

红细胞叶酸与同型半胱氨酸和女性生殖障碍的关联性分析：基于不同生育状态的横断面研究

党娟娟, 庞伟斌, 胡雅平, 刘宗印*

宝鸡市妇幼保健院生殖医学中心, 陕西 宝鸡

收稿日期: 2026年7月14日; 录用日期: 2026年8月8日; 发布日期: 2026年8月18日

摘要

目的: 探讨红细胞叶酸与同型半胱氨酸在不同生育状态女性中的分布特征、关联特异性及其对生殖障碍的影响作用。方法: 本研究采用横断面研究设计, 纳入2024年1月至2025年6月期间就诊于宝鸡市妇幼保健院生殖医学中心, 并同期完成血同型半胱氨酸及红细胞叶酸定量测定的368名女性作为研究对象。根据生育状态, 将其分为生殖障碍组(239例)、健康备孕组(62例)和早孕组(67例)。首先采用单因素方差分析、Kruskal-Wallis H检验或 χ^2 检验比较三组基线资料; 进而使用Spearman秩相关分析探讨变量间的相关性; 最后应用二元Logistic回归模型识别生殖障碍的独立影响因素。结果: 组间比较显示, 三组女性的年龄、红细胞叶酸及血同型半胱氨酸水平总体差异均有统计学意义($P < 0.05$)。相关性分析显示, 在全人群中红细胞叶酸与血同型半胱氨酸呈负相关($r_s = -0.158, P = 0.002$), 但分层分析揭示该关联仅在于早孕组中显著($r_s = -0.316, P = 0.009$)。多因素Logistic回归分析显示, 在调整年龄后, 血同型半胱氨酸升高(OR = 1.073, 95% CI: 1.014~1.136, $P = 0.015$)是生殖障碍的独立危险因素, 而红细胞叶酸升高(OR = 0.995, 95% CI: 0.991~0.998, $P = 0.005$)是独立保护因素。结论: 横断面数据显示, 女性生殖障碍与同型半胱氨酸水平升高、红细胞叶酸水平存在统计学关联; 红细胞叶酸与同型半胱氨酸的相关关系仅在早孕人群中显著, 提示二者相关性存在生育状态异质性。因此, 在临床实践中, 红细胞叶酸-同型半胱氨酸代谢相关指标可作为育龄女性生殖健康筛查参考指标, 临床需结合个体代谢特征综合干预以改善妊娠相关结局。

关键词

红细胞叶酸, 同型半胱氨酸, 生殖障碍, 横断面研究

Analysis of the Association between Red Blood Cell Folate, Homocysteine, and Female Reproductive Disorders: A Cross-Sectional Study Based on Different Fertility Statuses

*通讯作者。

文章引用: 党娟娟, 庞伟斌, 胡雅平, 刘宗印. 红细胞叶酸与同型半胱氨酸和女性生殖障碍的关联性分析: 基于不同生育状态的横断面研究[J]. 临床医学进展, 2026, 16(8): 1451-1458. DOI: 10.12677/acm.2026.1682922

Juanjuan Dang, Weibin Pang, Yaping Hu, Zongyin Liu*

Reproductive Medicine Center, Baoji Maternal and Child Health Hospital, Baoji Shaanxi

Received: July 14, 2026; accepted: August 8, 2026; published: August 18, 2026

Abstract

Objective: To explore the distribution characteristics and association specificity of red blood cell folate and homocysteine among women in different reproductive states, as well as their impacts on reproductive disorders. **Method:** This study employed a cross-sectional research design. A total of 368 women who visited the Reproductive Medicine Center of Baoji Maternal and Child Health Hospital from January 2024 to June 2025 and completed quantitative determinations of blood homocysteine and red blood cell folate during the same period were recruited as the research subjects. Based on their reproductive status, these subjects were divided into three groups: the reproductive disorder group ($n = 239$), the healthy preconception group ($n = 62$), and the early pregnancy group ($n = 67$). Initially, one-way ANOVA, Kruskal-Wallis H test, or χ^2 test was utilized to compare the baseline data among the three groups. Subsequently, Spearman's rank correlation analysis was conducted to explore the correlations among variables. Finally, a binary Logistic regression model was applied to identify the independent influencing factors of reproductive disorders. **Result:** Inter-group comparisons revealed statistically significant differences in age, red blood cell folate, and homocysteine levels among the three groups ($P < 0.05$). Correlation analysis indicated that within the entire population, red blood cell folate was negatively correlated with blood homocysteine ($r_s = -0.158$, $P = 0.002$). However, stratified analysis revealed that this association was only significant in the early pregnancy group ($r_s = -0.316$, $P = 0.009$). Multivariate Logistic regression analysis showed that, after adjusting for age, elevated blood homocysteine (OR = 1.073, 95% CI: 1.014~1.136, $P = 0.015$) was an independent risk factor for reproductive disorders, whereas elevated red blood cell folate (OR = 0.995, 95% CI: 0.991~0.998, $P = 0.005$) was an independent protective factor. **Conclusion:** Cross-sectional data show that female reproductive disorders are statistically associated with elevated homocysteine levels and reduced red blood cell folate levels; the correlation between red blood cell folate and homocysteine is significant only in the early pregnancy population, suggesting that the relationship between the two varies depending on reproductive status. Therefore, in clinical practice, red blood cell folate - and homocysteine-related metabolic markers can serve as reference indicators for screening the reproductive health of women of childbearing age. Clinicians should implement comprehensive interventions tailored to individual metabolic characteristics to improve pregnancy-related outcomes.

Keywords

Red Blood Cell Folate, Homocysteine, Reproductive Disorders, Cross-Sectional Study

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

1. 引言

女性生殖健康是关乎人口素质与社会发展的重大公共卫生问题。然而，全球范围内女性生殖障碍(如不孕症、复发性流产等)的发病率呈逐年上升趋势，已成为一个突出的医学和社会学挑战[1]。其病因复杂

多样,除解剖结构异常、内分泌紊乱、遗传因素外,母体营养代谢状态及其相关的内环境稳定在生殖过程中的作用日益受到重视[2]。

叶酸是人体必需的B族维生素,作为一碳单位代谢过程中的关键辅酶,对维持细胞正常分裂、DNA合成与修复及基因表达调控至关重要[3]。红细胞叶酸是叶酸在人体内的主要储存形式,能更稳定、准确地反映身体长期叶酸营养状况,是比血清叶酸更可靠的指标[4]。同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)是蛋氨酸代谢过程中的中间产物,其水平受叶酸、维生素B12等多种营养素的调控。当叶酸缺乏时,同型半胱氨酸向蛋氨酸的甲基化过程受阻,进而导致血液中同型半胱氨酸水平蓄积升高,形成高同型半胱氨酸血症(Hyperhomocysteinemia, HHcy) [5]。现有证据表明,高同型半胱氨酸具有血管内皮毒性、促氧化应激及促血栓形成等作用,可能通过影响子宫内膜容受性、卵母细胞质量、胚胎着床及胎盘血管发育等多个环节,损害女性生殖功能,与不孕、复发性流产及妊娠期并发症的发生风险密切相关[6] [7]。

尽管已有研究探讨了叶酸、同型半胱氨酸与特定生殖障碍(如复发性流产)的关联,但多数研究仍集中于血清叶酸和血浆同型半胱氨酸,而对能更稳定反映组织叶酸状况的红细胞叶酸关注相对不足。此外,现有文献多局限于单一的生殖障碍类型,缺乏对不同生育状态(如存在不孕症、复发性流产、计划备孕以及成功妊娠)女性的全面分析。这种对比有助于揭示叶酸-同型半胱氨酸代谢轴在生殖障碍发生前、后的动态变化,为理解其在生殖健康中的角色提供更全面的视角。基于此,本研究采用横断面设计,旨在比较生殖障碍女性(包括不孕症、复发性流产)、健康备孕女性和早孕期女性在红细胞叶酸及同型半胱氨酸水平上的差异。进而,通过相关性分析探讨年龄、红细胞叶酸与同型半胱氨酸在不同生育状态女性中的关联,并采用多因素Logistic回归模型,在控制年龄等因素后,明确红细胞叶酸与同型半胱氨酸是否为女性生殖障碍的独立影响因素。本研究结果期望为女性生殖障碍的营养学预防和早期干预提供更精确的流行病学证据。本研究通过三组横断面对比,描述红细胞叶酸-同型半胱氨酸代谢指标在不同生育阶段的分布与相关特征,为育龄女性生殖代谢筛查提供流行病学关联数据。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象及分组

本研究采用横断面研究设计,纳入2024年1月至2025年6月期间就诊于宝鸡市妇幼保健院生殖医学中心,并同期完成血同型半胱氨酸及红细胞叶酸定量测定的368名女性作为研究对象。根据研究目的,将所有研究对象分为三组:生殖障碍组($n=239$):包括符合不孕症或复发性流产诊断标准的患者。备孕组($n=62$):指无明确生殖系统疾病,处于积极备孕阶段(未采取避孕措施且备孕时间小于12个月)的健康育龄女性。早孕组($n=67$):指经超声检查确认宫内妊娠且孕周在13周末之前的孕妇。

2.2. 方法

2.2.1. 纳入与排除标准

本研究纳入标准:①年龄在18~45岁之间的女性;②生殖障碍组需符合相关疾病的临床诊断标准(不孕症:育龄夫妇未采取避孕措施且有规律性生活至少1年未孕;复发性流产: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,且通常包括生化妊娠。);③健康备孕组:有规律性生活、未采取避孕措施但备孕时间不足12个月、无已知生殖系统疾病的健康育龄女性。④早孕组:指经超声检查确认宫内妊娠、且孕周 $\leq 13+6$ 周的孕妇;排除标准:①有严重的心、肝、肾功能不全,甲状腺功能异常,糖尿病等;②生殖系统器质性病变(如子宫畸形、输卵管阻塞等);③存在恶性肿瘤、血液系统或自身免疫性疾病(如系统性红斑狼疮等)。

2.2.2. 血同型半胱氨酸与红细胞叶酸水平检测

所有研究对象于清晨空腹状态下采集肘静脉血。同型半胱氨酸(Hcy)检测:采集的血液样本置于乙二胺四乙酸(EDTA)的抗凝管中,离心分离血浆。血清同型半胱氨酸水平采用循环酶法检测,使用HITACHI 008 α 全自动生化分析仪(日立诊断产品(上海)有限公司),以及血清同型半胱氨酸检测试剂盒(美康生物科技股份有限公司)。高同型半胱氨酸血症定义为检测值 $>15\text{ }\mu\text{mol/L}$ 。红细胞叶酸(RBC Folate)检测:血液样本同时用于红细胞叶酸检测。红细胞叶酸水平采用化学发光免疫分析法进行测定。使用全自动红细胞叶酸分析仪(山东优生科技有限公司)检测受试者血红细胞叶酸水平,该智能红细胞检测仪(YS-i8800)的参考值范围为 $183.4\sim 814.84\text{ ng/ml}$,因此,本研究将红细胞叶酸不足定义为检测值 $<183.4\text{ ng/ml}$ 。

2.3. 统计学分析方法

采用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,三组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA),若总体差异有统计学意义,则进一步采用 Bonferroni 法进行两两比较。不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距) [M (P25, P75)]表示,组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验,事后两两比较采用 Mann-Whitney U 检验并校正显著性水准。计数资料以例数(百分比) [n (%)]表示,组间比较采用卡方检验,并进行 Bonferroni 校正。变量间的相关性采用 Spearman 秩相关分析。为控制混杂因素,将单因素分析中有意义的变量纳入二元 Logistic 回归模型进行校正分析,以生育状态[生殖障碍组(包括不孕症及复发性流产) = 1,备孕/早孕组 = 0]为因变量,分析各因素的独立影响,结果以优势比(Odds Ratio, OR)及其 95%置信区间(95% Confidence Interval, 95% CI)表示。所有统计分析均采用双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 三组研究对象基线资料与核心指标比较

本研究共纳入 368 名研究对象,其中生殖障碍组 239 例(64.95%)。这组患者的平均年龄为(31.97 ± 4.36)岁,平均红细胞叶酸水平为(275.33 ± 59.44) nmol/L,同型半胱氨酸水平的中位数为 $9.31\text{ }\mu\text{mol/L}$ (7.57, 12.10 $\mu\text{mol/L}$),高同型半胱氨酸血症者有 34 例(14.2%),红细胞叶酸不足者有 14 例(5.9%)。备孕组 62 例(16.85%),这组患者的平均年龄为(31.00 ± 4.45)岁,平均红细胞叶酸水平为(294.67 ± 54.75) nmol/L,同型半胱氨酸水平的中位数为 $9.23\text{ }\mu\text{mol/L}$ (7.40, 10.80 $\mu\text{mol/L}$),高同型半胱氨酸血症者有 3 例(4.8%),红细胞叶酸不足者有 2 例(3.2%)。早孕组 67 例(18.21%),这组患者的平均年龄为(30.40 ± 3.97)岁,平均红细胞叶酸水平为(298.36 ± 73.85) nmol/L,同型半胱氨酸水平的中位数为 $7.59\text{ }\mu\text{mol/L}$ (6.28, 8.64 $\mu\text{mol/L}$),高同型半胱氨酸血症者有 3 例(4.5%),红细胞叶酸不足者有 2 例(3.0%)。单因素方差分析显示,三组女性的年龄($F = 3.989$, $P = 0.019$)和红细胞叶酸水平($F = 5.052$, $P = 0.007$)上的总体差异具有统计学意义。但经 Bonferroni 校正进行两两比较发现,各组间年龄及红细胞叶酸水平差异均无统计学意义(均 $P > 0.0167$)。具体而言,生殖障碍组与早孕组在年龄($P = 0.027$)和红细胞叶酸($P = 0.021$)上的差异均未达到校正后显著性水准。Kruskal-Wallis H 检验显示,三组女性的血同型半胱氨酸(Hcy)水平总体比较差异具有统计学意义($H = 36.041$, $P < 0.001$)。事后两两比较显示,早孕组的血同型半胱氨酸水平中位数显著低于生殖障碍组($P < 0.001$)及备孕组($P < 0.001$)。卡方检验显示,三组间高同型半胱氨酸血症的总体发生率差异具有统计学意义($\chi^2 = 7.932$, $P = 0.019$),但经 Bonferroni 校正后,组间两两比较均无统计学意义(均 $P > 0.0167$)。此外,三组间红细胞叶酸不足的发生率差异无统计学意义($\chi^2 = 1.373$, $P = 0.503$)。详见表 1。

Table 1. Comparison of baseline characteristics and core indicators among the three groups
表 1. 三组研究对象基线资料与核心指标比较

特征	生殖障碍组 (n = 239)	备孕组 (n = 62)	早孕组 (n = 67)	统计量(F/H/ χ^2)	P 值
年龄(岁)	31.97 ± 4.36	31.00 ± 4.45	30.40 ± 3.97	3.989	0.019*
红细胞叶酸(nmol/L)	275.33 ± 59.44	294.67 ± 54.75	298.36 ± 73.85	5.052	0.007*
血同型半胱氨酸(μ mol/L)	9.31 (7.57, 12.10)	9.23 (7.40, 10.80)	7.59 (6.28, 8.64)	36.041	0.0001*
高同型半胱氨酸血症, n(%)	34 (14.2%)	3 (4.8%)	3 (4.5%)	7.932	0.019*
红细胞叶酸不足, n(%)	14 (5.9)	2 (3.2%)	2 (3.0%)	1.372	0.503

注：符合正态分布的变量(年龄、红细胞叶酸)以均数 ± 标准差表示；不符合正态分布的变量(同型半胱氨酸)以中位数(四分位数间距)表示；分类变量以例数(百分比)表示；*P 为差异有统计学意义(P < 0.05)。

3.2. 红细胞叶酸、同型半胱氨酸及年龄的相关性分析

为探究年龄、红细胞叶酸及同型半胱氨酸之间的相互关系，本研究首先在全人群样本中进行了 Spearman 秩相关分析。结果显示，红细胞叶酸与同型半胱氨酸水平呈显著负相关($r_s = -0.158$, $P = 0.002$)，而年龄与红细胞叶酸($r_s = 0.035$, $P = 0.508$)以及年龄与同型半胱氨酸($r_s = -0.063$, $P = 0.227$)之间均未见统计学关联。考虑到三组研究对象基线特征存在不平衡，为排除“组别”因素对整体结果的潜在混杂，并进一步考察变量关系在不同生育状态下的特异性，我们随后分别在生殖障碍组、备孕组和早孕组中进行了组内 Spearman 相关性分析。分层分析表明，红细胞叶酸与同型半胱氨酸的关联强度随生育状态不同而异。仅在早孕组中，两者仍保持显著负相关($r_s = -0.316$, $P = 0.009$)；而在生殖障碍组($r_s = -0.069$, $P = 0.289$)和备孕组($r_s = -0.162$, $P = 0.208$)中，该关联均不显著。此外，三组人群中均未发现年龄与红细胞叶酸或 Hcy 之间存在显著相关性。详见表 2。

Table 2. Correlation analysis of red blood cell folate, homocysteine, and age
表 2. 红细胞叶酸、血同型半胱氨酸及年龄的相关性分析

相关关系	全人群样本(n = 368)	生殖障碍组(n = 239)	备孕组(n = 62)	早孕组(n = 67)
	r_s (P 值)	r_s (P 值)	r_s (P 值)	r_s (P 值)
红细胞叶酸 - 血同型半胱氨酸	-0.158 (0.002*)	-0.069 (0.289)	-0.162 (0.208)	-0.316 (0.009*)
年龄 - 红细胞叶酸	0.035 (0.508)	0.096 (0.137)	0.113 (0.383)	-0.064 (0.607)
年龄 - 血同型半胱氨酸	-0.063 (0.227)	-0.072 (0.271)	-0.230 (0.072)	-0.094 (0.557)

注： r_s 为 Spearman 相关系数，*P 为差异有统计学意义(P < 0.05)。

3.3. 影响不孕症风险的单因素与多因素 Logistic 回归

我们通过构建单因素 Logistic 回归分析，探索影响生育状态的独立因素。结果显示，年龄(OR = 1.073, 95% CI: 1.019~1.130, $P = 0.008$)、红细胞叶酸(OR = 0.994 95% CI: 0.991~0.998, $P = 0.002$)及血同型半胱氨酸(OR = 1.079, 95% CI: 1.018~1.143, $P = 0.010$)可能为显著影响生育状态的独立因素。为控制基线不平衡带来的潜在混杂效应，将年龄作为混杂因素进行调整，将年龄、血同型半胱氨酸、红细胞叶酸一并纳入多因素 Logistic 回归模型进行校正分析。结果显示，在调整了年龄的影响后，同型半胱氨酸水平升高仍是生育状态不良的独立危险因素(OR = 1.073, 95% CI: 1.014~1.136, $P = 0.015$)，即同型半胱氨酸每升高 1 μ mol/L，个体属于生殖障碍组的风险增加 7.3%。红细胞叶酸为独立保护因素(OR = 0.995, 95% CI:

0.991~0.998, $P = 0.005$), 即红细胞叶酸每升高 1 nmol/L, 归属生殖障碍组的风险降低 0.5%。该分析表明, 在控制基线不平衡后, 同型半胱氨酸与红细胞叶酸对生育状态的影响仍然显著。详见表 3。

Table 3. Univariate and multivariate Logistic regression analyses for reproductive status
表 3. 影响生育状态的单因素及多因素 Logistic 回归分析

变量	单因素分析		多因素分析	
	P 值	OR (95% CI)	P 值	OR (95% CI)
年龄(岁)	0.008	1.073 (1.019, 1.130)	0.003	1.084 (1.028, 1.145)
红细胞叶酸(nmol/L)	0.002	0.994 (0.991, 0.998)	0.005	0.995 (0.991, 0.998)
血同型半胱氨酸($\mu\text{mol/L}$)	0.010	1.079 (1.018, 1.143)	0.015	1.073 (1.014, 1.136)

注: 1. 因变量为生育状态(生殖障碍组为 1, 备孕组及早孕组为 0); 2. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3.4. 生殖障碍亚组内部分析

为探究生殖障碍内部不同疾病亚型在核心指标上是否存在异质性, 本研究将生殖障碍组进一步分为不孕症亚组($n = 140$)与复发性流产亚组($n = 99$), 进行组内比较。独立样本 t 检验显示, 不孕症组与复发性流产组在年龄 $[(32.35 \pm 4.35)$ 岁 vs (31.42 ± 4.34) 岁, $t = -1.622$, $P = 0.106$]和红细胞叶酸水平 $[(275.51 \pm 61.59)$ nmol/L vs (275.06 ± 56.58) nmol/L, $t = -0.057$, $P = 0.954$]上的差异均无统计学意义。Mann-Whitney U 检验显示, 不孕症组与复发性流产组在 Hcy 水平中位数的差异亦无统计学意义 $[9.28 (7.50, 11.88) \mu\text{mol/L}$ vs $9.42 (7.65, 12.32) \mu\text{mol/L}$, $Z = -0.575$, $P = 0.566$]。卡方检验进一步显示, 高同型半胱氨酸血症($\chi^2 = 0.001$, $P = 0.975$)及红细胞叶酸不足($\chi^2 = 0.528$, $P = 0.468$)的发生率在两亚组间亦均未见显著差异。

4. 讨论

本研究通过横断面设计, 系统比较了处于生殖障碍(本研究中包含不孕症与复发性流产)、备孕及成功早孕三种不同生育状态女性的红细胞叶酸与同型半胱氨酸水平。主要发现如下: (1) 早孕组女性具有更低的同型半胱氨酸水平; (2) 红细胞叶酸与同型半胱氨酸的负相关关系仅在早孕组中稳定存在; (3) 在调整年龄因素后, 同型半胱氨酸升高与红细胞叶酸降低均是女性生殖障碍的独立影响因素。这些结果揭示了叶酸-同型半胱氨酸代谢轴与女性生育状态之间存在密切联系, 且该关联具有显著的生育状态特异性。

本研究发现早孕组女性的血清同型半胱氨酸水平显著低于生殖障碍组及备孕组, 这与多数现有研究结论一致。同型半胱氨酸是甲硫氨酸循环中的关键中间产物, 其代谢依赖于叶酸、维生素 B12 等辅因子。高水平的同型半胱氨酸被认为与多种不良生殖结局有关, 如复发性流产、排卵障碍和胚胎着床失败等[6][8]。其潜在机制可能包括: ① 血管内皮损伤与胎盘功能不全: 同型半胱氨酸可通过诱导氧化应激、损伤血管内皮细胞, 影响子宫胎盘的血流灌注, 从而阻碍胚胎的着床和早期发育[6][9]。② 胚胎毒性: 高浓度的同型半胱氨酸对胚胎具有直接的毒性作用, 可能干扰细胞的增殖与分化, 增加早期妊娠丢失的风险[7]。因此, 在成功妊娠的早孕女性群体中观察到最低的同型半胱氨酸水平, 不仅符合其生理代谢的生物学逻辑, 也进一步提示, 维持较低的同型半胱氨酸水平可能是实现成功妊娠并维持妊娠健康的重要环境因素之一。

全人群分析中, 我们观察到了红细胞叶酸与同型半胱氨酸之间预期的负相关关系, 这印证了叶酸在同型半胱氨酸再甲基化过程中的核心生理作用[10]。然而, 有趣的是, 在分层分析中, 这一显著负相关仅存在于早孕组中, 而在生殖障碍组和备孕组中并未显现。这一结果的异质性可能揭示了不同生育状态下叶酸代谢效率的差异。对于生殖障碍组, 其叶酸与同型半胱氨酸的关联减弱, 可能暗示该人群存在除叶

酸缺乏外的其他导致同型半胱氨酸升高的因素,受研究检测指标限制未能进一步验证。例如,部分患者可能存在亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因的多态性(如 C677T 位点),该基因突变会降低酶活性,从而削弱叶酸降低同型半胱氨酸的效率[11]。此外,维生素 B12 缺乏、肾功能不全或生活方式等因素也可能干扰同型半胱氨酸的代谢通路[12]。上述变量未纳入本研究检测范围,可能降低现有回归模型内在效度,无法完全排除其对“红细胞叶酸、Hcy 与生殖障碍关联”的混杂干扰。

多因素 Logistic 回归分析的结果具有重要的临床意义。在调整了年龄的混杂效应后,同型半胱氨酸、红细胞叶酸与生殖障碍存在统计学关联。本研究进一步量化了同型半胱氨酸的影响程度,即其浓度每升高 1 $\mu\text{mol/L}$,生殖障碍的发生风险相应增加 7.3% (OR = 1.073)。该结果与 Nelen 等[13]关于 Hcy 与复发性流产风险的研究结论一致,共同提示将同型半胱氨酸纳入女性生殖健康常规评估指标的必要性。同时,红细胞叶酸作为保护因素(OR = 0.995),虽然每单位 nmol/L 升高的保护效应看似微小,但其累积效应不容忽视。这为临床实践中推荐育龄女性补充叶酸提供了进一步的循证依据,且目标不应仅限于预防神经管畸形,也应着眼于优化同型半胱氨酸代谢以改善生殖结局。

本研究存在一定的局限性。首先,研究对象均来源于同一中心,可能存在选择偏倚。其次,由于未检测 MTHFR 基因型、维生素 B12 等影响同型半胱氨酸代谢的关键指标,对叶酸与同型半胱氨酸之间关联异质性的深入阐释受到限制。未来的研究可着眼于以下方向:① 开展前瞻性队列研究或干预性试验,以明确降低同型半胱氨酸水平是否能够改善生殖结局;② 在分析中纳入 MTHFR 基因分型、维生素 B12 等更多代谢相关指标,从而识别对常规叶酸治疗不敏感的特定人群,并为其制定个体化干预策略,例如补充活性叶酸或维生素 B12。

5. 结论

综上所述,本研究揭示,同型半胱氨酸水平升高与红细胞叶酸不足均是女性生殖障碍的独立相关因素。值得注意的是,红细胞叶酸对同型半胱氨酸的调控效力在不同生育状态女性中存在差异,这凸显出生殖障碍女性体内的同型半胱氨酸代谢可能受到叶酸之外更为复杂的因素影响。亚组分析显示,不孕症与复发性流产患者在叶酸-Hcy 代谢特征上具有一致性,支持将两类人群合并分析的合理性。在临床实践中,对生殖障碍女性联合筛查红细胞叶酸与同型半胱氨酸水平,并据此实施个体化的营养干预与代谢管理,对于改善其生殖结局具有重要意义。

声 明

本研究已通过宝鸡市妇幼保健院伦理委员会批准并豁免知情同意(审批号: LLSC-2025-008)。

参考文献

- [1] Vander Borgh, M. and Wyns, C. (2018) Fertility and Infertility: Definition and Epidemiology. *Clinical Biochemistry*, **62**, 2-10. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012>
- [2] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2020) Definitions of Infertility and Recurrent Pregnancy Loss: A Committee Opinion. *Fertility and Sterility*, **113**, 533-535.
- [3] Clarke, R. and Bennett, D. (2014) Folate and Prevention of Neural Tube Defects. *BMJ*, **349**, g4810. <https://doi.org/10.1136/bmj.g4810>
- [4] 卢永杰, 侯树辰, 常亮, 等. 普通叶酸与活性叶酸补充对于 MTHFR 677TT 型不明原因反复流产患者红细胞叶酸水平的影响[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2024, 44(6): 741-745.
- [5] Bortz, J. and Obeid, R. (2025) The Shuttling of Methyl Groups between Folate and Choline Pathways. *Nutrients*, **17**, Article No. 2495. <https://doi.org/10.3390/nu17152495>
- [6] Qi, L., Yang, Y., Xie, X., Xiang, L., Zhang, S., Li, X., et al. (2025) Elevated Homocysteine Levels and Endothelial Dysfunction in Unexplained Recurrent Spontaneous Abortion. *International Journal of Women's Health*, **17**, 429-437.

- <https://doi.org/10.2147/ijwh.s503677>
- [7] Capatina, N., Burton, G.J. and Yung, H.W. (2022) Elevated Homocysteine Activates Unfolded Protein Responses and Causes Aberrant Trophoblast Differentiation and Mouse Blastocyst Development. *Physiological Reports*, **10**, e15467. <https://doi.org/10.14814/phy2.15467>
- [8] Chang, H., Xie, L., Ge, H., Wu, Q., Wen, Y., Zhang, D., *et al.* (2019) Effects of Hyperhomocysteinaemia and Metabolic Syndrome on Reproduction in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Secondary Analysis. *Reproductive BioMedicine Online*, **38**, 990-998. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.12.046>
- [9] Guerby, P., Tasta, O., Swiader, A., Pont, F., Bujold, E., Parant, O., *et al.* (2021) Role of Oxidative Stress in the Dysfunction of the Placental Endothelial Nitric Oxide Synthase in Preeclampsia. *Redox Biology*, **40**, Article ID: 101861. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101861>
- [10] Zaric, B.L., Obradovic, M., Bajic, V., Haidara, M.A., Jovanovic, M. and Isenovic, E.R. (2019) Homocysteine and Hyperhomocysteinaemia. *Current Medicinal Chemistry*, **26**, 2948-2961. <https://doi.org/10.2174/0929867325666180313105949>
- [11] Cheng, Y., Liu, S., Chen, D., Yang, Y., Liang, Q., Huo, Y., *et al.* (2022) Association between Serum 5-Methyltetrahydrofolate and Homocysteine in Chinese Hypertensive Participants with Different MTHFR C677T Polymorphisms: A Cross-Sectional Study. *Nutrition Journal*, **21**, Article No. 29. <https://doi.org/10.1186/s12937-022-00786-w>
- [12] Mucha, P., Kus, F., Cysewski, D., Smolenski, R.T. and Tomczyk, M. (2024) Vitamin B12 Metabolism: A Network of Multi-Protein Mediated Processes. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article No. 8021. <https://doi.org/10.3390/ijms25158021>
- [13] Nelen, W.L.D.M., Blom, H.J., Steegers, E.A.P., den Heijer, M. and Eskes, T.K.A.B. (2000) Hyperhomocysteinemia and Recurrent Early Pregnancy Loss: A Meta-Analysis. *Fertility and Sterility*, **74**, 1196-1199. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(00\)01595-8](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(00)01595-8)