



DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2014.10.007

www.csumed.org/xbwk/fileup/PDF/2014101029.pdf

血清胸苷激酶I在26 055例健康体检人群肿瘤风险筛查中的应用

曹霞, 王雅琴, 杨婷婷, 周辉, 刘畅, 陈志恒

(中南大学湘雅三医院健康管理中心, 长沙 410013)

[摘要] 目的: 探讨血清胸苷激酶1 (serum thymidine kinase 1, STK1) 在健康体检肿瘤风险筛查中的应用价值。方法: 采用点印迹免疫增强发光法, 检测长沙地区8家健康体检机构26 055例健康体检人群血清胸苷激酶1水平。结果: 该体检人群中STK1阳性率(STK1>2 pmol/L)为2.61%; STK1升高组中60.35%的研究对象检出癌前病变和/或与肿瘤发生相关的病理改变; 中度/重度增生性疾病(乳腺小叶增生、前列腺增生)者STK1升高比例明显增加。结论: 在健康体检肿瘤风险筛查中, 血清胸苷激酶1是早期发现肿瘤生长的预警信号。

[关键词] 血清胸苷激酶1; 健康体检; 癌前病变; 恶性肿瘤; 肿瘤标志物

Application of serum thymidine kinase I of 26 055 cases in health screening for early detection of premalignant/early malignant tumors

CAO Xia, WANG Yaqin, YANG Pingting, ZHOU Hui, LIU Chang, CHEN Zhiheng

(Health Management Center, Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China)

ABSTRACT

Objective: To determine the application of serum thymidine kinase 1 (STK1) in general health screening for early detection of premalignant/early malignant tumors.

Methods: A cross sectional study was carried out in 26 055 health screenings from 8 centers of Changsha in 2011. The concentration of STK1 was determined by a sensitive chemiluminescent dot blot ECL assay.

Results: In the elevated STK1 group 60.35% showed diseases with a higher risk of premalignant/early cancerous progression. The positive rate of elevated STK1 (>2.0 pmol/L) was 2.61%. There was a significantly higher rate with moderate/severe type of hyperplasia of breasts and prostate with elevated STK1 than people with normal STK1 values.

Conclusion: STK1 may be a reliable marker for risk assessment of premalignant/early malignant tumors.

收稿日期(Date of reception): 2013-10-29

作者简介(Biography): 曹霞, 博士研究生, 主治医师, 主要从事高血压方面的研究。

通信作者(Corresponding author): 陈志恒, Email: 873127193@qq.com

基金项目(Foundation item): 国家自然科学基金(81273594); 湖南省工程技术研究中心建设项目(2009TP4026)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81273594) and the Program of Hunan Engineering Research Center, P. R. China (2009TP4026).

KEY WORDS

serum thymidine kinase 1; health screening; premalignancy; malignancy; tumor marker

目前恶性肿瘤已成为危害城乡居民生命的主要死因之一, 据报道中国城市居民前3位主要死因依次为恶性肿瘤、脑血管疾病和心脏病^[1]。早期诊断与治疗是防治肿瘤和降低死亡率最有效的方法, 而血清肿瘤标志物可以早于体格检查及影像学检查发现小肿瘤。由于至今仍无一种标志物是对肿瘤完全特异性的, 因此近年来国内外学者多采用多种肿瘤标志物联合进行血清学检测, 以达到提高肿瘤诊断阳性率^[2]。随着社会经济的发展和国民健康素养的提高, 越来越多的人从最初“谈癌色变”到如今积极主动地进行健康体检, 做肿瘤“风险筛查”, 较迫切需要寻找特异性、灵敏性较高, 且安全稳定、适宜在健康体检筛查中开展的血清学肿瘤标志物。

胸苷激酶(thymidine kinase, TK)是嘧啶代谢循环中的关键酶之一, 它能够催化脱氧胸苷转变为脱氧胸苷酸。研究^[1]发现细胞中TK以两种同功酶的形式出现, 其中一种存在于细胞质中, 称为细胞质胸苷激酶(TK1), 而另一种则存在于线粒体中, 称为线粒体胸苷激酶(TK2), 前者的表达与细胞周期有关。由于TK1与细胞生长状态紧密联系, 其浓度的升降与DNA在细胞周期的S期合成速度密切相关。相关临床研究^[3]发现: 中TK1水平显著提高, 尤其是乳腺癌及消化道肿瘤, 故被认为是一种极具潜力的肿瘤标志物。为了解STK1在健康体检肿瘤疾病风险筛查中应用情况, 本研究对长沙地区8家健康体检机构的健康体检人群进行了相关横断面调查。

1 对象与方法

1.1 对象

2011年3月至12月, 收集长沙地区8家健康体检机构参加年度健康体检者26 055例, 年龄21~94(45.78±9.21)岁, 其中男14 757例, 女11 298例。职业种类分布为: 机关干部51.6%、教师17.7%、警察6.9%、科研人员1.4%、其他22.4%。除检测血清胸苷激酶1(serum thymidine kinase 1, STK1)外, 所有参检者均完成了问卷调查、人体测量学、内外科体格检查、实验室常规及生化检测及胸片、超声等影像学检查。

1.2 方法

空腹静脉真空采血, 4 000 r/min离心15 min分离血清, 采用深圳华瑞同康技术有限公司生产的CIS系列化学发光数字成像仪及TK1诊断试剂, 点印迹免疫酶化学发光法检测STK1水平。具体检测步骤参见文献[4], 根据先前相关研究^[5]绘制的健康人和各类恶性肿瘤患者TK1水平ROC曲线, 以STK1>2 pmol/L为阳性诊断标准。

1.3 相关定义

由于健康体检的特性, 本研究主要依据放射、超声等影像学检查结果及血液、尿液等体液生化检测初步筛查恶性肿瘤或癌前病变。中到重度增生性疾病(主要为经超声诊断的乳腺小叶增生和前列腺增生性等良性增生性疾病), 中度或重度宫颈糜烂、胃溃疡、萎缩性胃炎、脂肪肝以及其它如超重、贫血、乙型肝炎病毒感染、幽门螺杆菌或人乳头状瘤病毒感染等疾病或阳性发现均与恶性肿瘤或癌前病变的风险增高有关^[6]。研究对象还将筛查有无心脏疾病(心脏扩大、动脉硬化、心肌梗死、心律失常等)、高血压病、肾或胆囊结石、肺结核等。

1.4 统计学处理

应用SPSS 17.0统计软件进行分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 计数资料用率表示。各组间计量资料用Mann-Whitney U检验, 计数资料比较采用卡方检验或趋势卡方检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

以STK1>2 pmol/L为界, 将研究对象分为STK1正常组($n=25\ 374$)和STK1升高组($n=681$)。在26 055例研究对象中, STK1升高阳性率为2.61%(681/26 055)。

2.1 两组疾病分布情况对比

根据研究对象体检结果及既往疾病史, 将研究对象进一步分为10个亚组(表1)。在STK1正常组中, 低风险疾病(指乙肝两对半中“2, 4, 5项阳性”或“2, 5项阳性”、轻度增生性疾病、轻

度萎缩性胃炎或胃溃疡、脂肪肝)的检出率最高(42.61%),其次为乳腺小叶增生(28.78%)和其它良性增生疾病(25.76%)。检出1167例癌前病变,经临床诊断检出2例恶性肿瘤患者,819例(3.23%)未检出明显疾病或阳性发现。

STK1升高组中癌前病变及中度/重度乳腺小叶增生检出率、前列腺增生的检出率明显高于正常组;而低风险疾病的检出率则较低。另外,STK1升高组慢性病的检出率较正常组低,但两者差异无统计学意义(分别为6.17%和9.81%,

$P=0.08$)。两组间轻度乳腺小叶增生或前列腺增生的检出率无统计学意义($P>0.05$)。检出89例癌前病变(13.07%),经临床诊断检出恶性肿瘤患者10例。

2.2 STK1升高组各疾病分布情况

从表2中可见,由于一人可能同时患有几种疾病,因此各疾病亚组总人数小于该组各类病例人数总和。其中超过96%的研究对象患有一种以上的疾病,因此STK1的水平变化可能不只受某个疾病的影响。

表1 两组各疾病检出情况/[例(%)]

Table 1 Number of subjects between the normal and elevated STK1 groups of various diseases/[No.(%)]

组别	n	恶性肿瘤	癌前病变	乳腺小叶增生*		前列腺增生†	
				轻度	中度/重度	轻度	中度/重度
STK1 正常组	25 374	2/(0.0079)	1 167/(4.60)	295/(2.70)	3 142/(28.78)	798/(5.52)	1 502/(10.39)
STK1 升高组	681	10/(1.47)	89/(13.07)	3/(0.79)	161/(42.26)	16/(5.33)	82/(27.33)
χ^2		1102.4	12.7	2.32	4.12	0.08	21.46
P		<0.001	<0.001	0.13	0.06	1.02	<0.001

组别	其他良性增生型疾病	HBV 感染高风险‡	中重度脂肪肝	其他低风险疾病	慢性病§	基本正常
STK1 正常组	6 536/(25.76)	1 695/(6.68)	4 720/(18.60)	10 812/(42.61)	2 488/(42.61%)	819/(3.23)
STK1 升高组	249/(36.56)	79/(11.60)	81/(11.89)	86/(12.63)	42/(6.17)	0
χ^2	5.42	4.88	5.23	26.76	3.15	-
P	0.04	0.05	0.04	<0.001	0.08	-

*乳腺小叶增生的检测人数为10 917;†前列腺增生的检测人数为14 457;‡指乙肝两对半中“1,4,5项阳性”或“1,3,5项阳性”;§指肥胖、慢性胃炎、贫血、肝功能异常、血常规中白细胞或红细胞计数异常

表2 STK1升高组中各亚组疾病检出情况/例

Table 2 Number of subjects with different types of diagnosis in the various diseases subgroups in the elevated STK1 group/No.

亚组	n	恶性肿瘤	癌前病变	增生性疾病	良性疾病	HBV 感染	脂肪肝	慢性病
恶性肿瘤	10	10	2	6	8	1	6	8
癌前病变	89	2	89	46	57	6	18	62
增生性疾病	262	6	46	262	74	68	26	142
良性疾病	537	8	57	74	537	42	98	386
HBV 感染	136	1	6	68	42	136	34	32
脂肪肝	81	6	18	26	98	34	81	81
慢性病	42	8	62	142	386	32	81	42

2.3 研究对象年龄分布情况

表3显示STK1升高组年龄显著高于STK1正常组,升高组中男性年龄显著高于正常组,但两组间女性的年龄差异无统计学意义($Z=2.78$, $P=0.06$)。中重度乳腺小叶增生的女性中,升高组年龄高于正常组;男性前列腺增生患者中,两组间年龄差异有统计学意义。进一步分析显示:

STK1正常组各年龄段的STK1水平差异无统计学意义[≤ 20 岁:(0.86 ± 0.42) pmol/L, 21~30岁:(0.83 ± 0.35) pmol/L, 31~40岁:(0.81 ± 0.46) pmol/L, 41~50岁:(0.92 ± 0.42) pmol/L, 51~60岁:(0.92 ± 0.42) pmol/L, >60岁:(0.88 ± 0.36) pmol/L; $\chi^2=3.302$ $P=0.069$],提示正常组和升高组间STK1水平差异可能与年龄无关。

表3 各组年龄分布情况 / 岁

Table 3 Age distributions in each group/years

亚组	STK1 正常组	STK1 升高组	Z	P
整体	45.28 ± 10.82	47.65 ± 9.78	2.14	0.02
女性	44.89 ± 10.24	45.37 ± 10.32	2.78	0.06
女性小叶增生	39.76 ± 9.25	45.22 ± 9.86	1.67	0.01
男性	45.89 ± 11.19	48.15 ± 11.26	2.11	0.02
男性前列腺增生	53.45 ± 10.06	56.27 ± 10.66	1.43	0.01

3 讨论

TK1是DNA补救合成途径的关键酶,参与细胞周期和细胞增殖。正常细胞增殖后TK1不会或极少释放至血液中,血清中TK1值会极低^[6]。然而对于非肿瘤人群,在某些特定情况下,如急性感染期、月经期、近期献血或接受过外科手术等,STK1会出现一过性增高。国内外一些研究^[7-9]均显示:恶性肿瘤患者体内STK1水平因伴随着肿瘤细胞的急剧增殖而明显升高。而对于肿瘤患者及健康人之间STK1水平差异的具体机制尚未阐明,相关研究^[10]结果倾向于认为肿瘤患者处于S期、G₂期的细胞比例高,原来依赖于APC/C介导的泛素-蛋白酶体降解途径等在内的一系列细胞周期调控机制被打乱,使得肿瘤细胞内产生大量的TK1并释放到血液中。然而,尚不能排除TK1可以经不同途径从正常组织细胞和肿瘤细胞中产生。鉴于正常人在某些特定情况下(炎症、应激状态等)也会出现STK1一过性的增高,因而不能排除体内STK1增高可能部分是由于人体免疫系统被激活所致,而不仅是由肿瘤细胞生成。因此,将STK1作为肿瘤筛查指标时,应认识到其不仅是肿瘤生长的预警信号,其一过性增高的影响因素也应考虑在内^[7]。故本研究不仅观察研究对象的相关实验室指标及影像学检查的变化,也采集了相关病史资料以便更多了解影响STK1水平的可能因素。

本研究通过26 055例健康体检人群STK1检测结果发现:体检人群中STK1风险百分比(STK1>2 pmol/L)为2.61%。由于65%~90%的肿瘤患者体内STK1>2 pmol/L^[3],因此推测无明显肿瘤征象的STK1升高者,其体内可能已存在潜在的恶性肿瘤病灶或未来罹患恶性肿瘤的风险增高。而据最新全国肿瘤登记中心数据库统计结果,1998年至2007年我国城市男性肿瘤发病率为277.61/10万,女性发病率为236.35/10万^[11],因此并非所有STK1升高者未来都会罹患恶性肿瘤,但相关学者建议偶测STK1升高者应在3~6个月内复查并定期进行

健康体检。本研究中STK1升高组中,有10例检出恶性肿瘤,另有411例检出有与恶性肿瘤相关疾病(增生性疾病或乙型肝炎病毒感染),有必要继续跟踪随访。要得出较客观的评估还有赖于10~15年、甚至更长时间的观察。

本研究发现STK1升高组中60.35%的研究对象检出癌前病变和/或与肿瘤发生相关的病理改变,与沈菁等^[12]研究结果相似。当然,并非所有癌前病变都会演变为恶性肿瘤,如有研究^[13]显示10%~20%的女性重度乳腺增生最终会转变为乳腺癌。本研究中95%的乳腺增生均为小叶增生型,小叶肿瘤广义的定义为乳腺小叶组织内的形态改变,包括非典型小叶增生及小叶原位癌,以上病变均可能增加今后这类患者进展为非浸润性乳腺癌的风险。因此,如STK1水平与癌前病变相关,那么普通人群中STK1升高的检出率应高于同一人群中癌症的检出率。

目前,我国前列腺增生及乳腺小叶增生的患病率不断升高并呈年轻化趋势,有数据显示中年女性中超过40%的人患乳腺小叶增生^[14],27%的中老年男性患前列腺增生^[15]。8.8%~21.8%患有乳腺小叶增生的女性,特别是有乳腺癌样增生或乳腺癌家族史者,未来罹患乳腺癌的风险较高^[16]。随着社会经济的发展,人民生活水平不断提高,生活方式也发生了巨大变化,性早熟、绝经期延后、晚育、哺乳率下降、焦虑、肥胖、高脂高热饮食摄入量增加、长期服用外源性雌激素及其它一些社会环境因素,均导致我国乳腺癌的发病率以每年约2%的比例逐年增加。前列腺上皮内瘤和高分级前列腺上皮内瘤目前被认为是前列腺癌的癌前病变,而对前列腺良性增生及非典型瘤样增生是否易进展为前列腺癌仍存争议,但二者与肿瘤的进展可能存在一定关系。

有研究^[17-18]发现:乳腺癌患者STK1的活性显著高于健康妇女,乳腺癌患者TK1与T分期、组织学分级、肿瘤坏死存在、脉管浸润、雌激素受体和孕激素受体表达缺乏、BRCA1/2基因突变相关。另有临

床研究^[19]比较了前列腺特异性抗原(PSA)和STK1在92例前列腺腺癌患者中的应用,结果显示STK1较PSA观察前列腺腺癌扩散情况更具价值。

本研究中,中重度乳腺小叶增生患者中28.78%的STK1正常,而42.26%的STK1增高;类似的是,中度/重度前列腺增生患者中10.39%的STK1正常,而27.33%的STK1增高。但轻度乳腺小叶增生或前列腺增生患者STK1升高比例未见明显增高。本研究虽非前瞻性研究,但STK1升高与中重度增生性疾病之间的关联仍间接提示STK1升高可能预示部分中重度乳腺小叶增生或前列腺增生未来进展为恶性肿瘤的风险增高。因此,以上结果提示STK1在健康体检肿瘤风险筛查中具有一定应用价值。

由于本研究对象为健康体检人群,因此并未包括某些恶性肿瘤患者,后者多数已就医治疗。本研究非随机调查研究,研究数据虽来自8家体检机构,但研究对象仍只限于长沙市区及某些行业从业人员。而恶性肿瘤的发病率可能受地域或职业的影响而变化,如张兴华等^[20]对8 869例油田职工进行的相关研究中,STK1风险百分比为5.78%,明显高于本研究STK1风险百分比,这可能与前者研究对象多数长期接触油田污染物有关,因此仍需进一步开展多中心多职业的观察研究。

既往本团队研究^[4]结果显示:STK1作为肿瘤增殖指标在诊断恶性肿瘤和某些癌前病变方面经ROC曲线法证实具有较好的灵敏度和特异性,适用于体检筛查。应用点印迹/免疫增强发光法检测STK1浓度可评估体内细胞异常增殖情况,将STK1作为肿瘤风险筛查指标,并与其他防癌检查项目联合,有助于及早发现肿瘤生长预警信号,提高鉴别癌前病变和评估风险进程的准确度,从而实现肿瘤的早发现,早诊断,早治疗。但鉴于不同肿瘤类型因肿瘤增殖情况的不同将导致患者体内STK1水平的不同,例如血液系统恶性肿瘤STK1浓度要显著高于恶性实体瘤^[21],因此对于某种特定的恶性肿瘤,STK1的诊断预测效能如何,仍需开展进一步的观察研究。另外,本研究为横断面研究,进一步的随访研究仍待进行。

参考文献

- 孙琳,肖箴,李学云,等.我国主要慢病死亡分析与相关危险因素干预[J].中国公共卫生管理,2009,25(4):407-408.
SUN Lin, XIAO Qian, LI Xueyun, et al. Analysis on death causes of chronic disease and intervention of correlatively risk factors in China [J]. China Journal of PHM, 2009, 25(4): 407-408.
- Gronowitz JS, Kallander FR, Diderholm H, et al. Application of an in vitro assay for serum thymidine kinase: results on viral disease and malignancies in humans[J]. Int J Cancer, 1984, 33(1): 5-12.
- He Q, Zhang P, Zou L, et al. Concentration of thymidine kinase 1 in serum (S-TK1) is a more sensitive proliferation marker in human solid tumors than its activity[J]. Oncol Rep, 2005, 14(4): 1013-1019.
- Chen ZH, Huang SQ, Wang Y, et al. Serological thymidine kinase 1 is a biomarker for early detection of tumours—a health screening study on 35,365 people, using a sensitive chemiluminescent dot blot assay [J]. Sensors (Basel), 2011, 11(12): 11064-11080.
- Chen Z, Zhou H, Li S, et al. Serological thymidine kinase 1 (STK1) indicates an elevated risk for the development of malignant tumours [J]. Anticancer Res, 2008, 28(6): 3897-3907.
- Roberts BV, Cleary EG, Roberts JV. Graded check lists to assist undergraduate students in self-directed learning and assessment in general and systematic anatomical pathology [J]. Pathology, 1997, 29(4): 370-373.
- Topolcan O, Holubec L. The role of thymidine kinase in cancer diseases [J]. Expert Opin Med Diagn, 2008, 2(2): 129-141.
- Wu C, Yang R, Zhou J, et al. Production and characterisation of a novel chicken IgY antibody raised against C-terminal peptide from human thymidine kinase 1 [J]. J Immunol Methods, 2003, 277(2): 157-169.
- Munch-Petersen B. Enzymatic regulation of cytosolic thymidine kinase 1 and mitochondrial thymidine kinase 2: a mini review [J]. Nucleos Nucleot Nucleic Acids, 2010, 29(4): 363-369.
- Ke PY, Hu CM, Chang YC, et al. Hiding human thymidine kinase 1 from APC/C-mediated destruction by thymidine binding[J]. FASEB J, 2007, 21(4): 1276-1284.
- 陈万青,郑荣寿,曾红梅,等.中国恶性肿瘤发病趋势分析和预测[J].中华预防医学杂志,2012,46(7):581-586.
CHEN Wanqing, ZHENG Rongshou, ZENG Hongmei, et al. Trend analysis and prediction of cancer incidence in China [J]. Chinese Journal of Preventive Medicine, 2012, 46(7): 581-586.
- 沈菁,陈雯,徐如梅,等.血清胸苷激酶1检测对消化道恶性肿瘤诊断及疗效评估的意义[J].实验与检验医学,2011,29(5):531-534.
SHEN Jing, CHEN Wen, XU Rumei, et al. Evaluation of the significance of serum thymidine kinase 1 detection in the diagnosis and curative effect of gastrointestinal malignant tumors [J]. Experimental and Laboratory Medicine, 2011, 29(5): 531-534.
- 边学海,赵吉生,张德恒,等.乳腺增生性病变诊疗进展[J].中国实用外科杂志,2009,29(3):280-282.
BIAN Xuehai, ZHAO Jisheng, ZHANG Deheng, et al. The progress of proliferative breast disease clinics [J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2009, 29(3): 280-282.
- 周小红.6 178例已婚育龄妇女妇科病普查结果分析[J].中国妇幼保健,2009,24(3):398-399.

- ZHOU Xiaohong. The gynecological analysis of census results in 6 178 Married women[J]. China Maternal and Child Health, 2009, 24(3): 398-399.
15. 田野, 邵强, 宋健, 等. 北京多中心社区良性前列腺增生患病率调查: BPC-BPH研究结果[J]. 中华泌尿外科杂志, 2010, 31(3): 194-197.
- TIAN Ye, SHAO Qiang, SONG Jian, et al. Prevalence of benign prostatic hyperplasia in Beijing: a multicentre community-based cross-sectional survey[J]. Chinese Journal of Urology, 2010, 31(3): 194-197.
16. Robertson KE, Kazmi SA, Jordan LB. Female-type fibrocystic disease with papillary hyperplasia in a male breast[J]. J Clin Pathol, 2010, 63(1): 88-89.
17. He E, Xu XH, Guan H, et al. Thymidine kinase 1 is a potential marker for prognosis and monitoring the response to treatment of patients with breast, lung, and esophageal cancer and non-Hodgkin's lymphoma [J]. Nucleos Nucleot Nucleic acids, 2010, 29(4): 352-358.
18. Nisman B, Allweis T, Kaduri L, et al. Serum thymidine kinase 1 activity in breast cancer[J]. Cancer Biomarkers, 2010, 7(2): 65-72.
19. Letocha H, Eklov S, Gronowitz S, et al. Deoxythymidine kinase in the staging of prostatic adenocarcinoma[J]. Prostate, 1996, 29(1): 15-19.
20. 张兴华, 杨金荣, 秦蕾, 等. 血清胸苷激酶1(S-TK1)对癌前疾病癌变风险筛查意义-吉林油田8 869健康体检筛查调查报告[J]. 中华健康管理学杂志, 2010, 4(1): 35-38.
- ZHANG Xinghua, YANG Jinrong, QIN Lei, et al. Serum thymidine kinase 1 and public screening for early carcinoma of precancerous diseases[J]. Chinese Journal of Health Management, 2010, 4(1): 35-38.
21. Chen Y, Ying M, Hu M, 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): 359-368.

(本文编辑 彭敏宁)

本文引用: 曹霞, 王雅琴, 杨娉婷, 周辉, 刘畅, 陈志恒. 血清胸苷激酶1在26 055例健康体检人群肿瘤风险筛查中的应用[J]. 中南大学学报: 医学版, 2014, 39(10): 1029-1034. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2014.10.007

Cite this article as: CAO Xia, WANG Yaqin, YANG Pingting, ZHOU Hui, LIU Chang, CHEN Zhiheng. Application of serum thymidine kinase 1 of 26 055 cases in health screening for early detection of premalignant/early malignant tumors[J]. Journal of Central South University. Medical Science, 2014, 39(10): 1029-1034. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2014.10.007

关于关闭 <http://xbyx.xysm.net> 域名的启事

因中南大学湘雅医学院 www.xysm.net 域名已关闭,《中南大学学报(医学版)》原域名 <http://xbyx.xysm.net> 已经停止解析。敬请通过 www.csumed.com 或 www.csumed.org 访问本刊,对给您带来的不便深表歉意。

《中南大学学报(医学版)》编辑部