

西红花及其活性成分对肝脏疾病作用及其机制的研究进展

钟晴柔, 尤 雅, 朱 琳, 姜玉丽, 徐子金, 林素素, 王 平*

浙江工业大学药学院, 浙江 杭州 310000

摘 要: 西红花 *Crocus sativus* 是一种具有多种生理功能的传统药食两用物质, 已有大量研究报道其可以预防和治疗精神类疾病、神经退行性疾病、心血管疾病以及高脂血症等疾病。研究结果表明, 西红花主要通过其抗炎、抗氧化、抗凋亡和调节脂质代谢等药理作用对各种肝脏疾病产生治疗效果。对西红花及其活性成分治疗肝脏疾病的药理作用及其作用机制进行综述, 为西红花在临床上发挥更广泛的治疗作用及其抗肝脏疾病作用的深入研究提供科学合理的参考。

关键词: 西红花; 西红花苷; 西红花酸; 肝脏疾病; 作用机制

中图分类号: R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)14-4386-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.14.031

Research progress on effect and mechanism of *Crocus sativus* and its active components against liver diseases

ZHONG Qing-rou, YOU Ya, ZHU Lin, JIANG Yu-li, XU Zi-jin, LIN Su-su, WANG Ping

College of Pharmacy, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310000, China

Abstract: *Crocus sativus* is a traditional medicinal and edible substance with multiple physiological functions. A large number of studies have demonstrated that *C. sativus* can prevent and treat mental diseases, neurodegenerative diseases, cardiovascular diseases, and hyperlipidemia. Results show that *C. sativus* can protect against liver diseases mainly through its anti-inflammatory, anti-oxidant, anti-apoptosis and lipid metabolism regulation effects. The pharmacological effects and mechanism of *C. sativus* and its active components in treatment of liver diseases are reviewed in this paper, in order to provide a scientific support for further research and a wider clinical use of *C. sativus* in treatment of liver diseases.

Key words: *Crocus sativus* L.; crocin; crocetin; liver diseases; mechanism

西红花 *Crocus sativus* L. 为鸢尾科番红花属植物, 在我国浙江、江苏、上海、安徽、西藏等多地都有种植。西红花原产于伊朗、西班牙、印度等国家, 经我国西藏流传入全国, 故又名藏红花。西红花的应用有几千年的历史, 它不仅可以作为药品, 还可以作为染料、香料和调味品^[1]。西红花主要药用部位为柱头, 产量较低, 大约 20 朵花才能得到 1 g 的柱头^[2], 具有活血化瘀、凉血解毒、解郁安神之功效, 可用于经闭癥瘕、产后瘀阻、温毒发斑、忧郁痞闷、惊悸发狂等症^[3]。西红花药理活性多样, 在多种疾病研究中展现出极大的应用潜力, 研究发现其对神经退行性疾病^[4-7]、抑郁症^[8-9]、消化系统疾病^[10]、

冠状动脉粥样硬化^[11-12]、肿瘤^[13-14]、糖尿病^[15]和眼部疾病^[16-17]都有治疗作用。西红花在临床上主要用于心血管系统疾病和肝脏疾病的治疗。目前市场上已有多种含有西红花的中成药, 如西红花总苷片、六味西红花口服液、八味西红花清肝热胶囊、八味西红花止血散和藏红花油等, 其中八味西红花清肝热胶囊被广泛用于肝胆疾病。此外, 西红花还被开发为具有调节血脂、增强免疫力、改善女性月经不调等功能的保健食品。

藏医药经典《晶珠本草》中有记载:“西红花可治疗一切肝病”。西红花是很好的抗炎剂、抗氧化剂和抗凋亡剂, 有显著的肝保护作用^[18]。西红花在肝

收稿日期: 2021-01-26

基金项目: 浙江省科技计划项目 (2017C04009); 政府间国际科技创新合作重点专项 (2017YFE0130100)

作者简介: 钟晴柔 (1997—), 女 (畲族), 硕士研究生, 研究方向为中药药理学。E-mail: maintanrow@163.com

*通信作者: 王 平, 教授, 主要从事中药及天然药物研究。E-mail: wangping45@zjut.edu.cn

脏疾病的应用一直受到重视,国内外研究人员建立了各种体内、体外肝病模型,对西红花在肝脏疾病的作用及其机制进行了深入的探讨与研究。本文结合国内外相关文献,对西红花在肝脏疾病中的应用及其机制的研究进展进行综述,为更好地利用西红花治疗肝脏疾病提供理论支持,为西红花产品的开发和临床合理应用提供一定参考。

1 主要活性成分

目前从西红花中已提取分离出 150 多种化合物^[19],但只鉴定出其中大约 2/3 的化合物。西红花的化学成分主要包括萜类、黄酮类、蒽醌类、酚酸类、呋喃类和生物碱类等^[20]。

1.1 萜类

萜类成分是西红花中含量最高的一类化合物,包括单萜类、二萜类、三萜类和四萜类成分。目前已分离鉴定了 21 个单萜类化合物^[21-27],12 个二萜类化合物^[21-22,27-31],2 个三萜类化合物^[32]和 5 个四萜类化合物^[28]。西红花主要的有效成分西红花酸和藏红花醛均属于萜类化合物。西红花酸为二萜类化合物。藏红花醛是单萜类化合物的代表性成分。Pfander 等^[28]认为西红花中分离出的四萜类化合物玉米黄素可能是西红花苷类的前体化合物。《中国药典》2020 年版规定,西红花柱头按干燥品计算,含西红花苷 I 和西红花苷 II 的总量不得少于 10.0%,含番红花素不少于 5.0%^[33]。

西红花中的主要萜类化合物见图 1 和表 1。

1.2 其他类

黄酮类成分主要存在于西红花花瓣中,以黄酮(醇)及其糖苷和花色苷为主,其中糖苷类包括山柰

酚及其糖苷类成分、异鼠李素及其糖苷类成分和槲皮素及其糖苷类成分,花色苷成分包括飞燕草素、锦葵色素和牵牛花素的葡萄糖苷^[34]。高文运等^[35]从西红花中分离出 4 个蒽醌类化合物,分别是大黄素、2-羟基大黄素、1-甲基-3-甲氧基-8-羟基蒽醌-2-羧酸和 1-甲基-3-甲氧基-6,8-二羟基蒽醌-2-羧酸。西红花花瓣、花粉和球茎中含有酚酸类成分,包括 4-羟基苯甲酸^[36]、对香豆酸^[26]、芥子酸^[37]和咖啡酸^[38]等。西红花还含有呋喃类化合物,分别是(4R)-4-hydroxy dihydrofuran-2-one-O-β-D-glucopyranoside^[21]、(4S)-4-hydroxy dihydrofuran-2-one-O-β-D-glucopyranoside^[23]和 2-formyl-5-methoxyfuran^[24]。西红花中生物碱类成分主要包括简单吡啶类生物碱、吲哚类生物碱、肽类生物碱和其他类生物碱^[25-26,39-40]。

2 对肝损伤的治疗作用

肝脏作为代谢多种外源性物质的主要场所,其暴露在各种有毒化学物质、药物、辐射和酒精等环境中,有可能会发生肝损伤。西红花抗肝损伤作用主要与其强大的抗氧化、抗炎和抗凋亡作用有关。

2.1 化学性肝损伤

西红花对四氯化碳(CCl₄)^[41-42]、乌拉坦^[43]、棒曲霉素^[44]、二嗪农^[45]、丙烯酰胺^[46]、玉米赤霉烯酮^[47]、双酚 A^[48]、柠檬黄^[49]、甲基磺酸甲酯^[50]、尼古丁^[51]、氯化铍^[52]和脂多糖及 D-氨基半乳糖胺^[53]等化学性肝毒物质诱导的肝损伤具有保护作用。

研究表明西红花苷和西红花酸都能拮抗 CCl₄ 诱导的急性肝损伤,主要通过降低实验动物肝脏丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平,升高超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢

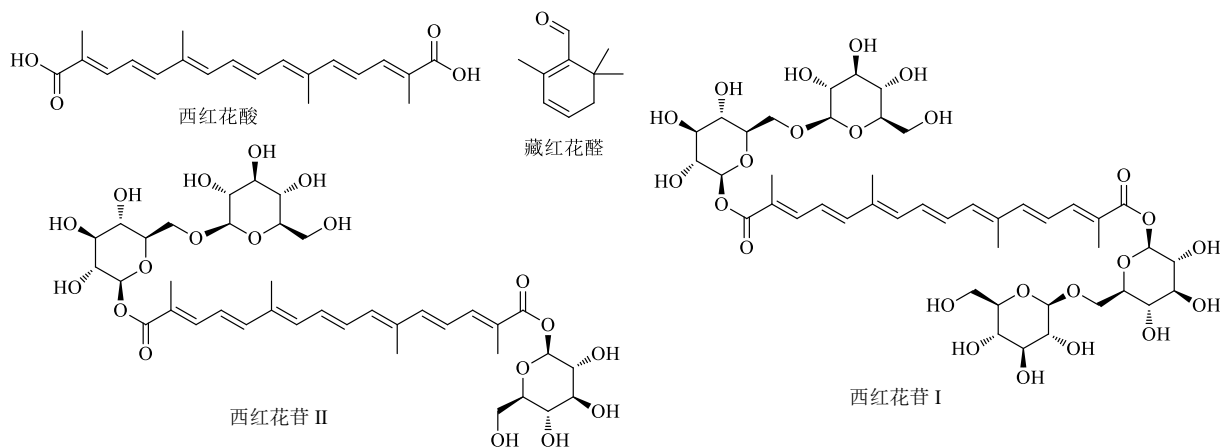


图 1 西红花中主要萜类成分的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of main terpenoids of *Crocus sativus*

表 1 西红花中的萜类化合物
Table 1 Terpenoids from *C. sativus*

类型	萜类化合物名称	存在部位	文献
单萜类	(4 <i>R</i>)-4-hydroxy-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexene-1-carbaldehyde- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranoside	柱头、花瓣	21-23
	4-hydroxymethyl-3,5,5-trimethylcyclohex-3-enol	柱头	21
	2,6,6-trimethyl-4-hydroxy-1-cyclohexene-1-carbaldehyde	柱头	21,24
	(4 <i>R</i>)-4-hydroxy-2,6,6-trimethylcyclohex-1-enecarbaldehyde-4- <i>O</i> -(β - <i>D</i> -glucopyranosyl (1 $\rightarrow$ 3)- β - <i>D</i> -glucopyranoside	柱头	22
	(4 <i>R</i>)-4-hydroxy-2,6,6-trimethylcyclohex-1-enecarbaldehyde- <i>O</i> - β - <i>D</i> -gentiobioside	柱头	23
	(5 <i>S</i>)-5-hydroxy-7,7-dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-3 <i>H</i> -isobenzofuran-1-one- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranoside	柱头	23
	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-5-(hydroxymethyl)-4,4,6-trimethyl-7-oxabicyclo-[4.1.0]heptan-2-one- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranoside	柱头	23
	2,4,4-trimethyl-3-formyl-6-hydroxy-2,5-cyclohexadien-1-one	柱头、花粉	24-26
	藏红花醛	柱头	24
	crocusatin A	花粉	25
	crocusatin B	花粉	21,25
	crocusatin C	柱头、花瓣、花粉	21,25-26
	crocusatin D	花瓣、花粉	25-26
	crocusatin E	花瓣、花粉	25-26
	crocusatin I	花瓣、花粉	21,26
	crocusatin J	花瓣	26
	crocusatin K	花瓣	26
	crocusatin L	花瓣	26
	6-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-2,4,4-trimethyl-2,5-cyclohexadien-1-one-6- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranoside	柱头、花瓣	23,26
	(4 <i>S</i>)-4-(hydroxymethyl)-3,5,5-trimethylcyclohex-2-enone- β - <i>D</i> -glucoside	柱头	27
二萜类	西红花酸	柱头	28
	西红花酸单甲酯	柱头	21
	西红花酸二甲酯	柱头	29
	crocetin mono (β - <i>D</i> -glucosyl) ester	柱头	21
	crocetin β - <i>D</i> -glucosyl-methyl ester	柱头	30
	crocetin di (β - <i>D</i> -glucosyl) ester	柱头	30
	crocetin mono (β - <i>D</i> -gentiobiosyl) ester	柱头	22,30
	crocetin β - <i>D</i> -gentiobiosyl- β - <i>D</i> -glucosyl ester	柱头	22,30
	crocetin di (β - <i>D</i> -gentiobiosyl) ester	柱头	27,30
	crocetin (β -gentiobiosyl) (β -neapolitanosyl) ester	柱头	31
	13- <i>cis</i> -crocetin di (β - <i>D</i> -gentiobiosyl) ester	柱头	30
	13- <i>cis</i> -crocetin β - <i>D</i> -gentiobiosyl- β - <i>D</i> -glucosyl ester	柱头	30
三萜类	azafrine 1	球茎	32
	azafrine 2	球茎	32
四萜类	四氢番茄红素	柱头	28
	六氢番茄红素	柱头	28
	八氢番茄红素	柱头	28
	玉米黄素	柱头	28
	β -胡萝卜素	柱头	28

酶(catalase, CAT)和谷胱甘肽(glutathione, GSH)水平,从而减轻CCl₄引起的肝脏氧化应激损伤^[41-42]。西红花苷同样通过抗氧化应激保护丙烯酰胺、玉米赤霉烯酮、柠檬黄和氯化铍引起的肝损伤。Hassani等^[48]发现西红花苷可以降低经双酚A处理的大鼠c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)、细胞外信号调节激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)、丝裂原激活蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)和miR-122的表达水平,下调大鼠肝脏的转录水平,通过抑制肝细胞凋亡发挥保肝作用。西红花苷抑制肝细胞凋亡的分子机制还包括下调p53、细胞凋亡促进基因(Bcl-2-associated X, Bax)和B细胞淋巴瘤/白血病-2(B-cell lymphoma/leukemia-2, Bcl-2)和细胞色素C(cytochrome c, Cyt-c)的水平,抑制半胱氨酸天门冬氨酸特异的蛋白酶(cysteiny aspartate specific proteinase, Caspase)-3和Caspase-9的活性等^[44-45]。Jalili等^[51]使用西红花苷对尼古丁诱导的肝损伤小鼠进行治疗,结果显示西红花苷能通过降低血清一氧

化氮(nitric oxide, NO)水平保护肝损伤。另有研究发现西红花酸可能通过上调沉默信息调节因子2相关酶1(silent mating type information regulation 2 homolog-1, SIRT1)和微管相关蛋白1轻链3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3)的表达,下调p62的表达,激活肝细胞的自噬通路,促进自噬以清除相关有害物质,从而保护肝细胞功能^[53]。以上研究表明西红花抗化学性肝损伤的机制主要有:(1)提高体内抗氧化酶水平,减轻氧化应激及脂质过氧化损伤;(2)减少促炎症介质,抑制炎症反应;(3)抑制正常肝细胞凋亡;(4)诱导肝细胞自噬。

西红花及其活性成分抗化学性肝损伤的作用见表2。

2.2 药物性肝损伤

西红花对化疗药物丝裂霉素C^[43]、顺铂^[54]、环磷酰胺^[55]、甲氨蝶呤^[56]和抗结核药物利福平-异烟肼^[57]等药物导致的肝损伤具有保护作用。西红花苷能降低p38和p-p53的表达,降低cleaved Caspase-3的水平,抑制肝细胞凋亡,从而保护顺铂诱导的

表2 西红花及其活性成分抗化学性肝损伤的作用

Table 2 Anti-chemical liver injury effects of *C. sativus* and its active components

模型	西红花及其活性成分	给药方式与给药剂量/(mg·kg ⁻¹)	给药时间/d	作用方式	文献
CCl ₄ 诱导的小鼠	西红花苷	PA, ig 400	6	CAT↑, SOD↑, GSH↑	41
CCl ₄ 诱导的小鼠	西红花酸	PA, ig 140	6	CAT↑, SOD↑, GSH↑	41
CCl ₄ 诱导的大鼠	西红花苷	PA, ig 100, 隔日给药	15	MDA↓, SOD↓, CAT↓, TOS↓, GSH↑, TAS↑	42
乌拉坦诱导的小鼠	西红花水提物	PA, ig 20、40、80	5	MDA↓, GSH↑, SOD↑, CAT↑, GSH-Px↑, GST↑	43
棒曲霉诱导的小鼠	西红花苷	PA, ip 50、100、250	单次	p53↓, Bax↓, Cyt-c↓, p-p53↓, Caspase-3↓, Bcl-2↑	44
二噻农诱导的大鼠	西红花苷	PA, ig 12.5、25、50	28	MDA↓, Caspase-9↓, Caspase-3↓, Bax/Bcl-2↓	45
丙烯酰胺诱导的大鼠	西红花苷	PA, ig 50	21	SOD↓, CAT↓, TOS↓, MDA↓, GSH↑, TAS↑	46
玉米赤霉烯酮诱导的小鼠	西红花苷	PA, ig 50、100、250		MDA↓, HSP70↓, SOD↑, CAT↑	47
双酚A诱导的大鼠	西红花苷	PA, ip 5、10、20	30	LDH↓, p-ERK↓, p-JNK↓, miR-122↓, GSH↑, 8-isoprostane↑	48
柠檬黄诱导的大鼠	西红花苷	PA, ig 50	21	MDA↓, TOS↓, CAT↑, TAS↑, GSH↑, SOD↑	49
甲基磺酸甲酯诱导的小鼠	西红花水提物	PA, ip 5、20、80	单次	抑制肝脏DNA损伤	50
甲基磺酸甲酯诱导的小鼠	西红花苷	PA, ig 50、200、400	单次	抑制肝脏DNA损伤	50
尼古丁诱导的小鼠	西红花苷	PA, ip 12.5、25、50	28	NO↓	51
氯化铍诱导的大鼠	西红花苷	PA, ip 200	7	MDA↓, LDH↓, CAT↑, SOD↑, GSH↑	52
脂多糖和D-氨基半乳糖诱导的大鼠肝细胞	西红花酸	PA, 500 mg·L ⁻¹	12 h	LDH↓, p62↓, LC3↑, SIRT1↑	53

PA-预防给药 GSH-Px-谷胱甘肽过氧化物酶 HSP70-热休克蛋白 70 LDH-乳酸脱氢酶 TOS-总氧化状态 TAS-总抗氧化状态 ↑表示上升 ↓表示下降, 下表同

PA-prophylactic administration GSH-Px-glutathione peroxidase HSP70-heat shock protein70 LDH-lactin dehydrogenase TOS-total antioxidant status TAS-total tioxidant status ↑ means rising ↓ means falling, same as the below tables

肝损伤^[54]。西红花苷还可提高抗氧化酶水平,抑制 MDA 的积累,减少 H₂O₂ 和活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 的蓄积,降低炎症因子水平,通过减轻氧化应激并抑制炎症导致的器官毒性,保护环磷酸胺和甲氨蝶呤导致的肝损伤^[55-56]。Wali 等^[57]研究发现西红花花瓣乙醇提取物能降低肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、环氧合酶-2

(cyclooxygenase-2, COX-2) 和 MDA 表达,升高 SOD 和 CAT 水平,进而改善利福平-异烟肼导致的肝损伤。综上,西红花主要通过抑制肝细胞凋亡、提高抗氧化防御、抑制氧化应激和减轻肝脏炎症改善药物性肝损伤。

西红花及其活性成分抗药物性肝损伤的作用见表 3。

表 3 西红花及其活性成分抗药物性肝损伤的作用

Table 3 Anti-drug-induced liver injury effects of *C. sativus* and its active components

模型	西红花及其活性成分	给药方式与给药剂量/(mg·kg ⁻¹)	给药时间/d	作用方式	文献
丝裂霉素 C 诱导的小鼠	西红花水提物	PA, ig 20、40、80	5	MDA↓, GSH↑, SOD↑, CAT↑, GSH-Px↑, GST↑	43
顺铂诱导的小鼠	西红花苷	PA, ig 6.25、12.5	7	p-p38↓, p-p53↓, cleaved Caspase-3↓, MDA↓, SOD↑, CAT↑, GSH-Px↑	54
环磷酸胺诱导的大鼠	西红花苷	PA, ig 10	6	ROS↓, H ₂ O ₂ ↓, MDA↓, IL-1β↓, IL-6↓, TNF- α ↓, COX-2↓, SOD↑, CAT↑, GST↑, GSH-Px↑, GSH↑	55
甲氨蝶呤诱导的大鼠	西红花苷	PA, ig 50	9	MDA↓, NO↓, IL-1↓, IL-1β↓, TNF- α ↓, GSH↑, GSH-Px↑	56
利福平-异烟肼诱导的大鼠	西红花花瓣乙醇提取物	PA, ig 100、200	14	TNF- α ↓, COX-2↓, MDA↓, SOD↑, CAT↑	57

2.3 放射性肝损伤

放射性肝损伤是由放射性治疗导致的一种肝损伤,放疗射线包括放射性同位素产生的 α 、 β 、 γ 射线和各类 X 射线等。Tawfik 等^[58]使用西红花苷 200 mg/kg 对大鼠进行 ip 预防给药 7 d,评价了西红花苷对 γ 射线所致肝损伤的保护作用,发现治疗组大鼠血清肝酶水平均显著下降,经预处理的大鼠 TNF- α 、IL-1β、MDA 和硫代巴比妥酸反应物水平显著降低,SOD、CAT、GSH-Px 和 TOS 水平显著升高,从而减轻肝损伤。这表示西红花苷通过抗氧化和抗炎机制对 γ 射线所致的肝损伤发挥保护作用。与 γ 射线损伤组相比,西红花苷预防治疗组的肝组织结构相对完好,无坏死、退行性病变或凋亡,并伴有或不伴有轻度白细胞浸润,说明西红花苷能减轻 γ 射线损伤所致的组织病理学改变。

2.4 酒精性肝损伤

人体摄入的乙醇大部分由肝脏进行代谢,长期过量饮酒会导致肝脏损伤。Rezaee-Khorasany 等^[59]分别对西红花苷 10、20、40 mg/kg 组大鼠配合 50% 乙醇 (5 g/kg) 进行预防治疗及造模,持续 4 周,1 次/d。结果显示西红花苷能够通过减少 Bax/Bcl-2 的水平,抑制 Caspase-3、Caspase-8 和 Caspase-9 的活

性,减少肝细胞的凋亡;降低 MDA 含量,减轻脂质过氧化反应;抑制炎症因子 IL-6 和 TNF- α 的表达,减缓乙醇诱导的肝细胞炎症损伤。西红花花瓣中含有具强抗氧化性的多酚类物质。西红花花瓣乙醇提取物通过下调 IL-6 和 TNF- α 的表达水平减轻肝细胞的炎症损伤,且剂量越高,肝脏保护作用越明显^[60]。

2.5 肝脏缺血再灌注损伤 (ischemia reperfusion injury, IRI)

肝脏 IRI 常发于肝移植术中肝损伤以及创伤和切除手术中,会导致早期肝脏移植后器官衰竭、急慢性组织排异现象和器官损伤^[61]。已有研究报道 ROS 的产生会导致氧化应激状态,从而加重肝脏缺血再灌注损伤^[62]。Pan 等^[63]发现西红花乙醇提取物可以使 SOD1 和 CAT 水平上升,降低 p47phox 蛋白表达,抑制还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶的活化,使肝细胞内 ROS 的浓度显著降低,保护肝脏氧化应激损伤。西红花乙醇提取物还能降低伴侣蛋白的羰基化水平,抑制 IRI 诱导的内质网应激和蛋白质泛素化。这表明西红花可以通过调节蛋白质氧化减少肝脏 IR。另有研究发

现, 西红花苷能提高肝脏抗氧化酶活性, 激活核因子红细胞 2-相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 信号通路, 发挥抗炎、抗氧化作用; 降低 miR-122、miR-34a 和 p53 的表达, 抑

制肝细胞凋亡, 保护肝脏免受 IR^[64-65]。另有研究使用西红花苷和藏红花醛进行实验, 发现它们均能通过抗肝细胞凋亡发挥肝保护作用^[66]。

西红花及其活性成分抗肝脏 IR 的作用见表 4。

表 4 西红花及其活性成分肝脏 IR 的作用

Table 4 Anti IR effects of *C. sativus* and its active components

模型	西红花及其活性成分	给药方式与给药剂量/(mg·kg ⁻¹)	给药时间/d	作用方式	文献
IRI 大鼠	西红花乙醇提取物	PA, ig 20	单次	Caspase-3↓, CAT↓, SOD1↑, GST↑	63
IRI 小鼠	西红花苷	PA, ip 200	7	p53↓, miR-122↓, miR-34a↓, Nrf2↑	64
IRI 大鼠	西红花苷	PA, ip 200	7	SOD↑, CAT↑, GSH-Px↑	65
IRI 大鼠	西红花苷	PA, ip 100	单次	Caspase-3↓, Bax↓	66
IRI 大鼠	藏红花醛	PA, ip 100	单次	Caspase-3↓, Bax↓	66

2.6 失血性休克损伤

失血性休克会导致炎症反应过度、细胞损伤和细胞死亡, 其中一个主要的机制是线粒体损伤引起的细胞凋亡^[67]。Yang 等^[68]研究发现西红花酸对大鼠失血性休克造成的肝脏损伤具有保护作用。与未经西红花酸治疗的对照组大鼠相比, 复苏期间 ip 西红花酸 2 mg/kg 的实验组大鼠肝组织内游离 Cyt-c 水平和 Caspase-3 水平降低, Bcl-2 水平升高。由此可见, 西红花酸能减少线粒体外膜损伤, 抑制肝细胞凋亡, 最终保护失血性休克引起的肝脏损伤。

3 脂肪肝

3.1 非酒精性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)

西红花对 NAFLD 和酒精性脂肪肝均有治疗作用。NAFLD 是脂肪组织在肝脏沉积的结果。目前, NAFLD 是全国患病人数众多的慢性疾病。2018 年, 我国 NAFLD 患病率达到 32.9%。到 2030 年, 中国 NAFLD 患者总数预计将增至 3.145 8 亿, 成为全球 NAFLD 患病率增长最快的国家^[69]。

西红花对 NAFLD 具有早期干预、治疗作用^[70]。Mohajeri 等^[71]连续 4 周给高脂饮食诱导的肝脂肪变性模型大鼠 ig 西红花苷 100 mg/(kg·d), 结果发现单独饲喂高脂饲料的大鼠血浆肝细胞酶活性升高, 抗氧化物含量显著下降, 肝脏脂质过氧化指数升高。而西红花苷组的肝组织损伤标志物显著减少, 脂质过氧化产物 MDA 升高。这说明西红花苷能通过抗氧化作用使肝脏抗氧化物和血清脂质过积累恢复正常, 从而抑制肝脏脂肪沉积。另有研究发现西红花能通过降低肝组织局部的氧化应激水平延缓

NAFLD 的进展^[72]。

西红花不仅能够抑制肝脏氧化应激反应, 还能调节肝脏脂质代谢。Luo 等^[73]研究发现西红花苷能抑制促进 db/db 小鼠脂质生成的相关基因的表达, 包括固醇调节元件结合蛋白-1c (Sterol-regulatory element binding protein-1c, *SREBP-1c*)、过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferators-activated receptors, *PPARs*) γ、脂肪酸合成酶 (fatty acid synthase, *FAS*)、硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 (stearyl coenzyme A dehydrogenase-1, *SCD-1*) 和二酰甘油酰基转移酶 1 (diacylglycerol acyltransferase-1, *DGAT-1*) 的 mRNA 表达; 上调参与脂肪酸 β-氧化和脂肪转运相关基因 *PPARα*、酰基辅酶 A 氧化酶 1 (acyl-CoA oxidase 1, *ACOX-1*) 和肉碱棕榈酰转移酶 1 (carnitine palmitoyl transferase1, *CPT1*) 的 mRNA 水平, 改善肝脏脂质堆积。西红花苷还通过腺苷酸激活蛋白激酶/雷帕霉素靶蛋白 (5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase/mammalian target of rapamycin, AMPK/mTOR) 通路调节自噬进而改善肝脏脂代谢紊乱。

西红花及其活性成分抗 NAFLD 的作用见表 5。

3.2 酒精性脂肪肝

酒精性脂肪肝是酒精性肝炎的早期阶段, 长期饮酒会增加肝细胞中脂肪生成与积蓄, 从而诱发脂肪肝^[74]。如果持续饮酒, 可能会发展为肝炎、肝纤维化和肝硬化。施韵等^[75]对大鼠进行 10 周的酒精 ig 配合饲喂高脂饲料以得到酒精性脂肪肝大鼠模型, 造模的同时 ig 西红花酸 50 mg/kg 进行预防治疗。结果表明西红花酸治疗组的大鼠血清三酰甘油

表 5 西红花及其活性成分抗 NAFLD 的作用

Table 5 Anti NAFLD effects of *C. sativus* and its active components

模型	西红花及其活性成分	给药方式与给药剂量/(mg·kg ⁻¹)	给药时间/周	作用方式	文献
脂肪酸诱导 L02 细胞	西红花酸	PA, 3、5、7 μmol·L ⁻¹	12 h	ROS↓, MDA↓, NADPH↑, GSH↑, SOD↑	70
高脂饮食诱导大鼠	西红花苷	PA, ig 25、50、100	4	MDA↓, GSH↑, GSH-Px↑, SOD↑, CAT↑	71
链脉佐菌素+果糖诱导大鼠	西红花苷	PA, po 100	8	降低肝组织氧化应激水平	72
db/db 小鼠	西红花苷	PA, ig 20	8	SREBP-1c↓, p-mTOR↓, PPARγ↓, FAS↓, SCD-1↓, DGAT-1↓, p-AMPK↑, PPARα↑, ACOX1↑, CPT1↑	73

(triglycerides, TG) 含量、肝脏 TG 含量和游离脂肪酸 (free fat acid, FFA) 含量、肝重系数均显著低于模型组。西红花酸组的肝脏病变程度减轻, 脂肪沉积减少, 脂肪变性程度改善, 说明西红花酸对酒精性脂肪肝有预防及保护作用。研究发现西红花酸组的脂肪酸线粒体 β-氧化能力升高, 苯胺羟化酶 (aniline hydroxylase, ANH)、MDA 含量显著降低, ADH、乙醛脱氢酶 (acetaldehyde dehydrogenase, ALDH)、GSH 和 SOD 活性显著增加。说明西红花酸能够活化线粒体脂肪酸氧化系统, 加速脂肪酸氧化, 减少肝脏脂肪堆积; 加速乙醇和乙醛的清除, 对酒精性脂肪肝产生保护作用。王建敏等^[76]对该实验进行重现, 得到了相同的结论。

4 肝癌

原发性肝癌是临床常见的恶性肿瘤之一。在体外, 西红花醇提取物对肝癌 HepG2 细胞的细胞毒性高于非恶性细胞, 并呈浓度和时间相关性降低肝癌细胞的存活率^[77]。研究发现西红花苷还能通过抑制 HepG2 细胞的端粒酶活性和人端粒酶反转录酶 (human telomerase reverse transcriptase, hTERT) 水平^[78], 阻滞细胞周期于 S 期和 G₂/M 期达到抑制肝癌细胞增殖的作用^[79]。

西红花及其活性成分在体内也表现出抗肝癌的作用。Amin 等^[80]发现西红花苷可以减少 COX-2 和诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 的表达, 发挥抗炎作用; 恢复体内抗氧化剂 CAT、SOD 和 GSH 水平, 减轻氧化应激; 下调核因子 κB (nuclear factor κB, NF-κB) -p65 表达, 促进肝癌细胞凋亡。Kim 等^[81]进行体外实验发现西红花苷对白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 诱导的 Hep3B 和 HepG2 细胞信号传导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3,

STAT3) 的活化具有抑制作用。西红花苷还下调了 p-JAK1、p-JAK2、p-Src、Bcl-2、细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1)、趋化因子受体 4 (chemokine receptor 4, CXCR4)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和 Survivin 的表达, 增加 Bax、Caspase-3、Caspase-9 和聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (poly adenosinediphosphate ribose polymerase, PARP) 的 mRNA 表达, 从而诱导肝癌细胞凋亡并抑制肝癌细胞增殖。这表明西红花苷通过调节 IL-6/STAT3 信号通路产生抗肝癌活性。另有双盲临床实验发现, 在化疗期间, 4 名转移性肝癌患者服用西红花胶囊 (50 mg, 2 次/d), 其中有 2 名患者经西红花治疗后的肝脏转移灶发生部分、全部清除^[82]。说明西红花对转移性肝癌有治疗效果。

西红花及其活性成分抗肝癌的作用见表 6。

5 肝纤维化

肝纤维化是肝脏损伤修复失衡的结果, 表现为肝内结缔组织异常增生。这个过程涉及到一个重要的细胞即肝星状细胞 (hepatic stellate cell, HSC)。HSC 可以产生以胶原为主要成分的细胞外基质 (extracellular matrix, ECM), ECM 逐渐沉积会引起肝纤维化。HSC 的激活和凋亡是肝纤维化的进展和逆转的核心环节^[83]。

西红花能够通过激活 Caspase-3、抑制 Bcl-2 的表达促进活化的肝星状细胞的凋亡^[84]。西红花酸还可以提高基质金属蛋白酶-2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2) mRNA 的表达, 降低基质金属蛋白酶组织抑制因子-1 (tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1) mRNA 的表达, 增强 MMP-2 的活性, 减弱 TIMP-1 的活性, 使 MMPs/TIMPs 比值增大, 从而加强对胶原的降解能力^[85]。西红花还能下调肝组织中 p38 MAPK 蛋白的表达^[86], 抑制肝星状细胞

表 6 西红花及其活性成分抗肝癌的作用

Table 6 Anti-hepatocellular carcinoma effects of *C. sativus* and its active components

模型	西红花及其活性成分	给药方式与给药剂量/(mg·kg ⁻¹)	给药时间/h	作用方式	文献
HepG2 细胞	西红花乙醇提取物	PA, 200~1000 μg·mL ⁻¹	24、48、72	促进肝癌细胞凋亡	77
HepG2 细胞	西红花苷	PA, 3	48	hTERT↓	78
HepG2 细胞	西红花苷	PA, 0.01、0.03、0.1、0.3、1 mol·L ⁻¹	24、48	阻滞细胞周期	79
二乙基亚硝胺诱导的大鼠	西红花苷+西红花醛	PA, ip 75、150、300	22 周	MDA↓, MPO↓, GST↓, COX-2↓, iNOS↓, NF-κB-p65↓, CAT↑, SOD↑, GSH↑	80
Hep3B、HepG2 细胞	西红花苷	PA, 20 μmol·mL ⁻¹	24	p-STAT3↓, p-JAK1↓, p-JAK2↓, p-Src↓, Cyclin D1↓, CXCR4↓, VEGF↓, Bcl-2↓, Survivin↓, cleaved Caspase-3↑, cleaved Caspase-9↑, cleaved PARP↑, Bax↑	81

MPO-髓过氧化物酶 GST-谷胱甘肽 S 转移酶
MPO-myeloperoxidase GST-glutathione S-transferase

分泌Ⅲ型胶原、透明质酸和层黏连蛋白从而表现出改善肝纤维化的作用^[87]。还有研究表明西红花酸能通过抑制 Smad2 和 Smad3 蛋白表达水平,提高 Smad7 蛋白表达水平,从而抑制促纤维化细胞因子生长因子 β1 (transforming growth factor, TGF-β1) 表达,发挥抗肝纤维化作用^[88-89]。研究发现 NF-κB 水平升高会促进肝细胞中炎性和趋化因子的分泌,并加重肝的炎症和纤维化^[90]。Algandaby 等^[91]对硫代乙酰胺诱导的肝纤维化小鼠进行实验,发现西红花苷可以降低 NF-κB、COX-2、TNF-α 和 IL-1β 表达,从而抑制炎症反应。此外,西红花苷还能阻碍肝纤维化小鼠 α-平滑肌肌动蛋白 (α-smooth muscle actin, α-SMA) 和 collagen-1α 的表达。总之,西红

花抗肝纤维化的主要机制:(1) 促进 HSC 凋亡,抑制 HSC 活化增殖;(2) 促进对 ECM 的降解;(3) 增强抗炎能力以减轻肝组织学异常;(4) 抑制胶原蛋白生成以防止其过量产生而发生交联现象。

西红花及其活性成分抗肝纤维化的作用见表 7。

6 结语

西红花及其活性成分对肝损伤、脂肪肝、肝脏缺血再灌注损伤、肝癌和肝纤维化等肝脏疾病都有良好的治疗作用。其中,关于西红花对肝损伤的治疗作用的研究最多,包括化学性肝损伤、药物性肝损伤、放射性肝损伤和酒精性肝损伤等。西红花对肝病的作用机制主要为抗氧化、抗炎、抗凋亡、促进自噬、调节脂质代谢、诱导肿瘤细胞凋亡、阻滞

表 7 西红花及其活性成分抗肝纤维化的作用

Table 7 Anti-liver fibrosis effects of *C. sativus* and its active components

模型	西红花及其活性成分	给药方式与给药剂量/(mg·kg ⁻¹)	给药时间/周	作用方式	文献
CCl ₄ 诱导大鼠	西红花水煎液	PA, ig 20	8	Bcl-2↓, Caspase-3↑	84
乙醛诱导的 HSC-T6 细胞	西红花酸	PA, 1×10 ⁻⁶ 、1×10 ⁻⁷ 、1×10 ⁻⁸ mol·L ⁻¹	24 h	ERK1/2↓, Bcl-2↓, TIMP-1↓, collagen I↓, collagen III↓, Bax↑, MMP-2↑	85
CCl ₄ 诱导小鼠	西红花酸	PA, ig 5	12	p38 MAPK↓	86
CCl ₄ 诱导大鼠	西红花水煎液	PA, ig 2.5	8	抑制 HSC 增殖, 诱导 HSC 凋亡	87
TGF-β1 诱导的 LX-2 细胞	西红花酸	PA, 1×10 ⁻⁵ 、1×10 ⁻⁶ 、1×10 ⁻⁷ mol·L ⁻¹	48 h	α-SMA↓, Smad2↓, Smad3↓, Smad7↑	88
CCl ₄ 诱导大鼠	西红花水煎液	PA, ig 20	8	TGF-β1↓	89
硫代乙酰胺诱导小鼠	西红花苷	PA, ip 25、100	6	NF-κB↓, COX-2↓, TNF-α↓, IL-1β↓, TGF-β↓, α-SMA↓, collagen-1α↓, MMP-2↑	91

肿瘤细胞周期、诱导 HSC 凋亡、抑制 ECM 合成和促进 ECM 降解等。针对各种肝病，西红花的作用机制有所不同，但均可产生显著的保护效果，说明其在肝病防治方面具有光明的前景。

在藏医药典籍《晶珠本草》中有记载：“西红花治一切肝病”。今后还可进一步研究西红花对其他肝病如病毒性肝炎和肝硬化的治疗保护作用，对其抗氧化、抗炎及抗凋亡作用机制进行系统性的研究。虽然西红花对各种啮齿动物肝病模型以及离体培养的肝损伤细胞具有广泛且优越的治疗作用，但缺乏相关的临床研究进一步证实其疗效。且西红花活性成分的安全性也缺乏临床研究，西红花活性成分的量-效-毒关系仍是其药理毒理研究中待解决的关键问题。因此，后续还应对西红花进行相关的安全性评价和临床实验研究。此外，现有西红花治疗肝病的研究还局限于西红花单体的研究。将西红花与其他肝病药物联合使用，充分发挥中医药多组分、多靶点、多途径的治疗特点，探索它们可能的协同作用效果值得深入研究。已有的研究表明西红花及其活性成分对多种肝病的具有明确的治疗效果，因此开发西红花高端大健康产品具有极高价值与广阔的应用前景。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Basker D, Negbi M. Uses of saffron [J]. *Econ Bot*, 1983, 37(2): 228-236.
- [2] Serrano-Díaz J, Sánchez A M, Martínez-Tomé M, *et al*. Flavonoid determination in the quality control of floral bioresidues from *Crocus sativus* L [J]. *J Agric Food Chem*, 2014, 62(14): 3125-3133.
- [3] 中国药典 [S]. 一部. 2015: 129-130.
- [4] 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.
- [5] Dong N, Dong Z, Chen Y, *et al*. Crocetin alleviates inflammation in MPTP-induced Parkinson's disease models through improving mitochondrial functions [J]. *Parkinsons Dis*, 2020, 2020: 9864370.
- [6] Wang C Y, Cai X Y, Hu W J, *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.
- [7] Koulakiotis N S, Purhonen P, Gikas E, *et al*. *Crocus*-derived compounds alter the aggregation pathway of Alzheimer's disease: Associated beta amyloid protein [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 18150.
- [8] Lopresti A L, Drummond P D. Efficacy of curcumin, and a saffron/curcumin combination for the treatment of major depression: A randomised, double-blind, placebo-controlled study [J]. *J Affect Disord*, 2017, 207: 188-196.
- [9] Ahmadpanah M, Ramezanshams F, Ghaleiha A, *et al*. *Crocus sativus* L. (saffron) versus sertraline on symptoms of depression among older people with major depressive disorders-a double-blind, randomized intervention study [J]. *Psychiatry Res*, 2019, 282: 112613.
- [10] Ashktorab H, Soleimani A, Singh G, *et al*. Saffron: The golden spice with therapeutic properties on digestive diseases [J]. *Nutrients*, 2019, 11(5): E943.
- [11] Li J, Lei H T, Cao L, *et al*. Crocin alleviates coronary atherosclerosis via inhibiting lipid synthesis and inducing M2 macrophage polarization [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 55: 120-127.
- [12] Christodoulou E, Kadoglou N P E, Stasinopoulou M, *et al*. *Crocus sativus* L. aqueous extract reduces atherogenesis, increases atherosclerotic plaque stability and improves glucose control in diabetic atherosclerotic animals [J]. *Atherosclerosis*, 2018, 268: 207-214.
- [13] Güllü N, Kobelt D, Brim H, *et al*. Saffron crudes and compounds restrict MACC1-dependent cell proliferation and migration of colorectal cancer cells [J]. *Cells*, 2020, 9(8): E1829.
- [14] Hashemi S A, Karami M, Bathaie S Z. Saffron carotenoids change the superoxide dismutase activity in breast cancer: *In vitro*, *in vivo* and *in silico* studies [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 158: 845-853.
- [15] Yaribeygi H, Zare V, Butler A E, *et al*. Antidiabetic potential of saffron and its active constituents [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 8610-8617.
- [16] di Marco S, Carnicelli V, Franceschini N, *et al*. Saffron: A multitask neuroprotective agent for retinal degenerative diseases [J]. *Antioxidants*, 2019, 8(7): E224.
- [17] Fernández-Albarral J A, Ramírez A I, de Hoz R, *et al*. Neuroprotective and anti-inflammatory effects of a hydrophilic saffron extract in a model of glaucoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(17): 4110.
- [18] Khorasanchi Z, Shafiee M, Kermanshahi F, *et al*. *Crocus sativus* a natural food coloring and flavoring has potent anti-tumor properties [J]. *Phytomedicine*, 2018, 43: 21-27.
- [19] Maggi M A, Bisti S, Picco C. Saffron: chemical composition and neuroprotective activity [J]. *Molecules*, 2020, 25(23): E5618.
- [20] 王平, 童应鹏, 陶露霞, 等. 西红花的化学成分和药理

- 活性研究进展 [J]. 中草药, 2014, 45(20): 3015-3028.
- [21] Li C Y, Wu T S. Constituents of the stigmas of *Crocus sativus* and their tyrosinase inhibitory activity [J]. *J Nat Prod*, 2002, 65(10): 1452-1456.
- [22] Tung N H, Shoyama Y. New minor glycoside components from saffron [J]. *J Nat Med*, 2013, 67(3): 672-676.
- [23] Straubinger M, Bau B, Eckstein S, *et al.* Identification of novel glycosidic aroma precursors in saffron (*Crocus sativus* L.) [J]. *J Agric Food Chem*, 1998, 46(8): 3238-3243.
- [24] Zarghami N S, Heinz D E. Monoterpene aldehydes and isophorone-related compounds of saffron [J]. *Phytochemistry*, 1971, 10(11): 2755-2761.
- [25] Li C Y, Wu T S. Constituents of the pollen of *Crocus sativus* L. and their tyrosinase inhibitory activity [J]. *Chem Pharm Bull*, 2002, 50(10): 1305-1309.
- [26] Li C Y, Lee E J, Wu T S. Antityrosinase principles and constituents of the petals of *Crocus sativus* [J]. *J Nat Prod*, 2004, 67(3): 437-440.
- [27] Straubinger M, Jezussek M, Waibel R, *et al.* Novel glycosidic constituents from saffron [J]. *J Agric Food Chem*, 1997, 45(5): 1678-1681.
- [28] Pfander H, Schurtenberger H. Biosynthesis of C20-carotenoids in *Crocus sativus* [J]. *Phytochemistry*, 1982, 21(5): 1039-1042.
- [29] Tarantilis P A, Beljebbar A, Manfait M, *et al.* FT-IR, FT-Raman spectroscopic study of carotenoids from saffron (*Crocus sativus* L.) and some derivatives [J]. *Spectrochim Acta Part A: Mol Biomol Spectrosc*, 1998, 54(4): 651-657.
- [30] Van Calsteren M R, Bissonnette M C, Cormier F, *et al.* Spectroscopic characterization of crocetin derivatives from *Crocus sativus* and *Gardenia jasminoides* [J]. *J Agric Food Chem*, 1997, 45(4): 1055-1061.
- [31] Pfister S, Meyer P, Steck A, *et al.* Isolation and structure elucidation of carotenoid-glycosyl esters in *Gardenia* fruits (*Gardenia jasminoides* Ellis) and saffron (*Crocus sativus* Linne) [J]. *J Agric Food Chem*, 1996, 44(9): 2612-2615.
- [32] Rubio-Moraga Á, Gerwig G J, Castro-Díaz N, *et al.* Triterpenoid saponins from corms of *Crocus sativus*: Localization, extraction and characterization [J]. *Ind Crop Prod*, 2011, 34(3): 1401-1409.
- [33] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 134-135.
- [34] 陈娜, 杨滨. 西红花非药用部位化学成分和药理作用研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(14): 2884-2891.
- [35] 高文运, 李医明, 朱大元. 番红花侧芽中的新萜醌化合物 [J]. 植物学报, 1999, 41(5): 531
- [36] 宋纯清, 徐任生, 黄哲天. 番红花花被化学成分研究 [J]. 中药材, 1985, 8(4): 17-19.
- [37] Termentzi A, Kokkalou E. LC-DAD-MS (ESI⁺) analysis and antioxidant capacity of *Crocus sativus* petal extracts [J]. *Planta Med*, 2008, 74(5): 573-581.
- [38] Esmacili N, Ebrahimzadeh H, Abdi K, *et al.* Determination of some phenolic compounds in *Crocus sativus* L. corms and its antioxidant activities study [J]. *Pharmacogn Mag*, 2011, 7(25): 74-80.
- [39] Yousuf B, Panesar P S, Chopra H K, *et al.* Characterization of secondary metabolites from various solvent extracts of saffron floral waste [J]. *Proc Natl Acad Sci India Sect B: Biol Sci*, 2017, 87(1): 89-100.
- [40] 王晓萌, 叶扬, 周双, 等. 藏红花花瓣和雄蕊挥发油化学成分 GC-MS 分析及比较 [J]. 天然产物研究与开发, 2012, 24(9): 1239-1241.
- [41] Chen P, Chen Y, Wang Y R, *et al.* Comparative evaluation of hepatoprotective activities of geniposide, crocins and crocetin by CCl₄-induced liver injury in mice [J]. *Biomol Ther*, 2016, 24(2): 156-162.
- [42] Cosgun B E, Erdemli M E, Gul M, *et al.* Crocin (active constituent of saffron) improves CCl₄-induced liver damage by modulating oxidative stress in rats [J]. *Turk J Biochem*, 2019, 44 (3): 370-378.
- [43] Premkumar K, Abraham S K, Santhiya S T, *et al.* Protective effects of saffron (*Crocus sativus* Linn.) on genotoxins-induced oxidative stress in Swiss albino mice [J]. *Phytother Res*, 2003, 17(6): 614-617.
- [44] Boussabbeh M, Ben Salem I, Belguesmi F, *et al.* Crocin protects the liver and kidney from patulin-induced apoptosis *in vivo* [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2016, 23(10): 9799-9808.
- [45] 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.
- [46] Gedik S, Erdemli M E, Gul M, *et al.* Hepatoprotective effects of crocin on biochemical and histopathological alterations following acrylamide-induced liver injury in Wistar rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95: 764-770.
- [47] Ben Salem I, Boussabbeh M, Helali S, *et al.* Protective effect of crocin against zearalenone-induced oxidative stress in liver and kidney of Balb/c mice [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2015, 22(23): 19069-19076.
- [48] Hassani F V, Mehri S, Abnous K, *et al.* Protective effect of crocin on BPA-induced liver toxicity in rats through inhibition of oxidative stress and downregulation of MAPK and MAPKAP signaling pathway and miRNA-122 expression [J]. *Food Chem Toxicol*, 2017, 107(Pt A): 395-405.
- [49] Velioglu C, Erdemli M E, Gul M, *et al.* Protective effect of crocin on food azo dye tartrazine-induced hepatic damage

- by improving biochemical parameters and oxidative stress biomarkers in rats [J]. *Gen Physiol Biophys*, 2019, 38(1): 73-82.
- [50] Hosseinzadeh H, Abootorabi A, Sadeghnia H R. Protective effect of *Crocus sativus* Stigma extract and crocin (trans-crocin 4) on methyl methanesulfonate-induced DNA damage in mice organs [J]. *DNA Cell Biol*, 2008, 27(12): 657-664.
- [51] Jalili C, Tabatabaei H, Kakaberiei S, *et al.* Protective role of crocin against nicotine-induced damages on male mice liver [J]. *Int J Prev Med*, 2015, 6: 92.
- [52] El-Beshbishy H A, Hassan M H, Aly H A, *et al.* Crocin “saffron” protects against beryllium chloride toxicity in rats through diminution of oxidative stress and enhancing gene expression of antioxidant enzymes [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2012, 83: 47-54.
- [53] 郭宏兴, 高珂, 邹杏坚, 等. 西红花酸促进脂多糖和 D-氨基半乳糖胺诱导的大鼠肝细胞损伤的自噬 [J]. 南方医科大学学报, 2018, 38(9): 1121-1125.
- [54] 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.
- [55] 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.
- [56] Kalantar M, Kalantari H, Goudarzi M, *et al.* Crocin ameliorates methotrexate-induced liver injury via inhibition of oxidative stress and inflammation in rats [J]. *Pharmacol Rep*, 2019, 71(4): 746-752.
- [57] Wali A F, Pillai J R, Al Dhaheri Y, *et al.* *Crocus sativus* L. extract containing polyphenols modulates oxidative stress and inflammatory response against anti-tuberculosis drugs-induced liver injury [J]. *Plants*, 2020, 9(2): E167.
- [58] Tawfik S S, Elkady A A, El Khouly W A. Crocin mitigates γ -rays-induced hepatic toxicity in rats [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2019, 26(15): 15414-15419.
- [59] Rezaee-Khorasany A, Razavi B M, Taghiabadi E, *et al.* Effect of crocin, an active saffron constituent, on ethanol toxicity in the rat: Histopathological and biochemical studies [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2020, 23(1): 51-62.
- [60] Azizi M, Abbasi N, Mohamadpour M, *et al.* Investigating the effect of *Crocus sativus* L. petal hydroalcoholic extract on inflammatory and enzymatic indices resulting from alcohol use in kidney and liver of male rats [J]. *J Inflamm Res*, 2019, 12: 269-283.
- [61] Teoh N C, Ito Y, Field J, *et al.* Diannexin, a novel annexin V homodimer, provides prolonged protection against hepatic ischemia-reperfusion injury in mice [J]. *Gastroenterology*, 2007, 133(2): 632-646.
- [62] Sun L, Wu Q, Nie Y J, *et al.* A role for MK2 in enhancing neutrophil-derived ROS production and aggravating liver ischemia/reperfusion injury [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2610.
- [63] Pan T L, Wu T H, Wang P W, *et al.* Functional proteomics reveals the protective effects of saffron ethanolic extract on hepatic ischemia-reperfusion injury [J]. *Proteomics*, 2013, 13(15): 2297-2311.
- [64] Mard S A, Akbari G, Dianat M, *et al.* Protective effects of crocin and zinc sulfate on hepatic ischemia-reperfusion injury in rats: A comparative experimental model study [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 96: 48-55.
- [65] Mard S A, Akbari G, Mansouri E, *et al.* Renoprotective effect of crocin following liver ischemia/reperfusion injury in Wistar rats [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2017, 20(10): 1172-1177.
- [66] Ozkececi Z T, Gonul Y, Yuksel Y, *et al.* Investigation of the effect of safranin and crocin pre-treatment on hepatic injury induced by infrarenal aortic occlusion [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 83: 160-166.
- [67] Warren M, Subramani K, Schwartz R, *et al.* Mitochondrial dysfunction in rat splenocytes following hemorrhagic shock [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863(10 Pt B): 2526-2533.
- [68] Yang R J, Vernon K, Thomas A, *et al.* Crocetin reduces activation of hepatic apoptotic pathways and improves survival in experimental hemorrhagic shock [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2011, 35(1): 107-113.
- [69] Zhou J, Zhou F, Wang W, *et al.* Epidemiological features of NAFLD from 1999 to 2018 in China [J]. *Hepatology*, 2020, 71(5): 1851-1864.
- [70] 廖中强, 胡梦瑶, 王静, 等. 西红花酸抗氧化干预脂肪肝细胞的研究 [J]. 营养学报, 2011, 33(2): 167-172.
- [71] Mohajeri D, Nazeri M. Inhibitory effect of crocin on hepatic steatosis in the rats fed with high fat diet [J]. *J Animal Vet Adv*, 2012, 11(14): 2373-2379.
- [72] Konstantopoulos P, Doulamis I P, Tzani A, *et al.* Metabolic effects of *Crocus sativus* and protective action against non-alcoholic fatty liver disease in diabetic rats [J]. *Biomed Rep*, 2017, 6(5): 513-518.
- [73] Luo L, Fang K, Dan X M, *et al.* Crocin ameliorates hepatic steatosis through activation of AMPK signaling in db/db mice [J]. *Lipids Health Dis*, 2019, 18(1): 11.
- [74] Sozio M, Crabb D W. Alcohol and lipid metabolism [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008, 295(1): E10-E16.

- [75] 施韵, 盛亮, 钱之玉, 等. 西红花酸对大鼠酒精性脂肪肝的改善作用及机制探讨 [J]. 中国新药杂志, 2008, 17(24): 2115-2118.
- [76] 王建敏, 李伟, 刘江. 西红花酸改善大鼠酒精性脂肪肝作用机制研究 [J]. 河北中医, 2014, 36(11): 1703-1706.
- [77] Tavakkol-Afshari J, Brook A, Mousavi S H. Study of cytotoxic and apoptogenic properties of saffron extract in human cancer cell lines [J]. *Food Chem Toxicol*, 2008, 46(11): 3443-3447.
- [78] Nourini S K, Wink M. Antiproliferative effects of crocin in HepG2 cells by telomerase inhibition and hTERT down-regulation [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(5): 2305-2309.
- [79] Amin A, Hamza A A, Daoud S, *et al.* Saffron-based crocin prevents early lesions of liver cancer: *In vivo*, *in vitro* and network analyses [J]. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*, 2016, 11(1): 121-133.
- [80] Amin A, Hamza A A, Bajbouj K, *et al.* Saffron: a potential candidate for a novel anticancer drug against hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2011, 54(3): 857-867.
- [81] Kim B, Park B. Saffron carotenoids inhibit STAT3 activation and promote apoptotic progression in IL-6-stimulated liver cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(4): 1883-1891.
- [82] Hosseini A, Mousavi S H, Ghanbari A, *et al.* Effect of saffron on liver metastases in patients suffering from cancers with liver metastases: A randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial [J]. *Avicenna J Phytomed*, 2015, 5(5): 434-440.
- [83] Coll M, Perea L, Boon R, *et al.* Generation of hepatic stellate cells from human pluripotent stem cells enables *in vitro* modeling of liver fibrosis [J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 23(1): 101-113.e7.
- [84] 梅夏齐, 汪云, 王凤秀, 等. 藏红花对肝纤维化大鼠肝脏组织中 Caspase-3, Bcl-2 表达的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(23): 4427-4430.
- [85] 朱艳虹, 陈真, 钱之玉, 等. 西红花酸对乙醛诱导的肝星状细胞增殖和胶原合成的影响 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2013, 18(8): 841-847.
- [86] 王凤秀, 汪云, 梅夏齐, 等. 藏红花酸抗小鼠肝纤维化的实验研究 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(28): 5432-5435.
- [87] 汪云, 朱丽影. 藏红花抗大鼠肝纤维化的实验研究 [J]. 现代生物医学进展, 2010, 10(17): 3244-3247.
- [88] 杨培青, 汪云, 梅夏齐, 等. 藏红花酸对 TGF- β 1 刺激的人肝星状细胞 LX-2 信号转导通路的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(17): 3230-3234.
- [89] 王强, 钟丽华, 于雷, 等. 藏红花对肝纤维化大鼠肝组织 TGF- β 1 表达的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(17): 3228-3231.
- [90] Luedde T, Schwabe R F. NF- κ B in the liver: Linking injury, fibrosis and hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2011, 8(2): 108-118.
- [91] Algendaby M M. Antifibrotic effects of crocin on thioacetamide-induced liver fibrosis in mice [J]. *Saudi J Biol Sci*, 2018, 25(4): 747-754.

[责任编辑 崔艳丽]