

# 熟地黄及常用药对在不孕症中临床研究

梁嘉麒<sup>1</sup>, 凌娜<sup>2</sup>

(1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847; 2. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁 沈阳 110032)

**摘要:** 不孕症是一种复杂的生育障碍状态, 中医认为“肾精亏虚, 冲任失调”为核心病机。熟地黄作为玄参科植物地黄或怀庆地黄的根茎, 首见于《本草图经》。熟地黄归肝、肾二经, 具有滋阴补血、益精填髓的功效, 是补肾的核心药物, 为养精神玉汤、四物汤等助孕经典方的君药, 在治疗不孕症方面有明显疗效。现代药理学证实其活性成分例如熟地黄多糖、梓醇等通过清除活性氧(reactive oxygen species, ROS)、抑制核因子- $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)炎症通路及调节单胺类神经递质具有显著的抗氧化、抑制炎症因子释放、抗抑郁等药理作用。在治疗不孕症的临床配伍体系中, 熟地黄通过协同增效机制与当归、白芍、川芎、巴戟天、菟丝子、枸杞子等药物配伍形成经典药对, 以补肾柔肝、温肾助阳、滋肾养阴、调和冲任, 使肾精充盈, 胎孕可成。作者现通过探究熟地黄的中医应用原理、药理作用和系统梳理历代医籍及现代临床研究, 归纳出熟地黄治疗不孕症的6组核心药对配伍规律, 不仅为中医治疗不孕症的方剂优化提供理论依据, 更为现代生殖医学研究提供新的视角和灵感。

**关键词:** 熟地黄; 药对; 不孕症; 综述

**中图分类号:** R271.14

**文献标志码:** A

**DOI:** 10.13194/j.issn.1673-842X.2026.03.012

## Clinical Research on Shudihuang (Rehmanniae Radix Praeparata) and Commonly Couplet Medicinals in Infertility

LIANG Jiaqi<sup>1</sup>, LING Na<sup>2</sup>

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, Liaoning, China; 2. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, Liaoning, China)

**Abstract:** Infertility represents a complex condition characterized by fertility disorders. According to traditional Chinese medicine (TCM), the core pathogenesis of infertility is attributed to “deficiency of kidney essence and imbalance of the Chong and Ren meridians”. Shudihuang (Rehmanniae Radix Praeparata), derived from the rhizome of *Rehmannia glutinosa* Libosch. or *Rehmannia glutinosa* (Gaetn.) Libosch., was first documented in the *Illustrated Materia Medica*. This herb targets the liver and kidney meridians and exhibits therapeutic effects such as nourishing Yin, enriching blood, replenishing essence,

**基金项目:** 辽宁省自然科学基金项目(L201905)

**作者简介:** 梁嘉麒(2000-), 女, 辽宁大连人, 硕士在读, 研究方向: 妇科生殖内分泌学。

**通讯作者:** 凌娜(1977-), 女, 辽宁沈阳人, 主任医师, 硕士研究生导师, 博士, 研究方向: 妇科生殖内分泌学。E-mail: lingna270@163.com。

- [66] 蔡莹, 李运曼, 钟流. 苦杏仁苷对实验性胃溃疡的作用[J]. 中国药科大学学报, 2003, 34(3): 254-256.
- [67] 徐立宇, 陈新宇. 苦杏仁对老年慢传输型便秘大鼠结肠组织干细胞因子、酪氨酸激酶受体、间隙连接蛋白43表达的影响[J]. 中华老年病研究电子杂志, 2020, 7(2): 22-25.
- [68] 魏金婷, 刘文奇. 方药中苦杏仁苷的研究和应用进展[J]. 海南医学院学报, 2007, 13(6): 589-591, 596.
- [69] ZHANG G M, JIN B Q. Pharmacokinetics of amygdalin in rabbits[J]. Zhongguo Yao Li Xue Bao, 1986, 7(5): 460-462.
- [70] 张娜, 康虞玲, 刘智勤, 等. 自微乳化药物传递系统的应用与进展[J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(11): 960-962.
- [71] TAE G, HYON S, WOO Y, et al. Enhanced oral bioavailability of valsartan in rats using a supersaturable self-microemulsifying drug delivery system with P-glycoprotein inhibitors[J]. Pharm Dev Technol, 2020, 25(2): 178-186.
- [72] 樊丽雅, 胡丽, 张璐, 等. 苦杏仁苷自微乳的制备及理化性质的研究[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(4): 475-479.
- [73] KHANDELIA R, HODGKINSON T, CREAM D, et al. Reproducible synthesis of biocompatible albumin nanoparticles designed for intra-articular administration of celecoxib to treat osteoarthritis[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2024, 16(12): 14633-14644.
- [74] 阮慧妮, 丁文雅, 杨旭, 等. 中药皂苷类成分纳米制剂的研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2025, 45(7): 827-833.
- [75] EL-HOUSSINY A S, SOLIMAN A A F, ABDEL-NOUR K N. Assessment of the cytotoxic effect of carboxymethyl chitosan-loaded amygdalin nanoparticles against human normal and cancer cell lines[J]. Discov Nano, 2024, 19(1): 62.
- [76] SOHAIL R, ABBAS S R. Evaluation of amygdalin-loaded alginate-chitosan nanoparticles as biocompatible drug delivery carriers for anticancerous efficacy[J]. Int J Biol Macromol, 2020, 153: 36-45.
- [77] PANDEY A, ALI A, NEGI Y. Synthesis of polygonal chitosan microcapsules for the delivery of amygdalin loaded silver nanoparticles in breast cancer therapy[J]. Mater Today Proc, 2021, 43: 3744-3748.
- [78] FERNANDES Q, BILLA N. Amygdalin in antineoplastic medicine and the relevance of nanotechnology[J]. Biomed Pharmacother, 2025, 182: 117772.
- [79] PRAJAPATI M, DESHMUKH R, HARWANSH R K. Recent trends in nanoparticulate delivery system for amygdalin as potential therapeutic herbal bioactive agent for cancer treatment[J]. Curr Drug Deliv, 2025, 22(1): 63-79.
- [80] 刘瑞霞, 潘丽, 丁冬冬. 苦杏仁苷脂质体的制备及特性研究[J]. 河南工业大学学报(自然科学版), 2020, 41(5): 57-63, 78.
- [81] EL-ELA F I A, GAMAL A, ELBANNA H A, et al. In vitro and in vivo evaluation of the effectiveness and safety of amygdalin as a cancer therapy[J]. Pharmaceuticals, 2022, 15(11): 1306.
- [82] 刘俊红, 卓玉珍, 李建华, 等. 苦杏仁苷凝胶制备工艺的研究[J]. 中国现代应用药学, 2013, 30(10): 1085-1088.
- [83] HAKIMI F, SHARIFYRAD M, SAFARI H, et al. Amygdalin/chitosan-polyvinyl alcohol/cerium-tannic acid hydrogel as biodegradable long-time implant for cancer recurrence care applications: an in vitro study[J]. Heliyon, 2023, 9(11): e21835.

and filling marrow. It serves as a key drug for kidney tonification and is a primary ingredient in classic fertility prescriptions, including Yangjing Zhongyu Decoction (养精神玉汤) and Siwu Decoction (四物汤), demonstrating significant efficacy in treating infertility. Modern pharmacological studies have confirmed that active components of Shudihuang (Rehmanniae Radix Praeparata), such as rehmanniae polysaccharides and catalpol, possess notable pharmacological activities, including antioxidation, inhibition of inflammatory factor release, and anti-depression effects. These are achieved through mechanisms such as scavenging reactive oxygen species (ROS), inhibiting the nuclear factor kappa-B (NF- $\kappa$ B) inflammatory pathway, and regulating monoamine neurotransmitters. In the clinical compatibility system for infertility treatment, Shudihuang (Rehmanniae Radix Praeparata) is synergistically combined with other herbs, such as Danggui (Angelicae Sinensis Radix), Baishao (Paeoniae Radix Alba), Chuanxiong (Chuanxiong Rhizoma), Bajitian (Morindae Officinalis Radix), Tusizi (Cuscutae Semen), and Gouqizi (Lycii Fructus), forming classic drug pairs. These combinations aim to tonify the kidney and soothe the liver, warm the kidney and assist Yang, nourish the kidney and Yin, harmonize the Chong and Ren meridians, replenish kidney essence, and promote successful pregnancy. Based on the application principles and pharmacological effects of Shudihuang (Rehmanniae Radix Praeparata) in traditional Chinese medicine, as well as a systematic review of historical medical records and contemporary clinical research, the author has identified six core drug pairing strategies for treating infertility using Shudihuang (Rehmanniae Radix Praeparata). This not only establishes a theoretical foundation for optimizing traditional Chinese medicine prescriptions in infertility treatment but also provides novel insights and directions for modern reproductive medicine research.

**Keywords:** Shudihuang (Rehmanniae Radix Praeparata); couplet medicinals; infertility; review

不孕症是指夫妻双方未采取任何避孕措施、性生活规律至少12个月仍未获得临床妊娠。女方常受排卵障碍、子宫输卵管因素、盆腔因素影响。不孕症不仅影响着个人的心理健康和无数家庭的幸福,还牵涉到人口结构、医疗技术以及社会文化等多个方面<sup>[1]</sup>。而且随着生育率的下降和平均结婚年龄的推迟,越来越多的国家和地区开始重视这一问题,并采取措​​施来支持面临生育挑战的夫妇。不孕症作为重要的公共卫生和社会问题,正受到社会各界的广泛关注。中医将不孕症称为“全不产”“无子”或“断绪”等,其发病主要病机是肾气不足,冲任气血失调。

熟地黄是临床常用的补肾药,具有滋阴补血、益精填髓的功效,被历代医家推崇。《景岳全书》《傅青女主科》等经典书籍中广泛记载其在不孕症的应用,根据临床数据挖掘近代医家常用治疗不孕症药物排序<sup>[2]</sup>,熟地黄也是近代治疗不孕症核心药物之一。现代药理学研究表明熟地黄中的熟地黄多糖(rehmannia glutinosa polysaccharides, RGP)、梓醇(catalpol, CAT)成分起到抗氧化、抗炎、抗抑郁的作用,熟地黄能够调节下丘脑-垂体-卵巢轴(hypothalamus-pituitary-ovary axis, HPO axis)的负反馈机制,平衡内分泌功能,改善卵巢微环境<sup>[3]</sup>。而熟地黄的药对配伍在临床能够发挥协同增效作用。基于此,本文系统整理熟地黄及其配伍药在不孕症治疗中的应用,旨在为临床实践提供有价值的参考和借鉴。

### 1 熟地黄治疗不孕症的中医应用原理

中医理论体系以“肾主生殖”为核心,《医学原始》明确指出:“肾以主精,精壮则真元旺,真元旺则能成胎”<sup>[4]</sup>。肾精通过“天癸”调控生殖机能,其充盈程度直接关联性征发育与月经周期。冲脉和任脉是人体重要的奇经八脉之一,皆起自胞宫,徐灵胎《医学源流论》阐释其生理功能:“冲任二脉皆于胞中,上循背里,为经络之海,此皆血之所从生,而胎之所由系。”<sup>[5]</sup>其中,冲脉主司“血海”功能,调控月经周期气血蓄溢;任主胞胎,负责胚胎着床与妊娠维

系。若肾精不足,则天癸化生迟滞,冲任失于温养,导致月经失调、胞宫失于温煦而难以成孕。熟地黄作为补肾的常用药物,最早记载可追溯到《神农本草经》,将其列入上品。它由玄参科植物地黄的根茎加工蒸晒而成。性微温味甘,归肝、肾经。陈修园《神农本草经读》曰:“地黄,唐以后九蒸九晒为熟地黄,苦味尽除,入于温补肾经丸剂,颇为相宜。”<sup>[6]</sup>《本草纲目》载:“熟地,填骨髓,长肌肉,生精血,补五脏、内伤不足,通血脉,利耳目,黑须发,男子五劳七伤,女子伤中胞漏,经候不调,胎产百病。”<sup>[7]</sup>国医大师朱南孙教授<sup>[8-9]</sup>认为,肾虚是不孕症的常见证型,而虚证日久,必是夹杂血瘀诸证,治疗上重在补肾养血,是谓“重在补肾,贵在养血”。因此熟地黄常被用来作为治疗不孕症的主要药物之一。

### 2 熟地黄的药理作用

#### 2.1 抗氧化作用

1954年, HARMAN D提出了自由基理论,认为衰老是由活性氧(reactive oxygen species, ROS)与细胞内成分相互作用所引起的。根据这一理论, ROS能够导致细胞内的DNA、蛋白质和脂质受损,从而引发与衰老相关的各种变化<sup>[10]</sup>。氧化应激是自由基在体内产生的一种负面作用,并被认为是卵巢衰老的主要发病机制。卵巢内微环境的氧化应激可降低卵母细胞质量,诱导颗粒细胞凋亡,加速黄体变性,导致卵巢衰老从而不孕<sup>[11]</sup>,且会影响辅助生殖技术的成功率<sup>[12]</sup>。因此通过减少氧化应激和自由基的生成,可以有效延缓衰老过程并延长寿命。袁炎炎<sup>[13]</sup>利用秀丽隐杆线虫模型研究了生、熟地黄总多糖和中性多糖的抗衰老作用及其机制,发现熟地黄多糖可通过降低ROS含量,减少氧化损伤,并能通过胰岛素/胰岛素样生长因子信号转导通路延长线虫寿命,达到延缓卵巢功能下降的目的。ZHAO H C等<sup>[14]</sup>通过研究多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)患者细胞中NAD<sup>+</sup>/NADH和NADP<sup>+</sup>/NADPH比值并与GSH/GSSH比值相比较,借助荧光发射评估发现,线粒体ROS生成较高,得出PCOS患

者氧化应激增强的结论。梓醇是一种从地黄根中分离的环烯醚萜糖苷。实验表明,熟地黄中提取的梓醇可以通过提高PCOS模型大鼠过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化酶等活性以降低ROS水平,从而减轻PCOS诱发的卵巢损伤<sup>[15]</sup>。

## 2.2 抗炎作用

梓醇是一种环烯醚萜类物质,以苷类最常见,是熟地黄的主要成分,具有抗炎功效<sup>[16]</sup>。随着辅助生殖技术的不断进步,胚胎移植过程中出现的反复种植失败现象也日益受到关注,慢性子宫内膜炎(chronic endometritis, CE)是近年来发现影响其结局的主要原因之一。研究表明<sup>[17]</sup>,女性生殖道先天免疫系统主要通过Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)来识别感染性微生物,MASTSUMOTO M等<sup>[18]</sup>发现TLR3在检测到病毒后会触发细胞内级联分子反应,导致蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路激活,从而活化激活蛋白(activator protein-1, AP-1)导致促炎因子的形成。孟祥龙等<sup>[19]</sup>实验发现通过对糖尿病小鼠模型腹腔注射梓醇,可以降低体内腺苷酸依赖的蛋白激酶,通过MAPK介导的核因子- $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)信号通路表达进行抗炎。MONTAZERI M等<sup>[20]</sup>采用脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激小鼠子宫组织构建子宫内膜炎模型,结果发现梓醇可以通过抑制TLR4和下游NF- $\kappa$ B通路的表达,减轻LPS诱导小鼠子宫内壁的炎症损伤。

## 2.3 抗抑郁作用

受到传统观念、经济状况、文化程度等因素影响,不孕女性更容易出现负面情绪<sup>[21]</sup>。研究表明<sup>[22]</sup>,35岁以上不孕症女性中抑郁占18%。在围着床期,抑郁症患者血浆 $\gamma$ -干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )/白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)比值明显升高<sup>[23]</sup>,导致辅助性T细胞1型(T helper 1 cell, Th1)/辅助性T细胞2型(T helper 2 cell, Th2)相对偏倚,打破了胚胎与子宫内膜容受平衡,影响妊娠结局<sup>[24]</sup>。WANG J M等<sup>[25]</sup>发现梓醇能够通过调节磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide 3, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)/核因子红细胞2-相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)/血红素加氧酶1(heme oxygenase-1, HO-1)信号通路,下调Akt蛋白磷酸化以及Nrf2靶基因蛋白表达水平以减轻小鼠抑郁。熟地黄也可以通过调节脑内神经递质代谢、雌激素水平影响调控海马雌激素受体 $\alpha$ (estrogen receptor  $\alpha$ , ER $\alpha$ )与海马雌激素受体 $\beta$ (estrogen receptor  $\beta$ , ER $\beta$ )发挥抗抑郁作用<sup>[26]</sup>。

## 3 熟地黄常用药对配伍

药对是临床用药特色之一,它并非是非两味药物随意组合,而是经前人实践验证有效的最小组方单位,在中医药理论指导下,形成相须、相使、相畏等配伍关系,深刻体现了中医理论中的用药规律。它作为中医药学的重要组成部分,承载着古人智慧与临床经验的结晶。近年来,随着对不孕症发病机制的深入研究,中医药在调节生殖内分泌、改善子宫内环境等方面的独特优势日益凸显。临床中常用治疗不孕的方剂包括毓麟珠、右归丸、养精种玉汤、肾气丸、育阴汤、滋肾育胎丸等。其中,熟地黄作为补肾填

精的要药,在不孕症治疗中发挥着重要作用。研究发现,熟地黄常与补肾填精、补血活血的药物配伍使用,形成具有协同增效作用的药对。例如,熟地黄配伍当归,可增强补血调经之效;配伍山茱萸,能加强补肾固精之功;配伍川芎,则可提升活血化瘀之力。这些经典药对的临床应用,不仅体现了中医药整体调节的优势,也为不孕症的治疗提供了新的思路。未来,进一步深入研究熟地黄及其药对的作用机制,将有助于推动中医药在生殖医学领域的创新发展。

### 3.1 熟地黄-当归

熟地黄-当归药对的经典配伍首见于唐代著名医家孙思邈所著的《千金要方》,经宋代《太平惠民和剂局方》中的四物汤配伍形成了“动静相济”为特征的补血经典配伍。配伍组方还有养精种玉汤、八珍汤、右归丸等。当归味甘,性辛,温。归肝、心、脾经,具有补血活血,调经止痛的功效。《傅青主女科》云<sup>[27]</sup>:“精满则子宫易于摄精,血足则子宫易于容物。”熟地黄与当归皆善补血,二者合用,一静一动,动静相合,既能使补肾活血,又能使阴血运行于经脉之中,相互为用,补而不壅,滋而不腻。在辅助生殖技术中,子宫内膜容受性是影响胚胎着床的重要因素,现代研究发现<sup>[28]</sup>补肾活血法可以在围种植期这一关键阶段,调控子宫内微血管密度,以及血管内皮生长因子、骨桥蛋白等与血管生成密切相关因子的表达水平,能够有效拮抗控制性卵巢刺激所产生的不良生理效应。通过上述调节机制,子宫内微环境得以显著优化,子宫内膜容受性增强,为胚胎着床与发育营造更为适宜的条件,最终提高临床妊娠率。马堃教授认为肾虚血瘀是反复种植失败的关键病机,在体外受精-胚胎移植中提出以补肾活血为基本治法。降调期滋阴补肾,促排卵期补肾活血,移植后补肾填精,充养胞宫,拟用补肾促卵汤。方中熟地黄补肾阴以阴中求阳,当归补血活血,补肾填精,活血固冲<sup>[29]</sup>。

### 3.2 熟地黄-白芍

熟地黄和白芍的经典配伍首见于唐代《千金翼方》,至宋代《太平惠民和剂局方》中四物汤形成“刚柔并济”为特征的经典配伍。熟地黄甘温质润,循足少阴肾经直达下焦髓海。白芍味苦、酸,性微寒,归肝、脾经,沿足厥阴肝经濡养筋脉,具有养血调经、柔肝止痛的功效。二者配伍体现《医宗必读》<sup>[30]</sup>中“补肾当佐以柔肝,取乙癸同源之妙”的学术思想。现代生殖医学认为,PCOS是常见的内分泌代谢性疾病,严重影响女性的生育健康。多囊卵巢综合征不孕往往合并高泌乳素血症,现代药理研究发现白芍对高泌乳素血症具有良好的疗效外,还在镇痛、调节免疫功能、抗抑郁等方面有很好的应用<sup>[31]</sup>。潘紫萌<sup>[32]</sup>研究发现PCOS伴不孕症患者的中医证型中,肾虚肝郁型占33.3%,占比最大。施冬青等<sup>[33]</sup>认为肝肾两脏藏泄互用,只有协调配合才能使卵子生长成熟排出,自拟补肾疏肝方,以熟地黄为君药补肾养血,白芍为臣药,柔肝敛阴,提高排卵率和妊娠率。研究发现,养精种玉汤能通过降低炎症介质NF- $\kappa$ B及IL-1 $\beta$ ,促进大鼠子宫内膜细胞增殖,增加子宫内膜厚度,治疗薄型子宫内膜。其中白芍和熟地黄配伍能够增强免疫、下调炎症介质<sup>[34]</sup>。

### 3.3 熟地黄-川芎

熟地黄和川芎的经典配伍首见于蔺道人的《仙授理伤续断秘方》，完善于《太平惠民和剂局方》中的四物汤。熟地黄补肾填精，川芎味辛、性温，归肝、胆、心包经，具有活血行气、祛风止痛的功效。川芎是血中之气药，上达巅顶，下至血海，起到很好的活血化瘀作用。可中医认为血瘀、肝郁、痰湿、肾虚等多种因素，引发胞络阻滞，造成输卵管阻塞性不孕。“瘀”被认为是该病证的主要发病机制<sup>[35]</sup>。川芎离子导入联合COOK导丝再通技术治疗输卵管性不孕症，能够有效减少患者输卵管再闭塞的风险，并提升妊娠成功率<sup>[36]</sup>。朱南孙教授基于中医“肾主生殖”理论体系，创新性提出“补肾为体，疏通为用”的不孕症诊疗思想，拟朱氏调经促孕方，熟地黄禀甘温之性，功专滋肾填髓，能补先天精血之亏损；川芎具辛散之能，长于活血行气，善通冲任胞脉之瘀滞，且川芎活血行气，能促进卵泡顺利排出。二者相伍，使补肾之功得疏通之助而不滞，行血之力获滋养之资而不耗，充分体现朱教授“寓通于补，补通结合”的组方精妙。马堃教授研究认为多囊卵巢综合征的主要病机是肾虚血瘀，肾虚与血瘀二者互为因果，且多囊卵巢综合征不孕日久不愈，肾虚和血瘀相互影响加重，马教授在治疗中，除了治以补肾益精药物如熟地黄外，常常辅以运用诸如川芎等具有活血化瘀功效的药物。这能使人体气血生长促进血液的流动，祛瘀生新，对卵泡的发育有积极影响<sup>[37]</sup>。

### 3.4 熟地黄-巴戟天

熟地黄和巴戟天的经典配伍可见于陈士铎《辨证录》中的润润汤，熟地黄滋阴补血、填精益髓，巴戟天味甘、辛，性微温。归肾、肝经，补肾阳、强筋骨。《本草新编》记载：“巴戟天有补其火，而又不烁其水之为妙。”<sup>[38]</sup>与熟地黄同归肝、肾经。常用于治疗阳痿遗精、宫冷不孕、月经不调、少腹冷痛等。二者配伍“阴阳双补”，改善生殖功能。傅山首创并提汤，以熟地黄-巴戟天君臣互补，佐以白术、人参等健脾药物，补肾健脾，水火并济，治疗妇人胸满不思食不孕，疗效显著<sup>[39]</sup>。杨鉴冰<sup>[40]</sup>认为黄体功能不全与肾虚密切相关，治疗肾阳虚型黄体功能不全不孕时，用归肾丸配以巴戟天补肾健黄体。薛惠等<sup>[41]</sup>发现调经促孕方能通过激活双调节蛋白(amphiregulin, AREG)/表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)/缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )信号通路，促进子宫内膜腺体和血管发育，改善小鼠的子宫内膜容受性，提高受孕几率。方中熟地黄、巴戟天温肾助阳、益精助孕。

### 3.5 熟地黄-菟丝子

熟地黄和菟丝子配伍可见于王璆《是斋百一选方》的双补丸，方中熟地黄和菟丝子等分配伍，水火并补，暖肾滋肾，用于水亏火微之证。在明代《景岳全书》所载的“毓麟珠”是二者配伍的典型代表方。菟丝子味辛、甘，性平，归肝、脾、肾经，具有补益肝肾、温补肾阳等功效。与滋阴养血的熟地黄配伍，借菟丝子“阳中求阴”以助补阴之效，用于治疗肾虚型不孕。王永霞等<sup>[42]</sup>通过监测卵巢早衰大鼠的卵巢重量和卵泡质量发现菟丝子总黄酮通过恢复下丘脑-垂体的促性腺功能，提升垂体与卵巢对激素刺

激的敏感度，进而促进卵泡的成熟与发育，同时，增加卵巢激素受体的数量并优化其功能，展现出类似雌激素的积极作用<sup>[43]</sup>，对卵巢早衰大鼠有明显的改善作用<sup>[44]</sup>。吴克明教授<sup>[45]</sup>认为加减苁蓉菟丝子丸通过填补肾精、调理冲任、濡养胞宫，使静止期卵巢重新发育排卵，促进卵巢内分泌功能正常。《中医妇科治疗学》中认为熟地黄具有保护肾上腺皮质避免萎缩的功效，并能有效促进肾上腺皮质激素的合成过程，从而帮助调节并改善女性体内激素失衡，方中熟地黄和菟丝子配伍温肾填精，通过改善女性内分泌环境，调整月经促孕<sup>[46]</sup>。王佩娟教授<sup>[47]</sup>自拟滋肾育膜汤，其中熟地黄滋补肝肾，菟丝子补益肾精，熟地黄长于滋阴，补阳之力相对薄弱，而菟丝子能阴阳双补，肾中阴阳互根互用、增强功效。

### 3.6 熟地黄-枸杞子

熟地黄和枸杞子配伍最早见于明代张景岳《景岳全书》的左归丸。该方中熟地黄为君药，补肾填精，枸杞子味甘，性平，归肝、肾经，具有滋补肝肾、益精明目的功效。张景岳在《本草正》<sup>[48]</sup>中认为二者配伍“滋阴而不至阴衰，助阳而能使阳旺”。现代药理学研究表明，枸杞子多糖可通过清除氧自由基、抑制脂质过氧化反应及激活Nrf2/抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)信号通路等机制发挥显著抗氧化作用，其抗衰老效应在卵巢早衰动物模型中已被证实可改善卵泡闭锁并延长生殖寿命。梁瑞宁团队<sup>[49]</sup>基于“冲任失调”致病理论，证实补肾育阴调冲方对肝郁肾虚型不孕症具有显著疗效。该方以熟地黄为君药，配伍枸杞子等药物，体现“滋肾填精、调养冲任”的组方原则。治疗组在干预3个月经周期后抗缪勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)、雌二醇(estradiol, E<sub>2</sub>)及促卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)水平显著改善，在改善卵巢储备功能不足(diminished ovarian reserve, DOR)型不孕治疗中取得很好的疗效。辅助生殖技术常使用药物降调，重新建立生殖周期。促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRH-a)的使用会抑制下丘脑和垂体功能，使机体内雌激素降低。中医理论认为此阶段妨碍了肾精滋养，肾精不化，肾中精气不足，肾精和肾气维持体内肾阴肾阳的平衡，此时，肾阴肾阳失衡。根据“弱者扶之”，采用补虚药进行补益。徐玲等<sup>[50]</sup>用熟地黄和枸杞子配伍，补益肾精，促进阴阳平衡，达到更好的降调状态。

## 4 讨论

熟地黄作为一味经典补虚中药材，具有益精填髓、补肾滋阴的功效，在不孕症的治疗中展现出其独特的价值。从药理学的角度来看，熟地黄展现出了多方面的活性，其中包括抗氧化、抗炎、抗抑郁作用，这些作用机制共同为其治疗不孕症提供了坚实的理论基础。临床应用，熟地黄常常与当归、白芍、川芎、巴戟天等药材配伍使用，形成了多种经典的药对组合。这些组合在治疗由多种原因引发的不孕症方面，积累了丰富的经验和显著的疗效。笔者通过综述熟地黄及其药对在不孕症中的研究进展，希望为后续的相关研究提供有价值的参考依据。目前虽然

熟地黄在不孕症治疗中显示出显著的效果,但不同患者之间的疗效存在差异,在未来的研究中,应当更加关注患者的个体差异,根据患者的体质和病情进行个性化的治疗方案设计,以期进一步提高治疗效果,为更多不孕症患者带来福音。

#### 参考文献

- [1] AZGHDY S B H, SIMBAR M, VEDADHIR A, et al. Psychological impact of infertility among infertile women[J]. J Shahid Beheshti Sch Nurs Midwifery, 2014, 24(83): 9-17.
- [2] 刘思杨. 基于数据挖掘对近代医家中药治疗不孕症医案用药规律的研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2024.
- [3] 王霞, 喻嵘. 中药复方专利治疗不孕症的用药规律分析[J]. 中医临床研究, 2023, 15(16): 68-72.
- [4] 王宏翰. 医学原始[M]. 影印本. 陈熠, 编选. 上海: 上海科学技术出版社, 1989: 58.
- [5] 徐灵胎. 医学源流论[M]. 刘洋, 校注. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 83.
- [6] 陈修园. 神农本草经读[M]. 肖钦朗, 校注. 福州: 福建科学技术出版社, 2007.
- [7] 李时珍. 本草纲目[M]. 朱斐, 译注. 南昌: 二十一世纪出版社, 2014: 109.
- [8] 田蕾, 黄月颖, 陈忠菊, 等. 国医大师朱南孙从冲任论治不孕症经验介绍[J]. 新中医, 2024, 56(10): 171-174.
- [9] 蒋卓君, 黄宏丽, 董莉. 国医大师朱南孙调经促孕方治疗Ⅱ型排卵障碍性不孕(肾虚型)疗效观察[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(2): 1197-1200.
- [10] HARMAN D. Aging: A theory based on free radical and radiation chemistry[J]. J Gerontol, 1956, 11(3): 298-300.
- [11] 赵爽, 姜玥, 韩延华, 等. 调控内质网应激防治早发性卵巢功能不全的中药单体、复方和中医外治法的研究进展[J]. 中药药理与临床, 2025, 41(8): 115-123.
- [12] OYAWOYE O, ABDEL GADIR A, GARNER A, et al. Antioxidants and reactive oxygen species in follicular fluid of women undergoing IVF: relationship to outcome[J]. Hum Reprod, 2003, 18(11): 2270-2274.
- [13] 袁炎炎. 基于秀丽隐杆线虫模型的生、熟地黄多糖抗衰老作用及机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- [14] ZHAO H C, ZHAO Y, LI T J, et al. Metabolism alteration in follicular niche: The nexus among intermediary metabolism, mitochondrial function, and classic polycystic ovary syndrome[J]. Free Radic Biol Med, 2015, 86: 295-307.
- [15] ZHAO J, TAN Y, FENG Z, et al. Catalpol attenuates polycystic ovarian syndrome by regulating sirtuin 1 mediated NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. Reprod Biol, 2022, 22(3): 100671.
- [16] 赵婧含, 李雪, 吴文轩, 等. 熟地黄的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药学报, 2023, 51(6): 110-114.
- [17] MEDZHITOV R, JANEWAY C A. Decoding the patterns of self and nonself by the innate immune system[J]. Science, 2002, 296(5566): 298-300.
- [18] MATSUMOTO M, OSHIUMI H, SEYA T. Antiviral responses induced by the TLR3 pathway[J]. Rev Med Virol, 2011, 21(2): 67-77.
- [19] 孟祥龙, 刘晓琴, 宁晨旭, 等. 生、熟地黄通过AMPK介导NF- $\kappa$ B/NLRP3信号通路改善高脂饲料并链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠的作用机制差异性研究[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(21): 5627-5640.
- [20] MONTAZERI M, SANCHEZ-LOPEZ J A, CABALLERO I, et al. Interleukin-1 receptor antagonist mediates toll-like receptor 3-induced inhibition of trophoblast adhesion to endometrial cells *in vitro*[J]. Hum Reprod, 2016, 31(9): 2098-2107.
- [21] 薛晶, 成沛玉, 王喆, 等. 接受辅助生殖技术的不孕症患者负性情绪的研究进展[J]. 心理月刊, 2024, 19(4): 223-225, 240.
- [22] POZZA A, DÈTTORE D, COCCIA M E. Depression and anxiety in pathways of medically assisted reproduction: the role of infertility stress dimensions[J]. Clin Pract Epidemiol Ment Health, 2019, 15: 101-109.
- [23] MYINT A M, LEONARD B E, STEINBUSCH H W M, et al. Th1, Th2, and Th3 cytokine alterations in major depression[J]. J Affect Disord, 2005, 88(2): 167-173.
- [24] DUIVIS H E, VOGELZANGS N, KUPPER N, et al. Differential association of somatic and cognitive symptoms of depression and anxiety with inflammation: findings from the Netherlands Study of Depression and Anxiety(NESDA)[J]. Psychoneuroendocrinology, 2013, 38(9): 1573-1585.
- [25] WANG J M, CHEN R X, LIU C, et al. Antidepressant mechanism of catalpol: Involvement of the PI3K/Akt/Nrf2/HO-1 signaling pathway in rat hippocampus[J]. Eur J Pharmacol, 2021, 909: 174396.
- [26] WU X H, LIU C, WANG J M, et al. Catalpol exerts antidepressant-like effects by enhancing anti-oxidation and neurotropy and inhibiting neuroinflammation via activation of HO-1[J]. Neurochem Res, 2022, 47(10): 2975-2991.
- [27] 傅山. 傅青主女科[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 32.
- [28] 贡欣. 补肾活血法改善子宫内膜容受性的分子作用机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [29] 马堃, 钟观兰, 张涵, 等. 应用补肾活血法治疗不孕症反复种植失败经验[J]. 中医杂志, 2024, 65(24): 2593-2597.
- [30] 李中粹. 医宗必读[M]. 顾宏平, 校注. 北京: 中国中医药出版社, 1997: 13.
- [31] 姚庄娴, 袁智宇, 郭明真, 等. 白芍及其药对药理作用及临床应用研究进展[J]. 安徽中医药大学学报, 2024, 43(5): 109-112.
- [32] 潘紫萌. 多囊卵巢综合征伴不孕症患者的中医证型及临床特征分析[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2020.
- [33] 施冬青, 唐艳, 唐李梅, 等. 针药结合治疗抗米勒管激素相关卵泡发育障碍性不孕症疗效观察[J]. 世界中医药, 2023, 18(24): 3567-3571.
- [34] 刘英莲, 王献, 张文龙, 等. 加减养精神玉汤通过Rictor/mTORC2通路改善大鼠卵巢储备功能的机制研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(8): 1360-1365.
- [35] 韩延华, 梁晓林. 输卵管阻塞性不孕的危险因素[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(1): 185-187.
- [36] 田芳. 川芎嗪离子导入结合COOK导丝再通术治疗输卵管性不孕的临床效果[J]. 河南医学研究, 2021, 30(25): 4696-4698.
- [37] 李亚茜, 马堃, 马丽爽, 等. 以肾虚血瘀论治多囊卵巢综合征不孕学术经验及案例举隅[J]. 中国计划生育和妇产科, 2024, 16(10): 10-13.
- [38] 陈士铎. 本草新编[M]. 柳长华, 徐春波, 校注. 北京: 中国中医药出版社, 1996: 113.
- [39] 林石凤, 张亚萍, 黄洋玲, 等. 《傅青主女科》巴戟天-熟地黄配伍治疗妇科疾病医案赏析[J]. 江苏中医药, 2024, 56(2): 55-57.
- [40] 杨鉴冰. 归肾丸加味治疗93例黄体功能不足之不孕症的观察[J]. 陕西中医学院学报, 1998, 21(4): 16-17.
- [41] 薛惠, 董莉, 杨佩诗, 等. 调经促孕方对胚胎着床障碍性不孕小鼠子宫内膜容受性及AREG/EGFR/HIF-1 $\alpha$ 信号通路的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2024, 31(10): 74-80.
- [42] 王永霞, 马娜, 钟兴明, 等. 菟丝子总黄酮对卵巢早衰大鼠卵巢功能的作用研究[J]. 医学综述, 2019, 25(13): 2695-2699.
- [43] 李炳如, 余运初. 补肾药对下丘脑-垂体-性腺轴功能影响[J]. 中医杂志, 1984, 25(7): 63-65.
- [44] 王建红, 王敏璋, 欧阳栋, 等. 菟丝子黄酮对心理应激雌性大鼠下丘脑 $\beta$ -EP与腺垂体FSH、LH的影响[J]. 中药材, 2002, 25(12): 886-888.
- [45] 胡道敏, 吴克明. 加减苁蓉菟丝子丸治疗卵巢早衰疗效分析[J]. 甘肃中医, 2010, 23(9): 43-44.
- [46] 卓雨农. 中医妇科治疗学[M]. 成都: 四川人民出版社, 1980.
- [47] 陈玥, 陈思, 卢燕, 等. 王佩娟教授中西医结合论治宫腔粘连经验[J]. 云南中医中药杂志, 2022, 43(8): 1-4.
- [48] 张景岳. 本草正[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2017.
- [49] 王聪颖, 黄小强, 徐玥玥, 等. 枸杞子多糖的提取纯化、体外抗氧化及其抗衰老作用[J]. 食品工业科技, 2024, 45(19): 1-8.
- [50] 徐玲, 彭雪梅, 邓磊, 等. 补肾育阴调冲方治疗肾阴虚型卵巢储备功能下降不孕的随机双盲对照临床研究[J]. 南京中医药大学学报, 2024, 40(1): 78-82.