

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.02.037

# 同型半胱氨酸、子宫动脉血流参数与反复妊娠丢失患者胰岛素抵抗和妊娠结局的关系

包蕾 宋英 王爱华 严正果 李涛 吕梦欣 唐健 孙宇<sup>△</sup>

(昆明市妇幼保健院产科 云南昆明 650118)

**摘要 目的:** 探讨同型半胱氨酸(Hcy)、子宫动脉血流参数与反复妊娠丢失(RPL)患者胰岛素抵抗和妊娠结局的关系。**方法:** 选择2020年6月至2022年10月昆明市妇幼保健院收治的162例RPL患者作为RPL组和同期82例规律产检的健康孕妇作为对照组。按照妊娠结局将RPL患者分为活产组(85例)和流产组(77例)。检测血清Hcy水平,胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),超声检查子宫动脉血流参数,包括子宫动脉收缩期峰值/舒张末期流速(S/D)、搏动指数(PI)、血流阻力指数(RI)。Pearson相关性分析Hcy、子宫动脉血流参数与HOMA-IR的相关性。采用多因素Logistic回归分析RPL患者妊娠结局的影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析Hcy、子宫动脉血流参数对RPL患者妊娠结局的预测价值。**结果:** RPL组血清Hcy水平,S/D、PI、RI以及HOMA-IR均高于对照组( $P<0.05$ )。RPL组血清Hcy,S/D、PI、RI与HOMA-IR均呈正相关( $P<0.05$ )。流产组血清Hcy水平,S/D、PI、RI以及HOMA-IR均高于活产组( $P<0.05$ )。多因素Logistic回归分析显示高HOMA-IR、高Hcy、高S/D、高RI、染色体异常是RPL患者流产的危险因素( $P<0.05$ )。ROC曲线分析显示联合Hcy、S/D、RI预测RPL患者流产的曲线下面积(AUC)为0.849,高于单独预测。**结论:** RPL患者子宫动脉血流参数S/D、RI、PI和血清Hcy水平均增高,高S/D、RI和Hcy与RPL患者胰岛素抵抗以及流产风险增加有关。联合S/D、RI和Hcy可提高RPL流产风险评估效能。

**关键词:** 反复妊娠丢失;同型半胱氨酸;子宫动脉血流参数;胰岛素抵抗;妊娠结局

中图分类号:R714.15 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)02-391-05

## Relationship between Homocysteine, Uterine Artery Blood Flow Parameters and Insulin Resistance and Pregnancy Outcome in Patients with Recurrent Pregnancy Loss\*

BAO Lei, SONG Ying, WANG Ai-hua, YAN Zheng-guo, LI Tao, LÜ Meng-xin, TANG Jian, SUN Yu<sup>△</sup>

(Department of Obstetrics, Kunming Maternal and Child Health Hospital, Kunming, Yunnan, 650118, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the relationship between homocysteine (Hcy), uterine artery blood flow parameters and insulin resistance and pregnancy outcome in patients with recurrent pregnancy loss (RPL). **Methods:** 162 RPL patients admitted to Kunming Maternal and Child Health Hospital from June 2020 to October 2022 were selected as the RPL group and 82 healthy pregnant women underwent regular prenatal examinations during the same period as the control group. RPL patients were divided into live birth group (85 cases) and abortion group (77 cases) according to the pregnancy outcome. Serum Hcy level, insulin resistance index (HOMA-IR), uterine artery blood flow parameters, including uterine artery peak systolic/end diastolic velocity (S/D), pulsatility index (PI) and blood flow resistance index (RI) were detected. The correlation between Hcy, uterine artery blood flow parameters and HOMA-IR were analyzed by Pearson correlation analysis. The influencing factors of pregnancy outcomes in RPL patients were analyzed by multivariate Logistic regression analysis. The predictive value of Hcy and uterine artery blood flow parameters on the pregnancy outcome of RPL patients was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** The serum Hcy level, S/D, PI, RI and HOMA-IR in RPL group were higher than those in control group ( $P<0.05$ ). The serum Hcy, S/D, PI and RI in RPL group were positively correlated with HOMA-IR ( $P<0.05$ ). The serum Hcy level, S/D, PI, RI and HOMA-IR in abortion group were higher than those in live birth group ( $P<0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that high HOMA-IR, high Hcy, high S/D, high RI and chromosomal abnormalities were risk factors for abortion in RPL patients ( $P<0.05$ ). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of combined Hcy, S/D and RI in predicting abortion in RPL patients was 0.849, which was higher than that of single prediction. **Conclusion:** The levels of uterine artery blood flow parameters S/D, RI, PI and serum Hcy in RPL patients were increased, high S/D, RI and Hcy were relate to insulin resistance and increased risk of abortion in RPL patients. Combined S/D, RI and Hcy could improve the efficacy of RPL abortion risk assessment.

\* 基金项目: 云南省科技厅科技计划项目(202101BA070001-252)

作者简介: 包蕾(1982-), 女, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 复发性流产, E-mail: wz123412341234@163.com

△ 通讯作者: 孙宇(1977-), 女, 本科, 副主任医师, 研究方向: 高危妊娠, E-mail: 320225838@qq.com

(收稿日期: 2023-07-20 接受日期: 2023-08-15)

**Key words:** Recurrent pregnancy loss; Homocysteine; Uterine artery blood flow parameters; Insulin resistance; Pregnancy outcome

**Chinese Library Classification(CLC):** R714.15 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2024)02-391-05

## 前言

反复妊娠丢失(RPL)指在妊娠范围20~24周之前经历2次或2次以上的非意愿性妊娠丢失,发病机制涉及染色体异常、内分泌异常、自身免疫异常、遗传等。目前RPL预防和治疗手段有限,仍有超过50%的患者病因不明,且妊娠结局较差<sup>[1,2]</sup>。研究显示RPL患者胰岛素抵抗发生率高于健康孕妇,高水平的胰岛素抵抗与RPL发病风险有关<sup>[3,4]</sup>。同型半胱氨酸(Hcy)是蛋氨酸到半胱氨酸转化过程中形成的中间氨基酸,可抑制胰岛素前受体切割,通过蛋白半胱氨酸-同型半胱氨酸化引起胰岛素抵抗<sup>[5]</sup>。高Hcy血症往往预示着自然流产的风险增加<sup>[6]</sup>。子宫动脉血流与胚胎种植发育过程密切相关,子宫动脉血流参数反映子宫和胎盘血流循环情况,研究显示早期复发性流产患者子宫动脉血流参数显著异常于正常孕妇<sup>[7]</sup>,且子宫动脉血流参数与胰岛素抵抗有关<sup>[8]</sup>。本研究拟探讨血清Hcy,子宫动脉血流参数与RPL患者胰岛素抵抗和妊娠结局的关系,旨在为临床预防和治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选择2020年6月至2022年10月昆明市妇幼保健院收治的162例RPL患者(RPL组),年龄范围21~39岁,平均(29.75±6.96)岁,孕周范围19~24周,平均(22.09±1.04)周,体质指数(BMI)范围20~25 kg/m<sup>2</sup>,平均(22.49±1.93)kg/m<sup>2</sup>。纳入标准:(1)有两次或以上妊娠丢失史;(2)尿和血人绒毛膜促性腺激素阳性,经腹部B超证实宫内单胎妊娠。排除标准:(1)外因导致的流产;(2)子宫腺肌病、宫腔粘连、宫颈炎、宫颈癌;(3)合并严重高血压、糖尿病、脑血管疾病;(4)精神疾病。另选择同期82例规律产检的健康孕妇纳入对照组,年龄范围21~38岁,平均(29.21±6.71)岁,孕周范围18~24周,平均(22.12±1.03)周,BMI范围20~24 kg/m<sup>2</sup>,平均(22.49±1.43)kg/m<sup>2</sup>。两组年龄、孕周、BMI比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究已经获得昆明市妇幼保健院伦理委员会审核批准进行,患者及其家属均知情同意签署同意书。

### 1.2 方法

**1.2.1 Hcy、胰岛素抵抗指数检测** 入组后次日晨采集所有受试者静脉血3 mL注入干燥试管(无抗凝剂),室温下静置2 h左右至血液凝固,取上层液离心(离心参数:转速3000 rpm,半径10 cm,时间5 min),取上清液上机检测。采用循环酶法检测血清Hcy水平,使用的全自动生化分析仪购自美国贝克曼库尔特公司;葡萄糖氧化酶法检测空腹血糖水平,i1000全自动化学发光仪及配套试剂(美国雅培公司)检测空腹胰岛素水平,胰岛素稳态模型计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=(空腹血糖×空腹胰岛素)/22.5。

**1.2.2 超声检查** Logiq 5彩色超声诊断仪(美国GE),凸阵探头频率(3~5 MHz)。孕妇平卧,探头涂抹耦合剂置于腹部,探

查孕囊位置、大小、形态,观察有无卵黄囊、胚芽及原始心管搏动。于子宫动脉与髂内动脉交汇1 cm处显示子宫动脉,启动多普勒脉冲扫描,脉冲重复频率4~6 cm/s,取样容积2 mm<sup>3</sup>,血流方向与声束夹角为30°,捕获连续4个稳定的血流频谱储存。测量子宫动脉血流动力学参数:子宫动脉搏动指数(PI)、阻力指数(RI)、收缩末期最大血流速度与舒张末期最大血流速度比值(S/D)。以上由超声科两名10年以上工作经验的超声医师进行操作,取3次测量的平均值。

### 1.3 资料收集

收集患者年龄、BMI、流产次数、家族RPL遗传史、合并多囊卵巢综合征、合并甲状腺功能减退、妊娠方式、黄体酮、孕期被动吸烟、染色体异常、孕期饮酒、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)。

### 1.4 预后分组

RPL患者自入组随访至妊娠结束。统计妊娠结局,正常足月分娩且胎儿无明显畸形为活产,胚胎停育流产者为流产,按照妊娠结局将RPL患者分为活产组(85例)和流产组(77例)。

### 1.5 统计学分析

采用SPSS软件(25.0版,美国IBM公司)进行统计数据分析,正态分布的连续变量表示为平均值±标准差,并使用student-t检验进行比较。分类变量以计数和百分比表示,并使用卡方检验进行比较。Pearson相关性分析Hcy、子宫动脉血流参数与HOMA-IR的相关性。多因素Logistic回归分析RPL患者妊娠结局的影响因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析Hcy、子宫动脉血流参数对RPL患者妊娠结局的预测价值, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 RPL组和对照组血清Hcy、子宫动脉血流参数、HOMA-IR比较

RPL组血清Hcy水平,S/D、PI、RI以及HOMA-IR均高于对照组( $P<0.05$ ),见表1。

### 2.2 血清Hcy、子宫动脉血流参数与HOMA-IR的相关性

RPL组血清Hcy水平,S/D、PI、RI与HOMA-IR均呈正相关( $r=0.426, 0.398, 0.325, 0.274, P<0.05$ )。

### 2.3 活产组和流产组血清Hcy、子宫动脉血流参数比较

流产组血清Hcy水平,S/D、PI、RI以及HOMA-IR均高于活产组( $P<0.05$ ),见表2。

### 2.4 单因素和多因素Logistic回归模型分析RPL患者流产的影响因素

单因素分析显示流产组BMI、合并多囊卵巢综合征、染色体异常比例、TG水平高于活产组,黄体酮水平低于活产组( $P<0.05$ ),两组年龄、流产次数、妊娠方式、合并多囊卵巢综合征、家族RPL遗传史、合并甲状腺功能减退、孕期被动吸烟、孕期饮酒、TC对比无统计学差异( $P>0.05$ ),见表3。以RPL患者妊娠结局为因变量(赋值:0=活产,1=流产),以BMI、合并多囊

表 1 RPL 组和对照组血清 Hcy、子宫动脉血流参数、HOMA-IR 比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 1 Comparison of serum Hcy, uterine artery blood flow parameters and HOMA-IR between RPL group and control group( $\bar{x}\pm s$ )

Groups	n	S/D	PI	RI	Hcy( $\mu\text{mol/L}$ )	HOMA-IR
RPL group	162	3.42±1.03	1.65±0.26	0.90±0.18	20.32±4.16	3.96±1.02
Control group	82	2.62±0.53	1.32±0.21	0.65±0.15	6.02±1.24	1.52±0.23
<i>t</i> value		6.600	9.963	10.816	30.424	21.368
<i>P</i> value		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 活产组和流产组血清 Hcy、子宫动脉血流参数比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 2 Comparison of serum Hcy and uterine artery blood flow parameters between live birth group and abortion group( $\bar{x}\pm s$ )

Groups	n	S/D	PI	RI	Hcy( $\mu\text{mol/L}$ )	HOMA-IR
Abortion group	77	4.02±0.21	1.70±0.11	0.96±0.07	22.35±1.02	4.21±0.51
Live birth group	85	2.88±0.32	1.60±0.13	0.85±0.03	18.48±1.26	3.73±0.60
<i>t</i> value		26.511	5.257	13.213	21.348	5.457
<i>P</i> value		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 RPL 患者流产的单因素分析

Table 3 Univariate analysis of abortion in RPL patients

Projects	Abortion group(n=77)	Live birth group(n=85)	<i>t</i> / $\chi^2$ value	<i>P</i> value
Age (year)	30.12±6.12	29.42±6.37	0.712	0.478
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.02±1.05	22.01±1.02	6.207	<0.001
Number of abortions (times)	3.02±0.63	2.87±0.51	1.672	0.096
Mode of pregnancy [n (%)]				
Natural conception	53(68.83)	59(69.41)	0.006	0.936
Artificial fecundation	24(31.17)	26(30.59)		
Luteosterone(nmol/L)	302.35±72.16	420.31±91.47	9.049	0.000
Combined with polycystic ovary syndrome [n (%)]				
Yes	39(50.65)	26(30.59)	6.768	0.009
No	38(49.35)	59(69.41)		
Familial genetic history of RPL [n (%)]				
Yes	12(15.58)	20(23.53)	1.609	0.205
No	65(84.42)	65(76.47)		
Combined with hypothyroidism [n (%)]				
Yes	16(20.78)	15(17.65)	0.256	0.613
No	61(79.22)	70(82.35)		
Chromosomal abnormalities [n (%)]				
Yes	35(45.45)	25(29.41)	4.459	0.035
No	42(54.55)	60(70.59)		
Passive smoking during pregnancy [n (%)]				
Yes	13(16.88)	16(18.82)	0.104	0.748
No	64(83.12)	69(81.18)		
Drinking during pregnancy [n (%)]				
Yes	9(11.69)	11(12.94)	0.059	0.809
No	68(88.31)	74(87.06)		
TG(mmol/L)	2.69±0.32	2.12±0.26	12.491	<0.001
TC(mmol/L)	4.65±0.46	4.58±0.44	0.990	0.324

卵巢综合征(赋值:0=否,1=是)、染色体异常(赋值:0=否,1=是)、黄体酮、TG、Hcy水平,S/D、PI、RI、HOMA-IR为自变量,均原值输入,向后逐步法排除无关变量,最后多因素 Logistic 回

归分析显示高 HOMA-IR、高 Hcy、高 S/D、高 RI、染色体异常是 RPL 患者流产的危险因素( $P < 0.05$ ),见表 4。

表 4 RPL 患者流产的多因素 Logistic 回归分析

Table 4 Multivariate Logistic regression analysis of abortion in RPL patients

Variable	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	OR(95%CI)	P value
Constant term	10.256	2.346	19.112	-	<0.001
Chromosomal abnormalities	0.732	0.295	6.157	2.079(1.166~3.707)	0.013
High HOMA-IR	1.265	0.389	10.575	3.543(1.653~7.595)	<0.001
High Hcy	0.959	0.204	22.099	2.609(1.749~3.892)	<0.001
High S/D	0.715	0.257	7.740	2.044(1.235~3.383)	0.002
High RI	0.432	0.142	9.255	1.540(1.166~2.035)	<0.001

表 5 血清 Hcy、子宫动脉血流参数预测 RPL 患者流产的价值分析

Table 5 The value analysis of serum Hcy and uterine artery blood flow parameters in predicting abortion in RPL patients

Indexs	AUC( 95%CI)	Critical value	Sensitivity(%)	Specificity (%)	Youden index
Hcy	0.723(0.644~0.802)	20.12 $\mu$ mol/L	75.32	70.59	0.459
S/D	0.733(0.654~0.811)	3.24	74.03	71.76	0.457
RI	0.662(0.577~0.747)	0.91	71.43	67.06	0.384
Unite	0.849(0.789~0.909)	-	93.51	72.94	0.664

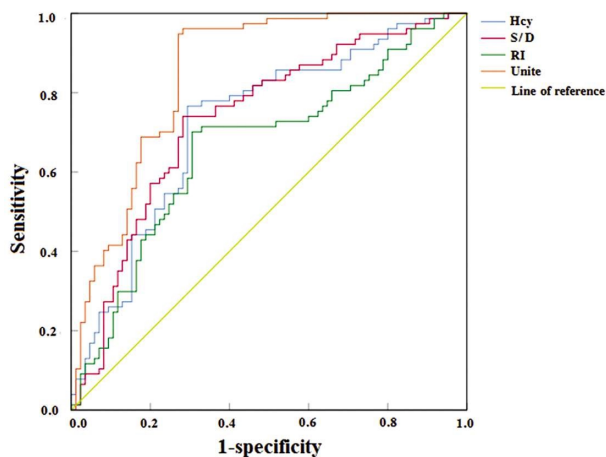


图 1 血清 Hcy、子宫动脉血流参数预测 RPL 患者流产的 ROC 曲线  
Fig. 1 ROC curve of serum Hcy and uterine artery blood flow parameters in predicting abortion in RPL patients

### 2.5 血清 Hcy、子宫动脉血流参数预测 RPL 患者流产的价值分析

Hcy、S/D、RI 预测 RPL 患者流产的曲线下面积为 0.723、0.733、0.662,联合 Hcy、S/D、RI 预测 RPL 患者流产的曲线下面积(AUC)为 0.849,高于单独预测,见表 5 和图 1。

### 3 讨论

RPL 是妇产科的常见病,也是影响优生的主要影响因素,近年来其发病率呈上升趋势,探讨与 RPL 相关标志物有助于临床预防和治疗<sup>[9]</sup>。研究显示妊娠期间胰岛素敏感性降低,胰岛  $\beta$  细胞分泌胰岛素增加,若  $\beta$  细胞功能无法代偿可能导致胰岛素抵抗;另外,脂肪因子和细胞因子的异常分泌、缺乏钙微量元素、氧化应激等也会促进妊娠期间胰岛素抵抗<sup>[10,11]</sup>。胰岛素抵抗

可引起高胰岛素血症和雄激素代谢异常,影响下丘脑垂体功能,导致胎盘中活性氧过量产生,线粒体功能障碍,滋养细胞分化受损,胎盘血管生成减少,内膜容受性降低,影响胎儿生长,最终导致胎儿丢失<sup>[12,13]</sup>。胰岛素抵抗已被证实与 RPL 之间有着密切的联系,既往研究显示 RPL 患者 HOMA-IR 水平显著高于健康孕妇,胰岛素抵抗可能影响细胞免疫和妊娠结局<sup>[14,15]</sup>。

Hcy 是一种含有氨基酸的巯基,可在维生素 B12 和叶酸作用下再循环为蛋氨酸,或在维生素 B6 的辅助下转化为半胱氨酸,可影响细胞甲基化状态、细胞代谢和细胞损伤等多种细胞功能<sup>[16,17]</sup>。高 Hcy 血症可诱导氧化应激和炎症反应,导致血管内皮损伤和动脉粥样硬化<sup>[16]</sup>,并与代谢综合征风险增加相关<sup>[17]</sup>。既往研究显示 RPL 与亲血栓基因多态性,胎盘动脉血栓形成有关<sup>[18]</sup>,而高 Hcy 血症也被证实与血液高凝,血栓前状态和血栓事件存在密切关联<sup>[19]</sup>,因而推测 Hcy 可能与 RPL 有着一定关联。本研究发现 RPL 组血清 Hcy 水平增高,高水平 Hcy 是 RPL 患者流产的危险因素,并可预测 RPL 患者的流产风险,表明 Hcy 水平增高可能导致 RPL 以及不良妊娠结局的发生。分析其原因:首先,高 Hcy 血症可诱导活性氧、过氧化物及氧自由基的产生,引起血管内皮细胞损伤,刺激动脉平滑肌细胞增生,导致胎盘动脉发生粥样硬化和血栓形成,影响胎儿血液和营养供给,最终引起胎儿停育和流产。Kim 等<sup>[20]</sup>研究也发现与正常孕妇相比,死胎及流产孕妇胎盘动脉粥样硬化率更高。本研究相关性分析显示 Hcy 与 HOMA-IR 呈正相关,推测 Hcy 也可能通过诱导胰岛素抵抗导致不良妊娠结局的发生。分析原因高 Hcy 血症可通过诱导脂肪组织内内质网应激,激活 c Jun 氨基端激酶信号通路和促炎细胞因子的产生,促进巨噬细胞浸润,降低脂肪组织中胰岛素的敏感性,导致胰岛素抵抗<sup>[21]</sup>,继而导

致不良妊娠结局。

子宫动脉血供与子宫内腔容受性、妊娠结局密切相关,血流灌注不足可降低胚胎被子宫内腔接受和植入的能力,导致不良妊娠结局<sup>[2]</sup>。正常月经周期中,子宫动脉血流阻力在黄体期降低,血流灌注增加,有助于胚胎种植着床;若血流灌注不足可引起内腔容受性降低,影响胚胎顺利着床和发育,增加潜在妊娠丢失风险<sup>[3]</sup>。本研究采用多普勒超声获得子宫动脉血流参数 S/D、PI、RI,发现 RPL 组 S/D、RI、PI 均增加,高于对照组,多因素 Logistic 回归分析显示高 S/D 和 RI 是 RPL 患者流产的危险因素,说明子宫动脉血流阻力增加与 RPL 流产风险增加有关。分析原因为子宫动脉血流阻力增加,母体血流通过血管所受阻力增加,血流进入绒毛间隙的量减少,导致滋养细胞对胎床螺旋动脉的侵袭能力降低,引起胎盘局部缺血,降低内腔容受性,影响胚胎的生长和发育,不利于妊娠维持,进而增加流产风险<sup>[4]</sup>。进一步分析 S/D、PI、RI 与 HOMA-IR 呈正相关,说明子宫动脉血流参数与 RPL 胰岛素抵抗水平也有关系,子宫动脉血流阻力增加,灌注不足可能加重胰岛素抵抗水平,继而反映 RPL 患者再次流产风险<sup>[5]</sup>。研究显示胰岛素抵抗可抑制胰岛素与血管内皮激活过程中受体结合,降低微血管血流量<sup>[6]</sup>,血流量减少导致胰岛素的摄取与清除障碍,进一步增加胰岛素抵抗风险。同时染色体异常也与 RPL 患者流产有关,原因为染色体异常可引起胎儿胚胎发育异常,继而导致反复流产。

ROC 分析显示子宫动脉血流参数 S/D、RI 联合血清 Hcy 预测 RPL 患者流产的曲线下面积为 0.849,高于单独预测的 0.733、0.662、0.723,说明子宫动脉血流参数联合血清 Hcy 在 RPL 患者流产预测中具有较高价值。

综上,RPL 患者子宫动脉血流参数 S/D、RI 和血清 Hcy 水平均显著增高,高 S/D、RI 和 Hcy 与 RPL 患者胰岛素抵抗水平以及流产风险增加有关。联合 S/D、RI 和 Hcy 在 RPL 患者流产风险预测中具有较高的价值。

#### 参考文献(References)

- [1] Dimitriadis E, Menkhorst E, Saito S, et al. Recurrent pregnancy loss [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 98.
- [2] Hong Li Y, Marren A. Recurrent pregnancy loss: A summary of international evidence-based guidelines and practice [J]. *Aust J Gen Pract*, 2018, 47(7): 432-436.
- [3] Cai WY, Luo X, Lv HY, et al. Insulin resistance in women with recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2022, 22(1): 916.
- [4] Hantoushzadeh S, Kohandel Gargari O, Shafiee A, et al. Glucose metabolism tests and recurrent pregnancy loss: evidence from a systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2023, 15(1):3
- [5] Zhang X, Qu YY, Liu L, et al. Homocysteine inhibits pro-insulin receptor cleavage and causes insulin resistance via protein cysteine-homocysteinylation[J]. *Cell Rep*, 2021, 37(2): 109821.
- [6] Zhang L, Fu H, Wei T. MTHFR gene polymorphism and homocysteine levels in spontaneous abortion of pregnant women [J]. *Am J Transl Res*, 2021,13(6): 7083-7088.
- [7] 薛小梅,李淑馨,贺静,等.复发性流产孕妇孕早期子宫动脉血流参数与妊娠结局的相关性分析[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2022, 14(11): 58-61, 后插 1.
- [8] 丁林丽, 鄢巧霞. 复发性流产患者子宫动脉血流参数水平及其与自身抗体、胰岛素抵抗的相关关系 [J]. *中国医师杂志*, 2018, 20(6): 909-911.
- [9] Nikitina TV, Sazhenova EA, Zhigalina DI, et al. Karyotype evaluation of repeated abortions in primary and secondary recurrent pregnancy loss[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2020, 37(3): 517-525.
- [10] Takaya J. Calcium-Deficiency during Pregnancy Affects Insulin Resistance in Offspring[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 7008.
- [11] Ikenoue S, Waffarn F, Sumiyoshi K, et al. Maternal insulin resistance in pregnancy is associated with fetal fat deposition: findings from a longitudinal study[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2023, 228(4): 455.e1-455.e8.
- [12] Zhang Y, Zhao W, Xu H, et al. Hyperandrogenism and insulin resistance-induced fetal loss: evidence for placental mitochondrial abnormalities and elevated reactive oxygen species production in pregnant rats that mimic the clinical features of polycystic ovary syndrome[J]. *J Physiol*, 2019, 597(15): 3927-3950.
- [13] 程冬梅, 刘晓巍. 胰岛素抵抗与妊娠结局关系的研究进展[J]. *医学综述*, 2018, 24(7): 1284-1288.
- [14] Yan Y, Bao S, Sheng S, et al. Insulin resistance in patients with recurrent pregnancy loss is associated with lymphocyte population aberration[J]. *Syst Biol Reprod Med*, 2017, 63(6): 397-404.
- [15] Celik N, Evsen MS, Sak ME, et al. Evaluation of the relationship between insulin resistance and recurrent pregnancy loss [J]. *Ginekol Pol*, 2011, 82(4): 272-275.
- [16] 王波薇, 邱洪涛, 王剑鹰, 等. 血清同型半胱氨酸、胰腺衍生因子、肥胖抑制素与妊娠期糖尿病患者血糖控制情况和妊娠结局的关系分析[J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(22): 4366-4370.
- [17] Lee HS, In S, Park T. The Homocysteine and Metabolic Syndrome: A Mendelian Randomization Study[J]. *Nutrients*, 2021, 13(7): 2440.
- [18] Kamali M, Hantoushzadeh S, Borna S, et al. Association between Thrombophilic Genes Polymorphisms and Recurrent Pregnancy Loss Susceptibility in the Iranian Population: a Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Iran Biomed J*, 2018, 22(2): 78-89.
- [19] 李薇, 崔川, 李莉, 等. 高 Hcy 血症合并冠心病血栓前状态特点及其对患者长期血栓事件发生的影响[J]. *医学临床研究*, 2016, 33(6): 1144-1146, 1147.
- [20] Kim YM, Chaemsaitong P, Romero R, et al. The frequency of acute atherosclerosis in normal pregnancy and preterm labor, preeclampsia, small-for-gestational age, fetal death and midtrimester spontaneous abortion[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2015, 28(17): 2001-2009.
- [21] Li Y, Zhang H, Jiang C, et al. Hyperhomocysteinemia promotes insulin resistance by inducing endoplasmic reticulum stress in adipose tissue[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(14): 9583-9592.
- [22] 余彩茶, 水旭娟, 焦岩, 等. 子宫动脉及内膜血流在评估子宫内腔容受性及预测妊娠结局中的应用价值[J]. *医学研究杂志*, 2022, 51(3): 75-79.
- [23] 左娜, 王秀霞. 月经周期中子宫血流参数变化对体外受精 - 胚胎移植妊娠结局的预测及评价[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2019, 35(5): 597-600.
- [24] 王琼. 不明原因复发性流产者早孕早期子宫动脉血流参数预测孕 28 周内流产价值[J]. *中国计划生育学杂志*, 2022, 30(5):1159-1162.
- [25] Keske MA, Premilovac D, Bradley EA, et al. Muscle microvascular blood flow responses in insulin resistance and ageing [J]. *J Physiol*, 2016, 594(8): 2223-2231.