

· 综述 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.22.029

妊娠期糖尿病临床预测标志物研究进展*

曹颖¹, 罗孟军¹ 综述, 龙治任^{2△} 审校

1. 电子科技大学医学院附属妇女儿童医院/成都市妇女儿童中心医院检验科, 四川成都 610073; 2. 四川省成都市第八人民医院/成都医学院附属老年医院党务部, 四川成都 610503

摘要:妊娠期糖尿病(GDM)作为妊娠期高血糖的主要类型,是引起不良妊娠结局和女性产后糖尿病的主要原因。口服葡萄糖耐量试验(OGTT)作为常规方法,目前仍然是诊断 GDM 的主要手段。但 OGTT 一般在孕中期、孕晚期才实施,可能错过 GDM 最佳的干预时机。因此,如何在孕早期及时、准确地筛选出 GDM 高危孕妇并给予适时干预成为预防 GDM 的关键。该文基于已有文献报道,概括总结了孕早期孕妇血清 14 种炎症因子和脂肪因子与 GDM 的关系,探讨这些指标预测 GDM 的能力,同时评估 14 种指标作为危险因素加入 GDM 早期预测模型的可能性,以期认识到孕早期血清中相关指标非正常变化可能带来的后果,为临床医生在孕早期及时、准确筛选出 GDM 高危人群提供支持。

关键词:妊娠期糖尿病; 不良妊娠结局; 口服葡萄糖耐量试验; 生物标志物; 预测

中图分类号:R714.25;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)22-3412-06

Advances in clinical predictive markers for gestational diabetes mellitus*

CAO Ying¹, LUO Mengjun¹, LONG Zhiren^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory, Women and Children's Hospital Affiliated to School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China/Chengdu Women and Children's Central Hospital, Chengdu, Sichuan 610073, China; 2. Department of Party Affairs, the Eighth People's Hospital of Chengdu/Geriatric Hospital Affiliated to Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan 610503, China

Abstract: Gestational diabetes mellitus (GDM) as the main type of hyperglycemia during pregnancy is the main cause of adverse pregnancy outcomes and postpartum diabetes. Oral glucose tolerance test (OGTT) as a routine method is still the main means of diagnosing GDM. However, OGTT is generally performed in the second and third trimesters of pregnancy, which may miss the best opportunity for GDM intervention. Therefore, how to screen pregnant women with high risk of GDM timely and accurately in early pregnancy and give intervention timely becomes the key to prevent GDM. Based on existing literature reports, this paper summarizes the relationship between 14 serum inflammatory factors and adipokines in early pregnancy and GDM, discusses the ability of these indicators to predict GDM, and evaluates the possibility of adding 14 indicators as risk factors to the early prediction model of GDM, and hope that the readers will realize the possible consequences of abnormal changes of related serum indicators in the first trimester of pregnancy, and provide support for clinicians to timely and accurately screen high-risk groups of GDM in the first trimester.

Key words: gestational diabetes mellitus; adverse pregnancy outcome; oral glucose tolerance test; biomarkers; forecast

女性怀孕期间为满足胎儿生长需要,新陈代谢发生重大变化,妊娠期血糖容易升高。据统计,全球约有 16.7% 的妊娠期女性血糖升高,妊娠期糖尿病(GDM)作为其中最常见的类型,占比高达 80.3%^[1]。

GDM 是以妊娠期发生或首次发现葡萄糖代谢异常为特征的疾病,其发生增加了胚胎停育、先兆子痫、难产、早产、新生儿呼吸窘迫综合征、新生儿低血糖等不良妊娠结局发生率^[2],是产后及老年女性罹患糖尿

* 基金项目:四川省成都市第五批市级财政科技项目(2021-YF05-00648-SN);四川省成都市卫生健康委员会医学科研课题(2021177)。

△ 通信作者, E-mail:370673894@qq.com。

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20240930.1108.002.html\(2024-09-30\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20240930.1108.002.html(2024-09-30))

病、代谢综合征、心血管疾病的可能原因^[3]。另外,母体 GDM 的发生还会使后代生长过快、青春期肥胖、糖耐量受损,并发糖尿病、高血压、深静脉血栓、心力衰竭等疾病,与后代孤独症谱系障碍、注意缺陷多动障碍也存在一定关系^[4]。因此,为减少对母儿及后代近远期健康的影响,及时诊断并干预 GDM 成为最有效的办法。国际上先后诞生了 O'SULLIVAN、美国糖尿病数据组、Carpenter-Coustan 和 IADPSG 等多个 GDM 诊断标准^[5]。以上标准均在孕中期、孕晚期以口服葡萄糖耐量试验(OGTT)为诊断前提,可能已错过了对 GDM 女性生活方式干预的最佳时机,加剧了诊疗负担。因此,找到早期、快速、准确的 GDM 高危人群筛选和诊断指标,成为降低 GDM 不良影响、减轻诊疗负担的关键。现将 14 种炎症因子和脂肪因子诊断 GDM 的效果,以及 14 种指标单独或联合使用预测 GDM 的能力综述如下,以期为 GDM 早期预测标志物的选择提供支持。

1 胰岛素抵抗标志物

众所周知,糖尿病的发生与体内胰岛素抵抗的发展存在较大关系。GDM 孕妇比同期健康孕妇存在更大的胰岛素抵抗。空腹胰岛素、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和性激素结合球蛋白(SHBG)作为胰岛素抵抗标志物与 GDM 的关系一直都被关注。

1.1 空腹胰岛素和 HOMA-IR 胰岛素抵抗可能是引起高血糖的原因之一,为应对胰岛素抵抗带来的葡萄糖摄取和利用下降、维持血糖的正常胰岛 β 细胞需分泌更多的胰岛素进行补偿,因此,孕妇在被诊断为 GDM 之前,体内的高血糖环境刺激了胰岛素过度分泌,引起胰岛素水平升高。作为胰岛素抵抗的一项重要标志物,孕早期、孕中期血清空腹胰岛素水平升高可能与孕妇后期发展为 GDM 有较大关系。有研究表明,孕早期空腹胰岛素水平升高者发展为 GDM 的可能性较大^[6]。但因身体代谢及妊娠状态的差异,并不是所有 GDM 孕妇均能在孕早期检测到血清胰岛素水平升高,有部分 GDM 孕妇在孕晚期才表现出高胰岛素血症。因此,孕早期空腹胰岛素水平升高可能只对一部分患者有意义,并不能作为 GDM 的独立预测因子。HOMA-IR 是用于评价个体胰岛素抵抗水平的指标,是根据空腹血糖和空腹胰岛素值计算出来的。因 HOMA-IR 综合了空腹血糖和空腹胰岛素 2 项指标,被认为在预测 GDM 时集合了二者的优势,因此更为全面,是 GDM 良好的预测指标^[7]。有学者也指出,HOMA-IR 在 GDM 孕妇和健康孕妇中的差异可能并不大,与其他参数比较,不足以单独使用作为 GDM 的预测标志物^[8]。

1.2 SHBG SHBG 又称睾酮-雌二醇结合球蛋白,

由肝脏产生,是运输性激素的载体。血浆 SHBG 水平受雄、雌激素共同调控,由二者比例决定。相对于雌激素,SHBG 对雄激素更为敏感,体内雄性激素水平细微升高均会使 SHBG 水平下降,而过量的雄激素会抑制葡萄糖摄取和糖原合成。当血浆 SHBG 水平低于正常值时体内可能出现葡萄糖内稳态紊乱,发生胰岛素抵抗,进而发展为糖尿病^[9]。有研究发现,发生 GDM 孕妇孕早期 SHBG 水平较低,在调整孕周、孕前体质量指数(BMI)和产妇年龄后,GDM 组孕早期 SHBG 水平比对照组低 3.7%,SHBG 最低三分位数组患 GDM 的概率是最高三分位数组的 1.4 倍,事实上,SHBG 对 GDM 的影响可能在妊娠前数年就有所表现^[10]。因此,SHBG 作为孕早期标志物加入 GDM 风险预测模型可能提高预测的准确性。

2 炎症标志物

炎症因子与肥胖有关,而肥胖又是糖尿病发生和发展的原因之一。炎症因子是否能作为 GDM 的预测标志物成为争论的议题。

2.1 C 反应蛋白(CRP)和超敏 CRP(hs-CRP) CRP 和 hs-CRP 作为炎症因子,其水平在女性妊娠过程中可轻度升高,但与正常妊娠女性比较,GDM 孕妇血浆 CRP 和 hs-CRP 水平升高更明显。有研究发现,孕早期血清 CRP 水平升高最多的女性在孕晚期发生 GDM 的风险可能是血清 CRP 水平升高最少女性的 3 倍^[11],但并不是所有研究均支持这一结论。有研究发现,在调整孕早期 BMI 等相关因素后可能会减弱或消除 CRP、hs-CRP 与 GDM 的关系^[12]。因此,CRP 或 hs-CRP 是否能作为 GDM 的独立和特异性生物标志物还需要更多研究进行更全面的评估。

2.2 肿瘤坏死因子- α (TNF- α) TNF- α 是一种活化的单核/巨噬细胞分泌的炎症细胞因子,通过损伤胰岛 β 细胞功能,干扰胰岛素受体磷酸化,破坏胰岛素信号通路,影响胰岛素分泌及人体对胰岛素的灵敏度。女性在怀孕期间血液中循环 TNF- α 水平与胰岛素灵敏度呈负相关,即血清 TNF- α 水平越高机体对胰岛素的灵敏度越低,越不能很好地调控血糖,这一现象在孕晚期尤为突出,在调整混杂因素后依然表现出较强的相关性^[13]。因此,TNF- α 可作为胰岛素灵敏度最高的独立预测因子。但对于 TNF- α 水平与 GDM 的发生是否存在关系,目前尚无相应的证据。因此,TNF- α 在 GDM 中的作用及其对 GDM 的预测价值还需进一步研究。

3 脂肪因子标志物

脂肪因子是指主要由脂肪细胞分泌的蛋白质,近年来脂肪因子与糖尿病的关系越来越受到重视,其是否能作为 GDM 的临床预测标志物也成为了研究的

热点。

3.1 瘦素和脂联素 瘦素是一种由脂肪组织分泌的激素,其血清水平与动物脂肪组织的多少呈正比,可作用于中枢神经系统,通过负反馈调节生物体的行为和新陈代谢。有研究表明,与正常孕妇比较,被诊断为 GDM 的孕妇孕早期血清瘦素水平更高^[14]。但因卵巢和胎盘均能产生瘦素,血清瘦素水平可能受到影响,故瘦素是否能作为 GDM 的相关性指标还需调整混杂因素进行进一步研究。脂联素是一种由脂肪细胞分泌的内源性生物多肽,能增加人体对胰岛素的灵敏度,改善胰岛素抵抗,调节体内葡萄糖和脂肪酸代谢,具有抗炎、抗动脉粥样硬化等特性,与肥胖及 2 型糖尿病的发生和发展有较大关系。妊娠过程中孕妇血清中的脂联素主要来自孕妇本身的脂肪组织,且与胰岛素抵抗呈负相关。有研究表明,孕中期、孕晚期诊断为 GDM 的孕妇因孕早期体内累积的脂肪过多,孕早期血清脂联素水平较正常孕妇低^[15]。因此,血清脂联素作为 GDM 的预测指标具有较好的预测能力,应加入 GDM 临床风险预测模型。

3.2 AFM 蛋白 AFM 蛋白是一种由肝脏、胎盘等外周组织分泌的糖蛋白,是清蛋白家族成员之一,能与血浆中的维生素 E 结合,参与人体氧化应激反应,具有抗氧化、抗凋亡等特性。当人体氧化应激反应增加时,血清 AFM 水平升高,而氧化应激反应的增加又与代谢综合征、2 型糖尿病、胰岛素抵抗、肥胖等疾病的发生和发展密切相关。有研究发现,血脂异常或胰岛素抵抗时 AFM 水平明显升高,AFM 可作为糖、脂类代谢紊乱的早期标志物^[16];而血脂异常或胰岛素抵抗又与 GDM 有千丝万缕的联系。因此,与 AFM 水平正常孕妇比较,孕早期血清 AFM 水平较高孕妇在孕晚期罹患 GDM 的可能性更大。有研究发现,AFM 水平的高低与 GDM 的严重程度有关,与通过饮食调节改善 GDM 情况的孕妇比较,需要胰岛素治疗的孕妇血清 AFM 蛋白水平更高^[17],但这一结论并没有得到所有研究的支持。EROGLU 等^[18]研究指出,与健康孕妇比较,诊断为 GDM 的孕妇孕早期血清 AFM 水平虽然升高,但并不明显。因此,AFM 可能并不适合作为 GDM 的独立预测因子,但可以与其他指标联合使用,提高 GDM 早期预测的准确性。

3.3 内脂素 内脂素又被称为前 B 细胞克隆增强因子,是具有烟酰胺磷酸核糖转移酶活性的蛋白质,由长度为 34.7 kb、位于 7 号染色体长臂(7q22.2)的基因编码,主要由内脏脂肪组织产生。人体内的内脂素以胞内(iNAMPT)和胞外(eNAMPT)两种形式存在。iNAMPT 具有酶促作用,能调节胞内烟酰胺腺嘌呤二核苷酸水平,影响细胞黏附、自由基产生、衰老等过

程;eNAMPT 具有类似细胞因子的作用,主要负责炎症因子和细胞应激反应。内脂素能与胰岛素受体的突变体结合,发挥类似胰岛素的作用。人体外的内脂素刺激脂肪细胞和骨骼细胞对葡萄糖的吸收,抑制肝细胞中葡萄糖的释放,促进甘油三酯的积累和合成,调控胰岛素受体下游信号传导蛋白的磷酸化。一项纵向研究表明,孕期血浆内脂素水平变化与孕周有关,孕晚期血浆内脂素水平最高,其次为孕早期,孕中期水平最低^[19]。而对于人体内的内脂素水平与孕妇罹患 GDM 之间的关系目前尚无统一定论。2019 年发表的一项荟萃分析指出,在既往研究中调整 BMI 后有 3 项研究结果表明内脂素水平升高与 GDM 的发生有关,4 项研究显示,与健康孕妇比较,GDM 患者血清内脂素水平较低,而另外的 11 项研究未发现血清内脂素水平变化与 GDM 的发生存在必然联系^[20]。对于这种不一致,一种可能的原因是内脂素和胰岛素产生或功能发挥的基因发生了突变,影响了体内激素的表达和生物活性。有研究发现,内脂素的两种单核苷酸多态性(rs2302559 和 rs1215113036)会使发生代谢综合征的风险升高^[21]。因此,内脂素在 GDM 发生和发展中的作用还需在大样本中进行进一步研究。

3.4 抵抗素 抵抗素是一种促炎性脂肪因子,主要由脂肪细胞、单核细胞、巨噬细胞、骨髓细胞和胎盘绒毛膜滋养层细胞分泌。有研究表明,人体内高水平的抵抗素可抑制细胞表面葡萄糖转运蛋白-1 表达,影响葡萄糖摄取,增加血糖浓度,降低机体对胰岛素的灵敏度。另外,抵抗素能与 Toll 样受体 4 作用,影响炎症细胞因子的产生和单核内皮细胞黏附,诱导 TNF- α 、白细胞介素(IL)-12 表达,促进巨噬细胞泡沫化^[22]。此外,抵抗素还能加速活性氧的产生,诱导氧化应激反应。因此,抵抗素被认为在胰岛素抵抗中具有重要作用,与炎症反应、肥胖、糖尿病及代谢综合征的发生和发展密切相关。有研究表明,健康孕妇血浆抵抗素水平明显高于同龄未怀孕女性,孕早期及孕中期其水平变化相对稳定,孕晚期升高明显,可能与孕晚期孕妇体质量增加迅速,胰岛素抵抗增加,灵敏度降低有关^[23]。有研究发现,罹患 GDM 的孕妇血清、脐带血、胎盘组织和唾液中抵抗素水平均高于健康孕妇,且差异明显^[24]。但另外的研究却没有发现 GDM 患者与健康孕妇体内抵抗素水平有明显差异^[20],这可能与所选人群和检测方法不同有关。因此,抵抗素水平在何种状况下会对机体造成影响仍需进一步研究。

3.5 脂肪酸结合蛋白 4(FABP4) FABP4 又称为脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白或脂肪细胞蛋白 2,是一种相对分子质量为(14~15) $\times 10^3$ 的脂质转运蛋白,主要富集于脂肪细胞,调节脂质稳态^[25]。血清 FABP4

水平与 TNF- α 和 IL-6 水平均呈正比, FABP4 水平升高可激活炎症通路, 影响胰岛素分泌, 使葡萄糖代谢发生障碍; 抑制 FABP4 表达可降低 TNF- α 和 IL-6 水平, 改善糖代谢和胰岛素抵抗^[26]。有研究证实, 血清 FABP4 水平升高与糖尿病的发生有密切关系, 与孕期血糖正常的女性比较, GDM 女性 FABP4 水平更高^[26-27]。一项巢式病例对照研究结果显示, 孕期 FABP4 水平与孕中期空腹胰岛素和 HOMA-IR 均呈正相关, 调整混杂因素后发现, 孕早期、孕中期 FABP4 水平最高三分位数女性发生 GDM 的风险是最低三分位数女性的 1.053 倍和 1.447 倍^[27]。另外, 孕期体内 FABP4 水平还与 GDM 的严重程度和不良妊娠结局相关, 这与过量的葡萄糖刺激滋养层细胞 FABP4 过表达, 增强脂肪分解, 加剧孕期胰岛素抵抗, 进一步加重 GDM 症状有关^[27]。因此, FABP4 或许能作为有效的生化标志物在孕早期、孕中期预测 GDM 的发生。

3.6 趋化素 趋化素是一种新型脂肪因子, 主要由白色脂肪组织、肝脏和胎盘产生, 由 7 号染色体上 Rarres2 基因编码, 通过自分泌、旁分泌或内分泌形式分泌, 与趋化样因子受体 1、C-C 基序趋化因子样受体 2 和 G 蛋白偶联受体 1 结合, 促进巨噬细胞和树突状细胞募集, 调控葡萄糖和脂质代谢。现已发现人体内趋化素水平与血压、免疫功能、血管生成和炎症发生和发展均密切相关^[28]。妊娠期间女性趋化素分泌增加, 影响孕早期自然杀伤细胞积累和血管重塑, 加速 GDM、先兆子痫、宫内生长受限、胚胎停育等妊娠疾病发生。一项针对多种族纵向队列研究发现, 与非 GDM 对照组比较, GDM 患者孕早期、孕中期血液趋化素水平升高, 差异明显, 且与 HOMA-IR、IL-6 等胰岛素抵抗因子和炎症指标水平均呈正相关, 加入常规 GDM 预测模型后预测能力明显增强^[29], KAMIŃSKI 等^[30]和 WANG 等^[31]的研究也得出了相似的结论。但因为研究对象和方法的差异, 现阶段趋化素和 GDM 的关系在学术界还未达成共识。一项 Meta 分析发现, 11 项相关研究中有 5 项研究结果显示 GDM 女性趋化素水平更高, 1 项研究结果显示 GDM 女性趋化素水平低于健康女性, 而另外 5 项研究未观察到二者之间有明显差异^[20]。因此, 趋化素是否适合作为 GDM 的预测标志物还需要大规模队列研究进一步分析。

3.7 血管生成素样蛋白 8 (ANGPTL8) ANGPTL8 又称为 betatrophin、肝细胞癌相关蛋白-TD26、脂肪蛋白、RIFL 和 C19orf80, 是血管生成素样家族成员之一, 由肝脏和脂肪组织分泌, 影响人体葡萄糖稳态和脂质代谢。女性怀孕时血清 ANGPTL8 水平升高, 分娩后迅速降低, 且脐带血中其水平高于母体血清, 提

示 ANGPTL8 在维持妊娠和胎儿生长、发育方面发挥重要作用^[32]。有研究发现, GDM 患者 ANGPTL3-4-8 轴失调, 沉默 ANGPTL8 可抑制滋养层细胞 JNK 信号, 改善胰岛素抵抗, 与健康对照者比较, GDM 孕妇体内 ANGPTL8 水平增加, 且差异明显^[33]。HUANG 等^[34]回顾性研究发现, GDM 孕妇在孕 12~16 周时血清 ANGPTL8 水平高于孕期糖耐量正常者, 孕早期 ANGPTL8 水平与常规危险因素无关, 与孕晚期 GDM 的发生密切相关。在调整年龄、胎次、病史、常规生化指标等混杂因素后孕早期血清 ANGPTL8 水平在第三、四分位数者孕晚期发生 GDM 的风险是第一分位数的 4.92 和 8.75 倍, 且独立预测能力高于母体 BMI、 γ -谷氨酰转移酶和乙型肝炎病毒表面抗原, 将其纳入常规风险预测模型后可明显提高 GDM 的预测能力。但因研究人群、研究方法的不同, KIRLANGIC 等^[35]得出了相反的结论, 其研究发现, 与非糖尿病健康对照组比较, GDM 组孕早期血清 ANGPTL8 水平降低, 在调整孕产妇年龄和 BMI 后, 差异仍有统计学意义 ($P < 0.05$)。提示孕早期除重视 ANGPTL8 水平升高的孕妇外, 还应该对 ANGPTL8 水平降低的孕妇予以关注。

综上所述, SHBG 在孕早期对 GDM 的预测能力优于空腹胰岛素和 HOMA-IR, 对体内代谢变化更为敏感。炎症因子与 GDM 的关系仍存在较大争议, 需进一步研究验证。脂肪因子的早期变化可能与 GDM 的发生密切相关, 但容易受混杂因素的影响, 在使用过程中应考虑调整混杂因素。除文中详细介绍的标志物外, 铁蛋白、同型半胱氨酸、视黄醇结合蛋白 4、adropin 蛋白、zonulin 蛋白、分泌卷曲相关蛋白和胰岛淀粉样蛋白等临床指标均可能与 GDM 的发生有关。但在临床实践中, 由于 GDM 发病机制尚不明确, 影响因素众多, 不同研究中研究人群的异质性、研究方法的不同及诊断标准的差异使 GDM 预测标志物和预测模型的标准化应用和普及存在一定难度, 现阶段仍然没有明确、稳定、统一的早期预测标志物用于临床, GDM 的诊断仍以孕中期、孕晚期 OGTT 结果为主。

近年来, 随着基因组学、蛋白组学和代谢组学等新技术的发展和运用, 与补体级联反应和凝血级联反应相关的多种孕期差异表达蛋白、编码胎球蛋白 A 基因 AHSG 多态性、胎盘中非编码 RNA、微小 RNA、长链非编码 RNA、环状 RNA 表达的差异, 以及游离 DNA 启动子谱的不同, 胎盘发育基因的甲基化, 外泌体水平和组成的变化等成为妊娠相关疾病和不良妊娠结局的研究热点, 同时也发现与 GDM 的发生可能存在一定联系。随着未来研究的深入及机器学习、人工智能与医学研究的跨学科联动, 探索和建立新型的、

复杂的、全面的 GDM 早期预测标志物和模型将变得更加容易,而新型标志物和预测模型的出现必将有助于 GDM 发病机制的研究,也将为 GDM 的早期诊断、干预和治疗提供新的思路 and 方向。

参考文献

- [1] WANG H, LI N H, CHIVESE T, et al. IDF diabetes atlas: estimation of global and regional gestational diabetes mellitus prevalence for 2021 by international association of diabetes in pregnancy study group's criteria[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183:109050.
- [2] PASCHOU S A, BLETSA E, PAPAZISI M, et al. Screening and management of major endocrinopathies during pregnancy: an update[J]. *Endocrine*, 2023, 80(1):10-19.
- [3] NGUYEN B, TSELOVALNIKOVA T, DREES B M. Gestational diabetes mellitus and metabolic syndrome: a review of the associations and recommendations[J]. *Endocr Pract*, 2024, 30(1):78-82.
- [4] ORMAZABAL V, NAIR S, CARRIÓN F, et al. The link between gestational diabetes and cardiovascular diseases: potential role of extracellular vesicles[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1):174.
- [5] MOON J H, JANG H C. Gestational diabetes mellitus: diagnostic approaches and maternal-offspring complications[J]. *Diabetes Metab J*, 2022, 46(1):3-14.
- [6] BITÓ T, FÖLDESI I, NYÁRI T, et al. Prediction of gestational diabetes mellitus in a high-risk group by insulin measurement in early pregnancy[J]. *Diabet Med*, 2005, 22(10):1434-1439.
- [7] RODRIGO N, GLASTRAS S J. The emerging role of biomarkers in the diagnosis of gestational diabetes mellitus[J]. *J Clin Med*, 2018, 7(6):120.
- [8] BONAKDARAN S, KHORASANI Z M, JAFARZADEH F. Increased serum level of FGF21 in gestational diabetes Mellitus[J]. *Acta Endocrinol(Buchar)*, 2017, 13(3):278-281.
- [9] GUAN G X, PU Y F, TANG X F, et al. Investigating the causal impact of polycystic ovary syndrome on gestational diabetes mellitus: a two-sample Mendelian randomization study[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15:1337562.
- [10] MUSTANIEMI S, MORIN P L, KEIKKALA E, et al. Associations of low sex hormone-binding globulin and androgen excess in early pregnancy with fasting and postprandial hyperglycaemia, gestational diabetes, and its severity[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2023, 39(2):e3599.
- [11] ALAMOLHODA S H, YAZDKHASTI M, NAMDARI M, et al. Association between C-reactive protein and gestational diabetes: a prospective study[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2020, 40(3):349-353.
- [12] MCCORMACK C, LEEMAQZ S, FURNESS D, et al. Do raised two-hour pre-pregnancy insulin levels confer the same risks of developing GDM, as raised fasting levels, in recurrent miscarriage patients? [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2020, 40(6):803-807.
- [13] XU P, DONG S, WU L L, et al. Maternal and placental DNA methylation changes associated with the pathogenesis of gestational diabetes mellitus[J]. *Nutrients*, 2022, 15(1):70.
- [14] GUADIX P, CORRALES I, VILARIÑO-GARCÍA T, et al. Expression of nutrient transporters in placentas affected by gestational diabetes: role of leptin[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14:1172831.
- [15] RAVNSBORG T, ANDERSEN L L T, TRABJERG N D, et al. First-trimester multimarker prediction of gestational diabetes mellitus using targeted mass spectrometry[J]. *Diabetologia*, 2016, 59(5):970-979.
- [16] CAI Z X, YANG Y, ZHANG J J. Hepatokine levels during the first or early second trimester of pregnancy and the subsequent risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. *Biomarkers*, 2021, 26(6):517-531.
- [17] KÖNINGER A, MATHAN A, MACH P, et al. Is afamin a novel biomarker for gestational diabetes mellitus? A pilot study[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2018, 16(1):30.
- [18] EROGLU H, ÖRGÜL G, TONYALI N V, et al. The role of afamin and other trace elements in the prediction of GDM: a tertiary center experience[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2021, 199(12):4418-4422.
- [19] NUNES P R, CAVALLI R C, BELO V A, et al. Longitudinal study of plasma visfatin/nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT) levels in healthy pregnant women[J]. *Reprod Sci*, 2023, 30(10):2893-2895.
- [20] BELLOS I, FITROU G, PERGIALIOTIS V, et al. Serum levels of adipokines in gestational diabetes: a systematic review[J]. *J Endocrinol Invest*, 2019, 42(6):621-631.
- [21] MASOOD S H, KHAN T A, BALOCH A A, et al. Association of visfatin gene polymorphism with obesity related metabolic disorders among Pakistani population: a case control study[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):23002.
- [22] ŠIMJÁK P, CINKAJZLOVÁ A, ANDERLOVÁ K, et al. The role of obesity and adipose tissue dysfunction in gestational diabetes mellitus[J]. *J Endocrinol*, 2018, 238(2):R63-R77.
- [23] MALLARDO M, FERRARO S, DANIELE A, et al. GDM-complicated pregnancies: focus on adipokines[J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(12):8171-8180.
- [24] GÜRLEK B, ÇOLAK S. Saliva resistin as a screening marker of gestational diabetes mellitus[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2021, 37(4):324-327. (下转第 3421 页)

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.22.030

循环肿瘤 DNA 检测在乳腺癌早期诊治中的应用进展

张彩虹 综述, 张永梅 审校

内蒙古医科大学附属医院检验科, 内蒙古呼和浩特 010010

摘要:乳腺癌作为全球女性第二大癌症致死原因,其高发病率与致死率给全球女性的健康带来了极大威胁。循环肿瘤 DNA(ctDNA)是肿瘤细胞所释放的 DNA 片段,可以反映肿瘤负荷及肿瘤基因组的突变情况。ctDNA 是肿瘤复发的灵敏且特异的生物标志物。ctDNA 检测作为一种新兴的液体活检技术,在检测分子残留病灶和治疗反应监测方面具有实用性,可帮助临床医生优化治疗和监测策略。ctDNA 检测在临床应用中面临一些挑战,包括检测灵敏度的限制、ctDNA 水平的波动及其他因素的干扰。该文综述了近年来 ctDNA 检测技术在乳腺癌早期筛查、肿瘤反应监测、微小残留病灶检测及治疗耐药性评估方面的最新发展动态,并剖析其在临床实践中面临的挑战与未来潜力。

关键词:乳腺癌; 循环肿瘤 DNA; 液体活检; 早期诊断; 治疗

中图分类号:R737.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)22-3417-05

Research progress of circulating tumor DNA detection in the early diagnosis and treatment of breast cancer

ZHANG Caihong, ZHANG Yongmei

Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010010, China

Abstract: Breast cancer is the second leading cause of cancer death in women worldwide, and its high morbidity and mortality pose a great threat to women's health around the world. Circulating tumor DNA (ctDNA) is DNA fragment released by tumor cells, which can reflect the tumor burden and the mutation of the tumor genome. ctDNA is a sensitive and specific biomarker for tumor recurrence. As an emerging liquid biopsy technology, ctDNA detection has practicability in detecting molecular residual lesions and monitoring treatment response, which can help clinicians optimize treatment and monitoring strategies. The clinical application of ctDNA detection still faces some challenges, including the limitation of detection sensitivity, the fluctuation of ctDNA level, and the interference of other factors. This article reviews the recent development of ctDNA detection technology in early breast cancer screening, tumor response monitoring, minimal residual disease detection and treatment resistance evaluation, and analyzes its challenges and future potential in clinical practice.

Key words: breast cancer; circulating tumor DNA; liquid biopsy; early diagnosis; treatment

乳腺癌是全球最常见的恶性肿瘤之一,也是导致女性癌症相关死亡的第 2 大原因^[1]。在过去的几十年里,尽管乳腺癌诊疗技术取得了明显进展,然而其高发病率和病死率的现状依旧不容乐观,特别是晚期和转移性患者生存率明显下降^[2-4]。乳腺癌是一种异质性疾病,主要分为 3 种临床亚型,即激素受体阳性(HR+)、人表皮生长因子受体 2(HER2)扩增型和三阴性乳腺癌(TNBC),其中 TNBC 患者预后较差^[5]。目前,用于早期乳腺癌的检测技术已有二十多年无重大改进,并且有些方法可能对患者健康造成危害。乳腺癌晚期患者的低生存率、TNBC 的不良预后及传统检测方法的局限促使研究人员不断探索新型检测手段,寻求更精准、安全的诊断方式。游离细胞 DNA

(cfDNA)是指从全身细胞释放到血液中的 DNA 小片段^[6]。在癌症患者中,cfDNA 的一部分来自肿瘤细胞,称为循环肿瘤 DNA(ctDNA)。在晚期乳腺癌中,由于癌细胞数量更多、分裂速度更快,ctDNA 水平通常更高,这些片段来自全身各处,包括原发部位和转移部位,因此,可以全面捕捉肿瘤基因组的突变情况,即使在转移灶之间存在异质性的情况下也是如此^[7]。此外,ctDNA 的半衰期非常短,不到 120 min,因此,其存在可以实时反映肿瘤 DNA 水平^[8]。ctDNA 作为液体活检中的关键生物标志物,以其检测的无创性、实时性及全面反映肿瘤基因组特性的能力为乳腺癌的早期诊断、预后评估、治疗监测提供了前所未有的机遇。现将 ctDNA 检测技术的最新进展综述如下,并探讨其作为提升乳腺癌患者预后临床工具的潜力和价值。