

· 论 著 ·

## Bayes 法前列腺癌多肿瘤标志物诊断模式建立及临床意义

仲召阳<sup>1</sup>, 刘宏鸣<sup>2</sup>, 王 东<sup>1</sup>, 卿 毅<sup>1</sup>, 李梦侠<sup>1</sup>, 彭 斌<sup>3</sup>, 戴 楠<sup>1</sup>

(1. 第三军医大学大坪医院野战外科研究所肿瘤中心, 重庆 400042; 2. 第三军医大学大坪医院野战外科研究所肝胆科, 重庆 400042; 3. 重庆医科大学统计教研室 400016)

**摘要:**目的 分析 12 项肿瘤标志物在前列腺癌中的表达, 进而运用 Bayes 法(贝叶斯法)建立多肿瘤标志物前列腺癌判别函数, 探讨 Bayes 法在前列腺癌诊断中的作用和临床意义。方法 用蛋白芯片法检测 2 177 例恶性肿瘤患者(其中 21 例前列腺癌)和 2 111 例正常及良性病变者的 12 项常见肿瘤标志物, 应用 Bayes 法建立肿瘤三级判别诊断函数。结果 (1)一级判别函数对前列腺癌诊断准确率为 83.97%, 灵敏度为 71.28%, 特异度为 82.11%。二级判别函数对前列腺癌诊断的准确率为 96.87%, 灵敏度为 93.33%, 特异度为 100%。(2)三级诊断判别函数对前列腺癌诊断的准确率为 81.82%, 部分前列腺癌被误诊为食管癌。(3)成功建立了新的多肿瘤标志物流程诊断软件。结论 基于 Bayes 法建立诊断判别函数能显著提高前列腺癌诊断, 具有较高的临床应用价值。

**关键词:**多肿瘤标志物; 前列腺癌; 贝叶斯法; 软件; 诊断函数

**中图分类号:**R737.25; R730.45

**文献标识码:**A

**文章编号:**1671-8348(2010)05-0527-03

**Establishment of diagnostic model in prostate cancer with multiple tumor marker by Bayesian methods and its clinical significance**

ZHONG Zhao-yang<sup>1</sup>, LIU Hong-ming<sup>2</sup>, WANG Dong<sup>1</sup>, et al.

(1. Cancer Center, Research Institute of Surgery, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China; 2. Department of Hepatobiliary Surgery, Research Institute of Surgery, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China; 3. Department of Statistical, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

**Abstract:** **Objective** To analyze the expression of C-12 multiple tumor marker in prostate cancer, furthermore, to establish the diagnostic function by Bayesian methods and to evaluate the function of bayesian methods and clinical values in diagnosis of prostate cancer. **Methods** 12 tumor markers were detected by protein chip technology in 2 177 cases of malignant tumors (prostate cancer 21 cases) and 2 111 cases in control group. To retrospectively study their clinical information, furthermore to establish third grades diagnostic function by Bayesian method. **Results** (1) The accuracy rate, sensitivity and specificity were 83.97%, 71.28% and 82.11% by the first grade diagnostic function and 96.87%, 93.33% and 100% by the second diagnostic function, respectively. (2) The accuracy rate was 81.82% by the third grade diagnostic function. Part of prostate cancer was diagnosed esophageal carcinoma. (3) The multiple tumor marker analysis system software was developed successfully. **Conclusion** The diagnostic function shows great potential for the early detection of prostate cancer. The function is helpful for clinical use and points out new diagnostic trend for prostate cancer.

**Key words:** multiple tumor marker; prostate cancer; Bayesian methods; software; diagnostic function

前列腺癌为老年男性常见恶性疾病之一, 其发病率居全球男性癌症发病率的第 3 位, 病死率第 6 位。由于前列腺癌早期症状多不明显, 或与良性前列腺增生症(BPH)症状相似, 发现时往往已是晚期, 甚至远处骨转移, 因此其早期诊断一直是肿瘤学研究的热点<sup>[1]</sup>。随着生物技术的发展(包括 ELISA、RT-PCR、FISH 和 SELDI-TOF 等), 发现许多具有应用前景的肿瘤标志物, 但目前仍无任何一种肿瘤标志物可准确诊断前列腺癌和预测预后, 多肿瘤标志物联合诊断是提高前列腺癌诊断准确率可行的策略。Bayes 判别分析能利用已知类别及解释变量的资料建立相应的判别函数, 然后将分类对象的观测值代入判别函数, 并根据结果推断待判对象的所属类别<sup>[2-3]</sup>。Wu 等<sup>[4]</sup>研究领先时间在癌筛选周期中的概率分布时发现, 用 Bayes 法可提前预测和诊断乳腺癌。本研究应用 Bayes 法系统分析多肿瘤标志物在肿瘤诊断中的作用时发现, 通过建立肿瘤标志物的判别分析, 能显著提高对前列腺癌诊断的准确率, 显著优于目前临床应用的任何诊断手段<sup>[5]</sup>。本研究通过 Bayes 法建立前列腺癌三级联合诊断函数, 探讨前列腺癌肿瘤判别函

数早期诊断的临床意义, 为临床前列腺癌的多肿瘤标志物联合诊断提供了一种新的思路和手段。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 肿瘤组: 肿瘤的一级判别函数针对同时期于同一医院住院和进行门诊治疗的患者 2 177 例(包括肺癌 815 例, 肝癌 318 例, 胰腺癌 84 例, 胃癌 123 例, 肠癌 338 例, 乳腺癌 206 例, 卵巢癌 47 例, 子宫内膜癌 28 例, 前列腺癌 21 例, 食管癌 197 例), 平均年龄为 59.8 岁(3~91 岁), 其中男 1 366 例, 女 811 例。所有恶性肿瘤患者均经细胞学或组织学确诊。前列腺癌患者的平均年龄 48.6 岁(30~89 岁)。

正常对照组: 第三军医大学大坪医院 2004 年 1 月至 2007 年 6 月进行体检的人群和住院的良性疾病患者 2 111 例, 其中男 1 234 例, 女 877 例, 平均年龄 47 岁(20~89 岁)。在建立前列腺癌判别函数时选取相同病例的正常和良性前列腺患者, 平均年龄为 46.2 岁(32~64 岁)。

**1.2 仪器与试剂** C-12 肿瘤诊断用蛋白芯片试剂盒(简称 C-12 蛋白芯片)、HD-2001A 生物芯片检测仪、生物芯片图像分

析系统软件均购自浙江湖州数康生物科技有限公司。

**1.3 多肿瘤标志物检测** 多肿瘤标志物检测严格按蛋白芯片检测仪说明书操作。试剂盒提供的 12 种肿瘤标志物的正常参考值为:糖类抗原 19-9(carbohydrate antigen19-9,CA19-9)小于 35 u/mL,神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase,NSE)小于 13 ng/mL,癌胚抗原(carcinoembryonic antigen,CEA)小于 5 ng/mL,糖类抗原 242(carbohydrate antigen 242,CA242)小于 20 u/mL,糖类抗原 125(carbohydrate antigen 125,CA125)小于 35 u/mL,糖类抗原 153(carbohydrate antigen 153,CA153)小于 35 u/mL,甲胎蛋白(alpha-fetoprotein,AFP)小于 20 ng/mL,铁蛋白(ferritin,Fer)小于 219 ng/mL(女)、322 ng/mL(男),游离型前列腺特异性抗原(free prostate specific antigen,F-PSA)小于 1 ng/mL,前列腺特异性抗原(prostate specific antigen,PSA)小于 5 ng/mL,生长激素(human growth hormone,HGH)小于 7.5 ng/mL 及绒毛膜促性腺激素  $\beta$ ( $\beta$ -HCG)小于 3.00 ng/mL。超过临界值者为阳性,在正常参考值范围内者为阴性。

**1.4 Bayes 法建立对肿瘤的诊断判别方程** 本研究对芯片数据进行对数变换,变换后的数据近似服从多元正态分布,满足 Bayes 判别分析的要求。Bayes 判别函数形式如下: $Y_j = C_{0j} + C_{1j}X_1 + C_{2j}X_2 + \dots + C_{mj}X_m$ ( $j=1,2,\dots,k$ )。其中  $Y_j$  表示第  $j$  类的判别函数, $k$  是类别的数目。将待分类对象的观测值分别代入  $k$  个判别函数,并且将对象判为函数值最大的那一类。在获得判别结果之后,还可应用 Bayes 公式求得该对象属于第  $j$  类的后验概率大小为: $P(j/X) = \frac{\exp(Y_j)}{\sum_{i=1}^k \exp(Y_i)}$

**1.5 软件设计** 本系统采用 HTA、VBSCRIPT、JAVASCRIPT 程序语言开发。操作系统:中文 Windows98/2003、中英文 Windows2000/XP;Excel 引用支持的应用软件:Microsoft Excel 97/2000/XP/2003;IE5.0 以上浏览器。

**1.6 数据预处理** 所有数据采用 SAS9.13 软件进行统计分析,在建立判别函数时随机抽取 85%的样本作为训练数据,用于建立模型,剩余的 15%作为模型的验证数据,以评价模型的判别效果。灵敏度= $\frac{\text{真阳性样本数}}{\text{真阳性样本数} + \text{假阴性样本数}} \times 100\%$ ;特异度= $\frac{\text{真阴性样本数}}{\text{真阴性样本数} + \text{假阳性样本数}} \times 100\%$ ;准确率= $\frac{\text{真阳性样本数} + \text{真阴性样本数}}{\text{真阳性样本数} + \text{假阳性样本数} + \text{真阴性样本数} + \text{假阴性样本数}} \times 100\%$ 。

**2 结 果**

**2.1 肿瘤一级别判别函数的建立**

**2.1.1 肿瘤一级别判别函数。**

$$Y_{\text{正常}} = -46.81551 + 0.30531X_1 + 4.05214X_2 + 0.60272X_3 + 3.65348X_4 - 1.32440X_5 + 1.79092X_6 + 6.38639X_7 -$$

$$-2.62324X_8 + 0.27948X_9 - 18.60370X_{10} + 12.83062X_{11} - 0.13147X_{12} - 0.18324X_{13} + 2.57382X_{14}$$

$$Y_{\text{肿瘤}} = -51.44086 + 0.37249X_1 + 3.96694X_2 + 1.13685X_3 + 3.96579X_4 - 0.69889X_5 + 1.43654X_6 + 6.17222X_7 - 2.80939X_8 + 0.39814X_9 - 18.43630X_{10} + 12.43974X_{11} + 0.23951X_{12} - 0.10503X_{13} + 2.37200X_{14}$$

其中  $X_1$  为年龄,  $X_2$  为性别(男性值为 1,女性为 0),  $X_3$  为 logCA19-9,  $X_4$  为 logNSE,  $X_5$  为 logCEA,  $X_6$  为 logCA242,  $X_7$  为 logFer,  $X_8$  为 log $\beta$ -HCG,  $X_9$  为 logAFP,  $X_{10}$  为 logF-PSA,  $X_{11}$  为 logPSA,  $X_{12}$  为 logCA125,  $X_{13}$  为 logHGH,  $X_{14}$  为 logCA15-3。计算  $Y_{\text{正常}}$  和  $Y_{\text{肿瘤}}$  的数值,如果  $Y_{\text{正常}} > Y_{\text{肿瘤}}$ ,则判定为正常;如果  $Y_{\text{肿瘤}} > Y_{\text{正常}}$ ,则判定为肿瘤。

**2.1.2 12 项肿瘤标志物和肿瘤一级判别诊断函数的检测结果分析比较** 一级判别函数主要是用来判别有无肿瘤。12 项肿瘤标志物诊断的特异度为 70.11%,灵敏度为 66.10%,准确率为 68.07%。判别函数诊断的特异度为 82.11%,灵敏度为 71.28%,准确率为 83.97%。研究结果显示肿瘤判别诊断函数能显著提高多肿瘤标志物对肿瘤诊断的准确率、灵敏度和特异度。

**2.2 二级判别函数的建立**

**2.2.1 二级判别函数(判别肿瘤类别)**  $Y_{\text{正常}} = -114.54117 + 0.26592X_1 - 7.11385X_2 + 7.25896X_3 + 43.19885X_4 - 2.13086X_5 + 9.80175X_6 + 6.55073X_7 - 14.28284X_8 - 5.51254X_9 - 52.58774X_{10} + 42.48458X_{11} + 12.43091X_{12} - 2.68081X_{13} + 6.41169X_{14}$

$$Y_{\text{前列腺癌}} = -119.39011 + 0.42400X_1 - 9.24191X_2 + 10.46726X_3 + 39.82361X_4 - 0.39358X_5 + 11.10173X_6 + 6.53497X_7 - 14.27639X_8 - 6.34766X_9 - 49.37539X_{10} + 40.90180X_{11} + 11.85827X_{12} - 1.64010X_{13} + 4.92999X_{14}$$

**2.2.2 二级函数的判别效能** 二级判别函数主要是用来判别肿瘤类别,判别后可带入公式得出其判别出的肿瘤概率。其对前列腺癌诊断的灵敏度为 93.33%,特异度为 100%,准确率为 96.87%。C-12 多肿瘤标志物蛋白芯片对前列腺癌诊断的灵敏度为 62.16%,特异度为 48%,准确率为 57.14%。结果表明二级判别诊断函数能显著提高前列腺癌诊断的准确率、灵敏度和特异度,可起到准确诊断前列腺癌的作用。

**2.3 肿瘤三级判别函数的建立及其诊断效能(判别肿瘤的具体类型)**。肿瘤的三级判别函数主要是用来判别肿瘤的具体类型,常见 10 种肿瘤的判别函数(表 1)。判别分析结果显示,其对前列腺癌诊断的准确率为 81.82%,只有 3 例被误诊为食管癌。结果显示三级判别函数对前列腺癌的诊断有较高的临床意义,但判别存在有误差,具体诊断时可能要结合临床资料全面分析。

表 1 10 种肿瘤三级判别函数

肿瘤类别	判别函数
肺癌	$Y = -54.38320 + 0.43735X_1 + 6.76248X_2 + 1.04659X_3 + 4.64959X_4 - 0.25806X_5 + 0.43694X_6 + 6.98384X_7 - 2.75391X_8 + 0.56381X_9 - 15.94129X_{10} + 10.82550X_{11} + 0.00076X_{12} - 0.47870X_{13} + 2.06656X_{14}$
肝癌	$Y = -58.21429 + 0.42412X_1 + 7.29028X_2 + 1.83741X_3 + 4.71571X_4 - 0.91862X_5 - 0.22354X_6 + 7.02602X_7 - 2.81907X_8 + 2.25185X_9 - 16.34694X_{10} + 10.84842X_{11} - 0.11484X_{12} - 0.52847X_{13} + 1.92209X_{14}$
肠癌	$Y = -49.51352 + 0.42324X_1 + 5.99341X_2 + 0.96142X_3 + 4.61656X_4 - 0.39761X_5 + 1.13406X_6 + 6.46235X_7 - 2.72873X_8 + 0.67114X_9 - 15.97367X_{10} + 10.95760X_{11} - 0.57310X_{12} - 0.45396X_{13} + 1.97500X_{14}$

表 1(续) 10 种肿瘤三级别判别函数

肿瘤类别	判别函数
乳腺癌	$Y = -47.83771 + 0.38570X_1 + 2.40766X_2 + 0.92447X_3 + 4.81465X_4 - 0.45266X_5 + 0.48310X_6 + 6.77130X_7 - 2.76339X_8 + 0.64776X_9 - 15.91895X_{10} + 10.79194X_{11} - 0.42671X_{12} - 0.30594X_{13} + 2.35945X_{14}$
卵巢癌	$Y = -48.36401 + 0.39438X_1 + 2.13487X_2 + 0.25375X_3 + 4.53723X_4 - 1.02715X_5 + 0.76229X_6 + 6.73905X_7 - 2.68331X_8 + 0.55186X_9 - 15.23566X_{10} + 10.35181X_{11} + 0.862480X_{12} - 0.48496X_{13} + 2.01512X_{14}$
子宫内膜癌	$Y = -50.20183 + 0.40152X_1 + 2.01792X_2 + 1.99602X_3 + 4.78057X_4 - 1.14462X_5 + 0.72666X_6 + 6.97164X_7 - 2.61839X_8 + 0.61508X_9 - 15.24657X_{10} + 10.63014X_{11} - 0.24409X_{12} - 0.53036X_{13} + 1.73114X_{14}$
前列腺癌	$Y = -50.53634 + 0.49852X_1 + 5.98472X_2 + 1.89618X_3 + 4.15446X_4 - 0.62771X_5 - 0.59614X_6 + 6.35604X_7 - 2.61111X_8 + 0.09201X_9 - 12.82656X_{10} + 10.13104X_{11} - 0.01035X_{12} - 0.57694X_{13} + 1.89969X_{14}$
胰腺癌	$Y = -56.12886 + 0.43547X_1 + 7.06825X_2 + 1.59186X_3 + 4.23637X_4 - 1.34542X_5 + 1.82824X_6 + 6.73077X_7 - 2.59362X_8 + 0.85244X_9 - 16.00207X_{10} + 10.88716X_{11} - 0.06149X_{12} - 0.46520X_{13} + 1.81296X_{14}$
食管癌	$Y = -52.02487 + 0.44535X_1 + 7.63554X_2 + 0.91385X_3 + 4.84053X_4 - 0.69175X_5 + 0.70409X_6 + 6.60063X_7 - 2.75212X_8 + 0.72684X_9 - 15.85393X_{10} + 10.67781X_{11} - 0.29845X_{12} - 0.20818X_{13} + 1.84973X_{14}$
胃癌	$Y = -47.44469 + 0.43145X_1 + 6.30490X_2 + 0.88297X_3 + 4.84441X_4 - 0.74699X_5 + 1.16863X_6 + 5.73770X_7 - 2.63518X_8 + 0.85464X_9 - 16.03291X_{10} + 10.62177X_{11} - 0.29738X_{12} - 0.19808X_{13} + 1.85685X_{14}$

2.4 前列腺癌多肿瘤标志物诊断函数的软件应用流程 见图 1。

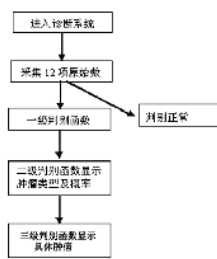


图 1 前列腺癌多肿瘤标志物诊断函数程序流程

3 讨 论

多肿瘤标志物蛋白质芯片是一种高通量、高灵敏度、高特异性且微型化的蛋白质分析技术,对肿瘤的早期诊断具有辅助作用。PSA 是前列腺癌较特异的标志物,但它不具有前列腺癌的特异性,前列腺增生、前列腺炎以及前列腺出血梗死等疾病均可引起血清 PSA 升高。目前多应用 PSA 密度(PSAD)、PSA 速率(P SAV)、结合 PSA 值(CPSA)、游离 PSA 的比值(F-PSA/T-PSA)、PSA mRNA、PSA 前体物(ProPSA)等来提高前列腺癌诊断的阳性率,其诊断多针对鉴别前列腺癌和前列腺增生,且诊断效能也不理想<sup>[6-8]</sup>。针对前列腺癌不同阶段的发现的新肿瘤标志物对其诊断具有良好前景,包括激肽释放酶相关肽酶<sup>[7]</sup>、早期前列腺癌抗原<sup>[8]</sup>、前列腺癌抗原 3<sup>[9]</sup>、前列腺干细胞抗原和 $\alpha$ -甲基化辅酶 A 消旋酶<sup>[10]</sup>,进一步研究发现,联合动态的检测上述肿瘤标志物有助于前列腺癌诊断。但目前的研究主要局限于实验和学术探讨,无法应用于临床使患者受益。且联合诊断大多是扩大观察指标的项目数,简单地将各指标阳性率相加,这样的联合诊断虽然能提高灵敏度,诊断的特异度却在下降,即诊断的总准确率未必提高。

Bayes 判别分析在疾病的计算机辅助诊断研究中应用广泛,能应用于多种肿瘤的诊断,能显著地提高检测率和降低假阳性率及假阴性率<sup>[2-3]</sup>。另外,在训练集有少量“噪音”数据干扰的情况下,其仍能保证较高的检测性能,并且在采用“小样本”训练集以及为了避免“维灾难”而进行特征选取等优化处理后,其对结果的判别没有明显的削减。本研究回顾分析 21 例

前列腺癌 12 项肿瘤标志物表达和临床诊断的关联,利用统计学软件进行 Bayes 判别分析,按照对结果影响的强度为每个指标分配系数,建立判别方程。结果显示,本研究建立的三级肿瘤判别函数能显著提高对前列腺癌诊断的准确率、灵敏度和特异性,具有较高的临床应用价值。表明 Bayes 判别分析能显著提高肿瘤标志物对前列腺癌的判别效能。而且,本研究用 Bayes 公式,求得该样本事后概率,对所给的样本不但能对其判别归类,同时给出了这种归类的概率,大大提高判别的准确性。但在判别过程中仍有 3 例被误诊为食管癌,表明 Bayes 判别分析结果的判别可能需要结合其他临床资料作详细的全面分析,以达到准确诊断的目的。

本研究既充分考虑检测指标的全面性,又避免了由于简单叠加各项指标阳性率造成的特异度降低,最大程度避免联合诊断产生的特异性降低。研究开发前列腺癌诊断应用软件,为多肿瘤标志物联合诊断指明新的方向,也为临床其他恶性肿瘤的诊断提供了一种新的思路和手段,更重要的是指明综合分析大量指标的有效和可行的策略。诊断过程中出现 3 例误诊,原因可能为:(1)最新的标志物没有包括在内<sup>[7-10]</sup>。(2)Bayes 统计法的实质是利用现有资料的统计规律分析估计后验事件的概率大小,需不断充实数据,才能逐步达到完善<sup>[2-3]</sup>。(3)结果的判定是一个相对比较值,需要全面分析。

参考文献:

[1] Ohori M. Biomarkers for prostate cancer in predicting diagnosis, staging and prognosis[J]. Gan To Kagaku Ryo-ho, 2009, 36(1): 6.  
 [2] Montomoli C, Nichelatti M. Bayesian statistics in medicine -- part II: main applications and inference[J]. G Ital Nefrol, 2008, 25(4): 422.  
 [3] Verzilli C, Shah T, Casas JP, et al. Bayesian meta-analysis of genetic association studies with different sets of markers[J]. Am J Hum Genet, 2008, 82(4): 859.  
 [4] Wu D, Rosner GL, Broemeling LD. Bayesian inference for the lead time in periodic cancer screening(下转第 532 页)

并开始分化出 II 型细胞<sup>[1]</sup>, 本试验采用骨性耳蜗相对较软较薄的新生 1~6 d 的小鼠进行试验, 利于耳蜗的解剖、螺旋神经节细胞的机械分离和酶解, 以及全细胞膜片钳高阻封接的形成。

为了证实酶解神经细胞的性质, 本研究采用了免疫荧光细胞化学的方法。神经微丝蛋白(NFP)是神经细胞骨架中的重要组成成分, 存在于 SGN 的细胞胞体和突起中, 分为 3 个亚单位, 分别为 68 000、160 000 和 200 000<sup>[2]</sup>, 本实验中仅采用了 200 000 亚单位抗体作为一抗获得成功染色, 证实实验细胞为 SGN 细胞。

本试验在急性分离的 SGN 细胞上记录到瞬时外向钾电流成分, 通道在 -60 mV 左右开始激活, 并对 4-AP 敏感, 具有典型瞬时外向钾通道的特性。A 型钾通道以瞬时出现、快速激活、快速失活为特点, 故又称为瞬时外向钾电流(Ito)通道。它是在动作电位早期或细胞去极化早期出现的一种外向钾电流, 该电流的大小对动作电位的形态和时程有较大的影响。SGN 的动作电位有一超极化时相, 当细胞膜再次去极化而兴奋时, A 型钾通道被激活, 以延迟去极化达阈电位的时间, 即 A 型钾通道可以控制 SGN 的发放频率。另外 A 型钾电流(IA)在听觉形成中的作用, 可能还与其快速失活特性有关, 并可能通过短暂超极化细胞膜电位来调节细胞兴奋性。IA 通过调节突触后膜(毛细胞与 SGN 传入纤维形成的突触)的兴奋性来调节毛细胞与 SGN 之间的突触效能, 并通过减低峰电位的超极化后电位的衰减率来影响重复放电的频率, 由此限制毛细胞受体电位的频率反应。并且它可能通过调节突触后电位和降低峰间期来确立放电频率的上限<sup>[2-4]</sup>。Jagger 和 Housley<sup>[5]</sup>在原位新生大鼠听神经元的组织切片膜片钳实验中, 记录到 IA, 当 Vh 在 -60 mV 时, A 型钾通道激活, 在 -55 mV 时电流迅速上升, 并且在 -30~-40 mV 时通道迅速失活, 在静息膜电位下, A 型钾通道构成了 30% 的细胞电导, IA 在这种膜电位下构成了 60% 的去极化电流。应用 4-AP 抑制 A 型钾通道后, SGN 的动作电位释放增加, 适应性降低, 证实其对动作电位复极化有影响。本实验用 -100 mV 预脉冲条件记录的电流减去 -60 mV 预脉冲引出的电流, 分离出瞬时外向钾电流, 并进行失活、恢复等特性的研究, 结果与文献<sup>[5]</sup>研究相似, 表明啮齿类动物的 IA 生理特性比较相似。本研究在出生 1~6 d 的小鼠 SGN 细胞中记录到 IA, 表明出生后 A 型钾离子通道已经基本发育成熟, 至于其通道蛋白的表达可能主要为编码 KV 3.4 和 KV4 亚单位基因家族所控制<sup>[6]</sup>。

Jagger 和 Housley<sup>[5]</sup>认为 A 型钾通道可能主要集中在胞体和突触近端, 而 Szabo 等<sup>[7]</sup>的研究表明, 抑制 IA 对细胞放电特征中的快速失活特性没有影响, 因此认为 A 型钾通道存在于 SGN 突触末端。由于急性分离 SGN 细胞的过程破坏了较

多的神经突起, 而使其较培养的 SGN 细胞 IA 的表达少<sup>[7-8]</sup>。本研究中 IA 在急性分离细胞中的出现可能与某些时候细胞酶解后细胞状态好、细胞突起保存较好, 细胞本身的通道特性得到充分的表达有关。而 IA 的出现与神经元细胞在耳蜗的位置、细胞的大小、小鼠的天龄无关。可以认为体外急性酶解 SGN 细胞本身应具有 A 型钾通道, 但是通道的表达要求较高, 一旦外界环境, 诸如温度、湿度、细胞外液和电极内液的 pH 值、蛋白酶及终止液的浓度和终止时间的细微变化均可导致 A 型钾通道的不表达。这说明体外急性分离 SGN 细胞的实验技术需要进一步严格控制, 而 SGN 的 A 型钾通道存在的位置以及在听觉传导过程中的作用还有待进一步研究和探讨。

#### 参考文献:

- [1] Sheppard DN, Val verde MA, Represa J, et al. Transient outward currents in coclear gangliona neurons of the chick embryo[J]. *Neuroscience*, 1992, 51: 631.
  - [2] Kuijpers W, Tonnaer ELG, Peter TA, et al. Expression of intermedium filament protein in the matwe innerear of the rat and guinea pig[J]. *Hear Res*, 1991, 52: 133.
  - [3] Jan LY. Potassium channels and their evolving gates[J]. *Nature*, 1994, 371: 119.
  - [4] Hoffman DA, Magee JC, Colbert CM, et al. K<sup>+</sup> channel regnlation of signal propagation in dendrites of hippocampal pyramidal nenrons[J]. *J Physiol (Lond)*, 1996, 492: 97.
  - [5] Jagger DJ, Housley GD. A-Type potassium currents dominate repolarisation of neonatal rat primary auditory neurons in situ[J]. *Neuroscience*, 2002, 109(1): 169.
  - [6] Song WJ, Tratch T, Barrananskas G, et al. Somatoderdritic depolarization activated potassium currents in rat neostriatal cholinergic interneurons are predominantly of A-type and attributable to coexpression of KV4. 2 and KV 4. 1 subunits[J]. *J Neurosci*, 1998, 18: 3124.
  - [7] Szabo ZS, Harasztosi CS, Sziklai I, et al. Ionic currents determining the membrane characteristics of type I spiral ganglion neurons of the guinea pig[J]. *Eur J Neurosci*, 2002, 16(10): 1887.
  - [8] Garcia-Diaz JF. Development of a fast transient potassium current in chick cochlear ganglion neurons[J]. *Hear Res*, 1999, 135(1-2): 124.
- (收稿日期: 2009-06-12 修回日期: 2009-09-08)
- 
- (上接第 529 页)
- [1] [J]. *Biometrics*, 2007, 63(3): 873.
  - [5] 仲召阳, 王东, 彭斌, 等. 基于 Bayes 法建立 C-12 蛋白芯片联合检测判别函数及临床意义分析[J]. *解放军医学杂志*, 2009, 34(1): 34.
  - [6] Meany DL, Zhang Z, Sokoll LJ, et al. Glycoproteomics for prostate cancer detection: changes in serum PSA glycosylation patterns[J]. *J Proteome Res*, 2009, 8(2): 613.
  - [7] Margreiter M, Stangelberger A, Valimberti E, et al. Biomarkers for early prostate cancer detection[J]. *Minerva Urol Nefrol*, 2008, 60(1): 51.
  - [8] Botchorishvili G, Matikainen MP, Lilja H. Early prostate-specific antigen changes and the diagnosis and prognosis of prostate cancer[J]. *Curr Opin Urol*, 2009, 19(3): 221.
  - [9] Schostak M, Schwall GP, Poznanovic S, et al. Annexin A3 in urine: a highly specific noninvasive marker for prostate cancer early detection[J]. *J Urol*, 2009, 181(1): 343.
  - [10] Duffy MJ, Napieralski R, Martens JW, et al. Methylated genes as new cancer biomarkers[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(3): 335.
- (收稿日期: 2009-09-25 修回日期: 2009-11-06)