

西红花苷防治中枢神经系统疾病的研究进展

刘成裕, 刘代华, 李俊明, 曾坤, 覃禹*

柳州市人民医院 药学部, 广西 柳州 545006

摘要: 西红花苷是西红花中活性成分, 具有多种药理作用。西红花苷具有出色的中枢神经系统保护作用, 可以多维度、多途径地改善中枢神经系统疾病的神经功能, 能抗抑郁、抗癫痫, 对帕金森病、阿尔茨海默病、缺血性脑卒中、多发性硬化具有神经保护作用。综述了西红花苷防治中枢神经系统疾病的研究进展, 以期提高西红花苷在临床治疗中的转化和应用。

关键词: 西红花苷; 抗抑郁; 抗癫痫; 帕金森病; 阿尔茨海默病; 缺血性脑卒中; 多发性硬化

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)10-2631-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.10.042

Research progress on crocin in prevention and treatment of central nervous system diseases

LIU Cheng-yu, LIU Dai-hua, LI Jun-ming, ZENG Kun, QIN Yu

Department of Pharmacy, Liuzhou People's Hospital, Liuzhou 545006, China

Abstract: Crocin is an active ingredient in *Croci Stigma*, and has various pharmacological effects. Crocin has excellent protective effects on the central nervous system, which can improve the neurological function of central nervous system diseases in multiple dimensions and pathways. Crocin has anti-depression and anti-epilepsy, and has neuroprotective effects on Parkinson's disease, Alzheimer's disease, ischemic stroke, and multiple sclerosis. This article reviews the research progress of crocin in prevention and treatment of central nervous system diseases, hoping to improve the conversion and application of crocin in clinical treatment.

Key words: crocin; anti-depression; anti-epilepsy; Parkinson's disease; Alzheimer's disease; ischemic stroke; multiple sclerosis

西红花别名藏红花、番红花, 可用于治疗高血压、糖尿病、肿瘤、不孕症和肝病等多种疾病^[1-2]。西红花苷又名藏红花素、藏红花苷、番红花苷, 是西红花中活性成分, 具有抗炎、抗氧化、抗病毒、抗肿瘤、增强免疫和增强记忆等多种药理作用^[3]。西红花苷具有出色的中枢神经系统保护作用, 可以多维度、多途径地改善中枢神经系统疾病的神经功能, 能抗抑郁、抗癫痫, 对帕金森病、阿尔茨海默病、缺血性脑卒中、多发性硬化具有神经保护作用。本文综述了西红花苷防治中枢神经系统疾病的研究进展, 以期提高西红花苷在临床治疗中的转化和应用。

1 抗抑郁

西红花苷可改善抑郁患者情绪, 减缓抑郁症状

生、发展的进程, 其效果不劣于氟西汀、丙咪嗪^[4]。调控单胺类神经递质及其受体表达、干预脑源性神经营养因子(BDNF)信号级联反应和抑制炎症反应是西红花苷发挥抗抑郁作用的主要途径。

单胺类神经递质主要包括 5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NA)和多巴胺(DA), 在抑郁调控机制中具有十分重要的意义, 其水平降低以及相关受体失调是诱导抑郁症发生的主要原因之一。西红花苷可通过调控单胺类神经递质及其受体表达发挥抗抑郁作用^[5]。Zhang 等^[6]通过慢性束缚应激建立抑郁大鼠模型, 给予西红花苷(30 mg/kg)可降低大鼠前额叶皮质区皮质醇表达, 升高 5-HT、DA、乙酰胆碱(NAD⁺)含量, 但对 NA 无明显影响; 大鼠的抑郁行为得到改善, 表现为增加强迫游泳试

收稿日期: 2023-07-04

基金项目: 广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题(Z20210025)

作者简介: 刘成裕, 男, 主管药师, 硕士。E-mail: polluxwujizun@163.com

*通信作者: 覃禹, 男, 副主任药师。E-mail: 2314038955@qq.com

验和悬尾试验的糖水消耗, 缩短不动时间; 西红花苷还增加了大鼠的探索时间和探索次数, 减少了小鼠的防御行为; 这可能与西红花苷调节 NAMPT-NAD⁺-SIRT1 通路有关。Wauquier 等^[7]发现, 西红花苷在体内和体外环境中都有抗抑郁作用, 可刺激神经元细胞 DA 和 5-HT 的产生, 而且西红花苷抑制了血清素再摄取转运蛋白的表达, 从而下调 5-HT 代谢, 减少 5-HT 的分解。这保证了突触间隙 DA 和 5-HT 的浓度, 对抑郁症的治疗有重要作用。有研究也指出, 西红花苷显著升高了神经组织局部 DA、5-HT 的含量, 改善了大鼠的情绪和行为能力, 但西红花苷未能调节大鼠焦虑样行为和皮质酮水平, 这可能与西红花苷的给药量有关^[8]。以上研究均表明西红花苷可通过调节单胺类神经递质 5-HT 和 DA 水平, 改善抑郁情绪, 减缓抑郁症发生、发展, 但西红花苷对 NA 的影响还需进一步研究。

BDNF 作为一种最常见的神经营养因子, 在改变突触可塑性、增加突触间联系中发挥了重要的生理作用。多项研究报道, 西红花苷可升高 BDNF 水平, 从而发挥抗抑郁作用。Du 等^[9]发现给予西红花苷 (5 mg/kg) 能明显增加大鼠海马体中的星形胶质细胞数量和 BDNF 水平, 缓解了慢性不可预测性温和应激诱导的抑郁样行为。Chen 等^[10]报道不同比例 (2%、4%、6%) 的藏红花精油可干预 MAPK-CREB1-BDNF 信号通路, 显著升高 5-HT、DA、BDNF 和 γ -氨基丁酸 (GABA) 水平, 促进 P-ERK1/2/ERK1/2、P-CREB1/CREB1、BDNF 和 P-Trk B/Trk B 的表达, 进而改善大鼠的神经元损伤和抑郁状态。雷帕霉素是 mTOR 信号通路的阻断剂, 雷帕霉素诱导建立的抑郁大鼠模型给予西红花苷 (30 mg/kg) 后, 大鼠前额叶皮质区 BDNF、p-mTOR/mTOR、p-ERK/ERK 和 PSD95 的表达水平显著升高, 大鼠的抑郁行为缓解, 神经元细胞的存活率和生殖能力也得到改善, 提示调控 mTOR 信号通路可能是西红花苷的抗抑郁作用机制^[11]。Tang 等^[12]报道了类似的作用机制, 实验观察到西红花苷可显著升高大鼠 BDNF 水平, 修复多巴胺能神经元损伤, 改善大鼠抑郁情绪。

此外, 西红花苷的抗炎作用可改善抑郁状态。Zhang 等^[13]指出, 西红花苷 (20、40 mg/kg, ip) 可降低大鼠海马体内炎症因子白细胞介素 (IL) -1 β 、IL-18 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平, 从而改善脂多糖 (LPS) 诱导的大鼠模型抑郁行为。Xie 等^[14]

发现, 西红花苷 (50 mg/kg) 给药后可抑制慢性阻塞性肺疾病共病抑郁症大鼠肺组织、支气管和海马体中促炎细胞因子浓度, 改善大鼠抑郁情绪, 这可能与西红花苷调节 PI3K/Akt/NF- κ B 炎症通路有关。Abbaszade-Cheragheali 等^[15]报道, 西红花苷 (30 mg/kg, ig) 逆转了不可预测慢性轻度应激抑郁大鼠脑组织中丙二醛 (MDA)、TNF- α 和 IL-6 水平的升高现象, 促进炎症介质降低, 改善了大鼠的运动能力和探索兴趣。肠道菌群的变化也可能导致神经系统的病变, 微生物-肠-脑轴在抑郁症的发生、发展中起到重要作用。Xiao 等^[16]发现, 西红花苷 (40 mg/kg) 降低了大鼠血清中 LPS、IL-6、TNF- α 的水平 and 海马体中 TNF- α 的表达, 并增加了海马 BDNF 水平, 有效缓解了大鼠的抑郁样行为。这可能与西红花苷作用于肠道微生物群及其对肠道屏障和短链脂肪酸的干预有关。Xie 等^[17]也指出, 西红花苷可干预肠道微生物群, 通过微生物-肠-脑轴介导发挥抗抑郁作用。

2 抗癫痫

癫痫是最常见的神经系统疾病之一, 抗癫痫药物治疗是癫痫临床治疗的首选方案。研究表明, 传统中药或其活性成分在癫痫的治疗和预后中可发挥重要作用, 如西红花苷可明显抑制氧化应激和炎症反应, 从而减轻神经元损伤, 发挥抗癫痫作用^[18]。

Mazumder 等^[19]发现, ig 给予不同剂量的西红花苷 (5、10、20 mg/kg) 治疗后, 可显著增加大鼠海马体中的超氧化物歧化酶 (SOD) 活性, 活性氧 (ROS) 则显著减少, 小鼠的癫痫发作阈值明显提高, 且认知障碍有所改善。这可能是西红花苷抑制了癫痫发作诱导的 ROS 产生、NF- κ B 通路相关的神经元损伤。陈洁等^[20]报道, 西红花苷 (50 mg/kg, ip) 给药后, 与对照组相比, 西红花苷组大鼠血清 MDA 水平、海马神经元胞内钙离子水平、神经元凋亡率显著降低, 血清 SOD 活性水平、海马组织 cGMP 蛋白表达水平、p-PKG/PKG 含量则显著升高。表明西红花苷可抑制海马区氧化应激, 降低海马神经元兴奋性, 保护神经功能, 其作用机制可能与 cGMP/PKG 信号通路的激活有关。Zhong 等^[21]指出, 西红花苷 (20、50 mg/kg) 可显著降低小鼠海马电点燃癫痫形成过程的癫痫发作等级和累积后放电持续时间, 西红花苷 (100 mg/kg) 显著降低完全点燃动物的全身性癫痫发生率、癫痫发作等级, 并能延长颞叶癫痫小鼠模型癫痫持续状态的发作

间隔,降低死亡率。在研究中观察到,大鼠海马区的 TNF- α 显著减少,BDNF 水平显著增加。其他研究报道表明,西红花苷可抑制内质网应激通路^[22]、Nrf2/HO-1 信号通路^[23]介导的氧化应激,抑制炎症反应,从而减轻了癫痫大鼠海马组织损伤,对癫痫大鼠记忆能力和学习能力有促进作用。还有研究指出,西红花苷可升高下丘脑 GABA 含量而发挥抗癫痫作用^[24],但该机制尚需进一步研究证实。

3 帕金森病神经保护作用

西红花苷可抑制氧化应激对神经元的损伤,降低氧化损伤生物学标志物的水平,提高谷胱甘肽(GSH)和 MDA 等抗氧化物的表达,改善线粒体功能障碍,从而对帕金森病有神经保护作用^[25]。黄宁宁等^[26]利用 1-甲基-4-苯基-吡啶离子(MPP⁺)诱导 SK-N-SH 细胞建立帕金森病细胞损伤模型,发现 MPP⁺组细胞 MDA 含量升高,GSH 含量显著降低,而在不同浓度(10、50、100 $\mu\text{mol/L}$)西红花苷处理后 MDA 随剂量增加而降低,GSH 随剂量增加而升高。Rao 等^[27]注射鱼藤酮诱导建立帕金森病大鼠模型,结果大鼠纹状体内 MDA、ROS、氢过氧化物和蛋白质羰基化物水平显著升高。在接受西红花苷后,这些氧化标志物水平明显下降,而 GSH、SOD、总硫醇(TSH)和过氧化氢酶(CAT)等抗氧化物水平明显升高,大鼠的运动功能也有明显改善。此外,Shahidani 等^[28]在给予帕金森病大鼠 100 mg/kg 西红花苷后,发现西红花苷可通过抗炎和抗氧化机制(TNF- α 水平显著降低,TSH 水平显著升高)改善多巴胺能神经元的损伤,并且西红花苷联合运动疗法还对大鼠的运动和记忆障碍具有修复作用。

西红花苷可以有效防止帕金森大鼠脑细胞的凋亡,并促进受损脑细胞的恢复,从而延缓帕金森病的发生发展。Shafahi 等^[29]通过注射甲基苯丙胺(METH)诱导建立帕金森大鼠模型,给予西红花苷(30、60 mg/kg)后大鼠海马区内细胞 Bax 蛋白表达水平下调,caspase-3 蛋白诱导的分裂减少,星形胶质细胞水平下降。长期接触有机毒性药物可能导致帕金森症,因此 Mohammadzadeh 等^[30]利用马拉硫磷诱导建立帕金森大鼠模型,给予西红花苷(40 mg/kg)后 Bcl-2 蛋白表达升高,而 Bax 蛋白表达、caspase-3、caspase-9 蛋白水平降低,表明西红花苷有效减少大鼠脑细胞凋亡。此外,西红花苷还可通过调控 TTTY15/let-7c-5p 和 p-CREB/BDNF 信号通路,抑制帕金森大鼠脑细胞凋亡^[26, 31]。

α -突触核蛋白(α -syn)在中脑黑质-纹状体区的异常聚集,可能导致多巴胺能神经元的变性死亡、血脑屏障的破坏和免疫炎症反应等病理改变的发生,是帕金森发病的关键因素^[32]。研究表明,西红花苷可抑制 α -syn 聚集,并解离 α -syn 原纤维,致使 α -syn 原纤维减少和缩短,从而治疗帕金森病^[33]。Salama 等^[34]报道鱼藤酮诱导建立的帕金森病大鼠模型,在给予西红花苷(30 mg/kg)后降低了 α -syn 表达水平,大鼠行为能力出现明显改善。西红花苷通过调节 PI3K/Akt/mTOR 通路减少 GSK-3 β 和下游 caspase-9 蛋白的表达,进而减少 α -syn 的磷酸化和异常聚集。西红花苷还增强了 miRNA-7 的表达,这促进了 α -syn 表达水平的下降。Inoue 等^[35]报道西红花苷(20 $\mu\text{g/mL}$)提高了帕金森病果蝇模型的细胞活力,显示出细胞保护作用。果蝇的运动能力、寿命和视力也得到显著改善。另外马拉硫磷诱导建立的帕金森病大鼠纹状体组织中 α -syn mRNA 水平显著升高,西红花苷(10 mg/kg)给药后大鼠纹状体组织中 α -syn mRNA 水平明显降低^[27]。

4 阿尔茨海默病神经保护作用

阿尔茨海默病是一种慢性神经退行性疾病,是老年人普遍面临的健康问题。西红花苷可调控氧化应激和炎症反应、抑制细胞凋亡、减少 β -淀粉样蛋白(A β)沉积和 Tau 蛋白磷酸化,干预阿尔茨海默病发病的病理生理变化,延缓阿尔茨海默病的发生、发展。

抑制氧化应激是改善阿尔茨海默病的重要途径。Wang 等^[36]构建 D-半乳糖和三氯化铝诱导的阿尔茨海默病大鼠模型,在连续 3 周 ig 西红花苷(5、20 mg/kg)后,发现西红花苷可降低大鼠血清、大脑皮质和下丘脑 ROS 水平,升高 SOD 和 GPx 水平,减少了神经元细胞的损伤凋亡,并改善学习和记忆损伤。Yousefsani 等^[37]通过在海马内皮下注射 A β ₁₋₄₂ 构建阿尔茨海默病大鼠模型,给予西红花苷(30 mg/kg, ip)后,大鼠海马线粒体中 ROS 降低、GSH 含量升高;西红花苷抑制了线粒体氧化应激,从而减少细胞色素 C 的释放,并升高了线粒体膜电位,使线粒体外膜损伤降低、膜通透性改善,进而减少了细胞凋亡,改善大鼠的空间记忆和学习能力。与此一致的是,通过西红花苷干预 A β ₁₋₄₀ 和 H₂O₂ 诱导的 PC12 细胞阿尔茨海默病模型,Taheri 等^[38]发现西红花苷可抑制 ROS 产生,干预 MAPK/PI3K/Akt 信号通路而改善阿尔茨海默病。

A β 的细胞外沉积和 Tau 蛋白的细胞内聚集是阿尔茨海默病主要病理学特征,故 A β 和 Tau 蛋白是阿尔茨海默病治疗的重要靶点。Chalatsa 等^[39]报道 APP 诱导的 SH-SY5Y 细胞阿尔茨海默病样细胞模型,在暴露 0.1~1 000 μ mol/L 西红花苷后,A β 生成的关键酶 β -分泌酶和 APP-C99 显著降低,同时降低了产生毒性 β -淀粉样肽的 γ -分泌酶的表达;此外,Tau 蛋白过磷酸化诱导的 PC12 细胞阿尔茨海默病样细胞模型暴露 0.1~1 000 μ mol/L 西红花苷后,GSK-3 β 和 ERK1/2 激酶的活性形式含量受到显著抑制,促使 Tau 蛋白含量和 Tau 蛋白磷酸化水平显著降低。Batarseh 等^[40]研究发现,西红花苷(50 mg/kg)可显著增加 5XFAD 诱导阿尔茨海默病小鼠海马区 LRP1 和 P-gp 表达,改善 A β 降解酶 NEP 的表达,上调 ABCA1 的表达水平,且显著上调 ABCA1、PPAR γ 和 SNAP-25 蛋白的表达,从而通过增强 ApoE 脂质化、促进酶降解和 BBB 清除而增加 A β 清除,进而改善大鼠学习和记忆能力。Mohammadzadeh 等^[41]通过腹膜静脉注射马拉硫磷构建阿尔茨海默病大鼠模型,马拉硫磷处理后鼠海马体 Thr205 和 Ser404 位的 Tau 蛋白磷酸化水平显著升高,在西红花苷(10 mg/kg)干预后发现,Tau mRNA 表达下调,PP2A mRNA 水平上调,同时 GSK-3 β 蛋白水平也显著下调,从而改善了 Tau 蛋白磷酸化程度,进而抑制阿尔茨海默病的进展。林玲等^[42]研究也表明,西红花苷可以激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,减少 A β 沉积和 Tau 蛋白过度磷酸化,进而改善阿尔茨海默病大鼠的空间记忆能力。

有报道指出,凋亡性神经元死亡可能是阿尔茨海默病发生、发展的重要因素,抑制细胞凋亡有利于延缓阿尔茨海默病的发展^[43]。Lin 等^[44]研究表明,连续 14 d ip 西红花苷(40 mg/kg)可以显著提高 A β ₂₅₋₃₅ 诱导的阿尔茨海默病大鼠的学习能力和记忆力,其机制是西红花苷增加 Bcl-2 的表达、降低 Bax 和 caspase-3 的表达,且西红花苷降低了 GRP78 和 CHOP 蛋白的表达,进而减轻了大鼠海马和前额叶皮质区的内质网应激和神经元的凋亡。与此一致的是,Hadipour 等^[45]研究发现,西红花苷(30 mg/kg)可以显著抑制 A β ₁₋₄₂ 诱导的阿尔茨海默病大鼠的神经元损伤和凋亡,从而改善大鼠前额叶皮质区突触缺损和神经组织功能。杨晓佳等^[46]通过立体定位注射 A β ₂₅₋₃₅ 构建阿尔茨海默病小鼠模型,给予西红花

苷(10、20、40 mg/kg, ip)发现大鼠海马区 Bcl-2 蛋白表达增加,caspase-3、Bax 蛋白表达明显降低,同时大鼠海马区组织内 BrdU、Dcx、NeuN 的含量均有不同程度增加,表明西红花苷可通过抑制细胞凋亡具有神经保护作用。

5 缺血性脑卒中神经保护作用

临床研究表明,脑卒中是导致我国居民残疾或死亡的主要病因之一,其中缺血性脑卒中为脑卒中主要类型,占比高达 80%^[47]。缺血性脑卒中涉及的病理机制主要有氧化应激、炎症、线粒体功能异常、钙超载和血脑屏障异常等,这些机制相互作用导致神经元细胞损伤或凋亡^[48]。西红花苷可干预这些病理过程,从而抑制神经元细胞凋亡,减轻神经组织损伤。

抗细胞凋亡是西红花苷发挥缺血性卒中保护作用的重要机制。An 等^[49]通过线栓法建立大鼠中动脉闭塞(MCAO)大鼠模型,给予西红花苷(10、50 mg/kg, ip)可提高大鼠神经元细胞分化、增殖和迁移能力,保护脑缺血再灌注损伤。这与西红花苷激活 Notch1 信号通路,促使 Bax 表达降低、Bcl-2 表达升高,同时抑制炎症因子 NF- κ B、TNF- α 和 IL-6 的表达有关。Oruc 等^[50]报道在 4 条血管闭塞的全脑缺血脑卒中(4VOI)大鼠模型中,西红花苷(40 mg/kg)给药后抑制了 caspase-3、低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)的表达,这抑制了神经元细胞的凋亡。此外,Yuan 等^[51]发现西红花苷(30、60 mg/kg, ig)给药后可显著升高 4VOI 模型大鼠海马 Ach 水平,减少了神经元细胞凋亡。

西红花苷抗缺血性脑卒中与抗氧化应激、抗炎作用密切关系。温彬等^[52]采用西红花苷(10、20、40 mg/kg, ip)干预 MCAO 大鼠模型,发现西红花苷显著抑制了 ROS 和 MDA 的水平,同时降低了 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IFN- γ 的含量,这改善了大鼠的脑神经损伤、脑水肿和病理损伤,20、40 mg/kg 西红花苷作用明显。康丽娟等^[53]同样指出,西红花苷可改善脑卒中大鼠脑组织中 SOD、CAT 活性,抑制 MDA 产生,从而保护脑神经细胞;同时西红花苷改善 Nogo-66、NgR 和 NFP 蛋白表达,从而减少大鼠脑组织水肿,促进神经功能恢复。此外,西红花苷对局灶性脑缺血再灌注大鼠也有良好的神经保护作用,可能与其干预 JAK2/STAT3 通路和 TLR4/NF- κ B 通路进而抑制炎症反应和抗细胞凋亡有关^[54-55]。

此外,抑制细胞自噬^[56]、调节肠道菌群^[57]、改善血脑屏障异常^[58]、增强血管内皮生长因子(VEGF)表达^[59]、保护线粒体结构和功能^[60]以及抑制大鼠星形胶质细胞增多和神经胶质瘢痕形成^[61]也是西红花苷缺血性脑卒中神经保护作用的重要途径。

6 多发性硬化神经保护作用

多发性硬化是一种免疫介导的中枢神经系统慢性炎症性疾病,其主要病理特点是神经炎症、脱髓鞘和轴突丢失。抑制氧化应激、减少炎症浸润,同时减轻神经功能障碍,促进神经修复,是多发性硬化的主要治疗目标。

Fathimoghadam 等^[62]通过溴化乙锭诱导建立脱髓鞘大鼠模型,在管饲给药西红花苷(100 mg/kg)后,发现大鼠脑组织中 MDA 水平显著降低,脱髓鞘症状有所改善。同时,大鼠脑组织中 GPx 和 SOD 的含量也有所下降,这可能与脂质氧化水平的降低有关。Tashakori 等^[63]通过双环己酮草酰二胺(CPZ)诱导建立多发性硬化症大鼠模型,发现 CPZ 导致大鼠血清和脑组织中 MDA 生成增加,而 GPx、SOD 和总抗氧化态(TAS)水平则明显降低;给予西红花苷(100 mg/kg, ig)后,改善了氧化应激标志物的表达,使 MDA 的水平显著降低,GPx、SOD 和 TAS 含量则显著升高,大鼠的运动能力也明显提高。在随机临床试验中, Ghiasian 等^[64]观察到西红花苷治疗 4 周后,多发性硬化症受试者机体过氧化脂质水平显著降低,而总抗氧化能力则显著高于安慰剂组;同时西红花苷治疗组患者体内的 TNF- α 和 IL-17 水平显著低于安慰剂组,表明西红花苷在 4 周的治疗后显著减少了氧化应激引起的神经元细胞 DNA 损伤,显示出对多发性硬化症患者的神经保护作用。Ahmadi 等^[65]进行随机临床试验也证实了西红花苷可抑制氧化应激,产生对多发性硬化的神经保护作用。以上研究表明,西红花苷可通过抗氧化和抗炎作用改善多发性硬化,但其分子作用机制还需深入研究。

7 结语

西红花苷具有出色的中枢神经系统保护作用,可通过调节神经递质及其受体的表达、干预 BDNF 信号级联反应和抑制炎症反应,从而发挥抗抑郁作用;抑制氧化应激和炎症反应是其抗癫痫的主要机制;抑制氧化应激、细胞凋亡和 α -syn 异常聚集可显著延缓帕金森病的进展;抑制氧化应激和炎症反

应、细胞凋亡,减少 A β 沉积和 Tau 蛋白磷酸化与其阿尔茨海默病神经保护作用密切相关;对缺血性脑卒中神经保护作用是通过抑制细胞凋亡、氧化应激和炎症介质实现的;此外,抑制氧化应激还可以改善多发性硬化。近些年,研究发现西红花苷还可通过干预肠道菌群、改善血脑屏障和调控细胞自噬等作用产生神经保护作用,这表明西红花苷对中枢神经系统疾病神经保护作用是多维度、多途径的。

西红花苷具有治疗中枢神经系统疾病的潜力,是一种可靠的神经系统保护剂。但大多数研究证据来自体外和体内动物模型,临床试验的证据仍然不足。此外,西红花苷作为一种天然化合物,临床应用应充分考虑其生物利用度和长期用药安全性等问题。因此,还需深入研究来推动西红花苷的疗效确证和临床转化。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Cardone L, Castronuovo D, Perniola M, et al. Saffron (*Crocus sativus* L.), the king of spices: An overview [J]. *Sci Hortic*, 2020, 272: 109560.
- [2] 韩宇, 谢国勇, 李冉, 等. 西红花苷药理活性的研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2017, 32(9): 1806-1814.
- [3] Cerdá-Bernad D, Valero-Cases E, Pastor J J, et al. Saffron bioactives crocin, crocetin and safranal: effect on oxidative stress and mechanisms of action [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2022, 62(12): 3232-3249.
- [4] Musazadeh V, Zarezadeh M, Faghfour A H, et al. Saffron, as an adjunct therapy, contributes to relieve depression symptoms: An umbrella meta-analysis [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 175: 105963.
- [5] Matraszek-Gawron R, Chwil M, Terlecki K, et al. Current knowledge of the antidepressant activity of chemical compounds from *Crocus sativus* L [J]. *Pharmaceuticals* (Basel), 2022, 16(1): 58.
- [6] Zhang F, Zhu X, Yu P, et al. Crocin ameliorates depressive-like behaviors induced by chronic restraint stress via the NAMPT-NAD⁺-SIRT1 pathway in mice [J]. *Neurochem Int*, 2022, 157: 105343.
- [7] Wauquier F, Boutin-Wittrant L, Pourtau L, et al. Circulating human serum metabolites derived from the intake of a saffron extract (Safr'InsideTM) protect neurons from oxidative stress: Consideration for depressive disorders [J]. *Nutrients*, 2022, 14(7): 1511.
- [8] Monchaux De Oliveira C, Pourtau L, Vancassel S, et al. Saffron extract-induced improvement of depressive-like behavior in mice is associated with modulation of

- monoaminergic neurotransmission [J]. *Nutrients*, 2021, 13(3): 904.
- [9] Du Y, Wang Y L, Chen L, *et al.* Anti-depressant-like effects of rannasangpei and its active ingredient crocin-1 on chronic unpredictable mild stress mice [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1143286.
- [10] Chen Z, Gu J, Lin S, *et al.* Saffron essential oil ameliorates CUMS-induced depression-like behavior in mice via the MAPK-CREB1-BDNF signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 300: 115719.
- [11] Wang Y, Zhou S, Song X, *et al.* Study on antidepressant effect and mechanism of crocin mediated by the mTOR signaling pathway [J]. *Neurochem Res*, 2022, 47(10): 3126-3136.
- [12] Tang J, Lu L, Wang Q, *et al.* Crocin reverses depression-like behavior in Parkinson disease mice via VTA-mPFC pathway [J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(7): 3158-3170.
- [13] Zhang L, Previn R, Lu L, *et al.* Crocin, a natural product attenuates lipopolysaccharide-induced anxiety and depressive-like behaviors through suppressing NF- κ B and NLRP3 signaling pathway [J]. *Brain Res Bull*, 2018, 142: 352-359.
- [14] Xie Y, He Q, Chen H, *et al.* Crocin ameliorates chronic obstructive pulmonary disease-induced depression via PI3K/Akt mediated suppression of inflammation [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 862: 172640.
- [15] Abbaszade-Cheragheali A, Beheshti F, Kakhki S, *et al.* Crocin, the main active saffron (*Crocus sativus* L.) constituent, as a potential candidate to prevent anxiety and depressive-like behaviors induced by unpredictable chronic mild stress [J]. *Neurosci Lett*, 2022, 791: 136912.
- [16] Xiao Q, Shu R, Wu C, *et al.* Crocin-I alleviates the depression-like behaviors probably via modulating "microbiota-gut-brain" axis in mice exposed to chronic restraint stress [J]. *J Affect Disord*, 2020, 276: 476-486.
- [17] Xie X X, Xiao Q F, Xiong Z, *et al.* Crocin-I ameliorates the disruption of lipid metabolism and dysbiosis of the gut microbiota induced by chronic corticosterone in mice [J]. *Food Funct*, 2019, 10(10): 6779-6791.
- [18] Lin C H, Hsieh C L. Chinese herbal medicine for treating epilepsy [J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 682821.
- [19] 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*, 2017, 120(5): 426-433.
- [20] 陈洁, 赵松耀, 李世泽, 等. 藏红花素通过调控 cGMP/PKG 通路对癫痫大鼠的神经保护及对海马神经元兴奋性的影响 [J]. 卒中与神经疾病, 2022, 29(4): 349-354.
- [21] Zhong K, Qian C Y, Lyu R, *et al.* Anti-epileptic effect of crocin on experimental temporal lobe epilepsy in mice [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 757729.
- [22] 江冉冉, 王莉平, 李晓东, 等. 藏红花素对氯化锂-匹罗卡品致痫大鼠的脑保护作用及机制研究 [J]. 中医药导报, 2021, 27(6): 10-14.
- [23] 江冉冉, 陈丽霞, 周蓓瀛. 藏红花素对癫痫模型大鼠海马神经元的保护作用 [J]. 中医学报, 2021, 36(12): 2642-2647.
- [24] 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.
- [25] Rajaei Z, Hosseini M, Alaei H. Effects of crocin on brain oxidative damage and aversive memory in a 6-OHDA model of Parkinson's disease [J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2016, 74(9): 723-729.
- [26] 黄宁宁, 喻跃国, 王晓蓉. 藏红花素调控 lncRNA TTTY15/let-7c-5p 通路保护帕金森病细胞损伤模型机制研究 [J]. 新中医, 2020, 52(19): 14-20.
- [27] Rao S V, Hemalatha P, Yetish S, *et al.* Prophylactic neuroprotective propensity of crocin, a carotenoid against rotenone induced neurotoxicity in mice: behavioural and biochemical evidence [J]. *Metab Brain Dis*, 2019, 34(5): 1341-1353.
- [28] Shahidani S, Rajaei Z, Alaei H. Pretreatment with crocin along with treadmill exercise ameliorates motor and memory deficits in hemiparkinsonian rats by anti-inflammatory and antioxidant mechanisms [J]. *Metab Brain Dis*, 2019, 34(2): 459-468.
- [29] Shafahi M, Vaezi G, Shajiee H, *et al.* Crocin inhibits apoptosis and astrogliosis of hippocampus neurons against methamphetamine neurotoxicity via antioxidant and anti-inflammatory mechanisms [J]. *Neurochem Res*, 2018, 43(12): 2252-2259.
- [30] Mohammadzadeh L, Ghasemzadeh Rahbardar M, Razavi B M, *et al.* Crocin protects malathion-induced striatal biochemical deficits by inhibiting apoptosis and increasing α -synuclein in rats' striatum [J]. *J Mol Neurosci*, 2022, 72(5): 983-993.
- [31] Mozaffari S, Ramezany Yasuj S, Motaghinejad M, *et al.* Crocin acting as a neuroprotective agent against methamphetamine-induced neurodegeneration via CREB-BDNF signaling pathway [J]. *Iran J Pharm Res*, 2019, 18(2): 745-758.
- [32] Shulman J M, De Jager P L, Feany M B. Parkinson's disease: Genetics and pathogenesis [J]. *Ann Rev Pathol*,

- 2011, 6: 193-222.
- [33] Saffari B, Amininasab M. Crocin inhibits the fibrillation of human α -synuclein and disassembles mature fibrils: Experimental findings and mechanistic insights from molecular dynamics simulation [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2021, 12(21): 4037-4057.
- [34] Salama R M, Abdel-Latif G A, Abbas S S, et al. Neuroprotective effect of crocin against rotenone-induced Parkinson's disease in rats: Interplay between PI3K/Akt/mTOR signaling pathway and enhanced expression of miRNA-7 and miRNA-221 [J]. *Neuropharmacology*, 2020, 164: 107900.
- [35] Inoue E, Suzuki T, Shimizu Y, et al. Saffron ameliorated motor symptoms, short life span and retinal degeneration in Parkinson's disease fly models [J]. *Gene*, 2021, 799: 145811.
- [36] Wang C, Cai X, Hu W, et al. Investigation of the neuroprotective effects of crocin via antioxidant activities in HT22 cells and in mice with Alzheimer's disease [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(2): 956-966.
- [37] Yousefsani B S, Mehri S, Pourahmad J, et al. Protective effect of crocin against mitochondrial damage and memory deficit induced by beta-amyloid in the hippocampus of rats [J]. *Iran J Pharm Res*, 2021, 20(2): 79-94.
- [38] Taheri R, Hadipour E, Tayarani-Najaran Z. Crocin protects against beta-amyloid peptide-induced apoptosis in PC12 cells via the PI3K pathway [J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2021, 14(4): 627-634.
- [39] Chalatsa I, Arvanitis D A, Koulakiotis N S, et al. The *Crocus sativus* compounds trans-crocin 4 and trans-crocetin modulate the amyloidogenic pathway and Tau misprocessing in Alzheimer disease neuronal cell culture models [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 249.
- [40] Batarseh Y S, Bharate S S, Kumar V, et al. *Crocus sativus* extract tightens the blood-brain barrier, reduces amyloid β load and related toxicity in 5XFAD mice [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2017, 8(8): 1756-1766.
- [41] Mohammadzadeh L, Abnous K, Razavi B M, et al. Crocin-protected malathion-induced spatial memory deficits by inhibiting TAU protein hyperphosphorylation and antiapoptotic effects [J]. *Nutr Neurosci*, 2020, 23(3): 221-236.
- [42] 林玲, 刘国良, 杨丽娜, 等. 西红花苷基于 Wnt/ β -catenin 信号通路改善阿尔茨海默病大鼠的空间记忆 [J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(1): 153-157.
- [43] Zhao S, Zhao J, Zhang T, et al. Increased apoptosis in the platelets of patients with Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2016, 143: 46-50.
- [44] Lin L, Liu G, Yang L. Crocin improves cognitive behavior in rats with Alzheimer's disease by regulating endoplasmic reticulum stress and apoptosis.[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 9454913.
- [45] Hadipour M, Meftahi G H, Afarinesh M R, et al. Crocin attenuates the granular cells damages on the dentate gyrus and pyramidal neurons in the CA3 regions of the hippocampus and frontal cortex in the rat model of Alzheimer's disease [J]. *J Chem Neuroanat*, 2021, 113: 101837.
- [46] 杨晓佳, 江萌, 吴敏, 等. 藏红花素介导 DKK3 调控 GSK-3 β / β -catenin 通路对阿尔兹海默症大鼠的认知改善作用 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2023, 28(5): 489-497.
- [47] Donkor E S. Stroke in the 21st Century: A snapshot of the burden, epidemiology, and quality of life [J]. *Stroke Res Treat*, 2018, 2018: 3238165.
- [48] Campbell B C V, De Silva D A, Macleod M R, et al. Ischaemic stroke [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1): 70.
- [49] An B, Ma Y, Xu Y, et al. Crocin regulates the proliferation and migration of neural stem cells after cerebral ischemia by activating the Notch1 pathway [J]. *Folia Neuropathol*, 2020, 58(3): 201-212.
- [50] 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.
- [51] Yuan Y, Shan X, Men W, et al. The effect of crocin on memory, hippocampal acetylcholine level, and apoptosis in a rat model of cerebral ischemia [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 130: 110543.
- [52] 温彬, 张琪, 靳丽丽, 等. 藏红花素预处理对大鼠全脑缺血再灌注损伤保护作用及机制研究 [J]. *药物评价研究*, 2020, 43(3): 429-435.
- [53] 康丽娟, 温彬, 靳丽丽. 藏红花素联合左旋丁基苯酞对缺血性脑损伤大鼠的保护作用研究 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2022, 22(3): 308-312.
- [54] 麻瑞娟, 朱海生, 李晓蕾, 等. 基于 JAK2/STAT3 通路探讨藏红花素对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的影响 [J]. *解剖学研究*, 2022, 44(6): 577-584.
- [55] 李晓蕾, 朱海生, 麻瑞娟, 等. 基于 TLR4/NF- κ B 通路探讨藏红花素对局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠的神经保护作用 [J]. *康复学报*, 2022, 32(6): 518-526.
- [56] Huang Z, Xu J, Huang X, et al. Crocin induces anti-ischemia in middle cerebral artery occlusion rats and inhibits autophagy by regulating the mammalian target of rapamycin [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 857: 172424.

- [57] Zhang Y, Geng J, Hong Y, *et al.* Orally administered crocin protects against cerebral ischemia/reperfusion injury through the metabolic transformation of crocetin by gut microbiota [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 440.
- [58] Zhang X, Fan Z, Jin T. Crocin protects against cerebral-ischemia-induced damage in aged rats through maintaining the integrity of blood-brain barrier [J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2017, 35(1): 65-75.
- [59] Abdel-Rahman R F, El Awdan S A, Hegazy R R, *et al.* Neuroprotective effect of *Crocus sativus* against cerebral ischemia in rats [J]. *Metab Brain Dis*, 2020, 35(3): 427-439.
- [60] 温彬. 藏红花素预处理对缺血性脑损伤大鼠海马线粒体保护作用的研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(31): 3451- 3455.
- [61] Zhong K, Wang R X, Qian X D, *et al.* Neuroprotective effects of saffron on the late cerebral ischemia injury through inhibiting astrogliosis and glial scar formation in rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 126: 110041.
- [62] Fathimoghadam H, Farbod Y, Ghadiri A, *et al.* Moderating effects of crocin on some stress oxidative markers in rat brain following demyelination with ethidium bromide [J]. *Heliyon*, 2019, 5(2): e01213.
- [63] Tashakori A, Hassanpour S, Vazir B. Protective effect of crocin on cuprizone-induced model of multiple sclerosis in mice [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2023, 396(8): 1713-1725.
- [64] Ghiasian M, Khamisabadi F, Kheiripour N, *et al.* Effects of crocin in reducing DNA damage, inflammation, and oxidative stress in multiple sclerosis patients: A double-blind, randomized, and placebo-controlled trial [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2019, 33(12): e22410.
- [65] Ahmadi S A, Kazemi A, Sabahi M, *et al.* Probable antioxidant therapy of saffron crocin in patients with multiple sclerosis: A randomized controlled trial [J]. *Biomedicine*, 2021, 40(4): 516-521.

[责任编辑 解学星]