

同型半胱氨酸与抗心磷脂抗体对复发性流产的诊断价值

雷晓芳 林晓蔓*

泰顺县中医院检验科

DOI:10.32629/ffcr.v4i2.19982

[摘要] 目的:探讨血清同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)及抗心磷脂抗体(anticardiolipin antibody, ACA)与复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)的关联,评估二者联合对RSA的诊断效能。方法:回顾性分析2024年1月至12月我院RSA患者120例(RSA组)和正常早孕妇女200例(对照组),共320例。收集一般临床资料、实验室指标及产科病史。采用单因素及多因素logistic回归分析RSA的独立危险因素,并绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估Hcy、ACA及二者联合的诊断价值。结果:多因素logistic回归分析显示,血清Hcy、ACA阳性、D-二聚体及妊娠次数是RSA的独立危险因素。ROC曲线分析显示,Hcy单独预测RSA的AUC为0.714(95% CI: 0.653~0.774),ACA单独预测AUC为0.569(95% CI: 0.524~0.615),Hcy联合ACA预测AUC为0.746(95% CI: 0.690~0.801),联合模型优于Hcy单独诊断。结论:血清Hcy和ACA均为RSA的独立危险因素,二者联合可提高对RSA的诊断效能,具有一定临床应用价值。

[关键词] 复发性流产; 同型半胱氨酸; 抗心磷脂抗体

中图分类号: R714.21 文献标识码: A

Diagnostic Value of Homocysteine and Anticardiolipin Antibodies in Recurrent Spontaneous Abortion

Xiaofang Lei Xiaoman Lin*

Department of Clinical Laboratory, Taishun County Traditional Chinese Medicine Hospital

[Abstract] Objective: To investigate the association of serum homocysteine (Hcy) and anticardiolipin antibodies (ACA) with recurrent spontaneous abortion (RSA), and to evaluate the diagnostic performance of their combined use in the diagnosis of RSA. Methods: A retrospective study was conducted in 320 women treated at our hospital between January and December 2024, including 120 patients with RSA (RSA group) and 200 women with normal early pregnancy (control group). General clinical characteristics, laboratory parameters, and obstetric history were collected. Univariate and multivariate logistic regression analyses were performed to identify independent risk factors for RSA. Receiver operating characteristic (ROC) curves were constructed to assess the diagnostic value of Hcy, ACA, and their combination. Results: Multivariate logistic regression analysis identified serum Hcy, ACA positivity, D-dimer, and gravidity as independent risk factors for RSA. ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of Hcy alone for predicting RSA was 0.714 (95% CI: 0.653–0.774), whereas the AUC of ACA alone was 0.569. The combined Hcy and ACA model yielded an AUC of 0.746 (95% CI: 0.690–0.801), demonstrating better diagnostic performance than Hcy alone. Conclusion: Both serum Hcy and ACA are independent risk factors for RSA. Their combined assessment improves the diagnostic performance for RSA and may therefore have potential clinical value.

[Key words] recurrent spontaneous abortion; homocysteine; anticardiolipin antibody

复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)是指同一妇女连续发生2次及以下的自然流产,是妇科常见的妊娠并发症,发生率约为1%~5%^[1]。RSA不仅给患者带来生理痛苦,还造成严重的心理创伤和经济负担,是当前生殖医学领域亟待

解决的重要临床问题。RSA的病因复杂,涉及遗传、内分泌、解剖、免疫、感染及血栓前状态等多种因素^[2]。同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是蛋氨酸代谢的中间产物,高同型半胱氨酸血症可通过损伤血管内皮、促进氧化应激和血栓形成等机制影响

胎盘血液循环,进而导致流产^[3]。抗心磷脂抗体(anticardiolipin antibody, ACA)是抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)的重要血清学标志物,APS是RSA重要的免疫相关病因之一^[4]。然而,Hcy与ACA联合对RSA的诊断价值目前报道尚少,二者联合能否提高RSA的预测效能亦不明确。本研究通过回顾性病例对照研究,系统分析血清Hcy、ACA与RSA的关联,并采用ROC曲线评估联合诊断模式的临床价值,以期对RSA的早期筛查和临床干预提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

采用回顾性分析的方式,选择2024年1月至12月我院产科及妇科门诊就诊的320例女性患者,包括RSA患者(RSA组,n=120)和正常早孕妇女(对照组,n=200)。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:

RSA组:年龄20-45周岁;经西医诊断标准符合《复发性流产诊治专家共识(2022)》,与同一配偶连续发生2次及以上在妊娠28周之前的妊娠丢失,伴有腹痛及停经后阴道出血症状;本次妊娠经超声证实为宫内妊娠。

对照组:年龄20-45周岁;选自我院正常妊娠孕检妇女均身体健康,无血液系统疾病病史,并且有至少1次成功的分娩史。

排除标准:(1)既往精神疾病史;(2)生殖系统畸形;(3)合并糖尿病等影响研究结果的内科疾病;(4)已知一方染色体异常;(5)近3个月服用叶酸以外的影响Hcy代谢药物。

本研究已获本院伦理委员会批准,所有患者均签署书面知情同意书。

1.3 研究方法

1.3.1 数据收集

收集所有研究对象的基线资料,包括:年龄、体质指数(BMI)、孕天数、月经是否规律、叶酸补充情况;产科病史:妊娠次数、自然流产次数、非自然流产次数、活产次数;实验室指标:血清同型半胱氨酸(Hcy, $\mu\text{mol/L}$)、白细胞计数(WBC, $\times 10^9/\text{L}$)、血红蛋白(Hb, g/L)、血小板计数(PLT, $\times 10^9/\text{L}$)、血清肌酐(Scr, $\mu\text{mol/L}$)、空腹血糖(FBG, mmol/L)、总胆固醇(TC, mmol/L)、甘油三酯(TG, mmol/L)、D-二聚体(mg/L)、抗心磷脂抗体(ACA, 阳性/阴性)。

1.3.2 统计学方法

采用R软件(版本4.5.2)进行统计分析。正态性检验采用Shapiro-Wilk检验。符合正态分布的连续变量以均数±标准差表示,组间比较采用独立样本t检验;不符合正态分布的连续变量以中位数(四分位数间距)表示,组间比较采用Wilcoxon秩和检验。分类变量以例数(百分比)表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。

采用单因素logistic回归分析各变量与RSA的关联(以 $P < 0.05$ 为有统计学意义标准)。将单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量纳入多因素logistic回归模型。计算调整比值比(aOR)及95%置信

区间(CI)。采用pROC包绘制ROC曲线,计算AUC及95% CI,以Youden指数确定最佳截断值,评估血清Hcy、ACA及二者联合预测模型的诊断效能。以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准,双侧检验。

2 结果

2.1 基线资料

本研究共纳入320例研究对象,其中RSA组120例,对照组200例。两组在年龄、孕天数、血红蛋白、血清肌酐、总胆固醇、月经规律、叶酸补充等方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组在多项临床指标方面存在显著差异:RSA组血清Hcy($p < 0.001$)、ACA阳性($p = 0.003$)、D-二聚体($p = 0.036$)、BMI($p = 0.014$)、空腹血糖($p = 0.042$)和妊娠次数($p < 0.001$)显著高于对照组。(表1)

由于流产次数、活产次数受到纳入排除标准的影响,故不纳入后续分析。

表1 RSA组与对照组基础资料表

	对照(n=200)	RSA(n=120)	p
年龄	31.00(28.00, 33.00)	30.00(28.00, 33.00)	0.633
BMI	23.24(21.56, 25.73)	24.46(22.57, 26.57)	0.014
孕天数	58.84±6.73	59.38±6.88	0.491
血清Hcy	9.80(8.46, 11.02)	11.62(9.91, 14.03)	<0.001
白细胞	7.70(6.83, 8.53)	8.16(6.65, 9.00)	0.288
血红蛋白	120.39±7.52	119.96±8.70	0.639
血小板计数	239.39(211.13, 269.70)	230.99(200.98, 263.62)	0.182
血清肌酐	48.50±5.90	49.20±6.20	0.315
空腹血糖	4.79(4.61, 5.07)	4.90(4.64, 5.18)	0.042
总胆固醇	4.69±0.65	4.73±0.71	0.600
甘油三酯	1.55(1.35, 1.79)	1.61(1.38, 1.89)	0.074
D-二聚体	0.50(0.43, 0.59)	0.54(0.45, 0.65)	0.036
月经规律	169(84.5%)	95(79.2%)	0.287
叶酸	134(67.0%)	78(65.0%)	0.807
ACA	24(12.0%)	31(25.8%)	0.003
妊娠次数			<0.001
2	112(56.0%)	0	
3	64(32.0%)	61(50.8%)	
4	20(10.0%)	45(37.5%)	
5	4(2.0%)	11(9.2%)	
6	0	2(1.7%)	
7	0	1(0.8%)	
自然流产次数			<0.001
0	184(92.0%)	0	
1	16(8.0%)	0	
2	0	82(68.3%)	
3	0	38(31.7%)	
非自然流产次数			<0.001
0	154(77.0%)	114(95.0%)	
1	40(20.0%)	5(4.2%)	
2	6(3.0%)	1(0.8%)	
活产次数			<0.001
0	0	92(76.7%)	
1	158(79.0%)	24(20.0%)	
2	36(18.0%)	4(3.3%)	
3	6(3.0%)	0	

2.2 单因素logistic回归分析

单因素logistic回归分析结果显示, BMI、血清Hcy、D-二聚体、ACA阳性、妊娠次数、空腹血糖与RSA发生风险显著相关($p < 0.05$)。(表2)

表2 单因素logistic回归分析表

	OR	95% CI	p
年龄	0.992	0.936-1.053	0.801
BMI	1.088	1.009-1.173	0.029
孕天数	1.012	0.979-1.046	0.490
血清Hcy	1.448	1.295-1.62	<0.001
白细胞	1.067	0.927-1.228	0.364
血红蛋白	0.993	0.965-1.022	0.638
血小板计数	0.997	0.991-1.002	0.228
血清肌酐	1.02	0.982-1.059	0.314
空腹血糖	1.805	1.010-3.226	0.046
总胆固醇	1.095	0.781-1.534	0.599
甘油三酯	1.838	0.996-3.392	0.052
D-二聚体	7.021	1.412-34.907	0.017
月经规律	0.697	0.389-1.25	0.226
叶酸补充	0.915	0.568-1.474	0.714
ACA	2.554	1.415-4.611	0.002
妊娠次数	5.534	3.718-8.238	<0.001

2.3 多因素logistic回归分析

将单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量(BMI、血清Hcy、空腹血糖、D-二聚体、ACA、妊娠次数)纳入多因素logistic回归模型, 结果见表3。

表2 多因素logistic回归分析表

	aOR	95% CI	P value
BMI (kg/m ²)	1.13	0.992-1.287	0.066
血清Hcy (μmol/L)	1.468	1.211-1.778	<0.001
空腹血糖 (mmol/L)	2.114	0.746-5.992	0.159
D-二聚体 (mg/L)	54.683	2.725-1097.368	0.009
抗心磷脂抗体阳性	3.536	1.237-10.104	0.018
妊娠次数	27.228	11.957-62.004	<0.001

多因素logistic回归分析显示, 血清Hcy升高、ACA阳性、D-二聚体升高及妊娠次数增加均与RSA发生独立相关。BMI和空腹血糖在校正其他因素后未表现出独立统计学意义。

结果表明, 在校正其他混杂因素后, 血清Hcy和ACA阳性均是RSA的独立危险因素。血清Hcy每增加1 μmol/L, 发生RSA的风险增加46.8%; ACA阳性者发生RSA的风险是阴性者的3.536倍。

2.4 ROC曲线分析

ROC曲线分析表明, 血清Hcy对RSA具有一定鉴别能力, 单独检测时AUC为0.714, 提示其对RSA风险识别具有中等诊断价值; 而ACA单独检测的AUC仅为0.569, 诊断效能较为有限。将Hcy与ACA联合后, AUC提升至0.746, 敏感性和特异性较单项指标更加均衡, 说明联合检测较单独检测具有更好的RSA鉴别效能。(图1)

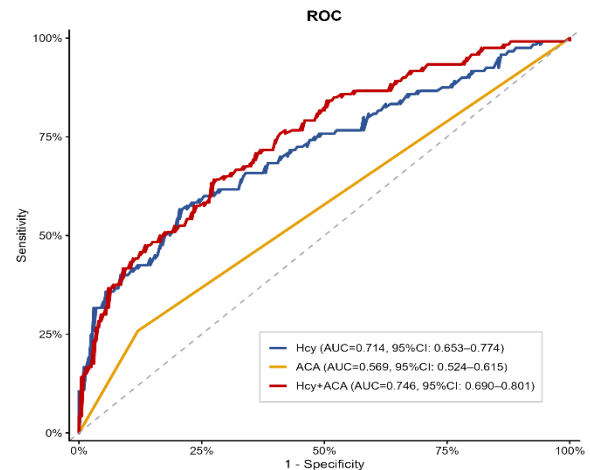


图1 血清Hcy、ACA及其联合模型诊断RSA的ROC曲线

3 讨论

复发性流产的发病机制复杂, 涉及遗传、解剖结构异常、内分泌失调、感染、免疫异常及凝血功能紊乱等多种因素共同作用。其临床诊断强调系统化评估, 通常依赖详细病史采集、全面体格检查及多维度辅助检查相结合的方法。辅助检查主要包括遗传学分析、激素水平测定、感染与免疫功能筛查以及凝血功能检测等, 旨在综合明确病因, 为临床个体化干预提供科学依据^[5]。

Hcy是一种含硫氨基酸, 其水平升高可诱导血管内皮细胞损伤、氧化应激和炎症反应, 进而破坏血管舒缩及抗凝平衡, 形成血栓前状态。在妊娠早期, 胎盘和蜕膜微循环对胚胎着床及后续发育至关重要。既往及近年研究提示, 高Hcy状态可能通过损伤子宫内膜环境、影响滋养细胞功能并干扰胎盘形成等途径, 增加妊娠丢失风险^[6]。既往研究亦表明, RSA患者血清Hcy水平显著高于正常妊娠女性或无妊娠相关并发症女性, 提示Hcy升高与RSA风险增加密切相关^[7]。本研究中, 血清Hcy每增加1 μmol/L, RSA发生风险增加46.8%, 进一步提示其在RSA风险识别中的潜在应用价值。与此同时, 血清Hcy检测具有较好的临床可操作性, 对于高危个体的早期识别及后续通过饮食调整、叶酸及B族维生素补充进行针对性干预, 均具有一定的现实意义^[8]。

除Hcy外, 本研究还发现ACA阳性率在RSA组中显著升高, 且ACA阳性同样是RSA的独立危险因素, 提示免疫异常及高凝状态可能共同参与妊娠失败过程。ACA是抗磷脂抗体谱中的重要组成部分, 可与血小板及血管内皮细胞膜表面的磷脂结合, 促进凝血因子激活和血小板聚集, 诱发胎盘局部微血栓形成, 导致胎盘灌注不足和胚胎发育障碍^[9]。此外, ACA还可通过激活补体系统及炎症通路, 直接损伤滋养细胞和蜕膜组织, 干扰母胎界面免疫耐受, 从而增加流产风险^[10]。本研究结果显示, ACA阳性者发生RSA的风险约为阴性者的3.536倍, 进一步说明ACA在RSA病理过程中具有较重要的临床意义, 这也与既往关于抗磷脂抗体参与复发性流产发生的研究结果基本一致。

ROC曲线分析进一步表明,血清Hcy单独检测具有中等鉴别能力,而ACA单独检测的诊断效能相对有限;但二者联合后,AUC较单项检测进一步提高,且敏感性和特异性更加均衡。这提示Hcy在RSA辅助识别中具有较好的单项应用价值,而ACA虽然单独预测能力有限,但可作为重要补充指标,与Hcy联合应用时能够更全面地反映RSA患者的代谢异常和免疫异常状态,从而提高风险评估能力。因此,在临床实践中,联合检测血清Hcy和ACA较单项检测更有助于对RSA高风险患者进行早期筛查和分层管理。

本研究仍存在一定局限性。首先,本研究为单中心研究,样本量相对有限,结果的外推性仍需在多中心、大样本人群中进一步验证。其次,本研究主要关注Hcy和ACA两项指标,尚未进一步纳入其他抗磷脂抗体、遗传因素及更全面的代谢和免疫指标,因此对RSA复杂病因谱的覆盖仍不充分。此外,本研究ROC分析结果显示,Hcy与ACA联合模型虽优于单项指标,但整体鉴别效能仍属中等水平,提示未来仍需结合更多临床及实验室参数构建综合预测模型,以进一步提高RSA风险评估能力。

综上所述,本研究表明,血清Hcy升高和ACA阳性均与RSA发生密切相关,且二者均为独立危险因素。联合检测血清Hcy和ACA有助于提高RSA的辅助诊断价值,可为高危人群的早期识别及临床干预提供参考依据。

[基金项目]

泰顺县社会发展科技项目(2024TSXM0077)项目名称:探讨MTHFR基因C677T多态性联合同型半胱氨酸检测与复发性流产的相关性研究。

[参考文献]

[1]田晓静.复发性流产患者血清同型半胱氨酸和抗心磷脂抗体水平联合检测的临床意义[J].实验室检测,2025,3(5):143-145.

[2]陈誉尹,赵淑云,田维婷,等.不同治疗方法对复发性流产

患者血清同型半胱氨酸水平的影响及临床意义[J].贵州医科大学学报,2024,49(4):615-619.

[3]杜亭亭,李永杰.叶酸代谢相关基因多态性与血清同型半胱氨酸和叶酸联合检测对早期不明原因复发性流产的诊断价值[J].实用检验医师杂志,2024,16(4):332-336.

[4]韩泽昊,常会忠,孙磊,等.血清同型半胱氨酸联合白细胞介素6检测对复发性流产患者的预测价值[J].沈阳医学院学报,2025,27(3):288-292.

[5]张书筠,张弘.复发性流产最新指南解读[J].中国临床新医学,2025,18(6):600-605.

[6]Yang X,Zhao L,Wang Y,Chen H,Liu Q,Zhang M,et al. Homocysteine induces endometrial ferroptosis via MAPK signaling and contributes to recurrent pregnancy loss[J].Placenta,2025;171:97-104.

[7]Qi L, Yang Y, Xie X, et al. Elevated Homocysteine Levels and Endothelial Dysfunction in Unexplained Recurrent Spontaneous Abortion[J].Int J Womens Health,2025;17:429-437.

[8]程婷婷,毛新武.复发性流产患者血清白细胞介素-10和同型半胱氨酸表达水平及临床意义[J].中国妇幼保健,2023,38(15):2813-2816.

[9]高睿,秦朗.产科抗磷脂综合征的诊治原则与热点问题述评[J].四川大学学报(医学版),2024,55(3):513-520.

[10]覃柳妃,孙书芳,孙燕.抗磷脂抗体综合征复发性流产治疗研究进展[J].临床医学进展,2024,14(9):1375-1381.

作者简介:

雷晓芳(1980--),女,浙江省泰顺县人,本科,职称:副主任检验技师,单位:泰顺县中医院检验科,研究方向:临床检验。

林晓蔓(1997--),女,浙江省泰顺县人,本科,职称:检验技师,单位:泰顺县中医院检验科,研究方向:临床检验。