

西红花及其活性成分治疗肺系疾病的研究进展

钱艺蕾¹, 李 冲¹, 王 钰¹, 林 尚¹, 孟 倩¹, 李 根¹, 李景祥^{3*}, 张义敏^{1,2*}

1. 山东中医药大学, 山东 济南 250000

2. 中医药经典理论教育部重点实验室, 山东 济南 250000

3. 山东中医药大学第二附属医院, 山东 济南 250000

摘 要: 在空气污染、职业暴露、吸烟与被动吸烟等复杂因素的共同作用下, 肺系疾病的发病率逐年上升, 如肺癌、肺纤维化和支气管哮喘等已成为全球公共卫生的重大挑战。由于这些疾病在老年群体多发及逐渐演变成慢性病的趋势, 迫切需要有效且不良反应小的治疗方法, 常见的化学药如头孢类抗菌药物等多产生耐药性, 治疗效果并不理想。中药因其多靶点、多通路和安全性较高等特点得到高度重视。西红花具有凉血解毒、活血化瘀和解郁安神的功效, 现代研究表明西红花在抗肿瘤、抗病毒、抗炎和抗氧化应激等方面具有药理活性, 对肺系疾病的防治具有多种作用机制, 就西红花及其活性成分的药理作用和其活性成分在防治肺系疾病的作用机制进行总结, 为后续研究和临床应用提供思路。

关键词: 西红花; 肺系疾病; 萜类; 酚酸类; 黄酮类; 藏红花醛; 藏红花苷; 藏花酸

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)09-3354-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.09.031

Research progress on *Croci Stigma* and its bioactive constituents for treatment of pulmonary diseases

QIAN Yilei¹, LI Chong¹, WANG Yu¹, LIN Shang¹, MENG Qian¹, LI Gen¹, LI Jingxiang³, ZHANG Yimin^{1,2}

1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250000, China

2. Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Classical Theory, Ministry of Education, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250000, China

3. The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250000, China

Abstract: Under the combined effects of complex factors such as air pollution, occupational exposure, smoking, and passive smoking, the incidence of pulmonary diseases has been increasing annually. Conditions such as lung cancer, pulmonary fibrosis, and bronchial asthma have become major global public health challenges. Given the higher prevalence of these diseases among the elderly and their tendency to progress into chronic conditions, there is an urgent need for effective treatments with minimal adverse effects. Conventional chemical drugs, such as cephalosporin antibiotics, often lead to drug resistance and demonstrate limited therapeutic efficacy. Traditional Chinese medicine (TCM) has garnered increasing attention due to its multi-target, multi-pathway mechanisms and relatively high safety profile. Xihonghua (*Croci Stigma*) is known in TCM for its properties of cooling blood, detoxifying, promoting blood circulation, resolving stasis, and alleviating depression to calm the mind. Modern research has demonstrated that *Croci Stigma* exhibits various pharmacological activities, including antitumor, antiviral, anti-inflammatory, and antioxidative stress effects, with multiple mechanisms of action in prevention and treatment of pulmonary diseases. This review summarizes pharmacological effects of *Croci Stigma* and its bioactive constituents, as well as their mechanisms in managing pulmonary diseases, aiming to provide insights for future research and clinical applications.

Key words: *Croci Stigma*; respiratory disorders; terpenoids; phenolic acids; flavonoids; safranal; crocin; crocetin

收稿日期: 2025-01-17

基金项目: 山东省 2022 年研究生优质教育教学资源项目 (SDYAL2022047); 2024 年度山东省中医药科技资助项目 (M20241739); 山东中医药大学青年科研创新团队 (2020-54-19) 中医药经典理论教育部重点实验室 2023 年开放课题; 山东省高等学校“青创人才引进计划”-中医经典肾脏象理论及主骨生髓生物学机制研究创新团队

作者简介: 钱艺蕾, 硕士研究生, 研究方向为中医药防治呼吸疾病及疫病。E-mail: qianyilei2024@163.com

***通信作者:** 张义敏, 副教授, 硕士生导师, 从事中医药防治呼吸系统疾病及疫病研究。E-mail: yjszym@163.com

李景祥, 男, 主治医师, 从事中医药治疗心脑血管系统疾病研究。E-mail: 782051447@qq.com

肺系疾病,特别是病毒性肺炎、肺损伤、哮喘、肺纤维化(pulmonary fibrosis, PF)、肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)和肺癌等,不仅严重影响患者的生活质量,而且给全球经济发展和社会健康系统带来了沉重负担,构成了公共卫生领域的重大挑战。鉴于中药不良反应较小、安全性较高和多靶点的优势,近年来其在肺系疾病治疗中的应用受到了广泛关注,并被视为开发新型治疗药物的重要方向。

西红花 *Croci Stigma* 是鸢尾科(Iridaceae)西红花属的多年生草本植物,原产于中东地区的伊朗,汉晋时期从印度、尼泊尔经西藏传入我国,随后普及开来,因此也被称为西红花或番红花^[1]。《本草纲目拾遗》载之,称其形如菊,干之入沸汤中,水色如血,可绞汁 4 次者真。《中国药典》2020 年版记载其味甘、性平,归心、肝经,用于治疗经闭症瘕、产后瘀阻、温毒发斑、惊悸发狂、忧郁痞闷等疾病^[2]。

现代药理研究表明西红花化学成分包括萜类、黄酮类、酚酸类、生物碱类和多糖类等^[3],西红花及其活性成分已被证明可以改善肺部损伤及 PF 情况^[4],西红花提取物可有效抑制肺癌,具有抗炎、抗氧化、神经保护和抗肿瘤等药理作用^[5]。西红花及其活性成分防治单一肺系疾病如慢性阻塞性肺疾病和肺癌的报道较多,但缺乏对防治肺系疾病的系统总结,基于此,本文对西红花及其主要活性成分的药理作用进行分析,并对抗肺系疾病作用机制进行归纳总结,探讨西红花作为治疗肺系疾病药物的不足及改善策略,为开发新的抗肺系疾病药物提供参考。

1 西红花治疗肺系疾病的主要活性成分

1.1 萜类

西红花中的主要活性物质是萜类成分,萜类成分主要包括单萜类化合物、二萜类化合物、三萜类化合物和四萜类化合物^[2]。其中单萜类化合物在花瓣、柱头和花粉中均有分布,包括苦藏花素、藏红花醛。二萜类化合物主要分布在西红花的柱头中,主要由藏红花酸与葡萄糖、龙胆二糖等形成对应酯构成。三萜皂苷类化合物在西红花球茎中分离出。四萜类化合物主要存在于花柱中,包括一些脂溶性色素类胡萝卜素和多糖苷类中的水溶性色素藏红花苷^[6]。

大量实验结果证实西红花萜类化合物有多种抗肺系疾病的药理活性。陈天翱等^[7]以左氧氟沙星

为阳性对照,采用抑菌圈法研究苦藏花素 0.5 g/L 对枯草芽孢杆菌、金黄色葡萄球菌和大肠杆菌的抑菌活性,结果表明其对上述各微生物的抑菌活性依次增强。Bukhari 等^[8]研究发现藏红花醛不仅具有防止支气管上皮细胞凋亡的作用,而且通过降低诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)水平,显著缓解了支气管上皮细胞的氧化应激。在小鼠哮喘模型研究中,藏红花醛的抗炎作用的特点是增加气道高反应性、气道细胞浸润和上皮细胞损伤。对这些过敏性炎症小鼠进行西红花预处理可显著降低气道高反应性和气道细胞向肺部的浸润。刘冬冬等^[9]发现藏红花苷可能通过抑制炎症通路核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)降低巨噬细胞中的炎症因子水平,证明其具有较好的抗炎功效。藏红花酸通过核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2)/血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)信号通路抑制活性氧的产生,进而起到抗氧化的作用,最终缓解氧化应激和炎症反应^[10]。

1.2 酚酸类

酚酸类化合物多以酯类、糖及有机酸等形式存在于植物体内,西红花中的酚酸类化合物主要存在于花瓣、花粉及柱头中^[11]。研究显示,西红花中的酚酸类化合物主要以没食子酸、咖啡酸、绿原酸等^[12]为主。

Mehrzadi 等^[13]研究表明,在博来霉素诱导的 PF 大鼠模型中,没食子酸与槲皮素联用的治疗效果优于单独使用 2 种化合物。张春梅等^[14]发现没食子酸可改善急性呼吸衰竭大鼠症状并减轻其肺损伤,其潜在机制可能与没食子酸抑制炎症因子释放和调控肺组织磷酸化细胞外信号调节激酶(phosphorylated extracellular regulated protein kinase, p-ERK)、Smad3、Smad7 蛋白地表达有关。Larki-Harchegani 等^[15]发现绿原酸通过增强抗氧化酶、减少炎症和预防纤维化损伤,从而减轻百草枯诱导的大鼠肺部氧化损伤和纤维化。

1.3 黄酮类

黄酮类主要以与糖结合形成苷的形式存在于植物体中,也有少数是游离态的苷元形式^[11]。西红花中的黄酮类成分主要在花瓣部位,包括山柰酚、异鼠李素、槲皮素及其糖苷等^[16-17]。山柰酚是西红花发挥抗炎作用的主要活性成分^[18]。西红花花瓣提取物其所含黄酮类成分和类胡萝卜素成分,如山柰

酚糖苷和西红花苷等具有良好的抗氧化能力^[19]。

综上,西红花中治疗肺系疾病的活性成分主要包括萜类、黄酮类和酚酸类。其中萜类主要包括藏红花醛、藏红花苷、藏红花素和藏红花酸;黄酮类主要由山柰酚、异鼠李素和槲皮素等组成;酚酸类主要由没食子酸、咖啡酸、绿原酸等组成。以上成分可通过动物实验和细胞实验研究证明其防治肺系疾病的作用,但尚缺少临床观察和有效临床数据支撑。

2 西红花及其活性成分治疗肺系疾病作用机制

2.1 病毒性肺炎(virus pneumonia, VP)

VP 是病毒经呼吸道浸入肺上皮细胞引起的肺部炎症,临床表现主要为气喘、干咳、发热和头痛^[20]。VP 的病因由 2 部分组成,其中外因以时行疫疠之邪火感受六淫为主,内因则是由于卫外不固和肺脏娇嫩。因肺为主要病位,其中肺气郁闭为主要病机,病理因素则包括毒、痰及热等^[21]。西红花具有活血化瘀、凉血解毒的功效,现代研究表明西红花能发挥较好的抗病毒作用。

Zeinali 等^[22]研究揭示了西红花抗炎与免疫调节作用的机制。西红花的抗炎效果主要体现在其活性成分藏红花苷和藏红花酸的抗氧化能力及清除自由基的作用。西红花的免疫调节作用可能直接作用于靶向 TLR,进而激活炎症信号通路,增强机体的先天免疫反应。吕明锐等^[23]研究表明,西红花及其活性成分红花黄素通过抑制白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等促炎因子的表达,调节抗炎因子的水平,展现出抗炎活性,并在不同病理状态下减轻炎症反应,提升机体抵抗力。刘冬涵等^[24]研究发现,西红花对多种病毒具有较强的抑制作用,能够抑制甚至灭活亚型流感病毒等。其作用机制包括:(1)通过抑制病毒对宿主细胞的吸附及渗透过程,有效阻碍病毒进入靶细胞,从而降低病毒在体外的传染性;(2)抑制病毒蛋白酶活性,并干扰病毒复制。

董丽君等^[25]发现藏红花素能够有效减轻幼年肺炎小鼠的肺组织损伤、显著降低肺湿/干比、髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)活性、病理损伤评分及总细胞、中性粒细胞、白细胞计数和 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等炎症因子的水平。表明藏红花素对幼年肺炎小鼠具有显著治疗作用,其机制可能涉及抑制丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated

protein kinases, MAPK)/NF- κ B 信号通路的活化。表明西红花可通过调节免疫反应、减轻炎症反应和抑制病毒复制等途径在治疗病毒性肺炎的过程中发挥作用。

综上,藏红花苷、藏红花素、藏红花酸对防治 VP 具有良好的疗效。西红花及其活性成分防治 VP 的机制主要围绕以下几个方面:干扰进入细胞的病毒复制、抑制促炎因子的表达、调节先天免疫系统的功能、增强机体的抵抗力,从而在病毒性肺炎的防治中发挥关键作用。

2.2 PF

PF 是一种慢性间质性肺病,以成纤维细胞异常活化、细胞外基质过度集聚、炎症损伤和肺重塑异常为主要特征^[26]。PF 的核心病机为肺虚失养、耗伤阴血、气阴两虚和日久肺络燥结,益气活血通络法作为 PF 的主要治法^[27]。

Zaghloul 等^[28]研究发现,藏红花素对 PF 有显著的治疗作用。ig 藏红花素 20 mg/kg 于小鼠 28 d 后,其肺/身体质量指数及肺内胶原蛋白沉积显著降低。此外,藏红花素还能够降低肺内乳酸脱氢酶活性,增强超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性,增加还原型谷胱甘肽(glutathione reduced, GSH)浓度和血清总抗氧化能力值,从而减轻 PF 程度。董雅莲等^[29]研究发现藏红花素对小鼠 PF 具有潜在的保护作用。在博来霉素单次气管灌注构建的小鼠 PF 模型中,藏红花素 20 mg/kg 能够显著抑制 NF- κ B 信号通路的激活,进而有效降低博来霉素诱导的肺损伤和纤维化水平。

矽肺作为一种典型的职业病,表现为炎症细胞浸润和严重的进行性 PF。Geng 等^[30]研究发现,在硅酸小鼠模型和小鼠肺泡巨噬细胞中,二氧化硅(SiO₂)通过转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)/Smad2/3 信号通路激活巨噬细胞极性和巨噬细胞-肌成纤维细胞转化(macrophage-myofibroblast transition, MMT)。值得注意的是,槲皮素在体内和体外实验中均显示出显著抑制 MMT 过程及 TGF- β /Smad2/3 通路激活的作用。这些发现证实,槲皮素通过抑制巨噬细胞转化和阻断 TGF- β /Smad2/3 信号传导双重作用机制,有效减轻矽肺小鼠的 PF 程度。

Zhang 等^[31]通过博来霉素构建特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)小鼠模型,研究发现山柰酚可显著改善博来霉素诱导的 PF 小鼠

体质量变化,减轻炎症浸润和胶原蛋白沉积,同时上调了肺组织中 E-钙黏蛋白(E-cadherin)的表达。研究表明,山柰酚能通过调控过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)/软骨细胞骨架蛋白信号通路,来减少 IPF 小鼠肺部的炎症浸润和胶原蛋白沉积,从而减轻小鼠 IPF。综上,PF 模型一般是博来霉素诱导造模。藏红花素、槲皮素和山柰酚可降低胶原蛋白沉积、减弱肺部炎症反应,抑制 NF- κ B 通路,抑制巨噬细胞转化和 TGF- β /Smad2/3 通路等改善 PF。

2.3 肺损伤

2.3.1 放射性肺损伤(radiation-induced lung injury, RLI) RLI 是放射治疗中的一种常见并发症,尤其在胸部肿瘤患者中发生率较高,其主要病理过程包括急性炎症和慢性纤维化^[32]。RLI 病机属本虚标实,以阴伤气虚为本,毒热蕴肺为标,应将养阴清肺、解毒化瘀作为基本治则^[33]。Teng 等^[34]研究表明藏红花酸能够有效减轻辐射引起的肺泡壁增厚和肺泡破坏。藏红花酸的预防作用对小鼠的正常肺泡数量和肺结构具有显著保护作用。体外研究进一步发现,藏红花酸通过下调 TNF 受体超家族成员 10b(Tnfrsf10b)基因的表达,抑制坏死性凋亡,从而实现有效的放射防护,预防 RLI。

2.3.2 急性肺损伤(acute lung injury, ALI) ALI 和急性呼吸窘迫综合征是有害的临床病证,其特征是广泛炎症、弥漫性肺泡损伤和肺水肿,通常最终导致呼吸功能不全和死亡^[35]。ALI 病机关键在于热、毒、痰、瘀 4 个方面,有研究者曾论述 ALI 的中医病因病机是“热毒”“气闭”“湿热”“痰热”“瘀血”“水饮”等^[36]。百草枯作为一种在发展中国家广泛使用的非选择性除草剂,其毒性作用主要通过摄入、吸入和皮肤接触 3 种途径产生,可导致多器官(尤其是肾脏和肺部)不同程度的损伤^[37]。

Memarzia 等^[38]比较了西红花提取物和吡格列酮在预防百草枯引起的大鼠肺部炎症、氧化应激、病理改变和气道反应性方面的效果。结果表明,西红花提取物和吡格列酮在预防百草枯诱导的肺损伤方面均表现出较好的疗效,而西红花的作用可能通过 PPAR γ 信号通路实现,表明西红花及其提取物在 ALI 的治疗中具有潜力。Rabha 等^[39]发现山柰酚能够显著改善脓毒症诱导的 ALI,降低血浆和肺组织中细胞因子 IL-6、IL-1 β 及 TNF- α 的水平,并提高抗氧化酶活性。杨昊若等^[40]研究表明槲皮素能够

增强脂多糖诱导的 ALI 大鼠的肺泡巨噬细胞吞噬功能,减轻肺组织病理损伤,其机制可能涉及通过激活 PPAR γ /肝 X 受体 α (liver X receptor α , LXR α)信号通路来调节炎症反应。

2.3.3 肺缺血再灌注损伤(lung ischemia reperfusion injury, LIRI) 在肺移植过程中,器官会不可避免地经历缺血阶段以及随后再灌注过程,这一过程往往诱发移植后的一种急性、无菌炎症反应,即缺血再灌注损伤^[41]。

石俊杰等^[42]通过构建大鼠 LIRI 模型发现,藏红花素能够显著改善 LIRI 病理变化。与对照组相比,藏红花素组动脉血氧分压和氧合指数明显升高;肺组织结构损伤、炎性细胞浸润等病理变化得到显著改善,病理评分显著降低,过氧化氢酶(catalase, CAT)、SOD 的活性增加;同时, MPO 活性和丙二醛含量显著降低;肺泡灌洗液中 TNF- α 、IL-1 β 水平显著下降;表明藏红花素在 LIRI 中的潜在保护作用。

综上,藏红花酸通过下调 *Tnfrsf10b* 基因抑制坏死性凋亡防治 LIRI;西红花及其提取物、山柰酚、槲皮素可通过激活 PPAR γ 受体、激活 PPAR γ /LXR α 信号通路、降低炎症因子 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 水平来防治 ALI;藏红花素可通过激活 Nrf2/HO-1 通路、抑制 NF- κ B 活化来减轻 LIRI。

2.4 哮喘

哮喘在中医学上属于“哮病”“喘证”的范畴,哮喘以痰伏于肺,肺失宣发肃降为主要病机,治疗以补脾益肺、化痰活血和温肾纳气为主^[43]。哮喘是一种以呼吸急促和胸闷为主要特征的、慢性反复发作的气道疾病。在严重的情况下,哮喘发作可能导致死亡。严重哮喘发作可致死,临床一线治疗药物(如皮质类固醇和支气管扩张剂)对超过半数患者无效^[44]。

研究表明,西红花对平滑肌(包括呼吸系统的平滑肌)有松弛作用^[45]。进一步研究发现,西红花及其活性成分具有解痉和支气管扩张的潜力,有助于缓解呼吸痉挛并改善肺功能^[13,46]。表明西红花可能为哮喘的辅助治疗提供一种新的思路。

一氧化氮是由 iNOS 在哺乳动物气道内源性产生的,可调节人类哮喘的多种病理过程,包括气道及血管平滑肌张力及炎症反应。哮喘患者在气道上皮细胞中 iNOS 的表达增加,在呼气中一氧化氮水平增加^[47]。Bukhari 等^[8]通过构建哮喘小鼠模型研究

了西红花及其主要成分在支气管上皮细胞中的抗氧化潜力。通过多种细胞因子的组合诱导细胞应激,导致一氧化氮的生成增加,及 iNOS 水平、过氧亚硝酸根离子生成和细胞色素 C 释放的上调。研究表明,藏红花醛具有显著的抗炎作用,其特点是减轻气道高反应性、气道细胞浸润及上皮细胞损伤。对这些过敏性炎症小鼠进行西红花预处理后,气道高反应性和气道细胞浸润显著降低,同时藏红花醛还减少了肺部 iNOS 的产生、支气管上皮细胞凋亡及辅助型 T 细胞 2 (T helper type 2 cell, Th2) 细胞因子的释放。

Yosri 等^[48]研究发现藏红花素显著缓解了卵白蛋白 (ovalbumin, OVA) 诱导的过敏性哮喘相关炎症及氧化应激的生物标志物变化。研究表明,藏红花素对过敏性哮喘的进展具有显著的保护作用,这一作用可能与其调控炎症因子表达和恢复氧化剂/抗氧化剂稳态密切相关。Kianmehr 等^[49]研究发现西红花及其花瓣黄酮类山柰酚分别通过刺激或阻断 β -肾上腺素受体和毒蕈碱受体松弛气管平滑肌,对支气管哮喘显示出相对有效的治疗作用。此外,西红花和山柰酚还可以减少呼吸系统中一氧化氮、炎症因子和趋化因子的产生。Xiong 等^[50]研究发现藏红花素显著抑制气道炎症和高反应性,同时减少肺嗜酸性粒细胞过氧化物酶和血清 OVA 特异性免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE) 的含量,并抑制肺组织中嗜酸性粒细胞趋化因子的表达。这些结果表明,藏红花素可抑制小鼠模型中的气道炎症和高反应性,有望成为治疗哮喘的候选药物。

Lernimitphun 等^[51]研究发现,藏红花醛通过抑制肥大细胞的活化及被动全身性过敏反应可减轻 OVA 诱导的哮喘,其机制可能与抑制 MAPK 和 NF- κ B 信号通路相关。Ghobadi 等^[52]对卵白蛋白诱导哮喘动物模型中关于西红花及其成分的研究进行荟萃分析,结果表明,西红花及其活性成分在降低总白细胞、嗜酸性粒细胞、淋巴细胞和单核细胞计数方面具有显著作用。此外,西红花还显著降低 IL-4、IL-5、IL-13、IgE、组胺、内皮素、一氧化氮和亚硝酸盐的水平。研究还发现,西红花能够提高半数有效浓度阈值并降低最大反应率。荟萃分析提示,西红花及其成分通过抗炎、抗氧化机制及调节内质网应激标记物、降低芳香烃受体及炎症介质,显著改善支气管哮喘症状。

调节性 T 细胞 (T regulatory cells, Treg) 在抑制有害免疫反应、减轻炎症及维持气道高反应性相关的外周免疫耐受中起重要作用。Treg 细胞的特征是表达叉头框转录因子 P3 (forkhead box protein P3, FoxP3), FoxP3 对 Treg 分化至关重要。研究表明,藏红花素可通过 TNF- α 诱导的蛋白 2 (TNF- α -induced protein 2, TIPE2) 激活 Treg 细胞,减缓哮喘发作,并揭示 TIPE2 与 FoxP3 之间未被识别的新信号通路。该信号通路对通过调节 Treg 细胞缓解哮喘严重程度,特别是藏红花素治疗后的哮喘进展具有重要意义^[53]。Ding 等^[54]研究进一步证实, TIPE2 位于 FoxP3 的上游,并调控 FoxP3 表达影响 Treg 细胞功能,从而缓解 OVA 诱导的哮喘严重程度。这表明, TIPE2 通过调控 FoxP3 影响 Treg 功能,但其具体作用机制仍需进一步研究。

综上,卵清蛋白鼻腔滴注是哮喘模型常用的造模方法。藏红花素、藏红花醛和山柰酚可通过减轻上皮细胞损伤、抑制气道炎症和高反应性、松弛气管平滑肌、抑制 MAPK 和 NF- κ B 通路、激活 Treg 细胞等来改善哮喘。

2.5 PH

PH 是一种与严重发病率和死亡率相关的血管疾病,其特征是肺血管重塑和细胞外基质沉积^[55]。PH 临床上常表现为乏力、胸闷、咳喘、咯血等,可归属中医“肺胀”“咳嗽”“喘证”“水气”等范畴^[56]。

盛艳玲等^[57]发现西红花苷可显著改善野百合碱诱导的大鼠 PH,其机制可能与增强抗氧化能力有关:西红花苷治疗组的 GSH 合成水平及抗氧化酶 (CAT、SOD) 活性均显著高于多环芳烃组,表明该成分能通过减轻氧化应激缓解肺损伤。Deng 等^[58]对缺氧诱导的 PH 小鼠肺组织进行了转录组测序,研究发现藏红花素是一种天然的基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 抑制剂,被发现可以减少炎症,降低 MMP 水平,增加基质金属蛋白酶组织抑制剂 1 (tissue inhibitor of metalloproteinases 1, TIMP1) 表达水平,并减轻小鼠缺氧诱导的 PH。此外,藏红花素可抑制 TGF- β 1 诱导的成纤维细胞活化,并通过抑制 TGF- β 1/Smad3 信号通路来调节肺动脉成纤维细胞 MMP2/TIMP1 平衡。这提示藏红花素通过抑制 TGF- β 1/Smad3 信号通路诱导的肌成纤维细胞活化来减轻小鼠缺氧诱导的 MMP。

综上,藏红花苷可以通过减轻氧化应激对单百

合碱诱导的 PH; 藏红花素可以通过降低 MMP 水平、抑制 TGF- β 1/Smad3 信号通路来减轻小鼠缺氧诱导的 MMP。

2.6 非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC)

NSCLC 构成了所有肺癌病例的约 85%, 是最常见的肺癌类型。NSCLC 包括肺腺癌、鳞状细胞癌和大细胞癌等亚型。肺癌属于中医“肺积”“息贲”和“积聚”等范畴,“痰”“瘀”“虚”是肺癌的主要致病因素^[59]。传统癌症治疗方法如手术、放射性治疗和化疗虽有效,但这些疗法常会严重影响患者的生活质量。近年来,除传统化疗外,化学预防和癌症治疗的新方向逐渐发展,其中包括利用中药恢复体内稳态,并抑制肿瘤的发生、发展和转移^[60]。随着研究的深入,大量研究者对西红花的抗肿瘤效应进行了广泛探讨,并证实其具有显著的抗肿瘤作用及明确的作用机制^[61]。

2.6.1 诱导细胞周期停滞 细胞周期是细胞分裂和增殖的基础,主要分为 G₁ 期(生长准备期)、S 期(DNA 合成期)、G₂ 期(合成后准备期)和 M 期(有丝分裂期)。癌细胞由于生长控制的丧失,表现出无限增殖的特性。研究表明,任何能够诱导细胞周期停滞的化合物都可能成为抑制癌症进展的潜在治疗手段^[62]。人肺癌 A549 细胞是肺癌中最常见和研究最广泛的细胞系。A549 细胞起源于人肺泡细胞癌,具有肺泡 II 型细胞的形态学和生化特征。各种细胞实验选择 A549 细胞,是因为 A549 细胞具有肺泡细胞的多种分化特征^[63]。如 Chen 等^[64]研究发现,藏红花苷可通过调节 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 表达,阻滞 A549 细胞和人肺腺癌细胞 SPC-A1 细胞的 G₀/G₁ 期,并显著增强细胞凋亡。

2.6.2 诱导细胞凋亡 细胞凋亡是通过高度调控机制去除异常或有缺陷细胞的重要生理过程。在肺癌治疗中,诱导细胞凋亡是关键机制之一^[65]。Liu 等^[66]研究显示,浙江西红花提取物可通过激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cystein-aspartate protease-3, Caspase-3)、Caspase-8 及 Caspase-9,进而调控磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路,在体外实验中该提取物抑制 A549 和小细胞肺癌 H446 细胞的增殖,且呈剂量和时间相

关性。

PI3K/Akt 信号通路是多种癌症的关键信号通路,对细胞存活、生长、转移、代谢、血管生成具有广泛的调控作用^[67]。Ko 等^[68]研究发现没食子酸通过抑制 p-Akt 和上调 Caspase-3 的表达,在 A549 异种移植模型中显著抑制肿瘤生长,表明没食子酸是一种潜在的 NSCLC 治疗剂。

自噬是细胞内分解代谢的一个过程,通过自噬体将错误折叠的蛋白质、受损或老化的细胞器、多余胞质组分等递送给溶酶体进行降解,该过程对于维持细胞稳态和活力至关重要^[69]。Guo 等^[70]研究表明槲皮素可呈剂量相关性抑制 A549 细胞和人非小细胞肺癌 H1299 细胞活力,并诱导线粒体依赖性细胞凋亡。此外,槲皮素能够促进自噬相关蛋白微管相关蛋白 1 轻链 3-II (microtubule-associated protein 1 light chain 3-II, LC3-II) 和 Beclin-1 的表达,同时抑制 p62 的表达。进一步通过沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 抑制剂 EX527 和 SIRT1 的小分子干扰 RNA 敲除实验发现,槲皮素诱导的自噬及其促凋亡作用明显减弱。表明槲皮素通过 SIRT1/腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) 信号通路诱导的自噬促进 A549 和 H1299 细胞凋亡。

Zhou 等^[71]研究进一步揭示,槲皮素可直接与 SIRT5 结合,并通过调节 SIRT5 与 PI3K 的相互作用,抑制 PI3K/Akt 信号通路的磷酸化。该机制通过抑制 NSCLC 中的同源重组和非同源末端连接这 2 种 DNA 修复过程,进而有效诱导细胞发生凋亡。Samarghandian 等^[72]研究了西红花乙醇提取物对人类癌肺泡基底上皮细胞和小鼠成纤维 L929 细胞的抗增殖和细胞毒性作用。结果显示,西红花乙醇提取物对恶性肿瘤细胞的杀伤作用呈时间和剂量相关性。经过 24、48 h 的处理,提取物对肺癌细胞的半数抑制浓度值分别为 1 500 和 565 μ g/mL,但不同浓度的提取物对 L929 细胞的存活率无显著影响。此外,西红花提取物处理的人乳腺癌 MCF7 细胞的形态学变化进一步证实了 MTT 测定结果。研究表明,较高浓度的西红花提取物对非恶性细胞是安全的,但其对肺癌细胞具有显著的促凋亡作用,显示出作为肺癌潜在化疗药物的可能性。

2.6.3 抑制癌细胞增殖 西红花在低浓度下展现出选择性抑制癌细胞增殖的特性,而对正常细胞几乎无毒性^[73-74]。研究发现,藏红花酸可通过抑制增

殖细胞和糖蛋白的合成,阻止暴露于致癌物的动物模型中肿瘤的发生^[75]。张珞^[76]研究表明,藏红花素对肺腺癌细胞的增殖具有显著抑制作用,其机制是通过诱导细胞周期阻滞在 G₀/G₁ 期,进而增加肺腺癌细胞的凋亡。此外,藏红花素还可增强肺腺癌细胞的化疗敏感性,这一分子机制主要是通过抑癌基因 p53 的表达上调及癌基因 Bcl-2 的表达下调来实现的。Aung 等^[77]研究发现藏红花素是西红花的主要成分,可显著抑制 NSCLC 细胞增殖。并且值得注意的是,藏红花素在抑制恶性细胞增殖的浓度下,对正常细胞的生长无显著影响。

Abdullaev 等^[78]研究发现,与正常人胚肺 WI-38 细胞相比,西红花对肺癌细胞,包括 A549 细胞和人肺成纤维 VA-13 细胞,表现出更强的抑制作用。尽管藏红花酸对集落形成无显著影响,但其通过调节细胞内 DNA/RNA 及蛋白质的合成,对 A549 和 VA-13 细胞展现出显著的细胞生长抑制作用。

表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 是一种受体酪氨酸激酶,通常与癌症进展和不良预后密切相关,抑制 EGFR 的酪氨酸激酶活性被认为是一种极具潜力的癌症治疗策略^[79]。Wang 等^[80]研究发现没食子酸对 NSCLC 具有显著的抑制作用。没食子酸通过抑制 EGFR 的活化,减少共激活因子相关蛋白 1 (coactivator-associated arginine methyltransferase 1, CARM1)/激素受体介导的蛋白 1 (proline-, glutamic acid-, and leucine-rich protein 1, PELP1) 复合物的形成,从而抑制 NSCLC 细胞的增殖并促进其凋亡。进一步的动物实验证实了没食子酸在体内对肿瘤生长的显著抑制作用。研究表明,没食子酸能够抑制 EGFR 活化及抑制 CARM1 与 PELP1 的结合,可能成为预防和治疗 NSCLC 进展的新型策略。

2.6.4 改善化疗药物的耐药性 化疗是治疗恶性肿瘤的常规手段,但由于癌细胞易于产生化疗耐药性,常导致疗效下降甚至治疗失败^[81]。联合化疗通过同时使用 2 种或多种化疗药物,不仅可以减少耐药性的发生,还能更有效地控制和治疗癌症^[82]。

研究表明抗肿瘤药物的遗传毒性限制了其抗癌效果,为探究西红花对抗癌药物(如丝裂霉素 C、环磷酰胺和顺铂)遗传毒性的保护作用,在小鼠给予化疗药物前 ig 西红花,可以抑制抗癌药物诱导的细胞 DNA 损伤。表明西红花可作为抗氧化剂和抗基因毒性剂,并可能用作化疗药物的佐剂^[83]。

Mokhtari 等^[84]研究发现西红花提取物作为一种天然抗癌物质,与顺铂联合使用可增强顺铂的细胞毒性,同时减少其不良反应。此外,藏红花苷能够提高 A549 和 SPC-A1 细胞对顺铂和培美曲塞的敏感性,进一步验证了其在改善化疗药物耐药性方面的潜力^[64]。

2.6.5 调节肿瘤免疫 免疫系统在癌症等慢性疾病的发生和预防中发挥着关键作用。近年来,西红花及其活性成分的免疫调节作用逐渐受到关注。免疫调节理论强调,保持 Th1 和 Th2 的平衡是确保免疫系统处于稳态的关键要素。研究表明,西红花提取物对免疫系统 Th1 和 Th2 分支具有调节作用。口服西红花后,CD19⁺B 和 IL-4 细胞因子水平显著升高,而 Th1 型细胞因子(如 IL-2 和 γ 干扰素)未见显著变化,提示西红花可能通过选择性上调 Th2 应答发挥免疫调节作用^[85]。此外,李诗颖等^[86]研究发现西红花提取物能够提高肺腺癌免疫微环境中 CD4⁺T 和 CD8⁺T 的比例,增强免疫治疗的抗肿瘤效果,从而抑制肺癌的进展,表明其在肿瘤免疫调节中的潜在应用价值。

2.6.6 抑制癌细胞转移 侵袭和转移作为癌症致死的主要原因,涉及肿瘤细胞经由淋巴或血液循环扩散至远处组织或器官^[87]。上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)作为上皮细胞间的一个重要生物学过程,通过改变细胞间的黏附方式,影响细胞的增殖和分化特性,与胚胎发育、组织修复和癌症进展密切相关^[88],因此阻断 EMT 过程被视为控制肿瘤侵袭与转移的关键环节。

Jo 等^[89]研究表明,在 A549 细胞中,山柰酚通过恢复 E-钙黏蛋白的表达,抑制间充质标志物的上调及 TGF- β 1 诱导的 EMT 增强的细胞迁移。此外,山柰酚可选择性下调 Smad3 连接区 Thr179 位点的磷酸化,而非 Ser204、Ser208 和 Ser213 位点的磷酸化,从而抑制 TGF- β 1 诱导的 EMT 和细胞迁移。机制研究表明,Akt1 是 TGF- β 1 诱导 EMT 和细胞迁移的关键分子,并通过直接磷酸化 Smad3Thr179 实现其功能,而山柰酚可完全消除 Akt1 的磷酸化作用。这些发现为山柰酚能够抑制 Akt1 介导的 Smad3Thr179 磷酸化过程,进而抑制 TGF- β 1 诱导的 EMT 及肺癌细胞迁移提供了分子层面的机制证据。

综上,西红花活性成分抗 NSCLC 的机制主要是诱导细胞周期停滞、诱导细胞凋亡、抑制癌细胞

增殖、改善化疗药物的耐药性（环磷酰胺和顺铂）、调节肿瘤免疫、抑制癌细胞转移等。研究西红花活性成分抗肺癌的体外实验以 A549 细胞居多，还包

括 SPC-A1、VA-13、H446 细胞等。西红花活性成分抗肺癌的信号通路包括 PI3K/Akt、SIRT1/AMPK 等（图 1）。

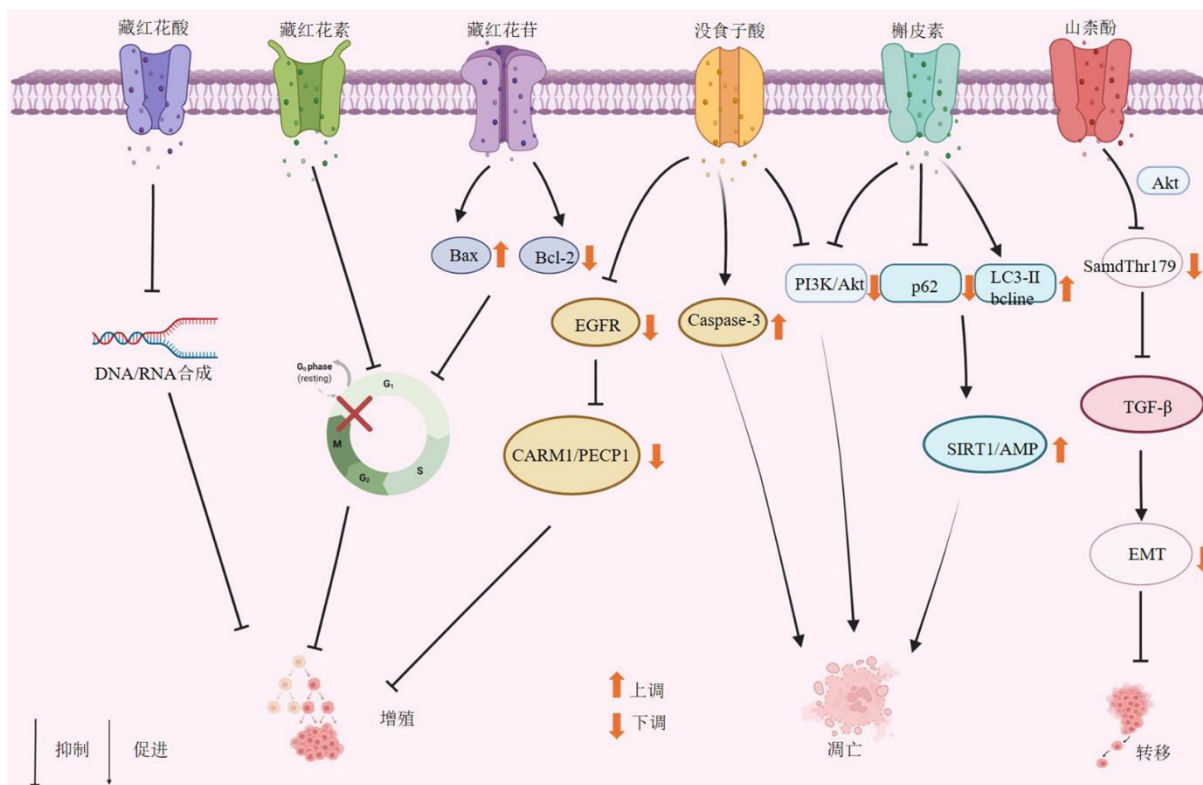


图 1 西红花活性成分治疗肺癌作用机制

Fig. 1 Mechanism of action of active ingredients of *Croci Stigma* in treatment of lung cancer

3 结语与展望

西红花作为中药材来源于其干燥柱头，因产量有限且采摘过程耗时费力，导致其资源较为稀缺。尽管当前对西红花的药理作用研究颇为丰富，然而其在产品开发和临床应用方面的进展相对有限。有文献提出在以往治疗方法的基础上加用西红花喷剂会提高变应性鼻炎的疗效^[90]，推测西红花喷剂联合指南推荐一线治疗药物同样可以在临床上用于哮喘，需要更多临床观察来进一步证实。西红花制剂在临床抗肿瘤通常扮演辅助药物的角色，旨在增强患者的机体免疫功能，并有效缓解化疗所引发的不良反应等症状，其制剂形式主要体现为胶囊、颗粒等传统剂型。有文献提出西红花浸液对褥疮有显著的治疗效果^[91]，猜测西红花油剂是否能通过皮肤吸收的方式来减轻癌症患者的疼痛感，但尚需有效的临床研究支撑。未来的研究方向应着重于开发多样化的西红花剂型，包括但不限于油剂、中药穴位贴敷和利用药物载体系统，值得注意的是使用药物

载体，不仅可减轻药物在首次通过肝脏时（即首过效应）的损失，还可显著提升药物的吸收效率，进而通过增强药物的稳定性和实现靶向输送以增强治疗效果。

目前，关于西红花在肺系疾病治疗中的安全性评估研究相对匮乏，在一定程度上限制了其临床应用的可信度和推广。然而，在治疗其他疾病领域，西红花的安全性已得到了一定程度的研究和验证。如在抑郁症、心血管疾病及代谢综合征等的临床试验中，西红花提取物在推荐剂量范围内表现出良好的安全性和耐受性，常见的不良反应轻微且短暂，主要包括头晕、口干和胃肠道不适等。西红花天然提取物以其较高的安全性和对产后女性无不良影响的特性而备受青睐，不仅可有效缓解焦虑、紧张、抑郁等情绪，还对改善睡眠障碍具有显著疗效^[92]。在健康成年志愿者中开展的随机双盲对照研究证实，口服西红花素具有良好短期安全性与耐受性。且在整个实验过程中没有发现重大不良事件^[93]。尽

管如此,这些研究结果并不能直接外推至肺系疾病的治疗中,因为不同疾病的病理生理机制和药物代谢环境可能存在显著差异。因此,针对肺系疾病,未来需要开展更多设计严谨的临床研究,系统评估西红花在不同剂量、给药途径及疗程下的安全性,特别是其对呼吸系统、肝肾功能及免疫系统的潜在影响,为西红花在肺系疾病治疗中的合理应用提供科学依据。

总而言之,西红花在防治肺系疾病方面具有广阔的应用前景,目前,关于西红花在肺系疾病治疗中的临床应用研究仍较为有限。现有文献多集中于其抗炎、抗氧化及抗纤维化等药理作用的基础研究,而针对特定肺系疾病的临床疗效及安全性的系统评估尚显不足。尽管初步研究表明西红花提取物可能对哮喘、PF 和肺癌等疾病具有潜在的治疗价值,但这些发现多来自体外实验或动物模型,缺乏大规模、多中心的随机对照临床试验数据支持,尤其缺乏临床随机对照研究,及针对其治疗肺系疾病疗效差异的对照研究。此外,西红花的作用机制、最佳给药方案及长期使用的安全性等问题仍有待进一步阐明。因此,未来有必要开展更多高质量的临床研究,以全面评估西红花在肺系疾病治疗中的应用前景,为其临床转化提供可靠的循证医学依据。开展更多前瞻性对照研究或随机对照研究,以验证西红花的远期疗效显得尤为重要。未来的研究应当着重于探索西红花新型制剂的研发,深入挖掘其非柱头部位的药用价值,探索将西红花与现有治疗癌症的方法如放、化疗联合应用,及优化西红花药材的炮制工艺与剂型改进等关键领域,为肺系疾病以及肿瘤的预防与治疗提供更多元化的中医药治疗策略,从而加速中医药现代化的步伐。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王少贤,陈紫薇,冯佩诗,等. 西红花抗抑郁和保肝作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(21): 7530-7538.
- [2] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 134.
- [3] 郑优优,陈莹,许琦伟,等. 番红花的化学成分及其药理作用研究进展 [J]. 植物生理学报, 2024, 60(1): 20-34.
- [4] 李诗雨,高蕊. 藏红花药理作用研究进展 [J]. 西部中医药, 2023, 36(12): 137-141.
- [5] 贾岩,杨慧科,宿菲,等. 藏红花活性成分抗肿瘤作用及其机制研究进展 [J/OL]. 解剖科学进展, [2024-01-12]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1347.Q.20240111.1355.008.html>.
- [6] 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.
- [7] 陈天翱,陈封政. 西红花中苦藏花素的分离及抑菌研究 [J]. 生物化工, 2018, 4(5): 8-10.
- [8] Bukhari S I, Pattnaik B, Rayees S, et al. Safranal of *Crocus sativus* L. inhibits inducible nitric oxide synthase and attenuates asthma in a mouse model of asthma [J]. *Phytother Res*, 2015, 29(4): 617-627.
- [9] 刘冬冬,屈宝泽,李今朝. 西红花苷对巨噬细胞泡沫化中炎症和脂质代谢的影响 [J]. 中成药, 2020, 42(7): 1899-1902.
- [10] Khoshandam A, Razavi B M, Hosseinzadeh H. Interaction of saffron and its constituents with Nrf2 signaling pathway: A review [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2022, 25(7): 789-798.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Mehrzadi S, Hosseini P, Mehrabani M, et al. Attenuation of bleomycin-induced pulmonary fibrosis in wistar rats by combination treatment of two natural phenolic compounds: Quercetin and gallic acid [J]. *Nutr Cancer*, 2021, 73(10): 2039-2049.
- [14] 张春梅,胡利容,郑建伟,等. 没食子酸对急性呼吸衰竭大鼠的治疗作用及机制 [J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(12): 2876-2882.
- [15] Larki-Harchegani A, Fayazbakhsh F, Nourian A, et al. Chlorogenic acid protective effects on paraquat-induced pulmonary oxidative damage and fibrosis in rats [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2023, 37(7): e23352.
- [16] Sun C T, Nile S H, Zhang Y T, et al. Novel insight into utilization of flavonoid glycosides and biological properties of saffron (*Crocus sativus* L.) flower byproducts [J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68(39): 10685-10696.
- [17] 童应鹏. 中药西红花烘干工艺及有效成分的提取工艺和网络药理学研究 [D]. 杭州: 浙江工业大学, 2015.
- [18] 刘克杰,谢国勇,金书屹,等. 基于网络药理学研究西红花抗炎作用的分子机制 [J]. 中国野生植物资源, 2020, 39(6): 17-22.
- [19] 张楠,高珊. 药食同源物质西红花及其主要活性成分的健康危害评估 [J]. 毒理学杂志, 2021, 35(4): 274-279.

- [20] 马定财, 王哲, 王毛毛, 等. 莪术防治肺部疾病的研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(17): 6040-6050.
- [21] 韩继成, 杨春辉. 中医药基于“扶正宣肺”治则抗病毒性肺炎作用研究 [J]. 中医药临床杂志, 2024, 36(2): 377-381.
- [22] Zeinali M, Zirak M R, Rezaee S A, *et al.* Immunoregulatory and anti-inflammatory properties of *Crocus sativus* (Saffron) and its main active constituents: A review [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2019, 22(4): 334-344.
- [23] 吕明锐, 王倩然, 杨升东, 等. 藏红花及其组分抑制炎症因子表达的研究进展 [J]. 重庆医学, 2017, 46(13): 1850-1853.
- [24] 刘冬涵, 钟宛凌, 竺楹银, 等. 藏药治疗新型冠状病毒肺炎高频药物的药理作用研究进展 [J]. 中成药, 2022, 44(7): 2249-2256.
- [25] 董丽君, 周波, 杨翠玲, 等. 基于 MAPK/NF- κ B 通路探究藏红花素对幼年小鼠肺炎模型的治疗作用及分子机制 [J]. 天津中医药, 2023, 40(12): 1609-1614.
- [26] Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, *et al.* Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 205(9): e18-e47.
- [27] 申一鸣, 邵冰, 蒋华, 等. 基于“疫病瘥后”论治“新冠后症状”经验荟萃 [J]. 实用中医内科杂志, 2024, 38(12): 45-48.
- [28] Zaghoul M S, Said E, Suddek G M, *et al.* Crocin attenuates lung inflammation and pulmonary vascular dysfunction in a rat model of bleomycin-induced pulmonary fibrosis [J]. *Life Sci*, 2019, 235: 116794.
- [29] 董雅莲, 王德海. 藏红花素对肺纤维化的治疗作用 [J]. 毒理学杂志, 2020, 34(4): 315-320.
- [30] Geng F, Zhao L, Cai Y H, *et al.* Quercetin alleviates pulmonary fibrosis in silicotic mice by inhibiting macrophage transition and TGF- β -Smad2/3 pathway [J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2023, 45(4): 3087-3101.
- [31] Zhang X X, Xie Y Z, Cai Y, *et al.* RNA-seq analysis and *in vivo* experiments identified the protective effect of kaempferol on idiopathic pulmonary fibrosis by regulating the PPAR γ /TNC signaling pathway to reduce ECM deposition [J]. *Food Funct*, 2024, 15(24): 12193-12209.
- [32] Hanania A N, Mainwaring W, Ghebre Y T, *et al.* Radiation-induced lung injury: Assessment and management [J]. *Chest*, 2019, 156(1): 150-162.
- [33] 方庆亮, 朱明, 王蕾, 等. 养阴清肺汤治疗肺癌放疗并发放射性肺损伤患者的疗效及对其转化生长因子- β 1 和白细胞介素-6 水平的影响 [J]. 世界中西医结合杂志, 2024, 19(9): 1796-1800.
- [34] Teng S S, Hao J, Bi H, *et al.* The protection of crocin against ulcerative colitis and colorectal cancer via suppression of NF- κ B-mediated inflammation [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 639458.
- [35] Dhlamini Q, Wang W, Feng G F, *et al.* FGF1 alleviates LPS-induced acute lung injury via suppression of inflammation and oxidative stress [J]. *Mol Med*, 2022, 28(1): 73.
- [36] 卢悦, 张平平, 王东强, 等. 急性肺损伤中医病因病机的探讨 [J]. 中国中医急症, 2020, 29(2): 280-282.
- [37] Dinis-Oliveira R J, Duarte J A, Sánchez-Navarro A, *et al.* Paraquat poisonings: Mechanisms of lung toxicity, clinical features, and treatment [J]. *Crit Rev Toxicol*, 2008, 38(1): 13-71.
- [38] Memarzia A, Beigoli S, Eshaghi Ghalibaf M H, *et al.* The preventive effectiveness of *Crocus sativus* extract in treating lung injuries caused by inhaled paraquat in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 337: 118767.
- [39] Rabha D J, Singh T U, Rungsung S, *et al.* Kaempferol attenuates acute lung injury in caecal ligation and puncture model of sepsis in mice [J]. *Exp Lung Res*, 2018, 44(2): 63-78.
- [40] 杨昊若, 樊茂蓉, 杨斌. 基于 PPAR γ /LXR- α 信号通路探讨槲皮素对急性肺损伤肺泡巨噬细胞胞葬功能影响机制 [J]. 现代中西医结合杂志, 2024, 33(2): 147-154.
- [41] Laubach V E, Sharma A K. Mechanisms of lung ischemia-reperfusion injury [J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2016, 21(3): 246-252.
- [42] 石俊杰, 宁改丽, 石一民. 藏红花素通过 Nrf2/HO-1 通路减轻大鼠肺缺血再灌注损伤的实验研究 [J]. 中国中医急症, 2022, 31(7): 1170-1173.
- [43] 段亚辉, 秦雪梅, 李震宇. 中药干预哮喘的作用机制及调控信号通路研究进展 [J]. 中草药, 2019, 50(15): 3700-3706.
- [44] Partridge M R, van der Molen T, Myrseth S E, *et al.* Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: The INSPIRE study [J]. *BMC Pulm Med*, 2006, 6: 13.
- [45] Byrami G, Boskabady M H, Jalali S, *et al.* The effect of the extract of *Crocus sativus* on tracheal responsiveness and plasma levels of IL-4, IFN- γ , total NO and nitrite in ovalbumin sensitized Guinea-pigs [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 147(2): 530-535.
- [46] Zilae M, Hosseini S A, Jafarirad S, *et al.* An evaluation of the effects of saffron supplementation on the asthma clinical symptoms and asthma severity in patients with mild and moderate persistent allergic asthma: A double-blind, randomized placebo-controlled trial [J]. *Respir Res*,

- 2019, 20(1): 39.
- [47] Batra J, Chatterjee R, Ghosh B. Inducible nitric oxide synthase (iNOS): Role in asthma pathogenesis [J]. *Indian J Biochem Biophys*, 2007, 44(5): 303-309.
- [48] Yosri H, Elkashef W F, Said E, *et al.* Crocin modulates IL-4/IL-13 signaling and ameliorates experimentally induced allergic airway asthma in a murine model [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 50: 305-312.
- [49] Kianmehr M, Khazdair M R. Possible therapeutic effects of *Crocus sativus* stigma and its petal flavonoid, kaempferol, on respiratory disorders [J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 1140-1149.
- [50] Xiong Y Y, Wang J S, 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): 236-243.
- [51] Lertnimitphun P, Zhang W H, Fu W W, *et al.* Safranal alleviated OVA-induced asthma model and inhibits mast cell activation [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 585595.
- [52] Ghobadi H, Aslani F, Boskabady M H, *et al.* Saffron (*Crocus sativus*) and its constituents in ovalbumin-induced asthma model: A preclinical systematic review and meta-analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1436295.
- [53] 蒋丽娜, 张红, 翟嘉怡, 等. TIPE2 及其在炎症相关疾病中的作用 [J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(19): 2410-2413.
- [54] Ding J R, Su J H, Zhang L, *et al.* Crocetin activates FoxP3 through TIPE2 in asthma-associated Treg cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 37(6): 2425-2433.
- [55] Umar S, Cunningham C M, Itoh Y, *et al.* The Y chromosome plays a protective role in experimental hypoxic pulmonary hypertension [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 197(7): 952-955.
- [56] 刘洋. 苓桂术甘汤联合福辛普利对伴有肺动脉高压的慢性肺原性心脏病患者右心室肥厚、NT-proBNP、ET-1 的影响 [J]. 河北中医药学报, 2019, 34(4): 45-48.
- [57] 盛艳玲, 宫小微, 李志娟, 等. 藏红花素缓解野百合碱诱导动脉型肺动脉高压大鼠右心室损伤的机制研究 [J]. 中国病理生理杂志, 2024, 40(2): 221-229.
- [58] Deng J, Wei R Q, Zhang W M, *et al.* Crocin's role in modulating MMP2/TIMP1 and mitigating hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 12716.
- [59] 陈滨海, 张光霁. 肺癌的“痰毒瘀”微观模型初探 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(1): 50-54.
- [60] 王军徽, 肖萌, 马功贤, 等. 非小细胞肺癌中医药治疗研究进展 [J]. 陕西中医, 2023, 44(11): 1663-1665.
- [61] 次旦拉姆, 明吉措姆. 藏药藏红花抗肿瘤疾病的研究进展 [J]. 中国民族医药杂志, 2023, 29(1): 71-73.
- [62] Lin A B, McNeely S C, Beckmann R P. Achieving precision death with cell-cycle inhibitors that target DNA replication and repair [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(13): 3232-3240.
- [63] Shapiro D L, Nardone L L, Rooney S A, *et al.* Phospholipid biosynthesis and secretion by a cell line (A549) which resembles type II alveolar epithelial cells [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1978, 530(2): 197-207.
- [64] Chen S S, Zhao S, Wang X X, *et al.* Crocin inhibits cell proliferation and enhances cisplatin and pemetrexed chemosensitivity in lung cancer cells [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2015, 4(6): 775-783.
- [65] Carneiro B A, El-Deiry W S. Targeting apoptosis in cancer therapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(7): 395-417.
- [66] Liu D D, Ye Y L, Zhang J, *et al.* Distinct pro-apoptotic properties of Zhejiang saffron against human lung cancer via a Caspase-8-9-3 cascade [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(15): 6075-6080.
- [67] He Y, Sun M M, Zhang G G, *et al.* Targeting PI3K/Akt signal transduction for cancer therapy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6: 425.
- [68] Ko E B, Jang Y G, Kim C W, *et al.* Gallic acid hindered lung cancer progression by inducing cell cycle arrest and apoptosis in A549 lung cancer cells via PI3K/Akt pathway [J]. *Biomol Ther*, 2022, 30(2): 151-161.
- [69] Onorati A V, Dyczynski M, Ojha R, *et al.* Targeting autophagy in cancer [J]. *Cancer*, 2018, 124(16): 3307-3318.
- [70] Guo H J, Ding H, Tang X, *et al.* Quercetin induces pro-apoptotic autophagy via SIRT1/AMPK signaling pathway in human lung cancer cell lines A549 and H1299 *in vitro* [J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12(9): 1415-1422.
- [71] Zhou B C, Yang Y, Pang X M, *et al.* Quercetin inhibits DNA damage responses to induce apoptosis via SIRT5/PI3K/Akt pathway in non-small cell lung cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165: 115071.
- [72] Samarghandian S, Boskabady M H, Davoodi S. Use of *in vitro* assays to assess the potential antiproliferative and cytotoxic effects of saffron (*Crocus sativus* L.) in human lung cancer cell line [J]. *Pharmacogn Mag*, 2010, 6(24): 309-314.
- [73] Schmidt M, Betti G, Hensel A. Saffron in phytotherapy: Pharmacology and clinical uses [J]. *Wien Med Wochenschr*, 2007, 157(13/14): 315-319.
- [74] Abdullaev F. *Crocus sativus* against cancer [J]. *Arch Med Res*, 2003, 34(4): 354.
- [75] Magesh V, DurgaBhavani K, Senthilnathan P, *et al.* *In vivo*

- protective effect of crocetin on benzo(a)Pyrene-induced lung cancer in Swiss albino mice [J]. *Phytother Res*, 2009, 23(4): 533-539.
- [76] 张璐. 藏红花素逆转人肺腺癌细胞 A549 恶性生物表型的分子机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2012.
- [77] 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.
- [78] Abdullaev F I, Frenkel G D. The effect of saffron on intracellular DNA, RNA and protein synthesis in malignant and non-malignant human cells [J]. *Biofactors*, 1992, 4(1):43-45.
- [79] Talukdar S, Emdad L, Das S K, *et al.* EGFR: An essential receptor tyrosine kinase-regulator of cancer stem cells [J]. *Adv Cancer Res*, 2020, 147: 161-188.
- [80] Wang D, Bao B. Gallic acid impedes non-small cell lung cancer progression via suppression of EGFR-dependent CARM1-PELP1 complex [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 1583-1592.
- [81] Zraik I M, Heß-Busch Y. Management von nebenwirkungen der chemotherapie und deren langzeitfolgen [J]. *Der Urol*, 2021, 60(7): 862-871.
- [82] Pomeroy A E, Schmidt E V, Sorger P K, *et al.* Drug independence and the curability of cancer by combination chemotherapy [J]. *Trends Cancer*, 2022, 8(11): 915-929.
- [83] Premkumar K, Thirunavukkarasu C, Abraham S K, *et al.* Protective effect of saffron (*Crocus sativus* L.) aqueous extract against genetic damage induced by anti-tumor agents in mice [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2006, 25(2): 79-84.
- [84] Mokhtari Z, Seyedhashemi E, Eftekhari M, *et al.* Enhancement of cisplatin-induced apoptosis by saffron in human lung cancer cells [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2023, 79: 127229.
- [85] Bani S R, Pandey A, Agnihotri V K, *et al.* Selective Th2 upregulation by *Crocus sativus*: A nutraceutical spice [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2011, 2011: 639862.
- [86] 李诗颖, 李存雅, 张雪, 等. 西红花提取物调控免疫细胞, 提高程序性死亡受体-1 抑制剂治疗肺腺癌效果的实验研究 [J]. *上海医药*, 2024, 45(1): 3-11.
- [87] Lin Y X, Xu J X, Lan H Y. Tumor-associated macrophages in tumor metastasis: Biological roles and clinical therapeutic applications [J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 76.
- [88] Roy S, Sunkara R R, Parmar M Y, *et al.* EMT imparts cancer stemness and plasticity: New perspectives and therapeutic potential [J]. *Front Biosci*, 2021, 26(2): 238-265.
- [89] Jo E, Park S J, Choi Y S, *et al.* Kaempferol suppresses transforming growth factor- β 1-induced epithelial-to-mesenchymal transition and migration of A549 lung cancer cells by inhibiting Akt1-mediated phosphorylation of Smad3 at threonine-179 [J]. *Neoplasia*, 2015, 17(7): 525-537.
- [90] 肖璇, 徐小东, 格桑罗布, 等. 藏红花提取物鼻喷剂治疗中-重度持续性变应性鼻炎的临床疗效观察 [J]. *中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志*, 2024, 32(6): 417-422.
- [91] 益西卓玛. 藏红花治疗褥疮的疗效观察 [J]. *中国民族民间医药杂志*, 2006, 15(5): 268-269.
- [92] 郭少阳. 藏红花的功效及应用研究进展 [J]. *中国民族医药杂志*, 2023, 29(7): 79-80.
- [93] 孙妍. 藏红花素对顺铂致小鼠急性肝、肾损伤的保护作用及其机制研究 [D]. 青岛: 青岛大学, 2014.

[责任编辑 赵慧亮]