

栀子中京尼平苷及藏红花素的神经保护作用研究进展

王 立, 潘海鸥, 钱海峰, 张 晖, 齐希光

江南大学食品学院, 江苏 无锡 214122

摘 要: 栀子为茜草科栀子属植物 *Gardenia jasminoides* 的成熟果实, 栀子作为药食两用资源, 一直备受关注。栀子的活性成分包括京尼平苷和藏红花素, 研究证明其具有多种生理活性。综述了这 2 种主要功能性成分对中枢神经系统的保护作用及其机制的研究进展, 包括对阿尔茨海默病、帕金森病和脑缺血等疾病以及学习、记忆等功能的改善作用, 为栀子的进一步开发利用提供了依据。

关键词: 栀子; 京尼平苷; 藏红花素; 神经保护作用; 作用机制

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)12-2564-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.12.031

Research progress on neuroprotective effects of geniposide and crocin from fruits of *Gardenia jasminoides*

WANG Li, PAN Hai-ou, QIAN Hai-feng, ZHANG Hui, QI Xi-guang

School of Food Science and Technology, Jiangnan University, Wuxi 214122, China

Abstract: *Gardeniae Fructus* is the mature fruit of *Gardenia jasminoides* from genus *Gardenia* Ellis, nom. cons., Rubiaceae Family. The fruit of *G. jasminoides* is one of the widely used Chinese herbals and also can be used as edible resource. Geniposide and crocin are the two mainly components in the fruit, and some bioactivities of them had been proved. The protective effects and their mechanism of geniposide and crocin on the central nervous system were summarized in this paper, including diseases (Alzheimer's disease, Parkinson's disease and cerebral ischemia) and physiologic function (learning and memory), which was helpful to develop and utilize the fruit.

Key words: fruits of *Gardenia jasminoides*; geniposide; crocin; neuroprotective effect; mechanism

栀子为茜草科栀子属植物栀子 *Gardenia jasminoides* Ellis 的成熟果实, 为传统中药之一, 具有清热、宁心安神、止痛等多种功效^[1], 临床上常用作利胆抗炎药^[2], 同时也属于首批药食两用资源^[3]。近年来, 国内外许多学者对栀子的化学成分进行了深入研究, 其中包括以京尼平苷(geniposide)为代表的环烯醚萜苷类^[4]、以藏红花素(西红花苷, crocin)为主的藏红花苷类(还有藏红花酸、gardecin 等)^[5-8], 以及有机酸(绿原酸、熊果酸)、黄酮、香豆素、挥发油、多糖等类成分。京尼平苷是栀子众多药理活性的物质基础之一, 在一定剂量范围内, 具有保肝利胆^[9]、降血糖^[10]、抗炎^[11-12]、保护脑缺血损伤^[13]、保护神经^[14]、抗动脉粥样硬化^[15]等作用。此外, 京尼平苷对甲型 H1N1

流感病毒还具有抑制作用^[16]。藏红花素是栀子黄色素中的主要成分之一, 也是自然界唯一存在的水溶性胡萝卜素类色素, 具有多种药理活性, 包括对中枢神经系统(CNS)^[17]、心血管系统^[18]、生殖系统^[19]、肾功能^[20]等的保护作用以及抗肿瘤^[21]、保肝^[22]、抗氧化^[23]、抗抑郁^[24]、抗炎^[25]和解毒^[26]等作用。其他成分如绿原酸^[27]、熊果酸^[28]、黄酮类物质^[29]等均具有抗氧化作用。

从已有研究报道可以看出, 栀子具有较强的抗氧化作用^[30-31]。不少神经退行性疾病与体内氧化应激密切相关。因此, 近年来许多研究以动物模型和细胞培养为手段, 研究了京尼平苷和藏红花素的神经保护作用, 如提高阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)模型动物的学习记忆能力、改善认知

收稿日期: 2017-02-20

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(31671890)

作者简介: 王 立(1978—), 男, 教授, 博士, 研究方向为功能因子及健康食品。Tel: (0510)85329099 E-mail: wl0519@163.com

功能状态、保护神经细胞抵抗 β -淀粉样蛋白 ($A\beta$) 的毒性损伤作用、抗氧化应激、促进神经细胞生长^[32]等。本文综述近年来梔子中主要有效成分京尼平苷和藏红花素对 CNS 的保护作用,并对其中存在的问题进行了分析,以期为梔子的进一步开发利用提供依据。

1 对 AD 蛋白斑块的作用

AD 是一种进展性神经退行性疾病,根据 AD 协会统计数据,目前全球超过 4 400 万例 AD 患者^[33]。AD 的 2 个典型特征是蛋白斑块 ($A\beta$ 的聚集和过度沉积)和蛋白缠结 (Tau 蛋白过度磷酸化)的存在,这些蛋白斑块和蛋白缠结在大脑内的堆积与细胞死亡、大脑萎缩和记忆丧失相关^[34]。很多研究都从 AD 发病机制着手,探讨了京尼平苷和藏红花素对 AD 的作用。

1.1 体外实验

目前,有不少学者从细胞水平探究京尼平苷和藏红花素对 AD 的作用机制。关于 CNS 中神经细胞模型的建立有人神经母细胞瘤细胞株 (SH-SY5Y 细胞)、PC12 细胞模型、小鼠神经母细胞瘤细胞 (Neuro2a 细胞)、原代培养的大 (小) 鼠海马神经元模型以及大鼠大脑皮层神经细胞模型等。

Zhao 等^[35]用京尼平苷预处理原代培养小鼠皮层神经元细胞,发现其能通过恢复 ATP 的产生、线粒体膜电位水平、细胞色素 C 氧化酶的活性,减少活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 数量、细胞色素 C 的释放以及抗凋亡来保护皮层神经元免受线粒体功能障碍和氧化应激损伤,进而减轻 $A\beta$ 诱导的神经元损伤。赵娟^[36]进行类似实验发现京尼平苷通过增强原代神经元细胞活性、改善细胞膜完整性,降低了乳酸脱氢酶的释放量,从而保护损伤的神经细胞。京尼平苷可能通过调节抑制凋亡的基因 Bcl-2 和 Pro-Caspases-3、Cleaved-Caspase-3 (引起细胞凋亡的关键酶) 的活性起到抗凋亡作用^[37]。小胶质细胞在 CNS 免疫和炎症反应中发挥重要作用,但过多激活或失控的小胶质细胞会通过释放各种促炎和神经毒性因子,包括肿瘤坏死因子 ($TNF-\alpha$)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6、NO 和 ROS,来损伤神经元^[38]。谢晓艳^[39]发现京尼平苷能够抑制脂多糖 (LPS) 所致 N9 鼠小胶质细胞的激活,进而抑制 NO、诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 和 ROS 的高表达,其作用机制依赖于细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2)、p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 MAPK)

通路,也与核因子- κ B (NF- κ B) 及其抑制蛋白 (IkB) 通路密切相关。藏红花素同样可以抑制小胶质细胞的激活。Nam 等^[40]发现藏红花素能有效地减少 LPS 刺激的 $TNF-\alpha$ 、IL-1 β 、ROS 的产生,抑制 NF- κ B 的活化以及小胶质细胞中由 γ 干扰素和 $A\beta$ 刺激的 NO 释放,说明藏红花素可能是通过减少小胶质细胞中神经毒性因子的产生来发挥神经保护作用。因此,京尼平苷和藏红花素可以作为小胶质细胞活化的负调节剂,即靶向 AD 的潜在治疗剂,为治疗 AD 提供一种新思路。有研究^[41]表明,藏红花素可以有效抑制 $A\beta$ 在脑内的聚集和沉积,但作用机制并没有阐明。

在细胞水平上,京尼平苷可以通过抗凋亡作用抑制氧化应激来保护线粒体,藏红花素可以抑制小胶质细胞的过多活化起到抗炎作用,从而影响 AD 的进程和发展。而关于京尼平苷发挥抗凋亡作用所涉及到的基因以及藏红花素减少神经毒性因子产生的机制均需要进一步研究。

1.2 体内实验

体外实验相对简单,可以大规模筛选,而体内实验更接近生理条件,可以通过给药后直观地观察药效。除了京尼平苷和藏红花素对 AD 细胞水平的相关研究外,已有较多体内实验报道。有研究^[42]表明,胰岛素信号路径的改变与 AD 发病机制相关,胰岛素可以调节 $A\beta$ 和 Tau 蛋白的代谢,在 AD 患者大脑中胰岛素受体信号水平下降,而胰岛素降解酶 (IDE) 不仅可以降解胰岛素,还可以降解 $A\beta$,并且可能受胰岛素信号调节^[43-44]。Zhang 等^[45]用链脲佐菌素 (STZ) 诱导淀粉样前体蛋白/早老素 1 (APP/PS1) 转基因小鼠导致胰岛素缺乏,用京尼平苷治疗 4 周后发现,AD 小鼠脑中 $A\beta$ 1-40 和 $A\beta$ 1-42 ($A\beta$ 在脑内的 2 种存在形式,均具有神经毒性) 浓度显著减少, α -分泌酶和 IDE 的蛋白表达水平上调,抑制了淀粉样蛋白前体 β 位分解酶 1 的表达,表明京尼平苷可能通过增强胰岛素信号通路影响 APP 加工过程。张永兰^[46]也证实 IDE 是降解 $A\beta$ 的关键酶,京尼平苷可通过激活胰高血糖素样肽-1 受体调节 IDE 表达,进而拮抗 $A\beta$ 诱导的神经毒性。Zhang 等^[47]进一步在研究中证实京尼平苷可能通过 PI3K/GSK-3 β 信号通路提高胰岛素水平从而减少 Tau 蛋白的磷酸化。此外,在原代培养大鼠皮层神经元和 APP/PS1 转基因小鼠中均发现随着瘦素受体表达的上调,京尼平苷显著降低了 Tau 蛋白的磷酸

化,说明京尼平苷可以通过瘦素信号来调节 Tau 蛋白磷酸化^[48-49]。AD 发展过程中包含大量细胞的自噬和凋亡。Asadi 等^[50]用肽注射动物模型(在雄性大鼠海马的 CA1 区中插管并双侧注射 A β)来替代转基因模型,通过蛋白质印迹分析细胞自噬和凋亡的特定生物标志物,发现注射藏红花素后促凋亡基因/抑制凋亡基因(Bax/Bcl-2)值和 Caspase-3 的切割水平显著降低。

动物实验研究表明,京尼平苷可以增强胰岛素信号通路来减少 A β 的累积和 Tau 蛋白的磷酸化;藏红花素具有抗细胞凋亡和自噬的作用。但是京尼平苷调节神经元葡萄糖代谢具体作用机制并不清楚。利用 AD 模型鼠探究藏红花素对 A β 和 Tau 蛋白抑制作用的研究相对较少,需要进行更多的实验加以证实。

2 改善 AD 的学习和记忆功能

AD 患者学习和记忆功能减退,可能是 AD 发病过程中胆碱能神经元突触丢失及细胞凋亡导致突触间信号传递效率降低,影响学习记忆能力^[36]。高充^[51]对 STZ 诱导的 AD 模型大鼠进行了 Morris 水迷宫实验和免疫组织化学实验,结果证实了单次侧脑室注射京尼平苷(50 μ mol/L, 10 μ L)能有效阻止约 40%空间认知损伤和约 30% Tau 蛋白的过度磷酸化。陈安春等^[52]采用 ip AlCl₃ 诱导 AD 大鼠模型,通过实验发现不同剂量京尼平苷能改善其学习记忆能力。

藏红花素在改善 AD 记忆方面的研究也有较多报道。Khalili 等^[53]采用 Y-迷宫和被动回避行为学测试来研究藏红花素对 STZ 诱导的 AD 模型大鼠的作用,藏红花素(30 mg/kg)治疗组与赋形剂处理组相比,在 Y-迷宫实验中正确选择程度更高,被动回避实验中学习和记忆的损伤显著减弱,说明藏红花素可以拮抗认知缺陷。Naghizadeh 等^[54]采用 Morris 水迷宫实验,同时分析了 AD 大鼠谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性、丙二醛(MDA)和总硫醇(TSH)水平,发现藏红花素可以改善 AD 大鼠的认知功能,显著降低 MDA 水平并提高 TSH 的量和 GSH-Px 活性,推测藏红花素改善记忆可能与其抗氧化活性有关。Hossein-zadeh 等^[55]发现藏红花素能通过对抗神经元中的氧化应激来改善慢性大脑灌注模型大鼠的空间感知能力,Esmacal 等^[56]也得到了同样的结果。林玲等^[57-58]提出除了抗氧化活性外,

藏红花素还可能通过增加海马及前额叶皮层生长相关蛋白-43(GAP-43)的表达来改善 AD 大鼠的空间辨别性学习记忆能力。Ghadroost 等^[59]认为调节下丘脑-垂体-肾上腺皮质(HPA)轴的相互作用也可能是藏红花素对慢性应激诱导的学习和记忆损伤保护作用的机制之一。于洋^[60]从栀子中鉴定了 63 个化合物的结构,采用转基因果蝇为筛选模型进行抗老年痴呆活性评价,结果显示多数环烯醚萜类和藏红花色素类成分可显著增强老年痴呆果蝇的学习记忆能力。

AD 模型动物的行为学测试结果表明京尼平苷和藏红花素对 AD 的学习和记忆能力均具有显著的改善作用,京尼平苷的作用机制尚不明确,可能与其促神经细胞生长的作用有关,藏红花素的机制则可能与其强抗氧化活性、增加海马及前额叶皮层 GAP-43 的表达等作用密切相关。

3 对帕金森病(Parkinson's disease, PD)的作用

PD 的主要病理特征为选择性的黑质和纹状体致密部多巴胺能神经元的减少、丧失(与线粒体功能障碍、氧化应激的增加有关)和 α -突触核蛋白(α -synuclein, PD 的一种致病基因 PANK1)错误折叠形成路易小体^[61]。线粒体活性的损伤导致产生过量的 ROS,诱导细胞凋亡。而 PD 的发生与细胞凋亡、氧化应激、内质网应激等密切相关^[62-63]。

Su 等^[64]探讨了 microRNA-21(miR-21,一种致癌基因)对神经元中 α -synuclein 表达的作用以及京尼平苷在 PD 中的神经保护作用,发现京尼平苷预处理可显著下调 miR-21 进而抑制 miR-21/线粒体相关膜蛋白 2A(LAMP2A)轴中 α -synuclein 的表达。陈毅美等^[65]通过行为学实验、黑质酪氨酸羟化酶(TH)免疫组化实验和 TUNEL 染色,观察到京尼平苷能够显著减轻 PD 小鼠出现的急性行为学异常,改善其平衡能力和运动协调能力,黑质 TH 阳性细胞数目明显增加、凋亡细胞数目明显降低,表明京尼平苷对多巴胺能神经元具有确切的神经保护作用。

Rao 等^[66]利用 PD 果蝇模型发现藏红花素可以降低鱼藤酮(500 nmol/L)诱导的 PD 果蝇死亡率,并且随着抗氧化酶活性的增强,还原型谷胱甘肽(GSH)和 TSH 的降低水平显著恢复,抑制了线粒体功能障碍和氧化应激水平的增加,同时恢复多巴胺水平,延迟果蝇运动缺陷的发病时间。Zhang 等^[67]用藏红花素处理可显著减弱 MPP⁺诱导

的细胞损伤和凋亡,还抑制了线粒体功能障碍,保护线粒体膜电位和 ATP 合成,这可能与藏红花素调节 CHOP-Wnt 通路、抑制内质网应激有关。

PD 发病率仅次于 AD,目前已确定了 18 个 PD 相关的致病基因(PAPK1-18)^[68]。京尼平苷可以抑制 miR-21/LAMP2A 轴中 α -synuclein 的表达并且改善运动性症状,藏红花素由于其强抗氧化性可以抑制氧化应激、内质网应激以及调节 CHOP-Wnt 通路进而抑制线粒体功能障碍。与 AD 相比,京尼平苷和藏红花素对 PD 保护作用的研究相对较少。

4 对脑缺血的作用

脑缺血造成的神经细胞损伤与 ROS 有关,ROS 产生 NO、MDA,抑制超氧化物歧化酶(SOD)和 GSH-Px 的活性^[17]。血脑屏障(BBB)遭到破坏是大脑缺血再灌注(I/R)损伤的重要病理学基础,BBB 的存在使药物分子很难跨越屏障进入大脑起作用,不少科学家曾尝试打开 BBB,如阻断 Mfsd2a 基因的活性^[69]、超声和微泡结合短暂打开 BBB^[70]等。

涂华等^[71]采用线栓法建立大鼠大脑中动脉 I/R 损伤模型,经京尼平苷预处理,脑组织中伊文思蓝量降低,水通道蛋白-4 的表达下调;缺血侧额叶皮质区胶质纤维酸性蛋白和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)及 MMP-2 的阳性表达明显下降,表明京尼平苷减轻了 BBB 的破坏程度以及脑水肿程度,并且对维持基底膜的完整性起到一定的作用。辛海涛等^[72]用京尼平苷治疗局灶性脑缺血模型大鼠,结果表明其可以减少大鼠海马 CA1 区缺氧诱导因子(HIF-1 α)的表达量以及相关基因 RTP801 mRNA 的表达,从而减少了神经元凋亡。Pan 等^[73]也发现京尼平苷对局灶性脑缺血具有神经保护作用,推测可能是其抗凋亡作用抑制了 HIF-1 α 和 HIF-1 的过度表达。高龙潭等^[74]也从抗凋亡的角度观察京尼平苷对慢性脑缺血大鼠的作用和其对 Bcl-2、Bax 蛋白表达的影响,结果表明京尼平苷对脑缺血的保护作用可能与其在大鼠大脑皮质和海马各区中促进 Bcl-2 的表达同时抑制 Bax 的表达有关。还有研究表明京尼平苷能减少脑组织中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的量,减少模型大鼠脑组织细胞间黏附分子-1、血管细胞黏附分子-1 及 E-选择素的表达,减轻白细胞与血管内皮细胞间的黏附作用,从而抑制炎症的发生^[75-76]。侯金才等^[77]采用缺氧/复氧的方式培养原代小胶质细胞,Toll 样受体 4(TLR4)通路被激活,用 250 和 500 μ mol/L 的京尼平苷处理后可抑制下游蛋白髓

样分化因子 88(MyD88)、NF- κ Bp65、p-ERK1/2、p-I κ B α 和 p38 的表达(p 表示磷酸化),因此京尼平苷可能是通过抑制 TLR4 通路的蛋白发挥抗炎作用,促进脑缺血的恢复。李芳赫等^[78]研究发现京尼平苷在 33.2 μ g/mL 质量浓度时能够显著提高拟缺血损伤脑微血管内皮细胞的活性,同时能够从基因到蛋白水平下调内皮细胞内皮素受体的表达,进一步研究发现,京尼平苷的处理明显下调了 P2Y14 受体的表达,与抑制 P2Y14 受体下游蛋白 Raf-1、MEK1/2、ERK1/2 磷酸化相关^[79],这些可能是京尼平苷发挥保护拟缺血损伤脑微血管内皮细胞的机制。

Vakili 等^[80]采用结扎大脑中动脉制备大鼠局灶性 I/R 损伤模型,ip 藏红花素后显示梗死体积和脑水肿显著减少,同时 MDA 量显著降低,SOD 和 GSH-Px 量显著升高,因此藏红花素的脑缺血保护作用可能主要通过抑制自由基的产生和增加抗氧化酶活性来实现。Zheng 等^[81]用藏红花素预处理全脑 I/R 损伤小鼠,发现其可以显著抑制氧化反应并调节小鼠中脑微血管内皮细胞的超微结构,抑制 G 蛋白偶联受体激酶 2 从胞质溶胶到膜的易位以及皮层微血管中 p-ERK1/2 和 MMP-9 的表达,从而在短暂性全脑缺血中发挥显著的保护作用。Oruc 等^[82]认为藏红花素在大鼠全脑 I/R 损伤中阻碍了 caspase-3 和 HIF-1 α 的活化,抑制了 ROS 引起的氧化应激从而起到抗细胞凋亡、抗氧化和保护神经元作用。

不少研究者已从蛋白水平和基因水平上探讨京尼平苷和藏红花素对大脑 I/R 损伤发挥保护作用的机制,京尼平苷能够减轻 BBB 的破坏程度和脑水肿程度,抑制 HIF-1 α 、MMP-9、MMP-2、RTP801 mRNA、Bax、TLR4 通路蛋白等的表达,发挥抗细胞凋亡和抗炎作用;藏红花素可能是通过抑制自由基的产生、增加抗氧化酶活性、减少氧化应激等方面展现出神经保护作用。但藏红花素在这方面的研究较少且做的都是体内实验,在接下来的相关研究中可以从细胞实验着手,结合动物实验进一步阐明机制。

5 其他作用

京尼平苷和藏红花素除了在以上 4 个方面体现了神经保护作用,在其他神经损伤疾病中也发挥了作用。

5.1 镇痛

Dan 等^[83]用京尼平苷治疗慢性压迫性损伤大鼠,结果表明京尼平苷可以增加疼痛阈值并且通过

抑制TNF- α 在同侧或对侧背根神经节细胞中的表达从而抑制炎症反应来减轻疼痛。Tamaddonfard等^[84]探讨ip藏红花素对雄性Wistar大鼠坐骨神经再生的作用,结果表明,藏红花素剂量为20和80 mg/kg时,坐骨神经功能指数加速恢复,MDA水平和Wallerian变性程度降低,其机制可能是藏红花素的自由基清除能力。

5.2 保护脑损伤

Wang等^[85]研究表明,用藏红花素治疗外伤性脑损伤(TBI)模型小鼠,小胶质细胞的活化显著减少,IL-1 β 和TNF- α 的表达下调,TUNEL阳性细胞的数目明显减少以及caspase-3的切割水平降低,因此推测藏红花素可以显著抑制TBI引起的神经炎症,阻止神经细胞凋亡。藏红花素还能大幅降低小鼠TBI后脑组织含水量,具有抗脑水肿作用,这可能与其抗凋亡和抗炎作用有关,并且Notch信号通路被有效活化,若阻断Notch信号通路藏红花素的作用将大大减弱,说明Notch信号通路在藏红花素介导的神经保护中起重要作用。霍军丽等^[86]的实验也证明了藏红花素对小鼠TBI具有明显的保护作用。此外,Amin等^[87]通过慢性压迫性神经损伤大鼠造模实验证实了藏红花素对缓解各种神经性疼痛如异常性疼痛和痛觉过敏等疗效显著。

5.3 抗抑郁

抑郁症是一种常见的神经系统疾病,其发病机制与脑内的结构和功能变化密切相关,但其具体机制尚未阐明。有研究^[88]表明,栀子具有快速抗抑郁作用,其短暂的抗抑郁作用与其上调海马中脑源性神经营养因子(BDNF)的表达水平相关。其中Cai等^[89]的研究阐明了京尼平苷具有潜在的抗抑郁作用,可能是由于其在下丘脑室旁核中上调了糖皮质激素受体 α 的mRNA和蛋白的表达水平。而藏红花素的抗抑郁作用在部分研究中也提到。Amin等^[90]研究表明,藏红花素在较高剂量(40 mg/kg)时表现出良好的抗抑郁效果。Vahdati Hassani等^[91]也证实了藏红花素通过增加海马体中的环磷酸腺苷效应元件结合蛋白、BDNF和血管生长因子水平产生抗抑郁作用。

6 展望

京尼平苷和藏红花素具有多种生理活性,已有较多的研究结果表明,京尼平苷和藏红花素在治疗AD、PD、大脑I/R损伤等疾病中具有很好的前景。

但到目前为止,这些研究还存在很多问题需要

进一步探索:(1)AD和PD的病因较为复杂,与遗传、环境因素密切相关^[86],发病机制仍不明确。而京尼平苷和藏红花素对AD和PD治疗作用的研究主要集中在抑制2种疾病的病理特征上,从基因水平上探究机制的研究并不多,作用机制没有进行深入研究,因此建议进一步探究其作用机制,探讨京尼平苷和藏红花素与其他致病基因之间的关系,为AD和PD的防治提供更多的思路和靶点。(2)京尼平苷对脑缺血损伤的作用机制虽有较多的研究报道,但大多仍停留在推测层面,需进一步深入研究,而藏红花素在这方面开展的研究较少,建议可以从细胞实验着手。(3)已有研究表明京尼平苷和藏红花素在镇痛、保护脑损伤、抗抑郁等方面显示出重要作用,其中抗抑郁作用很有可能是未来关注的焦点,但相关研究报道较少,建议可以从这方面进行相关的活性研究。(4)多项研究证明了京尼平苷和藏红花素具有神经保护作用,但很少有文献提到其最佳使用剂量。在今后的研究中,应该进一步探究京尼平苷和藏红花素发挥神经保护作用的最佳剂量和最佳时间,以及在栀子中它们发生协同作用的可能性。同时,它们的安全性也需要通过毒理实验来明确,以期为京尼平苷和藏红花素应用于临床提供参考,为栀子的开发利用拓宽思路。

参考文献

- [1] 张红梅,梁茂新,李然. 栀子潜在功用的考察与分析[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(7): 1452-1454.
- [2] 付小梅,葛菲,褚小兰,等. 栀子和水栀子利胆抗炎作用的对比研究[J]. 江西中医药大学学报, 2001, 13(4): 165-166.
- [3] 齐雅静,顾军强,王立,等. 栀子果功能性成分研究进展[J]. 食品工业科技, 2013, 34(14): 363-369.
- [4] 王国富. 栀子的化学成份及其药理活性[J]. 广东化工, 2016, 43(20): 141-143.
- [5] Yang C, Hao Z, Li Y X, et al. Crocin and geniposide profiles and radical scavenging activity of gardenia fruits (*Gardenia jasminoides* Ellis) from different cultivars and at the various stages of maturation[J]. *Fitoterapia*, 2010, 81(4): 269-273.
- [6] Higashino S, Sasaki Y, Giddings J C, et al. Crocetin, a carotenoid from *Gardenia jasminoides* Ellis, protects against hypertension and cerebral thrombogenesis in stroke-prone spontaneously hypertensive rats[J]. *Phytother Res*, 2014, 28(9): 1315-1319.
- [7] 苏文钊,陈阳,蔡仕宁,等. 栀子中西红花苷和gardecin的抗氧化活性研究[J]. 华西药学杂志, 2016, 31(1): 21-23.

- [8] Chen Y, Deng L, Wang W, *et al.* Separation and purification of gardecin from *Gardenia jasminoides* Ellis by high-speed countercurrent chromatography [J]. *Sep Sci Technol*, 2015, 50(12): 1899-1905.
- [9] 胡燕珍, 罗光明, 卫军营, 等. 栀子中京尼平苷对肝脏的保护与过量毒性 [J]. 中国现代中药, 2015, 17(10): 1113-1116.
- [10] 姚冬冬, 舒 雯, 杨 蕾, 等. 栀子苷降糖作用及相关机制研究 [J]. 中草药, 2014, 45(8): 1121-1125.
- [11] Sung Y Y, Lee A Y, Kim H K. The *Gardenia jasminoides* extract and its constituent, geniposide, elicit anti-allergic effects on atopic dermatitis by inhibiting histamine *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 156: 33-40.
- [12] 黄 威. 京尼平苷对巨噬细胞上清液刺激 RSC-364 细胞的影响及作用机制的研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- [13] 李芳赫, 张林朋, 万亮琴, 等. 栀子苷干预缺血性脑卒中的文献及机制研究 [J]. 中医药导报, 2016, 22(3): 108-110.
- [14] 陈毅美, 李 琳, 张彦芳, 等. 京尼平苷对 MPTP 所致帕金森病小鼠模型的神经保护作用研究 [J]. 神经解剖学杂志, 2015, 31(5): 629-634.
- [15] Liao P, Liu L, Wang B, *et al.* Baicalin and geniposide attenuate atherosclerosis involving lipids regulation and immunoregulation in ApoE^{-/-} mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 740: 488-495.
- [16] 张耘实, 祁 贤, 卢协勤, 等. 栀子苷对甲型 H1N1 流感病毒的抑制作用 [J]. 中国药科大学学报, 2016, 47(2): 204-209.
- [17] Alavizadeh S H, Hosseinzadeh H. Bioactivity assessment and toxicity of crocin: A comprehensive review [J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 64(2): 65-80.
- [18] Wang Y, Sun J, Liu C, *et al.* Protective effects of crocetin pretreatment on myocardial injury in an ischemia/reperfusion rat model [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 741: 290-296.
- [19] Hosseinzadeh H, Ziaee T, Sadeghi A. The effect of saffron, *Crocus sativus* stigma, extract and its constituents, safranal and crocin on sexual behaviors in normal male rats [J]. *Phytomedicine*, 2008, 15: 491-495.
- [20] Altinoz E, Oner Z, Elbe H, *et al.* Protective effects of saffron (its active constituent, crocin) on nephropathy in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Human Exp Toxicol*, 2014, 34(2): 127-134.
- [21] Sun Y, Xu H J, Zhao Y X, *et al.* Crocin exhibits antitumor effects on human leukemia HL-60 cells *in vitro* and *in vivo* [J]. *Evidence-Based Compl Alt Med*, 2013(11): 176-183.
- [22] 张立明. 京尼平苷和藏红花素对四氯化碳急性肝中毒小鼠的保护作用研究 [D]. 成都: 中国科学院研究生院, 2005.
- [23] Ochiai T, Ohno S, Soeda S, *et al.* Crocin prevents the death of rat pheochromocytoma (PC-12) cells by its antioxidant effects stronger than those of alpha-tocopherol [J]. *Neurosci Lett*, 2004, 362(1): 61-64.
- [24] Talaei A, Moghadam M H, Tabassi S A S, *et al.* Crocin, the main active saffron constituent, as an adjunctive treatment in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot clinical trial [J]. *J Affect Disorders*, 2015, 174: 51-56.
- [25] Hemshekhar M, Santhosh M S, Sunitha K, *et al.* A dietary colorant crocin mitigates arthritis and associated secondary complications by modulating cartilage deteriorating enzymes, inflammatory mediators and antioxidant status [J]. *Biochimie*, 2012, 94(12): 2723-2733.
- [26] Lari P, Abnous K, Imenshahidi M, *et al.* Evaluation of diazinon-induced hepatotoxicity and protective effects of crocin [J]. *Toxicol Ind Health*, 2015, 31(4): 367-376.
- [27] 刘 颖, 郭明晔, 白根本. 绿原酸的研究进展 [J]. 中药材, 2012, 35(7): 1180-1185.
- [28] 殷典贺, 王秋月. 熊果酸抗炎、抗氧化作用及其机制的研究进展 [J]. 国际呼吸杂志, 2015, 35(13): 1022-1025.
- [29] 吴祥庭, 吴明江, 王珏平, 等. 均匀设计法优化栀子总黄酮超声提取及其抗氧化研究 [J]. 中国食品学报, 2012, 12(12): 66-71.
- [30] Debnath T, Park P J, Nath N C D, *et al.* Antioxidant activity of *Gardenia jasminoides* Ellis fruit extracts [J]. *Food Chem*, 2011, 128(3): 697-703.
- [31] Fan Y, Ge Z, Luo A. *In vitro* antioxidant activity of polysaccharide from *Gardenia jasminoides* Ellis [J]. *J Med Plants Res*, 2011, 5(14): 2963-2968.
- [32] 王 磊, 辛文锋, 张文生. 栀子苷治疗阿尔采末病及神经保护的分子机制研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2012, 28(5): 604-607.
- [33] Katsouri L, Lim Y M, Blondrath K, *et al.* PPAR γ -coactivator-1 α gene transfer reduces neuronal loss and amyloid- β generation by reducing β -secretase in an Alzheimer's disease model [J]. *PNAS*, 2016, 113(43): 12292-12297.
- [34] Iaccarino H F, Singer A C, Martorell A J, *et al.* Gamma frequency entrainment attenuates amyloid load and modifies microglia [J]. *Nature*, 2016, 540: 230-235.
- [35] Zhao C, Lv C, Li H, *et al.* Geniposide protects primary cortical neurons against oligomeric A β 1-42-induced neurotoxicity through a mitochondrial pathway [J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): 1-18.
- [36] 赵 娟. 京尼平苷对鱼藤酮诱导的原代神经细胞损伤的保护作用 [D]. 太原: 山西医科大学, 2014.
- [37] Li L, Zhao J, Liu K, *et al.* Geniposide prevents rotenone-induced apoptosis in primary cultured neurons [J]. *Neur Regen Res*, 2015, 10(10): 1617-1621.
- [38] 张 吉. 壳寡糖和栀子苷体外抗氧化及炎症损伤的保护机制 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2010.
- [39] 谢晓艳. 栀子苷对脂多糖诱导的小胶质细胞激活的抑

- 制机制研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2011.
- [40] Nam K N, Park Y M, Jung H J, *et al.* Anti-inflammatory effects of crocin and crocetin in rat brain microglial cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 648(1/3): 110-116.
- [41] Papandreou M A, Kanakis C D, Polissiou M G, *et al.* Inhibitory activity on amyloid-beta aggregation and antioxidant properties of *Crocus sativus* stigmas extract and its crocin constituents [J]. *J Agric Food Chem*, 2006, 54(23): 8762-8768.
- [42] Long-Smith C M, Sean M, Mcclean P L, *et al.* The diabetes drug liraglutide ameliorates aberrant insulin receptor localisation and signalling in parallel with decreasing both amyloid- β plaque and glial pathology in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Neur Mol Med*, 2013, 15(1): 102-114.
- [43] Stark D T, Bazan N G. Neuroprotectin D1 induces neuronal survival and downregulation of amyloidogenic processing in Alzheimer's disease cellular models [J]. *Mol Neurobiol*, 2011, 43(2): 131-138.
- [44] Jing Y H, Chen K H, Kuo P C, *et al.* Neurodegeneration in streptozotocin-induced diabetic rats is attenuated by treatment with resveratrol [J]. *Neuroendocrinology*, 2013, 98(2): 116-127.
- [45] Zhang Y L, Yin F, Liu J H, *et al.* Geniposide attenuates insulin-deficiency-induced acceleration of β -amyloidosis in an APP/PS1 transgenic model of Alzheimer's disease [J]. *Neurochem Int*, 2015, 89: 7-16.
- [46] 张永兰. 京尼平苷调节 β 淀粉样蛋白神经毒性及其代谢的分子机制 [D]. 重庆: 重庆大学, 2015.
- [47] Zhang Y L, Yin F, Liu J H, *et al.* Geniposide attenuates the phosphorylation of tau protein in cellular and insulin an APP/PS1 transgenic model of Alzheimer's disease [J]. *Neurochem Int Drug Design*, 2016, 87(3): 409-418.
- [48] Liu J H, Yin F, Liu Z X, *et al.* Leptin signaling plays a critical role in the geniposide-induced decrease of tau phosphorylation [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2015, 47(12): 1018-1022.
- [49] 刘子萱. 梔子提取物京尼平苷作为一种神经保护剂的作用机制研究 [D]. 重庆: 重庆工商大学, 2015.
- [50] Asadi F, Jamshidi A H, Khodagholi F, *et al.* Reversal effects of crocin on amyloid β -induced memory deficit: Modification of autophagy or apoptosis markers [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2015, 139: 47-58.
- [51] 高 充. 京尼平苷对链脲佐菌素诱导的 AD 动物模型学习记忆行为的保护作用, tau 蛋白过磷酸化的缓解作用, 抗凋亡作用及 GSK3 调节作用的研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2013.
- [52] 陈安春, 任 杰, 张培哲, 等. 梔子苷对阿尔茨海默病模型大鼠学习记忆能力的影响 [J]. 河南科技大学学报: 医学版, 2013, 31(1): 9-11.
- [53] Khalili M, Hamzeh F. Effects of active constituents of *Crocus sativus* L. crocin on streptozotocin-induced model of sporadic Alzheimer's disease in male rats [J]. *Iran Biomed J*, 2010, 14(1/2): 59-65.
- [54] Naghizadeh B, Mansouri M T, Ghorbanzadeh B, *et al.* Protective effects of oral crocin against intracerebroventricular streptozotocin-induced spatial memory deficit and oxidative stress in rats [J]. *Phytomedicine*, 2013, 20(6): 537-542.
- [55] Hosseinzadeh H, Sadeghnia H R, Ghaeni F A, *et al.* Effects of saffron (*Crocus sativus* L.) and its active constituent, crocin, on recognition and spatial memory after chronic cerebral hypoperfusion in rats [J]. *Phytother Res*, 2012, 26(3): 381-386.
- [56] Esmaeil T, Abbas F A, Siamak A R, *et al.* Crocin improved learning and memory impairments in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2013, 16(1): 91-100.
- [57] 林 玲, 蔡智慧, 常全忠. 西红花苷对阿尔茨海默病大鼠空间学习记忆的影响 [J]. 中药药理与临床, 2016, 32(1): 75-79.
- [58] 林 玲, 常陆林, 刘国良. 西红花苷对阿尔茨海默病大鼠学习记忆及海马 LTP 的影响 [J]. 神经解剖学杂志, 2016, 32(4): 482-486.
- [59] Ghadrdoost B, Vafaei A A, Rashidy-Pour A, *et al.* Protective effects of saffron extract and its active constituent crocin against oxidative stress and spatial learning and memory deficits induced by chronic stress in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 667(1/3): 222-229.
- [60] 于 洋. 梔子抗老年痴呆活性成分研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2010.
- [61] Rodriguez J A, Ivanova M I, Sawaya M R, *et al.* Structure of the toxic core of α -synuclein from invisible crystals [J]. *Nature*, 2015, 525(7570): 486-490.
- [62] Ghavami S, Shojaei S, Yeganeh B, *et al.* Autophagy and apoptosis dysfunction in neurodegenerative disorders [J]. *Progr Neurobiol*, 2014, 112(1): 24-49.
- [63] Sanders L H, Greenamyre J T. Oxidative damage to macromolecules in human Parkinson disease and the rotenone model [J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 62(9): 111-120.
- [64] Su C, Yang X, Lou J. Geniposide reduces α -synuclein by blocking microRNA-21/lysosome-associated membrane protein 2A interaction in Parkinson disease models [J]. *Brain Res*, 2016, 1644: 98-106.
- [65] 陈毅美, 张彦芳, 李 琳. 京尼平苷对帕金森病小鼠模型神经保护作用 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2015, 15(6): 481-487.
- [66] Rao S V, Muralidhara, Yeniseti S C, *et al.* Evidence of neuroprotective effects of saffron and crocin in a drosophila model of Parkinsonism [J]. *Neurotoxicology*, 2015, 52: 230-242.
- [67] Zhang G F, Zhang Y, Zhao G. Crocin protects PC12 cells against MPP(+)-induced injury through inhibition of

- mitochondrial dysfunction and ER stress [J]. *Neurochem Int*, 2015, 89: 101-110.
- [68] 张跃其, 张 强, 王丽凤, 等. 阿尔茨海默病及帕金森病相关基因突变位点的研究进展 [J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39(7): 540-543.
- [69] Hosseinkhah N, Goertz D E, Hynynen K. Microbubbles and blood-brain barrier opening: a numerical study on acoustic emissions and wall stress predictions [J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2014, 62(5): 1293-1304.
- [70] Ben-Zvi A, Lacoste B, Kur E, *et al.* Mfsd2a is critical for the formation and function of the blood-brain barrier [J]. *Nature*, 2014, 509(7501): 507-511.
- [71] 涂 华, 胡光强, 陈碧琼, 等. 栀子苷预处理对脑缺血再灌注大鼠血脑屏障的保护作用 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2015, 32(6): 508-510.
- [72] 辛海涛, 王卫宁. 栀子苷对大鼠局灶性脑缺血模型缺血脑组织 HIF-1 α 蛋白和 RTP801 的影响 [J]. 当代医学, 2010, 16(36): 25-26.
- [73] Pan L, Wang W, Shi F, *et al.* Exploratory pharmacokinetics of geniposide in rat model of cerebral ischemia orally administered with or without baicalin and/or berberine [J]. *Evidence-Based Compl Alt Med*, 2013(3): 1-2.
- [74] 高龙潭, 王智勇, 吴俊霞, 等. 栀子苷对慢性脑缺血大鼠神经元凋亡及 Bcl-2 和 Bax 表达的影响 [J]. 江西中医药大学学报, 2013, 25(4): 73-76.
- [75] 刘振权, 张文生, 王树强, 等. 栀子苷抗大鼠脑缺血再灌注损伤炎症机制研究 [A] // 海峡两岸暨 CSNR 全国天然药物资源学术研讨会论文集 [C]. 武汉: 中国自然资源学会天然药物资源专业委员会, 2006.
- [76] 王恩力, 董 方, 姚景春. 栀子苷药理学和毒理学研究进展 [J]. 中国药房, 2015, 26(19): 2730-2733.
- [77] 侯金才, 张 鹏, 刘建勋, 等. 栀子苷对缺氧/复氧小胶质细胞 TLR4 通路的影响 [J]. 中国药理学通报, 2011, 27(6): 769-773.
- [78] 李芳赫, 李兴广, 李卫红, 等. 栀子苷对拟缺血损伤脑微血管内皮细胞 EDNRB 表达的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(10): 1353-1355.
- [79] Li F, Li W, Li X, *et al.* Geniposide attenuates inflammatory response by suppressing P2Y₁₄ receptor and downstream ERK1/2 signaling pathway in oxygen and glucose deprivation-induced brain microvascular endothelial cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 185: 77-86.
- [80] Vakili A, Einali M R, Bandegi A R. Protective effect of crocin against cerebral ischemia in a dose-dependent manner in a rat model of ischemic stroke [J]. *J Stroke Cerebrov Dis: Off J Nat Stroke Assoc*, 2014, 23(1): 106-113.
- [81] Zheng Y Q, Liu J X, Wang J N, *et al.* Effects of crocin on reperfusion-induced oxidative/nitrative injury to cerebral microvessels after global cerebral ischemia [J]. *Brain Res*, 2007, 1138(1): 86-94.
- [82] Oruc S, Gönül Y, Tunay K, *et al.* The antioxidant and antiapoptotic effects of crocin pretreatment on global cerebral ischemia reperfusion injury induced by four vessels occlusion in rats [J]. *Life Sci*, 2016, 154: 79-86.
- [83] Dan X U, Dong Y X, Feng W, *et al.* Extraction of geniposide and its application in anesthesiology [J]. *Chem Res Chin Univ*, 2013, 29(4): 724-729.
- [84] Tamaddonfard E, Farshid A A, Ahmadian E, *et al.* Crocin enhanced functional recovery after sciatic nerve crush injury in rats [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2013, 16(1): 83-90.
- [85] Wang K, Zhang L, Rao W, *et al.* Neuroprotective effects of crocin against traumatic brain injury in mice: Involvement of notch signaling pathway [J]. *Neurosci Lett*, 2015, 591: 53-58.
- [86] 霍军丽, 甄海宁, 刘卫平, 等. 藏红花素对小鼠创伤性脑损伤保护作用的研究 [J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(10): 1892-1894.
- [87] Amin B, Hosseinzadeh H. Evaluation of aqueous and ethanolic extracts of saffron, *Crocus sativus* L. and its constituents, safranal and crocin in allodynia and hyperalgesia induced by chronic constriction injury model of neuropathic pain in rats [J]. *Fitoterapia*, 2012, 83(5): 888-895.
- [88] Ren L, Tao W W, Zhang H L, *et al.* Two standardized fractions of *Gardenia jasminoides* Ellis with rapid antidepressant effects are differentially associated with BDNF up-regulation in the hippocampus [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 187: 66-73.
- [89] Cai L, Li R, Tang W J, *et al.* Antidepressant-like effect of geniposide on chronic unpredictable mild stress-induced depressive rats by regulating the hypothalamus-pituitary-adrenal axis [J]. *Eur Neuropsychopharmacol: J Eur Coll Neuropsychopharmacol*, 2015, 25(8): 1332-1341.
- [90] Amin B, Nakhsaz A, Hosseinzadeh H. Evaluation of the antidepressant-like effects of acute and sub-acute administration of crocin and crocetin in mice [J]. *Avicenna J Phytomed*, 2015, 5(5): 458-468.
- [91] Vahdati Hassani F, Naseri V, Marjan Razavi B, *et al.* Antidepressant effects of crocin and its effects on transcript and protein levels of CREB, BDNF, and VGF in rat hippocampus [J]. *DARU J Pharm Sci*, 2014, 22(1): 16-24.