

穗花牡荆文献研究及药性探讨

乐娜 费文婷 周雪 王淳 王林元 张建军

(北京中医药大学中医学院,北京,100029)

摘要 目的:基于外来植物药穗花牡荆(*Vitex agnus castus* L.)的科学研究文献,结合中医理论探讨穗花牡荆的中药药性,为穗花牡荆在我国的研究、配伍及临床应用提供理论基础。方法:选取中国知网、Web of Science(WoS)核心合集(SCI)和PubMed文献数据库并查阅穗花牡荆相关文献,筛选设计合理、信度较高、结论可靠的科学研究文献,以46篇临床研究文献为依据,126篇化学成分、药理研究文献为佐证,结合中医理论探讨穗花牡荆的中药药性。结果:初步推断穗花牡荆的中药药性为辛、甘,微寒,归肝、肾经;功能主治为疏肝解郁、填精益髓、强筋健骨,用于经前期综合征之烦躁易怒、乳房胀痛、头痛等,预防骨质疏松、促进骨折愈合。结论:概括归纳穗花牡荆的性味归经、功能主治及用法用量,赋予穗花牡荆明确的中药药性,为穗花牡荆与中药的配伍及临床应用奠定理论基础。

关键词 穗花牡荆;中药药性;临床研究;化学成分;药理作用;性味归经;功能主治;应用

Literature Research and Discussion of Chinese Medicine Properties of *Vitex agnus-castus* L.

Yue Na, Fei Wenting, Zhou Xue, Wang Chun, Wang Linyuan, Zhang Jianjun

(School of Preclinical Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract Objective: To provide the theoretical basis for the research, compatibility and clinical application of *Vitex agnus-castus* L. in China based on the scientific literature of *Vitex agnus-castus* L. and traditional Chinese medicine theory to explore the medicinal properties of it. **Methods:** After checking the related documents in CNKI, Web of science and Pubmed databases, the irrelevant and duplicate documents, accept documents which has rational design, high reliability, and reliable conclusions were selected out. The medicinal properties of *Vitex agnus-castus* L. were studied combining its' clinical trials, chemical constituents researches, pharmacological researches and traditional Chinese medicine theory. **Results:** The preliminary inference of the traditional Chinese medicinal properties of *Vitex agnus-castus* L. were as follows: the property and flavor were pungent, sweet, slightly cold and belonging to liver and kidney; the function was soothing the liver to remove stagnancy of liver-qi, filling essence, strong sinews and bones. It could be used for the treatment of premenstrual syndrome irritability, emotional restlessness, breast tenderness, headache, etc., and to prevent osteoporosis and promote fracture healing. **Conclusion:** Summarizing the characteristics of natures, tastes, guiding, function indications, usage and dosage, it will lay a theoretical foundation for the compatibility and clinical application of *Vitex agnus-castus* L.

Key Words *Vitex agnus-castus* L.; Chinese medicine properties; Clinical research; Chemical composition; Pharmacological action; Flavor and meridian tropism; Function; Application

中图分类号:R282;R284 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.02.024

穗花牡荆别名贞洁梅、贞洁树、和尚辣椒,为马鞭草科牡荆属小型落叶灌木植物,原产于温带或亚热带地区,包括亚洲的中部,欧洲南部及地中海地区等,特别是土耳其南部地区有着丰富的穗花牡荆资源,目前我国已有部分地区引种,如江苏、上海等地。穗花牡荆果实为棕褐色,形状似黑胡椒子,有辛辣香味,在一些地区被用做调料。其应用历史悠久,在埃及、希腊及罗马时期,就已将贞洁梅应用于妇产科疾病。在过去的几十年间,穗花牡荆在美国、德国、日

本等国家也广泛用于治疗经前期综合征、经前期焦虑症、月经不调、闭经、乳房疼痛及生育功能障碍等疾病。

我国没有穗花牡荆用于治疗疾病的历史,目前穗花牡荆医药的研究也很少,同时因其没有明确的中药药性、功效及中医临床适用标准,阻碍了穗花牡荆在中医药方面的发展。因此,在中医药理论指导下,赋予其明确的中药药性、功效对其开发、利用及与传统中药的配伍使用尤为重要。我们以张建军

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81173569)

作者简介:乐娜(1994.02—),女,硕士研究生,研究方向:基于中药基本理论的药效机制及物质基础研究,E-mail:13997609759@163.com

通信作者:张建军(1965.08—),女,博士,研究员,博士研究生导师,研究方向:基于中药基础理论的药效机理及物质基础研究,E-mail:zjj59@163.com

等^[1]所提出的研究外来药物的思路与方法为指导,通过总结分析穗花牡荆的应用历史,现代化学成分、药理作用、临床应用研究,结合中医药理论归纳总结穗花牡荆的中药药性、功能主治、用法用量,赋予穗花牡荆中药药性,为穗花牡荆在中医药理论指导下的正确应用、合理配伍、科学引导、有序开发奠定理论基础。

1 资料与方法

1.1 文献来源 选取中国知网、Web of Science (WoS) 核心合集 (SCI) 和 PubMed 文献数据库并进行检索,检索文献时间段为自建库之日起至 2017 年 12 月。

1.2 检索策略 中国知网以高级检索方式,以其中文名“穗花牡荆”为主题词进行检索;SCI 及 PubMed 文献数据库以穗花牡荆拉丁名“*Vitex agnus castus* L”、英文名及其别名“Agnus castus”“Agnus castus fruit”“Chasteberry”“Chaste tree”和“Monk's pepper”为主题词进行检索。

1.3 纳入标准 纳入以穗花牡荆的化学成分、药理作用和生物活性、临床研究及安全性评价为主题的相关文献。

1.4 排除标准 1) 文中涉及阿萨伊等词语但与阿萨伊研究内容无关的文献;2) 重复文献,以最早发表为准;3) 文章信息不全的文献;4) 中文、英文以外其他语言文献。

1.5 数据库的建立与数据库的规范

1.5.1 数据库的建立 将从“中国知网”、Web of Science 和 Pubmed 中所检索到的文献按数据来源分类批量导入 NoteExpress 3.2 参考文献管理软件中,对其进行筛选和管理。

1.5.2 数据库的规范 文献以题录数据形式批量导入 NoteExpress 3.2 参考文献管理软件中,以“题目类型,作者,年份,标题”为字段查找指定数据库中的重复文献,并删除重复文献。后通阅读题目、摘要的方法筛选出与临床应用、药理作用、化学成分、生物活性和安全性评价相关的文献。最后通过阅读所筛选出来文献的全文来确定最终将要纳入文献。

2 结果

2.1 穗花牡荆的应用历史 据文献记载,早在 2500 年前,穗花牡荆果实就被用于治疗妇科疾病,如痛经、月经不调等,并传说其常用于牧师和教士,以减少其性欲。此外自古希腊以来其果实就一直被用做妇女保健植物药。在土耳其,居民用穗花牡荆叶子来治疗腹痛^[2],果实被用于利尿,驱风,镇静,而花、

叶和根茎用于治疗月经周期紊乱;在巴西,穗花牡荆被用于宗教仪式典礼及公园观赏性植物,其嫩枝与果实也用于治疗胃痛、头痛和梅毒等;在伊朗民间,穗花牡荆被用来治疗乳汁不畅、惊厥、癫痫、便秘等。随着国外学者对穗花牡荆研究的不断深入,逐渐发现穗花牡荆具有雌激素样作用,对女性疾病有很好的疗效,德国也于 1992 年将穗花牡荆果实提取物批准用于治疗月经不调、经前期综合征和乳腺痛^[3],同时穗花牡荆果实也被载入欧洲药典,使其有明确的药用标准。

2.2 穗花牡荆的化学成分 穗花牡荆含有众多具有生物活性的化学成分。紫花牡荆素是穗花牡荆的主要化学成分和标志性成分,在《欧洲药典》中规定,穗花牡荆果实中紫花牡荆素的含量不低于 0.8%,可发挥众多生物活性,如抗炎、抗肿瘤、抑制催乳素分泌等。穗花牡荆中还含有丰富的挥发油成分,主要包括桉树脑、桃金娘烯醇、蒾烯、香桉烯、法呢烯、牛儿烯、石竹烯和 α -乙酸松油酯等^[4];黄酮类,如芹菜素、木犀草素、山柰酚-3-O-芸香糖苷、异木犀草素 6-c-(2-O-反式咖啡基)葡萄糖苷、牡荆黄素和异东方蓼黄素等;酚酸类,如羟基苯甲酸、3,4-二羟基苯甲酸等^[5]。此外还含有类胡萝卜素、绿原酸、异绿原酸等,具有抗氧化作用。

2.3 穗花牡荆的临床应用 穗花牡荆是欧洲的常用草药之一,其对疾病的治疗作用已得到了美国、德国、日本等国家的认可,目前日本及一些欧洲国家也将穗花牡荆提取物制剂如 Ze440、BNO₁₀95 等用于治疗经前期综合征、乳房疼痛、高催乳素血症及骨折等。各临床应用文献数及分布见图 1。

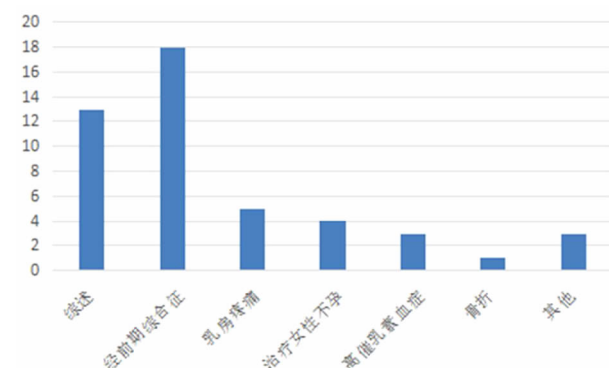


图 1 穗花牡荆临床研究文献统计

经前期综合征:穗花牡荆在临床上多用于治疗经前期综合征 (Premenstrual Syndrome, PMS), Mo-moeda 等^[6]通过临床研究发现 Prefemin (A (R)) (含穗花牡荆提取物 20 mg) 可缓解 PMS 的烦躁不安,情绪低落,愤怒,头痛,腹胀,乳房胀满,皮肤病,疲劳,

嗜睡和失眠等 10 种疾病症状。He 等^[7]通过前瞻性随机双盲安慰剂对照试验证实 BNO 1095(每片含穗花牡荊果实生药 40 mg)可缓解中、重度经前期综合征,经前焦虑。

乳房疼痛: Mirghafourvand 等^[8] 临床研究发现穗花牡荊片剂对周期性乳房疼痛有明显缓解作用。此外,相关临床试验表明穗花牡荊对女性不孕症和高催乳素血症都有一定的治疗作用。

骨折: Eftekhari 等^[9] 对 64 名 20 ~ 45 岁的长骨骨折女性进行为期 8 周的双盲随机安慰剂对照试验,研究发现穗花牡荊提取物与镁剂合用可升高血清骨钙蛋白、血清血管内皮生长因子水平促进骨痂形成,表明穗花牡荊与镁剂合用可促进骨折的愈合。

2.4 穗花牡荊的药理作用 穗花牡荊具有抗氧化、抗癌、免疫调节、抗菌、抗炎、杀虫、保肝和骨保护作用、肾保护作用、胰腺保护作用及降糖等多方面的药理作用。各药理作用文献数及分布见图 2。

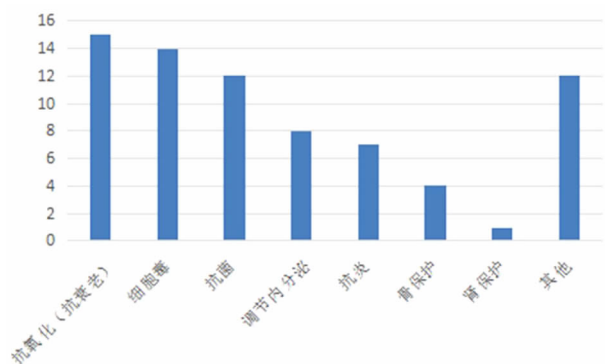


图 2 穗花牡荊药理作用文献统计

抗氧化作用: Ahangarpour 等^[10] 研究发现穗花牡荊果实提取物可降低小鼠血清 MDA 含量,增强超氧化物歧化酶 (Superoxide Dismutase, SOD) 活性,延缓衰老。穗花牡荊可改善肝脏的氧化还原状态,有一定的保肝作用。Moreno 等^[11] 研究发现穗花牡荊提取物可恢复部分抗氧化酶活性,降低线粒体过氧化氢产量。Aslanturk 等^[12] 研究发现穗花牡荊果实甲醇提取物和水提取物具有较强的自由基清除能力。

细胞毒性作用 (抗癌作用): 体外实验研究表明,穗花牡荊提取物可通过抑制癌细胞 DNA 的复制发挥细胞毒作用^[13]。另有研究表明穗花牡荊对白血病细胞的细胞毒性水平与其分化程度有关,分化程度越低,越容易受影响^[14]; Zhelev 等^[4] 发现穗花牡荊对宫颈癌细胞 HeLa 的细胞毒作用较强,可作为一种宫颈癌化疗剂。Kikuchi 等^[15] 发现穗花牡荊提取物可上调细胞内 ATP 水平激活 P38MAPK 通路,导致组蛋白 H3 磷酸化,参与肿瘤细胞的凋亡。

抗菌作用: Ahmad 等^[16] 发现穗花牡荊甲醇提取物对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的生长具有良好的抑制作用。Eryigit, T 等^[17] 则研究了其对粪肠球菌 ATCC29212 的抗菌活性。Azizuddin 等^[18] 发现穗花牡荊的有效成分—紫花牡荊素对许兰 (氏) 毛菌、黑曲霉、西米 (氏) 发癣菌、尖孢镰刀菌均有一定的抑制作用。1, 8-桉树脑和 α -蒎烯对黑曲霉的抗菌活性。Stojkovic Dejan 等^[19] 发现穗花牡荊化学成分 1, 8-桉树脑和 α -蒎烯对黑曲霉的抗菌活性。

调节内分泌: 研究发现穗花牡荊可作用于下丘脑垂体-性腺轴,下丘脑垂体—甲状腺轴和下丘脑垂体-肾上腺轴影响机体的中枢内分泌调节效应^[20-21]。Ignjatovic D 等^[22] 发现穗花牡荊精油可以降低大鼠活动性,降低垂体催乳素的分泌。Ibrahim 等^[23] 研究发现,穗花牡荊可促进总雌激素和孕酮的分泌,增加子宫重量。

抗炎作用: 体外实验研究表明,紫花牡荊素可通过激活 PKC-NF-KB 通路抑制炎症反应递质 IL10 和 TNF- α 的表达,从而抑制脂多糖诱导的成纤维样细胞滑膜细胞炎症反应的发生发展^[24]。Lee 等^[25] 研究表明,紫花牡荊素可减少急性肺炎性反应小鼠的中性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞、炎症反应递质和趋化因子水平,减少炎症细胞浸润。

骨保护作用: Pantelic 等^[26] 研究发现穗花牡荊精油可刺激甲状腺 C 细胞分泌降钙素,使骨骼释放钙减少,促进骨骼吸收血浆中的钙。Sehmisch 等^[27] 研究发现,穗花牡荊可减少骨皮质损失,保护骨小梁。Oztürk A 等^[28] 研究发现,穗花牡荊提取物可促进新西兰白兔胫骨骨折的愈合。

肾保护作用: Oroojan 等^[29] 研究发现穗花牡荊可通过回调血尿素氮 (BUN)、肌酐 (Cr) 的水平,改善肾脏细胞形状而发挥肾保护作用。

3 讨论

3.1 穗花牡荊的功能主治与归经

中药的功能主治即指其对疾病的治疗作用。归经指药物对机体某些脏腑经络特殊的选择性作用,因而对这些部位及与之相关的病症有主要或特殊的治疗作用,指明了药物适应范围和药效所在,中药的功能主治与归经有着内在联系。

3.1.1 穗花牡荊能疏肝解郁用于肝郁气滞证 穗花牡荊可缓解经前期综合征,用于减轻经前期烦躁易怒、精神抑郁、情绪淡漠、乳房胀痛等多种症状。中医学认为,经前期综合征的形成与经血注入冲任血海及全身阴血不足,气机郁滞不行而导致的机体

阴阳气血失调,脏腑功能失调密切相关。叶天士在《临证指南》中提出“女子以肝为先天”,女性常表现出肝气有余,肝阴肝血不足的生理病理特点,而肝以血为本、以气为用,若肝血不足,导致气血不能通畅,肝气不能调达,气机郁滞,肝失疏泄,进而引起月经前乳房胀痛、头痛、烦躁易怒等症状,其病变部位在肝,穗花牡荆作为治疗经前期综合征药物之一,可缓解其易怒,情绪改变,愤怒等症状,具有疏肝行气解郁的作用,用于肝气瘀滞所引起的情志不畅,乳房胀痛,头痛等。

3.1.2 穗花牡荆能补肾益精、强筋健骨治疗骨质疏松、骨折 穗花牡荆能使骨骼释放钙减少,促进骨骼吸收血浆中的钙,减少骨皮质损失,保护骨小梁,从而预防骨质疏松,促进骨折的愈合。骨质疏松症是以正常矿化骨单位容积、密度、骨量减少,骨微结构退化为特征,骨的脆性增高及骨折危险性增大的一种全身性骨病;在中医属“骨痿”“骨枯”等范畴。肾为先天之本,主骨生髓,骨骼依赖于骨髓的滋养,骨髓又为肾中精气所化生,肾中精气的盛衰决定着骨骼生长发育的强健与衰弱,若肾精亏虚则骨骼失养而痿弱无力,出现骨髓空虚,骨骼脆弱而发生骨质疏松症,出现腰背酸痛、膝软等临床症状。又肾主藏精,主生长发育与生殖,与女性的天癸关系密切,肾脏功能失调,冲任亏虚,精血不足,易导致女性在月经前期出现各种病理状态。因此,骨骼疾病与女性月经病的主要病变部位在肾。“肾精不足、髓减骨痿”是骨质疏松症的主要病机,此外,骨折愈合的快慢也与肾中精气是否充足有关,肾中精气充足则可化髓充骨,促进骨折愈合。临床试验表明穗花牡荆可促进长骨骨折的愈合。药理研究表明,穗花牡荆可预防骨质疏松,促进骨折愈合,因此穗花牡荆可填精益髓、强筋壮骨而预防骨质疏松,促进骨折的愈合。

综上所述,穗花牡荆具有疏肝行气解郁、填精益髓、强筋壮骨的作用;归肝、肾经。

3.2 穗花牡荆的性味

3.2.1 穗花牡荆的味 中药有五味,指药物有酸、苦、甘、辛、咸 5 种最基本的滋味。五味即指口尝之味,又指药物作用于人体后获得的治疗效果。因此,五味是药物味道的真实反映和药物作用的高度概括。

辛味:据记载,穗花牡荆果实形状似黑胡椒子,有辛辣香味,在一些地区被用做调料。辛能散能行,具有走窜的特点,穗花牡荆治疗经前期综合征,用于

缓解急躁易怒、气机郁滞、心情不畅等症状,具有行气、疏肝、解郁的作用,因此具有辛味,这与口尝之辛味刚好相吻合。

甘味:甘味具有补益、和中,调和诸药,缓急止痛的作用。临床试验表明,穗花牡荆可用于治疗经前期乳房胀痛、头痛,此外民间应用中也常将穗花牡荆用于治疗痛经和腹痛,穗花牡荆具有缓急止痛的效果,表明穗花牡荆具有甘味。

3.2.2 穗花牡荆的性(气) 中药有四性,即寒、热、温、凉 4 种不同的属性,又称为四气,反映了药物对人体阴阳盛衰及寒热变化的作用倾向,是对药物治疗寒热病证作用的概括。药物的寒热温凉是药物作用于人体所产生的不同反应和所获得的不同疗效所总结出来的,它与所治疗疾病的性质是相对而言的,“疗寒以热药,疗热以寒药”。一般而言,能够消除或减轻热证的药物性属寒凉,如蔓荆子、薄荷等;能够消除或减轻寒证的药物为温性或热性,如吴茱萸、香附等。临床实验表明,穗花牡荆是治疗经前期综合征的有效药物之一,经前期综合征以经前期的急躁易怒,烦躁不安,心神不宁、乳房疼痛等表现为主,主要因阴血不足,阴虚火旺,虚火内扰心神所致,根据“热者寒之,寒者热之”的基本治疗原则,穗花牡荆药性应属寒凉。此外,动物实验表明,穗花牡荆对炎症反应具有很好疗效,且具有降糖降脂的作用,炎症反应以红、肿、热、痛为主要表现,属中医热证范畴,消渴多与阴虚内热相关,进一步说明穗花牡荆用于治疗热证,药性应属寒凉。因穗花牡荆提取物在日本、欧洲等国家已被用作保健品原料,其药性应较为缓和,总之,将穗花牡荆药性暂定为微寒。

3.3 穗花牡荆的用法用量 穗花牡荆的使用部位在不同的文献中有记载为花、果实、嫩枝和叶子,但以穗花牡荆果实使用最多,且《欧洲药典》中记载的穗花牡荆药用部位为果实,故暂定其药用部位为干燥成熟的果实,用法为内服,具体可考虑制成提取物口服,或研磨成粉冲服。van Die MD 等^[30]研究穗花牡荆果实提取物(相当于生药 1.0 g)对晚期围绝经期妇女焦虑等症状的治疗作用,结果显示观察组患者焦虑不安、烦躁等症状明显缓解,且具有统计学意义。Schellenberg 等^[31]设置 3 个剂量组 8 mg、20 mg、30 mg 和安慰剂组研究穗花牡荆提取物 Ze440 (20 mg Ze440 相当于 180 mg 穗花牡荆生药)对经前期综合征患者的治疗作用,结果显示 20 mg/d 剂量组能够减轻经前期烦躁等症状且效果最好,因此穗花牡荆提取物 Ze440 治疗经前期综合征的最佳剂量为 20

mg/d,相当于生药 180 mg/d。Ma L 等^[32]研究 BNO 1950(每相当于穗花牡荊生药 40 mg)对经前期综合征的治疗作用,通过对乳房疼痛、头痛、情绪低下、愤怒、焦虑等 17 项症状的观察对其疗效进行评估,观察组 17 项症状评分下降的百分比从 80.1%~92.46%,且结果差异有统计学意义。总之,穗花牡荊生药的用量为每天 40~1 000 mg。

3.4 穗花牡荊基原和中药性能总结 穗花牡荊果实(Agnus castus fruit)为马鞭草科牡荊属植物穗花牡荊 *Vitex agnus castus* L 干燥成熟的果实,果实大小为直径约 5 mm 圆球形,成深棕色至黑色。

【性味归经】辛、甘,微寒;归肝、肾经。

【功能主治】疏肝解郁,补肾益精,强筋壮骨。用于肝郁气滞,情志不畅,抑郁烦躁,乳房胀痛,头痛等,亦可用于筋骨萎软,预防骨质疏松,促进骨折愈合。

【用法用量】每天生药用量为 0.04~1 g,制成提取物服用。

近年来,国外效果显著的药用植物逐渐受到了国内学者的关注,如相关学者通过研究推导并验证了南美植物药阿萨伊、玛咖的中药药性^[33-34]。穗花牡荊作为一种治疗经前期综合征的重要草药,不但有着悠久的历史,同时也已经得到了日本、美国、德国及其他一些欧洲国家的认可。随着对穗花牡荊研究的不断深入,已经有一批含穗花牡荊提取物的保健品及药物上市,如 Prefemin(A(R))、Ze 440、BNO 1095、ElleN(R)、FertilityBlend 等,药理实验和临床试验也证实穗花牡荊对女性疾病有着独特的疗效,用于治疗妇科病及经前期综合征等,说明其有着巨大的开发市场和良好的发展前景,但我国对穗花牡荊的研究及应用均很少,缺乏对其药用价值的开发。对穗花牡荊种植、应用、化学成分分析及生物活性的研究,尤其是把穗花牡荊“中药化”并赋予其中药药性,对于穗花牡荊的进一步研究、恰当配伍、合理应用,以及对于探索外来植物药的研究方法和规律,扩大中药来源,增加临床用药方法意义重大。

参考文献

- [1] 张建军,王淳,费文婷,等.外来药物“中药化”的研究思路与策略[J].中华中医药杂志,2017,32(4):1425-1430.
- [2] Bulut G, Tuzlaci E. An ethnobotanical study of medicinal plants in Turgutlu (Manisa-Turkey) [J]. J Ethnopharmacol, 2013, 149(3): 633-647.
- [3] 孟李,魏铁花.185 穗花牡荊的药理活性与临床应用[J].国外医药(植物药分册),2005,20(4):145-149.
- [4] Zhelev I, Batsalova T, Georgieva L, et al. CHEMICAL COMPOSITION, CYTOTOXICITY AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF ESSENTIAL OIL FROM *Vitex agnus-castus* FRUITS, GROWING IN BULGARIA [J]. OXIDATION COMMUNICATIONS, 2016, 39(1): 145-156.
- [5] Lederle F, Kaldun C, Namyslo JC, et al. 3D-Printing inside the Glovebox: A Versatile Tool for Inert-Gas Chemistry Combined with Spectroscopy [J]. Helv Chim Acta, 2016, 99(4): 255-266.
- [6] Momoeda M, Sasaki H, Tagashira E, et al. Efficacy and safety of *Vitex agnus-castus* extract for treatment of premenstrual syndrome in Japanese patients: a prospective, open-label study [J]. Adv Ther, 2014, 31(3): 362-373.
- [7] He Z, Chen R, Zhou Y, et al. Treatment for premenstrual syndrome with *Vitex agnus castus*: A prospective, randomized, multi-center placebo controlled study in China [J]. Maturitas, 2009, 63(1): 99-103.
- [8] Mirghafourvand M, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Ahmadpour P, et al. Effects of *Vitex agnus* and Flaxseed on cyclic mastalgia: A randomized controlled trial [J]. Complement Ther Med, 2016, 24: 90-95.
- [9] Eftekhari MH, Rostami ZH, Emami MJ, et al. Effects of “*vitex agnus castus*” extract and magnesium supplementation, alone and in combination, on osteogenic and angiogenic factors and fracture healing in women with long bone fracture [J]. J Res Med Sci, 2014, 19(1): 1-7.
- [10] Ahangarpour A, Najimi SA, Farbood Y. Effects of *Vitex agnus-castus* fruit on sex hormones and antioxidant indices in a d-galactose-induced aging female mouse model [J]. JOURNAL OF THE CHINESE MEDICAL ASSOCIATION. 2016, 79(11): 589-596.
- [11] Moreno FN, Campos-Shimada LB, da CSC, et al. *Vitex agnus-castus* L. (Verbenaceae) Improves the Liver Lipid Metabolism and Redox State of Ovariectomized Rats [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, 2015: 212378.
- [12] Aslanturk OS, Celik TA. Antioxidant activity and anticancer effect of *Vitex agnus-castus* L. (Verbenaceae) seed extracts on MCF-7 breast cancer cells [J]. CARYOLOGIA, 2013, 66(3): 257-267.
- [13] Ağalar HG, Çiftçi GA, Yıldırım SU, et al. The LC/ESI-MS/MS Profiles and Biological Potentials of *Vitex agnus castus* Extracts [J]. Nat Prod Commun, 2016, 11(11): 1655-1660.
- [14] Kikuchi H, Yuan B, Nishimura Y, et al. Cytotoxicity of *Vitex agnus-castus* fruit extract and its major component, casticin, correlates with differentiation status in leukemia cell lines [J]. Int J Oncol, 2013, 43(6): 1976-1984.
- [15] Kikuchi H, Yuan B, Yuhara E, et al. Involvement of histone H3 phosphorylation via the activation of p38 MAPK pathway and intracellular redox status in cytotoxicity of HL-60 cells induced by *Vitex agnus-castus* fruit extract [J]. Int J Oncol, 2014, 45(2): 843-852.
- [16] Ahmad B, Hafeez N, Ara G, et al. Antibacterial activity of crude methanolic extract and various fractions of *Vitex agnus castus* and *Myrsine africana* against clinical isolates of Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Pak J Pharm Sci, 2016, 29(6): 1977-

- 1983.
- [17] Eryigit T, Ccedillg A, Okut N. Evaluation of Chemical Composition and Antimicrobial Activity of *Vitex agnus castus* L. Fruits' Essential Oils from West Anatolia, Turkey[J]. JOURNAL OF ESSENTIAL OIL BEARING PLANTS, 2015, 18(1): 208-214.
- [18] Azizuddin, Mahmood Iffat, Choudhary Muhammad Iqbal, et al. Anti-fungal, Antibacterial, Phytotoxic and Cytotoxic Potential of Casticin Isolated from *Vitex agnus-castus*[J]. JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY OF PAKISTAN, 2012, 34(5): 1286-1289.
- [19] Stojkovic Dejan, Sokovic Marina, Glamoclija Jasmina, et al. Chemical Composition and Antimicrobial Activity of *Vitex agnus-castus* L. Fruits and Leaves Essential Oils[J]. FOOD CHEMISTRY, 2011, 128(4): 1017-1022.
- [20] Neves RC, Camara CA. Chemical composition and acaricidal activity of the essential oils from *Vitex agnus-castus* L. (Verbenaceae) and selected monoterpenes[J]. An Acad Bras Cienc, 2016, 88(3): 1221-1233.
- [21] Šošić-Jurjević B, Ajdžanović V, Filipović B, et al. Functional morphology of pituitary-thyroid and-adrenocortical axes in middle-aged male rats treated with *Vitex agnus castus* essential oil[J]. Acta Histochem, 2016, 118(7): 736-745.
- [22] Ignjatovic D, Tovilovic Gordana, Sosic-Jurjevic Branka. et al, BIOACTIVITY OF THE ESSENTIAL OIL FROM BERRIES OF VITEX AGNUS CASTUS IN MIDDLE AGED MALE RATS[J]. DIGEST JOURNAL OF NANOMATERIALS AND BIOSTRUCTURES, 2012, 7(4): 1727-1734.
- [23] Ibrahim NA, Shalaby AS, Farag RS, et al. Gynecological efficacy and chemical investigation of *Vitex agnus-castus* L. fruits growing in Egypt[J]. Nat Prod Res, 2008, 22(6): 537-546.
- [24] Li Ye, Shen Yan. Casticin attenuates rheumatoid arthritis through PKC-NF-kappa B signaling in vitro and in vivo[J]. INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL PATHOLOGY, 2016, 9(3): 2879-2887.
- [25] Lee H, Jung KH, Lee H, et al. Casticin, an active compound isolated from *Vitex Fructus*, ameliorates the cigarette smoke-induced acute lung inflammatory response in a murine model[J]. Int Immunopharmacol, 2015, 28(2): 1097-1101.
- [26] Pantelic J, Filipovic B, Sosic-Jurjevic B, et al. VITEX AGNUS-CASTUS ESSENTIAL OIL AFFECTS THYROID C CELLS AND BONE METABOLISM IN MIDDLE-AGED MALE RATS[J]. ACTA VETERINARIA-BEOGRAD, 2013, 63(1): 23-35.
- [27] Sehmisch S, Boeckhoff J, Wille J, et al. *Vitex agnus castus* as prophylaxis for osteopenia after orchidectomy in rats compared with estradiol and testosterone supplementation[J]. Phytother Res, 2009, 23(6): 851-858.
- [28] Oztürk A, Ilman AA, Sağlam H, et al. The effects of phytoestrogens on fracture healing; experimental research in New Zealand white rabbits[J]. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg, 2008, 14(1): 21-27.
- [29] Oroojan AA, Ahangarpour A, Khorsandi L, et al. Effects of hydroalcoholic extract of *Vitex agnus-castus* fruit on kidney of D-galactose-induced aging model in female mice[J]. Iran J Vet Res, 2016, 17(3): 203-206.
- [30] van Die MD, Bone KM, Burger HG, et al. Effects of a combination of *Hypericum perforatum* and *Vitex agnus-castus* on PMS-like symptoms in late-perimenopausal women; findings from a subpopulation analysis[J]. J Altern Complement Med, 2009, 15(9): 1045-1048.
- [31] Schellenberg R, Zimmermann C, Drewe J, et al. Dose-dependent efficacy of the *Vitex agnus castus* extract Ze 440 in patients suffering from premenstrual syndrome[J]. Phytomedicine, 2012, 19(14): 1325-1331.
- [32] Ma L, Lin S, Chen R, et al. Evaluating therapeutic effect in symptoms of moderate-to-severe premenstrual syndrome with *Vitex agnus castus* (BNO 1095) in Chinese women[J]. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2010, 50(2): 189-193.
- [33] 王淳, 张建军, 王佳, 等. 玛咖的临床文献研究及其中药性能探讨[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(12): 5569-5573.
- [34] 张建军, 陈绍红, 朱映黎, 等. 南美草药阿萨伊的中药性能与功用探析[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(11): 2258-2264.

(2018-06-05 收稿 责任编辑: 杨觉雄)