



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 116783484 A

(43) 申请公布日 2023. 09. 19

(21) 申请号 202180089607.X

(22) 申请日 2021.12.24

(30) 优先权数据

2021-001676 2021.01.07 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.07.06

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2021/048082 2021.12.24

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/149487 JA 2022.07.14

(71) 申请人 住友化学株式会社

地址 日本国东京都

申请人 国立研究开发法人产业技术综合研
究所

学校法人蓝野大学

(72) 发明人 尾添淳文 小林健太郎 高桥康彦

松永光平 佐藤孝明 水谷阳一

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任

公司 11021

专利代理师 朱丹

(51) Int.Cl.

G01N 33/50 (2006.01)

权利要求书2页 说明书16页 附图8页

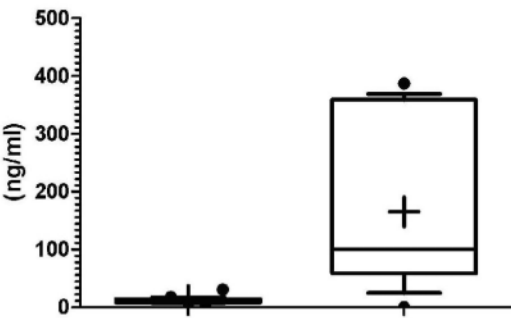
(54) 发明名称

检测前列腺癌的罹患可能性的方法

(57) 摘要

提供一种前列腺癌的检测技术。一种检测前列腺癌的罹患可能性的方法,其包括(1)对从受检体采集的体液试样中的、选自戊二酸二甲酯、2,6-二甲基苯胺、2-羟基-2-甲基苯丙酮、2,6-二(丙-2-基)苯酚、琥珀酸二甲酯、苯乙酮、2-苯基-2-丙醇和3,5,5-三甲基-2-环己烯酮中的至少1种生物标志物的量或浓度进行测定的工序。

戊二酸二甲酯



健康人 前列腺癌患者

1. 一种检测前列腺癌的罹患可能性的方法,其包括:

(1) 对从受检体采集的体液试样中的、选自戊二酸二甲酯、2,6-二甲基苯胺、2-羟基-2-甲基苯丙酮、2,6-二(丙-2-基)苯酚、琥珀酸二甲酯、苯乙酮、2-苯基-2-丙醇和3,5,5-三甲基-2-环己烯酮中的至少1种生物标志物的量或浓度进行测定的工序。

2. 根据权利要求1所述的方法,其还包括:

(2a) 在所述工序(1)中检出的生物标志物的量或浓度为基准值A以上的情况下,判定为所述受检体罹患前列腺癌的可能性高的工序;和/或

(2b) 在所述工序(1)中检出的生物标志物的量或浓度为基准值B以下的情况下,判定为所述受检体罹患前列腺癌的可能性低的工序。

3. 根据权利要求2所述的方法,其中,

所述基准值A和所述基准值B为基于从判定为未罹患前列腺癌的受检体或判定为罹患前列腺癌的受检体采集的体液试样中的所述生物标志物的量或浓度的最大值、平均值、百分比值或最小值的值。

4. 根据权利要求1~3任一项所述的方法,其中,

所述工序(1)的测定方法为气相色谱质谱分析法。

5. 根据权利要求4所述的方法,其中,

关于所述气相色谱质谱分析法中的监测离子,

(A) 在对戊二酸二甲酯进行测定的情况下,是选自 m/z 为129的离子、 m/z 为59的离子和 m/z 为100的离子中的至少1种,

(B) 在对2,6-二甲基苯胺进行测定的情况下,是选自 m/z 为121的离子、 m/z 为106的离子和 m/z 为91的离子中的至少1种,

(C) 在对2-羟基-2-甲基苯丙酮进行测定的情况下,是选自 m/z 为105的离子、 m/z 为59的离子和 m/z 为77的离子中的至少1种,

(D) 在对2,6-二(丙-2-基)苯酚进行测定的情况下,是选自 m/z 为163的离子、 m/z 为178的离子和 m/z 为121的离子中的至少1种,

(E) 在对琥珀酸二甲酯进行测定的情况下,是选自 m/z 为115的离子、 m/z 为55的离子、 m/z 为59的离子和 m/z 为114的离子中的至少1种,

(F) 在对苯乙酮进行测定的情况下,是选自 m/z 为105的离子、 m/z 为77的离子和 m/z 为120的离子中的至少1种,

(G) 在对2-苯基-2-丙醇进行测定的情况下,是选自 m/z 为43的离子、 m/z 为121的离子和 m/z 为77的离子中的至少1种,

(H) 在对3,5,5-三甲基-2-环己烯酮进行测定的情况下,是选自 m/z 为138的离子、 m/z 为82的离子和 m/z 为54的离子中的至少1种。

6. 根据权利要求1~5任一项所述的方法,其中,

所述生物标志物为2种以上。

7. 根据权利要求1~6任一项所述的方法,其中,

所述体液试样为尿试样。

8. 一种前列腺癌的生物标志物,其包含体液试样中的、选自戊二酸二甲酯、2,6-二甲基苯胺、2-羟基-2-甲基苯丙酮、2,6-二(丙-2-基)苯酚、琥珀酸二甲酯、苯乙酮、2-苯基-2-丙

醇和3,5,5-三甲基-2-环己烯酮中的至少1种。

9. 一种前列腺癌的检测药,其包含选自戊二酸二甲酯、2,6-二甲基苯胺、2-羟基-2-甲基苯丙酮、2,6-二(丙-2-基)苯酚、琥珀酸二甲酯、苯乙酮、2-苯基-2-丙醇和3,5,5-三甲基-2-环己烯酮中的至少1种标准试样和/或检出试剂。

10. 一种测定前列腺癌生物标志物的方法,其包括:

(1) 对从受检体采集的体液试样中的、选自戊二酸二甲酯、2,6-二甲基苯胺、2-羟基-2-甲基苯丙酮、2,6-二(丙-2-基)苯酚、琥珀酸二甲酯、苯乙酮、2-苯基-2-丙醇和3,5,5-三甲基-2-环己烯酮中的至少1种的量或浓度进行测定的工序。

11. 一种选自戊二酸二甲酯、2,6-二甲基苯胺、2-羟基-2-甲基苯丙酮、2,6-二(丙-2-基)苯酚、琥珀酸二甲酯、苯乙酮、2-苯基-2-丙醇和3,5,5-三甲基-2-环己烯酮中的至少1种标准试样和/或检出试剂,其用于作为前列腺癌的检测药的使用。

12. 一种选自戊二酸二甲酯、2,6-二甲基苯胺、2-羟基-2-甲基苯丙酮、2,6-二(丙-2-基)苯酚、琥珀酸二甲酯、苯乙酮、2-苯基-2-丙醇和3,5,5-三甲基-2-环己烯酮中的至少1种标准试样和/或检出试剂在检测前列腺癌中的使用。

13. 一种选自戊二酸二甲酯、2,6-二甲基苯胺、2-羟基-2-甲基苯丙酮、2,6-二(丙-2-基)苯酚、琥珀酸二甲酯、苯乙酮、2-苯基-2-丙醇和3,5,5-三甲基-2-环己烯酮中的至少1种标准试样和/或检出试剂在制造前列腺癌的检测药中的使用。

检测前列腺癌的罹患可能性的方法

技术领域

[0001] 本公开涉及检测前列腺癌的罹患可能性的方法等。

背景技术

[0002] 前列腺癌在男性中的发病率高,其一年发病人数超过10万人。另外,伴随饮食生活的欧美化、高龄化等,预测前列腺癌的发病率及其发病人数今后也会一直增加。与其他癌同样,早期发现和早期治疗是重要的。

[0003] 前列腺癌检测中,进行着以血中PSA(Prostate Specific Antigen,前列腺特异性抗原)值为指标的筛选检测。但是,PSA检测存在假阳性多的问题,在预测精度方面存在改善的余地。另一方面,也正在进行通过穿刺活检采集前列腺组织来确认癌细胞的有无的检测。该检测虽然被作为确定诊断法利用,但是侵袭性高,并且存在引起感染症的风险。

[0004] 另外,近年来报道了各种利用动物的嗅觉来判别前列腺癌的技术(例如,非专利文献1)。

[0005] 现有技术文献

[0006] 非专利文献

[0007] 非专利文献1:Gordon,R.T.,et al.The use of canines in the detection of human cancer.J.Altern.Complement.Med.14,61-67(2008)。

发明内容

[0008] 发明要解决的课题

[0009] 本公开的课题在于提供一种前列腺癌的检测技术。

[0010] 解决课题的技术手段

[0011] 本发明人对上述课题进行了深入研究,结果发现,从受检体采集的体液试样中的、选自戊二酸二甲酯、2,6-二甲基苯胺、2-羟基-2-甲基苯丙酮、2,6-二(丙-2-基)苯酚、琥珀酸二甲酯、苯乙酮、2-苯基-2-丙醇和3,5,5-三甲基-2-环己烯酮中的至少1种为前列腺癌的生物标志物。本发明人基于该发现进一步进行了研究,最终完成了本公开的发明。

[0012] 即,本公开包括下述方式。

[0013] 项1.一种检测前列腺癌的罹患可能性的方法,其包括:(1)对从受检体采集的体液试样中的、选自戊二酸二甲酯、2,6-二甲基苯胺、2-羟基-2-甲基苯丙酮、2,6-二(丙-2-基)苯酚、琥珀酸二甲酯、苯乙酮、2-苯基-2-丙醇和3,5,5-三甲基-2-环己烯酮中的至少1种生物标志物的量或浓度进行测定的工序。

[0014] 项2.根据项1中记载的方法,其还包括:(2a)在所述工序(1)中检出的生物标志物的量或浓度为基准值A以上的情况下,判定为所述受检体罹患前列腺癌的可能性高的工序;和/或(2b)在所述工序(1)中检出的生物标志物的量或浓度为基准值B以下的情况下,判定为所述受检体罹患前列腺癌的可能性低的工序。

[0015] 项3.根据项2中记载的方法,其中,所述基准值A和所述基准值B为基于从判定为未

罹患前列腺癌的受检体或判定为罹患前列腺癌的受检体采集的体液试样中的所述生物标志物的量或浓度的最大值、平均值、百分比值或最小值的值。

[0016] 项4.根据项1~3任一项中记载的方法,其中,所述工序(1)的测定方法为气相色谱质谱分析法。

[0017] 项5.根据项4所述的方法,其中,关于所述气相色谱质谱分析法中的监测离子,

[0018] (A)在对戊二酸二甲酯进行测定的情况下,是选自 m/z 为129的离子、 m/z 为59的离子和 m/z 为100的离子中的至少1种,

[0019] (B)在对2,6-二甲基苯胺进行测定的情况下,是选自 m/z 为121的离子、 m/z 为106的离子和 m/z 为91的离子中的至少1种,

[0020] (C)在对2-羟基-2-甲基苯丙酮进行测定的情况下,是选自 m/z 为105的离子、 m/z 为59的离子和 m/z 为77的离子中的至少1种,

[0021] (D)在对2,6-二(丙-2-基)苯酚进行测定的情况下,是选自 m/z 为163的离子、 m/z 为178的离子和 m/z 为121的离子中的至少1种,

[0022] (E)在对琥珀酸二甲酯进行测定的情况下,是选自 m/z 为115的离子、 m/z 为55的离子、 m/z 为59的离子和 m/z 为114的离子中的至少1种,

[0023] (F)在对苯乙酮进行测定的情况下,是选自 m/z 为105的离子、 m/z 为77的离子和 m/z 为120的离子中的至少1种,

[0024] (G)在对2-苯基-2-丙醇进行测定的情况下,是选自 m/z 为43的离子、 m/z 为121的离子和 m/z 为77的离子中的至少1种,

[0025] (H)在对3,5,5-三甲基-2-环己烯酮进行测定的情况下,是选自 m/z 为138的离子、 m/z 为82的离子和 m/z 为54的离子中的至少1种。

[0026] 项6.根据项1~5任一项中记载的方法,其中,所述生物标志物为2种以上。

[0027] 项7.根据项1~6任一项中记载的方法,其中,所述体液试样为尿试样。

[0028] 项8.一种前列腺癌的生物标志物,其包含体液试样中的、选自戊二酸二甲酯、2,6-二甲基苯胺、2-羟基-2-甲基苯丙酮、2,6-二(丙-2-基)苯酚、琥珀酸二甲酯、苯乙酮、2-苯基-2-丙醇和3,5,5-三甲基-2-环己烯酮中的至少1种。

[0029] 项9.一种前列腺癌的检测药,其包含选自戊二酸二甲酯、2,6-二甲基苯胺、2-羟基-2-甲基苯丙酮、2,6-二(丙-2-基)苯酚、琥珀酸二甲酯、苯乙酮、2-苯基-2-丙醇和3,5,5-三甲基-2-环己烯酮中的至少1种标准试样和/或检出试剂。

[0030] 另外,本公开中,作为其他的一个方式,还包括下述方式:

[0031] 项A.一种辅助前列腺癌的罹患可能性的判定的方法,其包括:(1)对从受检体采集的体液试样中的、选自戊二酸二甲酯、2,6-二甲基苯胺、2-羟基-2-甲基苯丙酮、2,6-二(丙-2-基)苯酚、琥珀酸二甲酯、苯乙酮、2-苯基-2-丙醇和3,5,5-三甲基-2-环己烯酮中的至少1种生物标志物的量或浓度进行测定的工序。

[0032] 项B.一种测定前列腺癌生物标志物的方法,其包括:(1)对从受检体采集的体液试样中的、选自戊二酸二甲酯、2,6-二甲基苯胺、2-羟基-2-甲基苯丙酮、2,6-二(丙-2-基)苯酚、琥珀酸二甲酯、苯乙酮、2-苯基-2-丙醇和3,5,5-三甲基-2-环己烯酮中的至少1种的量或浓度进行测定的工序。

[0033] 项C.一种选自戊二酸二甲酯、2,6-二甲基苯胺、2-羟基-2-甲基苯丙酮、2,6-二

(丙-2-基)苯酚、琥珀酸二甲酯、苯乙酮、2-苯基-2-丙醇和3,5,5-三甲基-2-环己烯酮中的至少1种标准试样和/或检出试剂,其用于作为前列腺癌的检测药的使用。

[0034] 项D.一种选自戊二酸二甲酯、2,6-二甲基苯胺、2-羟基-2-甲基苯丙酮、2,6-二(丙-2-基)苯酚、琥珀酸二甲酯、苯乙酮、2-苯基-2-丙醇和3,5,5-三甲基-2-环己烯酮中的至少1种标准试样和/或检出试剂在检测前列腺癌中的使用。

[0035] 项E.一种选自戊二酸二甲酯、2,6-二甲基苯胺、2-羟基-2-甲基苯丙酮、2,6-二(丙-2-基)苯酚、琥珀酸二甲酯、苯乙酮、2-苯基-2-丙醇和3,5,5-三甲基-2-环己烯酮中的至少1种标准试样和/或检出试剂在制造前列腺癌的检测药中的使用。

[0036] 发明效果

[0037] 根据本公开,可以提供基于生物标志物的前列腺癌的检测技术。

附图说明

[0038] 图1示出表示实施例2中的戊二酸二甲酯的测定结果的箱形图。纵轴示出尿中浓度,横轴中,“术前”示出从接受前列腺全摘除术之前的前列腺癌患者采集的尿的结果,“术后”示出从接受前列腺全摘除术之后的前列腺癌患者采集的尿的结果。“术前”和“术后”为同一受检者。箱形图中,箱中示出的范围表示相当于全部样本中的25—75%的样本的浓度分布范围,横线所示出的范围表示相当于全部样本中的10—90%的样本的浓度分布范围。箱中的横棒表示各群体(术前、术后)中的浓度的中央值。箱中的“+”表示平均值。

[0039] 图2示出实施例2中的2-羟基-2-甲基苯丙酮的测定结果。纵轴、横轴、条形和点线与图1同样。

[0040] 图3示出实施例2中的2,6-二异丙基苯酚(2,6-二(丙-2-基)苯酚)的测定结果。纵轴、横轴、条形和点线与图1同样。

[0041] 图4示出实施例2中的琥珀酸二甲酯的测定结果。纵轴、横轴、条形和点线与图1同样。

[0042] 图5示出实施例2中的苯乙酮的测定结果。纵轴、横轴、条形和点线与图1同样。

[0043] 图6示出实施例2中的2-苯基-2-丙醇的测定结果。纵轴、横轴、条形和点线与图1同样。

[0044] 图7示出实施例2中的3,5,5-三甲基-2-环己烯酮的测定结果。纵轴、横轴、条形和点线与图1同样。

[0045] 图8示出表示实施例3中的戊二酸二甲酯的测定结果的箱形图。纵轴示出尿中浓度,横轴中,“健全人”示出从健全人采集的尿的结果,“前列腺癌患者”示出从前列腺癌患者采集的尿的结果。箱形图中,箱中示出的范围表示相当于全部样本中的25—75%的样本的浓度分布范围,横线所示出的范围表示相当于全部样本中的10—90%的样本的浓度分布范围。箱中的横棒表示各群体(术前、术后)中的浓度的中央值。箱中的“+”表示平均值。

[0046] 图9示出实施例3中的2-羟基-2-甲基苯丙酮的测定结果。纵轴、横轴、条形和点线与图8同样。

[0047] 图10示出实施例3中的2,6-二异丙基苯酚(2,6-二(丙-2-基)苯酚)的测定结果。纵轴、横轴、条形和点线与图8同样。

[0048] 图11示出实施例3中的琥珀酸二甲酯的测定结果。纵轴、横轴、条形和点线与图8同

样。

[0049] 图12示出实施例3中的苯乙酮的测定结果。纵轴、横轴、条形和点线与图8同样。

[0050] 图13示出实施例3中的2-苯基-2-丙醇的测定结果。纵轴、横轴、条形和点线与图8同样。

[0051] 图14示出实施例3中的3,5,5-三甲基-2-环己烯酮的测定结果。纵轴、横轴、条形和点线与图8同样。

[0052] 图15示出实施例3中的2,6-二甲基苯胺的测定结果。纵轴、横轴、条形和点线与图8同样。

具体实施方式

[0053] 本说明书中,“含有”和“包含”的表达包括“含有”、“包含”、“实质上包含”和“仅包含”的概念。

[0054] 本说明书中,“和/或”的表达也包括对“和”与“或”的任意者进行选择的情况的含义。即,“A和/或B”的表达也包括“A或B”与“A和B”的任意者的含义。

[0055] 1.检测前列腺癌的罹患可能性的方法

[0056] 本公开涉及一种检测前列腺癌的罹患可能性的方法(本说明书中,也有时表示为“本公开的检测方法”),其包括:(1)对从受检体采集的体液试样中的、选自戊二酸二甲酯、2,6-二甲基苯胺、2-羟基-2-甲基苯丙酮、2,6-二(丙-2-基)苯酚、琥珀酸二甲酯、苯乙酮、2-苯基-2-丙醇和3,5,5-三甲基-2-环己烯酮中的至少1种生物标志物(本说明书中,也有时表示为“对象生物标志物”)的量或浓度进行测定的工序。

[0057] 另外,本公开涉及一种前列腺癌的生物标志物,其包含体液试样中的、选自戊二酸二甲酯、2,6-二甲基苯胺、2-羟基-2-甲基苯丙酮、2,6-二(丙-2-基)苯酚、琥珀酸二甲酯、苯乙酮、2-苯基-2-丙醇和3,5,5-三甲基-2-环己烯酮中的至少1种。

[0058] 以下,对上述事项进行说明。

[0059] 1-1.工序(1)

[0060] 作为检测对象的前列腺癌没有特别限制,包含所有种类、程度(例如轻度、中度、重度)、阶段等。

[0061] 受检体为本公开的检测方法的对象生物,其生物种类没有特别限制。作为受检体的生物种类,例如可举出人、猴子、小鼠、大鼠、狗、猫、兔等各种哺乳类动物,优选举出人。

[0062] 受检体的与前列腺癌有关的状态没有特别限制。作为受检体,例如可举出是否罹患前列腺癌不明的样本、无前列腺癌罹患经历的样本、有前列腺癌罹患经历且接受了前列腺癌治疗的样本、通过其他检测方法(例如PSA检测等)已判定为罹患前列腺癌(或未罹患)的样本等。在受检体为人的情况下,与此前的病史无关,包括被认为是健全人的人,任何人都可以成为检测对象人。在被认为是健全人的人的情况下,一般的健康诊断、彻底体检等中,对于前列腺癌的早期发现、早期诊断是有效的。另外,在疑似前列腺癌的受检者的情况下,通过本公开的检测方法,能够辅助前列腺癌诊断。

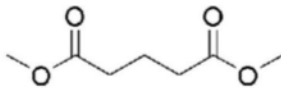
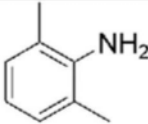
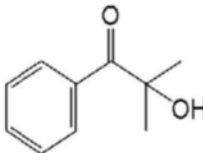
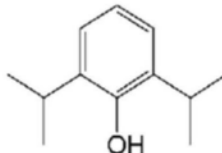
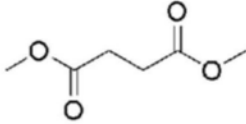
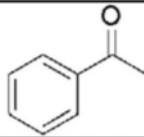
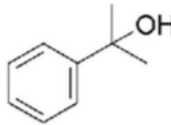
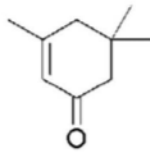
[0063] 体液试样若可以含有对象生物标志物,则没有特别限制。作为体液试样,例如可举出通过前列腺癌组织的血液等体液、由该体液生成的体液、来自于这些体液的试样等。作为来自于体液的试样,例如可以使用对体液进行纯化处理而得的试样。关于纯化处理,只要不

使对象生物标志物的量或浓度显著减少,则没有特别限制,例如可举出盐类、蛋白质等的除去处理(例如酶处理、色谱柱纯化处理、离心分离处理等)。作为体液试样,具体而言,例如可举出尿、血液、脑脊髓液、体分泌液、唾液、痰;来自于这些体液的试样。它们中,从检测的效率性的观点出发,优选尿试样(尿和来自于尿的试样)。作为体液的采集方法,没有特别限制,例如可以采用按照或基于一般的定期健康诊断中实施的方法的方法。体液的采集时机没有特别限制,例如可以是早上刚起后,可以是傍晚,可以是睡前,也可以是饭后或饭前。体液试样可以在采集或制备后马上使用,但也可以在冷冻保存后使用。2,6-二(丙-2-基)苯酚在室温下因氧化改性而减少,室温下的半衰期被认为是3—12小时,因此,在室温下经过半天以上的试样不适于使用。冷冻保存方法没有特别限制,例如可以置于密闭的玻璃容器中,尽快(例如以 -80°C 左右)使其冷冻,并在一般的冷冻库的温度(例如 -20°C 左右)下进行保存。保存时间没有特别限制,也可以为1年以上,但优选为更短时间。体液试样可以单独采用1种,也可以组合采用2种以上。

[0064] 对象生物标志物为选自戊二酸二甲酯、2,6-二甲基苯胺、2-羟基-2-甲基苯丙酮、2,6-二(丙-2-基)苯酚、琥珀酸二甲酯、苯乙酮、2-苯基-2-丙醇和3,5,5-三甲基-2-环己烯酮中的至少1种。它们的结构式表示于表1中。

[0065] [表1]

[0066]

化合物名	结构
戊二酸二甲酯	
2, 6-二甲基苯胺	
2-羟基-2-甲基苯丙酮	
2, 6-二(丙-2-基)苯酚	
琥珀酸二甲酯	
苯乙酮	
2-苯基-2-丙醇	
3, 5, 5-三甲基-2-环己烯酮	

[0067] 作为工序(1)中的测定对象的对象生物标志物可以仅为1种,但可以为2种以上、3种以上、4种以上、5种以上、6种以上、7种以上、或8种。通过将更多的对象生物标志物组合,能够更准确地进行前列腺癌的检测等。

[0068] 关于对象生物标志物的量或浓度的测定方法,只要是能够检出对象生物标志物的方法,则没有特别限制。作为该方法,从检出灵敏度等观点出发,优选举出质谱分析法(MS法),更优选举出气相色谱质谱分析法(GC/MS法)。

[0069] GC/MS法通过如下方式进行:通过气相色谱对受检体的体液试样进行分离,并对各分离组分进行质谱分析。

[0070] 气相色谱可以按照或基于公知的方法来进行。气相色谱中的体液试样的气化和导入只要根据体液试样的状态从公知的方法中选择适当的方法即可。例如,可以使体液试样的成分吸附于包含通用的固相微萃取纤维的挥发性有机物质吸附材料后,进行加热脱附来进行。作为挥发性有机物质吸附材料,没有特别限制,例如可举出硅酮树脂,其中,可优选举出硅酮弹性体。作为硅酮树脂、硅酮弹性体,例如可举出聚二甲基硅氧烷(PDMS)或包含硅酮化合物中的聚合物链的甲基被替换为乙烯基或苯基的改性硅酮化合物的吸附体。挥发性有机物质吸附材料可以与适当的载体组合后使用。

[0071] 气相色谱中的载气只要为不活泼气体,则没有特别限制。作为载气,例如可举出氢、氮、氩等,优选举出氮。气相色谱的固定相没有特别限制。作为固定相,例如可举出聚乙二醇、聚甲基氰基烷基硅氧烷、聚二甲基硅氧烷/二苯基硅氧烷、聚二甲基硅氧烷等。它们中,优选极性更高的固定相,具体而言,优选聚乙二醇、聚甲基氰基烷基硅氧烷、聚二甲基硅氧烷/二苯基硅氧烷等,更优选聚乙二醇、聚甲基氰基烷基硅氧烷等,进一步优选聚乙二醇。需要说明的是,作为固定相,除上述以外还可以例示出硅胶、活性炭、沸石、活性氧化铝等。气相色谱的检测器只要能够广泛地检出多样的成分,则没有特别限制。作为检测器,例如可举出热导型检测器(TCD)、氢火焰离子化型检测器(FID)、电子捕获型检测器(ECD)等。

[0072] 质谱分析可以按照或基于公知的方法来进行。质谱分析中的电离法没有特别限制。作为电离法,例如可举出电子电离法(EI法)、正化学电离法(PCI法)、负化学电离法(NCI法)等,优选举出EI法。EI法中的电离电压没有特别限制,代表性地为70V左右。质谱分析中的电离试样分子的分离方法没有特别限制。作为该分离方法,例如可以采用飞行时间型、磁偏转型、四极杆型、离子阱型、傅里叶变换离子回旋共振型、串联型等。

[0073] 通过对表示通过质谱分析得到的对象生物标志物的离子的量进行定量,可以就对象生物标志物的量或浓度进行定量。例如,基于通过质谱分析得到的质谱中的上述离子的测定峰的振幅值、面积等,可以算出对象生物标志物的量或浓度。需要说明的是,在使用测定峰的振幅值、面积等的情况下,根据需要也可以施加降低背景噪音的处理。作为定量中使用的监测离子,例如可举出以下的监测离子。

[0074] (A) 在对戊二酸二甲酯进行测定的情况下,是选自m/z为129的离子、m/z为59的离子和m/z为100的离子中的至少1种,

[0075] (B) 在对2,6-二甲基苯胺进行测定的情况下,是选自m/z为121的离子、m/z为106的离子和m/z为91的离子中的至少1种,

[0076] (C) 在对2-羟基-2-甲基苯丙酮进行测定的情况下,是选自m/z为105的离子、m/z为59的离子和m/z为77的离子中的至少1种,

[0077] (D) 在对2,6-二(丙-2-基)苯酚进行测定的情况下,是选自m/z为163的离子、m/z为178的离子和m/z为121的离子中的至少1种,

[0078] (E) 在对琥珀酸二甲酯进行测定的情况下,是选自m/z为115的离子、m/z为55的离子、m/z为59的离子和m/z为114的离子中的至少1种,

[0079] (F) 在对苯乙酮进行测定的情况下,是选自m/z为105的离子、m/z为77的离子和m/z为120的离子中的至少1种,

[0080] (G) 在对2-苯基-2-丙醇进行测定的情况下,是选自m/z为43的离子、m/z为121的离子和m/z为77的离子中的至少1种,

[0081] (H) 在对3,5,5-三甲基-2-环己烯酮进行测定的情况下,是选自 m/z 为138的离子、 m/z 为82的离子和 m/z 为54的离子中的至少1种。

[0082] 本公开中的优选的一个方式中,可以使用上述监测离子中的下划线所示的离子作为定量离子,并使用其他离子作为参照离子。

[0083] 作为对象生物标志物的量或浓度的测定方法,除MS法以外,例如也可以采用表面等离子体共振法、利用了金属氧化物半导体、导电性高分子、高分子薄膜、胆甾醇型液晶、肖特基二极管、MOSFET、热敏电阻、蠕动泵(日文:ペリスター)、热电偶、晶体振荡器、SAW器件、荧光物质、吸光物质、嗅觉细胞等的检出方法等。

[0084] 根据包括工序(1)的本公开的检测方法,可以提供用于算出前列腺癌的罹患可能性的判定指标的测定值,优选还可以提供该判定指标。由此,能够辅助前列腺癌的罹患可能性的判定等。

[0085] 另外,对象生物标志物可以用于各种局面中的前列腺癌检测。例如,除可以在健康诊断等中的前列腺癌的筛选中利用对象生物标志物外,还可以在前列腺癌治疗中或治疗后的治疗效果监控、前列腺癌治疗后的复发的检出、患者的预后判定等中利用对象生物标志物。

[0086] 1-2. 工序(2)

[0087] 本公开的检测方法中,作为一个方式,还优选包括:(2a)在工序(1)中检出的生物标志物的量或浓度为基准值A以上的情况下,判定为受检体罹患前列腺癌的可能性高的工序;和/或(2b)在工序(1)中检出的生物标志物的量或浓度为基准值B以下的情况下,判定为受检体罹患前列腺癌的可能性低的工序(也有时将这些工序(2a)和工序(2b)一并表示为“工序(2)”)。此处,“罹患前列腺癌的可能性”是指“在体液试样采集时罹患前列腺癌的可能性”。

[0088] 根据包括工序(2)的本公开的检测方法,能够判断出罹患前列腺癌的可能性。另外,本公开的检测方法能够以高的精度对罹患前列腺癌的可能性进行判定,因此通过包括工序(2)的本公开的检测方法,能够对罹患前列腺癌的受检体更可靠地判定出“罹患前列腺癌(或未罹患前列腺癌)”(即,能够进一步降低误判为“未罹患前列腺癌(或罹患前列腺癌)”的可能性)。

[0089] 对于基准值(基准值A和基准值B各自),本领域技术人员可以从判定灵敏度、判定特异度、阳性命中率、阴性命中率等观点出发适宜设定。基准值也可以是根据人种、年龄等而每次设定的值和预先设定的值中的任意者。对于基准值,例如可以设定为基于从判定为未罹患前列腺癌的受检体或判定为罹患前列腺癌的受检体采集的体液试样中的对象生物标志物的量或浓度的最大值、平均值、百分比值或最小值的值。

[0090] “基准值”是指:在将该值设为基准来判定有无疾患发病的情况下,判定灵敏度(特异性真阳性率)和判定特异度(特异性真阴性率)这两方都足够高的值。例如,可以将罹患前列腺癌的个体中显示出高的阳性率、并且在未罹患前列腺癌的个体中显示出高的阴性率的值设定为基准值。

[0091] 此处“判定灵敏度”是指:在对发病特定的疾患的群体进行检测时显示出阳性(异常值)的比例(真阳性的比例)。另外,“判定特异度”是指:在对未罹患特定的疾患的群体进行检测时显示出阴性(正常值)的比例(真阴性的比例)。另外,“阳性命中率”是指:在检测中

显示出阳性的受检者中实际罹患疾患的个体的比例,阴性命中率是指:在检测中显示出阴性的被验者中实际未罹患疾患的个体的比例。

[0092] 设定基准值的方法是该领域中周知的,更具体而言,例如可以通过如下方式进行设定:对从判定为未罹患前列腺癌的受检体或判定为罹患前列腺癌的受检体采集的生体试样中的对象生物标志物的量或浓度进行测定,使用该测定值,进行基于受试者工作特征(Receiver Operating Characteristic,ROC)曲线的分析等统计分析(更具体而言,可例示出使用了Youden index的方法。),从而进行设定。

[0093] 这样的基准值并不取特定的值,而是依赖于在设定基准值时使用的受检体母群体而变动的。

[0094] 需要说明的是,即使在将同一受检体作为对象的情况下,测定值也有时因所使用的分析方法而不同,因此,基准值根据所使用的分析方法进行设定。

[0095] 也可以基于从同一受检体在一定时期前采集的体液试样中的测定值来设定基准值。“一定时期”只要是测定值在同一受检体内可以发生变化的程度的时期,则没有特别限制。例如可举出1个月~10年、2个月~5年、3个月~2年、4个月~1年左右的时期。另外,在受检体正在接受治疗和/或手术的情况下,也可以基于在治疗和/或手术前采集的体液试样中的测定值来设定基准值。

[0096] 2. 前列腺癌的更高精度下的诊断

[0097] 在通过包括工序(2a)的本公开的检测方法,判定为受检体罹患前列腺癌的可能性高的情况下,通过在本公开的检测方法中进一步组合(3)对在工序(2a)中判定为罹患前列腺癌的可能性高的被验者应用前列腺癌的诊断方法的工序,由此能够以更高的精度对前列腺癌的罹患进行诊断。另外,本公开的检测方法由于能够以高的精度对罹患前列腺癌的可能性进行判断,因此,通过在本公开的检测方法中组合工序(3),由此能够对真的罹患前列腺癌的受检体进一步可靠地诊断为“罹患前列腺癌”(即,能够进一步降低使未罹患前列腺癌的受检体成为工序(3)的诊断对象的可能性、误诊为“未罹患前列腺癌”的可能性、和将罹患前列腺癌的受检体从工序(3)的诊断对象中排除的可能性)。

[0098] 作为工序(3)中应用的前列腺癌的诊断方法,没有特别限制,可以采用各种公知的诊断方法。作为该诊断方法,例如可举出直肠内触诊、超声波检测、MRI检测、CT检测、穿刺活检等。诊断方法可以为单独1种,也可以为2种以上的组合。

[0099] 3. 前列腺癌的治疗

[0100] 在通过包括工序(2a)的本公开的检测方法而判定为受检体罹患前列腺癌的可能性高的情况下、或者通过工序(3)而诊断为受检体为前列腺癌的情况下,通过进一步进行(4)对在工序(2a)中判定为罹患前列腺癌的可能性高的被验者、或者在工序(3)中诊断为罹患前列腺癌的被验者进行前列腺癌治疗的工序(工序(4)),由此,能够对受检体的前列腺癌进行治疗。另外,本公开的检测方法由于能够以高的灵敏度对罹患前列腺癌的可能性进行判断,因此,通过对本公开的检测方法或本公开的检测方法与工序(3)的组合进一步组合工序(4),由此,能够对真的罹患前列腺癌的受检体进一步可靠地进行治疗(即,能够进一步降低将真的罹患前列腺癌的受检体从治疗对象中排除的可能性)。

[0101] 前列腺癌的治疗方法没有特别限制,可以采用各种公知的治疗方法。作为治疗方法,例如可举出化学疗法、外科疗法、放射疗法、免疫疗法等。它们可以按照公知的方法

来实施。

[0102] 作为化学疗法中使用的治疗药,没有特别限制,可以使用各种抗癌剂。作为抗癌剂,例如可举出烷基化剂、代谢拮抗剂、微小管抑制剂、抗生素抗癌剂、拓扑异构酶抑制剂、铂制剂、分子靶向药、激素剂、生物制剂等。作为烷基化剂,例如可举出环磷酰胺、异环磷酰胺、亚硝基脲、达卡巴嗪、替莫唑胺、尼莫司汀、白消安、美法仑、丙卡巴肼、雷莫司汀等。作为代谢拮抗剂,例如可举出依诺他滨、卡莫氟、卡培他滨、替加氟、替加氟-尿嘧啶、替加氟-吉美嘧啶-奥特拉西钾、吉西他滨、阿糖胞苷、阿糖胞苷八磷酸盐、奈拉滨、氟尿嘧啶、氟达拉滨、培美曲塞、喷司他丁、甲氨蝶呤、克拉屈滨、多西氟尿啶、羟基脲、巯基嘌呤等。作为微小管抑制剂,例如可举出长春新碱等生物碱系抗癌剂、多西紫杉醇、紫杉醇等紫杉烷系抗癌剂。作为抗生素抗癌剂,例如可举出丝裂霉素C、阿霉素、表柔比星、柔红霉素、博来霉素、放线菌素D、阿克拉比星、伊达比星、吡柔比星、培洛霉素、米托蒽醌、氨柔比星、净司他丁斯酯等。作为拓扑异构酶抑制剂,可举出具有拓扑异构酶I抑制作用的CPT-11、伊立替康、拓扑替康、具有拓扑异构酶II抑制作用的依托泊苷、索布佐生。作为铂制剂,例如可举出顺铂、奈达铂、奥沙利铂、卡铂等。作为激素剂,例如可举出地塞米松、非那雄胺、他莫昔芬、阿曲唑、依西美坦、炔雌醇、氯地孕酮、戈舍瑞林、比卡鲁胺、氟他胺、布雷尼松龙、亮丙瑞林、来曲唑、雌莫司汀、托瑞米芬、磷雌酚、米托坦、甲基睾酮、甲羟孕酮、美匹西坦等。作为生物制剂,例如可举出干扰素 α 、 β 和 γ 、白细胞介素2、乌苯美司、干燥BCG等。作为分子靶向药,例如可举出纳武单抗、派姆单抗、利妥昔单抗、阿仑单抗、曲妥珠单抗、西妥昔单抗、帕尼单抗、伊马替尼、达沙替尼、尼罗替尼、吉非替尼、厄洛替尼、替西罗莫司、贝伐单抗、VEGF trap、舒尼替尼、索拉非尼、托西珠单抗、硼替佐米、吉妥珠单抗-奥加米星、替伊莫单抗-奥加米星(Ibritumomab ozogamicin)、替伊莫单抗泽瓦林(ibritumomab tiuxetan)、他米巴罗汀、维A酸等。除此特定分子靶向药以外,也可以包括人上皮性增殖因子受体2抑制剂、上皮性增殖因子受体抑制剂、Bcr-Ab1酪氨酸激酶抑制剂、上皮性增殖因子酪氨酸激酶抑制剂、mTOR抑制剂、血管内皮增殖因子受体2抑制剂(α -VEGFR-2抗体)等以血管新生为标靶的抑制剂、MAP激酶抑制剂等各种酪氨酸激酶抑制剂、以细胞因子为标靶的抑制剂、蛋白酶体抑制剂、抗体-抗癌剂配合体等分子靶向药等。这些抑制剂中也包括抗体。治疗药可以为单独1种,也可以为2种或3种以上的组合。

[0103] 4. 前列腺癌的检测药

[0104] 关于本公开,在其一个方式中,涉及一种前列腺癌检测药(本说明书中,也有时表示为“本公开的检测药”。),其包含选自戊二酸二甲酯、2,6-二甲基苯胺、2-羟基-2-甲基苯丙酮、2,6-二(丙-2-基)苯酚、琥珀酸二甲酯、苯乙酮、2-苯基-2-丙醇和3,5,5-三甲基-2-环己烯酮中的至少1种标准试样和/或检出试剂。以下,对其进行说明。

[0105] 标准试样为选自戊二酸二甲酯、2,6-二甲基苯胺、2-羟基-2-甲基苯丙酮、2,6-二(丙-2-基)苯酚、琥珀酸二甲酯、苯乙酮、2-苯基-2-丙醇和3,5,5-三甲基-2-环己烯酮中的至少1种化合物或其修饰物,只要在该范围内则没有特别限制。标准试样例如可以用于对象生物标志物的定量时的标准曲线的制作。标准试样为公知化合物,或者为可以由公知化合物通过已有化合物修饰方法得到的物质。

[0106] 检出试剂只要是能够将对象生物标志物用于检出的物质,则没有特别限制。作为检出试剂,在对象生物标志物具有通过化学反应转换为其他化合物时产生发色的结构(原

子团等)的情况下,可以使用引起该化学反应的物质(发色试剂)作为检出试剂。作为发色试剂,例如可举出磷钼酸、茴香醛、钼酸铈铵、硫酸、茚三酮、德雷根道尔夫试剂、二硝基苯肼、氯化钼、碱式高锰酸钾、溴甲酚绿、氯化铁(II)等。另外,针对构成对象生物标志物的化合物的抗体、通过对象生物标志物的质谱分析辅助检出的检出标签等也可以作为检出试剂使用。

[0107] 本公开的检测药可以为包含标准试样和/或检出试剂的组合物的形态。该组合物中可以根据需要包含其他成分。作为其他成分,例如可举出基剂、载体、溶剂、分散剂、乳化剂、缓冲剂、稳定剂、赋形剂、结合剂、崩解剂、润滑剂、增稠剂、保湿剂、着色料、香料、螯合剂等。

[0108] 本公开的检测药也可以用于包含标准试样和/或检出试剂的试剂盒。该试剂盒中可以包含本公开的检测方法的实施中可以使用的器具、试剂等。

[0109] 实施例

[0110] 以下基于实施例对本发明进行详细说明,但本发明并不限于这些实施例。

[0111] 参考例1.尿试样的准备

[0112] 以下的实施例1和实施例2中使用的受检者(健全人6名、前列腺癌患者(以下,也有时简单表示为“患者”。)14名)的尿试样为由取得了知情同意后的男性提供的5日份的尿。各受检者的年龄、前列腺癌的阶段和治疗史表示于表2中。

[0113] [表2]

[0114]	识别编号	年龄	阶段	术前的治疗史
	健全人 1	52-75 岁	-	无
	健全人 2			无
	健全人 3			无
	健全人 4			无
	健全人 5			无
	健全人 6			无
	前列腺癌患者 1	62-78 岁	II	无
	前列腺癌患者 2			无
	前列腺癌患者 3			无
	前列腺癌患者 4			无
	前列腺癌患者 5			无
	前列腺癌患者 6			无
	前列腺癌患者 7			无
	前列腺癌患者 8			无
	前列腺癌患者 9	58-80 岁	II (1 名 III)	内分泌治疗
	前列腺癌患者 10			内分泌治疗
	前列腺癌患者 11			内分泌治疗
	前列腺癌患者 12			内分泌治疗
	前列腺癌患者 13			内分泌治疗
	前列腺癌患者 14			内分泌治疗

[0115] 大多数患者属于前列腺癌阶段中被分类为初期阶段的阶段II(局限于前列腺内部的癌)。

[0116] 患者在接受前列腺全摘除手术之后,在术后3个月的时间点通过PSA检测判定为前列腺癌阴性。将从这些患者采集的尿作为术后尿。

[0117] 对于全部尿试样,在采集后马上利用孔径大小0.2 μ m的过滤器进行过滤,由此进行杂质的除去,并在进行灭菌后,在-80℃条件下进行保存,直至在测定中使用。

[0118] 实施例1.使用了固相微萃取-气相色谱质谱分析法的前列腺癌标记物的确定

[0119] 为了降低饮食和遗传素因所致的个人气味、尿隐血所致的气味,将5名患者(62-77岁、癌的阶段为II、格里森分数为7.2(平均))的5天份的尿各等量混和而制作混合尿。同样地,对于6名健全人(52-75岁),分为各3人的2组,在各组中,将3人的6天份的尿各等量混和也制作了混合尿。

[0120] 在对应用内分泌治疗后的患者的尿进行测定的情况下,在应用内分泌治疗后,将

根治性前列腺全摘除手术实施前的患者5名(58-80岁,阶段II 4名、阶段III 1名,格里森分数6.0(平均))的5天份的尿与上文同样地进行混合。

[0121] 在密闭的玻璃容器中放入混合尿,并进行加温,由此大量捕集挥发性成分,利用质谱分析仪对成分进行分析。为了将稀薄的成分浓缩,使由二乙烯基苯/carboxen/聚二甲基硅氧烷(DVB/CAR/PDMS) (supelco, #57348-U, Sigma-Aldrich) 覆膜的固相微萃取纤维吸附化合物。

[0122] 将250 μ L尿放入2mL玻璃小瓶,在40℃温育30分钟后,插入上述纤维并保持20分钟,使化合物吸附。将吸附了化合物的纤维插入GC-MS (GCMS-TQ8030, 岛津) 的注入口,使化合物脱附,并进行挥发成分的测定。测定对各样品实施2次。作为分析时的质量控制样品,与是健全人还是患者无关地从分析中使用的全部尿中取一部分制作等量混合尿并合并进行分析。GC-MS的分析条件如以下所示。

[0123] <分析条件>

[0124] • 分析设备:GCMS-TQ8030系统(岛津制作所)

[0125] • 柱:CP Sil 8CB(30m \times 0.25mm内径 \times 0.25 μ m膜厚, Agilent Technologies)

[0126] • 流动相气体:氮,1.0mL/min,流量恒定

[0127] • 升温条件:40℃(0分钟) \rightarrow 40℃(5分钟) \rightarrow 240℃(45分钟) \rightarrow 240℃(50分钟)

[0128] • 注射条件:2分钟,240℃,无分流

[0129] • 扫描范围:m/z 40-500,0.2扫描/秒

[0130] • 离子源温度:180℃

[0131] • 接口温度:300℃

[0132] • 电离电压:70eV。

[0133] 基于通过QC样品的分析得到的全部峰的高度值,对各个峰算出每次分析的相对标准偏差(%RSD)。将%RSD<30%以及阴性对象相比为5倍以上的峰作为分析对象,并排除因设备分析过程中的技术因素而使检出易于产生偏差的峰、噪音峰,作为每次分析中再现性好的检出峰,得到作为分析对象的160个峰。接着,对上述健全人和前列腺癌患者的术前术后的混合液分别利用GC-MS进行测定,将所得到的峰的高度值作为变量,进行主成分分析,新获得第一主成分与第二主成分的合成变量。以第一主成分和第二主成分为轴,描绘各混合尿的主成分得分。

[0134] 关于健全人样本和从前列腺癌患者样本(术前)患者获得的样本,沿着PC1轴,被描绘于不同的位置,示出挥发性成分的分布图明确不同的情况。即使对健全人样本与前列腺癌患者+内分泌治疗患者样本(术前)进行比较,也被描绘于不同的位置,示出挥发性成分的分布图明确不同,但不是健全人样本与从前列腺癌患者样本(术前)患者得到的样本那样的差异,前列腺癌患者+内分泌治疗患者样本(术前)沿着PC1轴,与健全人样本进一步靠近。在第一主成分方面,健全人在正向上大,相反地前列腺癌患者在负向上大,因此认为第一主成分是示出健康状态的轴。基于此,对于前列腺癌患者+内分泌治疗患者样本(术前)更接近于健全人的结果,推测可能是因为:通过内分泌治疗抑制癌的发展的效果,从癌组织释放的癌特有的挥发性化合物减少,从而接近于健全人的从癌组织释放的挥发性化合物分布图。

[0135] 关于作为摘除癌后的患者的前列腺癌患者样本(术后)和前列腺癌患者样本+内分泌治疗(术后)的样本,与术前癌症患者相比沿着PC1轴被描绘于正向方向的健全人附近。认

为:癌的有无会给向尿中释放的挥发性成分的分布图带来变化。

[0136] 同样地,将GC-MS分析中得到的各个峰的主成分得分描绘于PC1轴-PC2轴的曲线图中。根据上述结果,认为第一主成分得分在负向上大的峰是具有前列腺癌特征的成分群体。将该成分群体中的8个化合物(戊二酸二甲酯、2,6-二甲基苯胺、2-羟基-2-甲基苯丙酮、2,6-二(丙-2-基)苯酚、琥珀酸二甲酯、苯乙酮、2-苯基-2-丙醇和3,5,5-三甲基-2-环己烯酮)确定为前列腺癌标记物。

[0137] 实施例2.人尿的挥发性有机化合物的定量分析(手术前后的尿中浓度推移)

[0138] 使用癌症患者5名的术前的尿和这5名的术后的尿,对实施例1中确定的7个对象化合物(戊二酸二甲酯、2-羟基-2-甲基苯丙酮、2,6-二(丙-2-基)苯酚、琥珀酸二甲酯、苯乙酮、2-苯基-2-丙醇和3,5,5-三甲基-2-环己烯酮)的浓度进行定量分析。各尿样本通过将5次份的尿等量混合而得到。定量分析方法的详细情况如下所示。

[0139] <试验溶液的制备>

[0140] (1)标准原液

[0141] 将对象化合物用DMSO稀释,制备为10、20、50、200、500、2000、5000、10000和20000ng/mL(试样中的等效浓度为1、2、5、20、50、200、500、1000和2000ng/mL),得到标准原液。

[0142] (2)标准溶液

[0143] 向20mL容量的顶空样品瓶中加入精制水250μL,加入各标准曲线用标准原液25μL。

[0144] (3)试样溶液和空白溶液

[0145] 向20mL容量的顶空样品瓶中加入样本250μL,加入25μL的DMSO。需要说明的是,将代替试样而使用TOC精制水并进行同样的操作而制备的溶液作为空白溶液。

[0146] (4)添加试样溶液

[0147] 向20mL容量的顶空样品瓶中加入样本250μL,加入25μL的标准原液200、500、2000ng/mL。

[0148] <装置>

[0149] • GC-MS:GCMS-QP2010Ultra(株式会社岛津制作所)

[0150] • 自动进样器:AOC-5000Plus(株式会社岛津制作所)

[0151] (SPME部)

[0152] • SPME纤维:二乙烯基苯分散和Carboxen分散、聚二甲基硅氧烷这2层(DVB/CAR/PDMS)

[0153] • 小瓶内平衡温度:40℃

[0154] • 小瓶内平衡时间:30分钟

[0155] • 提取时间:20分钟

[0156] • 脱附时间:4分钟

[0157] • 纤维加热清洗温度:260℃

[0158] • 纤维加热清洗时间:10分钟

[0159] (GC部)

[0160] • 柱:InertCap Pure WAX内径0.25mm,长度30m,膜厚0.5μm(Agilent Technologies株式会社)

- [0161] • 柱温度:40℃ (保持5分钟)→5℃/分钟→240℃ (保持5分钟)
- [0162] • 注入口温度:240℃
- [0163] • 载气控制模式:进行线速度控制以使得载气流量达到1mL/min。
- [0164] • 试样导入法:无分流
- [0165] • 注入量:1μL
- [0166] (MS部)
- [0167] • 电离法:EI法
- [0168] • 接口温度:240℃
- [0169] • 离子源温度:200℃
- [0170] • 增益:自动调整结果相对值+0.2kV
- [0171] • 模式:扫描
- [0172] • 扫描速度:0.2扫描/秒。
- [0173] 利用InertCap Pure WAX对标准溶液分别进行测定。获得所得到的总离子色谱图(TIC)后,根据所检出的峰的质谱就对象化合物的峰进行鉴定,选定监测离子(表3)。
- [0174] [表3]

化合物名	监测离子
戊二酸二甲酯	定量: 129 参照: 59, 100
2-羟基-2-甲基苯丙酮	定量: 105 参照: 59, 77
2, 6-二(丙-2-基) 苯酚	定量: 163 参照: 178, 121
[0175] 琥珀酸二甲酯	定量: 115 参照: 55, 59, 114
苯乙酮	定量: 105 参照: 77, 120
2-苯基-2-丙醇	定量: 43 参照: 121, 77
3, 5, 5-三甲基-2-环己烯酮	定量: 138 参照: 82, 54

- [0176] 结果表示于图1~7中。7个对象化合物是与术后的样本相比在术前的样本中显示出高值的成分。由此可知:这些化合物是来源于前列腺癌组织的化合物。
- [0177] 实施例3.人尿的挥发性有机化合物的定量分析(健全人和患者的尿中浓度比较)

[0178] 使用6名健全人的4天份的尿(共计24个样品)和4名前列腺癌患者的2~5天份的尿(共计13个样品),对实施例1中确定的8个对象化合物(戊二酸二甲酯、2-羟基-2-甲基苯丙酮、2,6-二(丙-2-基)苯酚、琥珀酸二甲酯、苯乙酮、2-苯基-2-丙醇,3,5,5-三甲基-2-环己烯酮和2,6-二甲基苯胺)的浓度进行定量分析。定量分析方法与实施例2同样。

[0179] 实施例2中未选定的2,6-二甲基苯胺的监测离子如下所示。

[0180] [表4]

	化合物名	监测离子
[0181]	2,6-二甲基苯胺	定量: 121 参照: 106, 91

[0182] 结果示出于图8~15中。8个对象化合物是与健全人的样本相比在前列腺癌患者的样本中显示出高值的成分。由此可知:这些化合物是来源于前列腺癌组织的化合物。

戊二酸二甲酯

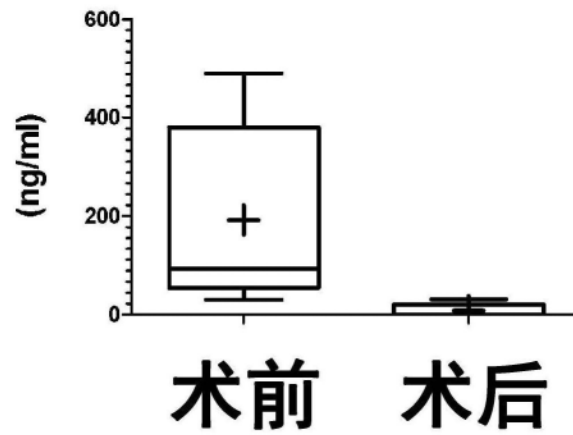


图1

2-羟基-2-甲基苯丙酮

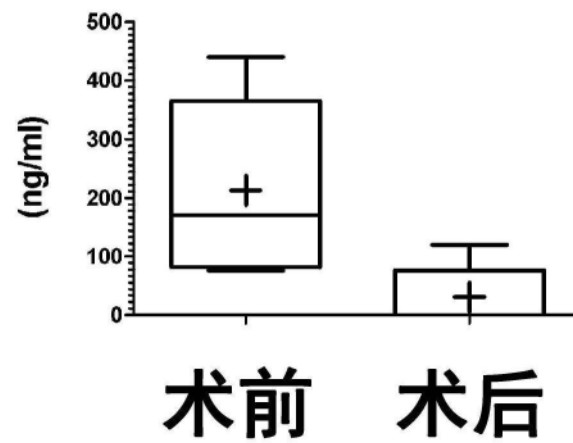


图2

2, 6-二异丙基苯酚

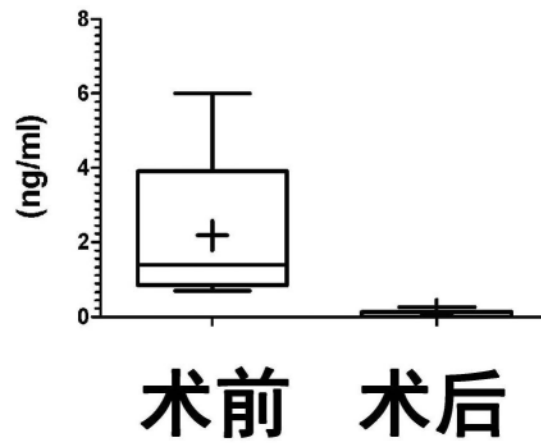


图3

琥珀酸二甲酯

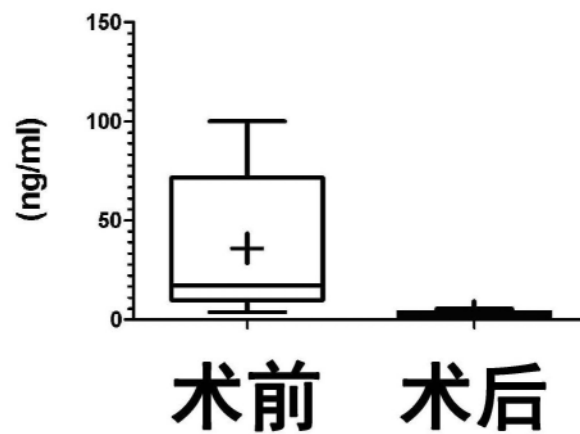


图4

苯乙酮

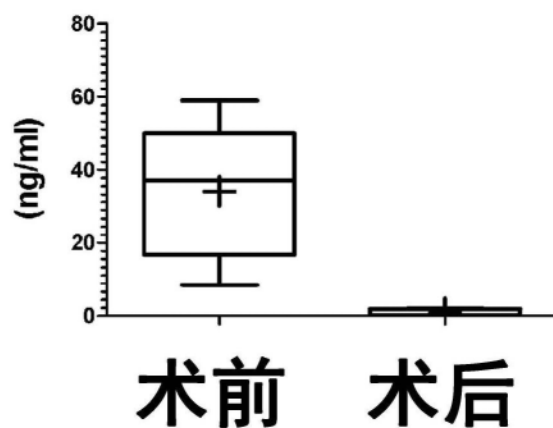


图5

2-苯基-2-丙醇

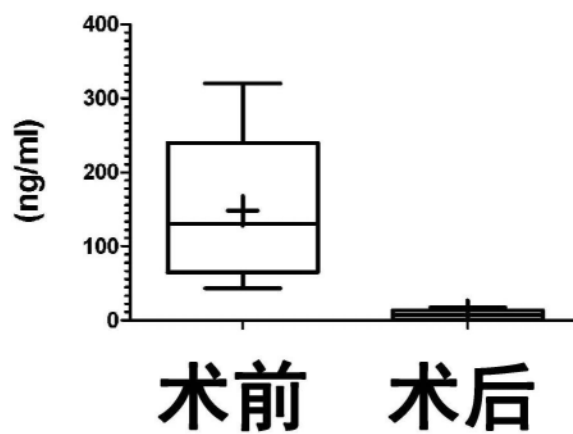


图6

3, 5, 5-三甲基 -2-环己烯酮

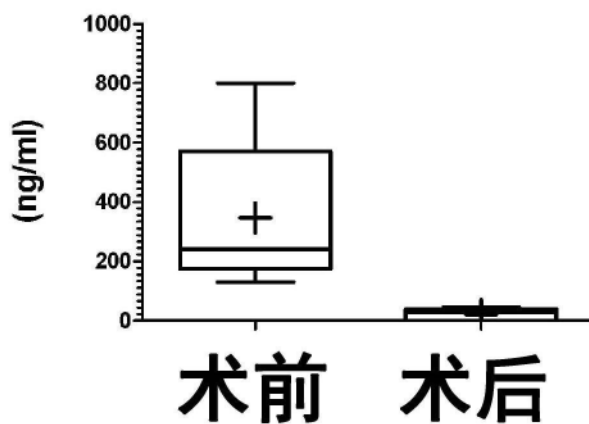


图7

戊二酸二甲酯

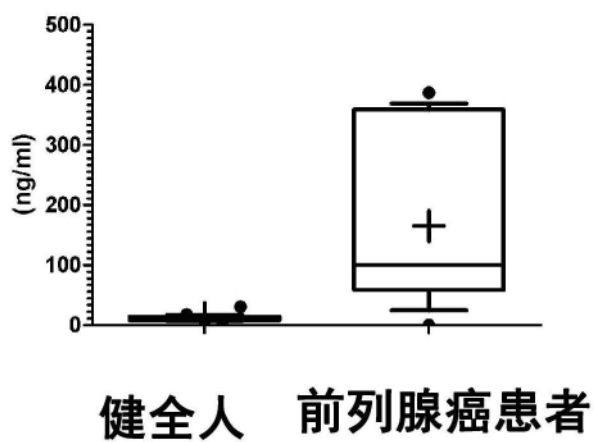


图8

2-羟基-2-甲基苯丙酮

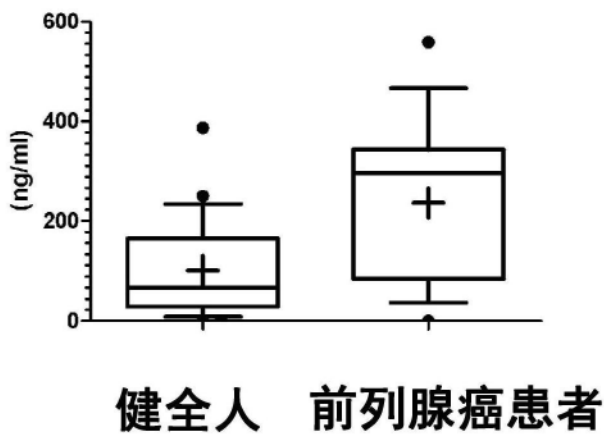


图9

2, 6-二异丙基苯酚

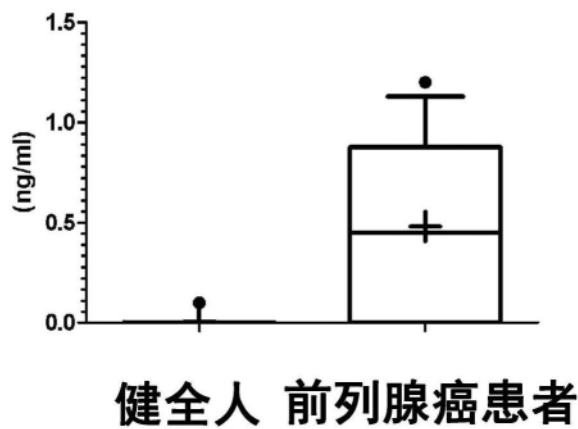


图10

琥珀酸二甲酯

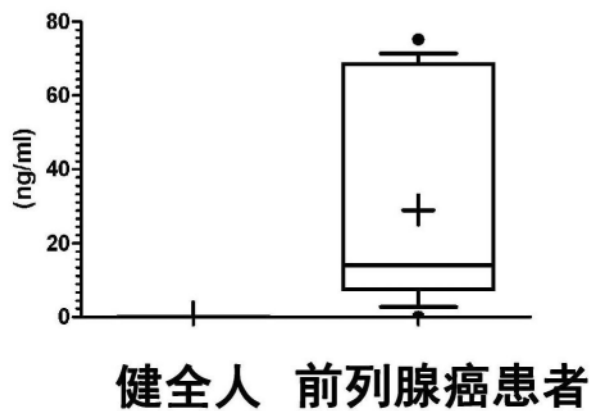


图11

苯乙酮

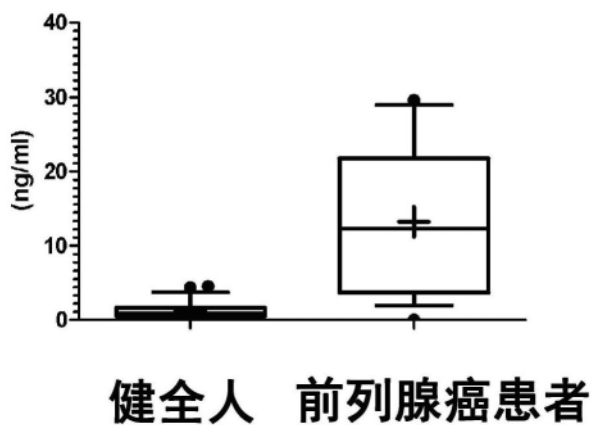


图12

2-苯基-2-丙醇

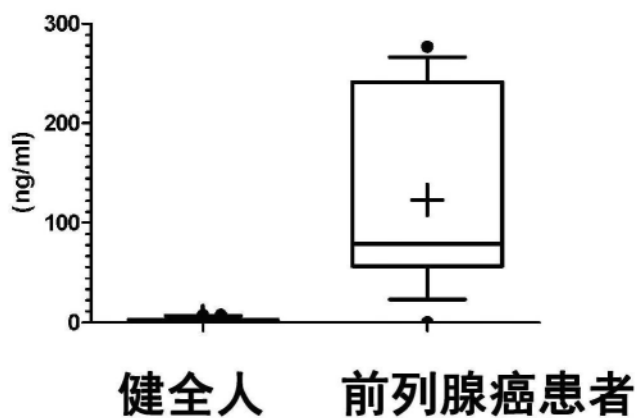


图13

3, 5, 5-三甲基 -2-环己烯酮

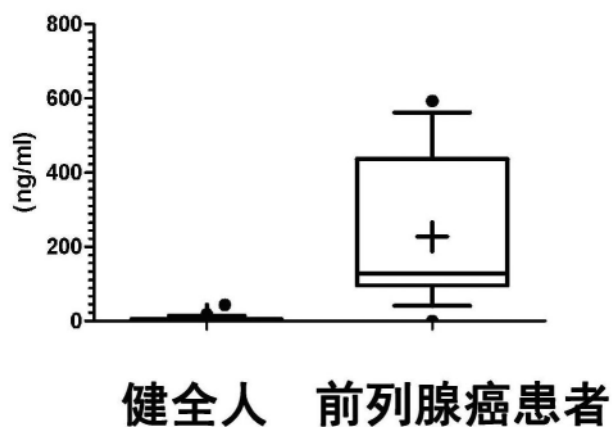


图14

2, 6-二甲基苯胺

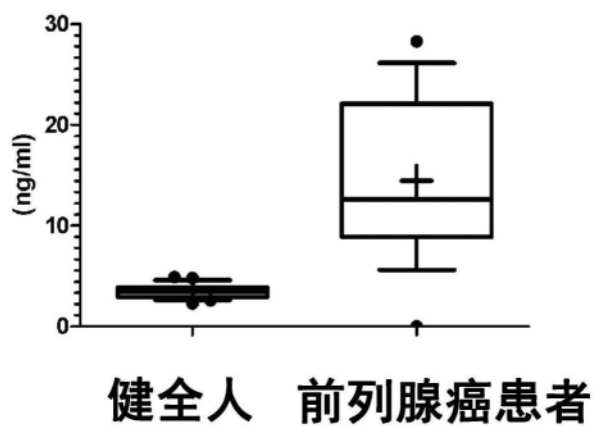


图15