西江桂和清化桂对肾阳虚大鼠 HPA 轴、HPG 轴的影响

冯莉婷[1,2]，周蓓[1,3]，陈誉丹[1]，李定桦[4]，朱巧凤[1]（1. 广西中医药大学药学院，广西 南宁 530200；2. 广西中医药大学附属瑞康医院药学部，广西 南宁 530012；3. 广西中药药效研究重点实验室，广西 南宁 530200；4. 广西医科大学附属肿瘤医院肝胆外科，广西 南宁 530021）

摘要：目的 观察西江桂和清化桂对肾阳虚大鼠下丘脑-垂体-肾上腺（HPA 轴）、下丘脑-垂体-性腺（HPG 轴）的影响。**方法** SD 大鼠 40 只随机分为正常组（8 只）和模型复制组（32 只），模型复制组大鼠采用肌注氢化可的松复制肾阳虚大鼠模型，模型复制成功后，随机分为模型对照组、阳性对照组（2.33 $g \cdot kg^{-1}$）、清化桂组（0.7 $g \cdot kg^{-1}$）、西江桂组（0.7 $g \cdot kg^{-1}$）。给药 28 d，记录大鼠体质量、肛温、脏器指数；用 ELISA 法检测血清 CORT、CRH、ACTH、T、E_2 含量；HE 染色观察肾上腺、睾丸病理变化；qRT-PCR 法检测下丘脑 CRH、GnRH 基因的表达。**结果** 与模型对照组比较，西江桂组、清化桂组的肛温、肾上腺指数、CORT、CRH、ACTH、T 值均明显升高（$P<0.05$，$P<0.01$）；睾丸指数、E_2、CRH mRNA 水平均明显降低（$P<0.05$，$P<0.01$）；体质量、GnRH mRNA 表达均有升高趋势（$P>0.05$）；均可改善肾上腺、睾丸病理损伤。与清化桂组比较，西江桂组体质量、肛温无统计学意义（$P>0.05$）。**结论** 研究表明西江桂和清化桂两药温补肾阳作用差异不大，其作用机制均与改善 HPA 轴、HPG 轴有关。

关键词： HPA 轴；HPG 轴；西江桂；清化桂；温补肾阳；肾阳虚；大鼠

中图分类号： R285.5 **文献标志码：** A **文章编号：** 1003-9783（2021）04-0499-06

doi： 10.19378/j. issn. 1003-9783. 2021.04.008

Effects of *Cinnamomum cassia* from *Xijiang* and *Cinnamomum cassia* var. *macrophylla* on HPA Axis and HPG Axis in Rats with Kidney-*Yang* Deficiency

FENG Liting[1, 2], ZHOU Bei[1, 3], CHEN Yudan[1], LI Dinghua[4], ZHU Qiaofeng[1]（1. Guangxi University of Chinese Medicine, College of Pharmacy, Nanning 530200 Guangxi, China; 2. Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Pharmaceutical Department, Nanning 530012 Guangxi, China; 3. Guangxi Key Laboratory of Efficacy Study on Chinese Materia Medica, Nanning 530200 Guangxi, China; 4. The Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University, Department of Hepatobiliary Surgery, Nanning 530021 Guangxi, China）

Abstract: Objective To observe the effect of *Cinnamomum cassia* from *Xijiang* and *Cinnamomum cassia var. macrophylla* on HPA axis and HPG axis of kidney-yang deficiency model rats. **Methods** Totally 40 SD rats were randomly divided into blank group（$n=8$）and modeling group（$n=32$）. The modeling group was made by intramuscular injection of hydrocortisone, then randomly divided into model group, positive control group（2.33 $g \cdot kg^{-1}$）, *Cinnamomum cassia var. macrophylla* group（0.7 $g \cdot kg^{-1}$）, *Cinnamomum cassia* from *Xijiang* group（0.7 $g \cdot kg^{-1}$）. After administration for 28 days, body weight, anal temperature and organ index were recorded. The contents of serum CORT, CRH, ACTH, T and E_2 were detected by ELISA. The pathological changes of adrenal gland and testis were

收稿日期： 2020-08-19

作者简介： 冯莉婷，女，硕士研究生，研究方向：中药药理。Email：1216739394@qq.com。通信作者：周蓓，女，博士，教授，研究方向：中药药效筛选研究。Email：63637131@qq.com。

基金项目： 广西自然科学基金项目（2019GXNSFAA245092）；广西高校中青年教师科研基础能力提升项目（2019KY0354）；广西中药药效研究重点实验室项目（20-065-38）。

observed by HE. The expression of CRH and GnRH genes in hypothalamus was detected by qRT-PCR. **Results** Compared with the model group，the anal temperature，adrenal index and the contents of CORT，CRH，ACTH and T in serum of the two groups of *Cinnamomum cassia* increased significantly（$P<0.05$，$P<0.01$）. Testicular index，the content of E_2 and the expression of CRH mRNA decreased significantly（$P<0.05$，$P<0.01$）. A rising trend of body weight and GnRH mRNA was found（$P>0.05$）and the pathological injury of adrenal gland and testis was improved. Compared with *Cinnamomum cassia var. macrophylla* group，there was no significant difference in body weight and anal temperature of *Cinnamomum cassia* from *Xijiang* group（$P>0.05$）. **Conclusion** The study showed that there was little difference in the effects of two drugs on warming and tonifying kidney yang，and their mechanisms are related to the improvement of HPA axis and HPG axis.

Keywords：HPA axis；HPG axis；*Cinnamomum cassia* from *Xijiang*；*Cinnamomum cassia* var. *macrophylla*；warming kidney and tonifying *yang*；kidney-*yang* deficiency；rats

广西是国产肉桂药材的原产地和最大的产区[1]。目前栽培肉桂主要有西江桂和引种栽培的清化桂，其中国产“西江桂” 质量上乘，在广西最出名。清化桂主产于越南，现广西引种成功。研究[2]表明，清化桂皮厚，并且桂油含量高，可作为肉桂代用品。前期数据挖掘研究[3]发现，肉桂倾向于治疗肾系病类。肉桂以治肾阳虚衰为古今医家所应用。然而，西江桂与清化桂两药温补肾阳的药效差异及作用机制尚不明确。

现代医学研究[4]认为肾阳虚证存在下丘脑-垂体-靶腺轴（甲状腺轴、肾上腺轴、性腺轴）功能不同程度的紊乱。靶腺轴中一个或几个出现功能低下均可能引起肾阳虚证[5]。前期预试验表明，西江桂、清化桂具有改善氢化可的松复制的肾阳虚模型大鼠下丘脑-垂体-甲状腺（HPT）轴的作用，但是否通过改善下丘脑-垂体-肾上腺（HPA）轴、下丘脑-垂体-性腺（HPG）轴治疗肾阳虚证尚未明确。因此，本研究拟通过观察西江桂、清化桂对氢化可的松复制肾阳虚模型大鼠的 HPA 轴、HPG 轴的影响，以期初步探讨两药温补肾阳的药效差异及作用机制，为临床合理选择提供用药参考。

1 材料与方法

1.1 动物 SPF 级 SD 大鼠，雄性 40 只，体质量 180~200 g，购于湖南斯莱克景达实验动物有限公司，动物许可证号：SCXK（湘）2016-0002，实验经过广西中医药大学伦理委员会批准。

1.2 药物及试剂 清化桂、西江桂，采自广西林业科学院肉桂种质资源收集圃，经广西林业科学院梁文汇研究员鉴定为樟科肉桂（*Cinnamomum cassia* Presl）。其种子分别采集于广西平南县和越南清化省，2007 年春季种植于广西林业科学院肉桂资源圃。2019 年秋季采收，室内阴干 10 d，粉碎，过 3 号筛，用粉末制备混悬液。

氢化可的松注射液（10 mg∶2 mL），百正药业股份有限公司，批号：1908003；金匮肾气丸（规格：360 丸），北京同仁堂科技发展股份有限公司制药厂，批号：1803280；CORT、CRH、ACTH、T 的 ELISA 试剂盒，武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司，批号分别是：N3VIFVDNRX、512AVRZZQT、3H9J32UP81、9DVDF62B98；E_2 放射免疫分析试剂盒，意大利 DiaSorin 公司，批号：RE34872；TRIZOL 试剂，美国 Invitrogen life technologies 公司，批号：15596026；Gold View 染料，上海赛百胜基因技术有限公司，批号：HGV-II；RNA 酶抑制剂（批号：SRI6310K）、SuperScript™ III Reverse Transcriptase（批号：RF910100），美国 Epicentre 公司；2×PCR master mix，美国 Arraystar 公司，批号：AS-MR-006-25。

1.3 仪器 SQP 精密电子天平，赛多利斯科学仪器（北京）有限公司；Infinite M200 pro 酶标仪（TECAN），美国雅培 i2000 全自动免疫发光分析仪；DWP-P162 电热恒温培养箱，精宏实验设备有限公司；TGL-16 低温离心机，湖南湘仪实验室仪器开发有限公司；UPK-II-60L 优普系列超纯水器，四川优普超纯科技有限公司；BX43 显微镜，奥林巴斯贸易（上海）有限公司；EC360 全自动包埋机，南京美康科技有限公司；Gene Amp PCR System 9700，美国 Applied Biosystems 公司；Thermo NanoDrop 2000 分光光度计，美国 Thermo Fisher Scientific 公司；ViiA 7 Real-time PCR System，美国 Applied Biosystems 公司。

1.4 模型复制[6] 40只大鼠适应性喂养7 d后，除正常组(8只)外，其余大鼠每天予以氢化可的松注射液(25 mg·kg^{-1})后腿肌注进行模型复制，正常组肌注等量生理盐水，连续注射15 d。以大鼠体质量增长缓慢，肛温降低，不思饮食，大便软烂，精神萎靡，懒动喜卧，抱团蜷缩，体毛枯疏无光泽为模型复制成功标准。

1.5 分组及给药 模型复制成功后，根据体质量按随机数字法随机分4组：模型对照组、阳性对照组(金匮肾气丸混悬液2.33 g·kg^{-1})、清化桂组(0.7 g·kg^{-1})、西江桂组(0.7 g·kg^{-1})，每组8只。给药组每3 d用生理盐水配制混悬液，使用前加热至37 ℃。剂量根据人临床用量的2倍及大鼠体表面积换算。正常组灌胃等量生理盐水，持续28 d。

1.6 大鼠体质量、肛温变化 分别于给药第10、19、28天称量体质量、测量肛温。

1.7 脏器指数检测 给药28 d禁食不禁水12 h，水合氯醛麻醉，腹主动脉取血后，于冰上将左右肾上腺、左右睾丸完整剪下，生理盐水洗净，滤纸吸干水，分别称质量。按公式：脏器指数=脏器质量(g)/动物体质量(g)×100 %，进行计算。

1.8 血清CORT、CRH、ACTH、T、E_2含量检测 给药28 d禁食不禁水12 h，水合氯醛麻醉，腹主动脉取血，离心(4 ℃、2 535.5×*g*、10 min)取上清，ELISA法检测CORT、CRH、ACTH、T水平，放射性免疫法检测E_2含量。

1.9 肾上腺、睾丸组织病理切片观察 取肾上腺、睾丸组织，以4 %多聚甲醛固定，HE染色法观察病理变化。

1.10 qRT-PCR法检下丘脑CRH、GnRH基因表达水平 引物由生工生物工程(上海)股份有限公司合成。常规方法摘取下丘脑，匀浆，采用Trizol试剂提取纯化得到总RNA，逆转录成cDNA后采用以下反应体系：cDNA模板2 μL、Taq Man 1 μL、dd H_2O 2 μL、Taq Man Fast Advanced Master Mix 5 μL，dd H_2O 2 μL，总体积10μL，于荧光定量PCR中采用95 ℃ 10 min、95 ℃ 10 s、60 ℃ 60 s、40个循环的反应程序进行扩增检测。引物序列信息，如表1所示。

1.11 统计学处理方法 采用SPSS 23.0统计分析，计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)统计描述，多组间比较采用单因素方差分析，检查方差齐性。方差齐用LSD检验，方差不齐用Tamhane's T2检验。以$P<0.05$表示差异具有统计学意义。

表1 引物序列信息

Table 1 Primer sequence information

基因名	双向引物序列	退火温度/℃	产物长度/bp
GAPDH	F:5'-GCTCTCTGCTCCTCCCTGTTCTA-3'	60	124
	R:5'-TGGTAACCAGGCGTCCGATA-3'		
Crh	F:5'-AGAACAACAGTGCGGGCTCA-3'	60	117
	R:5'-AGGCAGACAGGGCGACAGA-3'		
GnRh	F:5'-GCCGCTGTTGTTCTGTTGACT-3'	60	142
	R:5'-CCATTTGATCCTCCTCCTTGC-3'		

2 结果

2.1 对各组大鼠体质量、肛温的影响 见表2、3。治疗前，与模型对照组比较，各给药组体质量、肛温的差异均无统计学意义($P>0.05$)；随着给药时间延长，各给药组体质量有升高趋势，但差异均无统计学意义($P>0.05$)；各给药组第28天肛温明显升高($P<0.01$)。与清化桂组比较，西江桂组的体质量、肛温的差异均无统计学意义($P>0.05$)，表明两药对体质量、肛温的影响差异不大。

表2 西江桂和清化桂对肾阳虚大鼠体质量的影响($\bar{x}\pm s$，n=8)

Table 2 Effects of *Cinnamomum cassia* from *Xijiang* and *Cinnamomum cassia* var. *macrophylla* on body weight of rats with kidney-*yang* deficiency($\bar{x}\pm s$，n=8)

组别	体质量/g			
	治疗前	给药10 d	给药19 d	给药28 d
正常组	291.80±15.45	351.26±16.00	372.40±22.11	392.74±22.07
模型对照组	227.51±13.77**	266.95±17.20**	292.62±18.68**	316.32±21.00**
阳性对照组	225.56±19.43	278.38±7.43	306.50±14.25	324.10±8.40
清化桂组	230.94±16.75	282.43±20.37	296.37±23.84	325.99±18.58
西江桂组	228.42±11.74	274.33±17.63	306.18±20.86	323.96±35.08

注：与正常组比较，**$P<0.01$

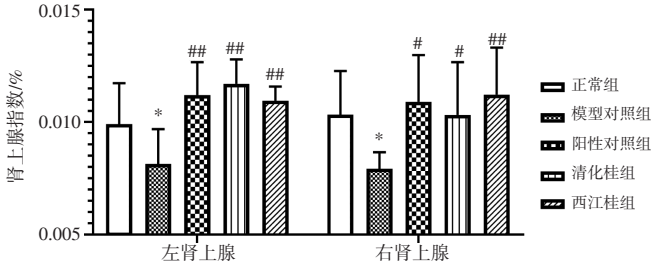
表3 西江桂和清化桂对肾阳虚大鼠肛温的影响($\bar{x}\pm s$，n=8)

Table 3 Effects of *Cinnamomum cassia* from *Xijiang* and *Cinnamomum cassia* var. *macrophylla* on anal temperature of rats with kidney-*yang* deficiency($\bar{x}\pm s$，n=8)

组别	肛温/℃			
	治疗前	给药10 d	给药19 d	给药28 d
正常组	37.58±0.42	37.70±0.28	37.58±0.45	37.35±0.21
模型对照组	37.04±0.49*	37.22±0.19*	37.08±0.17*	36.84±0.30*
阳性对照组	37.07±0.43	37.38±0.37	37.40±0.20	37.44±0.35##
清化桂组	37.04±0.63	37.27±0.35	37.41±0.35	37.45±0.47##
西江桂组	37.08±0.44	37.16±0.31	37.21±0.42	37.40±0.42##

注：与正常组比较，*$P<0.05$；与模型对照组比较，##$P<0.01$

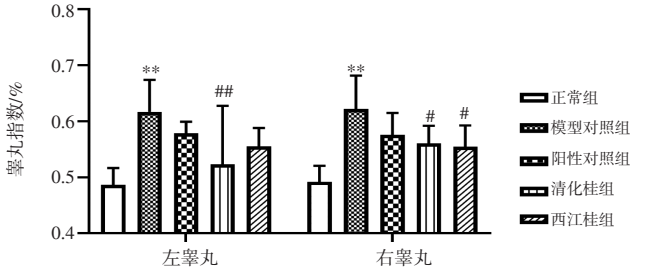
2.2 对各组大鼠肾上腺、睾丸指数的影响　如图 1、2。治疗后，与模型对照组比较，各给药组肾上腺指数均明显升高（$P<0.01$，$P<0.05$）；清化桂组左、右睾丸指数和西江桂组右睾丸指数均明显降低（$P<0.05$）。



注：与正常组比较，$^{*}P<0.05$；与模型对照组比较，$^{\#}P<0.05$，$^{\#\#}P<0.01$

图 1　西江桂和清化桂对肾阳虚大鼠肾上腺指数的影响（$\bar{x}\pm s$，n=8）

Figure 1　Effects of *Cinnamomum cassia* from *Xijiang* and *Cinnamomum cassia* var. *macrophylla* on the adrenal index in rats with kidney-*yang* deficiency（$\bar{x}\pm s$，n=8）



注：与正常组比较，$^{**}P<0.01$；与模型对照组比较，$^{\#}P<0.05$，$^{\#\#}P<0.01$

图 2　西江桂和清化桂对肾阳虚大鼠睾丸指数的影响（$\bar{x}\pm s$，n=8）

Figure 2　Effects of *Cinnamomum cassia* from *Xijiang* and *Cinnamomum cassia* var. *macrophylla* on the testis index in rats with kidney-*yang* deficiency（$\bar{x}\pm s$，n=8）

2.3 对血清 CRH、ACTH、CORT、T、E_2 含量的影响　见表 4。治疗后，与模型对照组比较，各给药组 CRH、ACTH、CORT、T 含量均明显升高（$P<0.05$），清化桂组、西江桂组的 E_2 含量均明显降低（$P<0.05$）。

2.4 对肾上腺、睾丸组织病理的影响　肾上腺病理改变如图 3 所示。正常组：显微镜下位于表层的皮质较厚，球状带、束状带、网状带未见明显病理损伤，网状带成不规则条索状。模型对照组：可见病理性损伤，皮质细胞分层不清晰，细胞排列不规则、体积缩小，皮质束状带变窄，细胞呈空泡样改变。给予阳性药金匮肾气丸、清化桂及西江桂后，细胞排列较规则，能看出分层，与模型对照组比较，细胞空泡样改变减轻。

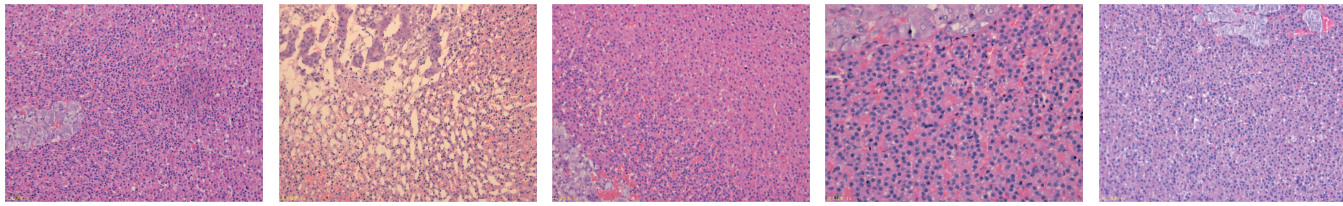
睾丸组织病理改变如图 4 所示。正常组：显微镜下可见结构完整，间质细胞分布均匀，生精小管排列整齐，生精细胞形态大小正常，成熟精子多。模型对照组：生精小管排列略松散，间隙变大，部分生精细胞排列紊乱。给予阳性药金匮肾气丸、清化桂及西江桂后，显微镜下可见生精小管排列略松散，间隙稍大，成熟精子较多。

表 4　西江桂和清化桂对肾阳虚大鼠血清 CORT、CRH、ACTH、T、E_2 含量的影响（$\bar{x}\pm s$，n=8）

Table 4　Effects of *Cinnamomum cassia* from *Xijiang* and *Cinnamomum cassia* var. *macrophylla* on the CORT，CRH，ACTH，T and E_2 contents in rats with kidney-*yang* deficiency（$\bar{x}\pm s$，n=8）

组别	CRH /(pmol·mL^{-1})	CORT /(pmol·mL^{-1})	ACTH /(pmol·mL^{-1})	T/(ng·L^{-1})	E_2/(pg·L^{-1})
正常组	2.43±0.52	2.06±0.36	73.88±11.65	2.21±0.20	12.38±3.62
模型对照组	1.45±0.19**	1.52±0.23*	43.01±9.61**	1.72±0.29**	16.38±4.71*
阳性对照组	2.43±0.69$^{\#}$	2.06±0.60$^{\#\#}$	74.94±22.69$^{\#\#}$	2.09±0.33$^{\#}$	14.58±4.17
清化桂组	2.56±0.72$^{\#\#}$	2.05±0.37$^{\#}$	73.92±21.61$^{\#\#}$	2.01±0.16$^{\#}$	12.34±2.25$^{\#}$
西江桂组	2.24±0.51$^{\#}$	2.03±0.56$^{\#}$	90.67±23.46$^{\#\#}$	2.17±0.32$^{\#}$	12.46±2.97$^{\#}$

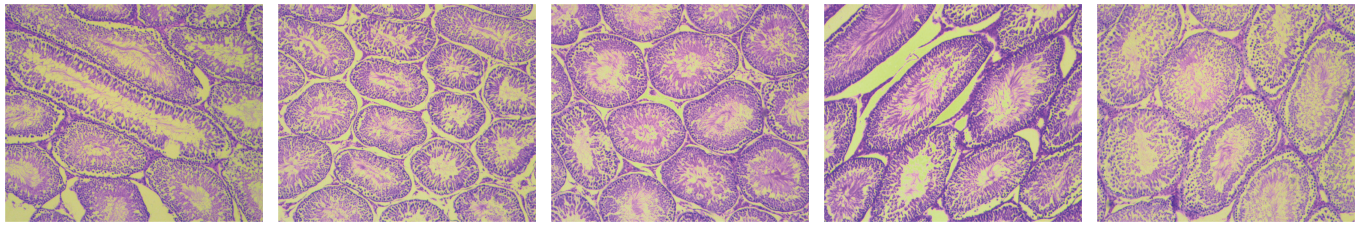
注：与正常组比较，$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$；与模型对照组比较，$^{\#}P<0.05$，$^{\#\#}P<0.01$



A. 正常组　B. 模型对照组　C. 阳性对照组　D. 清化桂组　E. 西江桂组

图 3　西江桂和清化桂对肾阳虚大鼠肾上腺组织病理形态的影响（HE 染色，×200）

Figure 3　Effects of *Cinnamomum cassia* from *Xijiang* and *Cinnamomum cassia* var. *macrophylla* on the pathological morphology of kidney tissue in rats with kidney-*yang* deficiency（HE staining，×200）



A. 正常组　B. 模型对照组　C. 阳性对照组　D. 清化桂组　E. 西江桂组

图4　西江桂和清化桂对肾阳虚大鼠睾丸组织病理形态的影响(HE染色，×40)

Figure 4　Effects of *Cinnamomum cassia* from *Xijiang* and *Cinnamomum cassia* var. *macrophylla* on the pathological morphology of testis tissue in rats with kidney-*yang* deficiency(HE staining，×40)

2.5 对下丘脑CRH mRNA、GnRH mRNA表达的影响　如表5所示，与正常组比较，模型对照组下丘脑CRH mRNA表达明显升高，GnRH mRNA表达明显降低($P<0.01$)；与模型对照组比较，各给药组CRH mRNA表达均明显降低($P<0.01$)，清化桂组、西江桂组GnRH mRNA表达有升高趋势，但差异无统计学意义($P>0.05$)。

表5　西江桂和清化桂对肾阳虚大鼠下丘脑CRH mRNA、GnRH mRNA表达的影响($\bar{x}\pm s$，n=8)

Table 5　Effects of *Cinnamomum cassia* from *Xijiang* and *Cinnamomum cassia* var. *macrophylla* on the CRH mRNA expression and GnRH mRNA in the hypothalamus of rats with kidney-*yang* deficiency($\bar{x}\pm s$，n=8)

组别	CRH mRNA	GnRH mRNA
正常组	1.03±0.26	1.17±0.61
模型对照组	12.79±3.85**	0.45±0.10**
阳性对照组	1.43±0.25##	1.27±0.17##
清化桂组	0.97±0.39##	0.52±0.32
西江桂组	1.38±0.19##	0.65±0.23

注：与正常组比较，**$P<0.01$；与模型对照组比较，##$P<0.01$

3 讨论

肾阳虚是中医临床常见的基本证型，是指肾阳亏虚，机体失其温煦，以腰膝酸冷，性欲减退、夜尿多等为主要表现[7]。按中医脏腑辨证标准，应用外源性氢化可的松使动物致病的外观病态表现，符合中医肾阳虚证临床表现。本研究结果显示肾阳虚模型建立成功。进一步研究显示，西江桂、清化桂均能升高模型大鼠体质量、肛温，改善肾阳虚症状，前期预实验表明二者均能升高cAMP、cAMP/cGMP值，降低cGMP水平。

肾虚本质的研究主要集中在神经内分泌系统、免疫系统、自由基等[8]。HPA轴是神经内分泌系统的重要部分，参与控制应激的反应，并调节许多身体活动[9]。HPA轴通过下丘脑释放CRH，促进垂体释放ACTH，肾上腺皮质在ACTH的作用下可以合成糖皮质激素(主要是CORT)，使肾上腺质量增加，并通过反馈作用于下丘脑和垂体，分别抑制CRH和ACTH的合成与分泌，形成反馈调节环路。研究已证实，使用大量外源性糖皮质激素可使动物肾上腺皮质功能衰竭，HPA轴功能受抑制[10]。本研究结果显示，造模后，HPA轴功能被抑制，表现出CORT、CRH、ACTH降低，与相关研究[11-13]一致。清化桂、西江桂均能升高血清CRH、ACTH、CORT含量，降低下丘脑分泌CRH mRNA表达水平，使肾上腺质量增加，并改善肾上腺病理损伤。这表明西江桂、清化桂能够通过促进肾阳虚大鼠HPA轴的激素分泌，避免肾上腺脏器萎缩及功能降低，并反馈下丘脑环路。

中医肾主生殖，肾与生殖系统功能关系密切，现代医学认为生殖系统功能受HPG轴调节。HPG轴通过下丘脑分泌GnRH，促使垂体释放FSH、LH，从而调节性腺激素(T、E_2)的分泌，以维持正常的生殖功能。同时，性激素对垂体及下丘脑进行负反馈调节[14]。肾阳虚往往表现为卵巢、睾丸功能不足或衰退造成性激素水平紊乱。氢化可的松诱导雄性肾阳虚模型大鼠的T含量减低，E_2含量升高[15]；下丘脑GnRH降低[16]。从本研究结果看，清化桂、西江桂升高T水平，降低E_2含量，并改善睾丸病理损伤，GnRH mRNA表达量有升高趋势。这表明清化桂、西江桂能通过促进肾阳虚大鼠HPG轴的雄性激素分泌，改善了睾丸分泌功能及病理损伤。此外，模型对照组睾丸指数增大考虑是睾丸轻度水肿引起，结果与相关研究[17]一致。阳气主温煦、推动、兴奋、升

发，阳虚则温煦气化功能减退而出现阴寒性病理产物积聚或停滞的症状，如水肿等。清化桂组左、右睾丸指数及西江桂组右睾丸指数明显降低，进一步说明了两药有温补肾阳、利水消肿的功效，并对左右睾丸作用有一定的偏差。

综上所述，西江桂和清化桂二者补肾阳作用差异不大，其补肾阳作用机制与改善 HPA 轴、HPG 轴病理改变和功能抑制状态有关。下一步将对两药温补肾阳的有效部位进行筛选，并探讨其作用机制。

参考文献：

[1] 朱振玲，张敏，王梦月，等. 广西不同产地肉桂药材质量评价[J]. 山西医科大学学报，2019，50(4)：473-479.

[2] 王世伟. 国产肉桂和大叶清化桂的鉴别比较及其挥发油成分研究[J]. 中华中医药学刊，2011，29(6)：1401-1402.

[3] 陈誉丹，冯莉婷，周蓓. 基于数据挖掘的肉桂临床应用及相关分析[J]. 陕西科技大学学报，2020，38(4)：58-63.

[4] 王秀凤，李静，张磊，等. 基于因子分析的肾阳虚证动物模型垂体-靶腺轴关键指标的评价[J]. 中国中西医结合杂志，2013，33(6)：825-829.

[5] 蒋情，李锋涛，钱大玮，等. 麋鹿角不同部位对肾阳虚证大鼠的作用[J]. 中药药理与临床，2014，30(6)：84-86.

[6] 童骏峰，徐志伟，杨元宵，等. 腺嘌呤与氢化可的松所致大鼠肾阳虚证模型比较研究[J]. 中华中医药杂志，2015，30(11)：3901-3904.

[7] 李灿东. 中医诊断学[M]. 北京：中国中医药出版社，2016：173.

[8] 沈自尹. 中西医结合肾本质研究回顾[J]. 中国中西医结合杂志，2012，32(3)：304-306.

[9] 杨利敏. 神经内分泌学概要[M]. 杭州：浙江大学出版社，2015：115.

[10] 陈颖颖，罗静，徐愿，等. 肾阳虚动物模型造模方法评价及进展[J]. 中华中医药学刊，2018，36(11)：2697-2700.

[11] 李耿，张喆，尹西拳，等. 地黄丸类方对肾阳虚大鼠HPA轴的影响[J]. 中药新药与临床药理，2015，26(3)：320-324.

[12] 寿旗扬，张利棕，蔡月琴，等. Lewis大鼠肾阳虚体质及其HPA轴功能失衡[J]. 中国比较医学杂志，2015，25(9)：8-13.

[13] 娄勇军，王佳，黄玉秋，等. 巴戟天及其炮制品对肾阳虚大鼠HPA轴功能的改善作用[J]. 中成药，2018，40(11)：2535-2539.

[14] 王启新，陈则华，罗琥捷，等. 肉苁蓉不同提取部位改善肾阳虚大鼠性能力的影响[J]. 中国实验方剂学杂志，2018，24(22)：95-101.

[15] 贾坤静，艾雪，贾天柱，等. 桑螵蛸生、制品对肾阳虚大鼠的补肾助阳作用比较[J]. 中药材，2016，39(7)：1516-1520.

[16] 闵志云，程立红，闵友江，等. 基于正交设计的不同针刺因素对肾阳虚大鼠HPG轴影响的实验研究[J]. 中国中医基础医学杂志，2016，22(8)：1080-1083.

[17] 林海雄，王晓彤，江明洁，等. 不同构建方法对肾阳虚大鼠模型的影响[J]. 辽宁中医杂志，2016，43(4)：855-857.

（编辑：修春）