

• 论 著 •

# 血清 Hcy、THBS1、FKBP5 mRNA 表达水平与复发性流产患者再妊娠结局的相关性及预测价值\*

叶 静<sup>1</sup>, 杨建军<sup>1△</sup>, 傅 勃<sup>2</sup>

湖北科技学院附属第一医院/咸宁市中心医院: 1. 检验科; 2. 妇产科, 湖北咸宁 437000

**摘要:**目的 探究血清同型半胱氨酸(Hcy)、血小板反应蛋白 1(THBS1)、FK506 结合蛋白 5(FKBP5) mRNA 表达水平与复发性流产(RSA)患者再妊娠结局的相关性及预测价值。方法 选取 2024 年 1—12 月于该院定期做围生保健的 128 例 RSA 患者作为 RSA 组, 根据再妊娠结局, 将患者分为不良妊娠组( $n=43$ )和正常妊娠组( $n=85$ ), 同期选取 60 例健康孕妇作为对照组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清 Hcy、THBS1 表达水平, 实时荧光定量 PCR(qPCR)法测定血清 FKBP5 mRNA 表达水平, 采用多因素 Logistic 回归分析 Hcy、THBS1、FKBP5 mRNA 与 RSA 患者不良妊娠结局发生风险的关系, 受试者工作特征(ROC)曲线分析 Hcy、THBS1、FKBP5 mRNA 对 RSA 患者再妊娠结局的预测价值。结果 RSA 组血清 Hcy、FKBP5 mRNA 表达水平显著高于对照组, THBS1 表达水平显著低于对照组( $P<0.05$ )。不良妊娠组血清 Hcy、THBS1、FKBP5 mRNA 表达水平和舒张压显著高于正常妊娠组, THBS1 表达水平显著低于正常妊娠组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。Hcy 表达水平( $OR=3.248$ )、THBS1 表达水平( $OR=0.266$ )、FKBP5 mRNA 表达水平( $OR=2.836$ )均是影响 RSA 患者不良妊娠结局的因素( $P<0.05$ )。血清 Hcy、THBS1、FKBP5 mRNA 单独预测 RSA 患者再妊娠结局的曲线下面积(AUC)分别为 0.810、0.739 和 0.862, 联合预测的 AUC 为 0.929, 灵敏度为 88.37%, 特异度为 83.53%, 三者联合的预测效能高于单独检测( $Z_{\text{联合-Hcy}}=3.027$ 、 $Z_{\text{联合-THBS1}}=3.931$ 、 $Z_{\text{联合-FKBP5 mRNA}}=2.164$ , 均 $P<0.05$ )。结论 RSA 患者血清 Hcy、FKBP5 mRNA 表达水平上调, THBS1 表达趋势相反, 三者均是影响 RSA 患者不良妊娠结局的重要因素, 且联合检测对其妊娠结局的预测效能更佳。

**关键词:** 同型半胱氨酸; 血小板反应蛋白 1; FK506 结合蛋白 5; 复发性流产; 再妊娠结局

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2026.07.003

中图法分类号: R714.21; R446.1

文章编号: 1673-4130(2026)07-0786-05

文献标志码: A

## Correlation of serum Hcy, THBS1, and FKBP5 mRNA expression levels with the outcome of subsequent pregnancy in patients with recurrent spontaneous abortion and their predictive value\*

YE Jing<sup>1</sup>, YANG Jianjun<sup>1△</sup>, FU Bo<sup>2</sup>

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, First Affiliated Hospital of Hubei University of Science and Technology/Xianning Central Hospital, Xianning, Hubei 437000, China

**Abstract: Objective** To explore the correlation of serum homocysteine (Hcy), thrombospondin-1 (THBS1), and FK506 binding protein 5 (FKBP5) mRNA with the outcome of subsequent pregnancy in patients with recurrent spontaneous abortion (RSA) and their predictive value. **Methods** A total of 128 patients with RSA who were under regular peripartetic care at the hospital from January 2024 to December 2024 were selected as RSA group, and based on the outcome of the subsequent pregnancy, the patients were divided into the adverse pregnancy group ( $n=43$ ) and the normal pregnancy group ( $n=85$ ), while 60 healthy pregnant women were selected as the control group during the same period. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to measure serum Hcy and THBS1. The real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (qPCR) method was used to measure serum FKBP5 mRNA. Multivariate Logistic regression was used to analyze the relationship between Hcy, THBS1, FKBP5 mRNA and the risk of adverse pregnancy outcomes in RSA patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to explore the predictive value of Hcy, THBS1, and FKBP5 mRNA for the subsequent pregnancy outcomes in RSA patients. **Results** The RSA group had higher serum Hcy and FKBP5 mRNA expression level, and lower THBS1 level

\* 基金项目: 咸宁市中心医院湖北省人民医院咸宁医院院级科研项目(2024XYB028)。

作者简介: 叶静, 女, 主管技师, 主要从事感染性疾病实验诊断研究。△ 通信作者, E-mail: jay18727799765@163.com。

than the control group ( $P < 0.05$ ). The adverse pregnancy group had higher serum Hcy, THBS1, FKBP5 mRNA, and diastolic blood pressure, and lower THBS1 than the normal pregnancy group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The expression levels of Hcy ( $OR = 3.248$ ), THBS1 ( $OR = 0.266$ ), and FKBP5 mRNA ( $OR = 2.836$ ) were all factors that affected adverse outcomes in RSA patients ( $P < 0.05$ ). The area under the curve (AUC) of serum Hcy, THBS1, and FKBP5 mRNA alone in predicting the subsequent pregnancy outcomes in RSA patients were 0.810, 0.739, and 0.862, respectively. The AUC of combined prediction was 0.929, with a sensitivity of 88.37% and a specificity of 83.53%. The combined prediction of the three was more effective than those of single detection ( $Z_{\text{combination-Hcy}} = 3.027$ ,  $Z_{\text{combination-THBS1}} = 3.931$ ,  $Z_{\text{combination-FKBP5 mRNA}} = 2.164$ , all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** The serum Hcy and FKBP5 mRNA are upregulated in RSA patients, while the trend of THBS1 is opposite. All three are important factors affecting the adverse pregnancy outcomes of RSA patients. In addition, the combined detection has better predictive efficacy for the pregnancy outcomes.

**Key words:** homocysteine; thrombospondin-1; FK506 binding protein 5; recurrent spontaneous abortion; subsequent pregnancy outcome

复发性流产(RSA)定义为在妊娠 28 周内连续 2 次或 2 次以上妊娠失败,其病因错综复杂,在约半数的 RSA 病例中,病因并不明确,其中约 80% 的原因不明的流产可能与免疫系统有关<sup>[1]</sup>。在所有备孕夫妇中,RSA 的发生率为 1%~2%。多次流产经历给希望再次妊娠的女性带来沉重心理负担,严重影响其身心健康,亟待妇产科领域深入探究<sup>[2]</sup>。血清同型半胱氨酸(Hcy)作为甲硫氨酸代谢的中间产物,其表达水平变化可反映体内多种代谢通路的异常,影响血管内皮功能、胚胎发育微环境平衡<sup>[3-4]</sup>。血小板反应蛋白 1 (THBS1)主要位于胎盘绒毛滋养层细胞中,参与凝血、细胞黏附及血管生成等关键生理过程<sup>[5]</sup>。ULU 等<sup>[6]</sup>研究发现,子痫前期患者血清 THBS1 显著降低,且与疾病严重程度相关。FK506 结合蛋白 5 (FKBP5)是一种应激反应蛋白,在免疫调节及蛋白质折叠和运输中发挥作用<sup>[7]</sup>。FKBP5 表达水平升高可通过抑制配体结合和核转位来降低孕激素和糖皮质激素反应,负向调节类固醇受体糖皮质激素受体和孕激素受体转录活性<sup>[8]</sup>。据以上研究背景,本研究旨在深入剖析 RSA 患者血清 Hcy、THBS1、FKBP5 mRNA 表达水平及其与再妊娠结局的相关性,旨在为 RSA 患者的精准诊疗及再妊娠结局改善提供临床依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本研究前瞻性选取 2024 年 1—12 月于本院定期做围生保健的 128 例 RSA 患者作为 RSA 组。纳入标准:(1)符合 RSA 的诊断标准<sup>[10]</sup>;

(2)宫内单胎妊娠;(3)孕期规律产检且在本院分娩;(4)孕周为 5~14 周;(5)依从性好。排除标准:(1)45 岁以上;(2)患有高血压、糖尿病和心律失常;(3)患有染色体异常、自身免疫性疾病和恶性肿瘤;(4)患有子宫内膜息肉或炎症、黏膜下肌瘤和子宫畸形;(5)接受过辅助生殖技术。选取同期 60 例健康孕妇作为对照组。本院医学伦理委员会已批准本研究,伦理批件号:咸医伦字-K【2023】015 号。

## 1.2 研究方法

**1.2.1 临床资料收集** 通过临床病历或问卷获得孕妇基本信息:年龄、孕前体重指数(BMI)、就诊时孕周、月经失调、流产次数、多囊卵巢综合征、宫腔粘连、停经时间、收缩压、舒张压等。

**1.2.2 血清 Hcy、THBS1、FKBP5 mRNA 表达水平检测** 收集 RSA 患者和健康孕妇的空腹外周血,4 °C,3 000×g 离心 10 min,取上层血清,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清 Hcy(科艾博生物,货号:CB11376-Hu)、THBS1(武汉菲恩生物,货号:EH3924)mRNA 表达水平;另取外周血分离总 RNA 并检测质量浓度和纯度,质量浓度调整为 1 μg/μL,将 RNA 逆转录为 cDNA,再以 cDNA 为模板进行实时荧光定量 PCR(qPCR)扩增,记录 Ct 值,每个样品均做 3 个重复。以 GAPDH 基因为内参,血清 FKBP5 mRNA 相对表达水平使用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  公式计算。qPCR 引物序列见表 1。所有步骤均严格按照各自试剂盒说明书进行。

表 1 qPCR 引物序列(5'-3')

基因	上游引物	下游引物
FKBP5	TGTCCAACCATACGAATAGCA	CTAATAGCDAATTCATAGACT
GAPDH	GGGAACTGTGGCGTGTAT	GAGTGGGTGTCGCTGTTGA

**1.3 妊娠结局** 参考人民卫生出版社的第九版《妇产科学》<sup>[9]</sup>评估患者的妊娠结局,将 RSA 患者根据其

再妊娠结局分为不良妊娠组 ( $n = 43$ ) 和正常妊娠组 ( $n = 85$ )。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS22.0 统计学软件进行数据分析。血清 Hcy、THBS1、FKBP5 mRNA 表达水平等计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用  $t$  检验进行两组间比较;计数资料以例数或百分率表示,采用  $\chi^2$  检验,采用多因素 Logistic 回归分析 Hcy、THBS1、FKBP5 mRNA 与 RSA 患者不良妊娠结局发生风险的关系,受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 Hcy、THBS1、FKBP5 mRNA 对 RSA 患者妊娠结局的预测价值。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 RSA 组和对照组血清 Hcy、THBS1、FKBP5 mRNA 表达水平比较** RSA 组血清 Hcy、FKBP5 mRNA 表达水平显著高于对照组,THBS1 表达水平显著低于对照组,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 RSA 组和对照组血清 Hcy、THBS1、FKBP5 mRNA 表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	Hcy ( $\mu\text{mol/L}$ )	THBS1 ( $\text{ng/mL}$ )	FKBP5 mRNA
对照组	60	5.21 $\pm$ 1.15	215.82 $\pm$ 26.42	1.01 $\pm$ 0.06
RSA 组	128	9.94 $\pm$ 1.76	160.45 $\pm$ 21.39	1.19 $\pm$ 0.17
<i>t</i>		18.990	14.193	7.963
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

**2.2 不良妊娠组和正常妊娠组血清 Hcy、THBS1、FKBP5 mRNA 表达水平比较** 不良妊娠组血清 Hcy、FKBP5 mRNA 表达水平显著高于正常妊娠组,THBS1 水平显著低于正常妊娠组,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 不良妊娠组和正常妊娠组血清 Hcy、THBS1、FKBP5 mRNA 表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	Hcy ( $\mu\text{mol/L}$ )	THBS1 ( $\text{ng/mL}$ )	FKBP5 mRNA
正常妊娠组	85	8.89 $\pm$ 1.96	228.10 $\pm$ 32.54	1.14 $\pm$ 0.10
不良妊娠组	43	12.03 $\pm$ 2.98	191.55 $\pm$ 30.36	1.29 $\pm$ 0.15
<i>t</i>		7.141	6.136	6.734
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

**2.3 不良妊娠组和正常妊娠组临床资料比较** 不良妊娠组年龄、孕前 BMI、就诊时孕周、月经失调、流产次数、多囊卵巢综合征、宫腔粘连、停经时间、收缩压等指标与正常妊娠组比较,差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),但其舒张压显著高于正常妊娠组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

**2.4 多因素 Logistic 回归分析 Hcy、THBS1、FKBP5 mRNA 与 RSA 患者不良妊娠结局发生风险的关系** 将 RSA 患者妊娠结局 (正常妊娠 = 0, 不良妊娠 = 1) 作为因变量,血清 Hcy、THBS1、FKBP5 mRNA 表达水平 (实测值) 作为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,Hcy 表达水平 ( $OR = 3.248$ )、THBS1 表达水平 ( $OR = 0.266$ )、FKBP5 mRNA 表达水平 ( $OR = 2.836$ ) 均是影响 RSA 患者不良妊娠结局的影响因素 ( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 4 不良妊娠组和正常妊娠组临床资料比较 [ $\bar{x} \pm s$  或  $n$  (%) ]

项目	不良妊娠组 ( $n = 43$ )	正常妊娠组 ( $n = 85$ )	$\chi^2/t$	<i>P</i>
年龄(岁)	35.16 $\pm$ 3.22	34.82 $\pm$ 3.05	0.585	0.560
孕前 BMI( $\text{kg/m}^2$ )	24.31 $\pm$ 1.40	24.10 $\pm$ 1.28	0.849	0.397
就诊时孕周(周)	9.46 $\pm$ 0.62	9.31 $\pm$ 0.53	1.427	0.156
月经失调			2.874	0.090
是	18(41.86)	23(27.06)		
否	25(58.14)	62(72.94)		
流产次数(次)			2.643	0.104
2	27(62.79)	65(76.47)		
>2	16(37.21)	20(23.53)		
多囊卵巢综合征			2.968	0.085
有	8(18.60)	7(8.24)		
无	35(81.40)	78(91.76)		
宫腔粘连			1.598	0.206
是	6(13.95)	6(7.06)		
否	37(86.05)	79(92.94)		
停经时间(d)	50.25 $\pm$ 4.12	51.33 $\pm$ 5.65	1.112	0.268
收缩压(mmHg)	122.58 $\pm$ 14.36	118.82 $\pm$ 9.68	1.754	0.082
舒张压(mmHg)	89.54 $\pm$ 7.65	86.49 $\pm$ 6.52	2.356	0.020

表 5 多因素 Logistic 回归分析 Hcy、THBS1、FKBP5 mRNA 与 RSA 患者不良妊娠结局发生风险的关系

影响因素	$\beta$	SE	Wald	<i>P</i>	OR	95%CI
Hcy	1.178	0.452	6.793	0.009	3.248	1.339~7.877
THBS1	-1.324	0.397	11.127	0.001	0.266	0.122~0.579
FKBP5 mRNA	1.042	0.295	12.486	<0.001	2.836	1.591~5.056

**2.5 Hcy、THBS1、FKBP5 mRNA 对 RSA 患者妊娠结局的预测价值** 以 RSA 患者妊娠结局 (正常妊娠 = 0, 不良妊娠 = 1) 作为状态变量,构建 Hcy、TH-

BS1、FKBP5 mRNA 表达水平单独及联合预测模型。结果显示,血清 Hcy、THBS1、FKBP5 mRNA 单独预测 RSA 患者妊娠结局的曲线下面积 (AUC) 分别为

0.810 (95% CI: 0.731 ~ 0.874)、0.739 (95% CI: 0.654 ~ 0.813) 和 0.862 (95% CI: 0.790 ~ 0.916), 联合预测模  $\text{Logit}(P) = -10.051 + 1.178 \times \text{Hcy} - 1.324 \times \text{THBS1} + 1.042 \times \text{FKBP5 mRNA}$ , AUC 达到

0.929 (95% CI: 0.870 ~ 0.967), 灵敏度为 88.37%, 特异度为 83.53%, 三者联合预测效能更高 ( $Z_{\text{联合-Hcy}} = 3.027$ ,  $Z_{\text{联合-THBS1}} = 3.931$ ,  $Z_{\text{联合-FKBP5 mRNA}} = 2.164$ , 均  $P < 0.05$ )。见表 6。

表 6 血清 Hcy、THBS1、FKBP5 mRNA 对 RSA 患者妊娠结局的预测价值

变量	AUC	截断值	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
Hcy	0.810	11.56 μmol/L	0.731~0.874	65.12	95.29	0.604
THBS1	0.739	206.56 ng/mL	0.654~0.813	74.42	72.94	0.474
FKBP5 mRNA	0.862	1.24	0.790~0.916	76.74	87.06	0.638
三者联合预测	0.929	—	0.870~0.967	88.37	83.53	0.719

注:—表示无数据。

### 3 讨论

RSA 严重困扰育龄女性的生育健康, 病因涉及遗传、免疫系统功能障碍、内分泌异常、感染和解剖结构等因素, 其中免疫因素在 RSA 的发生过程中具有重要作用<sup>[11-13]</sup>。探寻与之紧密相关的生物学指标, 对精准评估再妊娠结局、制定有效干预策略至关重要。

Hcy 作为一种含硫氨基酸, 与多种病理状况有关, 包括动脉粥样硬化、心肌梗死、缺血性卒中、神经退行性变、骨质疏松症、癌症和血栓形成事件<sup>[14]</sup>。有研究指出, Hcy 水平升高会影响血管稳态, 其可能通过损伤血管导致动脉粥样硬化恶化和内皮功能障碍<sup>[15]</sup>。既往研究表明, Hcy 代谢异常与多种妊娠相关疾病存在密切联系, 例如在 ASANIDZ 等<sup>[16]</sup> 研究中, Hcy 高水平的多囊卵巢综合征患者流产次数增加, 排卵减少, 导致生殖缺陷。在本研究中, RSA 患者血清 Hcy 表达水平显著上调, 且与正常妊娠结局的 RSA 患者相比, 不良妊娠结局患者的 Hcy 表达水平更高。这提示 Hcy 可能参与了 RSA 的发病进程, 其高水平可诱导血管内皮细胞氧化应激, 抑制一氧化氮合成与释放, 导致内皮功能障碍, 血管舒张能力下降; 激活血小板聚集和凝血系统, 增加胎盘微血栓形成风险, 影响胎盘血供, 导致胚胎缺血缺氧, 最终增加再妊娠失败风险<sup>[15-16]</sup>。ROC 曲线分析结果显示, 血清 Hcy 单独预测 RSA 患者再妊娠结局的 AUC 为 0.810, 提示其具有一定预测效能, 但灵敏度较低, 在临床应用中, 可与其他血清标志物联合使用, 以提升预测的准确性。

THBS1 属于血栓反应蛋白家族成员, 其在细胞黏附、迁移、增殖及血管生成等生物学过程中发挥着不可或缺的调控作用<sup>[17]</sup>。已有研究报道, THBS1 可通过调控上皮细胞迁移、成纤维细胞增殖和巨噬细胞趋化性参与 RSA 发生发展<sup>[18]</sup>。HU 等<sup>[19]</sup> 研究者发现 RSA 患者的子宫内膜蜕膜细胞中 THBS1 显著下调, 影响子宫内膜基质蜕膜化, 增加 RSA 发病风险。本研究结果与之一致, 本研究纳入的 RSA 患者血清 THBS1 表达水平显著低于健康孕妇, 且不良妊娠结

局患者的 THBS1 表达水平相较于正常妊娠患者进一步下降。本研究明确了 THBS1 在 RSA 发生风险中的作用, 推测 THBS1 可能通过调节母胎界面免疫微环境(如促进巨噬细胞向促炎表型极化), 打破母体对胚胎的免疫耐受, 诱发局部炎症反应, 增加流产风险<sup>[18]</sup>。同时, 本研究 ROC 曲线分析结果证实, 血清 THBS1 单独检测对预测 RSA 患者再妊娠结局的效果一般(AUC=0.739)。

FKBP5 作为一种免疫亲和蛋白, 参与调节糖皮质激素信号通路, 在维持机体应激反应平衡方面意义重大<sup>[20]</sup>。近年来的研究显示, FKBP5 表达失调与多种生殖系统疾病有关。MA 等<sup>[21]</sup> 研究结果显示, 由于雄激素和雄激素受体直接或间接调节 FKBP5 基因, 表明该基因也可能与多囊卵巢综合征和高雄激素血症有关。CHEN 等<sup>[22]</sup> 研究结果显示, 胎盘组织中 FKBP5 的上调可抑制流产小鼠滋养层细胞功能和促进 M1 型巨噬细胞极化, 参与 RSA 的发病。本研究结果显示, RSA 患者血清 FKBP5 mRNA 表达水平呈现上调, 不良妊娠结局组患者的 FKBP5 mRNA 表达水平同样高于正常妊娠组。这一现象表明, FKBP5 极有可能参与了 RSA 的病理生理过程, 其高表达可能导致母体应激性糖皮质激素作用失调, 母胎界面炎症反应增强, 破坏免疫耐受, 增加流产风险<sup>[21]</sup>。此外, ROC 曲线分析结果显示, 血清 FKBP5 mRNA 在预测 RSA 患者妊娠结局方面也展现出一定效能, 为临床评估提供了新的视角。

值得关注的是, 本研究中多因素 Logistic 回归分析结果显示, Hcy、THBS1、FKBP5 mRNA 表达水平均是影响 RSA 患者不良妊娠结局的重要因素。基于以上研究背景, 本研究进一步利用 ROC 曲线评估血清 Hcy、THBS1、FKBP5 mRNA 联合检测在 RSA 患者中的应用价值, 结果显示, 联合预测 RSA 患者妊娠结局的 AUC 为 0.929, 灵敏度为 88.37%, 均显著高于各血清指标单独检测, 提示血清 Hcy、THBS1、FKBP5 mRNA 联合检测在提升对 RSA 患者再妊娠结局的预测效能方面具有巨大优势, 可为临床精准预测提

供有力手段。

综上所述, RSA 患者血清 Hcy、FKBP5 mRNA 表达水平升高, THBS1 表达水平则降低, 三者均是影响 RSA 患者不良妊娠结局的重要因素, 且联合检测对妊娠结局的预测效能更佳, 在临床实践中具有更高的应用价值。本研究通过多标志物联合分析, 为 RSA 的机制研究与临床预测提供了新方向。本研究的创新点在于提出, 跨通路整合生物标志物及动态干预策略。然而, 本研究存在一定局限性, 样本量相对较小, 可能导致研究结果的代表性不足; 同时, 不同种族人群在遗传背景、生活环境等方面存在差异, 或许会对 Hcy、THBS1、FKBP5 的表达水平及作用产生影响。此外, 三者在 RSA 发病过程中的具体分子机制也有待进一步挖掘。

## 参考文献

- [1] ANDREESCU M, TANASE A, ANDREESCU B, et al. A review of immunological evaluation of patients with recurrent spontaneous abortion (RSA)[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(2):785.
- [2] DENG T, LIAO X, ZHU S. Recent advances in treatment of recurrent spontaneous abortion[J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2022, 77(6):355-366.
- [3] WANG J, LI D, GUO Z, et al. Clinical predictive value of pre-pregnancy tests for unexplained recurrent spontaneous abortion: a retrospective study[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2024, 11:1443056.
- [4] LIN X, JIN Y, HONG S. Causal relationships between homocysteine and the polycystic ovary syndrome: a mendelian randomization analysis[J]. *Int J Endocrinol*, 2024, 2024:3090797.
- [5] HU H, MA J, PENG Y, et al. Thrombospondin-1 regulates trophoblast necroptosis via NEDD4-mediated ubiquitination of TAK1 in preeclampsia[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(21):e2309002.
- [6] ULU I, ÇEKMEZ Y, YILDIRIM KÖPÜK Ş, et al. Maternal serum thrombospondin-1 is significantly altered in cases with established preeclampsia[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019, 32(15):2543-2546.
- [7] MALEKPOUR M, SHEKOUH D, SAFAVINIA M E, et al. Role of FKBP5 and its genetic mutations in stress-induced psychiatric disorders: an opportunity for drug discovery[J]. *Front Psychiatry*, 2023, 14:1182345.
- [8] MOORE M, CETINKAYA-UN B, SARKAR P, et al. Depletion of FKBP5 protects against the rapid decline in ovarian reserve induced by prenatal stress in female offspring of Wild-Type mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(6):2471.
- [9] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学[M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018:52-56.
- [10] 中华医学会妇产科学分会产科学组, 复发性流产诊治专家共识编写组. 复发性流产诊治专家共识(2022)[J]. *中华妇产科杂志*, 2022, 57(9):653-667.
- [11] IORDACHE O, ANASTASIU-POPOV D M, ANASTASIU D M, et al. A retrospective assessment of thrombophilia in pregnant women with first and second trimester pregnancy loss[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(24):16500.
- [12] LIU F, SHI D, JIN R, et al. Clinical efficacy and adverse effects of LMWH combined with ASA in the treatment of RSA: a meta-analysis and systematic review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103(37):e39603.
- [13] LIN W, WANG Y, ZHENG L. Polycystic ovarian syndrome (PCOS) and recurrent spontaneous abortion (RSA) are associated with the PI3K-AKT pathway activation[J]. *PeerJ*, 2024, 12:e17950.
- [14] KUCUK T, HOROZAL P E, KARAKULAK A, et al. Follicular homocysteine as a marker of oocyte quality in PCOS and the role of micronutrients[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2023, 40(8):1933-1941.
- [15] BAJIC Z, SOBOT T, SKRBIC R, et al. Homocysteine, vitamins B<sub>6</sub> and folic acid in experimental models of myocardial infarction and heart failure-how strong is that link[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(4):536.
- [16] ASANIDZE E, TSETSKHLADZE Z R, KRISTESASHVILI J, et al. The relationship between homocysteine levels, MTHFR C677T and A1298C polymorphism, and pregnancy outcomes in georgian women with polycystic ovary syndrome: a case-control study[J]. *Int J Fertil Steril*, 2025, 19(1):50-57.
- [17] ABURIMA A, BERGER M, SPURGEON B E J, et al. Thrombospondin-1 promotes hemostasis through modulation of cAMP signaling in blood platelets[J]. *Blood*, 2021, 137(5):678-689.
- [18] YANG Y, ZHAO A, WANG T, et al. Identification of driving genes of recurrent miscarriage based on transcriptome sequencing and immunoinfiltration analysis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 143(Pt 1):113095.
- [19] HU J, QIN C, XU Y, et al. Decreased thrombospondin-1 impairs endometrial stromal decidualization in unexplained recurrent spontaneous abortion[J]. *Biol Reprod*, 2024, 111(2):448-462.
- [20] ZHU R, XU Y, LI H, et al. FKBP5 mediates glucocorticoid signaling in estrogen deficiency-associated endothelial dysfunction[J]. *Eur J Pharmacol*, 2025, 996:177598.
- [21] MA X, WANG Z, ZHANG C, et al. Association of SNPs in the FK-506 binding protein (FKBP5) gene among Han Chinese women with polycystic ovary syndrome[J]. *BMC Med Genomics*, 2022, 15(1):149.
- [22] CHEN X, SONG Q L, WANG J Y, et al. FKBP5 regulates trophoblast-macrophage crosstalk in recurrent spontaneous abortion through PI3K/AKT and NF-κB signaling pathways[J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 209(Pt 1):55-69.