

1. 一种引物, 包括:

与 SEQ ID NO: 31、SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 34、SEQ ID NO: 35、SEQ ID NO: 37、SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 40、SEQ ID NO: 41、SEQ ID NO: 43、SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 46 或 SEQ ID NO: 47 所示序列或其互补序列中的任一所示的序列, 具有至少 85%或至少 90%或至少 91%或至少 92%或至少 93%或至少 94%或至少 95%或至少 96%或至少 97%或至少 98%或至少 99%, 或 100%同一性的核苷酸序列;

可选地, 所述引物包括分别与 SEQ ID NO: 31 和 SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 34 和 SEQ ID NO: 35、SEQ ID NO: 37 和 SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 40 和 SEQ ID NO: 41、SEQ ID NO: 43 和 SEQ ID NO: 44 或 SEQ ID NO: 46 和 SEQ ID NO: 47 所示的任意一对引物对的各个引物, 具有至少 85%或至少 90%或至少 91%或至少 92%或至少 93%或至少 94%或至少 95%或至少 96%或至少 97%或至少 98%或至少 99%, 或 100%同一性的, 多个核苷酸序列;

可选地, 所述引物包括分别与 SEQ ID NO: 34 和 SEQ ID NO: 35、SEQ ID NO: 43 和 SEQ ID NO: 44 或 SEQ ID NO: 46 和 SEQ ID NO: 47 所示任意一对引物对的各个引物, 具有至少 85%或至少 90%或至少 91%或至少 92%或至少 93%或至少 94%或至少 95%或至少 96%或至少 97%或至少 98%或至少 99%, 或 100%同一性的, 多个核苷酸序列;

可选地, 所述引物包括分别与 SEQ ID NO: 43 和 SEQ ID NO: 44 所示的引物对的各个引物, 具有至少 85%或至少 90%或至少 91%或至少 92%或至少 93%或至少 94%或至少 95%或至少 96%或至少 97%或至少 98%或至少 99%, 或 100%同一性的, 多个核苷酸序列。

2. 一种探针, 包括:

与 SEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 42、SEQ ID NO: 45 或 SEQ ID NO: 48 所示序列或其互补序列中的任一所示的序列, 具有至少 85%或至少 90%或至少 91%或至少 92%或至少 93%或至少 94%或至少 95%或至少 96%或至少 97%或至少 98%或至少 99%, 或 100%同一性的核苷酸序列;

可选地, 所述探针包括与 SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 45 或 SEQ ID NO: 48 所示的序列或其互补序列中的任一所示的序列, 具有至少 85%或至少 90%或至少 91%或至少 92%或至少 93%或至少 94%或至少 95%或至少 96%或至少 97%或至少 98%或至少 99%, 或 100%同一性的核苷酸序列;

可选地, 所述探针包括与 SEQ ID NO: 45 所示的序列具有至少 85%或至少 90%或至少 91%或至少 92%或至少 93%或至少 94%或至少 95%或至少 96%或至少 97%或至少 98%或至少 99%, 或 100%同一性的核苷酸序列。

3. 如权利要求 1 所述的引物和 / 或如权利要求 2 所述的探针, 用于检测肿瘤。

4. 如权利要求 1 所述的引物和 / 或如权利要求 2 所述的探针在制备肿瘤检测试剂或试剂盒中的应用。

5. 与如 SEQ ID NO: 4 所示的核苷酸序列具有至少 85%或至少 90%或至少 91%或至少 92%或至少 93%或至少 94%或至少 95%或至少 96%或至少 97%或至少 98%或至少 99%, 或 100%同一性的核苷酸序列, 在制备肿瘤检测试剂或试剂盒中的应用。

6. 针对与 SEQ ID NO: 4 所示的核苷酸序列具有至少 85%或至少 90%或至少 91%或至少 92%或至少 93%或至少 94%或至少 95%或至少 96%或至少 97%或至少 98%或至少 99%, 或 100%同一性的核苷酸序列的甲基化水平检测试剂, 在制备肿瘤检测试剂或试剂盒中的应用。

7. 一种样品中的核苷酸序列的甲基化的检测方法, 包括:

将检测样品进行亚硫酸氢盐或重亚硫酸氢盐或胍盐处理, 获得经修饰的所述检测样品;

利用针对与 SEQ ID NO: 4 所示的核苷酸序列具有至少 85%或至少 90%或至少 91%或至少 92%或至少 93%或至少 94%或至少 95%或至少 96%或至少 97%或至少 98%或至少 99%, 或 100%同一性的核苷酸序列的甲基化水平检测试剂对所述经修饰的检测样品进行所述核苷酸序列的甲基化水平检测; 可选地, 采用实时荧光定量甲基化特异性聚合酶链反应进行检测。

8. 一种受试者的肿瘤检测方法, 包括:

进行所述受试者的检测样品的与 SEQ ID NO: 4 所示的核苷酸序列具有至少 85%或至少 90%或至少 91%或至少 92%或至少 93%或至少 94%或至少 95%或至少 96%或至少 97%或至少 98%或至少 99%, 或 100%同一性的核苷酸序列的甲基化水平检测; 可选地, 所述样品的所述核苷酸序列的甲基化水平检测是以权利要求 7 所述的检测方法进行检测; 以

及

根据所述甲基化水平检测所得的所述受试者的所述样品的与 SEQ ID NO: 4 所示的核苷酸序列具有至少 85% 或至少 90% 或至少 91% 或至少 92% 或至少 93% 或至少 94% 或至少 95% 或至少 96% 或至少 97% 或至少 98% 或至少 99%、或 100% 同一性的核苷酸序列的甲基化水平，可选地是根据权利要求 7 的检测方法所检测的所述受试者的所述样品的与 SEQ ID NO: 4 所示的核苷酸序列具有至少 85% 或至少 90% 或至少 91% 或至少 92% 或至少 93% 或至少 94% 或至少 95% 或至少 96% 或至少 97% 或至少 98% 或至少 99%、或 100% 同一性的核苷酸序列的甲基化水平，与正常对照样品的与 SEQ ID NO: 4 所示的核苷酸序列具有至少 85% 或至少 90% 或至少 91% 或至少 92% 或至少 93% 或至少 94% 或至少 95% 或至少 96% 或至少 97% 或至少 98% 或至少 99%、或 100% 同一性的核苷酸序列的甲基化水平偏离，可选地相比的偏高，指示所述受试者患有或有风险患有所述肿瘤。

9. 一种受试者的肿瘤的治疗方法，包括：

进行所述受试者的所述肿瘤的检测，包括进行所述受试者的检测样品的与 SEQ ID NO: 4 所示的核苷酸序列具有至少 85% 或至少 90% 或至少 91% 或至少 92% 或至少 93% 或至少 94% 或至少 95% 或至少 96% 或至少 97% 或至少 98% 或至少 99%、或 100% 同一性的核苷酸序列的甲基化水平检测；以及

当所述受试者的所述肿瘤的所述检测指示所述受试者患有或有风险患有所述肿瘤时，给予所述肿瘤的治疗；

可选地，所述样品的所述核苷酸序列的所述甲基化水平检测是以权利要求 7 所述的检测方法进行检测；

可选地，所述受试者的所述肿瘤的所述检测是以权利要求 8 所述的检测方法进行检测；

可选地，所述治疗选自手术、化疗、放疗、放化疗、免疫疗法、溶瘤病毒疗法及其组合中的一种或多种。

10. 一种肿瘤检测试剂，含有针对与 SEQ ID NO: 4 所示的核苷酸序列具有至少 85% 或至少 90% 或至少 91% 或至少 92% 或至少 93% 或至少 94% 或至少 95% 或至少 96% 或至少 97% 或至少 98% 或至少 99%、或 100% 同一性的核苷酸序列的甲基化水平检测试剂。

11. 一种试剂盒，包括权利要求 9 所述的肿瘤检测试剂。

12. 根据权利要求 6-11 任一所述的方法、肿瘤检测试剂、试剂盒或应用，其中所述的甲基化检测试剂包括针对与 SEQ ID NO: 4 所示的核苷酸序列具有至少 85% 或至少 90% 或至少 91% 或至少 92% 或至少 93% 或至少 94% 或至少 95% 或至少 96% 或至少 97% 或至少 98% 或至少 99%、或 100% 同一性的核苷酸序列的甲基化水平检测的引物和 / 或探针；

可选地，所述引物中的上游引物具有如下所示的核苷酸序列中的任意一项：

I、与 SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:43 或 SEQ ID NO:46 任一所示的核苷酸序列具有至少 85% 或至少 90% 或至少 91% 或至少 92% 或至少 93% 或至少 94% 或至少 95% 或至少 96% 或至少 97% 或至少 98% 或至少 99%、或 100% 同一性的核苷酸序列；及

II、如 I 所示序列的互补序列；

可选地，所述引物中的下游引物具有如下所示的核苷酸序列中的任意一项：

III、与 SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:44 或 SEQ ID NO:47 任一所示的核苷酸序列具有至少 85% 或至少 90% 或至少 91% 或至少 92% 或至少 93% 或至少 94% 或至少 95% 或至少 96% 或至少 97% 或至少 98% 或至少 99%、或 100% 同一性的核苷酸序列；及

IV、如 III 所示序列的互补序列；

可选的，所述引物包括分别与 SEQ ID NO: 31 和 SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 34 和 SEQ ID NO: 35、SEQ ID NO: 37 和 SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 40 和 SEQ ID NO: 41、SEQ ID NO: 43 和 SEQ ID NO: 44 或 SEQ ID NO: 46 和 SEQ ID NO: 47 所示任意一对引物对中的各个引物，具有至少 85% 或至少 90% 或至少 91% 或至少 92% 或至少 93% 或至少 94% 或至少 95% 或至少 96% 或至少 97% 或至少 98% 或至少 99%、或 100% 同一性的，多个核苷酸序列；

可选地，所述引物包括分别与 SEQ ID NO: 34 和 SEQ ID NO: 35、SEQ ID NO: 43 和 SEQ ID NO: 44 或 SEQ ID NO: 46 和 SEQ ID NO: 47 所示任意一对引物对中的各个引物，具有至少 85% 或至少 90% 或至少 91% 或至少 92% 或至少 93% 或至少 94% 或至少 95% 或至少 96% 或至少 97% 或至少 98% 或至少 99%、或 100% 同一性的，多个核苷酸序列；

可选地，所述引物包括分别与 SEQ ID NO: 43 和 SEQ ID NO: 44 所示的引物对中的各个引物，具有至少 85%或至少 90%或至少 91%或至少 92%或至少 93%或至少 94%或至少 95%或至少 96%或至少 97%或至少 98%或至少 99%，或 100%同一性的，多个核苷酸序列；

可选地，所述探针具有如下所示的核苷酸序列中的任意一项：

V、与 SEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 42、SEQ ID NO: 45 或 SEQ ID NO: 48 任一所示的核苷酸序列具有至少 85%或至少 90%或至少 91%或至少 92%或至少 93%或至少 94%或至少 95%或至少 96%或至少 97%或至少 98%或至少 99%，或 100%同一性的核苷酸序列；及

VI、如 V 所示序列的互补序列；

可选地，所述探针包括与 SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 45 或 SEQ ID NO: 48 所示的序列或其互补序列中的任意一条具有至少 85%或至少 90%或至少 91%或至少 92%或至少 93%或至少 94%或至少 95%或至少 96%或至少 97%或至少 98%或至少 99%，或 100%同一性的核苷酸序列；

可选的，所述探针包括与 SEQ ID NO: 45 所示的序列具有至少 85%或至少 90%或至少 91%或至少 92%或至少 93%或至少 94%或至少 95%或至少 96%或至少 97%或至少 98%或至少 99%，或 100%同一性的核苷酸序列。

13. 根据权利要求 3-12 任一所述的应用、方法、肿瘤检测试剂或试剂盒，其检测样品选自组织、体液或排泄物；

可选地，所述组织选自膀胱组织；

可选地，所述体液选自血液、血清、血浆、细胞外液、组织液、淋巴液、脑脊液或房水中的至少一种；

可选地，所述排泄物选自痰液、尿液、唾液或粪便中的至少一种；

可选地，所述排泄物选自尿液。

14. 一种设计引物的方法，包括针对与 SEQ ID NO: 4 所示的核苷酸序列具有至少 85%或至少 90%或至少 91%或至少 92%或至少 93%或至少 94%或至少 95%或至少 96%或至少 97%或至少 98%或至少 99%，或 100%同一性的核苷酸序列，设计引物的步骤。

15. 一种设计引物的系统，包括：

1) 输入构件；

2) 处理构件；以及

3) 输出构件；

可选地，所述输入构件用于读取与 SEQ ID NO: 4 所示的核苷酸序列具有至少 85%或至少 90%或至少 91%或至少 92%或至少 93%或至少 94%或至少 95%或至少 96%或至少 97%或至少 98%或至少 99%，或 100%同一性的核苷酸序列；

可选地，所述处理构件装载基于输入构件读取的信息进行引物设计的程序；

可选地，所述输出构件用于输出处理构件的设计出的引物序列。

16. 一种肿瘤检测系统，包括：

a. 与 SEQ ID NO: 4 所示的核苷酸序列具有至少 85%或至少 90%或至少 91%或至少 92%或至少 93%或至少 94%或至少 95%或至少 96%或至少 97%或至少 98%或至少 99%，或 100%同一性的核苷酸序列的甲基化水平检测构件；以及，

b. 结果判断系统；

可选地，所述的甲基化水平检测构件含有权利要求 10-12 任一所述的检测试剂或试剂盒；

可选地，所述的结果判断构件用于根据检测系统检测的与 SEQ ID NO: 4 所示的核苷酸序列具有至少 85%或至少 90%或至少 91%或至少 92%或至少 93%或至少 94%或至少 95%或至少 96%或至少 97%或至少 98%或至少 99%，或 100%同一性的核苷酸序列的甲基化结果，输出肿瘤的患病风险和 / 或肿瘤类型；

可选地，所述的患病风险是通过比较待测样本与正常样本的甲基化水平，当待测样本与正常样本的甲基化水平具有显著差异或极显著差异时，判断待测样本患病风险高。

17. 如权利要求 3-13 及 16 任一所述的引物、探针、应用、核苷酸序列、肿瘤检测试剂、试剂盒、方法或系统，其中所述肿瘤选自尿路上皮肿瘤；

可选地，所述肿瘤选自膀胱癌、输尿管癌、肾盂癌、尿道癌；

可选地，所述肿瘤选自膀胱癌。