

西红花苷药理活性的研究进展

韩宇, 谢国勇*, 李冉, 黄丽桃, 秦民坚*

中国药科大学 中药资源学系, 江苏 南京 210009

摘要: 西红花苷又名藏红花素、藏红花苷或番红花苷, 为西红花的主要活性成分。现代研究表明西红花苷对多种中枢神经系统和心血管系统疾病具有较好疗效, 同时还具有抗癌、抗炎、抗氧化、保肝利胆及抗糖尿病等作用, 此外长期以来还作为香料、染料和食品添加剂。为了充分开发利用西红花苷, 对西红花苷近年来药理活性的研究热点进行综述。

关键词: 西红花苷; 药理活性; 中枢神经系统疾病; 心血管系统疾病

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)09-1806-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.09.046

Research progress on pharmacological activities of crocin

HAN Yu, XIE Guo-yong, LI Ran, HUANG Li-tao, QIN Min-jian

Department of Resources Science of Traditional Chinese Medicines, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Abstract: Crocin, also known as safflower, saffron glycosides or crocin, is the main active ingredient of *Crocus sativus*. The current studies have shown that crocin had a good effect for the variety of central nervous system and cardiovascular disease, also possessed anticancer, anti-inflammatory, antioxidant, protecting liver and anti-diabetic effects. Meantime, crocin has been widely used as a spice, food colorant and food additive for a long time. In order to advance the development and utilization of crocin, the pharmacological researches of crocin are reviewed in this paper.

Key Words: crocin; biological activities; central nervous system disease; cardiovascular disease

西红花苷是由西红花酸和龙胆二糖或葡萄糖形成的一系列酯类化合物, 主要由西红花苷 I、西红花苷 II、西红花苷 III、西红花苷 IV 和西红花苷 V 等组成^[1], 其结构较为相似, 差别仅在于分子中糖基种类和数量的多少。根据现有文献报道, 西红花苷在植物界的分布较为有限, 主要分布在鸢尾科的西红花^[2]、茜草科的栀子^[3-4]、马钱科的密蒙花^[5-6]、木犀科的夜花^[7]、菊科的牛蒡^[8]、百部科的蔓生百部^[9]和豆科的含羞草^[10]等植物中。西红花苷分布在植物的花、果实、柱头、叶和根中, 但不同植物及相同植物的不同部位含量差异较大, 如西红花中西红花苷主要分布在柱头, 栀子中西红花苷主要分布在果肉中, 而果皮和种子中含量较少^[11]。

现代药理学研究表明, 西红花苷对多种中枢神

经系统疾病如神经退行性疾病、精神失常、癫痫、惊厥和失眠等多种心血管系统疾病如高血压、高血脂和动脉粥样硬化等具有较好疗效, 同时还具有抗癌、抗炎、抗氧化、保肝利胆及抗糖尿病等作用, 因而西红花苷的药用价值备受关注。本文就西红花苷的药理活性进行综述, 为西红花苷在医药领域的进一步开发利用提供参考。

1 对中枢神经系统疾病的作用

人体的生命活动主要依赖神经和体液两大系统进行调节, 而中枢神经系统 (CNS) 则发挥主要的调节作用。CNS 的结构和功能复杂且含有大量的行使多种功能的神经元。中枢神经系统疾病是一组慢性进行性的神经退行性疾病, 严重威胁人们的身体健康和生活质量。近年来药理学研究表明, 西红花

收稿日期: 2017-06-16

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81503220); 江苏省自然科学基金资助项目 (BK20150706); 中央高校基本科研业务费培育项目 (2015PY018)

作者简介: 韩宇 (1992—), 女, 硕士, 从事中药资源研究。E-mail: 1654896011@qq.com

*通信作者 谢国勇, 男, 讲师, 从事中药资源研究。E-mail: guoyongxie321@163.com

秦民坚, 男, 教授, 博士生导师, 从事中药资源与开发研究。E-mail: minjianqin@163.com

苷对多种中枢神经系统疾病显示出较好的药理活性。

1.1 对神经退行性疾病的作用

Morelli 等^[12]研究发现, 西红花苷 (1、10、50 $\mu\text{mol/L}$) 能够剂量相关性地减弱毒性淀粉样蛋白 ($\text{A}\beta$) 诱导的与阿尔茨海默症 (AD) 相关的细胞活力降低和活性氧 (ROS) 的产生, 表明西红花苷具有较好的抑制 $\text{A}\beta$ 聚集和其产生的神经毒性作用, 为 AD 的治疗提供新的思路。Naghizadeh 等^[13]发现, 连续口服西红花苷 (100 mg/kg) 对侧脑室注射链脲佐菌素 (STZ) 导致的认知障碍和记忆缺失有显著的改善作用, 西红花苷通过降低丙二醛 (MDA) 水平和提高谷胱甘肽过氧化酶 (GSH-Px) 的活力表现出对神经退行性疾病的治疗潜力。Mehri 等^[14]研究表明, 西红花苷对丙烯酰胺 (ACR) 诱导的细胞毒性有明显的疗效。西红花苷 (10、20、50 $\mu\text{mol/L}$) 通过抑制 Bcl-2 下调、Bax 上调和活性氧 (ROS) 的产生, 从而减弱 PC12 细胞的凋亡, 表明西红花苷具有神经保护作用。Rao 等^[15]发现西红花苷显著降低帕金森果蝇的死亡率、改善运动表现, 西红花苷 (10、25 $\mu\text{mol/L}$) 通过提高谷胱甘肽 (GSH)、总硫醇 (TSH) 水平、增强抗氧化酶的活性从而减弱氧化应激, 提高线粒体功能, 延缓帕金森 (PD) 病程的发展, 提高患者的生存质量。

1.2 抗精神失常作用

强迫性精神障碍是一种较为常见的精神疾病, 表现为强迫性地思考和重复性的动作。Georgiadou 等^[16]研究表明, 腹腔注射西红花苷 (30、50 mg/kg) 能够显著降低间氯苯哌嗪 (MCPP) 诱导的小鼠自我过度梳理行为, 因此西红花苷可能在强迫症的治疗方面起到重要作用。Talaie 等^[17]将 40 名重度抑郁症 (MDD) 患者随机分为西红花苷组和安慰剂组。西红花苷组口服西红花苷 (30 mg/kg) 和一种选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI), 安慰剂组给予安慰剂和 SSRI。给药 4 周后, MDD 患者填写贝克抑郁表 (BDI)、贝克焦虑表 (BAI) 和健康问卷调查表 (GHQ), 统计结果显示西红花苷组得分显著高于安慰剂组, 即西红花苷显示出较好的抗抑郁作用, 可能成为重度抑郁症的辅助治疗药物。Vahdati 等^[18]将雄性 Wistar 大鼠随机分为西红花苷组 (12.5、25、50 mg/kg)、丙咪嗪组 (10 mg/kg) 和生理盐水组 (1 mL/kg), 每组腹腔注射给药 21 d。在强迫游泳试验 (FST) 中, 西红花苷组 Wistar 大鼠活动时间明显延长。免疫印迹试验结果显示西红花苷组剂

量相关性地增强 cAMP 反应元件结合蛋白 (CREB) 和脑源性神经营养因子 (BDNF) 的表达水平, 所有剂量西红花苷组均能够增强 VGF 水平。因此西红花苷的抗抑郁作用可能是通过增加海马体中 CREB、BDNF 和 VGF 的表达水平而实现的。Halataei 等^[19]研究西红花苷对压力引起的小鼠摄食减少、体重减轻和厌食时间的作用。研究结果显示腹腔注射西红花苷 (1、5、10 mg/kg) 能够显著降低小鼠的厌食时间从而使体质量增加, 即西红花苷对压力引起的神经性厌食有较好的改善作用。

1.3 抗癫痫、惊厥作用

癫痫是一种病因复杂的脑部疾病, 在我国的农村地区较为高发, 我国的癫痫患病率约 0.5%^[20]。癫痫的反复发作给患者带来巨大的心里压力和精神创伤, 已经成为较严重的社会问题, 因此抗癫痫药物的研究和开发备受关注。Tamaddonfard 等^[21]在研究西红花苷对青霉素诱导的癫痫大鼠的作用时发现, 侧脑室注射西红花苷 (25、50、100 μg) 能够降低棘波出现的频率和振幅, 延长棘波第一次出现的时间, 当西红花苷 (50 μg) 和地西洋 (2.5 μg) 联合注射给药时, 西红花苷能够增强地西洋的抗癫痫效果。因此 Tamaddonfard 推测西红花苷的抗癫痫活性可能与苯二氮草类受体相关。Mazumder 等^[22]研究发现, 口服西红花苷 (5、10、20 mg/kg) 能够剂量相关性地减弱戊四唑诱导的痉挛强度。组织病理学研究显示与模型组相比, 西红花苷组大鼠的海马锥体层黑色神经元明显减少, 表明神经元的损伤减少。生化指标表明, 西红花苷组大鼠海马中超氧化物歧化酶 (SOD) 的活力降低, ROS 的产生显著减少。免疫组化研究表明, 西红花苷组大鼠海马中核转录因子 κB (NF- κB) 和磷酸化 NF- κB 水平显著下降。因此, 西红花苷的抗癫痫活性可能是通过抑制 ROS 介导的 NF- κB 通路的活化相关。

1.4 镇静催眠作用

西红花是我国传统中药材, 自古以来就有解郁、镇静、安神之功效。西红花苷作为西红花的主要活性成分, 也具有较好的镇静催眠作用。Masaki 等^[23]通过监测大鼠的自主活动量和脑电波对西红花苷的促睡眠能力进行研究。研究表明, 口服西红花苷 (30、100 mg/kg) 在不影响快速动眼睡眠的情况下, 能够显著提高非快速动眼睡眠的时间, 从而使睡眠更加安稳。曲卫敏等^[24]为了避免安定类药物造成的易成瘾、易耐受、残留效应和睡眠模式改变等不良反应,

将西红花苷应用于促睡眠药物和保健品中, 动物实验研究表明, 西红花苷 (100 mg/kg) 能增加慢波睡眠时间, 无明显的不良反应, 且其诱导的睡眠波形与生理睡眠波形相似从而提高睡眠质量。

1.5 对学习、记忆和认知的改善作用

Hosseinzadeh 等^[25]将 Wistar 大鼠颈总动脉结扎后西红花苷 (25 mg/kg) 连续腹腔注射给药 5 d。水迷宫结果表明, 与模型组相比西红花苷组大鼠找到隐藏平台所需时间显著降低、行进距离变短、在目标位置的时间延长。这些结果表明, 西红花苷能够改善大鼠的空间记忆和学习能力, 推测其作用机制可能与西红花苷的抗氧化能力相关。Pitsikas 等^[26]为了研究西红花苷对大鼠学习和记忆的影响, 分别进行了物体识别实验和水迷宫实验。物体识别实验表明, 西红花苷 (15、30 mg/kg) 能够提高正常大鼠的学习和知识储存能力。在水迷宫实验中, 西红花苷组 (15、30 mg/kg) 大鼠能够减轻东莨菪碱诱发的行为失常。张晓岩等^[27]将 SD 大鼠随机分为对照组、低氧模型组和西红花苷组。西红花苷组 (25、50、100 mg/kg) 大鼠肌肉注射给药 3 d 后在低氧环境下刺激 72 h。水迷宫实验结果表明, 西红花苷组大鼠逃避潜伏期明显缩短。免疫印迹试验结果显示, 与模型组相比西红花苷组大鼠海马组织中 SIRT1 蛋白的表达量显著增加, 而西红花苷对学习 and 记忆影响的具体的作用机制有待进一步研究。

2 对心血管系统疾病的作用

近年来随着人们生活水平的提高, 心血管系统疾病成了危害人类健康的常见病, 其常见于中老年人, 发病率、致死率和致残率均较高。随着中药产业在我国的蓬勃发展, 对中药有效成分进行活性筛选成为研究热点。西红花苷作为西红花的主要活性成分, 在心血管疾病治疗方面显示出了较好的疗效。

2.1 抗高血压、高血脂作用

Imenshahidi 等^[28]以平均动脉血压 (MABP) 和心率为指标评价西红花苷对正常大鼠和醋酸去氧皮质酮诱导的高血压大鼠的作用, 结果表明西红花苷 (50、100、200 mg/kg) 能够剂量相关性地降低正常大鼠和高血压大鼠的 MABP 和心率。Asdaq 等^[29]研究发现, 高血脂症大鼠连续口服西红花苷 (4.84、9.69、19.38 mg/kg) 5 d 后, 检测血清中的三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白 (HDL)、低密度脂蛋白 (LDL)、天冬氨酸转氨酶 (AST)、丙氨酸转氨酶 (ALT) 和肝脏组织匀浆中的 SOD、

过氧化氢酶 (CAT) 等。结果表明, 西红花苷能够有效地降低血清中的 TG、TC、LDL、AST、ALT、MDA 的含量, 提高肝脏组织中 SOD、CAT、FRAP 活力, 具有较好的降血脂和抗氧化活力。二嗪农是一种在农业中应用较为广泛的有机磷杀虫剂, 大量研究表明长期接触二嗪农会严重干扰脂质代谢。Lari 等^[30]将 24 只大鼠随机分为对照组、二嗪农组和西红花苷组, 分析各组大鼠血液中的 TC、TG 和 LDL。利用 PCR 和免疫印迹试验分析 LDLr 和 ERK1/2 mRNA 的转录水平和 ERK1/2 蛋白的表达水平。研究表明, 长期接触二嗪农使血液中的 TC、TG 和 LDL 的浓度显著增加、降低 ERK1/2 蛋白的磷酸化和 LDLr 的转录水平, 而西红花苷 (12.5、25 mg/kg) 腹腔注射给药能够改善二嗪农诱导的高脂血症, 增强 LDLr 的转录水平, 使 ERK 活化增强。因此西红花苷可以作为治疗高血脂症的候选药物, 其作用机制可能是通过调节 ERK 通路和 LDLr 的表达而实现的。Sheng 等^[31]通过动物实验研究西红花苷的抗高血脂作用机制, 西红花苷 (25、50、100 mg/kg) 连续口服给药 10 d 显著降低高血脂大鼠血清中 TC、TG、LDL 和 VLDL 的水平, 研究表明西红花苷能够抑制脂质和胆固醇的吸收, 增强脂质和胆固醇的排泄, 但西红花苷的作用机制并不是通过直接抑制胆固醇和脂质在肠道中的吸收, 而是通过选择性的抑制胰脂肪酶的活力。

2.2 抗动脉粥样硬化作用

动脉粥样硬化, 顾名思义由于在动脉内膜积聚的脂质外观成黄色粥样, 因此被称为动脉粥样硬化。其特点是受累动脉的病变从内膜开始, 主要表现为受累动脉内膜脂质沉积, 单核细胞和淋巴细胞浸润及血管平滑肌细胞增生等。Xu 等^[32]在研究西红花苷抗牛主动脉内皮细胞凋亡的作用机制时, 西红花苷 (1、10 μmol/L) 预给药 6 h 后用 H₂O₂ 诱导内皮细胞凋亡。PCR 检测结果表明, 西红花苷预给药能够改善 H₂O₂ 诱导的 Bcl-2/Bax 比率的减少。Xu 等^[32]通过激光共聚焦显微镜观察细胞内 Ca²⁺水平时发现, 西红花苷能够剂量相关性地抑制 H₂O₂ 诱导细胞内 Ca²⁺水平升高。Bcl-2/Bax 比率的升高和细胞内 Ca²⁺浓度的降低均能够抑制内皮细胞的凋亡。而内皮细胞的凋亡在动脉粥样硬化的发生和发展过程中起到重要作用, 因此西红花苷具有一定的抗动脉粥样硬化作用。He 等^[33]为了研究西红花苷的抗动脉粥样硬化作用, 分别用鹌鹑、牛主动脉内皮细胞、

腹膜巨噬细胞和血管平滑肌细胞进行实验。通过高脂饮食诱导鹤鹑动脉粥样硬化形成后,西红花苷(25、50、100 mg/kg)口服给药9周,HE染色观察发现,西红花苷对鹤鹑主动脉病理学改变有改善作用。此外,流式实验结果表明,西红花苷(0.01、0.1、1 $\mu\text{mol/L}$)能够抑制氧化修饰的低密度脂蛋白(OX-LDL)诱导的细胞凋亡,对内皮细胞具有保护作用。在对腹膜巨噬细胞的研究中,与OX-LDL模型组相比,西红花苷预给药(0.01、0.1、1 $\mu\text{mol/L}$)组降低细胞内胆固醇含量并抑制泡沫细胞的形成。利用流式细胞仪对主动脉平滑肌细胞进行检测时发现,西红花苷(0.01、0.1、1 $\mu\text{mol/L}$)能够影响细胞分裂周期从而抑制平滑肌细胞的增殖。 Ca^{2+} 是一种重要的第二信使,它参与调解许多重要的细胞进程,如细胞增殖和细胞跨膜信号转导等,He等^[33]研究发现,西红花苷有效抑制OX-LDL诱导的平滑肌细胞中 Ca^{2+} 浓度的升高,从而在一定程度上抑制平滑肌细胞的增殖分裂。

2.3 对心脏的保护作用

多柔比星是一种能对心脏产生毒性的抗癌药物。Razmaraii等^[34]通过超声心动图、心电图、血液动力学研究和组织病理学检查对西红花苷的心脏保护作用进行评价。研究发现多柔比星使大鼠心脏的左心室收缩压、舒张压、射血分数和收缩指数降低,组织病理学也证实了多柔比星对大鼠心肌细胞结构的破坏作用,而西红花苷(20、40 mg/kg)在不影响多柔比星体外抗癌活性的条件下,对多柔比星诱导的心脏损伤和结构改变有显著的改善作用。Razmaraii等的研究初步证实了西红花苷对大鼠心脏的保护作用,而西红花苷对人心脏是否具有保护作用需要进一步的临床试验。Razavi等^[35]在研究西红花苷对二嗪农诱导的心脏毒性的作用时发现,西红花苷(12.5、25、50 mg/kg)能够使心脏组织中MDA水平降低,GSH水平升高,并通过降低Bax/Bcl-2比值、细胞色素C的释放和caspase-3的活化减弱心肌细胞的凋亡,从而改善心脏的组织病理学损伤。作为一种抗氧化剂,西红花苷显示出了较强的心脏保护作用,其作用机制可能是通过降低脂质过氧化和减弱心肌细胞凋亡而实现的。Goyal等^[36]研究发现,异丙肾上腺素能够引起心脏功能紊乱,表现为收缩压、舒张压、平均动脉血压和左室内压最大上升/下降速率降低,左心室舒张压升高,肌酸磷酸激酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)、

SOD、CAT活力降低等。而西红花苷(5、10、20 mg/kg)能够显著改善异丙肾上腺素诱导的血液动力学变化和氧化紊乱。因此西红花苷的抗氧化应激作用极有可能是其心脏保护作用的基础。

3 抗肿瘤作用

肿瘤是一类严重危害人类健康的疾病,已成为人类仅次于心血管疾病的第二大死因。化学治疗是肿瘤治疗措施中非常重要并得到快速发展的方法。然而大部分的抗肿瘤药物都存在两个主要的障碍,第一是抗肿瘤药物选择性低,不良反应广泛而严重;第二是肿瘤细胞对化疗不敏感或产生耐药性,降低化疗效果,导致肿瘤复发。因而对天然化合物进行大规模抗肿瘤活性筛选来寻找特异性高、耐药性低的特异性靶向药物母核至关重要。近年大量的药理学研究表明,西红花苷具有较突出的抗肿瘤活性。D'Alessandro等^[37]研究了西红花苷对5种恶性和两种非恶性前列腺癌细胞系的作用,所有细胞用不同浓度的西红花苷(0.1~4 mmol/L)孵育48 h后,分别检测细胞周期和凋亡情况。流式结果显示,西红花苷能够降低所有恶性肿瘤细胞系的恶性增殖,大多数细胞停留在 G_0/G_1 期,凋亡细胞数量明显增多。免疫印迹试验结果显示,西红花苷能够使Bcl-2表达降低,Bax表达升高,从而增强肿瘤细胞凋亡,其与流式实验结果相一致。基于上述研究,西红花苷能够抑制肿瘤细胞增殖,阻碍细胞周期进程,诱导前列腺癌细胞凋亡,从而产生预防或治疗前列腺癌的作用。Hoshyar等^[38]研究发现,西红花苷(0~3.5 mg/mL)对胃腺癌细胞具有剂量-时间相关性的细胞毒性。流式细胞术和免疫印迹试验结果表明,西红花苷能够诱导细胞凋亡,增加sub- G_1 期细胞数量,活化细胞凋亡蛋白,提高Bax/Bcl-2比率。基于上述研究,西红花苷的抗胃癌活性可能与其诱导AGS细胞凋亡相关。Aung等^[39]研究西红花苷对3种大肠癌细胞株(HCT-116、SW-480和HT-29)的抗增殖作用。研究发现,西红花苷(1.0 mmol/L)在不影响正常细胞的情况下能够显著抑制大肠癌细胞的增殖,且具有浓度相关性。因此西红花苷的抗肿瘤活性可能是通过多条途径而实现的,如抑制肿瘤细胞增殖、诱导癌细胞凋亡等。综上所述,西红花苷可以作为抗肿瘤的候选药物做进一步研究。

4 抗炎、抗氧化应激作用

炎症和氧化应激与许多疾病的病理过程有着密切的联系,已有大量的研究表明,西红花苷具有很

好的抗炎、抗氧化应激能力,因此西红花苷可以通过抑制炎症和氧化应激达到治疗疾病的目的。如 Samarghandian 等^[40]在研究西红花苷对肾脏的保护作用时,利用 ELISA 和 RT-PCR 分别检测了抗氧化酶活性、脂质过氧化、GSH 水平和促炎细胞因子在血清和肾脏组织中表达的变化,研究发现,老年大鼠表现出氧化应激异常和肾脏炎症,西红花苷(10、20、30 mg/kg)腹腔注射给药 4 周后血清肾功能指标、氧化参数、促炎细胞因子水平和炎症基因表达显著降低,因此西红花苷的肾脏保护作用可能是通过抑制氧化应激和炎症的发展而实现的。Jnaneshwari 等^[41]研究发现,Wistar 大鼠腹腔注射环磷酸腺苷升高内源性 ROS,降低还原性谷胱甘肽、总硫醇和抗氧化酶水平。此外,肝和血清中 AST、ALT 以及酸/碱磷酸酶也显著升高。西红花苷(10 mg/kg)口服给药 6 d 后使上述病理学改变几乎恢复至正常水平。炎症细胞因子和酶水平的恢复进一步证实了西红花苷的抗炎抗氧化应激作用是其器官保护作用的基础。

5 保肝利胆作用

代谢主要在肝脏内进行,肝脏中含有大量与代谢相关的酶,加上其血流量大,使之成为最重要的代谢器官。各种诱因均可以导致严重的肝损伤,使其功能发生严重障碍。近年来许多研究表明,西红花苷对肝胆有一定的保护作用。二嗪农是农业病虫害防治中使用最广泛的杀虫剂之一,研究表明二嗪农有肝毒性。Lari 等^[42]研究了西红花苷对二嗪农诱导的大鼠肝脏毒性的作用。研究发现,西红花苷(12.5、25、50 mg/kg)能够抑制二嗪农诱导的 caspase 的活化和 Bax/Bcl-2 比率的升高,从而抑制肝细胞的凋亡,对肝脏有一定的保护作用。顺铂是最常见的抗肿瘤药物之一,但是顺铂的肝毒性极大地限制了其应用。Sun 等^[43]研究了西红花苷对顺铂诱导的氧化应激和肝损伤的作用。研究表明,西红花苷(6.25、12.5 mg/kg)通过降低 AST、ALT、MDA 水平、增加 GSH、SOD、CAT 和 GSH-Px 的水平,缓解了顺铂诱导的肝损伤和氧化应激。免疫组化和免疫印迹试验结果显示,西红花苷降低磷酸化 p38 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、肿瘤蛋白 53(p53)和 caspase-3 的水平。以上研究结果表明,西红花苷通过减弱氧化应激并抑制 MAPK、p53 和 caspase-3 的活化,表现出对顺铂诱导的肝损伤的保护作用。Mashmoul 等^[44]在研究西红花苷对高脂饮食诱导的

肥胖大鼠肝组织的作用时发现,西红花苷(40、80 mg/mL)口服给药能够剂量相关性地降低高脂饮食大鼠血液中 AST、ALT、碱性磷酸酶(ALP)、白蛋白水平并改善病理损伤,即显示出对非酒精性脂肪肝和高脂饮食诱导的肝损伤的保护作用。

6 对眼部疾病的影响

青光眼是三大致盲眼病之一,其导致不可逆的视力损伤或失明,大量研究表明,视网膜神经节细胞(RGCs)的凋亡是青光眼的标志,而氧化应激是导致 RGCs 凋亡的主要因素。Lv 等^[45]用 H₂O₂ 建立 RGC-5 细胞氧化应激损伤模型模拟体外青光眼的发生。研究发现,西红花苷(0.1、1 mmol/L)有效抑制 H₂O₂ 诱导的 RGC-5 细胞凋亡,减弱 LDH 的释放并增强细胞活力。此外,西红花苷能够降低 ROS 水平,升高线粒体膜电位,减弱 Bax 和细胞色素 C 的表达,促进 Bal-2 的表达和 NF-κB 的活化。因而西红花苷可能通过线粒体通路和 NF-κB 的活化阻碍 H₂O₂ 诱导的 RGCs 的损伤。Qi 等^[46]将 SD 大鼠眼压升高到 110 mmHg(1 mmHg=133 Pa)并保持 60 min 来诱导视网膜缺血/再灌注(IR)损伤模型以此研究西红花苷对 RGCs 细胞的保护作用。与模型组相比,西红花苷组(50 mg/kg)RGCs 存活率增加约 36%,凋亡率减少约 44%。免疫印迹试验和免疫组化分析表明,在诱导视网膜 IR 后,西红花苷在视网膜神经细胞层激活 PI3K/AKT 通路。为了明确 PI3K/AKT 通路在西红花苷抑制 RGCs 细胞凋亡中的作用,向 SD 大鼠玻璃体内注射 LY294002(PI3K 抑制剂),阻断了西红花苷对 RGCs 凋亡的保护作用,因此西红花苷可能通过激活 PI3K/AKT 信号通路来预防视网膜 IR 诱导的 RGCs 凋亡。Chen 等^[47]研究西红花苷(50 mg/kg)在视网膜缺血再灌注损伤中的抗氧化作用和 ERK 信号通路的变化。HE 染色结果表明,西红花苷显著抑制视网膜厚度的降低和 RGCs 细胞的减少。免疫印迹试验和免疫组化结果显示,西红花苷能够降低 caspase-3 和 p-ERK 蛋白的表达。此外,西红花苷也能够增强 GSH 水平,提高 SOD 活力并降低 ROS 和 MDA 水平,因此西红花苷的视网膜保护作用可能与其抗氧化和抗凋亡活性相关。

7 抗糖尿病作用

糖尿病是由遗传和环境等因素引起的胰岛素绝对或相对不足,引起糖、脂肪、蛋白质代谢异常,以慢性高血糖为主要表现的一组临床综合征。临床

上主要表现为多饮、多食、多尿、高血糖和糖尿等。随着糖尿病病程的延长极易引起各种并发症，如糖尿病足、糖尿病视网膜病变等。糖尿病的发病率随着人民生活水平的提高、人口老龄化等呈逐渐升高的趋势，已成为许多国家发病率和死亡率较高的疾病之一。目前，糖尿病的治疗主要以皮下注射胰岛素和口服降血糖药为主，由于患者对皮下注射胰岛素的依从性较低，研制和开发新的口服降糖药物对糖尿病的治疗至关重要。Shirali 等^[48]在研究西红花苷对链脲佐菌素诱导的 2 型糖尿病大鼠的作用时发现，西红花苷 (50、100 mg/kg) 腹腔注射给药 5 个月，与模型组相比，西红花苷组糖尿病大鼠体重明显升高，毛色更加洁白光亮。收集血样和尿样进行检测发现，西红花苷显著降低糖尿病大鼠血清中葡萄糖、晚期糖基化终产物 (AGEs)、TG、TC、LDL 和糖化血红蛋白 (HbA1c) 水平，改善胰岛素抵抗。西红花苷是自然界唯一的水溶性类胡萝卜素成分，早有研究表明其具有很强的抗炎和抗氧化能力。Hazman 等^[49]研究发现，西红花苷 (150 mg/kg) 能够抑制糖尿病大鼠血清和胰腺组织中肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和白介素-1 β (IL-1 β) 水平的升高，从而推测西红花苷对糖尿病症状的改善作用可能与其抗炎抗氧化活性相关。因此西红花苷可以作为口服降糖药的候选药物进行进一步的临床研究。

8 减肥瘦身、美白作用

肥胖是一种慢性疾病，现如今肥胖已成为全球性问题。世界卫生组织 (WHO) 将体质指数 (BMI) > 30 定义为肥胖，将 25 < BMI < 30 定义为超质量。体质质量超标极可能导致代谢性疾病的发生，如 2 型糖尿病、高血压、高血脂等。研究人员一直在不断努力以期解决肥胖的烦恼。目前市场上的减肥药大致分为两种，一种通过抑制胰脂肪酶的活性从而减少肠道对脂肪的吸收，另一种则是通过抑制人的食欲达到减少进食的效果。但是减肥药价格昂贵并且副作用明显，严重影响身体健康，因此从植物中寻找天然先导化合物来治疗肥胖备受关注。Mashmoul 等^[50]在论述西红花苷的抗氧化作用时提出，西红花苷可能通过降低血液中的葡萄糖、TG 和 LDL 水平，增加能量消耗和脂肪燃烧从而降低体质量。此外西红花苷还能够抑制与脂肪代谢相关的酶活性，如胰脂肪酶、脂蛋白脂肪酶等。大量的研究表明，肥胖与炎症相关，氧化应激能够诱导炎症的产生从而引起肥胖，因此西红花苷的减肥作用可能与其抗炎抗

氧化应激作用相关。白皙透亮的皮肤是女人永恒的追求，近年随着人们保健意识的提高，纯天然无化学添加的护肤产品备受广大消费者的喜爱。由于西红花水溶液具有亮丽的黄色和独特的香味广泛应用于化妆品行业。李浩等^[51]在制作玫瑰面膜时加入西红花苷，面膜的美白、保湿、抗皱效果大幅度提高。

9 毒性作用

长期以来，西红花苷以其独特的优势广泛应用于食品、药品、化妆品等领域。因此，对西红花苷进行毒性评价以保证食品药品安全是十分必要的。Wang 等^[52]研究发现，长期大剂量服用西红花苷 (100 mg/kg) 能够引起可逆性的肝脏色素沉着和酶活力改变，但这种改变比较轻微而且能够恢复。西红花苷虽有一定的毒性，但即使大剂量服用其毒性也非常低不会给人体带来器质性的损害。Hosseinzadeh 等^[53]的研究也同样表明，西红花苷在 15、45、90、180 mg/kg、3 g/kg 给药剂量下对器官均没有损伤。因此，西红花苷作为药用或食品添加剂是比较安全的。

10 其他

此外，还发现西红花苷具有促生殖^[54]、抑制血小板聚集^[55]、抗结石^[56]、抗过敏^[57]、抗蛇毒^[58]、镇痛^[59]和治疗哮喘^[60]、白血病^[61]、胃溃疡^[62]等作用。

11 结语

现代研究表明西红花苷具有广泛的药理活性及经济价值，具有较好的开发利用前景，但西红花苷的主要源头植物价格昂贵，一定程度上限制了西红花苷的研究和大规模应用。本文根据现有文献报道，发现除西红花与栀子外，密蒙花、夜花等药用植物中西红花苷的含量也较高，特别是密蒙花，广泛分布在我国贵州、四川、云南等地，药物资源十分丰富，且价格较低，可以作为西红花苷类成分的资源植物。

目前西红花苷在临床上已经用于心血管系统疾病和肝脏疾病的治疗，如西红花总苷片等，此外如四季三黄片、红花益气养血胶囊、珍龙醒脑胶囊和虫草保元胶囊等药品中也含有西红花苷类成分。西红花苷虽药理活性广泛，药用潜力巨大，但由于西红花苷稳定性较差，容易受温度、光照、pH 值的影响而不稳定，在很大程度上制约其在临床上的应用和相关制剂的开发利用。因此如何将西红花苷制成稳定的药物制剂，充分发挥其药理活性将是未来较长时间里西红花苷的研究方向之一。

参考文献

- [1] Alavizadeh S H, Hosseinzadeh H. Bioactivity assessment and toxicity of crocin: a comprehensive review [J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 64: 65-80.
- [2] 钱勇, 许纪锋, 诸晨, 等. 西红花中西红花苷 I 和苷 II 的含量测定 [J]. *食品安全质量检测学报*, 2015, 6(7): 2822-2827.
- [3] 宋家玲. 山柘花化学成分研究和山柘花石油醚部位脂肪酸的 GC-MS 分析 [D]. 兰州: 兰州大学, 2013.
- [4] 刘素娟, 张现涛, 王文明, 等. 水栀子化学成分的研究 [J]. *中草药*, 2012, 43(2): 238-241.
- [5] 石璐, 谢国勇, 王飒, 等. 密蒙花的药学研究进展 [J]. *中国野生植物资源*, 2016, 35(3): 34-40.
- [6] 杨再波, 贺银菊, 刘康莲, 等. 黄饭花化学成分及其药理作用研究进展 [J]. *江苏农业科学*, 2015, 43(2): 1-3.
- [7] Pawar N D, Panchal S S, Kumaravelu J, et al. Crocin rich extract of *nyctanthes arbortristis* flower calyx induces anti-angiogenic activity [J]. *J Nat Prod*, 2016, 6(1): 40-48.
- [8] Tang Y, Lou Z, Yang L, et al. Screening of antimicrobial compounds against salmonellaty phimurium from burdock (*Arctium lappa*) leaf based [J]. *Eur Food Res Technol*, 2015, 240(6): 1203-1209.
- [9] 杨新洲, 唐春萍, 柯昌强, 等. 蔓生百部的化学成分研究 [J]. *天然产物研究与开发*, 2008, 20(3): 399-402.
- [10] Patel N K, Bhutani K K. Suppressive effects of *Mimosa Pudica* (L.) constituents on the production of LPS-induced pro-inflammatory mediators [J]. *Excli J*, 2014, 13: 1011-1021.
- [11] 何兵, 田吉, 李春红, 等. 不同成熟期和不同部位栀子中 4 种主要活性成分的含量变化 [J]. *药物分析杂志*, 2010, 30(5): 801-805.
- [12] Morelli S, Salerno S, Piscioneri A, et al. Neuronal membrane bioreactor as a tool for testing crocin neuroprotective effect in Alzheimer's disease [J]. *Chem Eng J*, 2016, 305(1): 69-78.
- [13] 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.
- [14] Mehri S, Abnous K, Mousavi S H, et al. Neuroprotective effect of crocin on acrylamide-induced cytotoxicity in PC12 cells [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2012, 32(2): 227-235.
- [15] 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*, 2016, 52: 230-242.
- [16] Georgiadou G, Tarantilis P A, Pitsikas N. Effects of the active constituents of *Crocus Sativus* L., crocins, in an animal model of obsessive-compulsive disorder [J]. *Neurosci Lett*, 2012, 528(1): 27-30.
- [17] Talaei A, Hassanpour Moghadam M, Sajadi Tabassi S A, 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 Disord*, 2015, 174: 51-56.
- [18] Vahdati Hassani F, Naseri V, Razavi B M, et al. Antidepressant effects of crocin and its effects on transcript and protein levels of CREB, BDNF, and VGF in rat hippocampus [J]. *Daru*, 2014, 22(1): 16.
- [19] Halataei BA, Khosravi M, Arbabian S, et al. Saffron (*Crocus sativus*) aqueous extract and its constituent crocin reduces stress-induced anorexia in mice [J]. *Phytother Res*, 2011, 25(12): 1833-1838.
- [20] 常琳. 中国癫痫流行病学调查研究进展 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2012, 39(2): 161-164.
- [21] Tamaddonfard E, Hamzeh Gooshchi N, Seiednejad-Yamchi S. Central effect of crocin on penicillin induced epileptiform activity in rats [J]. *Pharmacol Rep*, 2012, 64(1): 94-101.
- [22] Mazumder A G, Sharma P, Patial V, et al. Crocin attenuates kindling development and associated cognitive impairments in mice via inhibiting reactive oxygen species-mediated NF- κ B activation [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2016, 120(5): 426-433.
- [23] Masaki M, Aritake K, Tanaka H, et al. Crocin promotes non-rapid eye movement sleep in mice [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2012, 56(2): 304-308.
- [24] 曲卫敏, 里出良博, 黄志力. 藏红花素在制备催眠类药物中的用途 [P]. 中国: 101791314, 2010-08-04.
- [25] 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.
- [26] Pitsikas N, Zisopoulou S, Kanakis P A, et al. Effects of the active constituents of *Crocus sativus* L., crocins on recognition and spatial rats' memory [J]. *Behav Brain Res*, 2007, 183(2): 141-146.
- [27] 张晓岩, 喻静, 张先钧, 等. 西红花苷-1 对急性低氧条件下大鼠学习记忆及海马 SIRT1 表达的影响 [J]. *中草药*, 2013, 44(10): 1314-1317.
- [28] Imenshahidi M, Hosseinzadeh H, Javadpour Y. Hypotensive effect of aqueous saffron extract (*Crocus sativus* L.) and its constituents, safranal and crocin, in normotensive and hypertensive rats [J]. *Phytother Res*, 2010, 24(7): 990-994.

- [29] Asdaq S M, Inamdar M N. Potential of *Crocus sativus* (saffron) and its constituent, crocin, as hypolipidemic and antioxidant in rats [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2010, 162(2): 358-372.
- [30] Lari P, Rashedinia M, Abnous K, et al. Crocin improves lipid dysregulation in subacute diazinon exposure through ERK1/2 pathway in rat liver [J]. *Drug Res (Stuttg)*, 2013, 64(6): 301-305.
- [31] Sheng L, Qian Z, Zheng S, et al. Mechanism of hypolipidemic effect of crocin in rats: crocin inhibits pancreatic lipase [J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 543(1/3): 116-122.
- [32] Xu G, Gong Z, Yu W, et al. Increased expression ratio of Bcl-2/Bax is associated with crocin-mediated apoptosis in bovine aortic endothelial cells [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2007, 100(1): 31-35.
- [33] He S Y, Qian Z Y, Tang F T, et al. Effect of crocin on experimental atherosclerosis in quails and its mechanisms [J]. *Life Sci*, 2005, 77(8): 907-921.
- [34] Razmarai N, Babaei H, Mohajjel Nayebi A, et al. Crocin treatment prevents doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats [J]. *Life Sci*, 2016, 157: 145-151.
- [35] Razavi B M, Hosseinzadeh H, Movassaghi A R, et al. Protective effect of crocin on diazinon induced cardiotoxicity in rats in subchronic exposure [J]. *Chem Biol Interact*, 2013, 203(3): 547-555.
- [36] Goyal S N, Arora S, Sharma A K, et al. Preventive effect of crocin of *Crocus sativus* on hemodynamic, biochemical, histopathological and ultrastructural alterations in isoproterenol induced cardiotoxicity in rats [J]. *Phytomedicine*, 2010, 17(3/4): 227-232.
- [37] D'Alessandro A M, Mancini A, Lizzi A R, et al. Crocus sativus stigma extract and its major constituent crocin possess significant antiproliferative properties against human prostate cancer [J]. *Nutr Cancer*, 2013, 65(6): 930-942.
- [38] Hoshyar R, Bathaie S Z, Sadeghizadeh M. Crocin triggers the apoptosis through increasing the Bax/Bcl-2 ratio and caspase activation in human gastric adenocarcinoma, AGS, cells [J]. *DNA Cell Biol*, 2013, 32(2): 50-57.
- [39] Aung H H, Wang C Z, Ni M, et al. Crocin from *Crocus sativus* possesses significant anti-proliferation effects on human colorectal cancer cells [J]. *Exp Oncol*, 2007, 29(3): 175-180.
- [40] Samarghandian S, Azimi-Nezhad M, Borji A, et al. Effect of crocin on aged rat kidney through inhibition of oxidative stress and proinflammatory state [J]. *Phytother Res*, 2016, 30(8): 1345-1353.
- [41] Jnaneshwari S, Hemshekhar M, Santhosh M S, et al. Crocin, a dietary colorant, mitigates cyclophosphamide-induced organ toxicity by modulating antioxidant status and inflammatory cytokines [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2013, 65(4): 604-614.
- [42] 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.
- [43] Sun Y, Yang J, Wang L Z, et al. Crocin attenuates cisplatin-induced liver injury in the mice [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2014, 33(8): 855-862.
- [44] Mashmoul M, Azrina A, Mohtarrudin N, et al. Protective effects of saffron extract and crocin supplementation on fatty liver tissue of high-fat diet-induced obese rats [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16(1): 401.
- [45] Lv B, Chen T, Xu Z, et al. Crocin protects retinal ganglion cells against H₂O₂-induced damage through the mitochondrial pathway and activation of NF-κB [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37(1): 225-232.
- [46] Qi Y, Chen L, Zhang L, et al. Crocin prevents retinal ischaemia/reperfusion injury-induced apoptosis in retinal ganglion cells through the PI3K/AKT signalling pathway [J]. *Exp Eye Res*, 2013, 107: 44-51.
- [47] Chen L, Qi Y, Yang X. Neuroprotective effects of crocin against oxidative stress induced by ischemia/reperfusion injury in rat retina [J]. *Ophthalmic Res*, 2015, 54(3): 157-168.
- [48] Shirali S, Zahra B S, Nakhjavani M. Effect of crocin on the insulin resistance and lipid profile of streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Phytother Res*, 2013, 27(7): 1042-1047.
- [49] Hazman Ö, Aksoy L, Büyükben A. Effects of crocin on experimental obesity and type-2 diabetes [J]. *Turkish J Med Sci*, 2016, 46(5): 1593-1602.
- [50] Mashmoul M, Azlan A, Khaza'ai H, et al. Saffron: a natural potent antioxidant as a promising anti-obesity drug [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2013, 2(4): 293-308.
- [51] 李浩, 李珂. 一种自制玫瑰面膜 [P]. 中国: 103446019, 2013-12-18.
- [52] Wang C J, Hwang L S, Lin J K. Reversible hepatic black pigmentation and enzyme alteration induced by prolonged feeding of high dose of crocin dyes in rats [J]. *Proc Natl Sci Counc Repub China B*, 1984, 8(3): 246-253.
- [53] Hosseinzadeh H, Shariaty V M, Sameni A K, et al. Acute and sub-acute toxicity of crocin, a constituent of *Crocus sativus* L (saffron), in mice and rats [J]. *Pharmacology*, 2010, 2(1): 943-951.
- [54] 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(6/7): 491-495.
- [55] Thushara R M, Hemshekhar M, Santhosh M S, *et al.* Crocin, a dietary additive protects platelets from oxidative stress-induced apoptosis and inhibits platelet aggregation [J]. *Mol Cell Biochem*, 2013, 373(1/2): 73-83.
- [56] Ghaeni F A, Amin B, Hariri A T, *et al.* Antilithiatic effects of crocin on ethylene glycol-induced lithiasis in rats [J]. *Urolithiasis*, 2014, 42(6): 549-558.
- [57] Tamaddonfard E, Farshid A A, Hosseini L. Crocin alleviates the local paw edema induced by histamine in rats [J]. *Avicenna J Phytomed*, 2012, 2(2): 97-104.
- [58] Sebastin M S, Hemshekhar M, Thushara R M, *et al.* Vipera russelli venom-induced oxidative stress and hematological alterations: amelioration by crocin a dietary colorant [J]. *Cell Biochem Funct*, 2013, 31(1): 41-50.
- [59] Karami M, Bathaie S Z, Tiraihi T, *et al.* Crocin improved locomotor function and mechanical behavior in the rat model of contused spinal cord injury through decreasing calcitonin gene related peptide (CGRP) [J]. *Phytomedicine*, 2013, 21(1): 62-67.
- [60] Xiong Y, Wang J, Yu H, *et al.* Anti-asthma potential of crocin and its effect on MAPK signaling pathway in a murine model of allergic airway disease [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2015, 37(3): 236.
- [61] Sun Y, Wang Z, Wang L, *et al.* The effect and mechanisms of proliferative inhibition of crocin on human leukaemia jurkat cells [J]. *West Indian Med J*, 2015, 64(5): 473-479.
- [62] Mard S A, Pipelzadeh M H, Teimoori A, *et al.* Protective activity of crocin against indomethacin-induced gastric lesions in rats [J]. *J Nat Med*, 2016, 70(1): 62-74.