

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.07.041

血清 SAA、TSP-1、FA 与不明原因复发性流产发病的关系 及联合检测的预测价值研究 *

黄宁君¹ 熊菊香^{2△} 莫鸿英¹ 郭李璐¹ 段馨¹

(1 湖南师范大学附属长沙市妇幼保健院妇产科 湖南长沙 410007;

2 湖南师范大学附属长沙市妇幼保健院妇科 湖南长沙 410007)

摘要 目的:探讨血清淀粉样蛋白 A(SAA)、血小板反应蛋白-1(TSP-1)、叶酸(FA)与不明原因复发性流产(URSA)发病的关系,分析联合 SAA、TSP-1、FA 检测对 URSA 发生的预测价值。**方法:**选取 2019 年 1 月至 2021 年 1 月我院妇产科收治的 80 例 URSA 患者(URSA 组)和同期于我院产科产检的 102 例正常妊娠孕妇(对照组),检测血清 SAA、TSP-1、FA 水平,收集临床相关资料,采用多因素 Logistic 回归分析 URSA 发生的影响因素,采用受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 SAA、TSP-1、FA 联合对 URSA 发生的预测价值。**结果:**URSA 组血清 SAA、TSP-1 水平高于对照组,FA 水平低于对照组($P<0.05$)。URSA 组年龄 ≥ 35 岁、有吸烟史、饮酒史、初中及以下文化程度、生殖道感染的比例高于对照组($P<0.05$);两组间体质质量指数、URSA 家族遗传史、职业的比例差异无统计学意义($P>0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示:有吸烟史、饮酒史、生殖道感染以及血清 SAA、TSP-1 水平较高是 URSA 发生的危险因素,而 FA 水平较高是 URSA 发生的保护因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示:血清 SAA、TSP-1、FA 预测 URSA 发生的曲线下面积分别为 0.744、0.719、0.670,而三项指标联合检测预测 URSA 发生的曲线下面积为 0.872,明显高于各指标单独检测。**结论:**URSA 患者血清 SAA、TSP-1 水平增高,FA 水平降低,且与 URSA 的发生有关,联合检测血清 SAA、TSP-1 和 FA 对 URSA 的发生具有一定预测价值。

关键词:不明原因复发性流产;淀粉样蛋白 A、血小板反应蛋白-1;叶酸;预测价值

中图分类号:R714.21 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2022)07-1391-05

Relationship between Serum SAA, TSP-1, FA and Unexplained Recurrent Spontaneous Abortion and the Predictive Value of Combined Detection*

HUANG Ning-jun¹, XIONG Ju-xiang^{2△}, MO Hong-ying¹, GUO Li-lu¹, DUAN Xin¹

(1 Department of Obstetrics and Gynecology, Changsha Maternal and Child Health Hospital Affiliated to Hunan Normal University, Changsha, Hunan, 410007, China; 2 Department of Gynaecology, Changsha Maternal and Child Health Hospital Affiliated to Hunan Normal University, Changsha, Hunan, 410007, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between serum amyloid A (SAA), thrombospondin-1 (TSP-1), folic acid (FA) and unexplained recurrent spontaneous abortion (URSA), and to analyze the value of combined detection of SAA, TSP-1, FA in predicting URSA. **Methods:** 80 URSA patients (URSA group) who were admitted to the department of Obstetrics and Gynecology of our hospital from January 2019 to January 2021 and 102 normal pregnant women (control group) during the same period were selected. Serum SAA, TSP-1 and FA levels were detected, and clinical data were collected. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of URSA, and receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze the predictive value of serum SAA, TSP-1 and FA on the occurrence of URSA. **Results:** Serum SAA and TSP-1 in URSA group were higher than those in control group ($P<0.05$), FA level was lower than that in control group ($P<0.05$). In URSA group, the proportion of age ≥ 35 years old, smoking history, drinking history, junior high school education and reproductive tract infection were higher than those in control group ($P<0.05$). There were no significant differences in body mass index, URSA family genetic history and occupation between the two groups ($P>0.05$). Multivariate Logistic regression analysis results show that: Smoking, drinking, reproductive tract infection, SAA and TSP-1 were risk factors for URSA ($P<0.05$), FA was a protective factor for URSA ($P<0.05$). ROC curve analysis results show that: the area under the curve predicted by SAA, TSP-1 and FA was 0.744, 0.719 and 0.670, and the area under the curve predicted by SAA, TSP-1 and FA was 0.872, which was higher than that predicted by alone ($P<0.05$). **Conclusion:** The serum levels of SAA and TSP-1 in URSA patients are increased, while FA is decreased, which is related to the occurrence of URSA. The combination of SAA, TSP-1 and FA has certain value in the prediction of URSA.

* 基金项目:湖南省自然科学基金项目(2017JJ2288)

作者简介:黄宁君(1988-),女,硕士研究生,研究方向:妇产方向的研究,E-mail: huangnj1017@163.com

△ 通讯作者:熊菊香(1975-),女,硕士,副主任医师,研究方向:普通妇科、复发性流产方向的研究,E-mail: w18075797580@163.com

(收稿日期:2021-10-06 接受日期:2021-10-31)

Key words: Unexplained recurrent spontaneous abortion; Amyloid A; Thrombospondin-1; Folic acid; Predictive value

Chinese Library Classification(CLC): R714.21 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)07-1391-05

前言

复发性流产是指一对夫妇在妊娠早期或中期连续两次或多次发生的胎儿丢失,是导致继发性不育的重要因素之一,复发性流产发病机制复杂,其中超过一半的复发性流产病因无法解释^[1]。不明原因复发性流产(unexplained recurrent spontaneous abortion,URSA)是排除感染、免疫、遗传、激素紊乱和解剖结构异常等因素后诊断的复发性流产^[2],目前仍是生殖医学界的一大难题,了解URSA发病的因素以及早期预测URSA的发生对预防URSA、改善妊娠结局有着重要意义。淀粉样蛋白A(serum amyloid A,SAA)在调节滋养层细胞迁徙,维持胎盘形成和内稳态方面有着重要作用,在胎盘微环境中SAA水平过高,并通过调节金属蛋白酶活性和滋养层侵袭相关分子表达,促使滋养层细胞异常侵入子宫蜕膜^[3],导致不育和流产,母体血清SAA水平升高被认为是早孕的预测标志物^[4]。血小板反应蛋白-1(thrombospondin-1,TSP-1)是一种多功能的细胞外基质蛋白,参与组织损伤和修复过程^[5],TSP-1表达异常与流产的发生也存在着密切关系^[6]。叶酸(folic acid,FA)是一种水溶性维生素,妊娠期间通过补充FA可预防胎儿神经管畸形、染色体异常的风险^[7,8],在妊娠早期补充FA的孕妇发生自然流产的风险更低^[9]。本研究拟探讨血清SAA、TSP-1、FA水平与URSA发病的关系以及SAA、TSP-1、FA对URSA发生的预测价值,旨在为临床URSA的预防和早期诊断提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2019年1月至2021年1月我院妇产科收治的80例URSA患者(URSA组),纳入标准:①妊娠20周之前发生连续三次及以上流产,临床检查和实验室检查排除其他原因导致的流产;②符合《妇产科学》中URSA的诊断标准^[10];③年龄18周

岁以上。排除标准:①已知父母染色体异常、甲状腺功能减退、免疫、感染等明确原因导致的流产;②男方因素导致不孕,夫妻双方染色体异常;③生殖系统畸形或解剖学异常。另选择同期于我院产科产检的102例正常妊娠孕妇为对照组,均排除反复流产史。本研究已经获得我院伦理委员会批准,所有受试者均知情同意签署同意书。

1.2 血清SAA、TSP-1、FA检测

采集所有受试者空腹静脉血5 mL,室温静置30-60 min,待血液凝固后取上层液离心(相对离心力10 001 $\times g$)5 min,取上清液检测。选用Multiskan FC酶标仪及其配套试剂盒(美国赛默飞公司),采用酶联免疫吸附试验检测血清SAA、TSP-1水平;选用Access 2电化学发光仪(美国贝克曼库尔特公司),采用化学发光法检测血清FA水平,试剂盒购自上海恒远生物科技有限公司。

1.3 基线资料收集

自制调查表收集所有受试者的年龄、体质量指数、吸烟史、饮酒史、URSA家族遗传史、文化程度、职业、生殖道感染等资料。

1.4 统计学方法

应用SPSS 25.0进行数据分析,正态分布的计量资料(Kolmogorov-Smirnov检验)以($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本t检验比较。计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验比较。采用多因素Logistic回归分析URSA发生的影响因素。采用受试者工作特征曲线(ROC)分析血清SAA、TSP-1、FA水平对URSA发生的预测价值。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 URSA组与对照组血清SAA、TSP-1、FA水平比较

URSA组血清SAA、TSP-1水平高于对照组,FA水平低于对照组($P<0.05$)。见表1。

表1 URSA组与对照组血清SAA、TSP-1、FA水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum SAA, TSP-1 and FA levels between URSA group and control group($\bar{x} \pm s$)

Groups	Cases	SAA(mg/L)	TSP-1(ng/mL)	FA(nmol/L)
URSA group	80	30.15 $\pm$ 6.98	172.35 $\pm$ 53.19	6.02 $\pm$ 1.32
Control group	102	5.19 $\pm$ 1.49	103.64 $\pm$ 32.56	15.32 $\pm$ 3.05
t		35.134	10.736	-25.455
P		0.000	0.000	0.000

2.2 URSA组与对照组基线资料比较

URSA组年龄 ≥ 35 岁、有吸烟史、饮酒史、初中及以下文化程度、生殖道感染的比例高于对照组($P<0.05$);两组间体质量指数、URSA家族遗传史、职业的比例差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

2.3 URSA发生的多因素分析

以URSA为因变量,赋值1=发生、0=未发生;以表1、表2

两组间差异有统计学意义的指标/项目为自变量,年龄(赋值:0= <35 岁,1= ≥ 35 岁)、吸烟史(赋值:0=无,1=有)、饮酒史(赋值:0=无,1=有)、文化程度(赋值:0=高中及以上,1=初中及以下)、生殖道感染(赋值:0=无,1=有),血清SAA、TSP-1、FA均为原值输入。构建多因素Logistic回归模型,采用ENTER法,最终分析结果显示:有吸烟史、饮酒史、生殖道感染以及血清SAA、TSP-1水平较高是URSA发生的危险因素,而FA水

平较高是 URSA 发生的保护因素($P<0.05$)。见表 3。

表 2 URSA 组与对照组基线资料比较 [$(\bar{x}\pm s)$ / 例(%)]
Table 2 Comparison of baseline data between URSA group and control group [$(\bar{x}\pm s)$ / case(%)]

Project	URSA group(n=80 cases)	Control group(n=102 cases)	χ^2	P
Age				
≥ 35 years	47(58.75)	42(41.18)	5.541	0.019
<35 years	33(41.25)	60(58.82)		
Body mass index				
≥ 24 kg/m ²	38(47.50)	41(40.20)	0.974	0.324
<24 kg/m ²	42(52.50)	61(59.80)		
Smoke history				
Yes	35(43.75)	20(19.61)	12.392	0.000
No	45(56.25)	82(80.39)		
Drink history				
Yes	25(31.25)	16(15.69)	6.223	0.013
No	55(68.75)	86(84.31)		
Family history of URSA				
Yes	15(18.75)	10(9.80)	3.028	0.082
No	65(81.25)	92(90.20)		
Level of education				
Junior high and below	46(57.50)	40(39.22)	6.014	0.014
High school and above	34(42.50)	62(60.78)		
Occupation				
Farming, working	33(41.25)	39(38.24)	0.170	0.680
Civil servants, staff	47(58.75)	63(61.76)		
Genital tract infection				
Yes	24(30.00)	16(15.69)	5.357	0.021
No	56(70.00)	86(84.31)		

表 3 影响 URSA 发生的多因素 Logistic 回归方程
Table 3 Multivariate Logistic regression equation affecting the occurrence of URSA

Factors	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
Constant term	3.065	1.042	8.652	-	0.000
Age	0.272	0.250	1.184	1.313(0.804~2.143)	0.416
Smoke history	0.392	0.141	7.729	1.480(1.123~1.951)	0.000
Drink history	0.305	0.115	7.034	1.357(1.083~1.700)	0.000
Level of education	0.125	0.101	1.532	1.133(0.930~1.381)	0.325
Genital tract infection	0.372	0.139	7.162	1.451(1.105~1.905)	0.000
SAA	0.495	0.154	10.332	1.640(1.213~2.219)	0.000
TSP-1	0.632	0.187	11.422	1.881(1.304~2.714)	0.000
FA	-0.585	0.176	11.048	0.557(0.395~0.787)	0.000

2.4 血清 SAA、TSP-1、FA 对 URSA 发生的预测价值

血清 SAA、TSP-1、FA 预测 URSA 发生的曲线下面积分别

为 0.744、0.719、0.670,而三项指标联合检测预测 URSA 发生的曲线下面积为 0.872,明显高于各指标单独检测。见表 4 和图1。

表 4 血清 SAA、TSP-1、FA 预测 URSA 发生的效能
Table 4 Efficacy of serum SAA, TSP-1 and FA in predicting URSA

Test items	Area under curve (95%CI)	Cut-off	Sensitivity(%)	specificity(%)	Accuracy(%)	Youden index
SAA	0.744(0.674~0.805)	20.01 mg/L	66.25	69.61	68.13	0.3586
TSP-1	0.719(0.647~0.783)	152.39 ng/mL	68.75	66.67	67.58	0.3542
FA	0.670(0.597~0.738)	11.32 nmol/L	63.75	68.63	66.48	0.3228
Unite	0.872(0.815~0.917)	-	87.50	86.27	86.81	0.7377

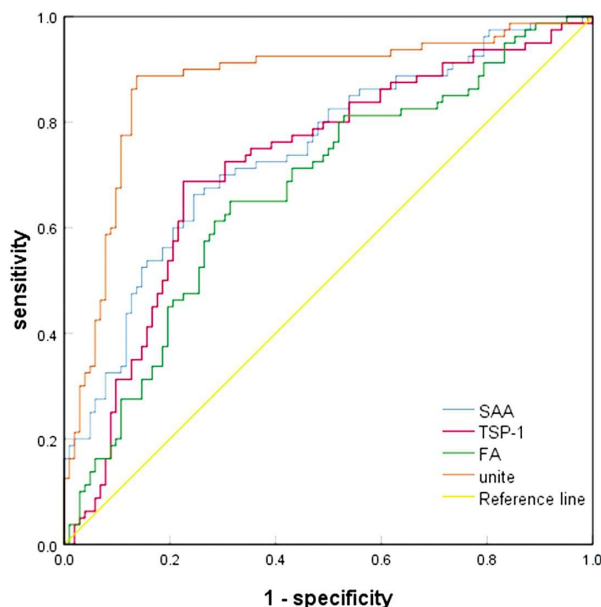


图 1 血清 SAA、TSP-1、FA 预测 URSA 发生的 ROC 图

Fig.1 ROC diagram of serum SAA, TSP-1 and FA predicting the occurrence of URSA

3 讨论

流产是临床最常见的妊娠并发症,三个及三个以上妊娠损失相对少见,会给孕妇带来严重的身体损害,包括严重出血、感染、子宫穿孔甚至死亡^[11,12]。目前研究显示遗传、子宫解剖和结构异常、免疫性凝血障碍、泌尿生殖系统感染、内分泌功能障碍和染色体异常等因素与复发性流产的发生有关^[13,14],但 URSA 的病因尚无法用上述因素解释,目前临床对 URSA 的发生尚缺乏有效的预防措施。

SAA 是一种急性时相蛋白,主要由肝细胞合成,也可由白细胞、脂肪细胞、滑膜细胞、肿瘤细胞和孕早期滋养层细胞合成,在急性期反应、脂质代谢、免疫调节、细胞增殖和侵袭中发挥生物学作用^[15]。临床报道显示不足月胎膜早破产妇血清 SAA 水平明显升高^[16,17],孕中期母体血清 SAA 水平是预测不足月胎膜早破的潜在标志物^[17],且 SAA 预测不足月胎膜早破较 C 反应蛋白和细胞计数更为敏感^[16]。本研究结果中,URSA 组血清 SAA 水平明显增高,回归分析证实高 SAA 水平是 URSA 发生的危险因素之一,表明血清 SAA 水平增高与 URSA 的发生有着密切关系。Ibrahim 等人^[18]指出 SAA 水平升高是 URSA 的独立危险因素。分析原因为 SAA 在孕早期滋养层中表达,影响滋养细胞谱系中细胞侵袭和分化,滋养层中 SAA 表达增高通过

与其受体 -Toll 样受体 4 结合,增加基质金属蛋白酶 -2 和基质金属蛋白酶 -9 的活性,增强滋养层细胞侵袭性^[4]。现有研究显示炎症因子参与流产的发病过程,肿瘤坏死因子 - α 参与妊娠全过程的调控,在滋养层侵入蜕膜的过程中起重要作用,肿瘤坏死因子 - α 过度表达与流产的发生有关^[19],SAA 可能通过促炎因子干扰滋养层细胞合体化和滋养层细胞侵入子宫蜕膜诱发流产。

TSP-1 是一种 450 kDa 的糖蛋白,在血小板 β 颗粒中含量丰富,由活化血小板释放,TSP-1 通过与整合素、CD47、细胞糖胺聚糖、CD36 等多种细胞受体相互作用调节免疫反应,抑制血管生成和促进伤口愈合^[20]。TSP-1 是体内细胞因子转化生长因子 - β 1(TGF- β 1)的主要激活剂,TGF- β 1 是一种多功能细胞因子,通过诱导 Foxp3 表达促进调节性 T 细胞(Treg)生成,维持免疫耐受,防止产生有害免疫反应,可通过多种机制调节免疫反应,TSP-1 可通过结合其受体 CD47 直接促进 Treg 生成,抑制树突状细胞活化并诱导 T 细胞效应子的凋亡,参与免疫调节过程^[21]。本研究结果显示,URSA 患者血清 TSP-1 水平明显增高,高 TSP-1 水平是 URSA 发生的危险因素。现有报道也显示复发性流产患者血清和绒毛组织中 TSP-1 表达增高,TSP-1 是导致复发性流产的重要影响因素^[22,23]。TSP-1 可通过拮抗血管内皮生长因子、诱导血管内皮细胞凋亡等调节内皮细胞增殖和迁移的多种方式抑制新血管的生长^[24]。TSP-1 高表达可能通过抑制血管内皮生长因子表达,影响胎盘绒毛血管网络的建立,抑制正常绒毛组织形成,导致胎盘血液供应无法正常进行,而引起流产^[22,23,25]。

FA 在体内经吸收后储存于肠壁、肝、骨髓等组织中,在还原型辅酶 II 参与下被叶酸还原酶还原成具有生理活性的四氢叶酸,参与嘌呤、嘧啶的合成,在蛋白质合成、细胞分裂生长、正常红细胞形成、DNA 合成和甲基化以及组织修复中均有至关重要的作用,同时 FA 在胎儿发育中也发挥了重要作用,FA 缺乏将增加胎儿神经管畸形^[26]、先天性心脏病^[27]、先天性唇腭裂^[28]等发生风险,在受孕前或受孕后补充 FA 可降低早产以及小于胎龄儿的风险。本研究结果中,URSA 组血清 FA 水平明显低于对照组,FA 水平较高是 URSA 发生的保护因素,表明 FA 缺乏可能导致 URSA 的发生,妊娠期间积极补充 FA 有助于预防 URSA 的发生。熊雯等人^[29]在报道中也指出复发性流产患者血清 FA 水平偏低,补充 FA 可改善叶酸代谢紊乱,抑制同型半胱氨酸的产生,降低流产和早产发生率。

本研究回归分析结果显示,吸烟史、饮酒史、生殖道感染与 URSA 的发生也存在密切关系,陈敏等人^[30]研究也指出吸烟、

饮酒不良习惯以及妊娠期病原体感染可增加流产风险。黄玲等人^[1]报道结果显示流产患者生殖道感染率高于正常妊娠孕妇。因此对于吸烟、饮酒、合并生殖道感染的孕妇,检测到血清SAA、TSP-1水平增高,FA水平降低,应高度警惕URSA的发生。本研究ROC曲线分析结果显示,血清SAA、TSP-1和FA预测URSA的曲线下面积分别为0.744、0.719、0.670,而三项指标联合检测的曲线下面积为0.872,预测效能明显提高,表明血清SAA、TSP-1和FA联合检测对URSA的发生具有较高警示价值。临床可根据血清SAA、TSP-1和FA水平综合判断URSA的发生风险。

综上,URSA患者血清SAA、TSP-1水平增高,FA水平降低,吸烟史、饮酒史、生殖道感染以及血清SAA、TSP-1、FA水平均是URSA发生的影响因素,联合检测血清SAA、TSP-1和FA可提高对URSA发病的预测价值。

参考文献(References)

- [1] Cao X, Cui Y, Zhang X, et al. The correlation of sperm morphology with unexplained recurrent spontaneous abortion: A systematic review and meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(33): 55646-55656
- [2] 郭娜, 刘丹, 王婷, 等. 地屈孕酮联合环孢素A治疗原因不明复发性流产的效果观察[J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(15): 2929-2932
- [3] Sandri S, Urban Borbely A, Fernandes I, et al. Serum amyloid A in the placenta and its role in trophoblast invasion[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e90881
- [4] Ibrahim MI, Ellaithy MI, Hussein AM, et al. Measurement of maternal serum amyloid A as a novel marker of preterm birth[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2021, 34(15): 2467-2472
- [5] Foulsham W, Dohlman TH, Mittal SK, et al. Thrombospondin-1 in ocular surface health and disease[J]. *Ocul Surf*, 2019, 17(3): 374-383
- [6] Jin Y, Wang X, Xiao Y, et al. The role of TSP-1 on decidual macrophages involved in the susceptibility to unexplained recurrent spontaneous abortion [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2009, 61 (3): 253-260
- [7] Field MS, Stover PJ. Safety of folic acid [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2018, 1414(1): 59-71
- [8] van der Windt M, Schoenmakers S, van Rijn B, et al. Epidemiology and (Patho)Physiology of Folic Acid Supplement Use in Obese Women before and during Pregnancy[J]. *Nutrients*, 2021, 13(2): 331
- [9] Mao YY, Yang L, Li M, et al. Periconceptional Folic Acid Supplementation and the Risk of Spontaneous Abortion among Women Who Prepared to Conceive: Impact of Supplementation Initiation Timing[J]. *Nutrients*, 2020, 12(8): 2264
- [10] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学 [M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 557-559
- [11] 薛文瑶, 汤磊, 陈聪, 等. 复发性流产的免疫机制和药物治疗进展[J]. *药物生物技术*, 2020, 27(1): 78-81
- [12] Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, et al. PROMISE: first-trimester progesterone therapy in women with a history of unexplained recurrent miscarriages - a randomised, double-blind, placebo-controlled, international multicentre trial and economic evaluation[J]. *Health Technol Assess*, 2016, 20(41): 1-92
- [13] Dean DD, Agarwal S, Muthuswamy S. Defining the role of FMR1 gene in unexplained recurrent spontaneous abortion [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2019, 36(11): 2245-2250
- [14] 柏文心, 赵爱民. 不明原因复发性流产的免疫发病机制研究进展[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2021, 41(10): 1371-1377
- [15] Kovacevic A, Hammer A, Sundl M, et al. Expression of serum amyloid A transcripts in human trophoblast and fetal-derived trophoblast-like choriocarcinoma cells [J]. *FEBS Lett*, 2006, 580(1): 161-167
- [16] Çekmez Y, Çekmez F, Özkaya E, et al. Proadrenomedullin and serum amyloid A as a predictor of subclinical chorioamnionitis in preterm premature rupture of membranes[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2013, 33(11): 694-699
- [17] Köseoğlu SB, Guzel AI, Deveer R, et al. Maternal serum amyloid A levels in pregnancies complicated with preterm prelabour rupture of membranes[J]. *Ginekol Pol*, 2014, 85(7): 516-520
- [18] Ibrahim MI, Ramy AR, Abdelhamid AS, et al. Maternal serum amyloid A level as a novel marker of primary unexplained recurrent early pregnancy loss[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2017, 136(3): 298-303
- [19] He Y, Sun Q. IFN- γ induces upregulation of TNF- α , downregulation of MMP-2 and MMP-9 expressions in abortion rat [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(15): 4762-4767
- [20] Foulsham W, Dohlman TH, Mittal SK, et al. Thrombospondin-1 in ocular surface health and disease[J]. *Ocul Surf*, 2019, 17(3): 374-383
- [21] Mir FA, Contreras-Ruiz L, Masli S. Thrombospondin-1-dependent immune regulation by transforming growth factor- β 2-exposed antigen-presenting cells[J]. *Immunology*, 2015, 146(4): 547-556
- [22] 冯六连, 李儒佑. 血小板反应蛋白-1在复发性流产患者绒毛膜组织中的表达及其价值探讨 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28(14): 1533-1536
- [23] Kaur S, Roberts DD. CD47 applies the brakes to angiogenesis via vascular endothelial growth factor receptor-2[J]. *Cell Cycle*, 2011, 10(1): 10-12
- [24] 刘梅梅, 王珊, 李肖肖, 等. 血小板反应蛋白-1等血管相关因子在复发性流产中的表达及临床研究 [J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2018, 38(1): 39-43
- [25] 李侠, 肖维. TSP-1、sflt-1在复发性流产患者血清及绒毛膜中的表达及临床意义[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2019, 27(11): 1344-1346, 1278
- [26] Fischer M, Stronati M, Lanari M. Mediterranean diet, folic acid, and neural tube defects[J]. *Ital J Pediatr*, 2017, 43(1): 74
- [27] Czeizel AE, Dudás I, Vereczkey A, et al. Folate deficiency and folic acid supplementation: the prevention of neural-tube defects and congenital heart defects[J]. *Nutrients*, 2013, 5(11): 4760-4775
- [28] Paulos A, Pino P, Cavada G, et al. Cleft lip/palate and flour fortification with folic acid in Chile [J]. *Rev Med Chil*, 2016, 144(8): 1012-1019
- [29] 熊雯, 谢聪, 黄娟, 等. 复发性流产患者叶酸代谢水平及叶酸干预对妊娠的影响研究[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2016, 24(1): 77-80
- [30] 陈敏, 徐素君, 雷丽红, 等. 569例稽留流产的流行病学特征及影响因素分析[J]. *中国妇幼保健研究*, 2018, 29(2): 146-149
- [31] 黄玲, 陈燕娥, 王颜, 等. 先兆性流产与生殖道感染相关性及其PRG和 β -HCG及CA125水平变化 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(8): 1244-1248