

西红花抗抑郁和保肝作用机制研究进展

王少贤¹, 陈紫薇¹, 冯佩诗¹, 邵云东^{2*}, 王 平^{1*}

1. 浙江工业大学药学院, 浙江 杭州 310014

2. 浙江大学, 浙江 杭州 310058

摘要: 西红花 *Croci Stigma* 为鸢尾科番红花属植物的干燥柱头, 其主要化学成分包括萜类、黄酮类、蒽醌类、多取代单苯环类、环己烷和环己烯衍生物、氨基酸及生物碱类、呋喃类等, 具有活血化瘀、凉血解毒、解郁安神之效。近年来, 西红花及其活性成分在抑郁症和肝脏疾病治疗方面的应用较多, 但其物质基础和作用机制尚缺乏系统的总结。通过对西红花及其活性成分的抗抑郁和保肝作用的药效物质基础及作用机制进行综述, 为西红花治疗肝脏疾病和抑郁症的深入研究及临床进一步的开发利用提供科学的参考。

关键词: 西红花; 抗抑郁; 保肝作用; 西红花苷; 西红花酸; 西红花醛; 山柰酚-3-O-槐糖苷

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)21-7530-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.21.030

Research progress on anti-depression and hepatoprotective effects of *Croci Stigma*

WANG Shaoxian¹, CHEN Ziwei¹, FENG Peishi¹, SHAO Yundong², WANG Ping¹

1. College of Pharmaceutical Science, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China

2. Zhejiang University, Hangzhou 310058, China

Abstract: Xihonghua (*Croci Stigma*) is the dry stigma of *Crocus sativus* in *Iris* family. Its main chemical components include terpenoids, flavonoids, anthraquinones, multi-substituted mono benzenes, cyclohexane and cyclohexene derivatives, amino acids and alkaloids, furans, etc. It has the effects of promoting blood circulation and removing blood stasis, cooling blood and detoxification, relieving depression, and tranquilizing the mind. In recent years, *Croci Stigma* and its active ingredients have been more and more used in treatment of liver disease and depression. However, its material basis and mechanism of action are still lacking of systematic summary. In this study, the pharmacodynamic material basis and mechanism of the anti-depression and hepatoprotective effects of *Croci Stigma* and its active ingredients in recent years have been reviewed. It is expected to provide a scientific reference for the in-depth study and further utilization of *Croci Stigma* in treatment of liver diseases and depression.

Key words: *Croci Stigma*; anti-depression; hepatoprotective effects; crocin; crocetin; safranal; kaempferol-3-O-sophoroside

抑郁症是一种以持续感到悲伤和（或）无法体验快乐为特征的情绪障碍, 并伴有日常功能障碍^[1]。抑郁症在中医理论中属“郁证”, 主要表现为情绪低落、思维迟钝、胸闷、胁肋疼痛等, 引起这种症状的主要原因是肝气郁结、脾胃湿热、心神失养等, 肝主疏泄、主藏血, 肝失条达则气失疏泄, 从而导致肝气郁结并诱发多种肝脏疾病^[2]。此外, 流行病学数据也表明抑郁症和肝脏疾病在临床上常伴随发

生。Zeng 等^[3]研究表明抑郁症会增加中老年人群慢性肝病的患病率和患病风险并缩短发病时间, 其抑郁症状的严重程度与慢性肝病患病风险的增加呈正相关。Le 等^[4]对肝病合并重度抑郁症伴自杀倾向的美国患者全国代表性数据进行统计分析, 结果表明患有肝脏疾病的受访者其 12 个月的重度抑郁率 (17.2%) 显著高于未患有肝脏疾病的受访者 (7%)。因此, 种种迹象均表明抑郁症和肝脏疾病之间存在

收稿日期: 2024-04-09

基金项目: 浙江省领雁项目 (2022C03050); 金华市科技项目 (2020-1-025); 文成县科技项目 (2021NKY04)

作者简介: 王少贤 (1998—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药与天然药物。E-mail: wangshaoxianmail@163.com

*通信作者: 王 平 (1969—), 女, 教授, 博士生导师, 从事中药与天然药物研究。E-mail: wangping45@aliyun.com

邵云东 (1975—), 男, 博士研究生, 高级工程师, 从事生物食品研究。E-mail: skyherblab@zju.edu.cn

着紧密联系。

西红花为鸢尾科植物番红花 *Crocus sativus* L. 的干燥柱头，具有活血化瘀、凉血解毒、解郁安神之功效^[5]。西红花在抗抑郁和保肝方面的应用早有记载，如元代《饮膳正要》中收载“西红花主心忧郁积，气闷不散，久食令人心喜”、明代《本草品汇精要》中收载“西红花主散郁调血，宽胸膈”及藏医药典籍《晶珠本草》中有记载“西红花治一切肝病”等。现代药理学研究也证明了西红花对抑郁症和肝脏疾病均有很好的治疗作用。Wang 等^[6]发现西红花水提取物给药后可改善小鼠在强迫游泳实验和悬尾实验中的绝望程度，其主要活性成分可能为西红花苷 I。Asrari 等^[7]对西红花水提取物的抗抑郁作用机制进行研究，结果表明西红花水提物长期给药可升高大鼠小脑中环磷腺苷效应元件结合蛋白（cAMP response element binding protein, CREB）的磷酸化，促进 CREB 信号通路的激活，提高脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor, BDNF）的表达，从而发挥抗抑郁作用。Jiang 等^[8]探究了西红花水提取物对四氯化碳诱导的小鼠肝纤维化的保护作用及其作用机制，发现西红花水提物可通过调节蛋白激酶 B（protein kinase B, Akt）/缺氧诱导因子-1 α （hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α ）/血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）信号通路，改善肝纤维化过程中的炎症浸润、血管病变细胞缺氧。

近年来，已有研究者对西红花及其活性成分治疗抑郁症或肝脏疾病的药效作用及其机制进行综述^[9-12]，但尚未对西红花及其活性成分“保肝”和

“抗抑郁”作用间的相互联系进行系统的总结，因此，本文将从西红花中的有效成分出发，详细阐述不同活性成分治疗抑郁症和肝脏疾病的作用及其机制，拟为西红花及其活性成分在抗抑郁和治疗肝脏疾病中的研究及其临床进一步的开发利用提供科学参考。

1 西红花成分分析

据目前国内外文献报道^[13-14]，西红花中存在 100 多种化合物，其中含量最高为二萜类化合物，其化学结构为顺/反西红花酸的羧基与龙胆二糖、葡萄糖、三葡萄糖的羟基形成的酯，又称为西红花苷类成分，此类化学成分也是西红花发挥抗抑郁和保肝作用的潜在活性成分。任星等^[15]通过网络药理学分析西红花发挥抗抑郁作用的潜在活性成分及其作用机制，结果表明西红花中的代表性成分西红花醛和西红花酸具有潜在的抗抑郁活性，其可能通过调控磷脂酰肌醇 3-激酶（phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K）/Akt 信号通路和丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase, MAPK）信号通路发挥抗抑郁的作用。潘安等^[16]使用网络药理学探究了西红花中具有治疗肝脏疾病潜力的成分，结果表明共有西红花苷 I、西红花苷 II、西红花醛和西红花酸等 19 种潜在活性成分，其关键靶点为原癌基因酪氨酸蛋白激酶和表皮生长因子受体。通过对文献的整理分析，西红花发挥抗抑郁和保肝作用的物质基础主要为西红花酸、西红花苷 I、西红花苷 II、西红花醛、西红花苦苷和山柰酚-3-O-槐糖苷（kaempferol-3-O-sophoroside, PCS-1），见图 1。

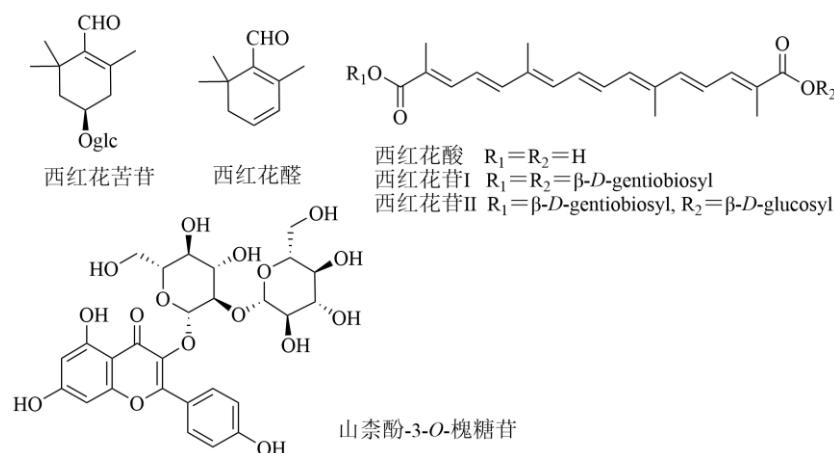


图 1 西红花中具有抗抑郁和保肝作用的主要活性成分的分子结构式

Fig. 1 Molecular structures of main active ingredients in *Croci Stigma* with anti-depression and hepatoprotective effects

2 抗抑郁和保肝作用物质基础及作用机制

2.1 西红花苷

2.1.1 抑郁症 西红花苷是西红花中含量最高的活性成分,也是研究者探究西红花抗抑郁物质基础及作用机制的研究热点。Mohammadi 等^[17]使用慢性不可预知轻度应激 (chronic unpredictable mild stress, CUMS) 诱导的大鼠抑郁模型研究西红花苷的抗抑郁作用机制,结果表明西红花苷 30 mg/kg 能够通过调节 MAPK 信号级联从而发挥抗抑郁活性,具体表现为增加血清中 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 水平和海马组织中 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 相关促凋亡蛋白 (Bcl-2 associated death promoter, Bad)、BDNF、p11、5-HT1B 受体的表达,降低突触外 NMDA 受体和叉头蛋白 O3a 的表达,并降低血清皮质酮的水平。Ghalandari-Shamami 等^[18]研究表明西红花苷 25、50 mg/kg 可以预防青春期应激诱导的成年雄性大鼠焦虑或抑郁样症状和促进前额叶皮层树突形态重塑。Lu 等^[19]使用 CUMS 抑郁模型和皮质酮诱导的大鼠嗜铬细胞瘤 PC12 细胞模型证明西红花苷 30 mg/kg 可以通过上调垂体腺苷酸环化酶激活多肽 (pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide, PACAP) 及其下游细胞外调节蛋白激酶和 CREB 信号通路,改善 CUMS 诱导的小鼠抑郁样行为。Tao 等^[20]利用 CUMS 建立小鼠抑郁模型,ip 西红花苷 10、20、30 mg/kg 于小鼠 14 d,评价其抗抑郁作用,结果表明西红花苷可以增强成年海马神经发生 (adult hippocampal neurogenesis, AHN) 和激活 Wnt/ β -连环蛋白 (β -catenin) 通路,促进前体细胞的增殖和分化,促进海马新生神经元的树突成熟和功能整合,恢复 CUMS 损伤的神经发生水平及促进 Wnt/ β -catenin 信号传导。Zhang 等^[21]证明西红花苷 30 mg/kg 可通过调节烟酰胺磷酸核糖转移酶 (nicotinamide phosphoribosyl transferase, NAMPT)/烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)/沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 通路改善慢性束缚应激 (chronic restraint stress, CRS) 诱导的小鼠抑郁样行为。Zhang 等^[22]使用脂多糖诱导的小鼠抑郁症模型,研究西红花苷 20、40 mg/kg 抗焦虑和抗抑郁的作用机制,研究结果表明西红花苷通过抑制核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 和 NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NOD like receptor family

pyrin domain containing 3, NLRP3) 信号通路,有效缓解小鼠的焦虑和抑郁样行为。Xiao 等^[23]和 Alsanic 等^[24]研究均表明西红花苷 I 可以通过改善神经炎症、增强抗氧化能力、重建下丘脑-垂体-肾上腺轴 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA) 和清除自由基,改善小鼠抑郁样症状。Abbaszade-Cheragheali 等^[25]研究发现西红花苷 10、20、30 mg/kg 可以通过降低脑氧化应激、炎症介质和皮质酮血清水平,减轻 CUMS 诱导的大鼠抑郁样行为。

另外,也有研究针对西红花苷在不同疾病并发抑郁症的治疗作用及其机制进行了研究。Xie 等^[26]研究表明,西红花苷 50 mg/kg 能够有效改善吸烟诱导的慢性阻塞性肺疾病小鼠的抑郁症状,其机制在于通过调节 PI3K/Akt 信号通路介导的炎症抑制过程,达到缓解抑郁症状的效果。Wu 等^[27]使用慢性温和应激 (chronic mild stress, CMS) 诱导的产前应激 (prenatal stress, PNS) 小鼠抑郁模型,证明西红花苷 40 mg/kg 可以恢复 PNS 小鼠生长激素促分泌素受体 (growth hormone secretagogue receptor, GHSR)/PI3K 信号通路,增加海马突触可塑性相关蛋白的表达,从而产生快速而持久的抗抑郁样作用。Tang 等^[28]研究结果表明西红花苷 30 mg/kg 可以通过激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路来保护中脑腹侧被盖区 (ventral tegmental area, VTA) 中的多巴胺投影神经元,改善内侧前额叶皮层 (medial prefrontal cortex, mPFC) 的神经突触可塑性,从而逆转 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶诱导的亚急性帕金森小鼠的抑郁样行为。

综上,西红花苷治疗抑郁症的作用机制主要涉及调节 PI3K/Akt 信号通路、调节 MAPK 信号级联、调节 VTA/mPFC 信号通路、调节 PACAP 信号通路、抑制 NF- κ B 和 NLRP3 信号通路、增强 AHN 和激活 Wnt/ β -catenin 通路、恢复 GHSR/PI3K 信号通路、激活 NAMPT/NAD⁺/SIRT1 信号通路、改善神经炎症、增强抗氧化能力、重建 HPA 轴和清除自由基等。

2.1.2 肝脏疾病 肝脏作为人体的主要代谢组织,其暴露在各种有毒化学物质、辐射、药物等环境中或在其他疾病的诱导下,均有可能引起肝损伤。西红花苷对氧化铜纳米颗粒^[29]、四氯化碳^[30]、二噁农^[31]、双酚 A^[32]等有毒化学成分诱导的肝损伤具有保护作用,其主要表现为降低血清中丙氨酸氨基转

移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 及碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 水平, 降低氧化应激标志物丙二醛水平, 降低血清炎症因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 及 NF- κ B 水平, 逆转肝细胞凋亡及修复损伤的肝组织结构。

西红花苷对 γ 射线诱导的肝损伤也具有保护作用, Tawfik 等^[33]研究结果表明西红花苷 200 mg/kg 可通过抗氧化、抗炎机制减轻 γ 射线所致的大鼠肝损伤并保护肝脏组织。

西红花苷也可改善由甲氨蝶呤^[34-35]、阿霉素^[36]、来氟米特^[37]、顺铂^[38-39]、棒曲霉素^[40]等诱导的肝损伤, 其主要作用机制涉及减少氧化应激标志物, 下调 Toll 样受体 4 (Toll-like receptors 4, TLR4) / PI3K/mTOR 通路、抗纤维化、抗凋亡、TLR4/髓样分化因子 88 (myeloid differentiation primary-response protein 88, MyD88) /NF- κ B p50 信号与转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) /BMP 下调、激活素膜结合抑制因子 (BMP down-regulation and activin membrane bound inhibitor, BAMBI) 信号、上调微核糖核酸-9 (microRNA-9, miR-9) 与 miRNA-29 受体和抑制 p38 MAPK、p53 和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cystein-aspartate protease-3, Caspase-3) 的激活。

西红花苷对非酒精性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH)^[41-42]、创伤失血性休克^[43]、肝脏缺血再灌注损伤^[44]、糖尿病^[45]等疾病引起的肝损伤具有保护作用。如 Mard 等^[42]使用西红花苷 100 mg/kg 对 NASH 小鼠进行 ip 给药 21 d, 发现治疗组小鼠血清脂质谱、肝酶活性与氧化应激标志物丙二醛均降低, 抗氧化酶谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 和超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 的活性增强, 脂肪酸合成酶 (fatty acid synthase, Fas)、Caspase-3、NF- κ B 及 TNF- α 基因表达下降, 同时, 治疗组和模型组肝组织病理学对比结果表明, 西红花苷可以改善脂肪变性、炎性浸润及气球样变。该结果表明西红花苷治疗 NASH 作用机制可能为抑制氧化应激和激活 Fas 死亡受体信号通路。另外, Luo 等^[41]研究表明西红花苷 20 mg/kg 可以通过激活腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine phosphate activated protein kinase, AMPK) 信号通路改善 db/db 小鼠肝脏脂肪变性。

Liu 等^[43]研究发现西红花苷 50 mg/kg 对左侧股骨折出血诱导的创伤失血性休克所致的大鼠肝损伤的保护作用是通过促进核转录因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor elytroid-derived factor 2-related factor, Nrf2) /血红素氧合酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 通路, 减轻机体的氧化应激损伤而实现的。Akbari 等^[44]研究结果表明西红花苷 200 mg/kg 可通过上调 Nrf2 蛋白表达, 下调 miR-122、miR-34a 和 p53 蛋白的表达, 降低肝酶水平 (AST、ALT、ALP), 提高抗氧化酶活性 [SOD、GSH-Px、过氧化氢酶 (catalase, CAT)] 改善大鼠由于肝脏缺血再灌注引起肝损伤。Karayakali 等^[45]研究表明西红花苷 200 mg/kg 可在松果体摘除的糖尿病大鼠肝组织损伤中发挥抗炎和抗氧化作用。

2.2 西红花酸

2.2.1 抑郁症

张彩凤等^[46]对西红花苷及其苷元的体内代谢过程及制剂学研究的最新进展进行全面梳理。总结指出, 当西红花苷以口服方式给药后, 该化合物会在肠道环境中发生水解反应, 转化为西红花酸。随后, 西红花酸进入血液循环系统, 并被广泛分布至身体各组织。推测西红花苷在体内发挥活性的关键分子很可能是其水解产物——西红花酸。研究表明, 西红花酸具有抗抑郁作用, Lin 等^[47-49]利用 CUMS 和 CRS 诱导的小鼠抑郁模型, 深入探讨了西红花酸 10~80 mg/kg 的抗抑郁作用机制。该研究揭示了西红花酸抗抑郁效果的多重机制, 包括调节 MAPK 信号级联、调节肠道菌群平衡、调控色氨酸代谢途径、抑制神经炎症的发生及防止神经元细胞凋亡。此外, Lin 等^[47-48]进一步评估了西红花酸 20、40 和 80 mg/kg 对 CRS 雄性小鼠的快速抗抑郁活性的起效时间、持续时间及其潜在机制。结果显示, 西红花酸 40 mg/kg 具有快速抗抑郁样作用, 给药后起效时间仅为 3 h, 并且其效果能够持续至少 2 d。进一步分析表明, 西红花酸之所以能够发挥快速抗抑郁作用, 主要是通过激活 PI3K/Akt 信号通路并调节与神经保护相关的蛋白质的表达, 从而有效减轻了 CRS 诱导的小鼠神经炎症和神经元损伤。

2.2.2 肝脏疾病

西红花酸被证实对非酒精性脂肪肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 具有显著的治疗作用, Xu 等^[50]应用网络药理学技术并结合动物实验探究了西红花酸对 NAFLD 的改善作用及其机制, 结果表明西红花酸 10、30、50 mg/kg

可通过抑制氧化应激,减轻炎症反应,上调 Nrf2 和 HO-1 的表达,从而改善高脂饮食诱导的 NAFLD 小鼠脂肪堆积、脂肪性肝炎和肾功能障碍。同时, Xu 等^[51]还发现西红花酸 1.1~10.0 $\mu\text{mol/L}$ 可通过调节人正常肝 L02 细胞和斑马鱼模型中的线粒体功能障碍来改善 NAFLD。西红花酸还可以保护药物和其他疾病所致的肝损伤。如 Liu 等^[52]研究发现西红花酸 25、50 mg/kg 可以通过激活 Nrf2 信号通路、抑制氧化应激和炎症反应,从而保护被三氧化二砷损伤的大鼠肝组织。Sreekanth 等^[53]研究表明西红花酸 50 mg/kg 可以治疗免疫正常的登革病毒感染小鼠的肝损伤,其机制与减轻氧化应激、促炎反应和肝脏中 NF- κ B 的核转位有关。

2.3 西红花醛

2.3.1 抑郁症 西红花醛是西红花独特芳香气味的主要来源,Chen 等^[54]对以西红花醛为主要活性成分之一的西红花精油的抗抑郁作用及其机制进行研究,结果表明 2%~6%西红花精油可以改善 CUMS 诱导引起的小鼠抑郁样行为、海马组织损伤及血清 5-HT、多巴胺、BDNF 等神经递质水平,MAPK/CREB1/BDNF 信号通路可能是其发挥抗抑郁作用的重要通路之一。目前,对于西红花醛抗抑郁作用机制的研究仍然缺乏,需要进一步的探索。

2.3.2 肝脏疾病 西红花醛对 NAFLD 和肾下腹主动脉阻断所致的肝损伤均有治疗作用。Sabir 等^[55]通过 ig 西红花醛 250、500 mg/kg 于高脂饮食诱导的 NAFLD 小鼠,结果显示该治疗显著减少了小鼠肝脏的脂质积累、肝指数、肝酶活性、胶原含量以及多种肝氧化应激标志物(如晚期氧化蛋白产物、丙二醛和 NO^{2-})的浓度。同时,西红花醛治疗还促进了 CAT 和 SOD 水平的升高,恢复了谷胱甘肽系统的关键组分,包括谷胱甘肽、GSH-Px 和谷胱甘肽硫转移酶的正常水平。此外,小鼠血清中的 TNF- α 水平和胰岛素抵抗水平也得以降低。在组织病理学观察中,西红花醛治疗组的小鼠肝细胞表现出了明显的改善,具体表现为脂肪变性、气球样变和炎症现象的显著减轻,进一步证实了西红花醛在逆转 NAFLD 活动度评分方面的有效性。此外,胰岛素抵抗的改善进一步强化了西红花醛作为抗 NAFLD 潜在治疗药物的地位。Ozkececi 等^[56]使用肾下腹主动脉阻断(infrarenal aortic clamping, IRAC)诱导的大鼠肝损伤模型对比评估西红花醛 100 mg/kg 和西红花苷 100 mg/kg 的护肝作用,生化结果表明西红花

醛可显著降低 ALT 和 AST 水平,而西红花苷仅可显著降低 AST 水平;组织病理学结果表明西红花苷和西红花醛都能减少肝窦扩张、炎症细胞迁移和 kupffer 细胞,但西红花醛组织病理学评分高于西红花苷;免疫组织化学分析结果表明西红花苷和西红花醛均能降低 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)和 Caspase-3 的表达,但西红花醛降低 Caspase-3 表达的程度高于西红花苷,西红花苷降低 Bax 表达的程度高于西红花醛。

2.4 PCS-1

2.4.1 抑郁症 PCS-1 是西红花中的黄酮类主要成分之一,Wang 等^[57]研究结果表明 PCS-1 12.5、25.0、50.0 $\mu\text{mol/L}$ 可以改善皮质酮诱导的 PC12 细胞损伤、氧化应激和炎症反应;单独使用 PCS-1 能够促进小鼠脑神经瘤 Neuro-2a 细胞和原代神经元中突触的增加;PCS-1 10、20 mg/kg 可显著改善皮质酮和 CUMS 小鼠模型的抑郁样行为,促进海马 BDNF 的生成,减轻海马萎缩并诱导自噬减轻 NLRP3 神经炎症,其抗抑郁作用机制可能为激活 AMPK 信号通路。

2.4.2 肝脏疾病 Ye 等^[58]评估了 PCS-1 在缓解叔丁基过氧化氢诱导的大鼠正常肝细胞 BRL-3A 氧化应激方面的效果。研究结果显示,当 PCS-1 的浓度为 25、50、100 $\mu\text{g/mL}$ 时,其能够显著提升抗氧化酶(包括 SOD、CAT 和谷胱甘肽)的活性,减少 Caspase-3 和 Caspase-9 的表达。同时,PCS-1 还增强了 Bcl-2、Kelch 样 ECH 关联蛋白 1、Nrf2 和 HO-1 的表达水平,并抑制了诱导型一氧化氮合成酶、IL-6 和 NF- κ B-9 的表达。这些变化共同作用,有效减轻了叔丁基过氧化氢引起的氧化性肝损伤。推测 PCS-1 的这一系列作用可能归因于其具备的抗氧化、抗凋亡及抗炎能力。

3 结语

从中医的角度来看,抑郁症与肝脏疾病之间的紧密联系主要体现在“肝主疏泄”和“情志内伤”的理论上。肝脏具有疏泄气血、调节情绪的功能,当肝气顺畅时,人的情绪就会稳定,反之则容易出现情绪波动和抑郁症状。因此,中医常常将抑郁症归因于“肝郁气滞”或“肝郁化火”等证型。同时,长期承载如压抑、焦虑、愤怒等负面情绪会对肝脏造成损伤,引发肝气郁结、肝血不足等问题。所以,抑郁症与肝脏疾病之间存在复杂的双向关联,然而,这 2 种疾病共病的具体机制至今尚未完全明确。

本研究系统综述了近年来国内外研究者对西红花主要活性成分在治疗抑郁症和肝脏疾病方面的研究成果,深入探讨了其潜在的作用机制。研究表明,西红花酸、西红花苷、西红花醛及 PCS-1 等主要活性成分,在抗抑郁和保肝方面具有重要作用。这些成分通过调节 PI3K/Akt 信号通路、MAPK 信号级联和肠道菌群、抑制 NF- κ B 和 NLRP3 信号通路、激活 mTOR、增强抗氧化能力、重建 HPA 轴和清除自由基、增强 AHN 和激活 Wnt/ β -catenin 通路、恢复 GHSR/PI3K 信号通路、激活 NAMPT/NAD⁺/SIRT1 信号通路、激活 AMPK 信号通路等方式,展现出显著的抗抑郁效果。同时,通过调节 NF- κ B 信

号通路、AMPK 信号通路、MAPK 信号通路、TGF- β /BAMBI 信号通路、Nrf2/HO-1 信号通路、TLR4/PI3K/mTOR 信号通路、TLR4/MyD88/NF- κ B p50 信号通路和 Akt/HIF-1 α /VEGF 信号通路等,对肝损伤、脂肪肝和肝脏缺血再灌注损伤等肝脏疾病也表现出良好的治疗效果。值得注意的是,西红花及其活性成分通过调节 NF- κ B 信号通路、AMPK 信号通路和 MAPK 信号通路产生的抗炎、抗氧化和抗凋亡作用,可能是其抗抑郁和保肝活性的交互作用机制,见图 2。这一发现为揭示抑郁症与肝脏疾病共病的机制提供了新的视角,也为临床治疗和药物研发提供了新的思路。

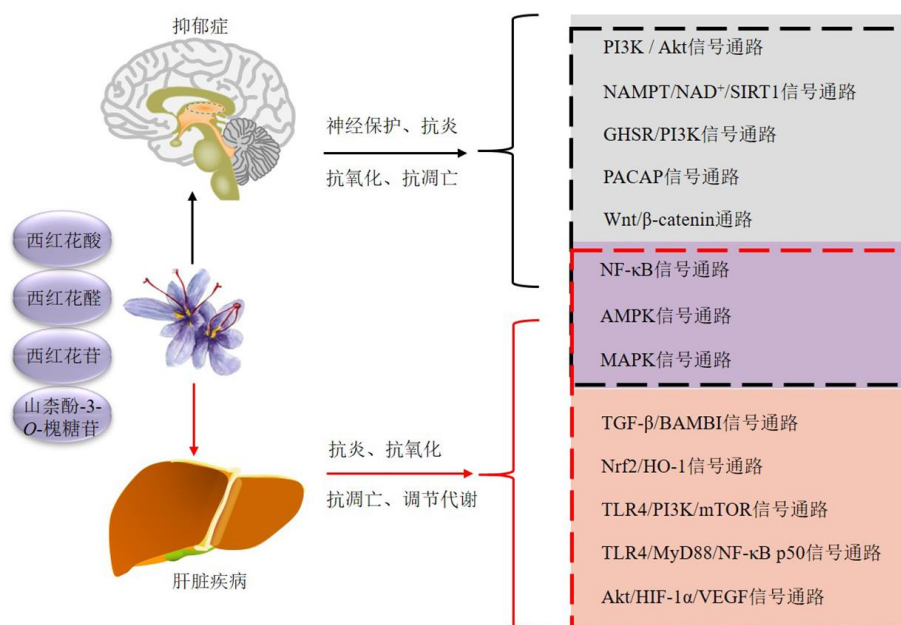


图 2 西红花及其活性成分抗抑郁和保肝作用机制

Fig. 2 Anti-depression and hepatoprotective mechanism of *Croci Stigma* and its active ingredients

本文从深入探索西红花的有效成分出发,全面论述了不同活性成分在治疗抑郁症和肝脏疾病中的作用及其潜在的生物学机制。这些研究不仅为西红花及其活性成分治疗抑郁症和肝脏疾病提供了科学、坚实的理论基础,同时也为临床用药提供了有力的数据支撑和理论指导。然而,尽管大量研究揭示了西红花及其活性成分在治疗抑郁症和肝脏疾病中的作用机制,但对于这 2 种疾病共病的治疗机制,目前的研究仍然较为有限。提示未来在这一领域还有更多的工作需要做,特别是在药物研发和临床治疗的基础研究方面,需要更深入地理解和探索其作用机制。

总之,期待未来能有更多的研究关注西红花及

其活性成分在治疗抑郁症和肝脏疾病共病中的应用,进一步揭示其生物学机制,为临床用药提供更全面的理论指导和实践依据。不仅有助于提升对这 2 种疾病的认识和治疗水平,也将为药物研发和临床应用开辟新的路径和可能。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] McCarron R M, Shapiro B, Rawles J, *et al.* Depression [J]. *Ann Intern Med*, 2021, 174(5): ITC65-ITC80.
- [2] 吴梦迪, 刘黎明, 苏攀, 等. 从神经炎症角度论丹栀逍遥散抗抑郁作用机制的研究进展 [J]. *中草药*, 2024, 55(7): 2442-2451.
- [3] Zeng J K, Lai X H, Wang S G, *et al.* Association of

- depressive symptoms with chronic liver disease among middle-aged and older adults in China [J]. *Front Psychiatry*, 2023, 14: 1273754.
- [4] Le Strat Y, Le Foll B, Dubertret C. Major depression and suicide attempts in patients with liver disease in the United States [J]. *Liver Int*, 2015, 35(7): 1910-1916.
- [5] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 134-135.
- [6] Wang Y, Han T, Zhu Y, *et al.* Antidepressant properties of bioactive fractions from the extract of *Crocus sativus* L [J]. *J Nat Med*, 2010, 64(1): 24-30.
- [7] Asrari N, Yazdian-Robati R, Abnous K, *et al.* Antidepressant effects of aqueous extract of saffron and its effects on CREB, P-CREB, BDNF, and VGF proteins in rat cerebellum [J]. *J Pharmacopuncture*, 2018, 21(1): 35-40.
- [8] Jiang H J, Huang X L, Wang J X, *et al.* Hepatoprotective effect of medicine food homology flower saffron against CCl₄-induced liver fibrosis in mice via the Akt/HIF-1 α /VEGF signaling pathway [J]. *Molecules*, 2023, 28(21): 7238.
- [9] 钟晴柔, 尤雅, 朱琳, 等. 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 [J]. *中草药*, 2021, 52(14): 4386-4397.
- [10] Matraszek-Gawron R, Chwil M, Terlecki K, *et al.* Current knowledge of the antidepressant activity of chemical compounds from *Crocus sativus* L [J]. *Pharmaceuticals*, 2022, 16(1): 58.
- [11] Siddiqui S A, Ali Redha A, Snoeck E R, *et al.* Anti-depressant properties of crocin molecules in saffron [J]. *Molecules*, 2022, 27(7): 2076.
- [12] 刘成裕, 刘代华, 李俊明, 等. 西红花苷防治中枢神经系统疾病的研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2023, 38(10): 2631-2638.
- [13] 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.
- [14] Mykhailenko O, Kovalyov V, Goryacha O, *et al.* Biologically active compounds and pharmacological activities of species of the genus *Crocus*: A review [J]. *Phytochemistry*, 2019, 162: 56-89.
- [15] 任星, 高蕊, 杨静, 等. 基于网络药理学探讨藏红花治疗抑郁症的作用机制 [J]. *中国药理学通报*, 2021, 37(9): 1318-1324.
- [16] 潘安, 张淼, 史海熠, 等. 基于网络药理学的藏药西红花“治一切肝病”的药理作用分析 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2020, 22(7): 2311-2317.
- [17] Mohammadi S, Naseri M, Faridi N, *et al.* Saffron carotenoids reversed the UCMS-induced depression and anxiety in rats: Behavioral and biochemical parameters, and hippocampal BDNF/ERK/CREB and NR2B signaling markers [J]. *Phytomedicine*, 2023, 119: 154989.
- [18] Ghalandari-Shamami M, Nourizade S, Yousefi B, *et al.* Beneficial effects of physical activity and crocin against adolescent stress induced anxiety or depressive-like symptoms and dendritic morphology remodeling in prefrontal cortex in adult male rats [J]. *Neurochem Res*, 2019, 44(4): 917-929.
- [19] Lu L Y, Wu D, Wang K, *et al.* Beneficial effects of crocin against depression via pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 3903125.
- [20] Tao W W, Ruan J, Wu R Y, *et al.* A natural carotenoid crocin exerts antidepressant action by promoting adult hippocampal neurogenesis through Wnt/ β -catenin signaling [J]. *J Adv Res*, 2023, 43: 219-231.
- [21] Zhang F, Zhu X Y, 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.
- [22] 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.
- [23] Xiao Q F, Xiong Z, Yu C N, *et al.* Antidepressant activity of crocin-I is associated with amelioration of neuroinflammation and attenuates oxidative damage induced by corticosterone in mice [J]. *Physiol Behav*, 2019, 212: 112699.
- [24] Alsanie W F, Alamri A S, Abdulaziz O, *et al.* Antidepressant effect of crocin in mice with chronic mild stress [J]. *Molecules*, 2022, 27(17): 5462.
- [25] 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.
- [26] Xie Y P, He Q X, 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.
- [27] Wu R Y, Xiao D, Shan X, *et al.* Rapid and prolonged antidepressant-like effect of crocin is associated with GHSR-mediated hippocampal plasticity-related proteins in mice exposed to prenatal stress [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2020, 11(8): 1159-1170.
- [28] Tang J J, Lu L Y, Wang Q S, *et al.* Crocin reverses

- depression-like behavior in parkinson disease mice via VTA-mPFC pathway [J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(7): 3158-3170.
- [29] Yousef D M, Hassan H A, Nafea O E, *et al.* Crocin averts functional and structural rat hepatic disturbances induced by copper oxide nanoparticles [J]. *Toxicol Res*, 2022, 11(6): 911-919.
- [30] Jia Z M, Zheng Y H, Fu S H, *et al.* Tibetan medicine Shi-Wei-Gan-Ning-San alleviates carbon tetrachloride-induced chronic liver injury by inhibiting TGF- β 1 in Wistar rats [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 2011876.
- [31] 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.
- [32] Vahdati Hassani F, 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.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] AbdelKader G, Abdelaziz E Z, Hassan R, *et al.* Protective effects of crocin against methotrexate-induced hepatotoxicity in adult male albino rats: Histological, immunohistochemical, and biochemical study [J]. *Cureus*, 2023, 15(1): e34468.
- [36] Demir M, Altinoz E, Koca O, *et al.* Antioxidant and anti-inflammatory potential of crocin on the doxorubicin mediated hepatotoxicity in Wistar rats [J]. *Tissue Cell*, 2023, 84: 102182.
- [37] Sokar S S, Alkabbani M A, Akool E S, *et al.* Hepatoprotective effects of carvedilol and crocin against leflunomide-induced liver injury [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 113(Pt A): 109297.
- [38] Khedr L H, Rahmo R M, Farag D B, *et al.* Crocin attenuates cisplatin-induced hepatotoxicity via TLR4/NF- κ B p50 signaling and BAMBI modulation of TGF- β activity: Involvement of miRNA-9 and miRNA-29 [J]. *Food Chem Toxicol*, 2020, 140: 111307.
- [39] 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.
- [40] Boussabbeh M, Ben Salem I, Belguesmi F, *et al.* Tissue oxidative stress induced by patulin and protective effect of crocin [J]. *Neurotoxicology*, 2016, 53: 343-349.
- [41] 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.
- [42] Mard S A, Savari F, Rezaie A, *et al.* Therapeutic effect of crocin on the NASH model by targeting the Fas receptor signaling pathway [J]. *Turk J Gastroenterol*, 2022, 33(6): 505-514.
- [43] Liu Y, Yao C Y, Wang Y, *et al.* Protective effect of crocin on liver function and survival in rats with traumatic hemorrhagic shock [J]. *J Surg Res*, 2021, 261: 301-309.
- [44] Akbari G, Mard S A, Dianat M, *et al.* The hepatoprotective and microRNAs downregulatory effects of crocin following hepatic ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 1702967.
- [45] Karayakali M, Altinoz E, Elbe H, *et al.* Crocin treatment exerts anti-inflammatory and anti-oxidative effects in liver tissue damage of pinealectomized diabetic rats [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2023, 30(16): 47670-47684.
- [46] 张彩凤, 刘银花, 王雅溶, 等. 西红花苷和西红花酸的药动学及制剂学研究进展 [J]. *中草药*, 2019, 50(1): 234-242.
- [47] Lin S S, Li Q Q, Xu Z J, *et al.* Detection of the role of intestinal flora and tryptophan metabolism involved in antidepressant-like actions of crocetin based on a multi-omics approach [J]. *Psychopharmacology*, 2022, 239(11): 3657-3677.
- [48] Lin S S, Chen Z W, Wu Z, *et al.* Involvement of PI3K/Akt pathway in the rapid antidepressant effects of crocetin in mice with depression-like phenotypes [J]. *Neurochem Res*, 2024, 49(2): 477-491.
- [49] Lin S S, Li Q Q, Jiang S S, *et al.* Crocetin ameliorates chronic restraint stress-induced depression-like behaviors in mice by regulating MEK/ERK pathways and gut microbiota [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 268: 113608.
- [50] Xu Z J, Lin S S, Gong J J, *et al.* Exploring the protective effects and mechanism of crocetin from saffron against NAFLD by network pharmacology and experimental validation [J]. *Front Med*, 2021, 8: 681391.
- [51] Xu Z J, Lin S S, Tong Z R, *et al.* Crocetin ameliorates non-alcoholic fatty liver disease by modulating mitochondrial dysfunction in L02 cells and zebrafish model [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 285: 114873.
- [52] Liu Y S, Liang Y R, Zheng B, *et al.* Protective effects of crocetin on arsenic trioxide-induced hepatic injury:

- Involvement of suppression in oxidative stress and inflammation through activation of Nrf2 signaling pathway in rats [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 1921-1931.
- [53] Sreekanth G P, Chuncharunee A, Yenchitsomanus P T, *et al*. Crocetin improves dengue virus-induced liver injury [J]. *Viruses*, 2020, 12(8): 825.
- [54] Chen Z W, Gu J P, Lin S 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.
- [55] Sabir U, Irfan H M, Alamgeer, *et al*. Reduction of hepatic steatosis, oxidative stress, inflammation, ballooning and insulin resistance after therapy with safranal in NAFLD animal model: A new approach [J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 1293-1316.
- [56] Ozkececi Z T, Gonul Y, Yuksel Y, *et al*. Investigation of the effect of safranal and crocin pre-treatment on hepatic injury induced by infrarenal aortic occlusion [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 83: 160-166.
- [57] Wang R, Hu X L, Liu S M, *et al*. Kaempferol-3-O-sophoroside (PCS-1) contributes to modulation of depressive-like behaviour in C57BL/6J mice by activating AMPK [J]. *Br J Pharmacol*, 2024, 181(8): 1182-1202.
- [58] Ye H, Luo J, Hu D M, *et al*. Total flavonoids of *Crocus sativus* petals release tert-butyl hydroperoxide-induced oxidative stress in BRL-3A cells [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 5453047.

[责任编辑 赵慧亮]