

• 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。

1 ctDNA

ctDNA 是肿瘤细胞在凋亡和坏死过程中释放的 DNA 片段^[9],是血浆中 cfDNA 的一部分。在精准医学领域,ctDNA 已被证实是一种基于患者遗传和表现遗传特征的高效诊断方法^[10]。尽管细胞释放 cfDNA 的机制尚未完全明确,但电泳实验结果显示,大多数片段的长度为 180~200 个碱基对,通常与核小体相关,表明凋亡细胞可能是 cfDNA 的主要来源^[11]。

2 ctDNA 的检测方法

实时荧光定量聚合酶链反应(PCR)和 Sanger 测序曾经是非常有用的技术,但由于灵敏度低已被其他方法取代。目前评估 ctDNA 的主要技术包括液滴数字 PCR(ddPCR)、小珠乳化扩增磁性(BEAMing)技术、标记扩增子深度测序(TAM-Seq)、癌症个性化分析深度测序(CAPP-Seq)、扩增子测序(AmpliSeq)、全外显子组测序(WES)和全基因组测序(WGS)^[12-13]。ddPCR 的过程包括 BEAMing 技术的第 1 个乳化步骤,形成数千个液滴,使 DNA 片段个体化;第 2 步是在每个液滴内对单个 ctDNA 分子进行 PCR,通过使用标记有不同荧光团的特异引物检测突变和未突变拷贝^[14]。ddPCR 在转化癌症研究中具有重要作用,因其在检测基因组 DNA 和 RNA 表达方面具有高灵敏度和准确度,可用于检测 HER2 扩增水平^[15]。在乳腺癌中,ddPCR 检测结果与荧光原位杂交技术和免疫组织化学定义的 HER2 状态高度一致,其灵敏度达 90.9%,特异度为 100.0%^[16]。BEAVER 等^[17]进行的一项前瞻性研究采用 ddPCR 分析了来自 30 个乳腺癌肿瘤和手术前后配对血浆标本的 DNA,以检测 PIK3CA 突变,在肿瘤中检测到的 15 个 PIK3CA 突变中有 14 个在术前的 ctDNA 中也检测到,而在术后的半数患者中也检测到了相应的突变。以上研究表明通过 ddPCR 检测 ctDNA 可以提供有关微小残留病灶(MRD)的精确信息。

BEAMing 技术结合了 PCR 和流式细胞术,是一种灵敏度较高的方法,能提供突变的分子信息,检测频率可达 1/10 000^[12,18]。BEAMing 技术的第一步是对目标区域进行特异性预扩增,然后在涂有特异性引物的磁性微粒上进行 ddPCR,扩增子与脂滴中的特异性引物结合并再次在液滴中扩增,之后液滴破碎,所有附有扩增区域的磁性颗粒与标记有不同荧光团的探针杂交,以区分突变和非突变序列,采用流式细胞仪进行鉴别。与 ddPCR 相似,BEAMing 技术具有高灵敏度,能在 10 000 个正常分子中检测到 1 个突变 DNA 分子,但只能筛查已知的突变和特定的甲基化位点。由于工作流程复杂,BEAMing 技术在常规临床实践中的应用较为困难^[19]。

其他有针对性的 DNA 测序技术包括 TAM-Seq、

CAPP-Seq 和 AmpliSeq,这些技术适用于分析原发肿瘤或活检标本中的有限突变^[19-20]。如基于 AmpliSeq 技术的 Oncomine Breast cfDNA 检测在临床实践中可用于检测乳腺癌患者标本中的基因突变。新技术也在不断开发中,如靶向数字测序,其通过同步深度测序检测患者体内特异性体细胞突变,可提高 ctDNA 分析的精度和定量精度^[21]。

WGS 和 WES 技术能够检测全基因组重排、体细胞染色体畸变和拷贝数变异^[22],为全面分析 ctDNA 提供了新手段,随着这些技术变得更快、更灵敏且更具成本效益,其临床应用也变得更加可行。WGS 和 WES 技术具备更高的测序深度,使其在临床环境中检测 ctDNA 成为一种非常有前景的方法^[23]。

目前,ctDNA 的检测技术已发展到 ddPCR、BEAMing 等高精度方法,为癌症的早期诊断、治疗监测和预后评估提供了有力支持,但实际应用到临床实践中仍存在一定的局限性。WGS 和 WES 技术能够检测全基因组重排和体细胞染色体畸变,同时多组学联合分析及新技术的开发将进一步拓展 ctDNA 检测的应用范围,且随着技术的进步,临床应用变得更加可行。

3 ctDNA 在乳腺癌中的临床应用

3.1 乳腺癌的早期筛查及诊断 在癌症患者中,ctDNA 在 cfDNA 中的比例可变,但通常很低(0.01%~1.00%),一般<1 ng/ μ L,并且受肿瘤分期、位置或血管化程度等影响^[20]。在乳腺癌中,ctDNA 检测与分子亚型明显相关,其中基底样和 Luminal-A 亚型的 ctDNA 检出率分别为最高(86.0%)和最低(0.0%)^[24]。有研究表明,ctDNA 水平升高与较差的预后相关^[25]。与早期非转移性乳腺癌比较,大多数转移性乳腺癌患者可检测到 ctDNA。有研究表明,IV/M1 期患者中 85.71% 的血液标本携带肿瘤衍生突变,而在 I~III/M0 期患者中这一比例为 57.81%^[26]。在另一项研究中,CATARINO 等^[27]研究发现,与对照组比较,乳腺癌组 ctDNA 水平明显升高,两组 ctDNA 水平分别为 105.20、77.06 ng/mL,差异有统计学意义($P<0.001$),且乳腺癌组手术前后 ctDNA 水平也存在明显差异,分别为 105.20、59.00 ng/mL,差异有统计学意义($P=0.001$)。表明 ctDNA 在癌症患者血浆游离 DNA 中所占比例虽低,但能有效反映肿瘤遗传和表现遗传特征,与肿瘤负荷、疾病进展及预后密切相关。

有研究表明,局部乳腺癌患者 5 年相对生存率高达 99%,然而,发生远处转移患者 5 年相对生存率仅为 27%^[1],因此,乳腺癌早期检测对改善患者预后非常重要。最新的 ctDNA 技术进展提高了检测的灵敏度和特异度,使其能够在早期疾病(包括早期乳腺癌)

中进行检测^[28],如早期乳腺癌患者 cfDNA 水平相对较高,术后会下降,而 ctDNA 水平则与肿瘤大小及结节受累程度相关^[29]。

尽管 80%~85% 的乳腺癌患者被诊断为早期乳腺癌,但其中约 30% 在随访期间会发生转移并复发。复发的主要风险因素包括肿瘤等级、分期、淋巴结状况及免疫学特征,这些因素也被用于制订最佳的治疗方案^[30]。虽然乳腺癌诊断的金标准仍然是病理组织活检,但乳腺癌是一种异质性疾病,疾病过程的分子变化可能会影响治疗反应,因此,个性化治疗十分重要。液体活检是提高肿瘤治疗精确性的潜在方法,因其可以检测到驱动肿瘤的变异。然而,在早期乳腺癌中,低水平 ctDNA 对于监测疾病变化可能具有挑战性。有文献报道了一种解决方法,结合 ctDNA 和蛋白质生物标志物的血液测试,其在 II 期疾病检测中具有 73.0% 的灵敏度,在 III 期疾病检测中具有 79.0% 的灵敏度,在 I 期疾病检测中灵敏度不到 43.0%,但其特异度超过 99.0%^[31]。然而,在将这种测试纳入常规临床实践前需要在更大规模的前瞻性研究中进行验证。此外,一些基于检测 cfDNA 驱动突变的方法可能会受到与潜在不确定的克隆性造血功能相关突变的干扰,而这些突变存在于非癌症患者的血浆标本中^[32]。目前,这个问题可以通过检测肿瘤类型特异性基因组改变来解决。一项针对乳腺癌患者的研究表明,无论亚型如何,术前检测到 1q21.3 扩增的 ctDNA 均与复发有关^[33]。

3.2 检测根治性治疗后分子残留疾病 尽管液体活检通常用于 ctDNA 水平较高的晚期癌症患者,但随着新型 ctDNA 检测灵敏度提高,可以检测到非常低水平的 ctDNA(突变等位基因分数 $<0.01\%$),这种现象被称为 MRD。在早期乳腺癌中,ctDNA 清除率与新辅助治疗后更高的完全病理缓解率及根治性治疗后较低的复发率相关^[14]。

MRD 检测具有很高的特异度,但灵敏度仍有待进一步提高。虽然检测到 MRD 阳性可有效预测复发,但检测到 MRD 阴性并不能可靠地表明患者不会复发。有研究表明,MRD 检测对乳腺癌复发具有较好的预测作用,临床复发的中位时间为 7.9~18.9 个月^[34],其检测方法的灵敏度为 19.0%~93.0%,当肿瘤特异度变异数量及连续时间点数量增加时,灵敏度也会增加,特异度均很高(96.0%~100.0%)。同样,复发的风险比也很高(5.1%~35.8%),在连续采样的情况下复发危险比也会增加,这也支持了这样的假设:可检测到的 ctDNA 半衰期很短,因此,在肿瘤治愈后不应持续存在,这是持续或复发性疾病的证据,并且预测肿瘤复发的价值较高^[8]。

3.3 评估早期疾病进展和治疗耐药性 乳腺癌治疗

后 10 年内复发率为 36.8%^[35]。准确识别癌症复发的患者可以通过早期治疗和预防提高其生存率。通常情况下,晚期乳腺癌患者的治疗方法只有在出现放射学证据或当前治疗方案的不良反应无法忍受时才会进行调整。ctDNA 检测的便捷性使其能够连续评估肿瘤的分子进展。已有证据表明,ctDNA 的增加比临床或放射学进展早得多^[36]。连续监测转移性乳腺癌患者血浆 ctDNA 水平可让临床医生迅速评估当前的治疗反应并进行调整。针对转移性乳腺癌的研究表明,肿瘤特异性 ctDNA 水平与治疗后的诊断影像学变化直接相关,并且在持续治疗期间 ctDNA 突变的持续存在与不良预后存在联系^[37]。

尽管目前已有对早、晚期乳腺癌有效的治疗方法,但大多数转移性乳腺癌患者往往会产生耐药性。耐药性的发生机制多种多样,包括微环境和代谢因素介导的机制,但基因突变是乳腺癌治疗耐药的一个已知机制^[38]。如内分泌治疗的耐药性可通过多种途径发展,其中包括编码 ER α 的 ESR1 基因发生突变。2013 年,ROBINSON 等^[39]研究证实,ESR1 突变是 HR+ 转移性乳腺癌患者对内分泌治疗产生耐药性的主要机制,30%~40% 的患者可能会发生 ESR1 突变,特别是在使用芳香化酶抑制剂治疗后。ctDNA 可以在大多数全身血浆标本中获得,其中可能包含亚克隆突变,使其成为揭示转移性环境中体细胞突变的理想工具,这种方法可以实时监测进展和耐药性,为临床医生调整治疗方案提供指导,并且可能改善患者的预后。

然而,使用 ctDNA 监测病情进展也面临挑战。ctDNA 水平可能会在癌症进展期间升高,并随着最佳药物治疗而下降,但其他因素也可能影响 ctDNA 水平,包括感染、炎症反应、采集时间,以及标本处理和加工等^[40]。有针对性的 NGS 图谱也依赖于可检测到的变异,如果癌症没有释放足够的 ctDNA 或没有商业 NGS 图谱所针对的变异,研究结果可能会受到限制。对于休眠期较长的疾病(即 ctDNA 释放水平较低/没有释放的癌症)和保护部位(如中枢神经系统)可检测性也存在类似的局限性。

4 小 结

ctDNA 是肿瘤细胞在凋亡和坏死过程中释放到血浆中的 DNA 片段,已成为精准医疗中高效的诊断工具。乳腺癌患者 ctDNA 水平升高与较差预后相关,晚期患者 ctDNA 检测率较高,而早期乳腺癌患者 ctDNA 水平较低。现代 ctDNA 检测技术提供了比传统方法更高的灵敏度和特异度,能有效反映肿瘤遗传和表观遗传特征,在乳腺癌的早期筛查及诊断、MRD 检测、疾病进展、疗效及耐药性评估方面表现出色。尽管这些技术在临床应用中仍然面临挑战,如技术复

杂性和低 ctDNA 水平检测难度,但其在癌症早期筛查、治疗监测及预后评估中显示出了巨大潜力。未来随着技术进步和多组学联合分析的进一步发展,ctDNA 检测将为癌症管理提供更精确的工具。

参考文献

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, WAGLE N S, et al. Cancer statistics, 2023[J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(1): 17-48.

[2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[3] ALEMZADEH E, ALLAHQOLI L, DEHGHAN H, et al. Circulating tumor cells and circulating tumor DNA in breast cancer diagnosis and monitoring[J]. Oncol Res, 2023, 31(5): 667-675.

[4] ALLAHQOLI L, MAZIDIMORADI A, MOMENIMOVAHED Z, et al. The global incidence, mortality, and burden of breast cancer in 2019: correlation with smoking, drinking, and drug use[J]. Front Oncol, 2022, 12: 921015.

[5] WAKS A G, WINER E P. Breast Cancer Treatment: A Review[J]. Jama, 2019, 321(3): 288-300.

[6] OLIVEIRA K C S, RAMOS I B, SILVA J M C, et al. Current perspectives on circulating tumor DNA, precision medicine, and personalized clinical management of cancer [J]. Mol Cancer Res, 2020, 18(4): 517-528.

[7] PESSOA L S, HERINGER M, FERRER V P. ctDNA as a cancer biomarker: a broad overview[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2020, 155: 103109.

[8] DIEHL F, SCHMIDT K, CHOTI M A, et al. Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics[J]. Nat Med, 2008, 14(9): 985-990.

[9] SCHWARZENBACH H, HOON D S, PANTEL K. Cell-free nucleic acids as biomarkers in cancer patients[J]. Nat Rev Cancer, 2011, 11(6): 426-437.

[10] SHI J, ZHANG R, LI J, et al. Size profile of cell-free DNA: a beacon guiding the practice and innovation of clinical testing [J]. Theranostics, 2020, 10(11): 4737-4748.

[11] MOULIERE F, ROBERT B, ARNAU P E, et al. High fragmentation characterizes tumour-derived circulating DNA[J]. PloS One, 2011, 6(9): e23418.

[12] NIKANJAM M, KATO S, KURZROCK R. Liquid biopsy: current technology and clinical applications[J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1): 131.

[13] LI H, JING C, WU J, et al. Circulating tumor DNA detection: a potential tool for colorectal cancer management [J]. Oncol lett, 2019, 17(2): 1409-1416.

[14] SANT M, BERNAT-PEGUERA A, FELIP E, et al. Role of ctDNA in breast cancer[J]. Cancers, 2022, 14(2): 310.

[15] MA Z Y, CHAN C S Y, LAU K S, et al. Application of droplet digital polymerase chain reaction of plasma methylated septin 9 on detection and early monitoring of colorectal cancer[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 23446.

[16] ZHU Y, LU D, LIRA M E, et al. Droplet digital polymerase chain reaction detection of HER2 amplification in formalin fixed paraffin embedded breast and gastric carcinoma samples[J]. Exp Mol Pathol, 2016, 100(2): 287-293.

[17] BEAVER J A, JELOVAC D, BALUKKRISHNA S, et al. Detection of cancer DNA in plasma of patients with early-stage breast cancer [J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(10): 2643-2650.

[18] CHEN X, WANG L, LOU J. Nanotechnology strategies for the analysis of circulating tumor DNA: a review[J]. Med Sci Monit, 2020, 26: e921040.

[19] HEITZER E, HAQUE I S, ROBERTS C E S, et al. Current and future perspectives of liquid biopsies in genomics-driven oncology [J]. Nat Rev Genet, 2019, 20(2): 71-88.

[20] PANTEL K, ALIX-PANABIERES C. Liquid biopsy and minimal residual disease - latest advances and implications for cure[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2019, 16(7): 409-424.

[21] MCDONALD B R, CONTENTE-CUOMO T, SAMMUT S J, et al. Personalized circulating tumor DNA analysis to detect residual disease after neoadjuvant therapy in breast cancer[J]. Sci Transl Med, 2019, 11(504): eaax7392.

[22] BUONO G, GERRATANA L, BULFONI M, et al. Circulating tumorDNA analysis in breast cancer: is it ready for prime-time? [J]. Cancer Treat Rev, 2019, 73: 73-83.

[23] SUN Y, LIU F, FAN C, et al. Characterizing sensitivity and coverage of clinical WGS as a diagnostic test for genetic disorders [J]. BMC Med Genomics, 2021, 14(1): 102.

[24] ROTHÉ F, SILVA M J, VENET D, et al. Circulating tumor DNA in HER2-amplified breast cancer: a translational research substudy of the neoALTTO phase III trial [J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(12): 3581-3588.

[25] PIERGA J Y, HAJAGE D, BACHELOT T, et al. High independent prognostic and predictive value of circulating tumor cells compared with serum tumor markers in a large prospective trial in first-line chemotherapy for metastatic breast cancer patients[J]. Ann Oncol, 2012, 23(3): 618-624.

[26] ZHOU Y, XU Y, GONG Y, et al. Clinical factors associated with circulating tumor DNA (ctDNA) in primary breast cancer[J]. Mol Oncol, 2019, 13(5): 1033-1046.

[27] CATARINO R, FERREIRA M M, RODRIGUES H, et al. Quantification of free circulating tumor DNA as a diagnostic marker for breast cancer [J]. DNA Cell Biol, 2008, 27(8): 415-421.

[28] CROESSMANN S, PARK B H. Circulating tumor DNA

in early-stage breast cancer; new directions and potential clinical applications[J]. Clin Adv Hematol Oncol, 2021, 19(3):155-161.

[29] AGASSI R, CZEIGER D, SHAKED G, et al. Measurement of circulating cell-free DNA levels by a simple fluorescent test in patients with breast cancer[J]. Am J Clin Pathol, 2015, 143(1):18-24.

[30] CARDOSO F, KYRIAKIDES S, OHNO S, et al. Early breast cancer; ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2019, 30(8):1194-1220.

[31] COHEN J D, LI L, WANG Y, et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test[J]. Science, 2018, 359(6378):926-930.

[32] PHALLEN J, SAUSEN M, ADLEFF V, et al. Direct detection of early-stage cancers using circulating tumor DNA[J]. Sci Transl Med, 2017, 9(403):eaa2415.

[33] GOH J Y, FENG M, WANG W, et al. Chromosome 1q21. 3 amplification is a trackable biomarker and actionable target for breast cancer recurrence [J]. Nat Med, 2017, 23(11):1319-1330.

[34] GARCIA-MURILLAS I, CHOPRA N, COMINO-MÉNDEZ I, et al. Assessment of molecular relapse detection in early-stage breast cancer[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(10):1473-1478.

[35] CHENG L, SWARTZ M D, ZHAO H, et al. Hazard of recurrence among women after primary breast cancer treatment-a 10-year follow-up using data from SEER-medicare[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2012, 21(5):800-809.

[36] VELIMIROVIC M, JURIC D, NIEMIERKO A, et al. Rising circulating tumor DNA as a molecular biomarker of early disease progression in metastatic breast cancer [J]. JCO Precis Oncol, 2020, 4:1246-1262.

[37] PRAT A, BRASÓ-MARISTANY F, MARTÍNEZ-SÁEZ O, et al. Circulating tumor DNA reveals complex biological features with clinical relevance in metastatic breast cancer[J]. Nat Commun, 2023, 14(1):1157.

[38] HOUSMAN G, BYLER S, HEERBOTH S, et al. Drug resistance in cancer; an overview[J]. Cancers, 2014, 6(3):1769-1792.

[39] ROBINSON D R, WU Y M, VATS P, et al. Activating ESR1 mutations in hormone-resistant metastatic breast cancer[J]. Nat Genet, 2013, 45(12):1446-1451.

[40] DANG D K, PARK B H. Circulating tumor DNA: current challenges for clinical utility[J]. J Clin Invest, 2022, 132(12):e154941.

(收稿日期:2024-02-12 修回日期:2024-07-28)

(上接第 3416 页)

[25] SHI Y, WANG C C, WU L Q, et al. Pathophysiological insight into fatty Acid-Binding protein-4; multifaced roles in reproduction, pregnancy, and offspring health[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(16):12655.

[26] DUAN B D, LI Y, DONG K, et al. Regulative effect of maternal serum fatty acid-binding protein 4 on insulin resistance and the development of gestational diabetes mellitus [J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2020, 163:102213.

[27] JIN C Y, LIN L Z, HAN N, et al. Risk of gestational diabetes mellitus in relation to plasma concentrations of fatty acid-binding protein 4; a nested case-control study in China[J]. J Diabetes Res, 2021, 2021:6681432.

[28] PAHLAVANI H A, LAHER I, WEISS K, et al. Physical exercise for a healthy pregnancy; the role of placentokines and exerkines[J]. J Physiol Sci, 2023, 73(1):30.

[29] FRANCIS E C, LI M Y, HINKLE S N, et al. Adipokines in early and mid-pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes; a longitudinal study in a multiracial cohort [J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2020, 8(1):e001333.

[30] KAMINSKI M, MIERZYŃSKI R, PONIEDZIAŁEK-CZAJKOWSKA E, et al. Comparative evaluation of adipokine metrics for the diagnosis of gestational diabetes mellitus[J]. Int J Mol Sci, 2023, 25(1):175.

[31] WANG D S, WANG H Y, LI M, et al. Chemerin levels and its genetic variants are associated with Gestational diabetes mellitus; a hospital-based study in a Chinese cohort [J]. Gene, 2022, 807:145888.

[32] BAI Y, DU Q, ZHANG L, et al. Silencing of ANGPTL8 alleviates insulin resistance in trophoblast cells[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12:635321.

[33] WU X Z, XIAO B R. TDAG51 attenuates impaired lipid metabolism and insulin resistance in gestational diabetes mellitus through SREBP-1/ANGPTL8 pathway[J]. Balkan Med J, 2023, 40(3):175-181.

[34] HUANG Y, CHEN X, CHEN X H, et al. Angiopoietin-like protein 8 in early pregnancy improves the prediction of gestational diabetes[J]. Diabetologia, 2018, 61(3):574-580.

[35] KIRLANGIC M M, ERASLAN SAHIN M, SAHIN E, et al. First-trimester maternal serum betatrophin levels are decreased in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus[J]. Placenta, 2022, 124:1-4.

(收稿日期:2024-03-02 修回日期:2024-08-06)