高剂量叶酸联合枸橼酸氯米芬对肥胖型多囊卵巢综合征患者的影响

佟宝静，薛　杰，张晓芬
（北京市大兴区中西医结合医院妇科，北京 100076）

摘要：目的 探讨高剂量叶酸联合枸橼酸氯米芬对肥胖型多囊卵巢综合征（polycystic ovary syndrome，PCOS）患者的影响。**方法** 选择 2021 年 1 月至 2022 年 1 月我院收治的 180 例肥胖型 PCOS 患者，利用随机数字表法分为对照组（枸橼酸氯米芬）和研究组（枸橼酸氯米芬＋叶酸），每组 90 例，均治疗 3 个月经周期。比较两组临床疗效、性激素指标、糖代谢水平、脂代谢水平的变化及不良反应的发生率。**结果** 研究组的总有效率高于对照组（$P < 0.05$）。治疗后，患者体质量指数、睾酮、促黄体生成素、促卵泡刺激素、空腹血糖、空腹胰岛素、三酰甘油、总胆固醇以及低密度脂蛋白较治疗前均降低，雌二醇、高密度脂蛋白较治疗前均升高，且研究组降低更明显，差异均具有统计学意义（$P < 0.05$）。两组不良反应的总发生率差异不显著（$P > 0.05$）。**结论** 高剂量叶酸联合枸橼酸氯米芬对肥胖型 PCOS 的疗效确切，能降低患者体质量，同时可改善其性激素、糖代谢及脂代谢水平，且安全性佳。

关键词：叶酸；枸橼酸氯米芬；肥胖型多囊卵巢综合征；性激素；脂代谢
中图分类号：R711.75　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2024)07-0743-06
引用：佟宝静, 薛杰, 张晓芬. 高剂量叶酸联合枸橼酸氯米芬对肥胖型多囊卵巢综合征患者的影响[J]. 世界临床药物, 2024, 45(7): 743-748. DOI：10.13683/j.wph.2024.07.008

Effect of high-dose folic acid combined with clomiphene citrate on obese patients with polycystic ovary syndrome

TONG Baojing, XUE Jie, ZHANG Xiaofen
(*Department of Gynecology, Beijing Daxing District Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Beijing 100076, China*)

Abstract: ***Objective*** To investigate the effect of high-dose folic acid combined with clomiphene citrate on obese patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). ***Methods*** A total of 180 obese PCOS patients admitted to our hospital from January 2021 to January 2022 were divided into control group (clomiphene citrate) and study group (clomiphene citrate＋folic acid) by random number table method, 90 cases in each group, and treated for 3 menstrual cycles. The clinical efficacy, sex hormone indexes, changes in glucose metabolism, lipid metabolism and the incidence of adverse reactions were compared between the two groups. ***Results*** Compared with the control group, the total effective rate of the study group was significantly increased ($P<0.05$). After treatment, body mass index, testosterone, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, fasting blood glucose, fasting insulin, triacylglycerol, total cholesterol and low density lipoprotein of all the patients were decreased compared with before treatment, while estradiol and high density lipoprotein were significantly increased, and the reduction was more obvious in the study group ($P<0.05$). There was no significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). ***Conclusion*** High-dose folic acid combined with clomiphene citrate is effective in the treatment of obese PCOS, which can reduce the body mass of patients, improve the levels of sex hormones, glucose metabolism and lipid metabolism, with good safety.

Key words: folic acid; clomiphene citrate; obese polycystic ovary syndrome; sex hormone; lipid metabolism

收稿日期：2023-04-20；**修回日期：**2024-02-18
作者简介：佟宝静，主治医师，研究方向：妇科内分泌。

多囊卵巢综合征（polycystic ovary syndrome，PCOS）具有高发病率的特点[1]。PCOS通常与肥胖有关，约75%的PCOS患者超重和（或）肥胖，严重损害其生殖健康[2]。因此，寻求安全、有效的治疗方案对缓解肥胖型PCOS患者压力、提高生育能力至关重要。枸橼酸氯米芬是一种促排卵药物，可用于PCOS的治疗，但单用疗效有限，临床上常将其与其他药物联用[2—3]。叶酸是机体细胞生长和繁殖所必需的物质，其可促进蛋白质的代谢，预防心脑血管疾病，改善糖代谢，增强胰岛素敏感性。研究表明，与低剂量叶酸相比，高剂量叶酸对肥胖型PCOS患者的疗效更显著，能降低体内炎症反应[4]。然而，目前高剂量叶酸与枸橼酸氯米芬联合治疗PCOS的临床研究较少。基于此，本研究主要探讨高剂量叶酸联合枸橼酸氯米芬对肥胖型PCOS患者的临床疗效，分析其对性激素指标、糖代谢及脂代谢水平的影响，以期为肥胖型PCOS患者的治疗提供新的策略。

1 资料与方法

1.1 样本量估算

利用PASS15软件，具体公式如下。

$$n=\frac{\pi_1(100-\pi_1)+\pi_2(100-\pi_2)}{(\pi_1-\pi_2)^2}f(\alpha,\beta)$$

n：每组所需样本量，π_1：对照组预期有效率，即本研究中84.44%，π_2：研究组预期有效率，即本研究中94.44%，α：Ⅰ类错误，为0.05，β：Ⅱ类错误，为0.50，查$f(\alpha,\beta)$数值表查出$f(0.05,0.50)=3.8$，将各值代入上式，计算$n=70$，即每组所需样本量至少70例。收集2021年1月至2022年1月我院收治的180例肥胖型PCOS患者，本研究通过伦理批准（2020-1098）。

1.2 纳排标准

纳入标准：①患者符合PCOS的诊断标准[5]。②患者体质量指数（body mass index，BMI）≥25 kg/m^2[6]。③了解本研究并自愿参加。④有生育需求，年龄20～40岁育龄者。⑤临床信息完整。排除标准：①无性生活史。②精神状态异常。③高血压、糖尿病以及心脏病史。④近半年接受PCOS治疗或服用可能影响本研究结果的药物。⑤严重肝肾功能不全、心脑血管疾病、自身免疫性疾病、恶性肿瘤以及免疫功能缺陷者。⑥子宫发育异常。

1.3 分组与方法

将所有患者根据随机数字表法分为对照组和研究组，每组90例。两组患者均进行合理饮食及运动方式的指导。对照组给予枸橼酸氯米芬（50 mg/片，20160420，华润双鹤药业股份有限公司）治疗，在第1个月经周期后D5开始服药，一日1次，每次1片，连续服用3周停药，连续治疗3个月经周期为1个疗程。研究组在对照组基础上给予高剂量叶酸（5 mg/片，20150828，常州制药厂有限公司），一日1次，每次1片，3个月经周期为1个疗程。两组患者均治疗1个疗程。

1.4 主要观察指标

参考《中医妇科学》[7]对经过3个月治疗的PCOS患者进行疗效评价。治疗后，6个月内发生妊娠，患者血清性激素指标、血糖、血脂以及胰岛素相关指标均正常或无限接近正常，病症消失视为显效；患者6个月内未发生妊娠，患者血清性激素指标、血糖、血脂及胰岛素相关指标有所改善，但仍未恢复正常，病症改善视为有效；患者血清性激素指标、血糖、血脂及胰岛素相关指标无明显变化，病症无变化，视为无效。总有效率=（显效例数＋有效例数）/总例数×100%。

1.5 次要观察指标

1.5.1 BMI

分别记录两组治疗前及治疗3个月后的身高与体质量，并计算BMI值。

1.5.2 性激素指标

治疗前及治疗3个月后，分别抽取PCOS患者月经经期结束2～3 d的空腹静脉血6 ml，采用

全自动生化分析仪（VITAL，玉研科学仪器公司）检测两组睾酮（testosterone，T）、促卵泡刺激素（follicle-stimulating hormone，FSH）、促黄体生成素（luteinizing hormone，LH）及雌二醇（estradiol，E_2）水平变化。

1.5.3 糖代谢指标

治疗前及治疗 3 个月后，采用全自动生化分析仪检测两组空腹血糖（fasting plasma glucose，FBG）、空腹胰岛素（fasting insulin，FINS）水平变化。

1.5.4 脂代谢指标

治疗前及治疗 3 个月后，采用全自动生化分析仪检测两组总胆固醇（total cholesterol，TC）、三酰甘油（triacylglycerol，TG）、低密度脂蛋白（low density lipoprotein，LDL）及高密度脂蛋白（high density lipoprotein，HDL）水平变化。

1.5.5 不良反应

记录两组在治疗期间发生不良反应，包括恶心呕吐、皮疹以及腹泻等情况，及时对症处理。

1.6 统计学方法

采用 SPSS25.0 分析数据。妊娠史、临床疗效、不良反应率等计数资料以 n(%) 表示，行 χ^2 检验；计量资料均符合正态分布，以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示，组间比较行独立样本 t 检验，组内比较行配对样本 t 检验。以 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

两组患者一般资料差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性，见表 1。

表 1 两组一般资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

项目	对照组（n=90）	研究组（n=90）	χ^2/t值	P值
年龄/岁	31.89±6.49	32.03±6.55	0.144	0.886
病程/年	2.63±0.54	2.59±0.53	0.502	0.617
妊娠史				
有	49(54.44)	44(48.89)	0.556	0.456
无	41(45.56)	46(51.11)		

2.2 总有效率比较

治疗后，研究组总有效率高于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 2。

表 2 两组总有效率的比较［n(%)］

Table 2 Comparison of total effective rate between the two groups［n(%)］

组别	显效	有效	无效	总有效率	χ^2值	P值
对照组（n=90）	50(55.56)	26(28.89)	14(15.56)	76(84.44)	4.766	0.029
研究组（n=90）	62(68.89)	23(25.56)	5(5.56)	85(94.44)		

2.3 BMI 比较

治疗前，两组 BMI 无统计学差异（$P>0.05$）；治疗后，两组 BMI 降低，且研究组降低更明显（$P<0.05$），见表 3。

表 3 两组 BMI 比较 $(\bar{x}\pm s)$

Table 3 Comparison of BMI between the two groups $(\bar{x}\pm s)$

组别	BMI/kg·m^{-2}		t值	P值
	治疗前	治疗后		
对照组（n=90）	29.21±3.05	27.28±2.92	4.336	<0.001
研究组（n=90）	29.09±3.03	25.07±2.79	9.259	<0.001
t值	0.265	5.191	–	–
P值	0.791	<0.001	–	–

2.4 性激素指标比较

治疗前，两组性激素指标均无统计学差异（$P>0.05$）；治疗后，T、LH、FSH 均显著降低，E_2 显著增加，且研究组改善更明显（$P<0.05$），见表 4。

2.5 糖代谢指标比较

治疗前，两组糖代谢指标水平差异均无统计学差异（$P>0.05$）；治疗后，两组糖代谢指标均降低，且研究组降低更显著（$P<0.05$），见表 5。

2.6 脂代谢指标比较

治疗前，两组脂代谢指标差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，TG、TC 以及 LDL 较治疗前均显著降低，HDL 较治疗前显著增加，且研究组改善更

明显（$P < 0.05$），见表 6。

2.7 不良反应情况

研究组、对照组不良反应总发生率分别为 5.56%、11.11%，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。对照组恶心呕吐 4 例、皮疹 4 例、腹泻 2 例；研究组恶心呕吐 2 例、皮疹 2 例、腹泻 1 例。两组不良反应均为轻症，未经干预自行缓解，未影响患者的治疗。

3 讨论

PCOS 患者的症状主要包括痤疮、多毛、生育困难等，若不及时进行干预治疗，可能会成为心脏病、糖尿病、不孕症以及肿瘤的诱因[8—10]。何亚霞[11]研究发现，与单独使用枸橼酸氯米芬相比，维生素 E 联合枸橼酸氯米芬的疗效更佳，不仅能降低 PCOS 患者的应激反应，还可改善子宫状况。唐侨飞等[12]研究结果显示，肥胖型 PCOS 患者使用叶

表 4 两组性激素指标比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 4 Comparison of sex hormone indexes between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

指标		对照组（n=90）	研究组（n=90）	t值	P值
T/nmol·L^{-1}	治疗前	3.09±0.63	3.12±0.69	0.305	0.761
	治疗后	2.58±0.57	2.06±0.43	6.909	＜0.001
	t值	5.695	12.369	–	–
	P值	＜0.001	＜0.001	–	–
E_2/pg·ml^{-1}	治疗前	43.89±10.47	44.12±10.53	0.147	0.883
	治疗后	54.67±13.07	63.91±15.76	4.281	＜0.001
	t值	6.107	9.905	–	–
	P值	＜0.001	＜0.001	–	–
LH/U·L^{-1}	治疗前	15.36±3.44	15.45±3.59	0.172	0.864
	治疗后	12.67±2.96	10.83±2.52	4.490	＜0.001
	t值	5.623	9.993	–	–
	P值	＜0.001	＜0.001	–	–
FSH/U·L^{-1}	治疗前	7.78±1.74	7.72±1.79	0.228	0.820
	治疗后	6.32±1.34	5.25±1.13	5.791	＜0.001
	t值	6.307	11.070	–	–
	P值	＜0.001	＜0.001	–	–

表 5 两组糖代谢指标的比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 5 Comparison of glucose metabolism indexes between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

指标		对照组（n=90）	研究组（n=90）	t值	P值
FBG/nmol·L^{-1}	治疗前	5.77±1.22	5.81±1.29	0.214	0.831
	治疗后	5.09±1.08	4.28±0.86	5.566	＜0.001
	t值	3.959	9.362	–	–
	P值	＜0.001	＜0.001	–	–
FINS/nmol·L^{-1}	治疗前	16.34±3.90	16.29±3.85	0.087	0.931
	治疗后	14.78±3.51	12.52±3.03	4.624	＜0.001
	t值	2.821	7.300	–	–
	P值	0.005	＜0.001	–	–

表 6 两组脂代谢指标的比较（$\bar{x}\pm s$，单位：mmol/L）

Table 6 Comparison of lipid metabolism indexes between the two groups ($\bar{x}\pm s$, unit: mmol/L)

组别		对照组（n=90）	研究组（n=90）	t值	P值
TG	治疗前	1.73±0.36	1.79±0.39	1.072	0.285
	治疗后	1.36±0.25	1.02±0.19	10.272	<0.001
	t值	8.009	16.838	–	–
	P值	<0.001	<0.001	–	–
TC	治疗前	6.43±1.45	6.51±1.49	0.365	0.716
	治疗后	5.78±1.36	5.13±1.15	3.462	0.001
	t值	3.102	6.956	–	–
	P值	0.002	<0.001	–	–
LDL	治疗前	3.51±0.79	3.48±0.77	0.258	0.797
	治疗后	3.06±0.68	2.61±0.59	4.742	<0.001
	t值	4.096	8.508	–	–
	P值	<0.001	<0.001	–	–
HDL	治疗前	1.49±0.31	1.52±0.35	0.609	0.543
	治疗后	1.71±0.38	1.93±0.41	3.734	<0.001
	t值	4.256	7.215	–	–
	P值	<0.001	<0.001	–	–

酸进行治疗是安全、有效的，有助于改善患者血糖及脂代谢水平。

黄万紫等[13]研究表明，FSH、E_2、T 及 LH 等性激素指标与 PCOS 的发生发展密切相关，监测这些指标水平有助于评估 PCOS 患者的生殖能力。枸橼酸氯米芬片主要用于妇科疾病的治疗，朱玲玲等[14]研究结果显示，枸橼酸氯米芬有助于改善内分泌失调性不孕症患者的性激素水平、子宫内膜厚度及妊娠情况。研究显示，叶酸水平与 PCOS 疾病的进展存在密切联系[15—16]。也有学者指出，性激素可抑制叶酸的体内抗血管生成能力[17]。据报道，枸橼酸氯米芬与其他药物联合使用能改善 PCOS 患者的内分泌水平及排卵情况[18—20]。本研究中，治疗后两组患者性激素水平均得到明显改善，且研究组改善程度更明显，表明联合疗法可有效改善肥胖型 PCOS 患者的性激素水平。研究组的总有效率为 94.44%，而对照组为 84.44%，研究组显著高于对照组，且两组患者的 BMI 较治疗前明显降低，研究组降低更显著，表明高剂量叶酸联合枸橼酸氯米芬的疗效可能优于单独使用枸橼酸氯米芬。

林丽等[21]研究发现，肥胖是影响 PCOS 患者脂代谢紊乱的重要因素。枸橼酸氯米芬有助于纠正肥胖型 PCOS 患者的糖代谢和脂代谢水平[22]。叶酸能改善妊娠期糖尿病患者 FBG、FINS 的水平[23]。本研究中，治疗后，两组患者脂代谢指标均降低，HDL 增加，且研究组改变更明显。说明该疗法有助于纠正糖代谢及脂代谢水平，与既往研究结论一致。此外，两组不良反应总发生率无明显差异，进一步证明高剂量叶酸联合枸橼酸氯米芬治疗的安全性，该疗法值得在临床上进行推广。

4 结论

综上所述，高剂量叶酸联合枸橼酸氯米芬对肥胖型 PCOS 的疗效确切，该疗法可明显改善患者的性激素、糖代谢及脂代谢水平，具有一定的应用价值。但本研究存在一定局限性，如未展开多中心的研究进一步探讨和论证，后期将使用大样本量对其进行验证和深入探索。

参考文献：

[1] 吕妍, 关永格, 李玥, 等. 治未病理论下中药联合健康指导治疗多囊卵巢综合征的系统评价[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(11): 4473-4483.

[2] Cincione RI, Losavio F, Ciolli F, *et al*. Effects of mixed of a ketogenic diet in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome[J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(23): 12490.

[3] 廖朝青, 钟海英, 夏淑芳, 等. 祛湿化痰助孕方联合枸橼酸氯米芬对痰湿困阻型多囊卵巢综合征患者的临床疗效[J]. 中成药, 2022, 44(12): 3858-3861.

[4] 王丽先, 尹倩倩, 王彩研, 等. 不同剂量叶酸治疗肥胖型多囊卵巢综合征临床疗效及对患者炎性因子影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(8): 1730-1733.

[5] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组. 多囊卵巢综合征中国诊疗指南[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(1): 2-6.

[6] 刘芳, 孙琴. 体质量管理对肥胖型多囊卵巢综合征患者内分泌代谢的影响[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(15): 2850-2852.

[7] 马宝璋. 中医妇科学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 89.

[8] Zhang J, Xing C, Cheng X, *et al*. Canagliflozin combined with metformin versus metformin monotherapy for endocrine and metabolic profiles in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: a single-center, open-labeled prospective randomized controlled trial[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 1003238.

[9] 洪雪, 王建凯. 多囊卵巢综合征超声学血流动力诊断及其与性激素水平关系[J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(12): 2704-2707.

[10] 杜娟, 阮祥燕. 多囊卵巢综合征与子宫内膜癌[J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(1): 11-13.

[11] 何亚霞. 维生素E联合枸橼酸氯米芬片治疗多囊卵巢综合征不孕症患者的效果[J]. 中国民康医学, 2021, 33(15): 4-6.

[12] 唐侨飞, 吴成勇, 杨满, 等. 叶酸对肥胖型多囊卵巢综合征患者炎症因子及糖脂代谢的影响[J]. 中国医学创新, 2016, 13(8): 56-59.

[13] 黄万紫, 李喜梅, 张梦思, 等. 血清抗苗勒管激素和性激素在多囊卵巢综合征不孕症患者中的表达水平及临床意义[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(20): 3788-3791.

[14] 朱玲玲, 邵选, 郭瑢婷. 克罗米芬联合枸橼酸氯米芬对内分泌失调性不孕患者性激素水平与妊娠率的影响[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(21): 3976-3979.

[15] 梁志洪, 李荔, 何天文, 等. 叶酸基因多态性与多囊卵巢综合征的分子流行病学研究[J]. 检验医学, 2019, 34(10): 923-926.

[16] 冯婉琴, 潘沅, 张懿, 等. *MTHFR*和*MTRR*基因多态性与多囊卵巢综合征的相关性研究[J]. 现代妇产科进展, 2020, 29(11): 825-829.

[17] Lee WS, Lu YC, Kuo CT, *et al*. Effects of female sex hormones on folic acid-induced anti-angiogenesis[J]. Acta Physiol (Oxf), 2018, 222(4): e13001.

[18] 曾绮琪, 黄嘉颖, 刘雅旋. 促排卵汤联合枸橼酸氯米芬胶囊对多囊卵巢综合征肥胖患者血清淀粉样蛋白P、脂肪细胞因子、白细胞介素-18的调控作用及机制研究[J]. 中国民间疗法, 2022, 30(10): 82-85.

[19] 梁辉燕, 谢小娴, 陈燕. 二甲双胍联合枸橼酸氯米芬治疗多囊卵巢综合征合并不孕症的临床效果及对内分泌的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(23): 142-144.

[20] 杨丹丹, 桑敏. 枸橼酸氯米芬联合小檗碱对多囊卵巢综合征患者卵巢形态及血流动力学的影响[J]. 中国医药, 2021, 16(7): 1070-1073.

[21] 林丽, 游先容, 杨靖, 等. PCOS患者体质指数、体脂率与其糖脂代谢指标的相关性[J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(7): 1052-1056.

[22] 林霞, 孙启银, 徐菊玲. 枸橼酸氯米芬联合二甲双胍治疗肥胖型多囊卵巢综合征对患者性激素及糖脂代谢的改善效果[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(8): 1726-1729.

[23] 曹孟, 徐琴, 阮婷婷, 等. 叶酸联合维生素B_{12}对妊娠期糖尿病患者糖代谢及妊娠结局的影响[J]. 中国食物与营养, 2022, 28(8): 87-89.

(编辑：沈佳婕)