疾病类型	1.831	1.154	2.517	0.113	6.238	0.650~59.870
KPS 评分	-0.051	0.064	0.644	0.422	0.950	0.839~1.077
合并基础疾病	0.606	0.877	0.478	0.489	1.834	0.329~10.223
年龄	0.145	0.099	2.154	0.142	1.156	0.953~1.402
CEA	0.853	0.451	3.585	0.058	2.347	0.970~5.676
TK1	1.593	0.420	14.360	<0.001	4.919	2.158~11.213
DKK1	0.819	0.395	4.295	0.038	2.268	1.045~4.921

表 3 血清 TK1、DKK1 预测晚期 NSCLC 患者治疗预后的价值分析

指标	AUC	95%CI	P	最佳截断值	特异度	灵敏度	约登指数
TK1	0.845	0.764~0.926	<0.001	6.840 pmol/L	1.000	0.515	0.515
DKK1	0.790	0.686~0.895	<0.001	5.410 ng/mL	0.966	0.515	0.481
二者联合	0.937	0.883~0.991	<0.001	—	1.000	0.788	0.788

注:—表示无数据。

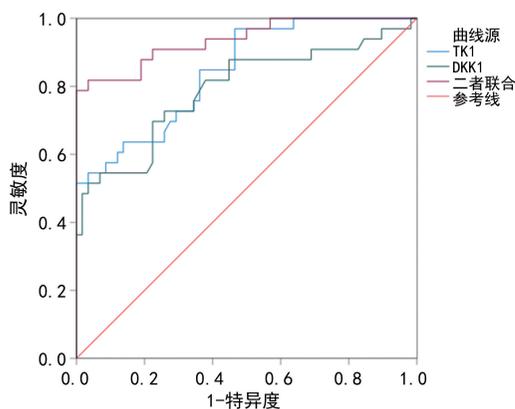


图1 血清 TK1、DKK1 单独及联合预测晚期 NSCLC 化疗患者临床预后 ROC 曲线

### 3 讨论

有研究报道, NSCLC 的 5 年生存率仅为 10%~12%, 多数患者在明确诊断时已经发展为晚期, 需接受化疗为主的治疗方案以延长生命<sup>[10-11]</sup>。目前, 培美曲塞+顺铂及吉西他滨+顺铂化疗方案是治疗 NSCLC 的主要化疗方案, 并且联合免疫治疗能强化机体抗肿瘤能力, 从而提高疾病控制率, 在一定程度上延长患者生存时间, 但仍有部分患者化疗效果不佳, 预后较差<sup>[12]</sup>。本研究 91 例经化疗的晚期 NSCLC 患者中, 33 例患者预后不良, 占 36.26%, 可见, 晚期 NSCLC 患者治疗预后仍有待改善, 寻求可早期预测 NSCLC 患者治疗预后的指标十分必要。

一直以来, 血清肿瘤标志物被视为评估肿瘤复发及转移的重要指标, 可反映肿瘤发生及发展状况, 血清肿瘤标志物水平的异常升高与 NSCLC 患者预后存在一定联系<sup>[13]</sup>。CEA 存在于正常组织及肿瘤异常组织中, 是重要的肿瘤标志物, 其血清水平异常升高多见于胃癌、结肠癌及肝癌等恶性肿瘤疾病中, 据报道, 血清 CEA 水平异常升高对 NSCLC 患者病情监测及预后判断也有一定价值<sup>[14-15]</sup>。本研究通过对比预后良好组与预后不良组血清 CEA 水平发现其存在明显差异, 但建立多元 Logistic 回归模型后发现, 血清 CEA 高水平并不是 NSCLC 患者预后不良的风险因素, 提示血清 CEA 可能参与 NSCLC 发生及发展, 但因肺癌肿瘤生物学行为复杂, CEA 可能易受其他因素影响, 灵敏度及特异度均不佳, 具体结论仍有待证实。可见, 血清肿瘤标志物在 NSCLC 中的应用也有局限, 还需要探讨其他可能与疾病预后有关的指标。

TK1 是嘧啶补救过程中的关键酶, 参与细胞周期中 DNA 合成, 在细胞快速分裂过程中有较高活性, 且在胸苷激酶中占据主导地位, 可作为衡量细胞增殖活性的重要指标, 对肿瘤细胞生长、分化等具有一定影响<sup>[16]</sup>。TK1 可催化产生脱氧胸苷酸, 脱氧胸苷酸是 DNA 合成和修复的必需产物, 可促进肿瘤细胞增殖、

分化; TK1 过表达可促进脱氧胸苷酸合成, 大量脱氧胸苷酸的生成与释放可促进肿瘤生长、转移, 进而影响治疗效果, 增加治疗无效风险, 甚至疾病进展。TK1 还可被肿瘤细胞核分解代谢, 在分解代谢后将直接进入血液循环, 增加周围黏膜细胞病变风险, 为肿瘤细胞复制提供条件, 继而影响化疗效果, 导致预后不良的发生<sup>[11]</sup>。健康人群中血清 TK1 水平较低, TK1 水平变化主要依赖细胞增殖, 在肿瘤患者中, 血清 TK1 水平异常升高, 可反映肿瘤细胞增殖动力, 且在肿瘤早期诊断及预后评估中有较高灵敏度<sup>[16-18]</sup>。血清 TK1 水平越高提示肿瘤分化速度快, 这类患者治疗难度大。罗莉等<sup>[19]</sup>的研究中, 食管鳞癌患者中血清 TK1 高表达的患者放疗后生存时间明显减少, 并且 Cox 分析结果提示血清 TK1 是食管鳞癌放疗预后不良的危险因素。本研究中, 血清 TK1 高是晚期 NSCLC 治疗预后不良的影响因素, 与上述研究结果基本一致, 证明血清 TK1 高表达会增加晚期 NSCLC 患者的治疗难度, 影响患者预后。

DKK1 属于分泌性糖蛋白, 作为 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路拮抗剂, 能结合细胞膜上 Wnt 受体及 DKK1 共受体, 形成内吞小体, 对 Wnt 信号通路产生阻断, 抑制 Wnt 信号通路, 而 Wnt 信号通路是介导细胞增殖、分化、存活及凋亡等的关键信号通路之一, 该信号通路调节失控常导致肿瘤形成<sup>[20]</sup>。DKK1 可通过促进血管生成相关因子表达, 进而诱导肿瘤血管生成, 对细胞侵袭及转移产生重要影响<sup>[21]</sup>。DKK1 参与了诸多恶性肿瘤疾病的发生、发展, 其被证实参与了食管鳞癌的发生发展, 并增强了肿瘤的侵袭与转移能力, 是恶性肿瘤疾病发生与细胞转移的主要推动因子<sup>[22]</sup>。另外, 赵建强等<sup>[23]</sup>研究显示, 血清 DKK1 在多发性骨髓瘤患者中表达显著上调, DKK1 通过促进炎症因子释放, 加重肿瘤微炎症状态, 促进骨髓瘤细胞增殖, 从而影响 FVAD 方案的化疗效果。因此, 有理由认为, DKK1 表达上调将增加肿瘤的恶性程度, 推动肿瘤的进展并可能促进转移, 直接增加治疗难度, 进而导致不良预后的发生。本研究中, 血清 DKK1 高表达是晚期 NSCLC 患者预后不良的影响因素, 进一步证明了血清 DKK1 在晚期 NSCLC 患者中的临床意义。最后绘制 ROC 曲线发现, 血清 TK1、DKK1 预测晚期 NSCLC 患者化疗预后有一定价值, 且当二者最佳截断值分别取 6.840 pmol/L、5.410 ng/mL 时, 可获得最佳预测效能, 提示血清 TK1、DKK1 可作为预测晚期 NSCLC 化疗患者临床预后的重要指标。临床可密切关注晚期 NSCLC 患者血清 TK1、DKK1 水平情况, 来预测晚期 NSCLC 化疗患者预后情况, 同时可以 TK1、DKK1 为治疗靶点, 针对二者水平异常升高的

患者及时采取相关处理措施,以改善患者预后。但值得注意的是,以往与血清 TK1、DKK1 在晚期 NSCLC 患者中表达的相关研究并不多,关于二者与肿瘤治疗效果关系的研究更少,因此 TK1、DKK1 与晚期 NSCLC 患者治疗预后关系之间的机制尚不能明确,具体的结论仍需要进一步证实。

综上所述,血清 TK1、DKK1 水平异常升高可能提示晚期 NSCLC 患者预后不良高风险,早期监测患者血清 TK1、DKK1 水平,对预测、评估患者治疗预后有一定积极意义。

## 参考文献

- [1] WIGHTMAN S C, LEE J Y, DING L, et al. Adjuvant chemotherapy for visceral pleural invasion in 3-4-cm non-small-cell lung cancer improves survival[J]. *Eur J Cardio-Thorac*, 2022, 62(1):498.
- [2] 裴晓俊. 甲磺酸阿帕替尼联合吉西他滨+顺铂化疗对晚期非小细胞肺癌患者疾病缓解率及卡氏评分的影响[J]. *中国药物与临床*, 2020, 20(8):1349-1351.
- [3] LI A X, FLORES K, CANAVAN M E, et al. Adjuvant chemotherapy for T4 non-small cell lung cancer with additional ipsilateral lung nodules[J]. *Ann Thorac Surg*, 2022, 113(2):421-428.
- [4] 张孝钦, 陈玄一, 邬盛昌. 循环肿瘤细胞在晚期非小细胞肺癌化疗疗效监测及预后预测中的价值研究[J]. *中国全科医学*, 2020, 23(2):183-188.
- [5] 周春光, 施险峰, 彭万仁, 等. 小细胞肺癌患者五种肿瘤标志物检测的临床意义[J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(20):3581-3585.
- [6] 桂国华, 畅龙, 胡炎兴, 等. 血清 CEA、Dickkopf-1 检测联合低剂量螺旋 CT 扫描在肺癌早期诊断中的价值分析[J]. *中国 CT 和 MRI 杂志*, 2022, 20(1):67-70.
- [7] 中华医学会中华医学学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2019 版)[J]. *肿瘤研究与临床*, 2020, 32(4):217-249.
- [8] NAIR A, KLUSMANN M J, JOGEESVARAN K H, et al. Revisions to the TNM staging of non-small cell lung cancer: rationale, clinicoradiologic implications, and persistent limitations[J]. *Radiographics*, 2011, 31(1):215-238.
- [9] EISENHAUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2):228-247.
- [10] KHORRAMI M, BERA K, LEO P, et al. Stable and discriminating radiomic predictor of recurrence in early stage non-small cell lung cancer: multi-site study[J]. *Lung Cancer*, 2020, 142:90-97.
- [11] 田保国, 史艳春, 孙婷, 等. EGFR 基因突变类型及状态与晚期非小细胞肺癌化疗疗效的相关性[J]. *中国医师杂志*, 2020, 22(4):521-524.
- [12] 杨俊, 唐培, 张富宏. 顺铂联合吉西他滨或多西他赛治疗中老年晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2020, 27(11):1329-1331.
- [13] TOMITA M, MAEDA R, AYABE T, et al. Prognostic impact of a novel tumor marker and inflammation index for patients with non-small-cell lung cancer[J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(7):4023-4027.
- [14] 刘宽, 孙帅森, 杨叶叶, 等. 血清癌胚抗原和细胞角质蛋白 19 片段抗原 21-1 水平对老年晚期非小细胞肺癌患者预后的影响[J]. *癌症进展*, 2020, 18(23):2404-2407.
- [15] 李华, 赵宝祥, 张亚君, 等. miRNA、CEA 及 NSE 联合检测对早期肺癌的诊断价值[J]. *中国实验诊断学*, 2020, 24(6):906-909.
- [16] 陈坚, 王棣, 向小俐, 等. 血清 TK1、CD147、VEGF、CY-FRA21-1 和 CEA 联合检测对非小细胞肺癌的诊断价值研究[J]. *标记免疫分析与临床*, 2019, 26(7):1135-1140.
- [17] 刘东, 李威风, 王俊波. 血清细胞质胸苷激酶 1、三叶因子及组织多肽特异性抗原在非小细胞肺癌诊断、预后评估中的作用[J]. *实用医院临床杂志*, 2022, 19(5):175-177.
- [18] 高玉伟, 王杰, 赵丽娟. 立体定向精准放射治疗对老年非小细胞肺癌的临床疗效及对外周血 CTCs 和 TK1 的影响[J]. *中国医学装备*, 2021, 18(10):110-115.
- [19] 罗莉, 刘玉荣, 苏磊. 食管鳞癌患者血清 TK1 与 SCCA 表达及其预后价值[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2020, 27(5):353-359.
- [20] 吴树强, 廖和和, 王甲林, 等. 肺癌患者血清骨桥蛋白、腺苷激酶 1 和 Dickkopf1 表达水平及其临床意义[J]. *肿瘤研究与临床*, 2019, 31(3):149-153.
- [21] 聂凤英, 焦晓宁, 王伟. 血清 Dickkopf-1、血管内皮生长因子水平对非小细胞肺癌的诊断效能及与患者临床特征的关系[J]. *癌症进展*, 2022, 20(16):1711-1714.
- [22] 吴红波, 柳家荣, 吴慧娟, 等. DKK1 蛋白表达与食管鳞癌临床病理特征及预后的关系[J]. *解放军医学杂志*, 2015, 40(6):467-471.
- [23] 赵建强, 倪增峰, 贾文华, 等. 血清 DKK1、Survivin 水平与难治性多发性骨髓瘤患者 FVAD 方案化疗疗效的关系[J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2021, 24(5):526-529.

(收稿日期:2023-05-15 修回日期:2023-09-10)