

妊娠期常规凝血指标参考区间的建立与意义*

曾珍¹ 单斌² 王卓¹ 胡莹¹

(1. 昆明医科大学第二附属医院检验科, 云南 昆明 650101; 2. 昆明医科大学第一附属医院检验科, 云南 昆明 650001)

【摘要】 **目的** 研究健康孕妇不同孕期的凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、凝血酶时间(TT)、D-二聚体(DD)、抗凝血酶(AT)、纤维蛋白(原)降解产物(FDP)水平变化,探讨年龄因素对妊娠妇女凝血指标水平的影响,建立孕妇不同孕期 PT、APTT、FIB、TT、DD、AT、FDP 的参考区间。**方法** 选取健康孕妇 406 例和健康非孕对照组 110 例为研究对象,将孕妇分为孕早期组 152 例、孕中期组 124 例和孕晚期组 130 例,分别检测每组相关凝血指标并分析其水平变化。分析年龄对每组孕妇凝血功能的影响。采用非参数法建立孕妇不同孕期的 PT、APTT、FIB、TT、DD、AT、FDP 的参考区间并进行验证。**结果** 在年龄 < 30 岁及年龄 ≥ 30 岁两亚组中,孕早期、孕中期、孕晚期的凝血指标水平比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。PT 水平在孕早、中、晚期间差异不显著($P > 0.05$),参考区间为 10.20~11.90 s。APTT 水平在孕早、中期间差异不显著($P > 0.05$),参考区间为 23.3~29.6 s,晚期参考区间为 22.8~29.4 s。FIB、TT、DD、AT、FDP 的水平在孕早、中、晚期间差异显著($P < 0.05$),在孕早期的参考区间分别为:2.59~4.6 g/L、13.3~16.1 s、0.82 μg/mL、(73.3~101.9)%、2.56 μg/mL,在孕中期的参考区间分别为:2.59~5.1 g/L、13~15.9 s、1.35 μg/mL、(70.5~103.3)%、4.4 μg/mL,在孕晚期的参考区间分别为:3.01~5.98 g/L、13.3~15.7 s、3.4 μg/mL、(73.4~113.6)%、8.63 μg/mL。**结论** 初步建立了孕妇不同孕期常规凝血指标的参考区间,为临床诊断和预防孕产妇出血提供实验室依据。

【关键词】 妊娠期;凝血功能;参考区间

【中图分类号】 R446.11 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2022.01.027

Establishment and analysis of the reference interval of routine coagulation indexes during pregnancy

ZENG Zhen¹, SHAN Bin², WANG Zhuo¹, HU Ying¹

(1. Department of Laboratory Medicine, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, China; 2. Department of Laboratory Medicine, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650001, China)

【Abstract】 **Objective** To study the changes in the levels of prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen (FIB), thrombin time (TT), D-dimer (DD), thrombin (AT) and fibrin (proto) degradation products (FDP), explore the influence of age factors on the levels of coagulation indicators in pregnant women, and establish PT, APTT, FIB, TT, DD, AT, FDP reference intervals in different pregnancy periods. **Methods** We selected 406 healthy pregnant women and 110 non-pregnant healthy controls. The pregnant women were divided into 152 cases in the first trimester group, 124 cases in the second trimester group, and 130 cases in the third trimester group. The relevant coagulation indexes of each group were detected and their level changes were analyzed. Analyze the influence of age on the coagulation function of each group of pregnant women. The non-parametric method was used to establish and verify the reference intervals of PT, APTT, FIB, TT, DD, AT, FDP of pregnant women in different pregnancy periods. **Results** There was no significant difference in coagulation index levels in the first trimester, the second trimester, and the third trimester in the two groups of age < 30 years old and age ≥ 30 years old ($P > 0.05$). The PT level did not change significantly during the early, middle and late pregnancy ($P > 0.05$), and the reference interval was 10.20-11.90

基金项目:云南省高层次卫生计生技术人才培养经费资助(D-2018041);昆明医科大学硕士研究生创新基金(2020S197)

通信作者:胡莹,E-mail: hy2002@126.com

引用本文:曾珍,单斌,王卓,等.妊娠期常规凝血指标参考区间的建立与意义[J].西部医学,2022,34(1):146-150. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2022.01.027

s. The APTT level was not significantly different during the early and middle pregnancy ($P>0.05$), the reference interval was 23.3-29.6 s, and the late reference interval was 22.8-29.4 s. The levels of FIB, TT, DD, AT, and FDP were significantly different during the early, middle and late pregnancy ($P<0.05$). The reference intervals in the first trimester were 2.59~4.6 g/L, 13.3~16.1 s, 0.82 μg , respectively /mL, (73.3~101.9)%, 2.56 $\mu\text{g}/\text{mL}$, the reference intervals in the second trimester are: 2.59~5.1 g/L, 13~15.9 s, 0.95 $\mu\text{g}/\text{mL}$, (70.5~103.3)%, 4.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$, the reference intervals in the third trimester are: 3.01~5.98 g/L, 13.3~15.7 s, 3.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$, (73.4~113.6)%, 8.63 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Conclusion The reference interval for routine coagulation indexes of pregnant women in different pregnancy periods has been preliminarily established to provide laboratory evidence for clinical diagnosis and prevention of maternal bleeding.

【Key words】 Pregnancy; Coagulation function; Reference interval

参考区间的准确性、可靠性直接影响疾病的诊断和治疗,不合理的参考区间不仅影响患者的诊治效率,同时还会增加患者的经济负担以及造成医疗卫生资源的浪费。妊娠期女性血液处于生理性高凝状态^[1-2],凝血、抗凝及纤溶系统均有不同程度改变,如果仍使用非妊娠人群的参考区间可能会干扰诊断或治疗,引起误诊和漏诊^[3]。因此,建立健康孕妇不同妊娠期相关凝血指标的参考区间尤为重要。本研究采用横断面研究方法对健康孕妇不同孕期的凝血酶原时间(Prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(Activated partial thromboplastin time, APTT)、纤维蛋白原(Fibrinogen, FIB)、凝血酶时间(Thrombin time, TT)、D-二聚体(D-Dimer, DD)、抗凝血酶(Antithrombin, AT)、纤维蛋白(原)降解产物(Fibrin/Fibrinogen degradation products, FDP)水平进行检测,采用非参数法建立实验室健康孕妇各妊娠期常规凝血项目的参考区间,为临床诊断和预防孕产妇出血及血栓性疾病提供实验室依据^[4]。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 11 月~2020 年 9 月于昆明医科大学第二附属医院建档的健康孕妇 406 例为健康妊娠组。纳入标准为单胎活产、血压正常、无尿蛋白、无孕期合并症及并发症。排除标准^[5]: 双胎或多胎妊娠,孕前或孕期合并糖尿病、高血压、心血管疾病、肝肾疾病,恶性肿瘤病史,出血性疾病及血栓性疾病史,自身免疫性疾病史,传染病史,甲状腺功能异常史,产前出血、前置胎盘、胎盘早剥,近 3 个月服用抗凝药物、有输血或手术史,既往异常流产史或胎儿异常发育史。并选取同期在昆明医科大学第二附属医院体检的健康育龄非孕妇 110 例为健康对照组,纳入和排除标准同健康妊娠组。

1.2 方法

1.2.1 标本采集及检测方法 所有研究对象清晨空腹采肘静脉血 2.7 mL,加入含 0.3 mL 枸橼酸钠(109 mmol/L)抗凝剂的真空采血管内,充分混匀,1500 g,离心 15 min,1 h 内分离得到乏血小板血浆(血

小板计数 $<10\times 10^9/\text{L}$),标本采集后 4 h 内完成测定。采用凝固法测定 PT、APTT、TT,免疫比浊法测定 DD、FDP,发色底物法测定 AT, Clauss 法测定 FIB。仪器为 SYSMEX CS-5100 全自动血凝仪及相关配套试剂、校准品和质控品。整个检测过程严格按照实验室标准操作程序(Standard operating procedure, SOP)进行 PT、APTT、FIB、TT、DD、AT 以及 FDP 的测定。血凝仪每年进行校准;定期参加卫生部临检中心及云南省的室间质评且成绩合格;每天采用两个水平质控品进行室内质控,均在控时,方可进行标本检测。

1.2.2 研究方法 按照《妇产科学》第 9 版孕早期分类标准^[6],将 406 例健康孕妇分为孕早期组(<14 周)、孕中期组(14~27⁺6 周)和孕晚期组(≥ 28 周),3 组分别为 152 例、124 例、130 例。进一步将孕早、中、晚组按年龄分为 <30 岁组和 ≥ 30 岁组两个亚组,分析年龄是否为影响各个孕期凝血指标水平的因素^[7]。比较妊娠期 PT、APTT、FIB、TT、DD、AT、FDP 水平变化趋势,分析各孕期上述指标差异是否有统计学意义。同时采用非参数法建立孕早、中、晚期 PT、APTT、FIB、TT、DD、AT、FDP 的参考区间。

1.3 统计学处理

1.3.1 离群值处理 根据临床和实验室标准协会(Clinical and laboratory standards institute, CLSI) C28-A3 文件^[8],采用 Dixon 方法(即 D/R 比值)判断离群值,若 $D/R\geq 1/3$ 时,该极端值就要被剔除。D 指最大值或最小值和其相邻数值之间的绝对差值,R 指最大值和最小值的差值。

1.3.2 统计学分析 应用 SPSS 25.0 统计软件及 Excel 2010 对所有数据进行统计分析。使用 Kolmogorov-Smirnov 检验($P<0.05$ 拒绝正态分布)判断资料分布情况。同一组内不同年龄亚组之间、妊娠各组与对照组之间差异性比较采用 Mann-Whitney U 检验,妊娠组各孕期间结果比较采用 Kruskal-Wallis 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

1.3.3 参考区间的建立 根据 CLSI C28-A3 文件,采用非参数法建立各孕期相关凝血指标参考区间。

因临床工作中 DD、FDP 低值无明确临床意义^[9], 以第 95 个百分点数(P_{95}) 确定 DD、FDP 生物参考区间上限; PT、APTT、FIB、TT、AT 参考区间采用双侧百分位数法表示[第 2.5 个百分点数($P_{2.5}$)~第 97.5 个百分点数($P_{97.5}$)]。

1.3.4 参考区间的验证 根据 CLSI C28-A3 文件要求, 每个分组下选取 20 例符合纳入标准的对象作为参考区间验证组, 若观测值落在起始报告界限之外情况 ≤ 2 例, 则认为验证通过, 若未通过, 则需再按相同标准选 20 例进行验证, 若仍未通过代表参考区间不可接受需重新建立。

2 结果

2.1 各组临床资料 研究对象的年龄、孕周分布, 见表 1。经 Kolmogorov-Smirnov 检验, 年龄及孕周为非正态分布资料($P > 0.05$), 结果以中位数(四分位距)表示。健康对照组与各孕期组年龄比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。孕早期、孕中期及孕晚期年龄比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 妊娠组不同年龄亚组之间凝血指标水平的比较(M)

Table 2 Comparison of coagulation index levels between different age subgroups in normal pregnancy group

凝血项目	<30 岁组			≥30 岁组			P_1	P_2	P_3
	I	II	III	I	II	III			
PT(s)	11.10	10.90	10.90	11.00	10.80	10.90	0.111	0.858	0.756
APTT(s)	26.50	26.20	25.10	25.80	25.90	25.40	0.074	0.977	0.638
FIB(g/L)	3.59	3.67	4.06	3.59	3.86	4.06	0.633	0.731	0.608
TT(s)	14.50	14.50	14.40	14.80	14.50	14.40	0.059	0.734	0.591
DD($\mu\text{g/mL}$)	0.37	0.65	1.235	0.37	0.69	1.280	0.902	0.471	0.885
AT($\times 10^{-2}$)	86.30	88.20	88.55	87.50	85.70	89.55	0.154	0.090	0.879
FDP($\mu\text{g/mL}$)	2.50	2.50	3.89	2.50	2.50	3.39	0.384	0.465	0.730

注: 不同年龄亚组之间用 Mann-Whitney U 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。I 表示孕早期; II 表示孕中期; III 表示孕晚期。P1 表示孕早期不同年龄亚组之间凝血指标的比较; P2 表示孕中期不同年龄亚组之间凝血指标的比较; P3 表示孕晚期不同年龄亚组之间凝血指标的比较

2.3 健康对照组与妊娠各组凝血指标的比较 与健康对照组比较, 孕早、中、晚期 PT 水平差异无统计学意义, 且在整个妊娠期内水平处于相对稳定状态; 孕早期时 APTT 水平显著下降, 孕中期变化不大, 直至孕晚期 APTT 水平再次下降; FIB、DD 水平在孕早期时开始显著升高, 在整个妊娠期逐渐增加; TT 水平在孕早期时显著降低, 随后保持稳定状态; AT 水平在孕早期时开始下降, 孕中期变化不大, 孕晚期时有所上升, 但仍低于非孕对照组水平; FDP 水平在孕中期时开始升高, 孕晚期时进一步升高, 见图 1。

2.4 参考区间的建立及验证 因 PT 水平在整个妊娠期变化不明显, 故妊娠期合并共同建立一个参考区间; APTT 水平孕早期与孕中期差异不明显, 故孕早期与孕中期合并建立参考区间, 孕晚期单独建立参考区间; TT、AT 在妊娠期间仅有孕早期与孕晚期之间

表 1 研究对象一般信息

Table 1 General information of research objects

组别	n	年龄(岁)	孕龄(周)	P_U	P_H
健康对照组	110	29.0(5.0)	-		
孕早期	152	29.0(5.0)	13.00(1.00)	0.712	
孕中期	124	28.0(7.0)	18.07(6.82)	0.191	0.391
孕晚期	130	29.0(6.0)	33.29(5.00)	0.853	

注: 健康对照组与各孕期年龄之间比较采用 Mann-Whitney U 检验, 检验结果以 P_U 表示; 各孕期之间年龄比较采用 Kruskal-Wallis 检验, 检验结果以 P_H 表示

2.2 年龄对凝血指标水平的影响 经检验, PT、APTT、FIB、TT、DD、AT、FDP 为非正态分布资料(均 $P < 0.05$), 结果以中位数表示。在年龄 < 30 岁及年龄 ≥ 30 岁两亚组中, PT、APTT、FIB、TT、DD、AT、FDP 水平在孕早期、孕中期、孕晚期差异无统计学意义(均 $P > 0.05$), 表明健康妊娠期妇女血浆凝血指标水平不受年龄的影响, 在建立参考区间时, 可将年龄因素不考虑在内。各组结果, 见表 2。

差异有统计学意义, 故孕早期、孕中期、孕晚期分开建立参考区间; FIB、DD、FDP 在妊娠期之间有统计学差异, 故分别建立参考区间, 见表 3。

基于纳入及排除标准, 每个组选择 20 例符合研究条件的健康孕妇进行所建立的参考区间验证, 检测结果落在起始报告界限之外的情况均 ≤ 2 例, 验证通过。

3 讨论

妊娠是女性特殊的生理过程, 体内凝血、抗凝及纤溶系统均发生一定程度改变, 致使妊娠期女性血液呈现出生理性高凝状态^[10]。然而目前临床上仍使用健康非孕女性凝血参考区间来评估孕妇的凝血情况, 这可能会干扰妊娠期疾病的诊断或治疗, 故有必要分析及建立正常健康孕妇不同孕期常规凝血指标的参考区间^[11-12]。

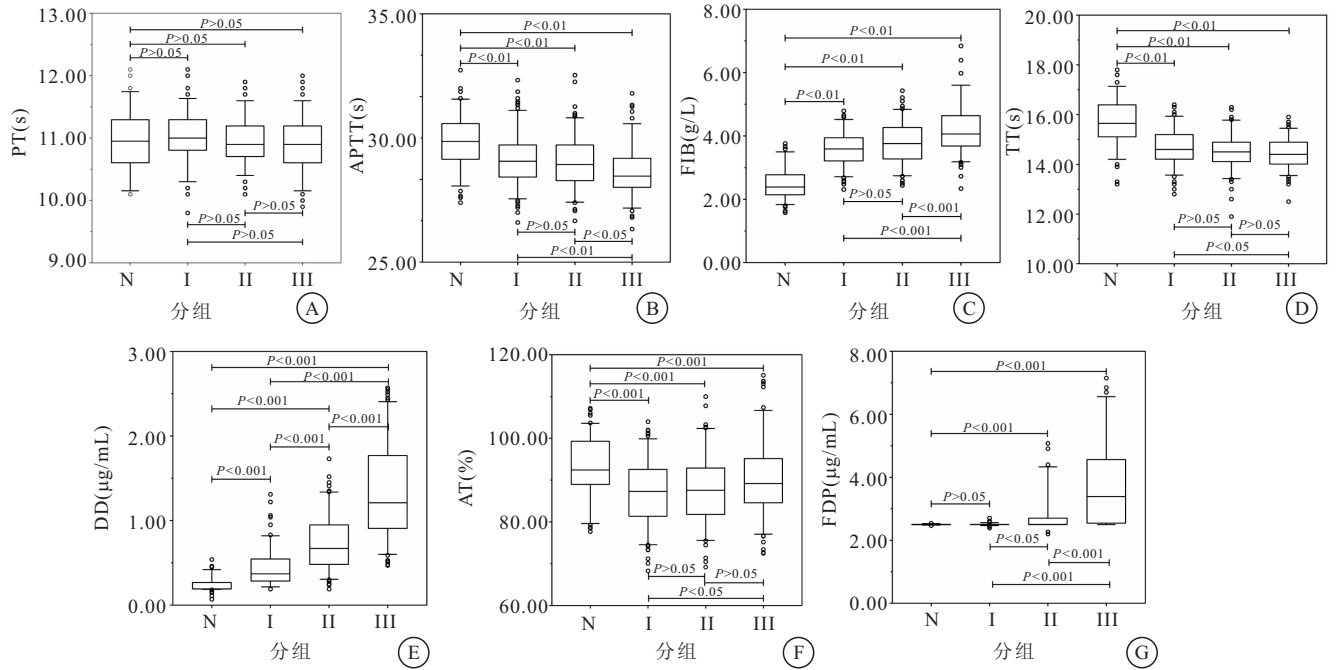


图 1 健康对照组与健康妊娠组孕早、中、晚期 PT、APTT、FIB、TT、DD、AT 和 FDP 的变量箱线图

Figure 1 Boxplots of variables of PT, APTT, FIB, TT, DD, AT and FDP during early, middle and late pregnancy in the non-pregnant control group and the normal pregnancy group

注:图 1 反映各孕期凝血指标的变化趋势和数据的离散情况;矩形框中的上中下三条线分别表示变量值的第 75、50、25 百分位数;上下截止横线分别表示 95 和 5 百分位数;圆圈表示为去除离群值后的异常值。I:孕早期;II:孕中期;III:孕晚期;N:非孕对照组。A. PT;B. APTT;C. FIB;D. TT;E. DD;F. AT;G. FDP

表 3 各孕期 PT、APTT、FIB、TT、DD、AT、FDP 的参考区间

Table 3 Reference intervals of PT, APTT, FIB, TT, DD, AT, FDP during each pregnancy

项目指标	孕早期	孕中期	孕晚期
PT(s)		10.95(10.20~11.90)	
APTT(s)	26.1(23.3~29.6)		25.20(22.8~29.4)
FIB(g/L)	3.59(2.59~4.6)	3.76(2.59~5.1)	4.06(3.01~5.98)
TT(s)	15.20(13.3~16.1)	14.90(13~15.9)	14.90(13.3~15.7)
DD($\mu\text{g/mL}$)	0.55(0.82)	0.95(1.35)	1.90(3.4)
AT($\times 10^{-2}$)	87.30(73.3~101.9)	87.60(70.5~103.3)	89.20(73.4~113.6)
FDP($\mu\text{g/mL}$)	2.50(2.56)	2.50(4.4)	3.56(8.63)

注:DD、FDP 以 $M(P_{95})$ 表示生物参考区间上限;PT、APTT、FIB、TT、AT 参考区间以 $M(P_{2.5} \sim P_{97.5})$ 表示

徐殿琴等^[13]通过对 1099 例妊娠妇女研究,发现与目前实验室使用的参考区间比较,PT、APTT 及 TT 参考区间波动较小,而 FDP、FIB 及 DD 上限值随妊娠进展逐渐增大,其认为孕产妇机体抗凝系统没有被激活,是通过凝血系统和纤溶系统来维持动态平衡。樊凤娇等^[14]报道 FIB、DD 水平随孕期递增而上升,PT、APTT、TT 水平随孕周增加而减小,其建立的参考区间与本研究比较,各指标的参考值上下限有差异,考虑是研究对象个人差异所致。Szecsi 等^[15]认为随着孕期进程,FIB 和 DD 呈上升趋势,不同孕期 AT 水平保持稳定,考虑差异可能是不同地域、不同人种、不同分组的关系。郑园园等^[16]认为孕晚期随着孕周的增加,FIB 反而呈下降趋势,考虑继发性纤溶增强导致 FIB 分解增加,当到达某孕周后,抵消了 FIB 含量

的增加,出现了晚孕期 FIB 反而与孕周呈负相关的现象。DD、FDP 水平变化趋势与多数文献报道趋势变化一致,其增高可能是机体为避免血栓性疾病的发生而继发的纤溶亢进^[17]。本研究发现 APTT、FIB、TT、AT 水平在孕晚期时变化最显著,随着孕期进展,APTT、TT 逐渐缩短,FIB 逐渐升高,提示妊娠晚期时血液呈高凝状态易形成血栓^[18],应当引起重视。在本研究中,PT 水平在妊娠期变化不明显,这与孙秋瑾等^[19]报道的有所不同,其认为随着孕期进展,PT 水平逐渐下降,可能是由于个人差异、检测方法、检测仪器等不同所导致。与目前临床实验室所用的参考区间比较,本研究建立的 PT、APTT 参考值范围波动不大,TT、AT 参考上限值随着妊娠进程逐渐减小,FIB、DD、FDP 上限值逐渐增大,若继续使用非孕人群的参

考区间,可能会导致妊娠期间假阳性率升高,引起误诊和漏诊。

4 结论

本研究初步建立了正常孕妇不同孕期 PT、APTT、FIB、TT、DD、AT、FDP 水平的参考区间,有利于了解妊娠期妇女凝血与纤溶系统的变化,为妊娠期出血及血栓相关疾病的诊断提供了实验室依据。

【参考文献】

[1] CUI C J, YANG S, ZHANG J, *et al.* Trimester-specific coagulation and anticoagulation reference intervals for healthy pregnancy[J]. *Thromb Res*, 2017, 156: 82-86.

[2] WILES K, BRAMHAM K, SEED PT, *et al.* Serum creatinine in pregnancy: a systematic review[J]. *Kidney Int Rep*, 2019, 4(3): 408-419.

[3] 黄秀群. 妊娠期女性凝血功能 4 项指标检测的临床意义[J]. *检验医学与临床*, 2019, 16(2): 87.

[4] CUI C, YANG S, ZHANG J, *et al.* Trimester-specific coagulation and anticoagulation reference intervals for healthy pregnancy[J]. *Thromb Res*, 2017, 156: 82-86.

[5] YANG Y, JIANG H, TANG A, *et al.* Changes of serum homocysteine levels during pregnancy and the establishment of reference intervals in pregnant Chinese women, *Clin Chim Acta*, 2019, 489: 1-4.

[6] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学(第 9 版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 43-45.

[7] DAI Y, LIU J, YUAN E, *et al.* Gestational age-specific reference intervals for 15 biochemical measurands during normal pregnancy in China[J]. *Ann Clin Biochem*, 2018, 55(4): 446-452.

[8] Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the

Clinical Laboratory; Approved Guideline-Third Edition. CLSI document C28-A3[R]. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2010.

[9] 夏薇, 陈婷梅. 临床血液学检验技术[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 236-278.

[10] MILOVANOV A P, KUZNETSOVA N B, FOKINA T V. Role of Immune Distribution of Tissue Factor in the Development of Hemostasis during the First Trimester of Normal Pregnancy[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2019, 166(4): 503-506.

[11] 赵宗瑞, 李严, 靳增明, 等. 妊娠妇女血清 TSH、FT3、FT4、TT3、TT4 参考区间的建立及变化趋势探究[J]. *国际医药卫生导报*, 2019, 25(22): 3738-3741.

[12] 荆晶, 李瑞, 赵媛, 等. 西安地区妊娠女性孕早、中、晚期血液学相关参数参考区间建立[J]. *临床检验杂志*, 2019, 37(6): 453.

[13] 徐殿琴, 冉连会, 杨元, 等. 妊娠妇女出凝血相关指标的影响因素及参考范围[J]. *贵州医科大学学报*, 2019, 44(8): 955-959, 964.

[14] 樊凤娇, 宋睿, 吴秉毅, 等. 孕期凝血功能参考区间的建立及在静脉血栓和产后出血中的运用[J]. *广东医学*, 2019, 40(2): 250-255.

[15] SZECSI P B, RGENSEN M, KLAJNBARD A, *et al.* Haemostatic reference intervals in pregnancy[J]. *Thrombosis & Haemostasis*, 2010, 103(4): 718-727.

[16] 郑园园. 低危妊娠女性孕晚期 D-二聚体和纤维蛋白原的参值范围及意义[J]. *医学研究志*, 2017, 46(10): 166-170.

[17] VAN DER POL L M, MAIRUHU A T A, TROMEUR C, *et al.* Use of clinical prediction rules and D-dimer tests in the diagnostic management of pregnant patients with suspected acute pulmonary embolism[J]. *Blood Rev*, 2017, 31(2): 31-36.

[18] 李帅, 吕时铭, 汤杰英. 浙江地区汉族孕产妇 D-二聚体参考区间的建立及应用[J]. *中华检验医学杂志*, 2011(7): 580-585.

[19] 孙秋瑾, 岳育红, 王怡然, 等. 妊娠期凝血筛查 4 项参考区间的建立与分析[J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(2): 174-176.

(收稿日期: 2021-01-05; 修回日期: 2021-02-04; 编辑: 郭翠)

(上接第 145 页)

[14] 蒋楠. 吉西他滨联合顺铂治疗复发转移性乳腺癌的疗效观察[J]. *中国现代药物应用*, 2019, 13(19): 81-82.

[15] 莫远群. 吉西他滨联合奈达铂治疗紫杉类耐药的三阴乳腺癌的近期疗效和不良反应[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(39): 138-139.

[16] FACCHINI FA, COELHO H, SESTITO SE, *et al.* Co-administration of Antimicrobial Peptides Enhances Toll-like Receptor 4 Antagonist Activity of a Synthetic Glycolipid[J]. *Chem Med Chem*, 2018, 13(3): 280-287.

[17] LV W, CHEN N, LIN Y, *et al.* Macrophage migration inhibitory factor promotes breast cancer metastasis via activation of HMGB1/TLR4/NF kappa B axis[J]. *Cancer Lett*, 2016, 375(2): 245-255.

[18] 张祥建, 张欣欣, 马海广, 等. 扶正中药逆转 TLR4 过表达乳腺癌紫杉醇耐药的机制[J]. *温州医科大学学报*, 2019, 49(11): 826-831.

[19] YAO Y, SHEN H, ZHOU Y, *et al.* MicroRNA-215 suppresses the proliferation, migration and invasion of non-small cell lung carcinoma cells through the downregulation of matrix metalloproteinase-16 expression[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(4): 3239-3246.

[20] AYDOGAN A, OZMEN O, HALIGUR M, *et al.* Immunohistochemical evaluation of bcl-2, ER-alpha, caspase -3, -8, -9, PCNA and Ki-67 expressions in canine mammary carcinomas[J]. *Biotech Histochem*, 2018, 93(4): 286-292.

[21] ZHANG T, ZHENG X, WANG X, *et al.* Maternal Exposure to PM2. 5 during Pregnancy Induces Impaired Development of Cerebral Cortex in Mice Offspring[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(1): 257-261.

[22] 郑丹, 范春妮, 雷影, 等. E-cadherin、PI20ctn 在乳腺癌组织中的表达及其意义[J]. *中国实验诊断学*, 2019, 23(2): 376-378.

[24] KOCHUMON S, WILSON A, CHANDY B, *et al.* Palmitate Activates CCL4 Expression in Human Monocytic Cells via TLR4/MyD88 Dependent Activation of NF-κB/MAPK/ PI3K Signaling Systems[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(3): 953-964.

[24] SU Q, LV X, SUN Y, *et al.* Role of TLR4/MyD88/NF-κB signaling pathway in coronary microembolization-induced myocardial injury prevented and treated with nicorandil[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106(138): 776-784.

[25] 张祥建, 张欣欣, 马海广, 等. 扶正中药逆转 TLR4 过表达乳腺癌紫杉醇耐药的机制[J]. *温州医科大学学报*, 2019, 49(11): 826-831.

(收稿日期: 2021-02-01; 修回日期: 2021-11-29; 编辑: 郭翠)