

尿液中 PCA3 mRNA 和融合基因 TMPRSS2:ERG mRNA 的检测在前列腺癌早期临床诊断中的应用

戴美洁 孔凡慧 沈 默 周 武 陈 伟 吴秀玲 翁志梁 陶志华

摘 要 **目的** 研究前列腺按摩后尿液中 PCA3 mRNA 联合融合基因 TMPRSS2:ERG 亚型 T1E4 mRNA 的定量检测在早期前列腺癌临床诊断中的应用价值。**方法** 收集前列腺癌(PCa)患者 53 例和前列腺增生(BPH)患者 37 例,收集前列腺按摩后尿液,离心取细胞沉淀物,提取总 RNA,用实时荧光定量 RT-PCR 的方法检测 PSA mRNA、PCA3 mRNA 和 T1E4 mRNA 的含量,以 PSA mRNA 来校正尿液中的前列腺癌细胞。以 PCA3 mRNA/PSA mRNA 表示 PCA3 mRNA 的含量,以 T1E4 mRNA/PSA mRNA 表示融合基因 T1E4 mRNA 的含量。用 ROC 曲线对 T1E4 mRNA 及 PCA3 mRNA 诊断 PCa 的性能进行分析。**结果** 尿 T1E4 mRNA/PSA mRNA 比值诊断 PCa 的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.802(95% CI:0.709 ~ 0.895),以 0.007 为截断值时,其诊断前列腺癌的敏感度和特异度分别为 56.6% 和 94.6%。尿 PCA3 mRNA/PSA mRNA 比值诊断 PCa 的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.646(95% CI:0.533 ~ 0.758),以 0.001 为截断值时,其诊断前列腺癌的敏感度和特异度为 47.2% 和 73.0%。PCa 组 PCA3 mRNA ($P=0.009$)及 T1E4 mRNA ($P=0.000$)的含量均高于 BPH 组,T1E4 mRNA 联合 PCA3 mRNA 定量检测的敏感度为 81.1%,比单独应用 PCA3 mRNA 和 T1E4 mRNA 检测的敏感度分别提高了 33.9% 和 24.5%。**结论** 前列腺癌按摩后尿沉渣中可以检测到 TMPRSS2:ERG 亚型 T1E4 mRNA,联合 PCA3 mRNA 和 T1E4 mRNA 两个指标定量检测,可以显著提高检出前列腺癌的敏感度。此联合检测方法可以用于早期的前列腺癌诊断。

关键词 前列腺癌 融合基因 TMPRSS2 基因 PCA3 基因 尿液 肿瘤标志物

Quantitative Detection of PCA3 mRNA and T1E4 mRNA – the Isoform of Fusion Gene TMPRSS2:ERG in Urine of Patients for the Early Clinical Diagnosis of Prostate Cancer. Dai Meijie, Kong Fanhui, Shen Mo, Zhou Wu, Chen Wei, Wu Xiuling, Weng Zhiliang, Tao Zhihua. Department for Clinical Laboratory, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Zhejiang 325000, China

Abstract **Objective** To investigate the utility of the quantitative detection of PCA3 mRNA and T1E4 mRNA (the isoform of TMPRSS2:ERG fusion gene) in urine after prostate massage for the diagnosis of prostate cancer. **Methods** T1E4 mRNA, PCA3 mRNA and PSA mRNA were measured by real-time fluorescent quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (FQ-RT-PCR) based on taqman technique in urine samples of 53 PCa and 37 BPH patients after prostate massage. PSA mRNA was used to normalize the number of prostate cells and T1E4 mRNA/PSA mRNA ratio was then used as a diagnostic marker for prostate cancer. The diagnostic efficacies of T1E4 mRNA and PCA3 mRNA in urine samples were evaluated by the ROC curve. Then the diagnostic efficacies of detection of PCA3 mRNA and T1E4 mRNA were analyzed. **Results** AUC of T1E4 mRNA/PSA mRNA ratio was 0.802(95% CI:0.709 ~ 0.895). The diagnostic sensitivity and specificity of T1E4 mRNA/PSA mRNA ratio were 56.6% and 94.6% at a cut off of 0.007. AUC of PCA3 mRNA/PSA mRNA ratio was 0.646(95% CI:0.533 ~ 0.758). The diagnostic sensitivity and specificity of T1E4 mRNA/PSA mRNA ratio were 47.2% and 73.0% at a cut off of 0.001. The T1E4 mRNA expression in PCa group was significantly higher than that in the BPH group ($P=0.000$). The PCA3 mRNA expression in PCa group was significantly higher than that in the BPH group ($P=0.009$). The combination of both markers remarkably increased the sensitivity from 47.2% (PCA3 test alone) and 56.6% (T1E4 test alone) to 81.1%. The diagnostic efficacies increased by 33.9% and 24.5%, respectively. **Conclusion** T1E4 mRNA can be detected in the urine of the prostate cancer patients. The two makers can improve the diagnosis prostates cancer and may potentially be used in the early diagnosis of prostate cancer.

Key words Prostate cancer; TMPRSS2:ERG; PCA3 ;Urine;Tumor marker

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30872421);浙江省医药卫生科学研究基金计划(2008A119)

作者单位:325000 浙江温州医学院附属第一医院检验科(戴美洁、孔凡慧、沈默、周武、陶志华);泌尿外科(陈伟、翁志梁);病理科(吴秀玲)(注:戴美洁和孔凡慧为共同第一作者)

通讯作者:陶志华,电子信箱:wwwtzh@wz.zj.cn

前列腺癌(prostatic cancer, Pca)是一种发病率很高的疾病,目前临床上最常用的前列腺癌肿瘤标志物是血清前列腺特异抗原(prostate specific antigen, PSA),尽管血清 PSA 的检测可以发现早期的前列腺癌,但是检测血清 PSA 的方法特异度不高,特别是 PSA 值处于 4~10 ng/ml 这个检测灰区的病人,活检阳性率仅有 20.4%^[1]。目前 PCA3 被认为是前列腺癌最特异的基因,它在正常前列腺组织中呈低表达,在前列腺肿瘤中表达量显著增高,在其他正常组织、肿瘤组织中均不表达^[2,3]。但是前列腺癌是一种异质性疾病,多种指标共同检测可能会提高其诊断效率。近几年,随着分子肿瘤学和分子生物学的发展,一些具有前列腺特异性并且在肿瘤组织中表达增高的基因被鉴定出来,其中 TMPRSS2:ETS 融合基因是研究的焦点。在 TMPRSS2:ETS 融合基因家族中, TMPRSS2:ERG 是出现频率最高的一种, TMPRSS2:ERG 融合基因又有多种融合亚型,其中 TMPRSS2 的第 1 外显子和 ERG 基因的第 4 外显子融合的亚型 T1E4 是多种亚型中发生频率最高的一种,最高可达全部 TMPRSS2:ERG 的 88%^[4~11]。本文研究前列腺癌病人前列腺按摩后尿液沉渣中 PCA3 mRNA 联合 T1E4 mRNA 的定量检测是否可以提高早期前列腺癌的诊断效率。

对象与方法

1. 研究对象:收集温州医学院附属第一医院泌尿外科门诊或住院病例, PCa 组 53 例,年龄 46~84 岁,平均年龄 73 ± 7 岁;前列腺良性增生(benign prostate hyperplasia, BPH)组 37 例,年龄 55~91 岁,平均年龄 69 ± 9 岁。取前列腺按摩后尿液 20~30 ml,在冰盒中保存备用,4 h 内处理得到尿液沉渣。所有病例均经病理组织学证实。本研究经医院伦理委员会审批并获得所有研究对象的知情同意。

2. 主要试剂与仪器:总 RNA 抽提试剂盒(TaKaRa 公司)、反转录 cDNA 第一链合成试剂盒(MBI Fermentas 公司),PCR 反应体系试剂(美国 ABI 公司),3K18 型低温高速离心机(德国 Sigma 公司),ABI7000PCR 仪(美 ABI 公司),DU800 紫外分光光度计(美国 Beckman 公司)。

3. 方法:(1)标本及处理:无尿道感染,未经治疗以及尿道插管和其他操作的患者,按摩其前列腺取按摩后尿液 20~30 ml,立即放入冰中冷却。于 4℃ 3000 r/min 离心 10 min,收集尿沉渣,加 2 ml 冷 D-hanks 液洗涤 2 次。再将尿沉渣收集至 1.5 ml 冷冻管中于 -70℃ 保存。(2)RNA 提取和 cDNA 的准备:提取 RNA 时从 -70℃ 取出解冻离心后,严格按照总 RNA 提取试剂盒说明书提取总 RNA,经 DU800 型紫外分光光度仪测定 A260/A280 比值在 1.8~2.0 之间的标本再按第一链合成试剂盒说明书反转录成 cDNA。(3)引物、探针的设计和合

成:应用生物信息学知识,根据 Genbank 中相应序列,利用 Primer Express 2.0 设计软件设计 T1E4 mRNA 的引物和探针,序列为:上游引物:5'-CGCGGCAGGAAGCCTTA-3',下游引物:5'-TCCGTAGGCACACT CAAACAAC-3',探针:5'-FAM-CAGTTGTGACTGAGGACC-MGB-3',产物长度为 62 bp,由上海基康公司合成。(4)实时荧光定量 PCR:PSA mRNA 测定参照本课题组已建立的检测方法^[12]。PCA3 的检测参照本课题组已建立的检测方法^[13]。T1E4 mRNA 的测定:首先对引物、探针、退火延伸温度和时间进行优化。最终采用 20 μl 的反应体系:0.6 μmol/L 的上下游引物,0.25 μmol/L 的探针,应用美国 ABI7000PCR 仪,扩增条件为 95℃ 10 min,94℃ 15 s,60℃ 30 s,共 45 个循环。每次实验设阳性对照、阴性对照及空白对照各 1 个。T1E4 mRNA/PSA mRNA 比值测定:扩增结束后调节基线至适宜处,电脑自动分析可得出各待测标本 T1E4 mRNA 的 Ct 值(Ct₁)和 PSA mRNA 的 Ct 值(Ct₂)。用相对定量的研究方法分析实验结果。T1E4 mRNA/PSA mRNA 比值采用 $2^{-\Delta Ct}$ 方法计算: $\Delta Ct = Ct_1 - Ct_2$ 。

4. 统计学方法:用 SPSS 16.0 软件包对数据进行统计学分析,用受试者工作曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)确定最佳截断值(cut off)、敏感度、曲线下面积(AUC),对按摩后尿液 T1E4 mRNA/PSA mRNA,PCA3 mRNA/PSA mRNA 比值诊断性能进行评价。数据呈偏态分布,选用两个独立样本比较的 Mann-Whitney U test 检验分析 PCa 患者和 BPH 患者尿 T1E4 mRNA/PSA mRNA 比值的差异。用 Kappa 检验对两个指标做诊断一致性分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. T1E4 mRNA 荧光定量 RT-PCR 检测及方法学评价:成功建立尿液 T1E4 mRNA 的荧光定量检测方法学,图 1 所示为不同标本的扩增曲线。

分别用退火温度 58~63℃,引物浓度 0.3 mol/L、0.6 mol/L、0.9 μmol/L,探针浓度 0.25 mol/L、0.3 mol/L、0.35 μmol/L 对反应体系进行优化,最终确定的反应条件为:20 μl 的反应体系各物质浓度为:上下游引物 0.6 μmol/L,探针 0.25 μmol/L,反应条件 95℃ 10 min,94℃ 15 s,60℃ 30 s,共 45 个循环。

2. 前列腺按摩后尿液中 T1E4 mRNA 及 PCA3 mRNA 在 PCa 及 BPH 组含量的比较:T1E4 mRNA 在 PCa 组含量明显高于 BPH 组, $P = 0.000$,两组差异有统计学意义(图 2);PCA3 mRNA 在 PCa 组含量明显高于 BPH 组, $P = 0.009$,两组差异有统计学意义(图 3)。

3. 前列腺按摩后尿液 T1E4 mRNA/PSA mRNA 及 PCA3 mRNA/PSA mRNA 比值诊断 PCa 性能评价:尿液 T1E4 mRNA/PSA mRNA 比值诊断 PCa 的 ROC 曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.802 (95% CI:0.709~0.895)(图 4)。取 0.007 为截断值



图1 T1E4 mRNA 的荧光定量的扩增曲线

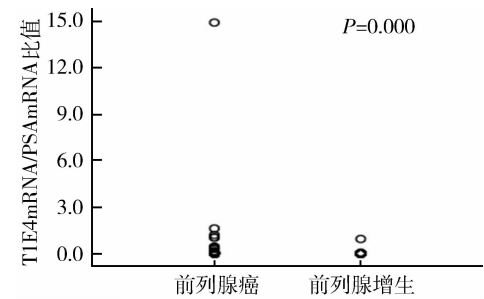


图2 T1E4 mRNA 在前列腺癌和良性增生患者尿液中含量比较

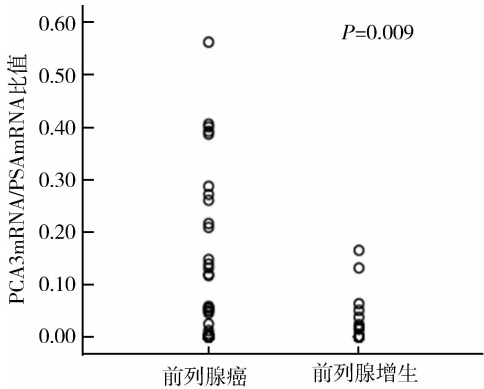


图3 PCA3 mRNA 在前列腺癌和良性增生患者尿液中含量比较

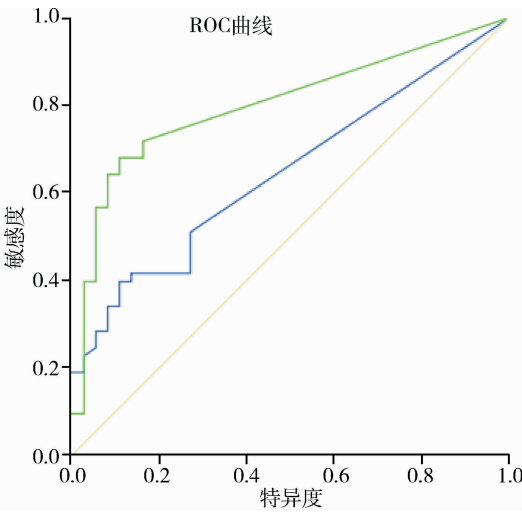


图4 PCA3/PSA mRNA 及 T1E4/PSA mRNA 比值的受试者工作曲线

时,PCa 组 56.6% 病例为阳性 (30/53);BPH 组有 5.4% 为阳性 (2/37),其诊断前列腺癌的敏感度 (sensitivity) 和特异度 (specificity) 为 56.6% 和 94.6%,阳性预测值 (positive predictive value, PPV) 为 93.8%、阴性预测值 (negative predictive value, NPV) 为 60.3%、准确度为 72.2% (表 1);PCA3 mRNA/PSA mRNA 比值诊断 PCa 的 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.646 (95% CI:0.533 ~ 0.758) (图 4)。取 0.001 为截断值时,PCa 组 47.2% 病例为阳性 (25/53);BPH

组有 27.0% 为阳性 (10/37);其诊断前列腺的敏感度和特异度分别为 47.2% 和 73.0%,阳性预测值为 71.4%、阴性预测值为 49.1%、准确度为 57.8% (表 2)。

表 1 T1E4 mRNA/PSA mRNA 取 0.007 为截断值时在全部患者中的诊断效率 (n)

T1E4	PCa	BPH	合计
阳性	30	2	32
阴性	23	35	58
合计	53	37	90

表 2 PCA3 mRNA /PSA mRNA 取 0.001 为截断值时在全部患者中的诊断效率 (n)

PCA3	PCa	BPH	合计
阳性	25	10	35
阴性	28	27	55
合计	53	37	90

4. PCA3 mRNA 和 T1E4 mRNA 诊断一致性分析:在 PCa 组,22 例检测结果一致:全部阳性 12 例,全部阴性 10 例;31 例检测结果不一致:PCA3 阳性、T1E4 阴性标本 13 例,PCA3 阴性、T1E4 阳性的标本 18 例。经一致性检验, Kappa 值为 - 0. 161, $P = 0. 232$)。在全部病人中 47 例检测结果一致:全部阳性 12 例,全部阴性 35 例;43 例检测结果不一致:PCA3 阳性、T1E4 阴性的标本 23 例,PCA3 阴性、T1E4 阳性的标本 20 例。经一致性检验, Kappa 值为 - 0. 021, $P = 0. 841$)。两个指标无诊断一致性。

5. PCA3 mRNA 和 T1E4 mRNA 两个指标联合诊断前列腺癌的结果:两指标联合检测的敏感度比 PCA3 mRNA 和 T1E4 mRNA 两个指标单项检测分别提高了 33. 9% 和 24. 5% (表 3)。

表 3 T1E4 mRNA 和 PCA3 mRNA 单项和联合检测对诊断 PCa 的效能比较 (%)

检测项目	敏感度	特异度	阴性预测值	阳性预测值	准确度
T1E4	56. 6	94. 6	60. 3	93. 8	72. 2
PCA3	47. 2	73. 0	49. 1	71. 4	57. 8
T1E4 + PCA3	81. 1	67. 6	67. 6	78. 2	75. 6

讨 论

基因融合是指基因在染色体上发生位置易位和重排的现象,通常在白血病和软组织肿瘤中出现,而在引起人类死亡大多数的上皮性肿瘤中鲜有报道。近几年,在前列腺癌组织中发现了一种雄激素调节蛋白酶基因 TMPRSS2 上游区域 5' 非翻译区和 ETS 家族的 ERG、ETV1、ETV4、ETV5 融合的基因—TM-PRSS2:ETS。在 TMPRSS2:ETS 融合基因家族中, TMPRSS2:ERG 是出现频率最高的一种。在各国学者陆续报道中,提取前列腺癌根治术组织中的总 RNA,经过荧光原位杂交和 RT-PCR 检测,检验融合基因 TM-PRSS2:ERG 敏感度为 40% ~ 78% 不等^[4-8,11]。有文章报道在单个标本中, TMPRSS2:ERG 存在多种亚型,这些亚型中最常见的是 TMPRSS2 第 1 外显子与 ERG 第 4 外显子融合——T1E4^[7-11]。2006 年 Laxman 等在一个包含 19 个患者的小样本研究中发现,前列腺患者尿液沉渣中检测到融合基因亚型 T1E4 的敏感度为 42%^[14]。本课题组的前期研究,提取 32 例前列腺癌根治术切除组织的总 RNA,经巢式 PCR 扩增,融合基因 TMPRSS2:ERG 检测敏感度为 53. 1%,并已证实在中国前列腺癌患病人群中融合基

因亚型 T1E4 也为出现频率最高的一种,占融合基因 TMPRSS2:ERG 的 76. 5%^[15]。这些结果表明,多于 50% 的前列腺癌标本含有融合基因。本实验采用荧光定量 PCR 的方法检测 T1E4 mRNA 与 PCA3 mRNA,并联合两个指标诊断前列腺癌。

本研究在前列腺组织活检阳性的前列腺癌病人尿液沉渣标本中,56. 6% 可以检测到 T1E4 mRNA, 47. 2% 可以检测到 PCA3 mRNA。有几种解释本次实验检测 T1E4 mRNA 及 PCA3 敏感度低的原因:(1)标本类型的差异,本次实验研究对象是前列腺癌患者尿液沉渣,T1E4 mRNA 及 PCA3 mRNA 的含量取决于尿液中肿瘤细胞的多少。PCA3 在超过 95% 的原发性前列腺癌组织标本中是过表达的,仅仅有 5% 的可能是假阴性^[2,3]。在本实验中,两个标志物联合检测的假阴性率高达 18. 9%,可能是由于前列腺按摩后没有或者只有少数癌细胞释放在尿液里,这跟 Tinzl 等^[16]学者的猜想是一致的:假阴性标本可能代表前列腺癌的一个群体,这类前列腺癌不破坏前列腺导管系统,几乎不释放癌细胞到尿液里。(2)本研究只检测 T1E4 一种融合基因亚型。

在本次研究中我们对 53 例 PCa 患者和 37 例 BPH 患者前列腺按摩后尿液的 T1E4 mRNA 和 PCA3 mRNA 进行了相对定量的检测方法,之所以用 PSA mRNA,而不是 GAPDH 或 β -actin 等“管家基因”来校正融合基因的含量,是因为前列腺按摩后尿液中不仅含有良性及恶性前列腺细胞,还有膀胱上皮细胞、尿道上皮细胞等其他脱落细胞,而 PSA 在正常前列腺细胞中的表达较恒定,在 PCa 细胞中也仅有轻微下降。用 PSA mRNA 作为前列腺细胞中的“管家基因”来校正尿液中的前列腺细胞数,能消除不同标本之间前列腺细胞数的差异对实验结果的影响,使相对定量结果更可信。单独检测尿液 T1E4 基因和 PCA3 基因的表达量则与 PCa 无相关性,不能作为 PCa 的诊断指标。

前列腺癌是一种异质性疾病,若采用多个标志物联合诊断,早期前列腺癌诊断会比较容易。T1E4 mRNA 及 PCA3 mRNA 诊断一致性分析发现两种方法无诊断一致性;T1E4 作为一种新的生物标志物有比 PCA3 更好的敏感度及特异度,可作为一种新的检测方法。这些充分说明 PCA3 mRNA 和 T1E4 mRNA 联合检测能提高对前列腺癌的诊断效率。

本实验中 53 例前列腺癌患者尿液标本中,单独应用 PCA3 mRNA 可检测到 25 例病人,联合 T1E4

mRNA 检测到 43 例,把诊断的敏感度从 47.2% 提高到 81.1%,提高了 33.9%。单独应用 T1E4 mRNA 可检测 30 例病人,联合 T1E4 mRNA 检测到 43 例,把诊断的敏感度从 56.6% 提高到 81.1%,提高了 24.5%。

综上所述,前列腺癌病人的尿液沉渣中可以检测到融合基因 T1E4, T1E4 和 PCA3 联合诊断可以明显提高前列腺癌的诊断效率,并且尿液检测具有无创性的优势。国外有学者证实这两种标志物的联合检测对血清 PSA 结果持续增高、但穿刺活检为阴性的患者有特殊的意义,可以确定此类患者是否需要再一次的活检^[17]。本研究标本偏少, T1E4 与 PCA3 的联合诊断是否能提高血清 PSA 值持续增高的患者的穿刺活检阳性率还有待进一步研究。

参考文献

- 1 朱刚,卢志华,马宏,等. B 超引导下经直肠前列腺穿刺临床分析[J]. 中华医学杂志, 2009, 89(14): 955 - 957
- 2 De Kok JB, Verhaegh GW, Roelofs RW, *et al.* DD3^{PCA3}, a very sensitive and specific marker to detect prostate tumors[J]. Cancer Res, 2002, 62(9): 2695 - 2698
- 3 Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, *et al.* DD3: a new prostate - specific gene, highly overexpressed in prostate cancer[J]. Cancer Res, 1999, 59(23): 5975 - 5979
- 4 Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, *et al.* Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer[J]. Science, 2005, 310(5748): 644 - 648
- 5 Cerveira N, Ribeiro FR, Peixoto A, *et al.* TMPRSS2 - ERG gene fusion causing ERG overexpression precedes chromosome copy number changes in prostate carcinomas and paired HGPIN lesions[J]. Neoplasia, 2006, 8(10): 826 - 832
- 6 Perner S, Demicheli F, Beroukhi R, *et al.* TMPRSS2: ERG fusion - associated deletions provide insight into the heterogeneity of prostate cancer[J]. Cancer Res, 2006, 66(17): 8337 - 8341
- 7 Wang J, Cai Y, Ren C, *et al.* Expression of variant TMPRSS2/ERG fu-

sion messenger RNAs is associated with aggressive prostate cancer[J]. Cancer Res, 2006, 66(17): 8347 - 8351

- 8 Yoshimoto M, Joshua AM, Chilton - Macneill S, *et al.* Three - color FISH analysis of TMPRSS2/ERG fusions in prostate cancer indicates that genomic microdeletion of chromosome 21 is associated with rearrangement[J]. Neoplasia, 2006, 8(6): 465 - 469
- 9 Clark J, Merson S, Jhavar S, *et al.* Diversity of TMPRSS2 - ERG fusion transcripts in the human prostate[J]. Oncogene, 2007, 26(18): 2667 - 2673
- 10 Soller MJ, Isaksson M, Elfving P, *et al.* Confirmation of the high frequency of the TMPRSS2/ERG fusion gene in prostate cancer[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2006, 45(7): 717 - 719
- 11 Tu JJ, Rohan S, Kao J, *et al.* Gene fusions between TMPRSS2 and ETS family genes in prostate cancer: frequency and transcript variant analysis by RT - PCR and FISH on paraffin - embedded tissues[J]. Mod Pathol, 2007, 20(9): 921 - 928
- 12 陶志华, 柯峰, 陈晓东, 等. 荧光定量逆转录聚合酶链反应在前列腺特异性抗原基因检测中的应用价值[J]. 中华检验医学, 2004, 27(3): 148 - 151
- 13 陶志华, 毛晓露, 王彩虹, 等. 前列腺按摩后尿液 DD3 mRNA 的定量检测及临床应用评价[J]. 中华检验医学杂志, 2007, 30(8): 886 - 889
- 14 Laxman B, Tomlins SA, Mehra R, *et al.* Noninvasive detection of TMPRSS2: ERG fusion transcripts in the urine of men with prostate cancer[J]. Neoplasia, 2006, 8(10): 885 - 888
- 15 戴美洁, 陈俐丽, 郑彦博, 等. 前列腺癌组织中 TMPRSS2 基因与 ETS 家族基因的多种融合亚型及意义[J]. 中华医学杂志, 2008, 88(10): 669 - 673
- 16 Tinzl M, Marberger M, Horvath S, *et al.* DD3 RNA analysis in urine - a new perspective for detecting prostate cancer[J]. Eur Urol, 2004, 46(2): 182 - 186
- 17 Hessels D, Klein Gunnewiek JM, van Oort I, *et al.* DD3 (PCA3) - based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer[J]. Eur Urol, 2003, 44(1): 8 - 15

(收稿: 2011 - 02 - 11)

(修回: 2011 - 06 - 27)

鼻咽癌中 p73 基因启动子甲基化状态及转录表达的研究

倪海峰 黄光武 张 哲 江 波 李 勇

摘 要 目的 探讨鼻咽癌组织中 p73 基因启动子区甲基化状态及其对转录表达影响。**方法** 运用甲基化特异性 PCR 和半定量反转录 PCR 法检测 20 例正常鼻咽上皮组织、54 例鼻咽癌组织中 p73 基因启动子甲基化状态及其转录表达水平, 分析鼻

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30860311); 杭州市卫生局重点资助项目(2010Z003)

作者单位: 310006 杭州市第一人民医院耳鼻咽喉科(倪海峰、江波、李勇); 广西医科大学第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科(黄光武、张哲)